

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Le dossier :
Lymphomes cutanés

**Vaccins anti-SARS-CoV-2 et immunosuppresseurs
dans les dermatoses inflammatoires chroniques**

Verneuil et antibiothérapie : y a-t-il du nouveau ?

**Évaluation du programme d'éducation thérapeutique
de l'hôpital Saint-Joseph chez les patients atteints de psoriasis**

**Les lésions précancéreuses et cancéreuses
de la sphère génitale de l'homme**

Les infections virales à expression cutanée



Une efficacité durable Sur la peau et au-delà⁽¹⁾



2 posologies (200 et 400 mg) pour une **optimisation du traitement** en fonction de l'activité de la maladie⁽¹⁾



Des résultats cliniques maintenus à long terme⁽¹⁾

PSORIASIS

Une efficacité rapide

démontrée dès la 4^e semaine vs placebo⁽¹⁾

RHUMATISME PSORIASIQUE

Une efficacité démontrée

dans l'inhibition de l'évolution structurale et sur les manifestations articulaires et extra articulaires périphériques⁽¹⁾



151 000 patients traités dans le monde⁽³⁾



Un recul de plus de 10 ans⁽²⁾

Psoriasis en plaques⁽¹⁾

CIMZIA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique. Indication remboursable⁽⁴⁾ : psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte, défini par : un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ; et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Rhumatisme psoriasique⁽¹⁾

CIMZIA®, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs) est inadéquate. CIMZIA® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique.



Pour une information complète sur CIMZIA®, consultez les mentions obligatoires sur la base de données publique des médicaments :
- en flashant ce QR Code
- ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.
Ces informations sont également disponibles sur le site internet d'UCB-France.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière.
Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne.
Remboursé Sécurité Sociale à 65 %. Agréé aux collectivités.

(1) RCP CIMZIA® - (2) AMM de CIMZIA® (Polyarthrite Rhumatoïde) obtenue le 1^{er} octobre 2009 - (3) Rapport semestriel 2020. UCB, 2020, 35 - (4) Avis de la Commission de la Transparence CIMZIA® du 6 février 2019.
Extension d'indication au psoriasis en plaques obtenue le 7 Juin 2018.

16^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATOLOGIE



Programme scientifique

Le Dock Pullman – Paris-Aubervilliers

Jeudi 14 octobre 2021

Épigénétique et génétique : une nouvelle approche en dermatologie

Sous la présidence du Pr Smaïl Hadj-Rabia

Dermatoses infantiles systémiques

Sous la présidence du Dr Maryam Piram

Vendredi 15 octobre 2021

La main en dermatologie

Sous la présidence des
Prs Camille Francès
et Philippe Berbis



Possibilité d'inscription
et de règlement en ligne sur : www.jird.info



JEUDI 14 OCTOBRE 2021 – MATIN
ÉPIGÉNÉTIQUE ET GÉNÉTIQUE :
UNE NOUVELLE APPROCHE EN DERMATOLOGIE
Concepteur: Pr S. Hadj-Rabia

8 h 50-10 h 00 : Mises au point interactives		
8h50 10h00 DPC 1	→ La génétique sans gène → Cancers et gènes	Smaïl Hadj-Rabia Sarah Guégan
10 h 30-12 h 30 : Questions flash		
10h30 12h30 DPC 1	→ À quoi sert l'analyse moléculaire? → Mosaïcismes : de quoi parle-t-on vraiment ? → Nævus de l'enfant : quelle prise en charge aujourd'hui? → Les maladies inflammatoires, c'est aussi génétique? → <i>Xeroderma pigmentosum</i> (les enfants de la Lune) → La génétique, c'est incurable? → Kératodermie palmoplantaire aquagénique et mucoviscidose	Fanny Morice-Picard Smaïl Hadj-Rabia Olivia Boccara Anne-Claire Bursztejn Fanny Morice-Picard Anne-Claire Bursztejn Smaïl Hadj-Rabia



