

I Questions flash – Peau et hémopathies

Quoi de neuf dans les dermatoses neutrophiliques ?

C. LEPELLETIER

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Que sait-on en 2018 de la physiopathologie des dermatoses neutrophiliques ?

Les dermatoses neutrophiliques (DN), auxquelles appartiennent le syndrome de Sweet (SS) et le *pyoderma gangrenosum* (PG), sont caractérisées par un infiltrat aseptique de polynucléaires neutrophiles matures, cutané et parfois systémique, et l'association fréquente à une pathologie sous-jacente.

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont caractérisées par un dysfonctionnement de l'immunité innée conduisant à une inflammation systémique et à une production cytokinique excessive, en particulier d'interleukine 1 bêta (IL-1 β). Le terme "auto-inflammation" a d'abord été utilisé pour décrire un groupe de syndromes héréditaires monogéniques, associant des accès fébriles récurrents et des manifestations systémiques diverses, telles la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ou les cryopyrinopathies. De plus en plus de syndromes appartenant à ce spectre de MAI monogéniques sont décrits et le concept d'auto-inflammation s'est étendu à des maladies polygéniques telles que la maladie de Behçet ou l'hydrosadénite supprimée.

Les DN ont récemment été incluses dans le spectre des MAI [1], sur des arguments à la fois phénotypiques et physiopathologiques. Il existe en effet des manifestations communes systémiques (fièvre), extra-cutanées (articulaires par exemple) et cutanées, caractérisées par un afflux de polynucléaires neutrophiles. La plupart des MAI monogéniques comportent ainsi une atteinte dermatologique cliniquement comparable à celle observée

au cours des DN. Le syndrome PAPA (*Pyogenic Arthritis Pyoderma gangrenosum and Acne*) est défini par la présence de PG, associée à une acné et à une arthrite pyogénique. Les lésions érysipéloïdes neutrophiliques de la FMF, ou les lésions urticariennes neutrophiliques observées au cours des cryopyrinopathies ou du syndrome TRAPS, partagent des similitudes avec les lésions de SS. L'aspect histologique observé de certaines lésions cutanées au cours des MAI monogéniques est également très proche de celui des DN, caractérisé par un infiltrat dermique parfois massif de polynucléaires neutrophiles.

Au cours des DN, il semble exister une activation de l'inflammasome, responsable d'une production accrue et dérégulée d'IL-1 β , de cytokines pro-inflammatoires (IL17, TNF α) et de chimiokines entraînant une activation et un recrutement des polynucléaires neutrophiles. Cela va favoriser la production et l'activation de métalloprotéases MMP-9 et MMP-2, qui vont entraîner une destruction tissulaire.

Pourquoi l'inflammasome s'active-t-il chez les patients atteints de dermatose neutrophilique ? Cette question est loin d'être résolue. Des facteurs génétiques prédisposants pourraient être en jeu : des mutations chez des patients atteints de PG ou de SS non syndromiques ont déjà été rapportées dans les gènes suivants, tous impliqués dans des MAI monogéniques et entraînant une hyperactivation de l'inflammasome (*MEFV* et *NLRP3* par exemple). Des mutations de *JAK2* chez des patients atteints de PG ont également été rapportées.

Dermatoses neutrophiliques et hémopathies

Une hémopathie, en particulier myéloïde, serait présente chez 16 % des patients atteints de SS et chez près de 20 % des patients atteints de PG après 65 ans.

L'apparition d'une DN au cours d'une hémopathie myéloïde pourrait être liée à la maturation du précurseur myéloïde immature clonal, présent dans la moelle osseuse, en un polynucléaire d'allure normale dans la peau. En effet, les cellules myéloïdes clonales gardent un certain degré de plasticité et peuvent se différencier en cellules plus matures sous l'influence de facteurs environnementaux. Les mêmes anomalies cytogénétiques ont ainsi pu être mises en évidence dans les neutrophiles infiltrant la peau et dans la moelle osseuse des patients atteints de SS associé à un syndrome myélodysplasique ou à une leucémie aiguë myéloblastique [2, 3]. La différenciation de la cellule myéloïde clonale en neutrophile mature pourrait être liée à l'administration de traitements entraînant la maturation de la cellule clonale (G-CSF, *all-trans retinoic acid* [ATRA], inhibiteurs de FLT3). Lorsque ces traitements ne sont pas en jeu, les éventuels facteurs locaux en cause ne sont pas connus.

Comorbidités du pyoderma gangrenosum

De nombreuses études se sont intéressées aux pathologies associées au *pyoderma gangrenosum*.

Une revue systématique récente de la littérature [4] retrouvait une pathologie sous-jacente chez près de 57 % des patients atteints de PG, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) – notamment la rectocolite hémorragique – étant les maladies les plus fréquemment retrouvées (près de 20 % des patients), suivies des rhumatismes inflammatoires et des hémopathies malignes.

