



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Tatouage et réaction sarcoïdique[☆]

Tattoo and sarcoidosis reaction

B. Dréno

Service de Dermato-Cancérologie, CHU de Nantes, Hôtel Dieu, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex 01, France

Reçu le 11 décembre 2019 ; accepté le 10 avril 2020
Disponible sur Internet le 21 avril 2020

MOTS CLÉS

Tatouage ;
Complications ;
Réaction
granulomateuse ;
Sarcoïdose

Résumé La pratique du tatouage se développe de plus en plus dans le monde entier. Les infections sont connues, mais les réactions inflammatoires chroniques ont souvent donné lieu à des manifestations cliniques variées. À côté des réactions allergiques, les réactions non allergiques prévalent dans les tatouages noirs et se manifestent sous la forme de lésions « papulo-nodulaires ». L'importance de la biopsie des lésions papulo-nodulaires pour confirmer le diagnostic doit être soulignée. Les nanoparticules de noir de carbone s'agglomèrent dans le derme avec le temps pour former des granulomes sarcoïdiques. Granulome à corps étranger lié au pigment et sarcoïdose sont souvent difficiles à distinguer. La couleur noire semble la plus fréquente. D'autres étiologies que le pigment sont évoquées, tel que le rôle d'un agent infectieux, mais à ce jour aucun n'a été identifié, un terrain génétique particulier, qu'il reste à définir. Des localisations systémiques étant possible, le bilan d'extension est important à réaliser. Le traitement est le même que la sarcoïdose classique. Certains médicaments favoriseraient le développement d'une sarcoïdose sur tatouage. Ils doivent donc être recherchés systématiquement. Il est aussi important à titre préventif, que les sujets et leur médecin traitant soient informés de ce risque potentiel lié à ces médicaments indiqués dans des pathologies graves spécifiques.

© 2020 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Tattoo;
Complications;

Summary The practice of tattoo is developing more and more all over the world. Infections are known, but chronic inflammatory reactions have often resulted in a variety of clinical manifestations. In addition to allergic reactions, non-allergic reactions prevail in black tattoos and manifest themselves as "papulonodular" lesions. The importance of biopsy of papulonodular lesions to confirm the diagnosis should be emphasized. Carbon black nanoparticles agglomerate in the dermis over time to form sarcoid granulomas. Pigment-bound foreign-body granuloma

[☆] Étant donné le contexte sanitaire épidémique lié au Covid-19 du mois de mars 2020, la présentation orale de cette communication en séance à l'Académie a été reportée.

Adresse e-mail : brigitte.dreno@atlanmed.fr

Granulomatous reactions;
Sarcoïdosis

and sarcoidosis are often difficult to distinguish. The black color seems to be the most common. Other aetiologies than pigment are evoked, such as the role of an infectious agent, but to date none has been identified, a particular genetic terrain remains to be defined. Systemic localizations being possible, the extension assessment is important to carry out. It is also important, as a preventive measure, that subjects and their treating physician be informed of the potential risk associated with these drugs indicated for specific serious pathologies.

© 2020 l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

La pratique du tatouage consiste en l'introduction de pigments minéraux ou végétaux sous l'épiderme afin de produire une coloration ou des dessins permanents sur la peau. L'organisme réagit à la présence de ce matériel étranger sous la forme d'une réaction inflammatoire visant à éliminer le matériel étranger. Ce processus dure toute la vie et peut être à l'origine de complications diverses dont des réactions d'hypersensibilité aux pigments de tatouage, qui peuvent survenir dans des délais très variables [1]. La popularité grandissante du tatouage auprès du grand public est associée à une augmentation importante du nombre de complications de type hypersensibilité, dont les plus fréquentes sont les réactions allergiques et au pigment rouge [2]. Une analyse bibliographique à l'aide de Google Trend a été effectuée dans le monde entier du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2018. Elle montre une augmentation de fréquence des démangeaisons, des nodules et des indurations sur les tatouages. Cependant, il est impossible de distinguer si cette hausse est liée à une réelle augmentation des effets secondaires ou à leur description plus fréquente notamment du fait des réseaux sociaux [3].

