



LE DOSSIER : Lymphomes cutanés

Maladie de Verneuil : aspects cliniques

Reconnaître une allergie à un colorant alimentaire
et conduite à tenir

Actualités sur la dermatomyosite juvénile

Atrophie vulvovaginale postménopausique et laser



réalités

THÉRAPEUTIQUES
EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

PUBLICITÉ

D. Chargy

CHEF DE PROJET WEB

J. Nakache

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0117 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 2^e trimestre 2015



Mai/Juin 2015 #243
Cahier 1

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

- 6** **Éditorial**
M. Bagot
- 8** **Les lymphoproliférations cutanées T CD30+**
M. Beylot-Barry, M. Battistella
- 15** **Lymphomes B cutanés**
F. Grange
- 20** **Mycosis fongoïde et lymphomes apparentés**
G. Quéréux
- 24** **Actualités sur les nouvelles entités et les nouveaux marqueurs**
N. Ortonne
- 30** **Fonctionnement du Groupe Français d'Étude des Lymphomes Cutanés**
B. Vergier
- 35** **En pratique, on retiendra**

MISE AU POINT

- 37** **Éditorial**
C. Girard
- 38** **Maladie de Verneuil: aspects cliniques**
Z. Reguiaï

REVUES GÉNÉRALES

- 43** **Actualités sur la dermatomyosite juvénile**
M. Rybojad

COMMENT JE PRENDS EN CHARGE

- 49** **Reconnaître une allergie à un colorant alimentaire et conduite à tenir**
G. Dutau

LASERS

- 51** **Atrophie vulvovaginale postménopausique et laser**
B. Pusel, H. Cartier, T. Fusade

REVUE DE PRESSE

- 53** **Aux confins de la dermatologie**
Ph. Berbis

Un bulletin d'abonnement est en page 7.

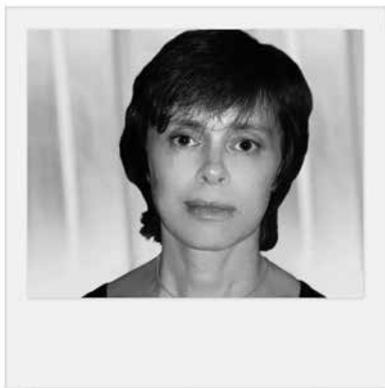
Un cahier 2 "SpeedPso. Compte rendu de la journée du 12 mars 2015"

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

Éditorial

Les lymphomes cutanés représentent un ensemble d'entités très diverses et de pronostics variés. Le dermatologue doit connaître ces différentes variétés et leur prise en charge optimale. Il est important que tous les lymphomes cutanés bénéficient d'un bilan initial réalisé par une équipe de référence. Cette prise en charge initiale permet une confrontation anatomo-clinique, la relecture par des pathologistes de référence, une relecture consensuelle nationale par les pathologistes experts à l'occasion des réunions du Groupe Français d'Étude des Lymphomes Cutanés (GFELC), l'établissement d'un diagnostic précis, et l'inscription du patient dans la base de données nationale du GFELC.



→ **M. BAGOT**

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis,
Université Sorbonne Paris Cité,
Inserm U976, PARIS.

La décision thérapeutique est prise dans la majorité des cas dans le cadre de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) régionale. Pour les lymphomes cutanés indolents, la prise en charge optimale est ensuite idéalement faite sur le long terme, en partenariat avec le dermatologue de ville. C'est le cas de la majorité des mycosis fongoïdes au stade de patches et plaques, de nombreux mycosis fongoïdes pilotropes, de nombreuses lymphoproliférations CD30 et des lymphomes B cutanés indolents localisés. Certains lymphomes d'évolution plus agressive comme les mycosis fongoïdes tumoraux, les mycosis fongoïdes érythrodermiques ou les lymphomes B cutanés de type membre inférieur, nécessitent des traitements immunomodulateurs ou des chimiothérapies qui sont réalisés en milieu hospitalier. Ces malades ayant une évolution plus agressive sont le plus souvent présentés à la RCP nationale de recours, afin de décider de manière consensuelle la prise en charge thérapeutique optimale. Le GFELC propose, à chaque fois que cela est possible, l'inclusion dans les protocoles thérapeutiques du groupe, ce qui peut permettre la réalisation de nouveaux traitements chez des malades en impasse thérapeutique.

Les malades ayant des lymphomes cutanés rares ou d'individualisation récente bénéficient également de manière optimale de la relecture consensuelle par les pathologistes experts du GFELC et d'une discussion collégiale par les cliniciens experts du GFELC en RCP nationale de recours, qui permet de déterminer la conduite thérapeutique la plus adaptée.

Ainsi, ce maillage national permet un recensement de tous les cas de lymphomes cutanés sur le territoire et donc une évaluation dans le temps de la fréquence et de la répartition des différents sous-types de lymphomes cutanés.

Surtout, il permet une prise en charge adaptée et individualisée pour chaque malade qui a ainsi la certitude de bénéficier sur tout le territoire de la même qualité d'expertise clinique, pathologique et thérapeutique ainsi que d'informations concernant les nouveaux traitements et leur disponibilité.

Les dermatologues qui souhaitent approfondir leurs connaissances sur les lymphomes cutanés peuvent trouver des textes et iconographies dans l'ouvrage écrit par le GFELC (*Les lymphomes cutanés*, Springer éd.) et participer aux nombreuses séances de formation organisées par le groupe.

La recherche est également une mission importante des spécialistes en lymphomes cutanés car la prise en charge des lymphomes agressifs reste difficile. Les travaux de recherche des équipes du groupe sont orientés vers la mise au point de marqueurs diagnostiques et pronostiques, très utiles pour la prise en charge des malades. La mise au point de nouveaux traitements ciblés des lymphomes T cutanés, dans le cadre d'études multicentriques internationales, constitue également un espoir majeur d'amélioration de la prise en charge des malades.

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

Les lymphoproliférations cutanées T CD30+

RÉSUMÉ : Les lymphoproliférations CD30 cutanées comprennent les papuloses lymphomatoïdes, le lymphome cutané à grandes cellules anaplasiques CD30+, ainsi que des formes anatomocliniques intermédiaires entre ces deux entités.

Les lymphoproliférations CD30+ ont deux diagnostics différentiels principaux aux enjeux thérapeutique et pronostique majeurs : la localisation cutanée d'un lymphome anaplasique systémique CD30+ et le mycosis fongoïde transformé CD30+. La confrontation anatomoclinique et le bilan d'extension sont primordiaux pour éliminer ces diagnostics et choisir un traitement adéquat.

Le plus souvent, les lymphoproliférations CD30 cutanées ont un excellent pronostic avec une évolution indolente et une régression spontanée totale ou partielle. Le traitement doit être adapté à cette évolutivité et à cette "histoire naturelle", allant de l'abstention thérapeutique jusqu'au méthotrexate en passant par la photothérapie, des chimiothérapies locales ou la radiothérapie. Le recours aux chimiothérapies systémiques ou à des thérapies ciblées est réservé aux lymphomes cutanés CD30+ en échec thérapeutique ou en évolution extracutanée, et doit être discuté en réunion de concertation disciplinaire.



→ **M. BEYLOT-BARRY¹,
M. BATTISTELLA²**

¹ Service de Dermatologie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux, EA2406, Biologie moléculaire des tumeurs, Université de BORDEAUX.

² Service de Pathologie, Hôpital Saint-Louis, INSERM-Université Paris 7 UMR_S1165, PARIS.

Les lymphoproliférations cutanées CD30+ sont les lymphoproliférations T les plus fréquentes après le groupe du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary (20 % des lymphoproliférations cutanées primitives). Il s'agit d'un spectre nosologique qui regroupe la papulose lymphomatoïde et le lymphome cutané à grandes cellules anaplasiques CD30+, en passant par des formes frontières, de classification anatomoclinique difficile entre ces deux entités [1]. Certains patients peuvent avoir successivement ou simultanément les deux types de lymphoproliférations [2].

La caractéristique commune des lymphoproliférations cutanées CD30+ est l'expression par les cellules tumorales de l'antigène CD30, récepteur membranaire de la famille du *tumor necrosis factor* (TNF), exprimé par les lymphocytes activés et au cours de certains lymphomes.

Deux points sont essentiels dans la prise en charge des lymphoproliférations cutanées CD30+ : la confirmation de la nature primitivement cutanée, qui est essentielle pour le pronostic et l'orientation thérapeutique, et le diagnostic différentiel avec d'autres lymphoproliférations cutanées pouvant parfois exprimer le CD30 et qui sont de pronostic et de prise en charge différents. Ainsi, la confrontation anatomoclinique est primordiale dans ce groupe de lymphoproliférations cutanées.

Présentation clinique et évolution [1, 2]

1. La papulose lymphomatoïde (PLY)

La PLY survient surtout chez l'adulte jeune, mais peut se voir parfois après 50 ans ou chez l'enfant [3]. Elle se présente sous la forme de papules ou plus



FIG. 1: Papulose lymphomatoïde: papules érythémateuses évoluant par poussées autorégressives.



FIG. 2: Papulose lymphomatoïde: nodule nécrotique.



FIG. 3: Papulose lymphomatoïde: papules et nodules disséminés.



FIG. 4: Papulose lymphomatoïde: papules regroupées sur le visage et d'évolution régressive en 4 semaines.

rarement de nodules, souvent multiples, évoluant par poussées spontanément régressives. Ce dernier point est crucial à rechercher à l'interrogatoire. Les lésions sont érythémateuses, et peuvent évoluer vers l'ulcération centrale – la nécrose – avec une régression, laissant alors une cicatrice atrophique (*fig. 1 et 2*). Les lésions sont au nombre de quelques-unes à quelques dizaines, réparties sur tout le tégument, ou parfois régionales (*fig. 3 et 4*). Une atteinte muqueuse est possible.

L'évolution est imprévisible avec des poussées qui peuvent se poursuivre de mois en mois ou, au contraire, un épisode unique. Le pronostic est excellent avec une survie à 5 ans proche de 100 %.



FIG. 7: Lymphome cutané primitif à grandes cellules CD30+: forme locorégionale (T2c) du membre supérieur atteignant le bras et l'avant-bras.

2. Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ (LAGC-CD30)

La présentation est stéréotypée sous la forme d'une tumeur d'apparition rapide, volontiers ulcéro-nécrotique (*fig. 5 et 6*). Il peut aussi s'agir de lésions multiples locorégionales, en particulier sur un membre (*fig. 7*) ou une partie du tronc, ou plus exceptionnellement disséminées.



FIG. 5: Lymphome cutané primitif à grandes cellules CD30+: tumeur unique bourgeonnante apparue en 3 semaines sur l'avant-bras (T1a).



FIG. 6: Lymphome cutané primitif à grandes cellules CD30+: volumineuse tumeur unique et nécrotique de la cuisse (T1b).

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

Les tumeurs peuvent être de régression spontanée, le plus souvent partiellement.

Dans la majorité des cas, en particulier en cas de lésion unique, le pronostic est excellent avec une survie à 5 ans de 90 %. Cependant, des récurrences cutanées peuvent survenir dans 40 % des cas. Beaucoup plus rarement sont observées des formes disséminées réfractaires au traitement avec ou sans extension extracutanée, mettant alors en jeu le pronostic vital. Il n'existe pas de facteur prédictif formel de cette évolution, même si la localisation au membre inférieur et le caractère multilésionnel ont été montrés comme associés à une diminution de la survie [4].

3. Formes intermédiaires

À côté de ces tableaux classiques, certaines formes sont parfois difficiles à classer : par exemple lorsqu'il s'agit de papules multiples, mais n'ayant que peu tendance à la régression, ou de tumeurs volumineuses évoluant selon un cycle de poussées/régressions spontanées.

De même, les deux formes classiques peuvent s'associer. Enfin, il existe des formes "dissociées" sur le plan clinique et histologique avec une clinique de PLY et une histologie de LAGC-CD30 et *vice versa* (cf. infra "Formes frontières" décrites dans le **tableau I**)

Outils diagnostiques histologiques et moléculaires

Il faut réaliser une biopsie prélevée au bistouri à lame, une partie étant fixée dans le formol pour l'examen histopathologique et, si possible, l'autre adressée à l'état frais ou dans du *RNA later* pour congélation et analyses moléculaires éventuelles.

1. Analyse histologique

Les PLY et LAGC-CD30 ont pour caractéristique commune une prolifération de lymphocytes de grande taille, anaplasiques ou pléomorphes, exprimant le CD30 et au moins un autre marqueur T (CD2 ou CD3) (**fig. 8 et 9**). Le CD3 est par-

fois perdu, et les cellules sont variablement CD4+ ou CD8+ ou négatives pour ces deux marqueurs [2].

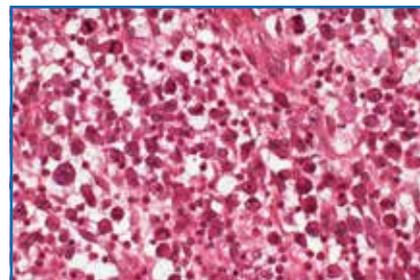


FIG. 8 : Grands lymphocytes anaplasiques au cours d'un LAGC CD30+.

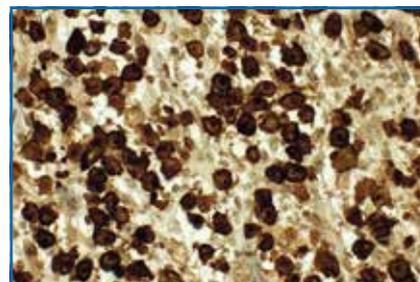


FIG. 9 : Expression membranaire, cytoplasmique et avec renforcement golgien du CD30 en immunohistochimie.

Ply type A	Ply type B	Bordeline	LAGC CD30+
Papules et nodules tous autorégressifs		Tumeur(s) – régression inconstante	
Cellules CD30+ éparées infiltrat polymorphe	Infiltrat en nappes de grandes cellules CD30+	Cellules CD30+ éparées infiltrat polymorphe	Infiltrat en nappes de grandes cellules CD30+
Clinique et évolutivité de Ply		Clinique et évolutivité de LAGC CD30+	
À prendre en charge comme une Ply		À prendre en charge comme un LAGC CD30+	

TABLEAU I : Spectre des lymphoproliférations cutanées primitives CD30+ : formes classiques et frontières.

Les Ply ont des aspects microscopiques variés, qui n'ont pas de valeur pronostique particulière, et pouvant coexister dans différentes lésions chez un même patient (**tableau II**). Ces variants A, B et C sont basés sur la proportion relative des grands lymphocytes CD30+, de leur phénotype, de leur topographie et de l'infiltrat inflammatoire associé (classiquement petits lymphocytes réactionnels, éosinophiles, neutrophiles, histiocytes, plasmocytes) (**fig. 10 et 11**). Plus récemment, ont été décrits des types D – Ply très épidermotrope à prédominance CD8+ et exprimant des marqueurs cytotoxiques – [5], E – Ply avec

invasion vasculaire et cliniquement plus nécrotique – [6] et une variante de Ply avec translocation 6p25 [7] dont l'histologie est très particulière et de nosologie et pronostic non encore précisés (**tableau II**).

Les LAGC-CD30 sont caractérisés par un infiltrat diffus dermique (± hypodermique), de grands lymphocytes pléomorphes ou anaplasiques exprimant CD30+ pour au moins 75 % d'entre eux. S'il n'y a pas ou très peu d'infiltrat inflammatoire associé, des variantes riches en neutrophiles ou en éosinophiles ont été décrites, pouvant rendre

le diagnostic difficile et, là encore, la confrontation clinique est essentielle [8]. Il n'y a pas d'expression d'ALK1 dans l'immense majorité des cas [2], même si des cas pédiatriques ALK1+ ont été rapportés [9].

2. Analyses moléculaires

Par PCR sur coupes tissulaires, un clone T est présent dans une petite majorité des Ply et presque toujours présent dans les LAGC-CD30. La présence d'un clone T est un argument en faveur du diagnostic de lymphoprolifération sans que cela soit un critère formel car il peut manquer dans des lymphoproliférations CD30+, et un clone T peut être détecté dans les diagnostics différentiels des lymphoproliférations CD30+ telles que certaines dermatoses réactionnelles.

Des remaniements du gène DUSP22-IRF4 situé en 6p25 caractérisent certaines Ply et les LAGC-CD30 [10]. Dans les très exceptionnels cas de lymphoproliférations cutanées CD30+ exprimant ALK1, il convient de chercher par FISH ou PCR une translocation de ce gène [11].

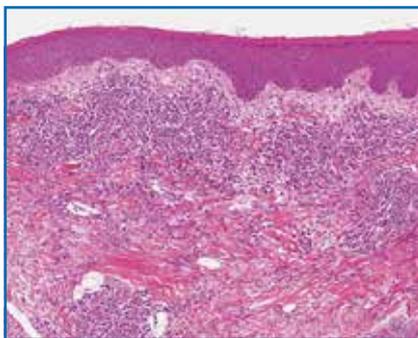


FIG. 10: Papulose lymphomatoïde: infiltrat dermique polymorphe avec présence de grands lymphocytes anaplasiques.

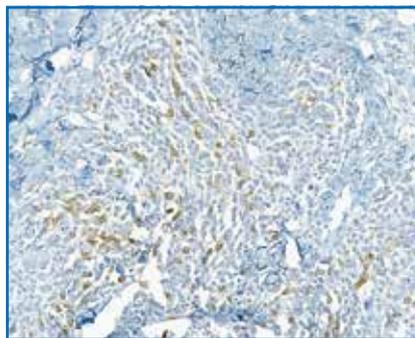


FIG. 11: Papulose lymphomatoïde: expression du CD30 par une population éparse de grands lymphocytes anaplasiques.

Type	A	B	C	D (Saggini)	E (Kempf)	"F" (Karai)
Clinique	Papules et nodules autorégressifs				Papulonodules ulcérés très nécrotiques	Papules autorégressives plutôt localisées
Histologie	Infiltrat polymorphe, grandes cellules CD30+ éparses	Infiltrat épidermotrope type MF, cellules CD30+ inconstantes	Infiltrat en nappe, grandes cellules CD30+	Infiltrat épidermotrope, grandes cellules CD8+, CD30+, cytotoxiques	Angioinvasion et angiodestruction CD8+ ou CD4+ CD8+ cytotoxique, EBV-	Infiltrat dermique dense + infiltrat intraépidermique de grandes cellules CD30+ Pas d'expression de marqueurs cytotoxiques
Diagnostic différentiel	Piqûres d'insecte, gale...	Mycosis fongoïde	LAGC CD30+	Lymphome épidermotrope CD8+ cytotoxique	Lymphome angiocentrique ?	??
Pronostic	Excellent pronostic				Incertain*	Incertain*

* Nombre de cas et reculs insuffisants pour conclure.

TABLEAU II: Papulose lymphomatoïde: variants décrits.

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

Diagnostiques différentiels : la confrontation anatomoclinique est essentielle

1. Localisation cutanée d'un lymphome anaplasique CD30+ systémique

Le lymphome CD30+ systémique peut être ganglionnaire ou viscéral, et parfois donner des localisations cutanées. Il est essentiel d'éliminer ce diagnostic dont le pronostic et la prise en charge sont radicalement différents de ceux d'une lymphoprolifération cutanée primitive CD30+ [1, 12].

La clinique seule n'est pas discriminante de même que l'aspect morphologique sur la biopsie, indiscernable du LAGC-CD30+ primitivement cutané ou de la PLy de type C. Sur le plan phénotypique, le lymphome CD30+ systémique exprime ALK1 dans plus de la moitié des cas, en raison d'une translocation t(2;5) sous-jacente. L'expression d'ALK1 dans un infiltrat anaplasique CD30 cutané est donc très en faveur d'un lymphome systémique CD30+. Cependant, des cas LAGC-CD30+ cutanés primitifs ALK1+ ont été ponctuellement décrits en particulier chez l'enfant [9], et tous les lymphomes CD30+ systémiques n'étant pas porteurs de la t(2;5), l'absence d'expression d'ALK1 ne permet pas d'éliminer ce diagnostic. L'outil principal du diagnostic différentiel est le bilan d'extension extracutané.

2. Mycosis fongoïde (MF) transformé CD30+

Au cours de son évolution, le MF peut évoluer vers des tumeurs cutanées dont la biopsie montre un infiltrat de grandes cellules pléomorphes ou anaplasiques qui peuvent exprimer le CD30+ avec parfois diminution de l'épidermotropisme caractéristique du MF [13]. Dans les formes riches en cellules CD30+, l'aspect histologique peut alors être



FIG. 12 : Mycosis fongoïde transformé, riche en cellules CD30+ : tumeurs associées à des plaques de MF.

indiscernable d'une lymphoprolifération cutanée CD30+. L'interrogatoire doit rechercher un MF préexistant et l'examen des plaques fixes chroniques, la survenue de la tumeur sur ces plaques étant en faveur du diagnostic de MF transformé CD30+ (fig. 12). La situation est parfois complexe, car il existe également des véritables lymphoproliférations CD30+ (PLy) associées, précédant ou succédant au MF [14]. La confrontation anatomoclinique est ici primordiale pour adapter au mieux la prise en charge, en sachant que le MF transformé est de mauvais pronostic avec une médiane de survie à 15 mois [13].