Une étude rétrospective américaine portant sur plus de 350 patients atteints de PG s'est intéressée aux comorbidités en fonction de l'âge des patients [5]. Les MICI constituaient la principale pathologie associée au PG chez les sujets de moins de

Questions flash – Peau et hémopathies

65 ans (près de 50 % des patients). Chez les patients de plus de 65 ans, une hémopathie maligne était retrouvée dans près de 20 % des cas et une tumeur solide dans près de 15 %. Les auteurs soulignent l'importance de la recherche soigneuse d'une pathologie associée lors du diagnostic de PG par un examen clinique complet et systématique ainsi qu'un bilan biologique comportant au minimum un hémogramme avec frottis sanguin (syndrome myélodysplasique, leucémie, anémie ferriprive ou inflammatoire au cours d'une MICI) et une électrophorèse des protéines sériques chez les sujets de plus de 65 ans. La recherche d'une tumeur solide doit être orientée par l'âge et le(s) point(s) d'appel clinique(s).

Enfin, une équipe américaine s'est intéressée au risque de récurrence en cas d'intervention chirurgicale chez les patients ayant un antécédent de PG [6]. Les résultats de cette étude rétrospective portant sur 166 patients montraient un risque de récurrence de 15 %, avec un risque accru en cas de procédure invasive (laparotomie, pose de prothèse de hanche...) et de PG encore actif. De façon intéressante, la prise d'un traitement immunosuppresseur au moment de la procédure et le délai depuis l'épisode initial de PG ne semblaient pas modifier ce risque. L'impact des pathologies associées (MICI par exemple) dans le risque de récurrence n'a pas été étudié. Malgré les limites de cette étude (faible nombre d'événements, caractère rétrospectif et unicentrique), il semble licite de recommander la prudence lors des gestes chirurgicaux chez un patient aux antécédents (même anciens) de PG et de le prévenir du risque de récurrence.

Critères diagnostiques du *pyoderma gangrenosum*

Le diagnostic de *pyoderma gangrenosum* est très difficile et repose en premier lieu sur l'exclusion de ses nombreux diagnostics différentiels. Cette situation entraîne un retard diagnos-

tique et donc thérapeutique fréquent, qui peut lui-même être responsable de séquelles esthétiques et fonctionnelles majeures. De plus, l'absence de critères diagnostiques consensuels rend difficile l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques. Peu d'essais randomisés ont été menés dans le PG, et l'un d'entre eux a dû exclure après randomisation près de 8 % des patients pour erreur diagnostique !

Une équipe internationale composée d'experts a cette année proposé des critères diagnostiques pour le PG dans son variant classique, en utilisant la méthode Delphi [7]. Les experts ont ainsi proposé de façon consensuelle des critères diagnostiques incluant 1 critère majeur (biopsie d'une bordure de l'ulcération montrant un infiltrat neutrophilique) et 8 critères mineurs. Ces critères mineurs étaient histologiques (exclusion d'une infection), anamnestiques (pathergie, antécédent de maladie inflammatoire du tube digestif ou rhumatismale, caractère rapidement évolutif), cliniques (érythème périphérique, caractère multiple des ulcérations, cicatrices cribri-formes) et thérapeutiques (évolution favorable sous immunosuppresseurs). L'absence d'infection n'était pas un critère obligatoire, la colonisation voire la surinfection bactérienne des lésions de PG étant possibles.

Les critères diagnostiques étaient ensuite testés de façon rétrospective sur plus d'une centaine de cas issus de la littérature (PG et ulcérations mimant un PG). L'association d'un critère majeur et de 4 critères mineurs permettait de porter le diagnostic de PG avec une sensibilité et une spécificité de 86 et 90 %, respectivement.

Le critère diagnostique majeur (infiltrat massif de polynucléaires neutrophiles sur la biopsie cutanée) pourrait toutefois fréquemment manquer en pratique courante (une des plus grandes cohortes rapportées ne retrouve ce critère que dans 12 % des cas).

Ainsi, ces critères peuvent guider le clinicien, mais leur intérêt réside surtout dans la stratégie de sélection des patients dans les essais cliniques. Une validation de ces critères au sein d'une cohorte prospective reste toutefois nécessaire.

Quoi de neuf dans le traitement du *pyoderma gangrenosum* ?

Seuls deux essais contrôlés ont été menés dans le PG : une étude comparant la corticothérapie générale à la ciclosporine (réponse complète : 47 % à 6 mois) et une étude comparant l'infliximab à un placebo (réponse complète : 21 % à 6 semaines). Une revue systématique des traitements systémiques dans le PG est parue en début d'année [8] : les molécules pour lesquelles les données sont les plus nombreuses et semblent les plus favorables (avec toutefois un niveau de preuve encore faible) sont la corticothérapie générale, la ciclosporine et les anti-TNF α , en particulier l'infliximab, avec un taux de réponse (complète ou partielle) variant de 60 à 80 % dans les études observationnelles. Les taux de rechute et de complications sous traitement ne sont pas négligeables.

Les anti-TNF α , en particulier l'infliximab, semblent un traitement prometteur dans le traitement du PG, y compris dans les formes non associées aux MICI. Une étude rétrospective multicentrique portant sur 10 patients atteints de PG non associé à une MICI montrait un taux de réponse complète d'environ 70 % avec un délai médian de réponse de 3 mois [9]. Des taux de réponse satisfaisants ont également été rapportés de façon rétrospective chez 7 patients atteints de maladie de Crohn et ayant une dermatose neutrophilique traités par ustekinumab (anti-IL12/IL23) [10].