Histoire naturelle du tatouage

Chaque piqûre entraîne une rupture de la peau et des capillaires superficiels, qui peuvent être associés à un exsudat tissulaire pendant quelques heures. Les pigments sont déposés normalement dans l'épiderme réalisant un dessin net. La cicatrisation est habituellement complète en deux à trois semaines [4]. Durant le reste de la vie, le tatouage a des limites qui deviennent progressivement floues, avec des couleurs qui s'estompent. Ceci est dû à une phagocytose progressive des pigments par les macrophages. Certains migrent ensuite vers le système lymphatique et les ganglions locorégionaux, et d'autres persistent sur le site du tatouage se dispersant vers la périphérie du tatouage et sont responsables de l'apparente diffusion.

Cinétique histologique et immunologique normale

Les aiguilles induisent une inflammation épidermique avec un œdème dermique. Elles peuvent déposer du nickel et du chrome qui en se liant aux encres deviennent une nouvelle source d'allergie aux tatouages [5] (Schreiber, *Part fibre Toxicol*, 2019). Dans les 24 h qui suivent la réalisation

du tatouage, on note un afflux modéré de cellules inflammatoires. Les pigments de tatouage sont insolubles. Une très faible proportion de ces pigments est éliminée par les perforations induites par les aiguilles. Les macrophages phagocytent progressivement la majeure partie du pigment, puis migrent vers l'espace périvasculaire et lymphatique. Le pigment résiduel, responsable de la partie visible du tatouage, se localise dans les fibroblastes et les macrophages périvasculaires [6]. Beaucoup de ces macrophages migrent ensuite vers les ganglions de drainage locorégionaux [7] (Anna Baranska, et al., *J Exp Med* 2018). Des études récentes en microscopie confocale ont montré que les particules de pigments de tatouage ont une taille (1 à 3 microns) [8]. Le tatouage se modifie au cours de la vie sous l'effet d'une inflammation cutanée chronique dermique constituée d'une prolifération vasculaire capillaire et d'un infiltrat cellulaire mixte avec des macrophages et des lymphocytes T. Les pigments sont ainsi progressivement détruits avec formation d'une fibrose modérée du derme papillaire. Les réactions d'hypersensibilité aux tatouages surviennent dans des délais très variables entre quelques heures et plus de 40 ans plus tard. Les signes cliniques peuvent être :

- non spécifiques : prurit isolé, éruption eczématiforme, prurigo ;
- spécifiques : réactions lichénoïdes, pseudo-lymphomes.

Les réactions granulomateuses ou sarcoïdoses

De nombreuses substances introduites volontairement ou accidentellement dans la peau peuvent entraîner une réaction granulomateuse. Au stade initial, on observe une accumulation de polynucléaires autour du corps étranger. Par la suite, des cellules mononucléées apparaissent, ainsi que des cellules épithélioïdes, des lymphocytes et des cellules géantes multinucléées, caractéristiques de la réaction « à corps étranger ». Les pigments sont libres dans le derme ou dans le cytoplasme des cellules phagocytaires en situation périvasculaire. La transformation en nanoparticules d'un tatouage, facilite sa migration dans le derme [6]. On distingue deux types principaux de réactions granulomateuses :

- la réaction granulomateuse « classique » à corps étranger ;
- la réaction sarcoïdosome.

La réaction à corps étranger est caractérisée par un nombre important d'histiocytes et de fibroblastes avec de nombreuses cellules géantes phagocytant de large quantité de pigments. Il y a peu de cellules épithélioïdes [8]. À l'opposé, la réaction sarcoïdique est caractérisée par des foyers bien circonscrits de cellules épithélioïdes contenant de faible quantité de pigments et quelques cellules géantes multinucléées entourés d'une fine couronne lymphocytaire. Les deux formes peuvent coexister simultanément chez un même individu et la distinction entre les deux peut être difficile. En effet, des particules étrangères peuvent servir de substrat à la formation des granulomes sarcoïdiques.

Sarcoïdose et tatouage

La sarcoïdose au tatouage est connue depuis plus d'un demi-siècle, le premier cas a été décrit en 1949 [9].