JEUDI 14 OCTOBRE 2021 – APRÈS-MIDI
DERMATOSES INFANTILES SYSTÉMIQUES
Conceptrice: Dr M. Píram

14 h 00-15 h 30 : Mises au point interactives		
14h00 15h30 DPC 2	→ Maladies auto-inflammatoires : le dermatologue au 1^{er} plan → Lupus de l'enfant : une entité mieux définie	Véronique Hentgen Isabelle Melki
15 h 30-18 h 30 : Questions flash		
15h30 18h30 DPC 2	→ Dermatomyosite juvénile : quel bilan, quel traitement? → Sclérodermie systémique : savoir diagnostiquer précocement → Morphées de l'enfant : algorithme décisionnel → Purpura vasculaire : que faire? → Actualités dans la maladie de Kawasaki → Maladie de Still de l'enfant : une révolution thérapeutique → Que faire devant un érythème noueux? → Acrosyndromes de l'enfant : comment s'en sortir?	Jean-Benoît Monfort Jean-Benoît Monfort Emmanuelle Bourrat Maryam Píram Isabelle Koné-Paut Isabelle Koné-Paut Emmanuelle Bourrat Didier Bessis
18h45 19h30	→ Hors DPC : Cas cliniques interactifs → Une image, un diagnostic	Michel Rybojad

VENDREDI 15 OCTOBRE 2021

LA MAIN EN DERMATOLOGIE

Concepteurs : Prs C. Francès, Ph. Berbis

9 h 05-9 h 15 : Allocution d'ouverture		
Prs C. Francès, Ph. Berbis		
9 h 15-10 h 30 : Mises au point interactives		
9 h 15 – 10 h 30	→ Savez-vous examiner les mains de vos patients? → Savez-vous examiner les ongles de vos patients?	Philippe Berbis Inès Zaraa
11 h 00-12 h 00 : Mises au point interactives		
11 h 00 – 12 h 00	→ La main diabétique → La main des connectivites	Bruno Sassolas François Chasset
12 h 00-12 h 30 : Discussion générale		
14 h 00-18 h 30 : Questions flash		
14 h 00 – 17 h 45	→ Ongles fragiles : un problème dermatologique? → Psoriasis unguéal : quand et comment traiter? → Comment je prends en charge un lichen unguéal? → Indications et détails des explorations vasculaires dans les lésions digitales → Et si ce n'était pas un eczéma digital et/ou palmaire? → ECM : quoi de neuf? → La main "bulleuse" → La main en infectiologie (pathologies d'inoculation) → La main en infectiologie (pathologies systémiques) → La main douloureuse → La dermatoscopie du repli unguéal peut-elle remplacer la capillaroscopie? → Et si le problème était rhumatologique?	Bertrand Richert Bertrand Richert Bertrand Richert Patricia Senet Dominique Tennstedt Dominique Tennstedt Sophie Duvert-Lehembre Pascal Del Giudice Pascal Del Giudice Emilie Brenaut Jean-Benoît Monfort Camille Francès
17 h 45 – 18 h 30	Questions/réponses entre les experts et les participants	
	Tous les participants de la journée seront présents pour répondre à vos questions	