Des essais contrôlés de bonne qualité sont nécessaires pour confirmer ces résultats, toutefois la rareté de la maladie et ses difficultés diagnostiques rendent

difficile la tenue de telles études. La place des anti-IL17, anti-IL23 et anti-JAK reste à définir.

BIBLIOGRAPHIE

1. SATOH TK, MELLETT M, CONTASSOT E *et al.* Are neutrophilic dermatoses autoimmune inflammatory disorders? *Br J Dermatol*, 2018;178:603-613.
2. SUJOBERT P, CUCCUINI W, VIGNON-PENNAM D *et al.* Evidence of differentiation in myeloid malignancies associated neutrophilic dermatosis: a fluorescent *in situ* hybridization study of 14 patients. *J Invest Dermatol*, 2013;133:1111-1114.
3. MO W, WANG X, WANG Y *et al.* Clonal neutrophil infiltrates in concurrent Sweet's syndrome and acute myeloid leukemia: A case report and literature review. *Cancer Genet*, 2018;226:227:11-16.
4. KRIDIN K, COHEN AD, AMBER KT. Underlying Systemic Diseases in Pyoderma Gangrenosum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*, 2018;19:479-487.
5. ASHCYAN HJ, BUTLER DC, NELSON CA *et al.* The Association of Age With Clinical Presentation and Comorbidities of Pyoderma Gangrenosum. *JAMA Dermatol*, 2018;154:409-413.
6. XIA FD, LIU K, LOCKWOOD S *et al.* Risk of Developing Pyoderma Gangrenosum after Procedures in Patients with a Known History of Pyoderma Gangrenosum – A Retrospective Analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:310-314.e1.
7. MAVERAKIS E, MA C, SHINKAI K *et al.* Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum. A Delphi Consensus of International Experts. *JAMA Dermatol*, 2018;154:461-466.
8. PARTRIDGE ACR, BAI JW, ROSEN CF *et al.* Effectiveness of systemic treatments for pyoderma gangrenosum: a systematic review of observational studies and clinical trials. *Br J Dermatol*, 2018;179:290-295.
9. ROUSSET L, DE MASSON A, BEGON E *et al.* Tumor necrosis factor-alpha inhibitors for the treatment of pyoderma gangrenosum not associated with inflammatory bowel diseases: a multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2018. doi: 10.1016/j.jaad.2018.10.006. [Epub ahead of print]
10. DE RISI-PUGLIESE T, SEKSIP P, BOUAZIZ JD *et al.* Ustekinumab treatment for neu-

trophilic dermatoses associated with Crohn's disease: a multicenter-retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2018. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.065. [Epub ahead of print]

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

Lymphomes/ leucémies pédiatriques à début dermatologique

J.-H. DALLE

Service d'Hémo-immunologie pédiatrique
Hôpital Robert-Debré, PARIS.
Université Paris 7 – Paris Diderot.

Les hémopathies malignes de l'enfant et de l'adolescent sont les pathologies malignes les plus fréquentes chez les enfants et adolescents (0-18 ans). Parmi les 2 500 nouveaux cas annuels de cancer pédiatrique, on compte environ 400 leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), 300 maladies de Hodgkin (MDH) et lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) et 150 leucémies aiguës myéloïdes (LAM).

L'existence de lésions dermatologiques au diagnostic initial ou lors de la rechute, sans être exceptionnelle, est limitée. Sans que l'on dispose de chiffres très précis, il est habituel de considérer que ces lésions sont plus fréquentes dans les LAM – où elles concernent entre 5 et 10 % des patients – que dans les LAL. Elles sont sans doute très rares dans les MDH et les LMNH, à l'exception des lymphomes malins anaplasiques à grandes cellules. Les LMNH cutanés de type lymphome T de Sézary sont globalement inexistantes avant l'âge adulte.

La terminologie anglophone parle de “*leukemia cutis*” pour désigner uni-

quement les lésions spécifiques de l'hémopathie maligne sous-jacente. La terminologie francophone est moins précise et le terme de “leucémie” désigne l'ensemble des lésions cutanées survenant dans un contexte d'hémopathie maligne. Ce terme peut recouvrir aussi bien des lésions spécifiques infiltrées par les cellules malignes que des lésions aspécifiques de type paranéoplasique. Dès lors, une biopsie systématique au diagnostic initial n'est généralement pas utile. En effet, dans l'immense majorité des cas, il ne s'agit que de lésions “secondaires” ou accessoires et le diagnostic de certitude peut être fait sur le myélogramme (leucémies) ou la biopsie ganglionnaire (lymphomes).

Ce diagnostic repose également sur l'examen clinique à la recherche d'un syndrome tumoral abdominal (hépatomégalie et splénomégalie) et/ou d'adénopathies périphériques, voire de signes de compression de la veine cave supérieure, ainsi que sur le bilan biologique (NFS, ionogramme sanguin, LDH). En cas de suspicion de lymphome, un TEP-scanner (tomographie par émission de positons) devra également être prévu. Lorsqu'il s'agit de lésions spécifiques, elles doivent involuer avec le traitement de chimiothérapie. La persistance de lésions alors que la rémission complète médullaire (leucémies) ou métabolique (lymphomes) est obtenue doit entraîner une biopsie avec examen anatomopathologique, immunologique et moléculaire. En effet, la démonstration de la persistance de cellules malignes localement signifierait l'échec de la prise en charge, quel que soit le résultat par ailleurs.