Physiopathologie

Une première hypothèse pathogénique implique les pigments eux-mêmes. La sarcoïdose est considérée comme une « maladie induite par les pigments » qui sont à l'origine d'une stimulation antigénique chronique induisant l'inflammation granulomateuse. Ceci est basé sur la démonstration de la présence du pigment dans le granulome du tatouage ainsi que du pigment dans les ganglions lymphatiques, grâce à leur transformation en nanoparticules [10]. À l'examen histopathologique, les granules de pigment, les macrophages pigmentaires ou le matériel polarisant peuvent être démontrés. Les pigments de tatouage induiraient une stimulation antigénique chronique conduisant à une infiltration dermique lymphocytaire Th1/Th2 associée à une infiltration macrophagique qui phagocyte les pigments. Ceci surviendrait dans un contexte génétique d'un individu prédisposé. Ces lésions cutanées peuvent survenir des décennies après le tatouage. Une autre hypothèse est la libération de *Heat Shock Proteins* (HSP) induite par les pigments à la suite d'une exposition chronique aux pigments avec/sans aluminium présent dans les tatouages. Ils sont considérés comme des *Pathogen-Associated Molecular patterns* (PAMPs) qui se lient et activent des récepteurs qui en général reconnaissent des bactéries et sont appelés *Pattern Recognition Receptors* (PRR). Sur un terrain génétique prédisposé ces HSP pourraient ainsi favoriser le développement d'une sarcoïdose cutanée en regard des zones de dépôts de pigments. La troisième hypothèse proche de la précédente, est le développement d'un agent infectieux lent au niveau du tatouage, introduit par l'aiguille qui stimulerait de la même manière que les HSP, les PRR en se liant avec eux via leurs PRRs. Deux bactéries ont ainsi été identifiées, *Mycobacteria* et *Cutibacterium* (*ex propionibacterium*) [11]. De manière toute récente, il vient d'être démontrée que dans la sarcoïdose existerait des anomalies des voies mTOR, Rac1, de l'autophagie des particules induisant un dysfonctionnement des macrophages et lymphocytes T à l'origine de la formation du granulome [12]. Ceci ouvre vers de nouvelles voies de recherche thérapeutiques.



Figure 1 Sarcoïdose induite sur un tatouage avec du pigment noir par un traitement par immunothérapie (anti-PD1).

Spécificité clinique de la sarcoïdose sur tatouage

Dans son article de 2013 sur une série de 31 cas de complications cutanées des tatouages, Kruger [13] rapporte 2 cas de sarcoïdose développés sur tatouage avec dans 1 cas une localisation pulmonaire et l'autre oculaire. L'enzyme de conversion de l'angiotensine était élevée dans 1 cas.

La sarcoïdose sur tatouage peut survenir à n'importe quel moment après la réalisation du tatouage. Elle peut être déclenchée par des médicaments, en particulier l'interféron alpha prescrit notamment dans le mélanome et l'hépatite C. L'incidence de la sarcoïdose sur tatouage est alors élevée, (environ 60 %). Des réactions sarcoïdiques ont été décrites également, mais avec une fréquence beaucoup plus rare avec le sirolimus, l'entecavir, la carbamazépine, l'abatacept, l'amoxicilline. Plus récemment des sarcoïdoses cutanées développées en regard d'un tatouage ont été rapportées chez des patients traités par thérapie ciblée (anti-MEK et anti-BRAF) ou immunothérapie (Fig. 1) pour un mélanome métastatique [14]. La sarcoïdose induite par un tatouage peut atteindre d'autres viscères identiques à ceux de la sarcoïdose classique : œil, adénopathies hilaires, atteinte pulmonaire. Une localisation particulière spécifique au tatouage est l'uvéïe. Elle peut survenir isolée, associée à des lésions sarcoïdiques au niveau du tatouage uniquement ou à une forme multiviscérale. Elle doit être recherchée systématiquement [15].

Ces localisations sont révélées par des réactions sarcoïdiques aux tatouages. Une biopsie cutanée permet de confirmer le diagnostic et de rechercher un potentiel agent infectieux. La restriction d'un granulome à une seule couleur au sein d'un tatouage polychrome n'élimine pas une sarcoïdose [16]. Une inoculation de mycobactéries atypiques peut se faire via le tatouage et les cas actuellement se multiplient notamment à *Mycobacterium chelonae*. De la même manière, le vecteur de la lèpre peut être inoculé dans certains pays, notamment l'Inde [17]. L'inoculation est liée à l'utilisation d'eau du robinet pour diluer une couleur, le plus souvent du noir pour obtenir du gris. Le flacon est ensuite laissé à l'air ambiant et utilisé pour plusieurs clients. En 2005, Antonovich et Callen [18] ont fait une analyse des