3. Pityriasis lichénoïde

Chez l'enfant ou le jeune adulte, il peut être difficile de différencier cliniquement et histologiquement un *pityriasis* lichénoïde d'une PLy. La confrontation anatomoclinique est souvent nécessaire, en s'attachant surtout à la cinétique "éruptive" de l'éruption avec un possible contexte infectieux. Il est parfois impossible de trancher avec certitude entre les deux diagnostics. Les altérations épidermiques (nécrose kératinocytaire, parakératose compacte, spongieuse, exocytose lymphocytaire en mouche-tures sur toute la hauteur de l'épiderme) peuvent orienter un peu plus vers un *pityriasis* lichénoïde.

4. Autres diagnostics différentiels

Il s'agit de diagnostics différentiels par excès, sur des données histologiques

devant une expression du CD30 par des grands lymphocytes en dehors de tout contexte clinique. En effet, cette expression n'a rien de spécifique et peut aussi s'observer dans des hyperplasies lymphoïdes médicamenteuses, des piqûres d'insecte, des nodules scabieux, un nodule d'Orf...

Prise en charge

1. Bilan d'extension [12, 15]

● Pour les LAGC-CD30+

L'examen clinique doit préciser le stade "T" correspondant à l'atteinte cutanée, utilisant la classification TNM, proposée pour les lymphomes cutanés hors MF [15]. Le stade T1 correspond à une lésion unique (T1a correspond à taille inférieure à 5 cm [fig. 5] et T1b, supérieure à 5 cm [fig. 6]). Le stade T2 correspond à des lésions cutanées multiples situées sur une même région ou sur deux régions contiguës (T2a pour lésions situées sur une zone < 15 cm de diamètre, T2b pour une zone entre 15 et 30 cm et T2c pour une zone supérieure à 30 cm [fig. 7]). Et le stade T3 correspond à des lésions cutanées multiples disséminées (T3a : deux régions non contiguës, T3b : trois régions ou plus). Le reste de l'examen vérifiera l'absence d'atteinte ganglionnaire en sachant que, par définition, un LAGC-CD30+ cutané primitif est N0.

Le bilan biologique comprend numération formule plaquettes, dosage des LDH, ionogramme sanguin, bilan hépatique et rénal. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien est systématiquement réalisé. La biopsie ostéoméduillaire est optionnelle dans les LAGC-CD30+, et est très rarement réalisée en pratique [16].

Toute suspicion de localisation extracutanée doit être évaluée histologiquement, en guidant le geste au mieux avec l'aide d'un TEP-scanner sur un site particulièrement hypermétabolique [17].

● Pour les PLY

Il n'y a pas de bilan d'extension à réaliser autre que clinique (ou éventuellement bilan biologique comme pour un LAGC-CD30+). Si les PLY peuvent s'associer à un autre lymphome [18], le précédent ou lui succédant, cet événement reste rare (10-15 %); il s'agit alors principalement d'un lymphome cutané, soit dans le même spectre (LAGC-CD30+), soit MF dont le diagnostic sera clinique [19] et beaucoup plus exceptionnellement d'un lymphome ganglionnaire anaplasique ou maladie de Hodgkin. Le caractère exceptionnel de cette association ne justifie pas de bilan paraclinique systématique mais une vigilance clinique et lors du suivi.

2. Traitement [12, 20]

● LAGC-CD30+

En cas de régression spontanée d'une lésion tumorale unique, une abstention thérapeutique sous surveillance peut être proposée.

Il est important de ne pas surtraiter ces lymphomes dont l'évolution est le plus souvent locale ou régionale et purement cutanée. On utilise la radiothérapie pour les lésions de surface limitée (T1 et T2a voire T2b). Pour les lésions multifocales (\geq T2c), on propose un traitement systémique par méthotrexate en première intention, puis bexarotène ou interféron alpha.

En cas d'échec, ou d'évolution vers une atteinte ganglionnaire ou plus rarement viscérale, l'indication thérapeutique doit être discutée en RCP régionale ou nationale: chimiothérapie (vinblastine), polychimiothérapie (CHOP), brentuximab (anti-CD30 vedotin) [21]. La progression extracutanée est un facteur pronostique péjoratif, l'évolution rejoignant celle des lymphomes anaplasiques CD30+ systémiques, et le patient doit être adressé à une RCP hématologique.

● Papulose lymphomatoïde

Sachant que les PLY sont des affections indolentes dont les lésions sont auto-régressives, l'abstention thérapeutique peut être proposée en première intention. Des dermocorticoïdes peuvent être ponctuellement utilisés. En cas de lésions multiples invalidantes, en fonction de l'âge du patient, de ses antécédents et de son adhésion au traitement, on peut proposer: PUVAthérapie, chlor-méthine ou carmustine topique. En cas d'échec, des traitements systémiques peuvent être réalisés, après validation en RCP régionale: méthotrexate, bexarotène, interféron alpha.

3. Surveillance

La surveillance des patients ayant une PLY ou LAGC-CD30 localisé en rémission consiste en un suivi clinique (semestriel habituellement pendant les 2 premières années puis annuel pendant les 3 années suivantes). Les examens complémentaires ne sont réalisés qu'en cas de progression clinique ou de suspicion d'atteinte viscérale. Comme précédemment indiqué, pour les PLY, la rareté des lymphomes systémiques associés ne justifie pas de surveillance paraclinique, notamment scanographique systématique.

Bibliographie

1. BEKKENK MW, GEELLEN FA, VAN VOORST VADER PC *et al.* Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*, 2000;95:3653-3656.
2. VERGIER B, BEYLOT-BARRY M, PULFORD K *et al.* Statistical evaluation of diagnostic and prognostic features of cutaneous CD30+ lymphoproliferations. Study of 65 cases. *Am J Surg Pathol*, 1998;22:1192-1202.
3. NIJSTEN T, CURIEL-LEWANDROWSKI C, KADIN ME. Lymphomatoid papulosis in children. A retrospective cohort study of 35 cases. *Arch Dermatol*, 2004;140:306-312.
4. WOO DK, JONES CR, VANOLI-STORZ MN *et al.* Prognostic factors in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: characterization of clinical subset with worse outcome. *Arch Dermatol*, 2009;145:667-674.
5. SAGGINI A, GULIA A, ARGENYI Z *et al.* A variant of lymphomatoid papulosis simulating primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma. Description of 9 cases. *Am J Surg Pathol*, 2010;34:1168-1175.
6. KEMPF W, KAZAKOV DV, SCHÄRER L *et al.* Angioinvasive lymphomatoid papulosis: a new variant simulating aggressive lymphomas. *Am J Surg Pathol*, 2013;37:1-13.
7. KARAI LJ, KADIN ME, HIS ED *et al.* Chromosomal rearrangements of 6p25 define a new subtype of lymphomatoid papulosis. *Am J Surg Pathol*, 2013; 37:1173-1181.
8. BURG G, KEMPF W, KAZAKOV DV *et al.* Pyogenic lymphoma of the skin: a peculiar variant of primary cutaneous neutrophil-rich CD30+ anaplastic large-cell lymphoma. Clinicopathological study of four cases and review of the literature. *Br J Dermatol*, 2003;148:580-586.
9. OSCHLIES I, LISFELD J, LAMANT L *et al.* ALK-positive anaplastic large cell lymphoma limited to the skin: clinical, histopathological and molecular analysis of 6 pediatric cases. A report from the ALCL99 study. *Haematologica*, 2013;98:50-56.
10. PHAM-LEDARD A, PROCHAZKOVA-CARLOTTI M, VERGIER B *et al.* IRF4 Expression without IRF4 Rearrangement is a General Feature of Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma Leg Type. *J Invest Dermatol*, 2010;130:1470-1472.
11. KADIN ME, PINKUS JL, PINKUS GS *et al.* Primary cutaneous ALCL with phosphorylated/activated cytoplasmic ALK and novel phenotype: EMA/MUC1+, cutaneous lymphocyte antigen negative. *Am J Surg Pathol*, 2008;32:1421-1426.
12. KEMPF W, PFALTZ K, VERMEER MH *et al.* EORTC, ISCL and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*, 2011;118:4024-4035.
13. VERGIER B, DE MURET A, BEYLOT-BARRY M *et al.* Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood*, 2000;95:2212-2218.
14. KADIN ME, HUGHEY LC, WOOD GS. Large-cell transformation of mycosis fungoides-differential diagnosis with implications for clinical management: a consensus statement of the US Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol*, 2014; 70:374-376.

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

15. KIM YH, WILLEMZE R, PIMPINELLI N *et al.* TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007;110:479-484.
16. BENNER MF, WILLEMZE R. Bone marrow examination has limited value in the staging of patients with an anaplastic large cell lymphoma first presenting in the skin. Retrospective analysis of 107 patients. *Br J Dermatol*, 2008;159:1148-1151.
17. MAKIS W, LISBONA R. Aggressive variant of primary cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma: a new role for 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*, 2010;35:598-600.
18. BELJAARDS RC, WILLEMZE R. The prognosis of patients with lymphomatoid papulosis associated with malignant lymphomas. *Br J Dermatol*, 1992;126:596-602.
19. ZACKHEIM HS, JONES C, LEBOT PE *et al.* Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides: a study of 21 patients including analyses for clonality. *J Am Acad Dermatol*, 2003;49:620-623.
20. KADIN ME. Current management of primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders. *Oncology*, 2009;23: 1158-1164.
21. BROCCOLI A, DERENZINI E, PELLEGRINI C *et al.* Complete response of relapsed systemic and cutaneous anaplastic large cell lymphoma using brentuximab vedotin: 2 case reports. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013;13:493-495.

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

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

Lymphomes B cutanés

RÉSUMÉ : Les lymphomes B cutanés (LBC) représentent 25 % des lymphomes cutanés. Ils sont diagnostiqués et pris en charge dans la grande majorité des cas par les dermatologues. Ils comprennent principalement les lymphomes B de la zone marginale, les lymphomes B centrofolliculaires et les lymphomes B à grandes cellules “de type membre inférieur”. Les lymphomes B de la zone marginale et les lymphomes B centrofolliculaires représentent plus de 80 % des cas, et ont un excellent pronostic, avec des taux de survie à 5 ans > 90 % quel que soit leur degré d’extension cutanée.

Leur traitement repose surtout sur la radiothérapie, le rituximab en monothérapie, ou parfois une attitude d’abstention-surveillance vigilante avec prise en charge symptomatique. Les lymphomes B à grandes cellules “de type membre inférieur” surviennent chez des sujets beaucoup plus âgés et sont plus graves, notamment en cas de tumeurs multiples ou disséminées, avec classiquement des taux de survie proches de 50 % à 5 ans. Les progrès en onco-hémato-gériatrie et la collaboration entre dermatologues et hématologues ont toutefois amélioré notablement leur pronostic depuis une dizaine d’années, grâce à l’utilisation appropriée de polychimiothérapies adaptées à l’âge combinées au rituximab, jusqu’à des âges très avancés.



→ **F. GRANGE**

Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier
Service de Dermatologie,
Hôpital Robert-Debré, REIMS.

Les lymphomes B cutanés (LBC) ont surtout été décrits et étudiés en Europe où ils représentent 20 à 25 % des lymphomes cutanés (LC) [1]. Ils semblent plus rares aux États-Unis [2]. Les LBC diffèrent des localisations cutanées des lymphomes systémiques (plus rares) par leurs caractéristiques anatomocliniques propres (lésions plus souvent dermiques que profondes, évolution souvent lente, absence d’adénopathie) et la négativité d’un bilan d’extension approprié lors du diagnostic. Cette distinction est essentielle sur le plan pronostique et thérapeutique. La plupart des LBC ont un excellent pronostic, et sont facilement curables par des traitements peu agressifs [1, 3, 4]. Toutefois, une faible proportion d’entre eux sont susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital [5, 6]. Ces formes doivent être reconnues pour faire l’objet de traitements adaptés. L’utilisation des classifications récentes facilite leur identification.

Deux classifications complémentaires font actuellement l’objet d’un consensus international.

- La classification OMS-EORTC identifie des entités anatomocliniques bien définies, associées à des profils évolutifs et pronostiques globaux [1]. Elle distingue trois types principaux de LBC : les LBC de la zone marginale et les LBC centrofolliculaires, qui sont les plus fréquents et dont le pronostic est très favorable ; les LBC diffus à grandes cellules de type membre inférieur, plus rares, de pronostic intermédiaire. Les lymphomes B intravasculaires à grandes cellules sont très rares et habituellement graves.

- La classification TNM proposée par l’ISCL et l’EORTC pour les lymphomes cutanés “non mycosis fongoïdes-non Sézary” permet un regroupement en stade en fonction de l’extension [7]. Par définition, un LBC primitif est limité à la peau lors du diagnostic et donc

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

classé NO/MO. Le stade d'extension T de cette classification a une grande valeur pronostique pour les LBC classés dans le groupe "intermédiaire", tandis qu'il ne semble pas modifier le pronostic en termes de survie pour les formes indolentes.

Lymphome cutané de la zone marginale

1. Définition

Les lymphomes cutanés de la zone marginale (LCZM) sont des lymphomes indolents composés de cellules de la zone marginale (*centrocyte-like*), de cellules lymphoplasmocytaires et de plasmocytes. Cette entité comprend les anciens "immunocytomes" et les exceptionnels plasmocytomes cutanés isolés [8]. Elle appartient au groupe des lymphomes du MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses), lymphomes B

extranodaux de la zone marginale atteignant les épithéliums.

2. Clinique

Les lésions sont de petites plaques, des papules ou des nodules de couleur rouge violacée, rarement ulcérées, souvent multifocales, touchant le visage, le tronc ou les membres (souvent les membres supérieurs) [1, 8]. Elles restent souvent longtemps de petite taille (**fig. 1A et 1B**). Une régression spontanée est possible, laissant parfois une cicatrice anétodermique. L'association à une infection borrélienne a été observée avec une fréquence significative dans certaines zones endémiques européennes où elle doit être systématiquement recherchée [9].

3. Diagnostic

La distinction avec une hyperplasie lymphocytaire bénigne (pseudolymphome) est souvent difficile, tant sur

le plan clinique que sur les biopsies, ce qui impose en règle de confronter les données cliniques, anatomopathologiques et moléculaires. Une relecture dans le cadre d'un réseau d'anatomopathologistes experts (réseau Lymphopath) est utile.

L'examen histologique montre un infiltrat polymorphe non épidermotrope comportant une proportion variable de petits lymphocytes, de cellules de la zone marginale (*centrocyte-like*), de cellules lymphoplasmocytaires, de plasmocytes et de cellules réactionnelles [1]. Il existe souvent des follicules réactionnels entourés de cellules B de la zone marginale. Les cellules B de la zone marginale ont un phénotype CD20+, bcl-2+, bcl-6-, alors que les follicules réactionnels sont bcl-6+, bcl-2-. L'expression par les plasmocytes monotypiques d'une seule chaîne légère cytoplasmique (kappa ou lambda) est caractéristique (**fig. 1C**). La mise en évidence par la biologie moléculaire d'un réarrangement clonal des gènes de la chaîne lourde des immunoglobulines n'est pas constante (60 % des cas environ).

4. Évolution et traitement

Les récurrences cutanées sont assez fréquentes après traitement, mais les séries publiées ne mentionnent que des cas exceptionnels de dissémination extracutanée ou de décès liés au lymphome [1, 10]. Le taux de survie spécifique à 5 ans est de 98 % [10]. Compte tenu de cet excellent pronostic, la prise en charge vise avant tout à éviter les traitements excessifs. Elle fait appel selon les cas à l'antibiothérapie d'épreuve (en cas de sérodiagnostic borrélien positif voire systématiquement en zone d'endémie), la surveillance clinique, la dermocorticothérapie, l'exérèse chirurgicale ou la radiothérapie. Les formes à lésions étendues ou disséminées peuvent être traitées par le rituximab par voie intraveineuse [11, 12].



FIG. 1: Lymphome cutané de la zone marginale. Aspects cliniques: **A.** Papules et nodules de petite taille sur le visage et le cou, persistant depuis 1 an; **B.** Papules et nodules du visage, progression lente depuis 2 ans; **C.** Prolifération lymphoplasmocytaire monotypique (kappa+/lambda-).

Lymphomes cutanés centrofolliculaires

1. Définition

Les lymphomes cutanés centrofolliculaires (LCCF) sont des proliférations cutanées folliculaires ou diffuses de cellules néoplasiques centrofolliculaires aux noyaux clivés (petits ou grands centrocytes) ou arrondis (centroblastes) [1]. Les lymphomes constitués de nappes homogènes de grandes cellules rondes (centroblastes et/ou immunoblastes) ne sont plus rattachés aux lymphomes centrofolliculaires, et appartiennent au groupe des lymphomes “de type membre inférieur”, même lorsqu'ils siègent en dehors des membres inférieurs.

2. Clinique

Les lésions sont des plaques ou des nodules, uniques ou multiples, souvent

groupées dans le même territoire, habituellement l'extrémité céphalique (en particulier le cuir chevelu ou le front) ou le tronc (fig. 2A, 2B et 2C) [1, 10]. Elles peuvent évoluer pendant des mois ou des années sous la forme de plaques à tendance arciforme, devenant progressivement volumineuses et tumorales, sans dissémination extracutanée. Cette présentation clinique particulière est fréquente au niveau du dos (ancienne “réticulose de Crosti”, fig. 2B).

3. Diagnostic

Il est souvent évoqué cliniquement. L'examen histologique [1] montre un infiltrat séparé de l'épiderme par une bande de tissu sain, folliculaire, diffus ou mixte, constitué de proportions variables de petits ou grands centrocytes, de centroblastes et de lymphocytes T réactionnels. Les petits centrocytes et les cellules réactionnelles prédominent sou-

vent dans les lésions débutantes. Avec la progression tumorale, les cellules B néoplasiques augmentent en taille et en nombre, mais les cellules clivées restent majoritaires (fig. 2D). Des structures folliculaires sont souvent observées dans les lésions précoces, mais tendent à disparaître avec la croissance tumorale. Les lymphocytes B tumoraux sont CD20+, CD79a+ et bcl-6+, mais n'expriment pas bcl-2 contrairement aux lymphomes folliculaires ganglionnaires et aux lymphomes B cutanés à grandes cellules de type membre inférieur. Un réarrangement clonal des gènes des immunoglobulines est présent dans la majorité des cas.

4. Évolution et traitement

Les LCCF ont un très bon pronostic. Le taux de survie spécifique à 5 ans est d'environ 95 % [1, 4, 3, 6]. L'existence de tumeurs multiples n'affecte pas en règle ce bon pronostic [5, 6]. Toutefois, les formes avec de multiples lésions situées sur les membres inférieurs pourraient avoir un pronostic plus réservé [10].

La radiothérapie sur des tumeurs uniques ou peu nombreuses (environ 20 Gray) est le traitement de choix. Elle peut être répétée un petit nombre de fois en cas de récurrence, celles-ci survenant en règle en dehors d'un champ d'irradiation antérieur. Dans les formes à lésions étendues ou disséminées, le rituximab par voie intraveineuse donne des taux élevés de rémission complète. Les récurrences cutanées restent fréquentes mais souvent accessibles à des traitements peu agressifs. Le recours aux polychimiothérapies reste exceptionnel [11, 12].

Lymphome B cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur

1. Définition

Les lymphomes B cutanés à grandes cellules de type membre inférieur (LBC type



Fig. 2 : Lymphome B cutané des centres folliculaires. Aspects cliniques : **A.** Nodules dermo-hypodermiques multiples du dos évoluant depuis 6 mois ; **B.** Nodules et tumeurs du dos d'évolution lente depuis 5 ans ; **C.** Lymphome B centrofolliculaire multinodulaire du visage ; **D.** Lymphome B centrofolliculaire : prolifération de grandes cellules clivées n'exprimant pas bcl-2.

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

MI) sont définis comme des proliférations diffuses, constituées de nappes de grandes cellules B aux noyaux arrondis, centroblastes et/ou immunoblastes [1].

Ils ont été initialement décrits et individualisés dans leur forme clinique la plus fréquente qui touche les membres inférieurs. La survenue plus rare de tumeurs identiques dans d'autres sièges anatomiques (extrémité céphalique ou tronc en particulier) justifie la terminologie élargie de LCB type MI, retenue dans la classification OMS-EORTC [1]. Ils sont considérés comme l'équivalent cutané des lymphomes B systémiques dérivés des grandes cellules B activées [13].

2. Clinique

Ils surviennent habituellement chez des sujets âgés (âge moyen : 75 à 80 ans), avec une prédominance féminine [1, 14]. Ils réalisent typiquement des tumeurs à croissance rapide, uniques ou multiples, de couleur rouge violacée, souvent ulcérées, localisées ou disséminées, pouvant toucher un membre inférieur (le plus souvent la jambe), les deux, ou d'autres régions anatomiques (**fig. 3A**). Seuls 15 à 20 % des cas ne touchent pas les membres inférieurs.

3. Diagnostic

Le bilan d'extension initial est le plus souvent négatif, mais il met parfois en

évidence une atteinte ganglionnaire régionale, voire des localisations profondes dès le diagnostic (en particulier une atteinte focale ou diffuse de la moelle lorsque celle-ci est recherchée). Une telle extension au diagnostic remet en cause le diagnostic de lymphome cutané *stricto sensu*, mais ne modifie pas le plus souvent la prise en charge thérapeutique.