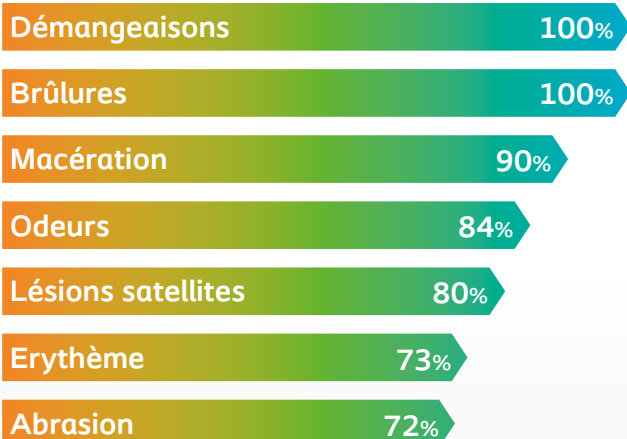
Pour tout renseignement :
www.jird.info

InterDry®

Efficace dans
la prise en charge
des intertrigos ¹

Nouveau

Diminution des symptômes après 5 jours de traitement ¹



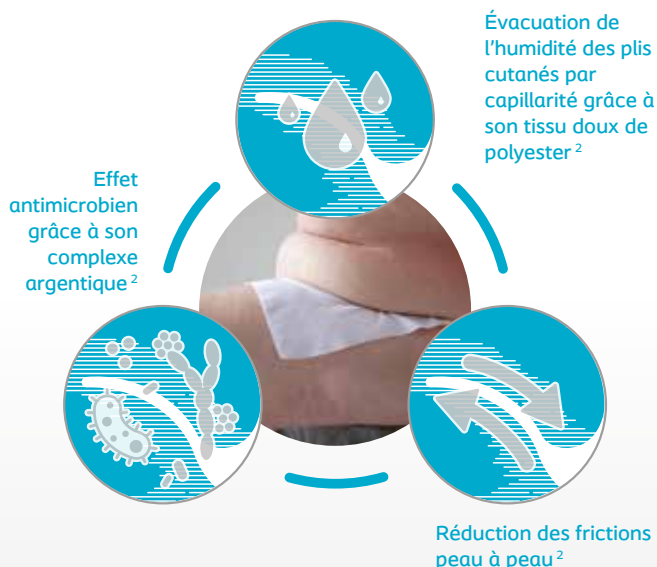
Vous souhaitez tester le produit ?

Envoyez-nous vos coordonnées
en précisant votre demande par mail à :

✉ echant.pansement@coloplast.com

Offre limitée à 1 échantillon/personne dans un but pédagogique auprès de patient

InterDry® : un produit 3 en 1



InterDry®

Référence	Taille	Description
67918	25 cm x 366 cm	1 rouleau
67919	25 cm x 91 cm	10 compresses / boîte

1. Kennedy-Evans KL, et al. Multi-site feasibility study using a new textile with silver for management of skin conditions located in skin folds. Etude portant sur 21 sujets avec un intertrigo. Poster présenté lors du 20th Annual Symposium on Advanced Wound Care; April 28 - May 1, 2007; Tampa, FL et lors de la 39th WOCN® Society Annual Conference; June 9-13, 2007; Salt Lake City, UT. ● 2. Notice d'utilisation d'InterDry

Indications : Produit utilisé comme protection pour la peau dans la prise en charge des réactions cutanées au niveau des plis et/ou autres zones de contact peau contre peau. Il est indiqué pour une utilisation entre surfaces de peau qui se touchent, là où une inflammation et/ou une irritation sont constatées ou en prévention (sous l'effet de la transpiration et de la friction). Les symptômes peuvent être qualifiés d'intertrigo.

Contre-indications : L'utilisation du produit par des enfants et par des femmes enceintes ou allaitantes n'a fait l'objet d'aucune étude. L'utilisation du produit dans ces populations n'est pas justifiée en raison du manque de données. Le produit ne doit pas être utilisé sur des personnes présentant une sensibilité à l'argent.

Produit non remboursé. Dispositif médical de classe III, CE (0543). Fabricant : Coloplast A/S.

Attention, lire attentivement la notice d'instructions avant utilisation.