cas publiés de sarcoïdose sur tatouage. Dans la plupart des observations, les réactions granulomateuses pulmonaires et cutanées survenaient en même temps et précédaient le diagnostic de sarcoïdose dans 14 cas sur 19. En 2016 Sepehri, et al. [19] montrent que sur 494 complications cutanées de tatouage, 19 % sont des lésions papulo-nodulaires et parmi elles la sarcoïdose représente seulement 29 % des lésions, associées avec un « rush phénomène » dans 70 % des cas. Point important, des lésions papulo-nodulaires survenant sur un tatouage noir sont caractéristiques de la sarcoïdose avec souvent des localisations systémiques associées. De plus ces formes papulo-nodulaires, peuvent jouer un rôle de déclencheur, et induire une diffusion des lésions cutanées sur d'autres tatouages noirs du patient, c'est le « Rush phénomène » dont la physiopathologie demeure inconnue à ce jour. Les auteurs ont également souligné qu'un aspect d'infiltrat granulomateux à corps étranger ne permettait pas d'éliminer le diagnostic de sarcoïdose. De manière intéressante, une étude très récente a montré que les sarcoïdoses sur des tatouages noirs sont associées à un nombre élevé d'agglomérats de pigment noir qui pourraient jouer un rôle dans ce « Rush phénomène » [20].

Prise en charge thérapeutique

Le diagnostic de sarcoïdose cutanée est confirmé sur une biopsie cutanée. Une mise en culture d'un deuxième prélèvement biopsique permet d'éliminer ou d'identifier une bactérie type mycobactérie ou *Cutibacterium* qui justifierait d'un traitement spécifique.

Le bilan d'extension vise à déterminer l'existence d'autres localisations de la sarcoïdose notamment oculaire et pulmonaire. Il peut s'appuyer sur le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui est augmentée dans la sarcoïdose et sur le PET-Scanner pour identifier d'autres localisations.

Le traitement repose sur une corticothérapie locale pour des lésions cutanées isolées. En cas d'échec se discutent les antipaludéens de synthèse, voire la thalidomide. Si une localisation systémique est associée le traitement repose le plus souvent sur la corticothérapie générale.

Quelques conseils pratiques préventifs à donner aux patients

Les conseils pratiques préventifs à donner aux patients sont :

- choisir soigneusement le studio de tatouage ;
- avant de se faire tatouer, il faut vérifier avec son médecin, qu'un des médicaments pris quotidiennement au moment du tatouage, ne peut pas induire une sarcoïdose ;
- un antécédent de sarcoïdose est une contre-indication au tatouage, car il risque de la réveiller ;
- éviter de se faire tatouer sur une peau qui a des lésions ;
- s'abstenir de se faire appliquer des tatouages avec une teinture de couleur foncée, principalement de couleur noire ;
- toute lésion papulo-nodulaire apparaissant sur un tatouage doit être biopsée ;

- consulter un médecin en cas d'apparition de lésions cutanées, en regard « un tatouage ».

Conclusion

À l'instar du perçage des oreilles et du perçage corporel, la pratique du tatouage a gagné en popularité depuis une vingtaine d'années, particulièrement auprès des adolescents et des jeunes adultes. L'augmentation considérable du nombre de boutiques spécialisées dans ces pratiques, incluant la pratique du tatouage permanent pour maquillage, témoigne de cette réalité. La prévalence des tatouages en France en 2019 était estimée à 16,9 % dans une première étude [21], 17,8 % dans une deuxième étude [22]. Cette même étude retrouvait une prévalence de 22,3 % au Brésil, 12,2 % en Chine, 11,7 % en Russie et 31,5 % aux États Unis. Cette dernière étude mentionne une augmentation chez les femmes américaines de 31 à 35 % entre 2015 et 2019, portant surtout chez les jeunes entre 18 et 24 ans (40,2 %). Il semble que les gens choisissent de se faire tatouer pour diverses raisons : identification à un groupe, esthétisme, rituel religieux etc. Le tatouage demeure aujourd'hui un élément culturel très important dans certaines communautés. La pratique du tatouage « Body art » augmente les risques d'effets secondaires par l'utilisation de nombreux pigments, d'aquarelles nécessitant de l'eau, une surface traitée beaucoup plus grande. Les pigments les plus incriminés pour la sarcoïdose sont le noir et à un moindre niveau le rouge. Le délai d'apparition est imprévisible. Il existe un terrain génétique particulier très probablement, mais que les connaissances actuelles n'ont pas encore permis d'identifier. Son traitement est le même que la sarcoïdose classique.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Je remercie très vivement le professeur Jacques Bazex de sa confiance et de m'avoir associé à ce travail sur la sarcoïdose.