L'examen histologique montre un infiltrat diffus et monotone du derme, souvent étendu à l'hypoderme, constitué de nappes confluentes de centroblastes et/ou d'immunoblastes avec de nombreuses mitoses (**fig. 3B**) [1, 6]. Par contraste avec les LBCCF, les cellules T réactionnelles et les petites cellules B sont rares, et la réaction stromale est modérée ou absente. Les cellules tumorales sont CD20+, CD79a+, et expriment fortement Mum1 et bcl-2 (**fig. 3B**) [1, 6]. Un réarrangement clonal des gènes des immunoglobulines est présent.

4. Évolution et traitement

Il s'agit classiquement de lymphomes agressifs, avec des taux de survie spécifique à 5 ans d'environ 50 %, les formes à lésion unique ou localisées hors des membres inférieurs semblant plus favorables [1, 6, 14]. Leur pronostic global a toutefois été fortement amélioré par les progrès de l'onco-hémato-gériatrie et l'utilisation des combinaisons de rituxi-

mab et de polychimiothérapies adaptées à l'âge, jusqu'à un âge très avancé. Dans une étude multicentrique française récente, le taux de survie spécifique à 5 ans avait progressé de 20 % entre les périodes 1998-2003 et 2003-2010, et atteignait 74 % pour les malades ayant reçu une combinaison de rituximab et de polychimiothérapie [15]. Les avancées récentes suggèrent l'intérêt de certaines thérapies ciblées en développement pour la prise en charge des formes réfractaires [13, 16].

Autres lymphomes B cutanés diffus à grandes cellules

Ce groupe comprend des formes très rares de lymphomes B à révélation cutanée, parmi lesquels les lymphomes B à grandes cellules intravasculaires sont les mieux caractérisés. Ils touchent des sujets âgés. Les lésions cutanées sont souvent très évocatrices, à type de tégangiectasies extensives ou de plaques violacées, conduisant à évoquer cliniquement le diagnostic. L'examen histologique montre dans le derme et l'hypoderme des vaisseaux dilatés remplis de grandes cellules tumorales de phénotype B, pouvant causer une occlusion du vaisseau. Les lésions cutanées révèlent dans 3/4 des cas un lymphome disséminé. L'atteinte neurologique est très fréquente et grave, tandis que l'atteinte ganglionnaire est rare. Le taux de survie est d'environ 20 % à 3 ans pour les formes systémiques, mais semble meilleur dans les rares formes avec atteinte cutanée isolée lors du diagnostic. Le traitement repose sur les polychimiothérapies associées au rituximab.

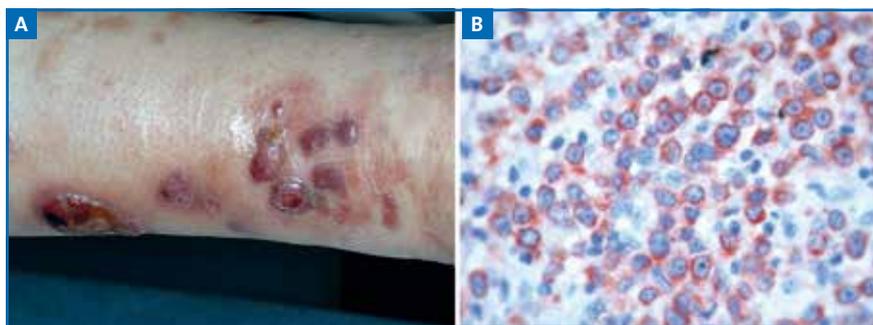


FIG. 3 : Lymphome B diffus à grandes cellules, de type membre inférieur. **A.** Nodules et tumeurs multiples sur la jambe droite : apparition rapide chez une femme âgée ; **B.** Prolifération homogène de grandes cellules rondes exprimant massivement bcl-2.

Bibliographie

1. WILLEMZE R, JAFFE ES, BURG G *et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005;105:3768-3785.
2. ZACKHEIM HS, VONDERHEID EC, RAMSAY DL *et al.* Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol*, 2000;43:793-796.

3. GRANGE F, HEDELIN G, JOLY P *et al.* Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sézary syndrome. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Blood*, 1999;93:3637-3642.
4. GRANGE F, BAGOT M. Prognosis of primary cutaneous lymphomas. *Ann Dermatol Vénérol*, 2002;129:30-40.
5. KODAMA K, MASSONE C, CHOTT A *et al.* Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood*, 2005;106:2491-2497.
6. GRANGE F, BEKKENK MW, WECHSLER J *et al.* Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2001;19:3602-3610.
7. KIM YH, WILLEMZE R, PIMPINELLI N *et al.* TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007;110:479-484.
8. HOEFNAGEL JJ, VERMEER MH, JANSEN PM *et al.* Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features in 50 cases. *Arch Dermatol*, 2005;141:1139-1145.
9. CERRONI L, ZÖCHLING N, PÜTZ B *et al.* Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol*, 1997;24:457-461.
10. SENFF NJ, HOEFNAGEL JJ, JANSEN PM *et al.* Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2007;25:1581-1587.
11. SENFF NJ, NOORDIJK EM, KIM YH *et al.* European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*, 2008;112:1600-1609.
12. GRANGE F, D'INCAN M, ORTONNE N *et al.* Management of cutaneous B-cell lymphoma: recommendations of the French cutaneous lymphoma study group. *Ann Dermatol Vénérol*, 2010;137:523-531.
13. PHAM-LEDARD A, PROCHAZKOVA-CARLOTTI M, ANDRIQUE L *et al.* Multiple genetic alterations in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type support a common lymphomagenesis with activated B-cell like diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*, 2014;27:402-411.
14. GRANGE F, BEYLOT-BARRY M, COURVILLE P *et al.* Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol*, 2007;143:1144-1150.
15. GRANGE F, JOLY P, BARBE C *et al.* Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. *JAMA Dermatol*, 2014;150:535-541.
16. PHAM-LEDARD A, BEYLOT-BARRY M, BARBE C *et al.* High frequency and clinical prognostic value of MYD88 L265P mutation in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type. *JAMA Dermatol*, 2014;150:1173-1179.

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

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

Mycosis fongoïde et lymphomes apparentés

RÉSUMÉ : Le mycosis fongoïde (MF) est le lymphome cutané T primitif le plus fréquent. Il a une évolution indolente avec une progression très lente sur des années, voire des décennies.

Les lésions initiales sont érythémateuses non infiltrées (patches); puis l'évolution se fait vers des lésions infiltrées, plus ou moins squameuses. Il s'y associe dans la majorité des cas un prurit, qui peut être intense.

La décision thérapeutique chez un patient atteint de MF doit intégrer deux paramètres essentiels : le caractère généralement indolent du MF (la thérapeutique ne doit donc pas être agressive) et le risque de rechute élevé. Ensuite, c'est le stade du MF qui guide le choix thérapeutique. Dans les stades débutants, les traitements locaux (corticothérapie, carmustine ou photothérapie) sont privilégiés. Dans les stades plus avancés, un traitement systémique est généralement proposé (interféron alpha, méthotrexate à faible dose ou bexarotène).



→ G. QUÉREUX

Service de Dermatologie,
CHU Nantes Hôtel-Dieu, NANTES.

Épidémiologie et terrain

Le mycosis fongoïde (MF) est le lymphome cutané T primitif le plus fréquent, il représente environ 50 % de tous les lymphomes cutanés primitifs [1]. Il touche avec prédilection les hommes (ratio homme/femme : 2/1) et majoritairement les adultes avec un âge médian au diagnostic de 50-60 ans. Il peut toutefois atteindre, mais plus rarement, les enfants et les adolescents.

Clinique

1. La forme classique

Le MF a une évolution indolente avec une progression très lente sur des années, voire des décennies. Les lésions initiales sont érythémateuses non infiltrées (patches) (*fig. 1A, 1B et 1C*). Puis l'évolution se fait vers des lésions infiltrées, plus ou moins squameuses (*fig. 2A et 2B*). Il s'y associe dans la majorité des cas un prurit, qui peut être intense. Ces lésions ont souvent des contours géographiques, encochés avec une infiltration prédominant en périphérie

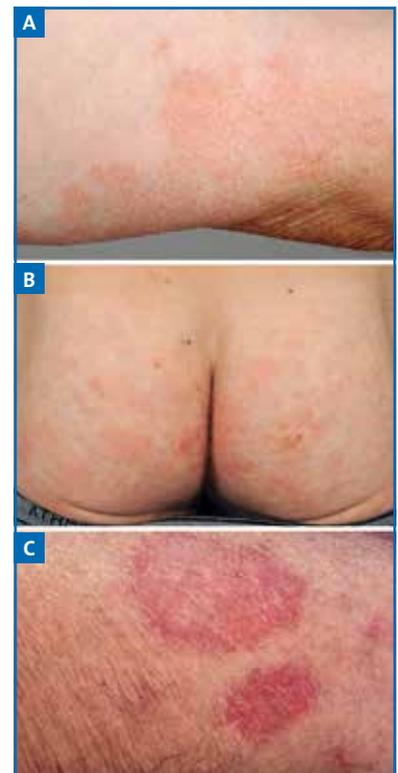


FIG. 1A, 1B ET 1C : Aspects cliniques de MF de stade débutant avec lésions érythémateuses non infiltrées (patches).



FIG. 2A ET 2B : Aspects cliniques de MF avec plaques infiltrées.

(aspect arciforme). Elles siègent préférentiellement dans les zones non photo-exposées, en particulier les fesses. Le nombre de lésions est très variable, allant d'une ou deux lésions à des formes avec une atteinte cutanée diffuse. Beaucoup plus rarement, surviennent des lésions tumorales, nodulaires.

2. Le MF pilotrope

Le MF pilotrope ou folliculotrope est une variante du MF, individualisée dans la classification WHO-EORTC [1], définie par un infiltrat prédominant au sein des follicules pileux. Sur le plan clinique, on observe des papules folli-

culaires parfois kératosiques avec spinulosisme (fig. 3A), des plaques indurées et parfois des tumeurs. Il s'y associe fréquemment des lésions d'allure kystique comédonienne, acnéiforme (fig. 3B) et une alopecie. Cette forme atteint préférentiellement l'extrémité céphalique

La classification WHO-EORTC définit deux autres variantes beaucoup plus rares du MF : le **lymphome pagétoïde** dans lequel l'infiltrat lymphocytaire est strictement épidermique et le **lymphome élastolytique** ou "*granulomatous slack skin*" dont l'aspect clinique est celui d'un

relâchement cutané avec peau flasque, essentiellement dans les grands plis.

Diagnostic

Le diagnostic de MF est évoqué cliniquement et confirmé par l'histologie qui retrouve une prolifération en bande sous-épidermique de cellules lymphoïdes atypiques au noyau circonvoluté et hyperchromatique [1]. Celles-ci se regroupent en file indienne le long de la jonction dermo-épidermique, et tendent à migrer vers l'épiderme (épidermotropisme). En immunohistochimie, ces cellules sont classiquement de phénotype CD3 +, CD4 +, CD8- CD30-. Dans la majorité des cas, une population lymphocytaire monoclonale dominante est mise en évidence par PCR du gène codant pour une chaîne du récepteur T [1].

Stadification

Le stade du MF est défini par la classification TNMB révisée de l'ISCL/EORTC [2] (tableaux I et II). Même si cette clas-



FIG. 3 : Aspects cliniques de MF pilotrope. A. Papules folliculaires kératosiques avec spinulosisme. B. Lésions d'allure kystique comédonienne, acnéiforme.

T : peau	T1	Patches ou plaques < 10 % de la surface corporelle.
	T2	Patches ou plaques ≥ 10 % de la surface corporelle.
	T3	Une ou plusieurs tumeurs cutanées (diamètre ≥ 1 cm).
	T4	Érythème confluent, couvrant plus de 80 % de la surface corporelle.
N : ganglions	No	Absence de ganglion périphérique anormal.
	N1	Ganglions périphériques cliniquement anormaux ; grade histologique 1 selon la classification histopathologique hollandaise, ou LN ₀₋₂ selon la classification NCI.
	N2	Ganglions périphériques cliniquement anormaux ; grade histologique 2 selon la classification histopathologique hollandaise, ou LN ₃ selon la classification NCI.
	N3	Ganglions périphériques cliniquement anormaux ; grade histologique 3-4 selon la classification histopathologique hollandaise, ou LN ₄ selon la classification NCI.
	Nx	Ganglions périphériques cliniquement anormaux, sans confirmation histologique.
M : organes	M0	Absence d'atteinte viscérale.
	M1	Envahissement viscéral confirmé histologiquement.
B : sang	B0	Absence d'atteinte sanguine significative ; ≤ 5 % de lymphocytes circulants atypiques (cellules de Sézary).
	B1	Atteinte sanguine modérée ; > 5 % de lymphocytes circulants atypiques (cellules de Sézary) mais critère B2 non atteint.
	B2	Atteinte sanguine importante avec > 1 000 cellules de Sézary/mL et clone dominant.

TABLEAU I : Classification TNMB révisée de l'ISCL/EORTC des lymphomes cutanés type MF et syndrome de Sézary [2].

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

Stade	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

TABLEAU II : Stadification révisée de l'ISCL/EORTC des lymphomes cutanés T de type MF et syndrome de Sézary [2].

sification peut paraître complexe, elle se résume en pratique à cinq situations principales :

- stade IA : patchs ou plaques atteignant moins de 10 % de la surface corporelle, sans autre atteinte ;
- stade IB : patchs ou plaques atteignant plus de 10 % de la surface corporelle, sans autre atteinte ;
- stade IIB : tumeurs cutanées ;
- stade III : érythrodermie sans cellules de Sézary circulantes ;
- stade IVB : atteinte viscérale.

Ces stades ont démontré leur valeur pour l'évaluation pronostique des patients.

Quel bilan réaliser ?

Ce bilan débute par un **examen clinique** attentif. Il a pour but de déterminer le type lésionnel (patchs, plaques infiltrées, tumeurs ou érythrodermie), l'extension des lésions cutanées et la présence ou non d'adénopathies périphériques [3].

Les **examens biologiques** à faire sont : numération formule sanguine, plaquettes, biochimie standard, fonctions rénale et hépatique et LDH. Pour les érythrodermies ou en cas de T2 étendu (> 50 % surface corporelle), il convient d'ajouter la recherche des cellules de

Sézary et un immunophénotypage des lymphocytes CD4+ circulants [3].

Concernant **l'imagerie**, les examens à réaliser dépendent du stade :

- pour les stades IA et IB : pas d'imagerie obligatoire ;
- pour les autres stades : scanner thoraco-abdomino-pelvien et éventuellement TEP-scanner [3].

Une **biopsie ganglionnaire** est indiquée en cas d'adénopathie de plus de 1,5 cm.

Évolution et pronostic

Le MF est un lymphome classiquement indolent. Ses facteurs pronostiques sont les facteurs cliniques liés à la classification TNMB : le type lésionnel et l'extension des lésions cutanées, l'atteinte ganglionnaire et/ou viscérale et le stade TNMB global [4]. Ainsi, les patients au stade IA ont une espérance de vie similaire à celle d'une population de même âge et de même sexe [5]. Ce pronostic s'altère considérablement aux stades tumoraux ou avec atteinte extracutanée.

Un des risques évolutifs est la **transformation du MF** en un lymphome à grandes cellules (**MF transformé**). C'est un phénomène rare dont la fréquence est évaluée entre 8 et 55 % des cas selon les séries. Histologiquement, cette transformation est définie par un infiltrat constitué de plus de 25 % de grandes cellules (de taille au moins quatre fois supérieure



Fig. 4 : MF transformé : nodules érythémato-violacés de l'avant-bras.

à celle d'un petit lymphocyte) [6]. Sur le plan clinique, la transformation est en général identifiée par l'apparition de nodules cutanés (**fig. 4**). Cette transformation signe une aggravation considérable du pronostic, avec une survie médiane d'environ 2 ans [6].

Traitement

La décision thérapeutique chez un patient atteint de MF doit intégrer deux paramètres essentiels : le caractère généralement indolent du MF (la thérapeutique ne doit donc pas être agressive) et le risque de rechute élevé. Ensuite, c'est le stade du MF et l'extension des lésions cutanées qui guideront le choix thérapeutique [7].

1. Stratégie thérapeutique pour les MF de stade débutant (IA à IIA)

Aux stades initiaux (IA à IIA), les traitements locaux doivent être privilégiés [3]. Quand l'atteinte cutanée est < 10 % de surface corporelle, les dermocorticoïdes très forts peuvent être utilisés, tout comme la carmustine (BCNU) appliquée en badigeons [8] ou la photothérapie dynamique [9]. Quand la surface cutanée atteinte est plus importante, les photothérapies de type PUVA ou UVB sont une alternative [10].

En cas de non-réponses ou d'échappement aux traitements précédents, un traitement systémique pourra être proposé : interféron alpha [11], méthotrexate à faible dose ou en cas d'échec bexarotène Targretin. Ces traitements systémiques peuvent être combinés aux traitements locaux.

2. Stratégie thérapeutique pour les MF de stade avancé (IIB à IV)

Un traitement systémique est généralement proposé, le choix se fait en fonction de l'âge, des antécédents médicaux du patient et de son état général.

En première ligne, l'interféron alpha ou le méthotrexate à faible dose (15 à 25 mg/semaine) peuvent être proposés et en cas d'échec d'un premier traitement systémique (AMM) le rétinoïde le bexarotène Targretin [3, 7].

Un des traitements locaux vus précédemment, ou la radiothérapie sur tumeurs, peut être associé à ces traitements systémiques.

En cas de non-réponse ou d'échappement aux traitements précédents, une monochimiothérapie (doxorubicine liposomale pégylée [12] ou gemcitabine [13]) peut être discutée. La polychimiothérapie n'est utilisée qu'en dernier recours [3].

Bibliographie

1. WILLEMZE R, JAFFE ES, BURG G *et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005;105:3768-3785.
2. OLSEN E, VONDERHEID E, PIMPINELLI N *et al.* Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007;110:1713-1722.
3. BEYLOT-BARRY M, DEREURE O, VERGIER B *et al.* Management of cutaneous T-cell lymphomas: Recommendations of the French Cutaneous Lymphoma Group. *Ann Dermatol Venereol*, 2010;137:611-621.
4. ZACKHEIM HS, AMIN S, KASHANI-SABET M *et al.* Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol*, 1999;40:418-425.
5. KIM YH, LIU HL, MRAZ-GERNHARD S *et al.* Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*, 2003;139:857-866.
6. BARBERIO E, THOMAS L, SKOWRON F *et al.* Transformed mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome. *Br J Dermatol*, 2007;157:284-289.
7. TRAUTINGER F, KNOBLER R, WILLEMZE R *et al.* EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer*, 2006;42:1014-1030.
8. ESTEVE E, GRANGE F. [Chlorméthine (Caryolysine), carmustine (Bicnu)]. *Ann Dermatol Venereol*, 2007;134:992-996.
9. QUEREUX G, BROCARD A, SAINT-JEAN M *et al.* Photodynamic therapy with methyl-aminolevulinic acid for paucilesional mycosis fungoides: a prospective open study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:890-897.
10. DEREURE O, PICOT E, COMTE C *et al.* Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrowband ultraviolet B. A clinical, histological and molecular evaluation of results. *Dermatology*, 2009;218:1-6.
11. DRENO B. Interferon alpha in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Dermatol Venereol*, 2005;132:5S27-5S30.
12. QUEREUX G, MARQUES S, NGUYEN JM *et al.* Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sezary syndrome. *Arch Dermatol*, 2008;144:727-733.
13. JIDAR K, INGEN-HOUSZ-ORO S, BEYLOT-BARRY M *et al.* Gemcitabine treatment in cutaneous T-cell lymphoma: a multicentre study of 23 cases. *Br J Dermatol*, 2009;161:660-663.

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

LE DOSSIER

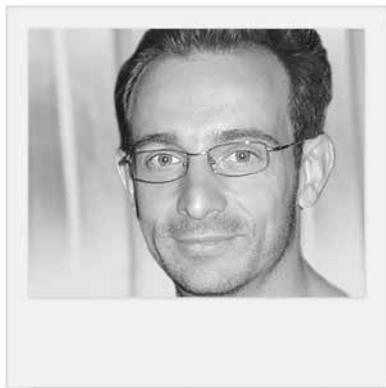
Lymphomes cutanés

Actualités sur les nouvelles entités et les nouveaux marqueurs

RÉSUMÉ : Si la classification actuelle des lymphomes (OMS 2008) décrit la majorité des lymphomes survenant dans la peau, il reste de nombreuses zones d'ombre.

Ces dernières années, de nouvelles entités ont vu le jour, pour la plupart correspondant à des lésions d'évolution plutôt indolente, comme la lymphoprolifération T CD8+ acrale ou l'ulcère cutanéomuqueux, ou encore de nouvelles variantes de papulose lymphomatoïde, de phénotype T CD8+ cytotoxique (type D) ou angiotrope (type E). On commence par ailleurs à mieux démembrer les lésions regroupées antérieurement sous l'appellation de "lymphocytome cutané bénin", qu'ils soient de phénotype B avec les pseudo-lymphomes IgG4+, ou T avec le lymphome T pléomorphe à petites et moyennes cellules.

Si la mise en évidence d'un réarrangement particulier dans les lymphoproliférations T CD30+ cutanés impliquant DUSP22 est une avancée importante, c'est sans doute dans le syndrome de Sézary que le plus grand nombre de nouveaux marqueurs a été décrit. Cette recherche importante permet d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques. Par ailleurs, de nombreuses études ont mis à jour des anomalies portant sur les micro-ARN ou l'expression anormale de certains transcrits dont la signification diagnostique et l'importance physiopathologique sont souvent encore méconnues.