Ces lésions peuvent être présentes au diagnostic et pas à la rechute ou inversement. En revanche, lorsque des lésions présentes au diagnostic initial disparaissent sous traitement puis réapparaissent secondairement, la rechute est quasi certaine.

Morphologiquement, ces lésions sont assez variées. Les leucémies spécifiques

Questions flash – Peau et hémopathies

des LAM sont le plus souvent multiples et disséminés. Il s'agit volontiers de lésions érythrosiques maculo-papuleuses de quelques millimètres de diamètre, parfois supra-centimétriques. Certaines de ces lésions sont d'aspect très banal pour le dermatologue. C'est leur caractère multiple, disséminé ou persistant après un traitement d'épreuve qui doit poser question. Les lésions associées au lymphome anaplasique évoquent des piqûres d'insecte non prurigineuses. Ce type particulier de lymphome s'accompagne volontiers d'un grand syndrome fébrile.

Des xanthomes multiples chez l'enfant en bas âge (< 5 ans) doivent faire évoquer une leucémie myélomonocytaire chronique juvénile (JMML). Cette pathologie rare (moins de 10 cas par an en France) fait partie du spectre des "RASopathies" (anomalies de la voie RAS). Elle s'accompagne le plus souvent d'un syndrome tumoral abdominal important, de cytopénies sanguines mono- ou multilignées et d'une monocytose.

Enfin, des lésions infiltrées violacées multiples chez le nouveau-né ou le petit nourrisson doivent faire évoquer un "blueberry muffin baby", le plus souvent contemporain d'une LAM volontiers hyperleucocytaire et de prise en charge urgente, même si des cas de régression spontanée existent.

Au total, bien que la situation soit rare, il faut savoir évoquer une hémopathie maligne chez l'enfant devant des lésions cutanées multiples et/ou disséminées, y compris d'allure assez banale, en particulier après un traitement d'épreuve "standard". L'anamnèse, l'examen clinique et un bilan biologique simple permettent le plus souvent, sinon d'affirmer le diagnostic, du moins de l'évoquer suffisamment pour diriger le patient en consultation d'hématologie pédiatrique. La biopsie ne faisant pas toujours le diagnostic, elle ne doit pas être systématique.

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

Ces petits signes qui font découvrir une hémopathie

J.-D. BOUAZIZ

Service de Dermatologie et Inserm U976, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les dermatologues peuvent être amenés à évoquer ou à diagnostiquer, juste à partir de la peau, une maladie hématologique systémique cancéreuse/clonale de la lignée myéloïde (syndrome myéloprolifératif, syndrome myélodysplasique [SMD], leucémie aiguë myéloïde, leucémie myélomonocytaire chronique), de la lignée lymphoïde (lymphome, leucémie aiguë ou chronique lymphoïde) et de la lignée plasmocytaire (myélome, maladie de Waldenström). Le but de cette session flash était de décrire quelques cas pour lesquels le dermatologue peut évoquer cette association peau et maladie hématologique clonale. Les situations pratiques évoquées sont décrites ci-dessous.

● Lésions cutanées associées aux syndromes myélodysplasiques

Il en existe 4 types :

- les lésions blastiques ou "*leukemia cutis*" qui annoncent l'acutisation du SMD en leucémie aiguë ;
- les lésions de cellules myélodysplasiques (cellules atypiques avec parfois une morphologie en noix de cajou ou "*myelodysplasia cutis*" ;
- les lésions granulomateuses pseudo-granulome annulaire ou pseudo-sarcoïdose appelées "dermatites granulomateuses" associées aux myélodysplasies ;
- les syndromes de Sweet dont la variante histologique peut contenir, en plus de l'infiltrat neutrophilique, des lymphocytes et des histiocytes (Sweet lymphohistiocytaire).

● Lésions associées aux leucémies myélomonocytaires chroniques

Les lésions associées aux leucémies myélomonocytaires chroniques (Vitte F,

Am Surg Pathol, 2012) comprennent sémiologiquement des plaques, des papules, des nodules et des tumeurs de couleur rouge ou violacée dont l'histologie comporte différents stades de différenciation de la lignée myéloïde monocyttaire et macrophagique (monocytes, cellules dendritiques plasmacytoïdes, blastes).

● Lésions "pseudo-piqûres d'insecte" associées aux leucémies lymphoïdes chroniques

Il s'agit de lésions papuleuses ou nodulaires qui ressemblent à des piqûres d'insecte mais qui surviennent en l'absence de piqûre d'insecte. Certains auteurs les ont également appelées dermatoses éosinophiliques associées aux hémopathies (Chassine AF, *Ann Dermatol Venerol*, 2010). L'histologie ne montre pas d'infiltrat lymphoïde B mais une inflammation non spécifique éosinophilique et lymphocytaire T. Le contexte de ces lésions doit faire pratiquer une numération formule sanguine (NFS) à la recherche de l'hyperlymphocytose caractéristique de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

● Le scléromyxœdème

Également appelé mucinose papuleuse diffuse, le scléromyxœdème est une



Fig. 1 : Petites papules rétro-auriculaires couleur chair caractéristiques du scléromyxœdème.