Références

- [1] Kluger N. Cutaneous complications related to permanent decorative tattooing. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6: 363–71.
- [2] Laux P, et al. A medical-toxicological view of tattooing. *Lancet* 2016;387:395–402.
- [3] Kluger N. Tattoo side effects worldwide: a google trends-based time series analysis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2019;28:125–7.
- [4] Sperry K. Tattoos and tattooing. Part I: history and methodology. *Am J Forensic Med Pathol* 1991;12:313–9.
- [5] Schreiber I, Hesse B, Seim C, Castillo-Michel H, Anklamm L, Villanova J, et al. Part Fibre Toxicol 2019;16:33.
- [6] Grant CA, Twigg PC, Baker R, Tobin DJ. Tattoo ink nanoparticles in skin tissue and fibroblasts. *Beilstein J Nanotechnol* 2015;20:1183–91.
- [7] Baranska A, Shawket A, Jouve M, Baratin M, Malosse C, Voluzan O, et al. Unveiling skin macrophage dynamics explains

- both tattoo persistence and strenuous removal. *J Exp Med* 2018;215:1115–33.
- [8] Shinohara M, Nguyen J, Gardner J, Rosenbach M, Elenitsas R. The histopathologic spectrum of decorative tattoo complications. *J Cutan Pathol* 2012;39:1110–8.
- [9] Madden JF. Reactions in tattoos, chronic discoid lupus erythematosus. *Arch Derm Syphilol* 1939;60:789–93.
- [10] Schreiber I, Hesse B, Seim C, Castillo-Michel H, Villanova J, Laux P, et al. Synchrotron-based ν -XRF mapping and μ -FTIR microscopy enable to look into the fate and effects of tattoo pigments in human skin. *Sci Rep* 2017;7:11395, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-11721-z>.
- [11] Dubaniewicz A. Microbial and human heat shock proteins as “danger signals” in sarcoidosis. *Hum Immunol* 2013;74:1550–8.
- [12] Pacheco Y, Lim CX, Weichhart T, Valeyre D, Bentaher A, Calender A. Sarcoidosis and the mTOR, Rac1 and Autophagy Triad. *Trends Immunol* 2020;41:286–99.
- [13] Kluger N. Cutaneous complications related to tattoos: 31 cases from Finland. *Dermatology* 2017;233:100–9.
- [14] Kluger N. Tattoo reactions associated with targeted therapies and immune checkpoint inhibitors for advanced cancers: a brief review. *Dermatology* 2019;235:522–4.
- [15] Kluger N. Tattoo-associated uveitis with or without sarcoidosis: a comparative review of the literature. *JEADV* 2018;32:1852–61.
- [16] Collins P, Evans AT, Gray W, Levison DA. Pulmonary sarcoidosis presenting as agranulomatous tattoo reaction. *Br J Dermatol* 1994;130:658–62.
- [17] Ghorpade A. Inoculation (tattoo) leprosy: a report of 31 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:494–9.
- [18] Antonovich DD, Callen JP. Development of sarcoidosis in cosmetic tattoos. *Arch Dermatol* 2005;141:869–72 [Review].
- [19] Sepehri M, Hutton Carlsen K, Serup J. Papulo-nodular reactions in black tattoos as markers of sarcoidosis: study of 92 tattoo reactions from a hospital material. *Dermatology* 2016;232:679–86.
- [20] Hutton Carlsen K, Larsen G, Serup J. Tattoo pigment agglomerates measured in skin biopsies by computerised light microscopy: study of 161 patients with adverse reactions in black and red tattoos. *Skin Res Technol* 2020;26:284–91.
- [21] Kluger N, Misery L, Seite S, Taieb C. Tattooing: a national survey in the general population of France. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:607–10.
- [22] Kluger N, Seite S, Taieb C. The prevalence of tattooing and motivations in five major countries over the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:e437–95.