→ N. ORTONE

Département de Pathologie,
Groupe hospitalier Henri-Mondor –
Albert-Chenevier, CRÉTEIL.

Les lymphomes cutanés forment un groupe hétérogène de maladies dont la présentation clinique, le type histologique et le pronostic sont extrêmement variés, alors que leur incidence reste faible comparativement à d'autres cancers. Si certaines entités sont actuellement bien caractérisées sur le plan anatomoclinique, il reste aujourd'hui d'importantes zones d'ombre. Ces lymphomes dont on ne sait aujourd'hui que peu de choses sont mentionnés de deux façon dans la classification OMS 2008 actuellement en vigueur [1].

Les entités reconnaissables mais qui ne sont pas encore bien caractérisées sur le plan anatomoclinique et/ou dont le pronostic n'a pas encore pu être clairement établi sont qualifiées de "provisaires". C'est par exemple le cas des

lymphomes T épidermotropes CD8+ agressifs, décrits par Berti *et al.* [2], dont le point commun est la prolifération d'un clone T CD8+ cytotoxique, envahissant l'épiderme, le derme et parfois le tissu hypodermique. Ils se distinguent des autres lymphomes T cutanés pouvant exprimer le CD8 par leur pronostic particulièrement péjoratif. Les **lymphomes non classables** sont, quant à eux, qualifiés de non spécifiés ou NOS (*non otherwise specified*). Cela indique clairement que de nouvelles classifications verront le jour, à la lumière des informations nouvelles que les travaux de recherche pourront apporter dans le futur. En hématopathologie, ces lymphomes représentent environ 30 % des hémopathies pour ce qui est des lymphomes T.

L'association d'une thérapie ciblée anti-CD20 à la chimiothérapie classique a

permis d'améliorer considérablement le pronostic des malades atteints de lymphome B cutané à grandes cellules de type membre inférieur. Néanmoins, le traitement des formes agressives de lymphomes T cutanés est encore difficile aujourd'hui, et la mise en rémission complète peut être difficile à obtenir, au prix de thérapeutiques agressives qui vont jusqu'à l'utilisation de polychimiothérapies, de thérapies ciblées très immunosuppressives comme le MabCampath ou l'allogreffe de moelle osseuse. Le développement de nouvelles armes thérapeutiques nécessite de mettre à jour de nouvelles cibles. Idéalement, ces cibles doivent être spécifiques à des cellules tumorales et exprimées par toutes les cellules cancéreuses. Leur recherche justifie à elle seule l'étude moléculaire et phénotypique la plus complète des lymphomes cutanés.

Nouvelles entités ou groupes de lymphomes

Le groupe de lymphome suscitant aujourd'hui le plus d'interrogations est celui des **lymphomes T cutanés exprimant des marqueurs de cellules TFH (follicular helper T cells)**. Les lymphocytes TFH forment une sous-population de cellules T auxiliaires dont la fonction normale est d'interagir avec les cellules B dans les follicules lymphoïdes pour promouvoir leur maturation dans les centres germinatifs. Les études d'expression de gènes de haut débit ont montré que ces cellules ont un profil particulier, incluant l'expression de certaines chémokines ou récepteurs cytokiniques (CXCL13, CXCR5), de facteurs de transcriptions (c-Maf, BCL6) ou de récepteurs de costimulation de surface du TCR (PD1, ICOS).

Au niveau ganglionnaire, le chef de file de ces lymphomes T est le lymphome T angio-immunoblastique. On sait aujourd'hui que l'on peut reconnaître les localisations cutanées secondaires de

lymphomes T angio-immunoblastiques par la mise en évidence d'un clone T d'immunoblastes BEBV+ et de cellules T exprimant des marqueurs de différenciation TFH, en particulier CXCL13. Néanmoins, le diagnostic devra toujours être étayé par l'analyse du ganglion et une bonne confrontation anatomoclinique. En effet, d'autres lymphomes T cutanés peuvent présenter un phénotype TFH. On ne considère pas aujourd'hui que les cellules néoplasiques du syndrome de Sézary sont de type TFH, mais il a été clairement montré qu'elles expriment PD1 de façon intense et assez diffuse, et peuvent aussi produire CXCL13.

Les **lymphomes T cutanés primitifs CD4+ pléomorphes à petites et moyennes cellules (LTCPM, fig. 1)** [3] forment un groupe d'entités encore mal défini, actuellement répertorié comme provisoire dans la classification OMS des lymphomes T cutanés primitifs [1].

Leur existence a même été remise en question ; certains de ces lymphomes étant très proche de simples infiltrats réactionnels pseudo-lymphomateux cliniquement et histologiquement [4]. Ils peuvent être définis par la présence d'un infiltrat lymphocytaire T clonal, constitué de lymphocytes de taille petite à moyenne de phénotype T CD4+, en dehors de tout contexte de mycosis fongicide. Cliniquement, il s'agit le plus souvent d'une lésion unique, nodulaire ou en plaque. Les lésions ont une évolution très indolente [5].

Récemment, il a été montré que ces lymphomes comportent une proportion de cellules exprimant des marqueurs de la lignée TFH, notamment CXCL13, PD1 et ICOS [6]. Leur traitement peut reposer, dans la majorité des cas, sur une simple exérèse ou radiothérapie locale. Il n'est pas impossible que ces lésions soient en réalité une évolution clonale d'un infil-

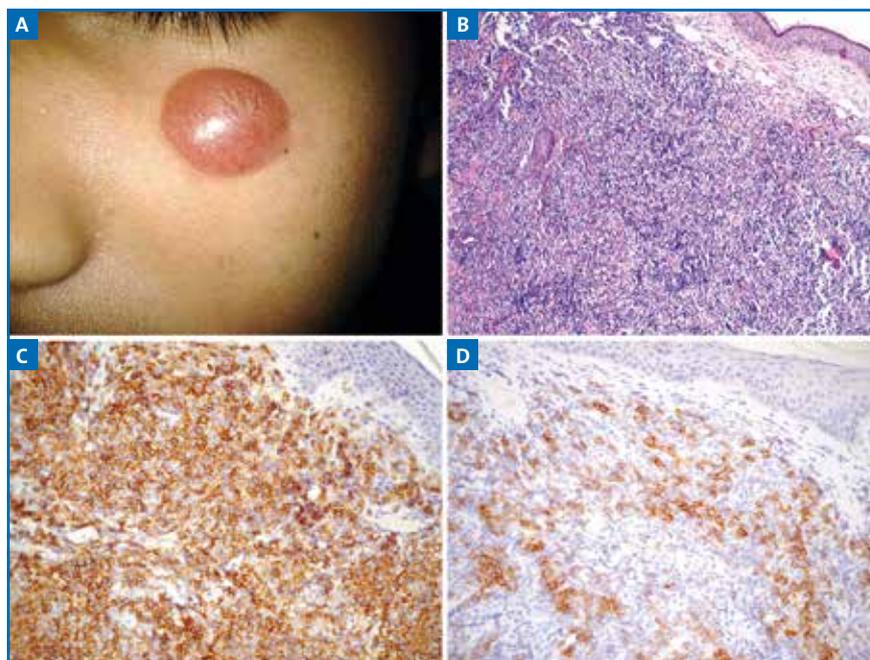


FIG. 1 : Lymphome T cutané primitif pléomorphe à petites et moyennes cellules. **A.** Nodule ferme sur la joue gauche chez un enfant (photo aimablement fournie par le Dr Ana Ponciano). **B.** Sous un épiderme normal, on voit un infiltrat lymphocytaire dense d'architecture diffuse (coloration HES, $\times 100$). **C.** L'infiltrat est majoritairement constitué de cellules T CD4+ (immunomarquage révélé par la DAB, $\times 100$). **D.** Les lymphocytes T CD4+ atypiques de taille moyenne expriment fortement PD1, soulignant des regroupements en petits amas ou "rosettes" autour de cellules B (immunomarquage révélé par la DAB, $\times 100$).

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

trat réactionnel, expliquant leur parentés cliniques et histologiques avec un "lymphocytome". Leur caractère le plus souvent indolent pourrait justifier de les requalifier à terme sous l'appellation de "lymphoproliférations" comme certains auteurs l'ont proposé.

À côté du LTCPM, certains lymphomes T cutanés inclassables, qui ne s'expriment pas sous la forme de lésions isolées de type LTCPM, expriment des marqueurs de différenciation TFH. Peu de cas sont aujourd'hui décrits dans la littérature [7, 8]. Ils ont été rapprochés des lymphomes T périphériques de type PTCL, NOS folliculaires, précédemment décrits et constituant un sous-groupe dans les lymphomes T non classables ganglionnaires exprimant des marqueurs TFH, qui peuvent être associés à un réarrangement *ITK-SYK*. Ils pourraient consti-

tuer un nouveau groupe au sein des lymphomes T cutanés primitifs. Une série de malade ayant un lymphome T cutané non classable exprimant des marqueurs TFH a été étudiée au sein du groupe Français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC). Les données, non encore publiées mais présentées au dernier congrès des lymphomes cutanés de l'EORTC, suggèrent qu'il existe en réalité un spectre de maladies, qui s'étend de formes localisées, proche du LTCPM, au lymphome T angio-immunoblastique. De façon intéressante, ces lymphomes sont volontiers porteurs d'un réarrangement *ITK-SYK*, ce qui n'est pas dénué d'intérêt puisque *SYK* a des capacités oncogènes dans les lymphocytes T murins et qu'il existe des inhibiteurs spécifiques.

La description de nouveaux lymphomes cutanés montre qu'il existe en réalité de

nombreuses formes d'évolution indolente ou à "malignité locale", néanmoins caractérisées par une population clonale. C'est, comme pour le LTCPM, le cas des **lymphoprolifération T CD8+ acrales** (fig. 2), initialement décrites au niveau de l'oreille. Elles forment une entité de description récente qui ne figure pas dans la plupart des ouvrages de référence. La première description de cette lésion a été faite en 2010 par Petrella *et al.* [9]. Les lésions sont dans la majorité des cas uniques, et forment des tumeurs localisées sur l'oreille, plus rarement le nez ou le pied. La lésion est inquiétante histologiquement, montrant une prolifération monomorphe dense, dermique et non épidermotrope, de lymphocytes de taille petite à moyenne, à noyaux hyperchromatiques. Les cellules sont de phénotype T CD8+ et cytotoxique, avec expression constante de *TiA1*. Malgré un profil volontiers clonal, ces lésions semblent indolentes et répondent favorablement au traitement chirurgical ou à la radiothérapie locale.

L'ulcère cutanéomuqueux est une autre forme de lymphoprolifération pouvant simuler un lymphome agressif [10]. On pourrait considérer qu'il s'agit d'une variante indolente de lymphome B EBV+, que l'on pourrait intégrer au spectre des lymphoproliférations polymorphes décrites chez les immunodéprimés notamment les greffés (syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation). Il survient chez des sujets âgés ou ayant reçu des thérapeutiques immunosuppressives, en particulier le méthotrexate. Il se traduit par l'apparition d'une lésion muqueuse, plus rarement cutanée, unique, ulcérée. Histologiquement, on voit un infiltrat de lymphocytes B atypiques, parfois Sternbergoïdes, sur un fond inflammatoire ou formant une nappe de cellules de grande taille plus monomorphes. Les cellules B atypiques peuvent exprimer CD30 et CD15. Un clone B est présent de façon inconstante. Il faut savoir reconnaître cette lésion pour ne pas porter à tort le

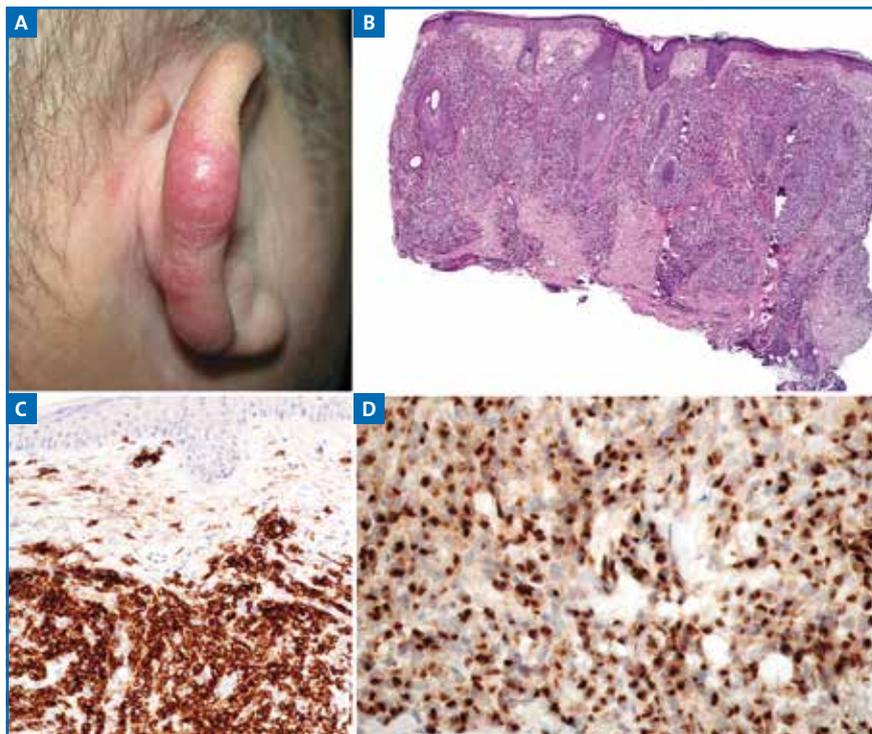


FIG. 2 : Lymphoprolifération T CD8+ acrale indolente. **A.** Nodule érythémateux sur l'hélix de l'oreille droite. **B.** La lésion réalise un infiltrat lymphocytaire dense atypique d'architecture diffuse, monomorphe (coloration HES, $\times 25$). **C.** Il est constitué majoritairement de lymphocytes atypiques de phénotype T CD8+ (immunomarquage révélé par la DAB, $\times 100$). **D.** Les cellules néoplasiques sont cytotoxiques et expriment de façon diffuse *TiA1* (immunomarquage révélé par la DAB, $\times 200$).

diagnostic de localisation cutanée d'un lymphome B diffus à grandes cellules associé à l'EBV de type sénile, une entité reconnue dans la classification actuelle des lymphomes et hémopathie malignes [1]. L'ulcère cutanéomuqueux régresse en effet spontanément.

Les dernières années ont également vu la description de **nouvelles formes de papulose lymphomatoïde**. À côté des formes de type A, B et C classiquement reconnues, sont maintenant décrites les papuloses de type D et E. Il s'agit dans les deux cas de formes particulièrement cytotoxiques. La variante de type D est caractérisée par un important épidermotropisme et un phénotype CD8+ (**fig. 3**). Sa présentation clinique et son évolution sont par ailleurs superposables

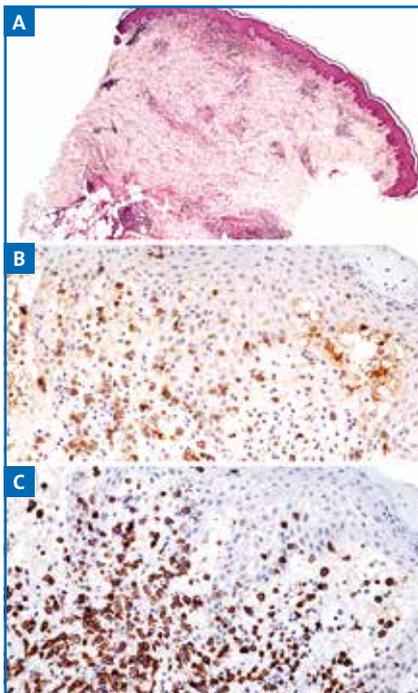


FIG. 3 : Papulose lymphomatoïde de type D. **A.** On voit dans le derme un infiltrat lymphocytaire sous-épidermique, s'étendant dans le derme profond et envahissant l'épiderme (coloration HES, $\times 25$). **B.** L'infiltrat renferme de nombreuses cellules T atypiques de taille moyenne à grande, CD30+ (immunomarquage révélé par la DAB, $\times 100$). **C.** Les cellules T atypiques sont majoritairement de phénotype CD8 (immunomarquage révélé par la DAB, $\times 100$).

aux formes classiques de papulose lymphomatoïde [11]. La forme de type E, quant à elle, donne plutôt des lésions papulonodulaires nécrotiques, et se caractérise par un infiltrat angiotrope et angiodestructeur, de phénotype T, plus souvent CD8+ que CD4, et cytotoxique, sans association au virus EBV [12]. De façon intéressante, c'est la même année que W. Kempf a fait le point sur les caractéristiques phénotypiques du pityriasis lichénoïde. Il montre notamment que les lésions sont majoritairement de phénotype T CD8+, et peuvent exprimer l'antigène CD30 [13].

C'est Magro *et al.* qui, les premiers, ont discuté l'intégration du pityriasis lichénoïde, anciennement appelé "parapsoriasis en goutte", dans le spectre des lymphomes et lymphoproliférations T cutanées épidermotropes [14]. La caractérisation de formes CD8+ de mycosis fongoïde, et maintenant de formes CD8+ cytotoxiques de papulose lymphomatoïde, conjointement à la présence non exceptionnelle de clones T dans les lésions cutanées de pityriasis lichénoïde, justifie peut-être de rapprocher ces maladies d'un point de vue nosologique.

Vers un démembrement du "lymphocytome cutané bénin" ?

Un des problèmes qui se posent lorsque l'on est confronté à une lésion cutanée réalisant un infiltrat lymphocytaire est le diagnostic différentiel entre un lymphome et un "pseudo-lymphome" ou "lymphocytome cutané bénin". Il est clair que ce terme ne désigne en rien une maladie mais plutôt un groupe de maladies dont le point commun est de ressembler cliniquement et histologiquement à un lymphome. Des travaux récents permettent de faire un peu mieux le tri au sein de ces lésions. Si, du côté lymphocytaire T, il paraît clair qu'une partie de ce que l'on plaçait dans ce groupe correspond en réalité à un

LTCPM, la situation s'éclaircit peu à peu du côté des infiltrats majoritairement B. À côté de pseudo-lymphomes infectieux reconnus depuis longtemps, en particulier dus à l'infection par *Borrelia*, on décrit maintenant un groupe de maladies dont la cause n'est pas connue mais qui rejoint le spectre de la maladie sclérosante avec hyper-IgG4.

Ces **pseudo-tumeurs riches en plasmocytes IgG4** font depuis quelques années l'objet d'une attention particulière. Plus qu'une maladie, il semble que cette affection traduise un mode de réaction inflammatoire chronique dont les causes et l'expression sont diverses, et dont le point commun est la promotion d'une population polyclonale de plasmocytes IgG4+, volontiers associés à une fibrose et des altérations vasculaires à type de thrombophlébites oblitérantes ainsi qu'à une élévation sérique des IgG4. La première description de cette entité a été faite dans le pancréas. Par la suite, des infiltrats plus ou moins proches de cette entité ont été décrits dans à peu près tous les organes, et dans la peau en 2009. Des formes purement cutanées ont ensuite été mises à jour [15]. Il est par ailleurs possible que la maladie de Kimura, qui s'exprime volontiers par des lésions cutanées très proches, soit une forme de pseudo-lymphome à plasmocytes IgG4+. Si les formes cutanées semblent bien répondre au thalidomide, il est classique de traiter les malades par corticothérapie.

Nouveaux marqueurs

C'est dans le syndrome de Sézary que le plus grand nombre de nouveaux marqueurs phénotypiques de surface ou moléculaire a été décrit, probablement grâce à la possibilité d'étudier spécifiquement les cellules leucémiques circulantes. À côté de l'expression de marqueurs de différenciation TFH comme PD1 et CXCL13, on sait que les cellules expriment volontiers certains transcrits (EphA4, TWIST),

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

la T-plastine ainsi que des marqueurs NK, en particulier KIR3DL2/CD158k et NKp46. De façon intéressante, les MFT et lymphomes T épidermotropes CD8+ agressifs peuvent aussi exprimer ces deux derniers marqueurs (**fig. 4**) [16, 17], qui pourraient à terme représenter de bonnes cibles thérapeutiques. La valeur diagnostique de TOX, qu'une étude récente a montré surexprimée dans les formes débutantes de mycosis fongoïde, reste à évaluer [18].

L'étude des formes transformées de MF (MFT) a permis de montrer néanmoins que, s'il existe une certaine parenté morphologique et phénotypique avec le syndrome de Sézary (SS), ces lymphomes présentent des anomalies chromosomiques récurrentes différentes, avec pour le SS des gains en 8q24.3, 17q24 et des pertes en 10q25 et/ou 17p13, et pour le MFT des gains en 1q, 7p, 7q36 et pertes en 5q13, 9p21 [19]. S'il existe de nombreux marqueurs moléculaires exprimés de façon aberrante dans le syndrome de Sézary (récepteurs de cellules

NK, T-plastine...), leur implication dans l'oncogenèse – que ce soit la prolifération ou la résistance à l'apoptose – n'est pas démontrée, de même que les mécanismes dérégulant leur expression dans les cellules néoplasiques.