I Questions flash – Peau et hémopathies

mucinoïde systémique rare associée à une gammapathie monoclonale IgG sans “vrai” myélome. Dans cette maladie, un petit clone plasmocytaire entraîne des lésions cutanées typiques (**fig. 1**) et parfois une atteinte cérébrale sévère révélée par un coma fébrile avec crises convulsives généralisées. Le traitement par immunoglobulines intraveineuses à fortes doses est très efficace dans cette maladie.

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

Auto-immunité et hémopathies myéloïdes

A. MEKINIAN

Service de Médecine interne,
Hôpital Saint-Antoine, Université Paris 6, PARIS.

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un ensemble de maladies néoplasiques des cellules souches médullaires caractérisées par une hématopoïèse inefficace responsable de cytopénies sanguines et par un risque élevé de progression vers une leucémie aiguë myéloïde. Dans certains cas, des manifestations cliniques peuvent s'associer aux SMD, d'origine infectieuse, médicamenteuse, mais également d'origine dysimmunitaire auto-immune ou inflammatoire, ayant un lien physiopathologique supposé avec le SMD sous-jacent.

L'incidence des maladies systémiques au cours des SMD varie de 10 à 30 %. Les manifestations associées aux SMD peuvent être classées de façon schématique en 2 types :

- les formes systémiques, de type vasculaires et connectivites ;
- les formes avec une atteinte d'organe prédominante, telles que les dermatoses neutrophiliques, les atteintes rhumatologiques inflammatoires ou les cytopénies auto-immunes.

Certaines manifestations resteront inclues du fait de symptômes peu spécifiques, telles qu'une fièvre non infectieuse persistante, sans présence d'auto-anticorps ni d'anomalies histologiques caractéristiques ou la présence d'une inflammation non spécifique. Devant les manifestations extra-hématologiques, il faut garder à l'esprit la nécessité d'évoquer une cause intercurrente infectieuse, pouvant être à l'origine d'une présentation systémique, comme l'endocardite, les infections fongiques, et une cause médicamenteuse, pouvant occasionner par exemple une vascularite d'hypermotilité.

Les différentes lésions cutanées les plus fréquemment associées aux SMD sont le purpura, les lésions violacées évoquant le Sweet et le *pyoderma gangrenosum*. Il est important de commencer par évoquer les complications infectieuses ou médicamenteuses possibles dans le contexte de SMD sous-jacent avant d'évoquer les manifestations dysimmunitaires plus rares.

Les dermatoses neutrophiliques, parmi lesquelles figure le syndrome de Sweet, constituent les principales manifestations cutanées isolées.

■ Syndrome de Sweet

Cette dermatose aiguë fébrile neutrophilique est responsable de manifestations cutanées à type de nodules violacés des membres, associées à un infiltrat dermique dense de polynucléaires. Elle prédomine habituellement chez la femme, pouvant s'associer dans certains cas à de la fièvre, des manifestations articulaires et des sèrtes. Il existe habituellement une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et un syndrome inflammatoire biologique. Le syndrome de Sweet est associé dans 10 à 15 % des cas à une hémopathie dont les LAM (leucémies aiguës myéloblastiques) et les SMD. Dans les syndromes de Sweet associés à des SMD, l'hyperleucocytose est inconsistante (50 % des cas).

Le syndrome de Sweet survient dans plus de 70 % des cas avant ou lors du diagnostic du SMD, mais il peut précéder de quelques semaines ou mois la transformation du SMD en LAM. L'infiltrat initial peut être lymphocytaire et, dans une série de 9 cas, le syndrome de Sweet précédait l'apparition de SMD avec un délai de 3,5 ans.

Certains éléments doivent faire suspecter une hémopathie devant un syndrome de Sweet : la survenue chez l'homme, l'absence d'hyperleucocytose, l'existence d'une anémie ou d'une thrombopénie, l'importance des lésions cutanées et notamment des éruptions vésiculobulleuses ou ulcérées.

■ Pyoderma gangrenosum

L'association de cette dermatose neutrophilique à une hémopathie est signalée dans 7 % des cas. Il s'agit habituellement de leucémie aiguë myéloblastique ou de leucémie myéloïde chronique. Une trentaine d'observations ont été rapportées avec un SMD sous-jacent de type AREB, avec un pronostic péjoratif (durée moyenne de survie de 6 mois). Le *pyoderma gangrenosum* associé à un SMD est volontiers bulleux avec une évolution ulcéro-nécrotique.

■ Vascularite leucocytoclasique cutanée

Il s'agit le plus souvent de purpura vasculaire ou, plus rarement, de nodules ou lésions urticariennes non migratrices. Les lésions peuvent évoluer sous formes d'ulcérations ou de nécroses. La biopsie cutanée montre la présence d'une nécrose de la paroi des petits vaisseaux et d'un infiltrat constitué de polynucléaires neutrophiles et de fragments nucléaires isolés “nus” (phénomène appelé “leucocytoclasie”). L'immunofluorescence peut montrer des dépôts d'immunoglobulines (le plus souvent IgG et IgM) et de complément. Dans une série de

21 patients avec SMD et une atteinte cutanée, une vascularite leucocytoclasique est notée dans 29 % cas.