Il y a fort à parier que les études de séquençage de nouvelle génération, ciblant l'ADN et l'ARN des cellules néoplasiques, permettra la mise à jour de nouveaux marqueurs diagnostiques, pronostiques et de cibles thérapeutiques dans ces lymphomes T épidermotropes. Pour le moment, peu de données sont encore disponibles, ayant montré en particulier des anomalies d'expression de certains micro-ARN, comme miR-214 ou miR-299a [20], ou encore une hyperméthylation du génome conduisant à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (Zoutman WH *et al.* Communication au congrès de l'EORTC, Paris 2014) dans le syndrome de Sézary.

Certaines anomalies ou dysfonctions moléculaires sont largement représen-

tées en cancérologie. C'est le cas de la réexpression de la télomérase, de la perte du locus *CDKN2A/2B*, ou encore des mutations récurrentes de *PTEN*, aboutissant à une dérégulation de la voie de la PI 3-kinase. L'existence de délétions fréquentes du locus *CDKN2A/2B* a été mise en évidence dans les MF transformés, une aberration beaucoup plus rare dans les lymphoproliférations T CD830+ dont le pronostic est bien plus favorable. *PTEN*, quant à lui, semble délété de façon récurrente dans les cellules de Sézary [21]. Enfin, comme dans la plupart des cancers, l'activité télomérase est accrue dans les lymphomes T cutanés et, de façon intéressante, son inhibition réduit la prolifération cellulaire dans certains modèles *in vitro* [22].

Les voies JAK/STAT et de la signalisation du TCR sont certainement plus spécifiques des néoplasies lymphocytaires. Des partenaires de la voie JAK/STAT sont mutés dans une proportion significative de lymphome T cutanés (Ortiz-Romero P *et al.* Communication au congrès de l'EORTC, Paris 2014) de même que *PLCG1* [23], participant à la signalisation du TCR.

À la lumière de travaux récents, on se rend compte de la parenté qu'il peut exister sur le plan moléculaire et phénotypique entre les lymphomes T et leurs homologues ganglionnaires. Certains lymphomes cutanés présentent des altérations qui les rapprochent des formes ganglionnaires, traduisant des mécanismes oncogéniques communs. C'est le cas de la translocation t(14;18), conduisant à la surexpression de *BCL2*, que l'on peut trouver dans une proportion (certes minoritaire) de lymphomes B centrofolliculaires cutanés (Szablewski V, Ottone N *et al.* Communication au congrès de l'EORTC, Paris 2014). Un autre exemple est la mutation de *MYD88*, présente dans 2/3 des lymphomes B cutanés primitifs à grandes cellules, de type "membre inférieur" [24] dont les anomalies moléculaires commencent à être déterminées.

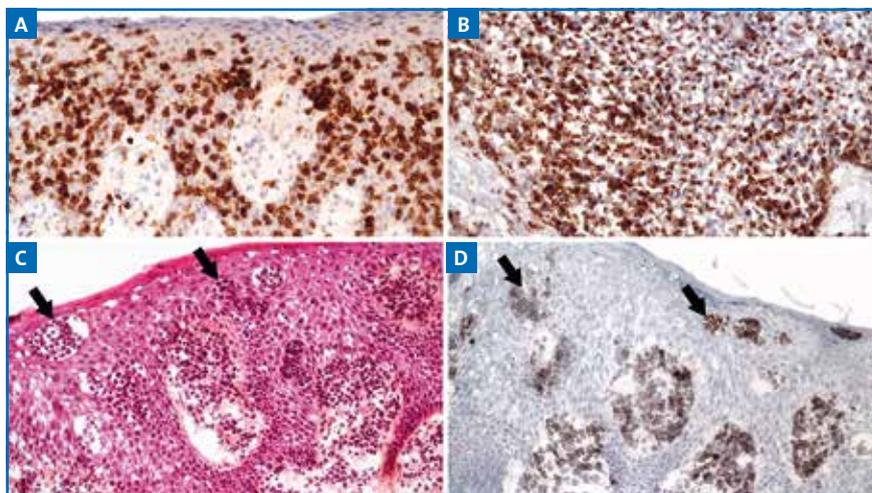


FIG. 4 : Expression de KIR3DL2 dans le lymphome T épidermotrope CD8+ agressif et le mycosis fongoïde transformé. **A.** Lymphome T épidermotrope CD8+ agressif caractérisé par un infiltrat lymphocytaire T massivement épidermotrope (immunomarquage révélé par la DAB, x 100). **B.** L'infiltrat lymphocytaire épidermotrope exprime de façon diffuse CD158k/KIR3DL2 (immunomarquage sur coupe congelée révélé par la DAB, x 100). **C.** Mycosis fongoïde épidermotrope montrant un infiltrat lymphocytaire atypique fait de cellules de taille moyenne à grande, occupant le derme et infiltrant l'épiderme sous forme de micro-abcès de Pautrier (flèche) (coloration HES sur coupe congelée, x 100). **D.** L'infiltrat atypique exprime de façon diffuse CD158k/KIR3DL2 dans le derme et dans l'épiderme (immunomarquage sur coupe congelée révélé par la DAB, x 100).

Comme dans les lymphomes B diffus à grandes cellules ganglionnaires, elles intéressent des partenaires de la signalisation du récepteur B, de la voie NF- κ B, ou des récepteurs *Toll-like* (TLR). En particulier, la mutation de *MYD88* code pour une protéine impliquée dans la signalisation des TLR.

Pour ce qui est des lymphomes T, l'implication de *DUSP22* dans l'oncogenèse des lymphomes T cutanés anaplasiques fait également le trait d'union avec l'hématologie [25]. Initialement décrit dans le cadre de réarrangement du locus 6p25, présent dans un grand nombre de lymphomes T cutanés anaplasiques et des lymphomes T anaplasiques systémiques ALK1-, ce réarrangement conduit à la perte d'expression de la protéine, suggérant que *DUSP22* est un gène suppresseur de tumeurs. Les mécanismes conduisant à son inactivation complète dans le cadre de réarrangements toujours monoallélique restent inconnus, leur étude étant rendue difficile par l'existence d'un paralogue en 16p11.2.

Il a par ailleurs été montré que différentes voies de signalisation intracellulaires semblent activées dans les lymphoprolifération T CD830+. *Notch1* [26] est surexprimé dans les LyP et les C-ALCL, et active la voie AKT/PI3K. TRAF1 [27] est surexprimé dans les LyP par rapport aux C-ALCL. C-Jun et Jun B sont surexprimés dans les lymphoproliférations T CD830+ en général, via le CD30.

Bibliographie

1. SWERDLOW SH, CAMPO E, HARRIS NL *et al.* In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues (press IAO/ROCI, éd.), 4th edn. Lyon, 2008.
2. BERTI E, TOMASINI D, VERMEER MH *et al.* Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol*, 1999;155:483-492.
3. FRIEDMANN D, WECHSLER J, DELFAU MH *et al.* Primary cutaneous pleomorphic small T-cell lymphoma. A review of 11 cases. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Arch Dermatol*, 1995;131:1009-1015.
4. CETINOZMAN F, JANSEN PM, WILLEMZE R. Expression of programmed death-1 in primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma, cutaneous pseudo-T-cell lymphoma, and other types of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*, 2012;36:109-116.
5. BEKKENK MW, VERMEER MH, JANSEN PM *et al.* Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood*, 2003;102:2213-2219.
6. ALLY MS, PRASAD HUNASEHALLY RY, RODRIGUEZ-JUSTO M *et al.* Evaluation of follicular T-helper cells in primary cutaneous CD4+ small/medium pleomorphic T-cell lymphoma and dermatitis. *J Cutan Pathol*, 2013;40:1006-1013.
7. LE TOURNEAU A, AUDOUIN J, MOLINA T *et al.* Primary cutaneous follicular variant of peripheral T-cell lymphoma NOS. A report of two cases. *Histopathology*, 2010;56:548-551.
8. BATTISTELLA M, BEYLOT-BARRY M, BACHELEZ H *et al.* Primary Cutaneous Follicular Helper T-cell Lymphoma: A New Subtype of Cutaneous T-cell Lymphoma Reported in a Series of 5 Cases. *Arch Dermatol*, 2012;148:832-839.
9. PETRELLA T, MAUBEC E, CORNILLET-LEFEBVRE P *et al.* Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the ear: a distinct primary cutaneous T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol*, 2007;31:1887-1892.
10. DOJCINOV SD, VENKATARAMAN G, RAFFELD M *et al.* EBV positive mucocutaneous ulcer - a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol*, 2010;34:405-417.
11. SAGGINI A, GULLA A, ARGENI Z *et al.* A variant of lymphomatoid papulosis simulating primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma. Description of 9 cases. *Am J Surg Pathol*, 2010;34:1168-1175.
12. KEMPF W, KAZAKOV DV, SCHARER L *et al.* Angioinvasive lymphomatoid papulosis: a new variant simulating aggressive lymphomas. *Am J Surg Pathol*, 2013;37:1-13.
13. KEMPF W, KAZAKOV DV, PALMEDO G *et al.* Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta with numerous CD30(+) cells: a variant mimicking lymphomatoid papulosis and other cutaneous lymphomas. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular biological study of 13 cases. *Am J Surg Pathol*, 2012;36:1021-1029.
14. MAGRO C, CROWSON AN, KOVATICH A *et al.* Pityriasis lichenoides: a clonal T-cell lymphoproliferative disorder. *Hum Pathol*, 2002;33:788-795.
15. INGEN-HOUSZ-ORO S, ORTONNE N, ELHAI M *et al.* IgG4-related skin disease successfully treated by thalidomide: a report of two cases with emphasis on pathological aspects. *JAMA Dermatol*, 2013;149:742-747.
16. KARKOUCHE R, INGEN-HOUSZ-ORO S, LE GOUVELLO S *et al.* Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma with KIR3DL2 and NKp46 expression in a human immunodeficiency virus carrier. *J Cutan Pathol*, 2014;2014:12448.
17. ORTONNE N, LE GOUVELLO S, TABAK R *et al.* CD158k/KIR3DL2 and NKp46 are frequently expressed in transformed mycosis fungoides. *Exp Dermatol*, 2012;21:461-463.
18. ZHANG Y, WANG Y, YU R *et al.* Molecular markers of early-stage mycosis fungoides. *J Invest Dermatol*, 2012;132:1698-1706.
19. LAHARANNE E, OUMOUHOU N, BONNET F *et al.* Genome-wide analysis of cutaneous T-cell lymphomas identifies three clinically relevant classes. *J Invest Dermatol*, 2010;130:1707-1718.
20. QIN Y, BUERMANS HP, VAN KESTER MS *et al.* Deep-sequencing analysis reveals that the miR-199a2/214 cluster within DNMT3os represents the vast majority of aberrantly expressed microRNAs in Sezary syndrome. *J Invest Dermatol*, 2012;132:1520-1522.
21. CRISTOFOLETTI C, PICCHIO MC, LAZZERI C *et al.* Comprehensive analysis of PTEN status in Sezary syndrome. *Blood*, 2013;122:3511-3520.
22. CHEVRET E, ANDRIQUE L, PROCHAZKOVA-CARLOTTI M *et al.* Telomerase functions beyond telomere maintenance in primary cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, 2014;123:1850-1859.
23. VAQUE JP, GOMEZ-LOPEZ G, MONSALVEZ V *et al.* PLCC1 mutations in cutaneous T-cell lymphomas. *Blood*, 2014;123:2034-2043.
24. PHAM-LEDARD A, BEYLOT-BARRY M, BARBE C *et al.* High Frequency and Clinical Prognostic Value of MYD88 L265P Mutation in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg-Type. *JAMA Dermatol*, 2014;150:1173-1179.
25. PHAM-LEDARD A, PROCHAZKOVA-CARLOTTI M, LAHARANNE E *et al.* IRF4 gene rearrangements define a subgroup of CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma: a study of 54 cases. *J Invest Dermatol*, 2010;130:816-825.
26. KAMSTRUP MR, RALFKIAER E, SKOVGAARD GL *et al.* Potential involvement of Notch1 signalling in the pathogenesis of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *Br J Dermatol*, 2008;158:747-753.
27. ASSAF C, HIRSCH B, WAGNER F *et al.* Differential expression of TRAF1 aids in the distinction of cutaneous CD30-positive lymphoproliferations. *J Invest Dermatol*, 2007;127:1898-1904.

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

LE DOSSIER Lymphomes cutanés

Fonctionnement du Groupe Français d'Étude des Lymphomes Cutanés

RÉSUMÉ : Le Groupe Français d'Études des Lymphomes Cutanés (GFELC), sous-groupe de la SFD, a été créé en 1998 afin de répondre au besoin, d'une part, de confrontation anatomoclinique et, d'autre part, d'expertise nationale concernant le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des lymphomes cutanés. Il comprend actuellement 35 centres français (ainsi que 3 centres belges, 2 centres suisses). Chaque centre est représenté au minimum par un binôme "clinicien dermatologue et pathologiste".

L'objectif sanitaire du GFELC est non seulement diagnostique mais aussi thérapeutique, avec inclusion de patients bien caractérisés dans des essais thérapeutiques.

Son deuxième objectif est pédagogique en direction des patients (guide d'information) et des professionnels de santé (recommandations) disponibles sur le site gfelc.org.

Enfin, le GFELC a un objectif de recherche avec six équipes labellisées et la réalisation de nombreux travaux anatomocliniques ou fondamentaux.



→ B. VERGIER

Département de Pathologie,
CHU et EA2406,
Université de BORDEAUX.

Le Groupe Français d'Étude des Lymphomes Cutanés (GFELC) a été créé en 1998 sous l'impulsion d'une pathologiste (Dr J. Wechsler) et de dermatologues (Pr P. Souteyrand, Pr L. Laroche et notre présidente actuelle Pr M. Bagot) afin de répondre au besoin, d'une part, de confrontation anatomoclinique et, d'autre part, d'expertise nationale concernant le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des lymphomes cutanés. En parallèle (à partir de 2010) se sont mis en place, sous la houlette de l'INCa (Institut national du cancer), des réseaux de "pathologistes" concernant certains cancers/maladies rares et les lymphomes (réseau Lymphopath).

L'objectif initial de ces réseaux était de permettre une double lecture anatomopathologique avant inclusion de tout premier diagnostic de lymphome (ou maladie rare) quelle que soit sa localisation (cutanée entre autres). Tout naturellement, les pathologistes du GFELC ont rejoint le réseau Lymphopath, et

actuellement le groupe de "pathologistes experts GFELC" est le même que celui de Lymphopath en matière de lymphomes cutanés. En 2010, le GFELC a répondu à l'appel à labellisation INCa de centre expert national de référence pour les cancers rares de l'adulte. Enfin, le GFELC est un sous-groupe thématique de la Société Française de Dermatologie.

Dans cet article, nous vous présentons le GFELC dans une première partie, puis vous rapporterons une étude portant sur la synergie entre le GFELC et Lymphopath, et enfin nous parlerons des perspectives d'avenir.

Fonctionnement du GFELC

Le GFELC est un groupe francophone multicentrique et multidisciplinaire constitué actuellement de 35 centres français (ainsi que 3 centres belges, 2 centres suisses). Chaque centre est représenté par (au minimum) un binôme

“clinicien dermatologue et pathologiste” avec, pour certains centres, la présence d’un biologiste moléculaire.

Presque tous les grands centres français sont représentés (*fig. 1*), permettant un maillage national d’expertise pour les lymphomes cutanés. Ce maillage aboutit à la mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) au niveau régional (RCP spécialisées lymphomes cutanés ou incluses dans des RCP de dermato-cancérologie plus larges) et national. Six fois par an, les dossiers des patients sont discutés en RCP nationale (Saint-Louis). Chaque RCP nationale a lieu sur 2 jours : une journée consacrée à la relecture anatomopathologique des dossiers au multi-têtes (217 dossiers en moyenne par réunion en 2014 vus sur 3 centres), puis une journée de RCP anatomoclinique où les dossiers posant des problèmes diagnostiques et/ou thérapeutiques sont discutés (environ 15 % en 2014 des dossiers relus la veille au microscope). Les patients sont ainsi inclus dans les protocoles thérapeutiques proposés par le GFELC ou par l’EORTC lymphomes cutanés. Il peut donc exister, pour chaque patient inclus, 5 niveaux de diagnostic (D1 à D5, *fig. 2*). Ce fonctionnement répond à l’objectif initial du GFELC concernant **la prise en charge sanitaire** des patients porteurs d’un lymphome cutané au niveau national.

Le second objectif du GFELC est la **recherche** en matière de lymphomes cutanés avec réalisation de nombreux travaux anatomocliniques, thérapeutiques et/ou plus fondamentaux (exemple en 2014 [3-15]). Six équipes de recherche labellisées ont comme thématique les lymphomes cutanés : Bordeaux EA2406 (J.-P. Merlio, B. Vergier, M. Beylot-Barry), Lyon INSERM U1052/ CNRS UMR 5286 (C. Dumontet, S. Dalle), Montpellier INSERM U1058 (O. Dereure), Paris-Créteil INSERM U955 (Ph. Gaulard, N. Ortonne), Paris-Saint-Louis INSERM U976 (A. Bensussan,

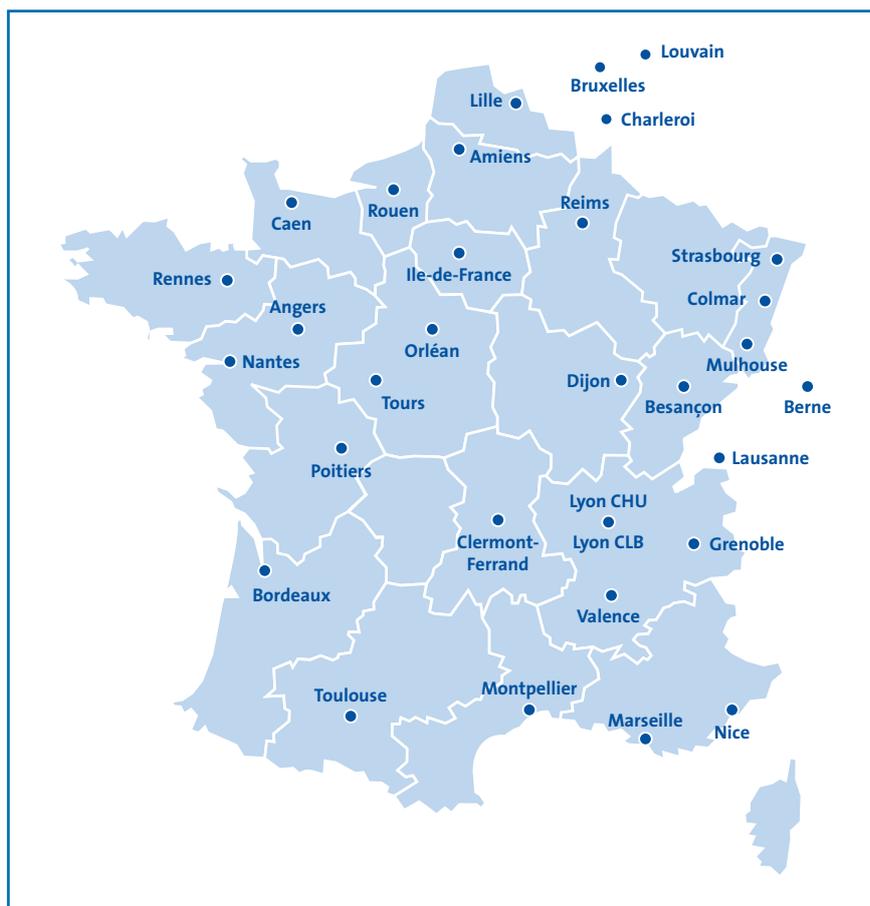


FIG. 1 : Carte des centres experts du GFELC.

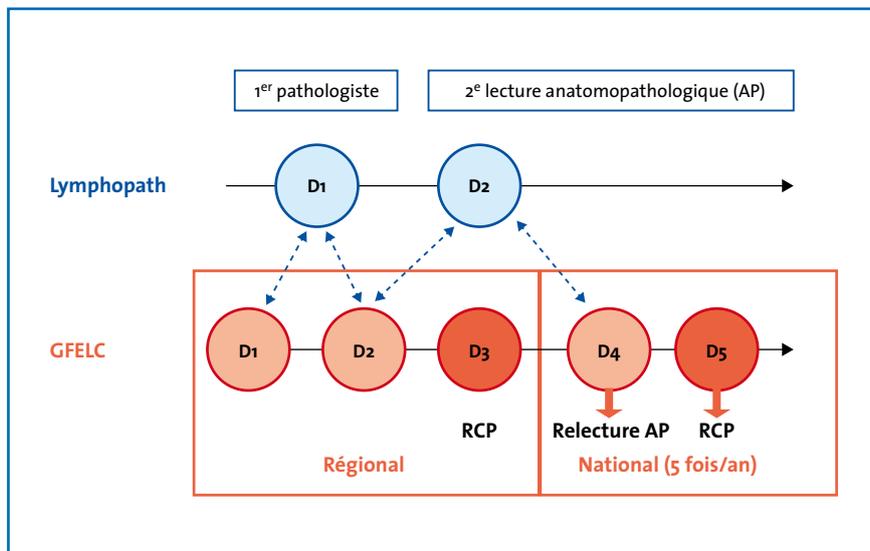


FIG. 2 : Les différents niveaux de recours clinico-pathologiques au sein du GFELC.