■ *Erythema elevatum diutinum*

Il s'agit d'une forme frontière entre les vascularites et les dermatoses neutrophiliques. Il est constitué de nodules ou papules violacées symétriques sur les membres supérieurs, la face d'extension des articulations, les mains, les coudes et les genoux. L'examen histologique montre un infiltrat dermique de polynucléaires, similaire à ce qui est observé dans le syndrome de Sweet, mais des lésions de vascularite leucocytoclasique s'y associent. L'association de cette entité à un SMD est très rare et de mauvais pronostic.

La survenue d'une vascularite dans un contexte de SMD doit évoquer une étiologie infectieuse (virale, bactérienne ou fongique), médicamenteuse (antibiotique, chimiothérapie, cytokines, facteur de croissance hématopoïétique), puis une vascularite associée au SMD. La périartérite noueuse semble être fréquente, mais l'ancienneté des études et la diminution de la prévalence de cette vascularite peuvent amener à surestimer sa fréquence dans les études disponibles. Des maladies de Behçet ou pseudo-maladies de Behçet sont décrites au cours des SMD, avec une fréquence importante d'atteinte digestive, 8/20 cas d'une série ayant une atteinte digestive. Il semble y avoir une association avec la trisomie 8, 4/6 patients avec une maladie de Behçet ayant une trisomie 8 et seulement 5 % des autres manifestations associées à un SMD.

La polychondrite atrophiante est la principale connectivite associée au SMD, avec un diagnostic qui peut être évoqué rapidement du fait de la présence de chondrites nasales ou auriculaires, assez caractéristique de cette pathologie.

En ce qui concerne le pronostic des patients avec des manifestations associées

aux SMD sous-jacents, il faut distinguer les formes systémiques et les dermatoses neutrophiliques ou les manifestations rhumatologiques prédominantes. Les patients présentant des manifestations auto-immunes ou des vascularites au cours d'un SMD pourraient avoir un pronostic défavorable par rapport à ceux n'ayant qu'un SMD : la médiane de survie est de 9 mois en présence d'une manifestation auto-immune, de 6 mois s'il s'agit de vascularites *versus* 25 mois pour les SMD isolés. Dans une étude cas-contrôles de 123 patients avec SMD et des manifestations associées et 665 SMD contrôles, la médiane de survie était de 72 mois en cas de manifestations associées *versus* 75 mois en cas de SMD seul et la stratification selon IPSS restait le seul paramètre indépendant prédictif de survie.

En présence d'une manifestation extrahématologique inhabituelle chez un patient présentant un SMD, la démarche diagnostique comprendra plusieurs étapes :

- Décrire et caractériser les symptômes et les signes de l'examen clinique : l'atteinte est-elle localisée à un organe ou existe-il des signes associés (signes constitutionnels, signes cutanés, neurologiques, articulaires, des sérites, etc.) ? Ainsi, en présence de manifestations articulaires sans autres signes associés, avec un caractère inflammatoire des arthralgies et/ou des synovites, la topographie permettra d'évoquer un tableau de type PPR (atteinte des ceintures), un RS3PE (présence d'œdèmes des extrémités) ou d'allure rhumatoïde (atteinte symétrique des mains). Certaines manifestations permettent d'emblée d'orienter le tableau clinique, telles que par exemple les chondrites auriculaires ou nasales (évoquant une polychondrite atrophiante) ou une aphose bipolaire évoquant une maladie de Behçet.
- Rechercher une étiologie infectieuse ou médicamenteuse aux manifestations associées, avec une enquête infectieuse habituelle du sujet immunodéprimé, la

liste des traitements utilisés et un bilan orienté selon le contexte.

- Réaliser un bilan immunologique, un bilan radiologique et/ou selon le contexte une biopsie d'un site accessible. Ainsi, la recherche des anticorps anti-CPP chez un patient avec une atteinte articulaire inflammatoire permettra en cas de positivité de poser le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde et, en leur absence, de rhumatisme inflammatoire indifférencié. Ainsi, une imagerie abdominale peut mettre en évidence des microanévrismes artériels évoquant une périartérite noueuse. Par exemple, en cas de suspicion de dermatose neutrophilique, une biopsie cutanée permettra de conforter le diagnostic en montrant une infiltration par les polynucléaires neutrophiles non altérés. L'interprétation du bilan immunologique devra tenir compte de la présence au cours du SMD, en l'absence même de toute manifestation clinique associée, d'auto-anticorps détectables. L'absence d'anomalies immunologiques, radiologiques et/ou histologiques ne permettra néanmoins pas d'exclure une manifestation dysimmunitaire associée, l'ensemble des examens pouvant être normal, par exemple dans un RS3PE, une polychondrite atrophiante ou une maladie de Behçet.
- Déterminer le lien des manifestations dysimmunitaires avec le SMD sous-jacent, une association fortuite ne pouvant être exclue. Il n'existe pas de critère formel permettant de rattacher de façon causale les manifestations dysimmunitaires au SMD sous-jacent. Certains arguments tels que la survenue chez une femme, le type de pathologie dysimmunitaire associée, un délai d'apparition concomitant des deux pathologies, l'absence d'autres étiologies évoquées, une corticodépendance ou résistance de la maladie dysimmunitaire sous-jacente et la réponse des manifestations dysimmunitaires au traitement hématologique, et en particulier aux agents hypométhylants, pourraient éventuellement évoquer un lien physiopathologique commun des deux maladies associées.