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

M. Bagot), Toulouse INSERM U 1037 (J.-J. Fournier, L. Lamant)

Tous les patients sont inclus dans la base de données du GFELC (gfelc.org) qui comporte une première étape d'inclusion de chaque patient (une fiche clinique, une fiche anatomopathologique centrée sur le prélèvement d'intérêt et une fiche "diagnostique" comportant les 5 niveaux de diagnostic précédemment cités) et une deuxième étape de suivi du patient. Cette base est mise en place depuis début 2013, mais nous avons récupéré les données de la base antérieure (FileMaker Pro) qui avait été mise en place dès le début du GFELC. Nous avons par ailleurs développé dans cette base des outils d'analyse de la qualité des données incluses ; un dossier ne pouvant être considéré "de qualité" que s'il a un diagnostic anatomopathologique discuté en RCP nationale (D4), une fiche clinique (signalée par le TNM) et un numéro de prélèvement de référence.

À ce jour, 10 316 patients sont inclus dans la base GFELC (dont 7 893 patients récupérés dans l'ancienne base FileMaker Pro).

Enfin, nous avons un objectif "**pédagogique**" tout d'abord en direction des patients, et le Dr C. Ram Wolf a conçu avec l'association France Lymphomes Espoir un guide d'information pour les patients et leurs proches qui est en ligne sur gfelc.org. Objectif pédagogique aussi envers les professionnels de santé : ainsi, sur le site gfelc.org, sont mises en ligne des ressources (accessibles par tous) concernant les recommandations pour la prise en charge des lymphomes cutanés [1, 2]. Nous organisons différentes formations continues dans le cadre des Journées de Dermatologie de Paris (JDP) et un enseignement spécifiquement dédié aux pathologistes dans le cadre de la Société Française de Pathologie. Enfin, ces réunions nationales six fois par an ont un vrai objectif de formation

continue de tous les acteurs du GFELC, notamment des pathologistes autour du microscope.

Le GFELC est coordonné par un bureau (Présidente Pr M. Bagot, Secrétaire Pr M. Beylot-Barry et trésorier Dr N. Ortonne) et par un Comité scientifique.

Principales difficultés diagnostiques et synergie entre les deux groupes Lymphopath et GFELC

La porte d'entrée de ces deux groupes est différente :

- Lymphopath : chaque pathologiste français peut envoyer tout premier diagnostic de lymphome (toutes localisations confondues et pas uniquement cutanées) à un pathologiste consultant (ou expert) du GFELC pour un second avis ;
- GFELC : ne sont inclus que les dossiers vus à la fois par un pathologiste et un clinicien du GFELC. Les dossiers sont par ailleurs inclus au stade initial mais aussi sur le suivi (rechute, transformation etc.) contrairement à Lymphopath qui ne concerne que le diagnostic initial.

Ainsi, un certain nombre de dossiers inclus dans Lymphopath, n'ayant pas été vus par un clinicien du GFELC, ne sont pas inclus dans la base GFELC.

Nous avons étudié (travail de thèse) les 2 760 dossiers de lymphoproliférations cutanées inclus dans Lymphopath sur 2 ans (2010-2011) afin d'analyser à la fois les principales difficultés rencontrées par les pathologistes non spécialisés en lymphomes cutanés mais aussi d'étudier la synergie entre les deux groupes, Lymphopath et GFELC. L'objectif de ce travail était, d'une part, l'analyse du devenir des dossiers enregistrés sur Lymphopath dans la prise en charge des patients et, d'autre part, l'amélioration des pratiques du côté des pathologistes et des dermatologues. Côté

pathologistes, en ciblant leur formation sur les problématiques qui posent le plus souvent problème mais aussi en limitant les demandes de deuxième lecture au cas où c'est utile. Côté cliniciens dermatologues, en les sensibilisant à cette confrontation anatomoclinique (si besoin en RCP régionale) avant toute demande de deuxième lecture microscopique et à la nécessité de fournir au pathologiste des données cliniques minimales nécessaires, plus particulièrement pour certains types de lymphoproliférations cutanées.

En comparant le diagnostic du pathologiste initial (membre du GFELC [D2] ou non [D1]) et celui du deuxième avis (membre GFELC [D2] ou en réunion nationale aux multîtêtes [D4]), nous avons observé 57 % de cas totalement concordants entre le diagnostic du pathologiste initial et celui du deuxième avis et 8,5 % de cas discordants. De plus, 30 % des cas étaient envoyés par le premier pathologiste comme diagnostic de lymphome cutané "douteux". Il est très intéressant de noter que 52 % seulement de ces cas douteux ont été résolus par la deuxième lecture anatomopathologique, mais que 48 % sont restés "douteux" à l'issue de cette deuxième lecture du fait de l'absence de corrélation préalable avec la clinique. La moitié (55,5 %) des patients ayant un diagnostic douteux en deuxième lecture a été vue par un clinicien du GFELC avec un diagnostic final, après confrontation anatomoclinique, dans la majorité (82,4 %) des cas.

Si nous analysons ces cas douteux, il existait deux problématiques principales : le diagnostic différentiel entre mycosis fongoïde (MF) et dermatose inflammatoire (eczéma, toxidermie...) qui représente la grande majorité (50 %) des cas douteux et celui, plus rare, d'hyperplasie lymphoïde réactionnelle (pseudolymphome) vs lymphome B à petites cellules. L'intérêt d'une deuxième lecture anatomopathologique était très différent pour ces deux problématiques.

En effet, quand un pathologiste se posait la question MF vs dermatose inflammatoire, envoyer les lames du patient pour deuxième opinion à un “expert” pathologiste ne permettait de résoudre le problème que dans 29 % des cas. Tous les autres cas (71 %) ne pouvaient être résolus par cette deuxième lecture en l’absence de confrontation préalable avec la clinique.

Ainsi, pour cette problématique, le circuit devrait être d’abord de faire une confrontation avec la clinique, de prendre un peu de recul sur l’évolution du patient et uniquement après, en cas de problématique persistante, demander une deuxième lecture à un pathologiste “expert” et discuter du dossier en RCP régionale.

À l’opposé, pour le diagnostic différentiel entre une hyperplasie lymphoïde réactionnelle (pseudolymphome) vs lymphome B à petites cellules (moins fréquent), la clinique était souvent peu discriminante et la deuxième lecture par un pathologiste “expert” utile, avec 72 % des cas résolus grâce à cette deuxième opinion en grande partie grâce à une analyse microscopique plus expérimentée mais aussi à l’utilisation de marqueurs complémentaires (ex. chaînes légères en HIS) et de techniques moléculaires (recherche de clone B, etc.).

En ce qui concernait les 8,5 % de cas discordants, la problématique de la classification des lymphomes B à grandes cellules et du diagnostic différentiel entre type jambe et centrofolliculaire était responsable de la majorité des discordances majeures en termes de prise en charge thérapeutique. Suite à l’observation de ces différents types de difficultés diagnostiques (responsables de doutes et discordances), nous avons proposé aux pathologistes l’utilisation de six algorithmes diagnostiques les plus proches possible de la pratique quotidienne, ayant comme objectif d’être une aide diagnostique pour ces

problématiques en utilisant un minimum d’anticorps. Ces algorithmes ont été testés et seront disponibles sur le site du GFELC (gflec.org) prochainement. Mais, pour les utiliser de façon adéquate, il faut que le clinicien de son côté soit précis dans les renseignements cliniques qu’il fournit au pathologiste : description des lésions (type de lésions, taille, anamnèse : date d’apparition et évolution), antécédents, hypothèses diagnostiques cliniques.

L’envoi de lames pour un second avis pathologique ne peut être utile que s’il y a eu à l’échelon local (voire régional) une telle confrontation avec la clinique, en particulier pour certains types de lymphoproliférations cutanées : MF vs dermatoses inflammatoires, lymphoproliférations CD30, lymphomes T à petites cellules non MF, localisations secondaires de lymphomes... D’autres lymphoproliférations cutanées comme le diagnostic différentiel entre hyperplasie lymphoïde réactionnelle et lymphome B à petites cellules, ou classification d’un lymphome B à grandes cellules, peuvent bénéficier d’emblée d’une double lecture anatomopathologique en incluant des outils complémentaires (d’immunohistochimie, d’hybridation *in situ* ou de biologie moléculaire).

Perspectives d’avenir

Le fonctionnement du GFELC permet actuellement une prise en charge sanitaire des patients suspects de lymphome cutané avec, dans l’avenir, la nécessité de renforcer le rôle des RCP régionales permettant de lever les doutes diagnostiques de la plupart des patients. Fort de l’analyse des difficultés dans le diagnostic des lymphoproliférations cutanées, nous souhaitons diffuser nos recommandations sous forme d’algorithmes et proposer des formations continues permettant d’apprendre l’utilisation de ces algorithmes. Sur le plan thérapeutique, l’inclusion dans des protocoles

nationaux et internationaux est une part importante du GFELC. Notre principale difficulté serait de mettre en place une biobanque d’échantillons biologiques bien caractérisés sur le plan clinique, anatomopathologique et moléculaire afin de favoriser la recherche dans ce domaine. Nous avons déposé dans cette optique un appel d’offres biobanques.

Conclusion

Le GFELC, groupe thématique de la SFD, est un exemple assez unique de groupe multidisciplinaire et multicentrique de dynamisme et longévité exceptionnels. Ce groupe permet une prise en charge des patients porteurs d’un lymphome cutané sur tout le territoire. Il permet aussi, sur le plan de la recherche et de l’inclusion dans des protocoles thérapeutiques, d’avoir des cohortes de patients homogènes et bien caractérisés sur le plan clinique et anatomopathologique.

Bibliographie

1. BEYLOT-BARRY M, DEREURE O, VERGIER B *et al.* pour le Groupe Français d’Étude des Lymphomes Cutanés (GFELC). Prise en charge des lymphomes T cutanés. Recommandations du Groupe Français d’Étude des Lymphomes Cutanés. *Ann Dermatol Vénérol*, 2010;137:611-621.
2. GRANGE F, D’INCAN M, ORTONNE N *et al.* pour le Groupe Français d’Étude des Lymphomes Cutanés. Prise en charge des lymphomes B cutanés. Recommandations du Groupe Français d’Étude des Lymphomes Cutanés. *Ann Dermatol Vénérol*, 2010;137:523-531.
3. SCHNEIDER P, PLASSA LF, RATAJCZAK P *et al.* NKp46-specific expression on skin-resident CD4(+) lymphocytes in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Invest Dermatol*, 2014;134:574-578.
4. PHAM-LEDARD A, BEYLOT-BARRY M, BARBE C *et al.* Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type: high frequency and clinical prognostic value of MYD88 L265P mutation. *JAMA Dermatol*, 2014.
5. PHAM-LEDARD A, PROCHAZKOVA-CARLOTTI M, ANDRIQUE L *et al.* Multiple genetic alterations in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type support a common lymphomagenesis with activated B-cell-

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

- like diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol*, 2014;27:402-411.
6. GRANGE F, JOLY P, BARBE C *et al.* Improvement of Survival in Patients With Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type, in France. *JAMA Dermatol*, 2014;150:535-541.
 7. JULIA F, DALLE S, DURU G *et al.* Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasms: Clinico-immunohistochemical Correlations in a Series of 91 Patients. *Am J Surg Pathol*, 2014;38:673-680.
 8. INGEN-HOUSZ-ORO S, FRANCK N, BENETON N *et al.* Folliculotropic T-cell infiltrates associated with B-cell chronic lymphocytic leukaemia or MALT lymphoma may reveal either true mycosis fungoides or pseudolymphomatous reaction: seven cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:77-85.
 9. DE MASSON A, BEYLOT-BARRY M, BOUAZIZ JD *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematologica*, 2014;99:527-534.
 10. CHEVRET E, ANDRIQUE L, PROCHAZKOVA-CARLOTTI M *et al.* Telomerase functions beyond telomere maintenance in primary cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, 2014;123:1850-1859.
 11. DE MASSON A, GUITERA P, BRICE P *et al.* Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*, 2014;170:720-724.
 12. PHAM-LEDARD A, COWPLI-BONNI M, DOUSSEAU A *et al.* Diagnostic and Prognosis value of t(14;18) in 53 patients with follicular lymphoma presenting as primary skin lesions *Am J Clin Pathol*, 2014 In press.
 13. DE MASSON A, BATTISTELLA M, VIGNON-PENNAMEN MD *et al.* Syringotropic mycosis fungoides: Clinical and histologic features, response to treatment, and outcome in 19 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2014 Jul 18. pii: S0190-9622(14)01648-X.
 14. GHAZI B, THONNART N, BAGOT M *et al.* KIR3DL2/CpG ODN interaction Mediates Sézary Syndrome Malignant T Cell Apoptosis. *J Invest Dermatol*, 2014 Jul 9. doi: 10.1038/jid.2014.286.
 15. DU-THANH A, DEREURE O, GUILLOT B *et al.* Merkel cell polyomavirus: Its putative involvement in a particular subset of cutaneous lymphoma with possibly unfavorable outcome. *J Clin Virol*, 2014;61:161-165.

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

MISE AU POINT

Maladie de Verneuil

Éditorial

La maladie de Verneuil ou hidrosadénite suppurée (HS) est une maladie cutanée inflammatoire, chronique et invalidante, caractérisée par des lésions douloureuses et inflammatoires, profondément situées dans les zones corporelles porteuses de glandes apocrines, le plus souvent les régions axillaire, inguinale et anogénitale.

Malgré sa prévalence relativement élevée, estimée entre 1 à 4 % de la population, elle reste volontiers sous-diagnostiquée. Les premières descriptions cliniques remontent au XIX^e siècle, mais l'HS a ensuite été historiquement considérée comme une maladie orpheline, ignorée de la plupart des spécialistes, probablement en raison du challenge thérapeutique qu'elle représentait pour les praticiens et des difficultés d'adhérence au traitement de la part des patients.

Récemment cependant, un regain d'intérêt pour la pathologie s'est manifesté ainsi qu'en témoigne l'augmentation constante du nombre de publications référencées dans *PubMed* sur le sujet, autour de 30 en 2005 contre plus de 100 en 2014. Cela découle probablement des progrès réalisés dans la compréhension physiopathologique de la maladie, dans la meilleure définition des tableaux cliniques, la reconnaissance des comorbidités associées et du retentissement négatif de la pathologie sur la qualité de vie des patients. De nouvelles pistes thérapeutiques voient en parallèle le jour, et devraient stimuler l'intérêt du monde médical et ramener de l'espoir chez les patients atteints. La prise en charge optimale du patient et de ses comorbidités associées devra impliquer dans l'avenir une équipe pluridisciplinaire, ainsi que cela est actuellement proposé dans d'autres dermatoses inflammatoires chroniques.

Dans cette série d'articles publiés dans *Réalités Thérapeutiques en Dermatologie-Vénérologie*, seront – dans un premier temps – rappelées par **Ziad Reguai** les données physiopathologiques, épidémiologiques et cliniques de la maladie de Verneuil. Le poids de la maladie avec son retentissement psycho-socio-professionnel pour les patients sera ensuite abordé par **Yvon Gall**. Enfin, **François Maccari** consacra le dernier article de cette série aux comorbidités associées ainsi qu'aux complications de la maladie. Nul doute qu'une prochaine mise au point sur la maladie de Verneuil devra s'intéresser aux avancées thérapeutiques de cette affection.



→ **C. GIRARD**
Service de Dermatologie, CHU,
MONTPELLIER.

REVUES GÉNÉRALES

Myopathies

Actualités sur la dermatomyosite juvénile

RÉSUMÉ : La dermatomyosite juvénile (DMJ) est une myopathie auto-immune rare chez l'enfant et qui touche à la fois les muscles striés et la peau. Elle se manifeste par un déficit musculaire et par des signes cutanés très caractéristiques. Son étiopathogénie reste mal connue. Il s'agit d'une vascularite systémique. Sur le plan diagnostique, l'IRM musculaire est un examen clé qui pourrait dans l'avenir se substituer à l'EMG et à la biopsie musculaire.

Les corticoïdes sont le traitement de première intention, ils ont transformé le pronostic de la maladie. Les IgIV et certains immunosuppresseurs (méthotrexate, ciclosporine) sont utilisés en cas de corticorésistance, parfois d'emblée par certaines équipes. Sur le plan dermatologique, la photoprotection doit être draconienne. Le recours aux antipaludéens de synthèse est parfois préconisé. Les IgIV ont une place qui reste à déterminer. La mortalité est en nette diminution et varie de 0,7 à 7 %. La première cause de décès est le sepsis dont le point de départ est souvent pulmonaire. La calcinose est une complication grave dont l'incidence est en diminution. Le traitement en est décevant.

La kinésithérapie représente un élément indispensable dans la prise en charge de la DMJ. À la phase aiguë, elle vise à réhabiliter le malade par des exercices modérés qui ne risquent pas d'aggraver l'inflammation musculaire.



→ M. RYBOJAD
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La dermatomyosite juvénile (DMJ) est une myopathie auto-immune rare chez l'enfant et qui touche à la fois les muscles striés et la peau. Elle se manifeste par un déficit musculaire et par des signes cutanés caractéristiques. Son étiopathogénie reste mal connue. La biopsie musculaire est l'examen de référence pour établir le diagnostic. Il s'agit d'une vascularite systémique, à la différence de l'adulte. Les corticoïdes restent le traitement de première intention. Les IgIV et certains immunosuppresseurs (méthotrexate, ciclosporine) sont indiqués en cas de corticorésistance, parfois d'emblée par certaines équipes.

plus précoce pour les filles. Le délai moyen entre l'apparition des premiers signes et le diagnostic est de 6 mois avec des écarts allant de 5 semaines à 2 ans. Dans 60 % des cas, un processus infectieux est retrouvé dans les 3 mois précédant l'apparition des signes cliniques.

Clinique

Les manifestations dermatologiques sont proches de celles de l'adulte. Les lésions cutanées sont très caractéristiques. Leur reconnaissance est essentielle car elles peuvent précéder l'atteinte musculaire, voire être isolées.

Épidémiologie

L'âge moyen d'apparition de la DMJ se situe autour de 7 ans, avec une atteinte

Le début est souvent insidieux à l'origine de retard diagnostique, l'enfant s'adaptant le plus souvent à son déficit musculaire. La présence d'un érythème

REVUES GÉNÉRALES

Myopathies

lilacé associé à un œdème périorbitaire en lunettes est quasi pathognomonique (**fig. 1 et 2**), de même que les papules de Gottron (**fig. 3**) (30 à 70 % des cas).

On observe par ailleurs :

– un érythème en bandes du dos des mains, sous forme de plaques érythé-



FIG. 1 : Érythème œdémateux du visage, lilacé. Œdèmes des paupières.



FIG. 2 : DMJ typique avec œdème de couleur lilacée, œdèmes des paupières. Atteinte du décolleté. Photosensibilité marquée.



FIG. 3 : Papules de Gottron.

mateuses ou violacées de la face dorsale des articulations interphalangiennes et métacarpophalangiennes (**fig. 4**);

– un érythème des coudes et des genoux (**fig. 5**);

– un érythème périunguéal et tégangiectasique douloureux à la palpation, avec parfois la présence de mégacapillaires visibles à l'œil nu ou en dermatoscopie;

– un œdème facial avec érythème violacé héliotrope;

– des tégangiectasies périunguérales, voire un syndrome de Raynaud, plus rarement des lésions de vascularite cutanée avec nécrose.

Il existe une photosensibilité cutanée souvent très marquée. Au cours de l'évolution, peut survenir une calcinose dont l'incidence est estimée entre 30 et 70 %.

Il s'agit de calcifications localisées au niveau sous-cutané et/ou musculo-aponevrotique et dont le siège de prédilec-



FIG. 4 : Main de la DMJ. Erythème en bande du dos des articulations. Erythème douloureux des sertisures (signe de la manucure).



FIG. 5 : Érythème lilacé des genoux.

tion se situe au niveau des coudes, des genoux, des fesses et dans les zones de traumatisme. Elles peuvent régresser de façon spontanée, s'ulcérer avec risque de surinfections secondaires ou être responsables de douleurs intenses, de séquelles esthétiques ou fonctionnelles majeures.

Physiopathologie

La dermatomyosite figure parmi les myosites, qui désignent les affections associant un déficit musculaire à un infiltrat inflammatoire du muscle strié. La susceptibilité génétique ne fait plus doute depuis la découverte de groupages de systèmes HLA prédisposants.

À l'instar d'autres maladies auto-immunes, des facteurs environnementaux devraient vraisemblablement intervenir pour déclencher la maladie; mais aucun d'entre eux n'a été formellement identifié. L'hypothèse d'une interaction avec des agents infectieux au cours de la période périnatale et la prime enfance n'a pu être démontrée.

Les interférons de type I, notamment l'interféron α , occupent un rôle central dans le développement des myosites inflammatoires. L'interféron α semblerait être à l'origine de la surexpression des molécules du CMH de classe I dans les myofibrilles et de la stimulation de la synthèse de chémokines et de cytokines pro-inflammatoires.

Des polymorphismes du $TNF\alpha$ et de l'interleukine-1, cytokines susceptibles d'induire la production d'interféron α , ont déjà été retrouvés avec prédilection chez les patients souffrant de DMJ. Certains de ces polymorphismes sont synonymes de sévérité, notamment le $TNF\alpha$ -308A qui caractérise des enfants dont les concentrations de thrombospondine-1 circulante sont particulièrement élevées et dont la vasculopathie est plus sévère.