Questions flash – Peau et hémopathies

De façon générale, le traitement des manifestations associées va comporter habituellement une corticothérapie de 0,5 à 1 mg/jour pouvant être précédée par des bolus de corticoïdes. Le traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur associé pourra être la ciclosporine, le thalidomide et la dapsone, en particulier dans les atteintes cutanées ; et les biothérapies, principalement les antagonistes de IL1, de TNF α ou les anti-CD20. Dans certaines formes articulaires, la salazopyrine peut être utilisée ainsi que l'hydroxychloroquine, ce dernier étant aussi utilisé dans les lupus érythémateux. L'utilisation de méthotrexate et du cyclophosphamide, souvent prescrits dans les maladies auto-immunes en l'absence de SMD, doit être évitée du fait du risque d'aggravation du SMD et des cytopénies.

La survenue de manifestations systémiques au cours des SMD n'est pas fortuite et un SMD doit être recherché en cas de certaines manifestations associées caractéristiques. Dans le cas de manifestations associées à un SMD, certains traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs peuvent être utilisés, en particulier en cas de corticodépendance ou de résistance. Le traitement spécifique du SMD pourrait également avoir une efficacité sur ces manifestations associées.

A. Mekinian est investigateur de l'essai GFM-AZA-SAID avec subvention Celgene.

Tricky lymphomas

A. DE MASSON

Service de Dermatologie, Inserm U976, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les lymphomes cutanés primitifs sont les plus fréquents des lymphomes extraganglionnaires après les lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT). Ces lymphomes

cutanés sont caractérisés par une grande hétérogénéité clinique, histologique et évolutive.

La classification actuelle des lymphomes est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé et a été révisée en 2016 [1].

La majorité des lymphomes cutanés est constituée par les lymphomes T cutanés épidermotropes (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary). Le mycosis fongoïde est l'entité la plus fréquente.

Le mycosis fongoïde est dans la plupart des cas constitué par une atteinte cutanée exclusive sous forme de macules et plaques dans la forme classique. Les stades avancés de mycosis fongoïde sont caractérisés par l'existence de tumeurs cutanées, d'une érythrodermie, ou d'une atteinte extracutanée qui est le plus fréquemment ganglionnaire et exceptionnellement viscérale (atteinte hépatosplénique, pulmonaire ou du système nerveux central par exemple) [2]. Certaines formes particulières, folliculotrope [3], syringotrope [4] ou chalazodermique [5] entre autres, sont décrites.

Le syndrome de Sézary est caractérisé par la présence de cellules tumorales sanguines circulantes dont l'identification repose sur la cytologie, la cytométrie de flux et les techniques de biologie moléculaire (clonalité lymphocytaire T) [6]. Il existe la plupart du temps une érythrodermie. Le syndrome de Sézary est considéré comme une forme avancée de lymphome T cutané.

Les critères de *staging* du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary ont été définis par l'*International Society of Cutaneous Lymphomas* (ISCL) et l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Cutaneous Lymphoma Task Force* [7], ainsi que les critères de réponse utilisés dans les essais cliniques [8]. L'EORTC a proposé en 2018 une révision des critères de *staging* et de réponse concernant l'atteinte sanguine [9].

Récemment, deux traitements ont montré leur efficacité dans les lymphomes T cutanés en échec d'un traitement systémique dans des études internationales randomisées de phase III.

Le brentuximab vedotin est un anticorps monoclonal anti-CD30 couplé à un poison du fuseau, la monométhylauristatine E. La molécule CD30 est un récepteur de la superfamille des récepteurs au TNF (*tumor necrosis factor*) exprimé par les lymphocytes T et B activés, et par les cellules tumorales de certains lymphomes T cutanés comme le mycosis fongoïde transformé CD30+ ou le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+. Le brentuximab vedotin a montré son efficacité sur la réponse globale prolongée (plus de 4 mois) dans le mycosis fongoïde exprimant CD30 et le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+, par rapport au méthotrexate ou au bexarotène, dans l'étude ALCANZA [10]. Il a actuellement l'AMM (autorisation de mise sur le marché) dans le lymphome T cutané CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur. Le principal effet secondaire dose-limitant est la neuropathie périphérique qui survient chez 2/3 des patients environ et ne régresse pas toujours à l'arrêt du traitement.

Le mogamulizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la molécule CCR4, impliquée dans la *homing* à la peau et exprimée de façon constante par les cellules de Sézary et certaines sous-populations de lymphocytes T régulateurs. Le mogamulizumab a montré son efficacité sur la survie sans progression dans l'étude randomisée ouverte MAVORIC par rapport au vorinostat [11]. En dehors des réactions à l'injection, des effets secondaires auto-immuns ont été observés, parfois à long terme [12]. L'efficacité semble supérieure dans le syndrome de Sézary par rapport au mycosis fongoïde. Une autorisation de mise sur le marché européen a récemment été obtenue dans les lymphomes T cutanés.