Le mécanisme final responsable de l'agression, musculaire et extramusculaire, est en revanche mieux connu : la microangiopathie médiée par le complément et le complexe d'attaque membranaire provoque les phénomènes ischémiques, eux-mêmes à l'origine de la réaction inflammatoire observée. Cette réaction, impliquant des lymphocytes T, est induite et entretenue par les cellules dendritiques plasmacytoïdes matures.

Ces cellules présentatrices de l'antigène se retrouvent à des concentrations élevées dans l'infiltrat inflammatoire périvasculaire des malades. Il s'agit là d'un processus pathologique différent de celui des polymyosites, au cours desquelles les myofibrilles subissent une cytotoxicité directe des lymphocytes T CD8 auto-réactifs. D'autres particularités ont été observées dans la DMJ comme l'expression préférentielle par les vaisseaux musculaires de molécules d'adhésion de type ICAM-1.

Examens complémentaires

1. Anomalies des enzymes musculaires

Les anomalies du dosage sérique des enzymes musculaires représentent le critère paraclinique le plus fréquemment exploité dans les DMJ.

Les CPK sont élevées dans 75 à 85 % des cas avec des valeurs moyennes autour de 2000 U/L \pm 1000. Un taux normal peut s'observer notamment au début de la maladie, n'éliminant pas le diagnostic. La surveillance du dosage des CPK est nécessaire au cours de l'évolution, permettant d'évaluer l'efficacité du traitement.

2. Anomalies histologiques et électromyographiques

L'électromyogramme retrouve de façon caractéristique une triade associant des potentiels moteurs courts et polyphasiques, une fibrillation et une décharge

répétée à haute fréquence. En fait, cet examen est rarement demandé chez l'enfant, la **biopsie musculaire** restant l'examen de référence qui permet de confirmer le diagnostic. Certaines anomalies histologiques retrouvées sont communes à d'autres myosites : fibres musculaires nécrotiques ou en cours de régénération et infiltrats inflammatoires à cellules mononucléées. D'autres sont plus spécifiques : atrophie périfasciculaire, micro-infarctus ou vacuoles ischémiques en centro-fasciculaire. Des infiltrats inflammatoires périvasculaires composés essentiellement de lymphocytes B et CD4+ sont souvent retrouvés.

On peut observer aussi une altération des capillaires et des cellules endothéliales bien visible en microscopie électronique. Il existe par ailleurs des microthrombi au sein des capillaires, avec dépôts intravasculaires d'immun-complexes IgG/IgM et/ou C3 et surtout du complexe d'attaque membranaire C5b-9 (MAC) ainsi qu'une expression diffuse de l'antigène HLA classe I.

Le recours à l'IRM pour guider le siège de la biopsie musculaire est utile pour optimiser sa sensibilité. Elle est de plus essentielle pour poser le diagnostic et pourrait, dans l'avenir, se substituer à l'EMG et à l'histologie.

3. Autres examens complémentaires

D'autres examens peuvent s'avérer utiles : la radiographie thoracique est intéressante à la recherche d'un syndrome interstitiel, en première intention avant la TDM thoracique ou les EFR. L'atteinte interstitielle pulmonaire, habituellement asymptomatique est relativement rare chez l'enfant, mais potentiellement mortelle.

Examens immunologiques

Près des 2/3 des patients sont positifs pour les anticorps antinucléaires, parmi

lesquels une majorité d'enfants porteurs de l'association DMJ-sclérodémie systémique. Il a été démontré récemment que les enfants anti-p155/140 kDa positifs développent des atteintes cutanées plus sévères, sans retentissement quant à l'évolution globale de leur maladie.

Traitement

1. Traitements systémiques

La corticothérapie systémique a représenté un véritable tournant dans la prise en charge de la dermatomyosite juvénile. Tous les auteurs s'accordent à la considérer comme étant le traitement de première intention, sachant qu'une bonne réponse est observée chez près de 3/4 des malades. En revanche, le schéma posologique et les modalités d'administration ne font pas encore l'objet de consensus.

Il est classique d'initier le traitement par de la prednisone à hauteur de 2 mg/kg par jour. Cette dose peut être fractionnée en plusieurs prises par jour dans les formes jugées sévères. Le choix entre voie orale et bolus intraveineux (méthylprednisolone 10-30 mg/kg par jour sans dépasser 1 g/j, 3 jours de suite) pourrait influencer de façon favorable l'évolution à long terme et prévenir l'apparition des calcinoses. C'est un traitement de longue durée, à décroître très progressivement, sachant qu'une rémission s'observe 2 à 4 ans en moyenne après son instauration.

Les mesures hygiénodiététiques adjuvantes ainsi que la supplémentation quotidienne en calcium et en vitamine D doivent être systématiques. La place des biphosphonates est discutée chez les enfants. Ces enfants sont cependant à haut risque d'ostéoporose.

En cas d'échec ou d'effets secondaires considérables, l'usage du **méthotrexate** doit être envisagé (0,4 mg/kg/semaine). La voie sous-cutanée doit être privilégiée du fait du risque de malabsorption

REVUES GÉNÉRALES

Myopathies

en rapport avec l'éventuelle vascularite digestive. L'association corticoïdes-méthotrexate est une alternative à la corticothérapie seule : à défaut d'accélérer la rémission, elle permettrait de réduire les doses administrées en corticoïdes et, par là même, les effets secondaires et le risque de corticodépendance.

Les autres immunosuppresseurs sont dominés par la ciclosporine A et le CellCept. Le cyclophosphamide et l'azathioprine parfois proposés aux formes récalcitrantes sont beaucoup moins préconisés dans cette indication.

Les IgIV ont déjà été utilisées avec succès dans des formes sévères. Leur mécanisme d'action demeure obscur. L'efficacité des différentes solutions est *a priori* la même, et leur tolérance demeure assez bonne. Elles pourraient avoir un intérêt dans les formes amyopathiques.

L'hydroxychloroquine (Plaquenil : 6,5 mg/Lg/J) peut avoir un intérêt du fait de son action immunomodulatrice et de son effet photoprotecteur. Une surveillance ophtalmologique est indispensable.

Le tacrolimus topique (Protopic pommade 0,1 %), utilisé hors AMM, donne des résultats souvent spectaculaires dans les atteintes du visage.

Les biothérapies ciblées pourraient avoir une place dans la prise en charge de la DMJ : une amélioration notable a été constatée avec l'infliximab (inhibiteur du TNF α) ou le rituximab (inhibiteur des lymphocytes B CD20+) dans des formes sévères, mais dans trop peu d'observations pour en valider l'intérêt et l'innocuité. Seuls des essais cliniques contrôlés et randomisés pourront situer la place des biothérapies dans la prise en charge de la DMJ.

Dans les formes amyopathiques, la tendance est de plus en plus à l'abstention de tout traitement systémique. Cette

attitude conservatrice est justifiée dans la mesure où la majorité de ces patients reste asymptomatique, après plusieurs années de recul, suggérant le caractère bien distinct de cette entité au sein des DMJ. La photoprotection draconienne, associée aux antipaludéens de synthèse (sous stricte surveillance ophtalmologique : champs visuel, vision des couleurs, électrorétinogramme une fois par an) est conseillée. Le tacrolimus topique hors AMM nous a donné des résultats intéressants, et doit être réservé aux atteintes cutanées sévères (hors AMM). Le recours aux IgIV ne se conçoit qu'en milieu spécialisé dans les formes cutanées sévères.

2. Kinésithérapie

La kinésithérapie représente un élément indispensable dans la prise en charge de la DMJ. À la phase aiguë, elle vise à réhabiliter le malade par des exercices modérés qui ne risquent pas d'aggraver l'inflammation musculaire. Après contrôle du processus inflammatoire, il a été démontré qu'une kinésithérapie active est source d'amélioration fonctionnelle à long terme, aussi bien sur la force musculaire que sur l'amplitude des mouvements.

3. Traitements adjuvants

Divers moyens ont été employés pour traiter la calcinose : diltiazem, colchicine et chirurgie plastique. Dans des formes sévères et récalcitrantes, certains proposent les biphosphonates. **La photoprotection est indispensable** ; l'exposition aux ultraviolets est un facteur aggravant, aussi bien de l'atteinte cutanée que de l'inflammation musculaire.

Évaluation fonctionnelle

À côté d'outils non spécifiques comme le *Manual Muscle Testing* (MMT) et le *Childhood Myositis Assessment Score*

(CMAS) qui évaluent la force musculaire ou le *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) qui rend compte du handicap fonctionnel, le *Disease Activity Score* (DAS) reste le seul outil d'évaluation spécifique des dermatomyosites, car il prend en considération les signes cutanés.

La fiabilité de ces tests musculaires vient de leur caractère objectif et standardisé, permettant une meilleure évaluation clinique et donc un réajustement thérapeutique plus approprié. Ils devraient donc être pratiqués avant tout traitement et refaits à intervalles réguliers. MMT/CMAS, CHAQ et DAS constituent, à côté de l'évaluation musculaire globale par le médecin, l'évaluation musculaire globale par les parents/enfants et la qualité de vie liée à l'état de santé les six paramètres récemment retenus et validés à l'échelle internationale dans l'évaluation des DMJ. **Cette initiative a pour but de permettre des études comparatives et des essais cliniques à large échelle.**

Évolution

1. Profil évolutif

Le cours évolutif est un des aspects marquant la différence entre dermatomyosite de l'adulte et DMJ : une fois en rémission, les enfants et adolescents souffrant de DMJ semblent récupérer l'intégralité de leur fonction musculaire plus souvent que les adultes.

La définition de rémission ne fait pas encore l'objet d'un consensus : pour certains auteurs, elle est prononcée après 6 mois d'évolution, sans traitement et sans le moindre symptôme. La précocité de la mise en route du traitement est l'élément le plus déterminant sur la bonne évolution de la DMJ.

La mortalité est en nette diminution : actuellement, elle varie de 0,7 à 7 %, alors qu'elle était de 30 à 40 % il y a

quelques décennies. La première cause de décès est le sepsis dont le point de départ est souvent pulmonaire. Viennent ensuite les conséquences des localisations viscérales de la vasculopathie telles les perforations digestives, la défaillance myocardique ou la détresse respiratoire liée à l'atteinte interstitielle, à la faiblesse musculaire et/ou précipitée par les infections à répétitions.

2. Complications

La **calcinose** peut concerner plus de 40 % des enfants dont 1/4 avant que le diagnostic n'ait été formellement établi. Ces calcifications persistent en moyenne 16 mois, et peuvent être douloureuses ou exposer au risque d'ulcération avec issue du contenu crayeux, de surinfection ou de contractures avec impotence fonctionnelle (**fig. 6 et 7**).



FIG. 6 : Calcinose périarticulaire menaçant le pronostic fonctionnel de l'articulation (risque de flegsum irréversible).



FIG. 7 : Calcinose sévère avec attitude en flegsum irréductible.

POINTS FORTS

- ➔ La dermatomyosite juvénile (DMJ) est une myopathie auto-immune rare chez l'enfant et qui touche à la fois les muscles striés et la peau. Elle se manifeste par un déficit musculaire et par des signes cutanés très caractéristiques.
- ➔ Il s'agit d'une vascularite systémique pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- ➔ Au cours de l'évolution, peut survenir une calcinose qui réalise une complication grave de la maladie et doit être dépistée précocement. Le traitement est décevant.
- ➔ La mortalité est en nette diminution et varie de 0,7 à 7 %.
- ➔ Les corticoïdes sont le traitement de première intention, et ont transformé le pronostic de la maladie.
- ➔ Les IgIV et d'autres immunosuppresseurs (méthotrexate, ciclosporine) sont utilisés en cas de corticorésistance, parfois d'emblée par certaines équipes.
- ➔ La kinésithérapie représente un élément indispensable dans la prise en charge de la DMJ.
- ➔ Sur le plan dermatologique, la photoprotection doit être draconienne.

La recherche d'une néoplasie sous-jacente, classique chez l'adulte, est inutile chez l'enfant étant donné son caractère exceptionnel dans les formes juvéniles.

Entre 10 et 40 % des patients risquent de développer une **lipodystrophie**, qu'elle soit généralisée (**fig. 8**), partielle



FIG. 8 : Lipodystrophie généralisée au cours d'une DMJ.

ou locale. Ce groupe de malades présente un hirsutisme et des irrégularités menstruelles, et est enclin à développer une insulino-résistance, avec les conséquences propres de cette dernière : dyslipidémie et diabète de type 2. L'évolution peut aussi se compliquer de maladies auto-immunes comme le diabète de type 1 et la maladie cœliaque, ou évoluer vers la sclérodermie ou le lupus systémique par exemple.

Conclusion

La DMJ est une affection rare, lourde et chronique, relevant d'une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire. Les critères diagnostiques sont en cours de réévaluation, probablement à la faveur de l'IRM musculaire qui commence d'ores et déjà à se substituer à l'électromyographie et l'histologie.

Le recours à la corticothérapie systémique et aux immunosuppresseurs

REVUES GÉNÉRALES

Myopathies

a permis de réduire la mortalité et la morbidité. La systématisation et la standardisation des tests musculaires et des scores d'évaluation de la sévérité de la maladie permettront un suivi plus juste et autoriseront des essais cliniques à large échelle.

Malgré le faible nombre de cas de DMJ, la tendance est à la définition de sous-groupes aux profils génétique, sérologique et clinique distincts, afin d'y adapter au mieux l'attitude thérapeutique.

Pour en savoir plus

1. SYMMONS DP, SILLS JA, DAVIS SM. The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nation-wide study. *Br J Rheumatol*, 1995;34:732-736.
2. PACHMAN LM. Juvenile dermatomyositis: immunogenetics, pathophysiology, and disease expression. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002;28:579-602.
3. YOSHIOKA M, OKUNO T, MIKAWA H. Prognosis and treatment of polymyositis with particular reference to steroid resistant patients. *Arch Dis Child*, 1985;60:236-244.
4. PACHMAN LM, ABBOTT K, SINACORE JM *et al*. Duration of illness is an important variable for untreated children with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr*, 2006;148:247-253.
5. PELORO TM, MILLER 3RD OF, HAHN TF *et al*. Juvenile dermatomyositis: a retrospective review of a 30-year experience. *J Am Acad Dermatol*, 2001;45:28-34.
6. HUBER AM, LANG B, LEBLANC CM *et al*. Medium- and long-term functional outcomes in a multicenter cohort of children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 2000;43:541-549.
7. MILES L, BOVE KE, LOVELL D *et al*. Predictability of the clinical course of juvenile dermatomyositis based on initial muscle biopsy: a retrospective study of 72 patients. *Arthritis Rheum*, 2007;57:1183-1191.
8. AL-MAYOUF S, AL-MAZYED A, BAHABRI S. Efficacy of early treatment of severe juvenile dermatomyositis with intravenous methyl- prednisolone and methotrexate. *Clin Rheumatol*, 2000;19:138-141.
9. RAMANAN AV, CAMPBELL-WEBSTER N, OTA S *et al*. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum*, 2005;52:3570-3578.

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

COMMENT JE PRENDS EN CHARGE...

Allergologie

Reconnaître une allergie à un colorant alimentaire et conduite à tenir



→ G. DUTAU

Allergologue – Pneumologue – Pédiatre,
TOULOUSE.

Contrairement à une idée largement répandue dans le grand public et même chez les médecins, les colorants et les additifs sont accusés de tous les “maux allergiques” dès qu’un symptôme y ressemble ! En fait, il y a presque autant de composés chimiques que de colorants ou d’additifs, et il n’existe pas de communauté de composition ou de formule chimique entre ces diverses substances, sauf cas particuliers.

Dans le public, il existe une phobie des colorants et additifs. En 1976, une rumeur se propagea, alimentée par un tract, la “Circulaire de Villejuif”, qui dressait une liste d’additifs alimentaires dont 187 étaient qualifiés comme “toxiques” et 27 comme “suspects”, en s’appuyant sur la notoriété du célèbre hôpital, totalement étranger à l’élaboration de cette liste. Le caractère farfelu ou mensonger était illustré par le cas de l’additif E330, présenté comme le plus dangereux alors qu’il s’agit simplement de l’acide citrique existant en abondance à l’état naturel dans les agrumes [1]. Et pourtant le tract de la rumeur est revenu sur la toile en 2011¹...

En fait, il n’existe pas vraiment de démarche commune, en dehors du raisonnement général du diagnostic

allergologique classique. En pratique, en 20 ans, des preuves suffisantes ont été réunies pour retenir les effets allergiques de certains colorants : tartrazine (E102), érythrosine (E127), jaune orangé S (E110), bleu patenté V (E131), amarante (E123), annatto (E160b), carmin de cochenille (E120). Le diagnostic ne peut être envisagé que colorant par colorant.

Voici quelques exemples :

>>> **Annatto (orange-yellow)**. Parfois appelé roucou, ce colorant est produit à partir d’une espèce d’arbres ou d’arbustes des régions d’Amérique tropicale (*Bixa orellana*). Il est utilisé comme colorant de certains fromages (mimolette, édram, etc.), de filets de haddock, de *recado rojo* (sauce mexicaine). Il a été impliqué au cours des urticaires chroniques (UC) dans 46 % des cas d’une série de 56 cas (ce qui fait beaucoup !). Un cas d’anaphylaxie prélétales après ingestion de lait coloré à l’annatto a été rapporté, confirmé par *prick test* (PT). Un autre cas d’anaphylaxie grave a été décrit après consommation d’un fromage (gouda) contenu dans un sandwich : il s’agissait d’une allergie IgE-dépendante avec PT et dosage d’IgE positifs. Une seule étude a incriminé l’annatto au cours du syndrome de l’intestin irritable, mais sans preuve convaincante. Plusieurs cas d’allergie et d’anaphylaxie professionnelles ont été rapportés.

>>> **Carmin de cochenille (carmine dye, E120)**. C’est un colorant naturel obtenu à partir des corps séchés des femelles de

Les colorants appartiennent à deux catégories, alimentaires et pharmaceutiques, mais la plupart figurent dans les deux. Ils sont utilisés pour colorer : la masse et la surface, la surface seulement, ou uniquement pour certains usages comme la coloration des croûtes de certains fromages.

Les **colorants pharmaceutiques** sont souvent les mêmes que les colorants alimentaires :

- matières colorantes minérales (carbonate de calcium, oxyde de fer, dioxyde de titane) ;
- matières colorantes d’origine minérale comme les colorants jaunes (carotènes, canthaxanthines, curcuma, etc.), bruns (caramel), bleu (indigotine), vert (chlorophylles), noir (charbon végétal) ;
- colorants organiques de synthèse, de couleur jaune (tartrazine, jaune de quinoléine, bêta-carotène, etc.), orange (jaune orangé S), rouge (azorubine, cocine nouvelle, érythrosine), noire (noir brillant), brune (brun chocolat).

¹ http://www.6omillions-mag.com/actualites/articles/le_retour_du_tract_de_villejuif_sur_le_web (7 octobre 2014).

COMMENT JE PRENDS EN CHARGE...

Allergologie

l'insecte *Dactylopius coccus var. Costa*. Il très utilisé dans l'industrie alimentaire (charcuteries, saucisses de Francfort, tarama, jus de fruits, yaourts, sodas, sirops, alcools, etc.), en cosmétologie, en pharmacie (etc.). Le **rouge cochenille A** (E124) est obtenu par synthèse. E120 est responsable de nombreux cas d'allergies IgE-dépendantes :

- rhinite et asthme professionnels chez les ouvrières manipulant les corps séchés de cochenilles ou des épices à base de cet insecte, également chez les bouchers et les charcutiers ;
- anaphylaxies après ingestion de boissons alcoolisées ou non (syndrome du Campari-Orange) (135, 136). Plus d'une trentaine de publications sur ce sujet sont disponibles sur PubMed.

>>> **Tartrazine** (*Sunset yellow*, E102). Ce colorant de synthèse est employé pour la coloration des aliments et des médicaments. Au début des années 1980, E102 a été incriminé dans des symptômes comme l'urticaire, l'asthme et même quelques cas d'anaphylaxies. Une anaphylaxie récidivante avec angioœdème du pénis et du scrotum, survenue chez un adolescent, a été imputée à la tartrazine après la positivité d'un test de provocation par voie orale (TPO) en double aveugle (TPODA) : urticaire généralisée et angioœdème des lèvres et des bras, 2 heures après l'ingestion du colorant. La tartrazine a également été incriminée au cours de la rhinite, de l'asthme, de l'urticaire ou de l'intolérance aux AINS, mais une étude basée sur les TPODA (35 mg de tartrazine ou de placebo) effectués

Colorants de synthèse	Colorants naturels	Colorants minéraux
E102 Tartrazine	E100 Curcumine	E170 Carbonate de calcium
E104 Jaune de quinoléine	E101 Riboflavine	E171 Bioxyde de titane
E110 Jaune orangé S	E120 Cochenille	E172 Oxyde de fer
E122 Azorubine	E140 Chlorophylle	E173 Aluminium
E123 Amarante	E141 Complexes cuivriques des chlorophylles	E174 Argent
E124 Rouge cochenille A	E150 Caramel	E175 Or
E127 Érythrosine	E153 <i>Carbo medicinalis vegetalis</i>	E180 Pigment rubis
E128 Rouge 2G	E160 Caroténoïdes	
E129 Rouge Allura AC	E161 Xanthophylles	
E131 Bleu patenté V	E162 Rouge de betterave	
E132 Indigotine	E163 Antocyananes	
E142 Vert acide brillant		
E151 Noir brillant BN		
E154 Brun FK		

TABLEAU I.

chez 26 patients atteints de ces affections s'est révélée négative. Tous les TPODA furent négatifs, n'entraînant aucun symptôme cutané, respiratoire ou cardiovasculaire.

>>> **D'autres colorants** parfois responsables d'allergies IgE-dépendantes sont les carraghénanes (E407), la gomme adragante (E413), le bleu patenté V (E131) impliqué dans de nombreux cas d'anaphylaxie IgE-dépendantes, en particulier au cours de lymphographies.

>>> Le **diagnostic** général est basé sur les éléments suivants : anamnèse, enquête alimentaire catégorielle sur 1 à 2 semaines, les PT, le dosage d'IgE (demande de couplages spéciaux), le TPO (ou le TPODA), les effets de l'évic-

tion et éventuellement de la réintroduction (évidemment accidentelle).

Le seul **traitement** est l'éviction et, pour les maladies professionnelles, le changement de poste de travail et une protection efficace.

Important : additifs et colorants confondus, la prévalence des réactions adverses à ces substances (toutes causes confondues, allergiques ou autres) reste faible dans les deux études disponibles : 0,03 % à 0,20 %.

Le **tableau I** montre la plupart des colorants alimentaires de synthèse, naturels et minéraux, permettant leur identification sur les étiquettes et les formules.

Nouveau format pour Juvéderm Volift

Allergan lance le nouveau format de Juvéderm Volift en 2 seringues de 0,55 mL : Juvéderm Volift Retouch. Ce nouveau format a été développé pour répondre aux besoins spécifiques de certaines zones du visage (ex. : les lèvres) et pour parfaire un traitement en minimisant les pertes.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Allergan

Pour en savoir plus

1. BOURRIER T. Allergie aux colorants et additifs. *Rev Fr Allergol*, 2006;46:68-79.
2. GALLEN C, PLA J. Allergie et intolérance aux additifs alimentaires. *Rev Fr Allergol*, 2013;53:9-18.

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

LASERS

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

Atrophie vulvovaginale postménopausique et laser



→ B. PUSEL¹, H. CARTIER²,
T. FUSADE³

L'atrophie vulvovaginale se définit comme une involution physiologique liée à la ménopause avec une atrophie progressive des muqueuses du vagin et de la vulve.

L'atrophie est due à la carence en estrogènes, mais peut également être secondaire à une chirurgie ovarienne ou une chimiothérapie, notamment dans le cadre du traitement du cancer du sein. Histologiquement, la paroi vaginale est constituée d'un épithélium stratifié non kératinisé qui recouvre la *lamina propria*, équivalent du derme, reposant sur le tissu musculaire.

C'est au niveau de la *lamina propria* que les modifications sont les plus importantes. Il s'agit d'un tissu conjonctif largement vascularisé avec essentiellement de nombreux fibroblastes, responsable de la fabrication du milieu extracellu-

laire, riche en fibres collagène, élastine et en protéo- et glycosaminoglycans. L'activité fibroblastique est directement responsable de la trophicité vaginale, et son altération se traduit par une diminution de l'épaisseur de la paroi vaginale, des modifications hygroscopiques et du pH normalement acide, responsable d'un déséquilibre progressif de la flore saprophyte.

Cliniquement, la symptomatologie fonctionnelle se traduit par des sensations d'irritation, de brûlures, voire de dysurie ou de dyspareunie, à rapporter à une diminution de la paroi vaginale et de la diminution des sécrétions notamment sébacées, responsables d'une sécheresse vaginale. On constate également une plus grande fréquence de saignement et d'infections. L'ensemble de ces manifestations sont responsables d'une diminution de la qualité de la vie, en particulier pour les relations sexuelles. Ces troubles sont de plus souvent associés à un certain degré de relâchement de la sphère génitale avec incontinence urinaire [1].

En raison de l'augmentation croissante de l'espérance de vie, avec une estimation d'une augmentation de 23,6 % de la population féminine ménopausée en 2030, ce phénomène constitue déjà pour certains un véritable problème de santé publique.

Les différentes modalités thérapeutiques médicales et cosmétiques usuelles sont le conseil de l'utilisation de produits d'hygiène adaptés, de lubrifiants et autres cosmétiques émollients. La prise en charge médicale repose sur le traitement hormonal substitutif ou

l'utilisation d'estrogène en topiques, mais peuvent être contre-indiqués en cas de cancers gynécologiques estrogéno-dépendants, ou en cas de risque thromboembolique ou cardiovasculaire élevé. On notera le développement récent de l'utilisation des injections d'acide hyaluronique pour lutter contre la sécheresse et de la toxine botulinique dans le cadre des dyspareunies.

Le manque d'alternatives thérapeutiques a été à la base de l'idée de l'utilisation des lasers pour la restauration de la fonction fibroblastique par analogie aux résultats obtenus pour le traitement du vieillissement cutané avec le remodelage dermique.

Dans un premier temps, des tests *ex vivo* sur échantillons de muqueuse vaginale ont été réalisés avec l'utilisation de lasers fractionnés CO₂. Il est retrouvé le même profil thermique lésionnel qu'au niveau cutané, avec des colonnes de vaporisation et de dommages thermiques associés responsables d'une dénaturation du collagène au niveau de la muqueuse et stimulation secondaire de l'activité fibroblastique.

Salvatore *et al.* [2] ont réalisé une étude (*pilot study*) chez 50 femmes (âge moyen 59,6 ans) résistantes à un traitement par estrogénothérapie locale. Ont été réalisées trois séances de laser fractionné CO₂ avec évaluation de scores pour estimer l'atrophie vulvovaginale (*Vaginal Health Index Score* [VHIS]) et la douleur au cours de la procédure. Le résultat est une amélioration significative des symptômes chez 84 % des patientes traitées et du score du VHIS, au prix d'un incon-

LASERS

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

fort minime et sans notification d'effets secondaires.

Depuis, d'autres longueurs d'onde comme l'Er:YAG 2940 nm [3] ainsi que la radiofréquence monopolaire ont été proposés, et sont en cours de validation. L'utilisation des lasers a par ailleurs été démontrée efficace pour la prise en charge de l'incontinence associée [4].

Après l'épilation laser, d'autres indications sont maintenant proposées comme la dépigmentation vulvaire ou le remodelage anatomique des petites lèvres au niveau de la vulve, qui sont même à la base d'un nouveau concept de "gynécologie esthétique". Sans galvauder l'intérêt de ces dernières indications, sachons reconnaître les avancées au point de vue

médical des techniques de correction de l'atrophie vulvovaginale.

En conclusion, l'avènement de la prise en charge de l'atrophie vulvovaginale est sans conteste le parfait modèle d'une prise en charge pluridisciplinaire avec les gynécologues et certains urologues, ainsi que de l'intérêt de la mutualisation des moyens techniques. Mais c'est si facile à dire et en pratique...

Bibliographie

1. SANTORO N, KOMI J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med*, 2009;6:2133-2142.
2. SALAVATORE S, NAPPI RE, ZERBINATI N *et al.* A 12-week treatment with fractional CO₂

laser for vulvo-vaginal atrophy: a pilot study. *Climateric*, 2014;17:363-369.

3. JORGE E, GAVIRIA P, JOSE A *et al.* Laser Vaginal Tightening (LVT) – evaluation of a novel noninvasive laser treatment for vaginal relaxation syndrome. *Journal of the Laser and Health Academy*, 2012;1:59-66.
4. FISTONIĆ I, FINDRI-GUŠTEK Š, FISTONIĆ N. Minimally invasive laser procedure for early stages of stress urinary incontinence (SUI). *Journal of the Laser and Health Academy*, 2012;1:67-74.

¹ Cabinet de Dermatologie, SAINT-PAUL-DE-VENCE.

² Centre médical Saint-Jean, ARRAS.

³ Cabinet de Dermatologie, PARIS.

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



SCIENCE. RESULTS. TRUST

SYNERON  CANDELA®

REVUE DE PRESSE

Aux confins de la dermatologie



→ PH. BERBIS

Service de Dermatologie, Hôpital Nord, MARSEILLE.

Rituximab : de nouvelles indications potentielles

Rappelons que l'indication du rituximab (anti-CD20) est le traitement des lymphomes B, et que cette molécule a fait la preuve de son efficacité dans le traitement des formes sévères de pemphigus.

1. Rituximab et sclérodémie

MCQUEEN FM, SOLANKI K. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: should we be using it today? *Rheumatology* (Oxford), 2015; 54:757-767.

Aucun traitement de fond n'est aujourd'hui encore reconnu comme efficace dans la sclérodémie systémique. Une étude observationnelle européenne cas-témoin a suggéré que le rituximab pourrait réduire la progression de l'atteinte cutanée, de la fibrose pulmonaire, particulièrement dans un sous-groupe de patients présentant une sclérodémie cutanée diffuse récente. Ces données sont bien sûr préliminaires – des travaux complémentaires sont nécessaires – mais elles laissent l'espoir d'un traitement possible. Ces résultats semblent indiquer par ailleurs que l'immunité humorale pourrait jouer un rôle dans le déterminisme des lésions au cours de la sclérodémie.

2. Rituximab (anti-CD20) dans le traitement des vasculites ANCA positives sévères

KALLENBERG CG, HAUSER T. B-cell therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*, 2015; 30:i119-i122.

Le traitement de référence des vasculites ANCA positives sévères repose, en induction, sur l'association corticoïdes-cyclophosphamide suivi d'un traitement d'entretien par azathioprine. Ce traitement est grevé d'effets secondaires, sources de morbi-mortalité. Par ailleurs, les récurrences ne sont pas rares. Le rituximab est non inférieur (et même supérieur dans les

formes récidivantes) au protocole classique, avec une tolérance acceptable. Le rituximab, en entretien tous les 6 mois, serait même supérieur à l'azathioprine dans la prévention des récurrences. La tolérance au long cours, notamment hématologique, reste cependant à définir dans cette indication. De plus, des études randomisées prospectives sont nécessaires pour confirmer cet intérêt potentiel.

Maladie de Still de l'adulte : des progrès thérapeutiques

1. Traitement de la maladie de Still de l'adulte (MSA)

JAMILLOUX Y, GERFAUD-VALENTIN M, HENRY T *et al.* Treatment of adult-onset Still's disease: a review. *Ther Clin Risk Manag*, 2014;11:33-43.

La MSA est une maladie auto-inflammatoire caractérisée cliniquement comme la forme plus fréquente de l'enfant par la triade fièvre, arthrites, rash saumoné. La physiopathologie est obscure, cependant le rôle central du système immunitaire inné est fortement suspecté, plus particulièrement les cytokines suivantes : IL1, IL18, IL6, TNF α .

Le traitement est mal codifié, et il existe peu d'études contrôlées. Les AINS sont peu efficaces. Les corticoïdes sont le traitement de première ligne (0,5 mg à 1 mg/kg/j). Le méthotrexate (7,5 à 20 mg/semaine) est l'immunosuppresseur de première ligne en tant qu'épargne corticoïde. La ciclosporine, l'hydroxychloroquine et l'azathioprine sont peu efficaces. Les immunoglobulines intraveineuses ont donné des résultats variables, de même que les anti-TNF (intérêt dans les formes articulaires).

Dans les formes sévères, les anti-IL1 (anakinra, canakinumab, riloncept) sont efficaces, particulièrement sur les symptômes systémiques. Le tocilizumab (anticorps monoclonal humanisé antirécepteur à l'IL6) a donné récemment des résultats positifs dans les formes réfractaires, avec des effets plus rémanents.

2. Tocilizumab et maladie de Still réfractaire de l'adulte

ORTIZ-SANJUÁN F, BLANCO R, CALVO-RIO V *et al.* Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:1659-1665.

Les auteurs rapportent les résultats d'une étude préliminaire ayant eu pour but d'évaluer le tocilizumab (anticorps monoclonal humanisé antirécepteur à l'IL6) dans la prise en charge de la maladie de Still de l'adulte réfractaire aux corticoïdes, plus au moins à un immunosuppresseur classique. Le tocilizumab a

REVUE DE PRESSE

Aux confins de la dermatologie

été prescrit à la posologie de 4 à 8 mg/kg toutes les 4 semaines. L'amélioration a été rapide et prolongée.

Après 1 an, l'incidence des douleurs articulaires a diminué, passant de 97 % à 32 % des cas. L'incidence des manifestations cutanées et de la fièvre a également diminué, passant de 58 % à 5,1 %. L'incidence des adénopathies passait de 24 % à 0 % avec parallèlement une amélioration spectaculaire des paramètres biologiques. Le tocilizumab a permis de réduire significativement la dose quotidienne de corticoïdes. Au terme d'un suivi de 19 mois, seuls 2 patients ont dû arrêter le tocilizumab en raison d'effets secondaires.

Vasculites des gros vaisseaux : des avancées

1. Tocilizumab et traitement de la maladie de Horton (MH)

LORICERA J, BLANCO R, HERNÁNDEZ JL *et al.* Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum*, 2014 Dec 27. [Epub ahead of print]

Dans cette étude multicentrique, les patients présentant une MH soit corticorésistante, soit cortico-intolérante, ont été traités en traitement adjuvant à la corticothérapie par tocilizumab 8 mg/kg toutes les 4 semaines. L'efficacité a été rapide, tant au plan clinique que biologique, permettant une diminution possible de la corticothérapie sans rechute.

La tolérance a en revanche été moyenne, avec notamment des neutropénies sévères, des pneumopathies, des infections à CMV, une endocardite fatale. Le rapport efficacité/tolérance reste donc à définir dans cette indication concernant des sujets généralement âgés.

2. Génétique de l'artérite de Takayasu (AT) : un élément pronostique ?

MATSUMURA T, AMIYA E, TAMURA N *et al.* A novel susceptibility locus for Takayasu arteritis in the IL12B region can be a genetic marker of disease severity. *Heart Vessels*, 2015 Mar 18. [Epub ahead of print]

L'AT est une vascularite des gros vaisseaux d'étiologie inconnue. L'analyse du génome de 167 patients atteints d'AT comparés à 663 sujets contrôles a montré l'importance chez les patients atteints d'AT des régions chromosomiques suivantes : région IL12B du chromosome 5, région MLX du chromosome 17 et région HLA-B. L'existence de l'allèle rs68716261 de la région IL12B expose à des formes plus sévères (âge de début inférieur à 20 ans, corticorésistance, formes récidivantes). Les patients présentant cet allèle devront donc faire l'objet d'une surveillance plus étroite.

Vasculites à ANCA

Intérêt du compte plaquettaire dans le suivi des vasculites ANCA positives

WILLEKE P, KÜMPERS P, SCHLÜTER B *et al.* Platelet counts as a biomarker in ANCA-associated vasculitis. *Scand J Rheumatol*, 2015 Mar 6:1-7. [Epub ahead of print]

Dans cette étude, le taux sanguin de plaquettes est significativement supérieur chez les patients en poussée par comparaison avec ceux en rémission, avec une corrélation significative entre le degré de sévérité de la poussée et l'élévation du taux plaquettaire. En cas d'infection intercurrente, à l'inverse, le taux plaquettaire diminue significativement. Ce paramètre biologique pourrait donc être intéressant, face à un tableau fébrile, pour une orientation préliminaire entre une complication infectieuse et une poussée évolutive, les prises en charge étant opposées. Le taux plaquettaire ne se substitue naturellement pas aux examens complémentaires plus spécifiques mais il peut apporter, selon le sens où il est modifié, une indication utile.

Imagerie des connectivites : des progrès

TEP-scanner et connectivites

YAMASHITA H, KUBOTA K, MIMORI A. Clinical value of whole-body PET/CT in patients with active rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*, 2014;16:423.

La fixation du FDG (fluorodéoxyglucose) n'est pas limitée aux cellules cancéreuses. Au cours des pathologies inflammatoires, on note une fixation du traceur par les macrophages impliqués dans la formation d'un tissu de granulation. Le TEP-scanner pourrait donc avoir un intérêt, à l'instar de ce qui est établi dans les vascularites, dans le diagnostic et le suivi sous traitement de certaines connectivites.

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, une hyperfixation est observée au niveau des articulations touchées. La densité de la fixation est corrélée avec l'intensité clinique mesurée par les scores de sévérité. Dans certaines études, la sensibilité diagnostique est de 90 % et la spécificité excellente. Certaines études ont montré l'intérêt du TEP-scanner dans le dépistage de lésions infracliniques chez des patients apparemment en rémission. Cette évolutivité infraclinique serait fréquente. Plus récemment le TEP-IRM est plus précis anatomiquement et moins irradiant. L'évolution des zones hyperfixantes sous traitement, notamment par biothérapies, sera intéressante à étudier.

Dans la spondylarthrite ankylosante, l'intérêt du TEP-scanner dans la détection des enthésites (hyperfixation au niveau de l'enthèse) a été démontré. Le TEP-scanner semble être intéressant dans le diagnostic des formes atypiques et débutantes au cours desquelles l'IRM n'est pas toujours contributive. Le TEP-scanner tend à supplanter la scintigraphie. Certaines études ont établi la corrélation entre l'amélioration sous traitement et la diminution de l'intensité de fixation au niveau des enthèses. Le TEP-scanner pourrait être discriminant entre spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique. Dans la spondylarthrite ankylosante, la fixation est asymétrique avec une fixation tendineuse et musculaire para-articulaire intense, alors que dans le rhumatisme psoriasique la fixation est articulaire et symétrique avec une fixation des parties molles adjacentes.

Dans la maladie de Wegener, le TEP-scanner a montré sa supériorité par rapport au scanner pour le dépistage et la localisation avant biopsie des atteintes pulmonaires. Le dépistage d'autres lésions est moins performant (gros vaisseaux, rate). Quelques travaux ont montré une corrélation entre l'efficacité du traitement et la diminution de l'intensité de la fixation.

Lupus systémique et dermatomyosite : des perspectives de nouveaux traitements

1. Modulation des topoisomérases : une nouvelle piste dans le traitement du lupus érythémateux ?

• FRESE-SCHAPER M, KEIL A, STEINER SK *et al.* Low-dose irinotecan improves advanced lupus nephritis in mice potentially by changing DNA relaxation and anti-double-stranded DNA binding. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:2259-2269.

• KEIL A, FRESE-SCHAPER M, STEINER SK *et al.* The topoisomerase I inhibitor irinotecan and the tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitor furamide synergistically suppress murine lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*, 2015 Mar 16. [Epub ahead of print]

Le traitement du lupus systémique sévère est parfois difficile par la résistance aux traitements classiques (corticoïdes et immunosuppresseurs).

La relaxation de l'ADN sous l'effet de la topoisomérase de type 1 augmente sa sensibilité à l'action des anticorps anti-ADN responsables du lupus systémique. La modulation de cette relaxation peut constituer une piste intéressante dans le traitement du lupus érythémateux. L'irinotécan diminue cette relaxation en stabilisant le complexe ADN topoisomérase. Sur un modèle murin de lupus érythémateux présentant une néphrite lupique sévère, un traitement par de faibles doses d'irinotécan (à des posologies plus de 50 fois inférieures à celles utilisées en chimiothérapie chez l'homme) a entraîné

une amélioration significative de la néphrite et de la survie de ces souris. L'activité lymphocytaire B n'était cependant pas affectée. L'association irinotécan-furamide augmente l'efficacité dans ce modèle de lupus murin. Les taux d'anticorps anti-ADN restent cependant inchangés.

2. Inhibiteurs du protéasome : de nouvelles molécules dans le traitement du lupus systémique ?

ALEXANDER T, SARFERT R, KLOTSCHKE J *et al.* The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2015 Feb 20. [Epub ahead of print]

L'inhibiteur du protéasome, le bortézomib, agit sur le lymphocyte B en bloquant la voie anti-apoptotique NF- κ B. Cette molécule a une action ciblée sur le plasmocyte, et est efficace dans le traitement du myélome. Sur un modèle de lupus murin, le bortézomib réduit l'intensité de la néphropathie lupique et allonge la survie. D'autres inhibiteurs des protéasomes (delanzomib, carfilzomib) réduisent le taux d'anticorps anti-ADN circulants sur un modèle de lupus murin.

3. Intérêt du tacrolimus dans le traitement de la dermatomyosite

YOKOYAMA Y, FURUTA S, IKEDA K *et al.* Corticosteroid-sparing effect of tacrolimus in the initial treatment of dermatomyositis and polymyositis. *Mod Rheumatol*, 2015 Apr 30 [Epub ahead of print]

Les corticoïdes sont efficaces dans le traitement des dermatomyosites et des polymyosites, mais ils entraînent des effets myopathiques qui aggravent le tableau et le rendent plus complexe.

Le tacrolimus est un immunosuppresseur. Les auteurs rapportent les résultats d'une étude rétrospective qui a comparé, sur une période de suivi de 36 mois, 19 patients traités par corticoïdes seuls (1 mg/kg/j) et 23 patients traités par l'association corticoïdes à plus faible dose (0,8 mg/kg/j) plus tacrolimus. Une rémission a été obtenue chez tous les patients. Cependant, la durée d'hospitalisation était significativement plus courte dans le groupe corticoïdes-tacrolimus. De plus, la survie sans récurrence et sans infection était supérieure dans ce groupe par rapport au groupe corticoïdes seuls. Le tacrolimus pourrait ainsi avoir un effet d'épargne cortisonique et, dans cette série, a amélioré la qualité des résultats. Ces données doivent être confirmées par des études prospectives randomisées.

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