Enfin, citons l'anticorps monoclonal thérapeutique anti-KIR3DL2 dont l'efficacité et la tolérance dans les lymphomes T cutanés ont été étudiées dans une étude internationale de phase I/II [13].

Les autres types de lymphomes cutanés sont constitués des lymphoproliférations CD30+ (papulose lymphomatoïde et lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+), des lymphomes B cutanés (dont le lymphome centrofolliculaire, le lymphome de la zone marginale et le lymphome diffus à grandes cellules de type jambe sont les formes principales) et de formes plus rares.

Parmi ces formes plus rares, deux formes indolentes de lymphome T cutané primitif ont été provisoirement définies dans la classification de l'OMS 2016 [1]. L'une est la lymphoprolifération T CD4 cutanée primitive à cellules petites et moyennes, qui se présente généralement comme une papule ou un nodule érythémateux de la partie supérieure du corps et de la tête, et est caractérisée par une prolifération dermique de lymphocytes T CD4 de taille majoritairement petite et moyenne, exprimant des marqueurs de cellule T *follicular helper* [14], généralement clonale, parfois avec un riche infiltrat réactionnel, et dont l'évolution est typiquement bénigne, justifiant un traitement local voire une surveillance simple.

L'autre est le lymphome T CD8 acral cutané primitif, initialement décrit comme une lymphoprolifération T CD8 indolente de l'oreille [15], parfois localisée sur un autre site généralement acral, et dont l'évolution indolente là encore justifie une abstention ou un traitement local.

Les critères de *staging* de ces lymphomes cutanés non mycosis fongoïde/syndrome de Sézary ont également été bien définis [16].

Un réflexe devant ces lymphomes cutanés est d'éliminer un lymphome systémique avec une localisation cutanée

secondaire. Ainsi, tout diagnostic de lymphome B ou T cutané doit faire éliminer une atteinte ganglionnaire/viscérale par l'examen clinique attentif et dans la majeure partie des cas (hors mycosis fongoïde de stade précoce) un scanner cervico-thoraco-abdominal.

Des recommandations pour la prise en charge des différents types de lymphomes cutanés sont régulièrement publiées et actualisées par les groupes de travail internationaux [17-19]. L'inclusion des patients atteints de lymphomes cutanés dans des essais cliniques prospectifs est primordiale pour permettre d'améliorer les connaissances et la prise en charge de ces maladies rares.

BIBLIOGRAPHIE

- SWERDLOW SH, CAMPO E, PILERI SA *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms, *Blood*, 2016;127:2375-2390.
- BONNET P, BATTISTELLA M, BOUAZIZ JD *et al.* Thymic localization of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, *Br J Dermatol*, 2018. doi:10.1111/bjd.17340.
- DE MASSON A, FRUMHOLTZ L, BATTISTELLA M *et al.* Folliculotropic CD8+ mycosis fungoides associated with diffuse mucosal involvement. *JAAD Case Rep*, 2018;4:777-779.
- 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;71:926-934.
- ADRIANO AR, LIMA TS, BATTISTELLA M *et al.* Granulomatous slack skin T-cell lymphoma: an important differential diagnosis with giant cell tumor of soft tissue. *An Bras Dermatol*, 2015;90:892-895.
- DE MASSON A, O'MALLEY JT, ELCO CP *et al.* High-throughput sequencing of the T cell receptor β gene identifies aggressive early-stage mycosis fungoides. *Sci Transl Med*, 2018;10. doi:10.1126/scitranslmed.aar5894.
- OLSEN E, VONDERHEID E, PIMPINELLI N *et al.* ISCL/EORTC, 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.
- OLSEN EA, WHITTAKER S, KIM YH *et al.* Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*, 2011;29:2598-2607.
- SCARISBRICK JJ, HODAK E, BAGOT M *et al.* Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer*, 1990;93:47-56.
- PRINCE HM, KIM YH, HORWITZ SM *et al.* ALCANZA study group. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*, 2017;390:555-566.
- KIM YH, BAGOT M, PINTER-BROWN L *et al.*; MAVORIC Investigators. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:1192-1204.
- BONNET P, BATTISTELLA M, ROELENS M *et al.* Association of autoimmunity and long-term complete remission in patients with Sézary syndrome treated with mogamulizumab. *Br J Dermatol*, 2018. doi:10.1111/bjd.17320.
- VAN DER WEYDEN C, BAGOT M, NEESON P *et al.* IPH4102, a monoclonal antibody directed against the immune receptor molecule KIR3DL2, for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018;27:691-697.
- 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.
- 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.

■ Questions flash – Peau et hémopathies

16. 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.
17. 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.
18. SENFF NJ, NOORDIJK EM, KIM YH *et al.* European Organization for Research and Treatment of Cancer, International Society for Cutaneous Lymphoma, 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.
19. TRAUTINGER F, EDER J, ASSAF C *et al.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*, 2017;77:57-74.

L'auteure a bénéficié de la prise en charge de frais de congrès par Kyowa Kirin et a participé à un comité consultatif d'experts pour Therakos.