Soins des stomies / Continence / Soins des plaies / Urologie interventionnelle

pro.coloplast.fr Le logo Coloplast est une marque enregistrée par Coloplast A/S, DK - 3050 Humlebaek.
© Tous droits réservés aux Laboratoires Coloplast 312 328 362 RCS Bobigny - Mars 2021 - PS

 **Coloplast**

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. Rousset,
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. Morillon,
Dr N. Scharztz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

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

espaceGraphic
Mutilva Baja – Espagne
Commission Paritaire : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 2^e trimestre 2021

Sommaire

Mai 2021

Cahier 1

n° 301



LE DOSSIER

Lymphome cutanés

8 Éditorial
M. Bagot

9 Classification des lymphomes cutanés : nouveaux concepts
M. Battistella

14 Comprendre l'intérêt de la cytométrie en flux pour les dermatologues
H. Moins-Teisserenc

19 Nouveaux traitements des lymphomes T cutanés
A. De Masson

26 Lymphomes cutanés B : actualités
A. Pham-Ledard

31 En pratique, on retiendra

43 Évaluation du programme d'éducation thérapeutique de l'hôpital Saint-Joseph chez les patients atteints de psoriasis
P. Berniolles

48 Les lésions précancéreuses et cancéreuses de la sphère génitale de l'homme
J.-N. Dauendorffer

CONFRONTATION ANATOMOCLINIQUE

54 Les infections virales à expression cutanée
M.-D. Vignon-Pennamen

REVUES GÉNÉRALES

32 Vaccins anti-SARS-CoV-2 et immunosuppresseurs dans les dermatoses inflammatoires chroniques
E. Begon

37 Verneuil et antibiothérapie : y a-t-il du nouveau ?
C. Girard

Un cahier 2 "Nouveautés dans la prise en charge de la dermatite atopique" est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 18.

Image de couverture :
©Galaxy love design@shutterstock.com

Le dossier – Lymphomes cutanés

Éditorial

Ce dossier consacré aux lymphomes cutanés est résolument centré sur les actualités et sur l'avenir. Je remercie les auteurs, tous experts reconnus dans le domaine, d'avoir contribué à ce dossier qui présente ce que le dermatologue doit savoir concernant les évolutions sur ce sujet.

La classification des lymphomes cutanés a été actualisée en 2018. Elle reconnaît de nouvelles entités toujours identifiées sur la base d'une confrontation anatomo-clinique. Les conceptions concernant certains sous-types ont évolué. Les évaluations concernant le pronostic ont fait l'objet d'études internationales complémentaires. Le dermatologue doit savoir que de nombreux mycosis fongicoïdes pilotropes ont une évolution très indolente. Le diagnostic et la prise en charge de ces entités rares peut rester difficile. Le réseau GFELC/INCa lymphomes cutanés a pour mission de donner des avis de recours pour le diagnostic et le traitement des cas difficiles de lymphomes.



M. BAGOT

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis,
Université de Paris, Inserm U976, PARIS;
GFELC-Réseau INCa lymphomes cutanés,
Réseau européen ERN EuroBloodNet.

La cytométrie de flux est devenue un outil indispensable pour le diagnostic et la prise en charge des malades ayant un lymphome T érythrodermique. La recherche de cellules de Sézary sur frottis, qui est longue et nécessite un cytologiste entraîné, tend à être de moins en moins réalisée. La cytométrie de flux, à l'inverse, permet l'identification précise et le chiffrage des diverses sous-populations de lymphocytes dans le sang. Elle peut permettre de faire le diagnostic de pré-Sézary ou de Sézary quand l'examen histologique est encore non spécifique. Elle est indispensable pour le suivi des malades sous traitement. Le réseau GFELC/INCa propose un réseau de cytologistes experts chez lesquels cet examen peut être réalisé.

Le traitement des lymphomes T cutanés fait actuellement l'objet d'évolutions majeures. Les chimiothérapies n'induisent que des rémissions partielles et transitoires. La greffe de moelle allogénique peut induire des guérisons et fait l'objet d'une évaluation à long terme dans le cadre d'un PHRC national. Deux anticorps monoclonaux ciblés ont obtenu une AMM récemment, le brentuximab vedotin et le mogamulizumab. Ces traitements disponibles modifient dès maintenant les algorithmes de traitement des malades. Ils ont déjà démontré la possibilité d'induire une immunomodulation et des rémissions complètes durables. De nombreux autres traitements ciblés ont été développés grâce à la recherche translationnelle et sont actuellement en phase d'évaluation dans le cadre de protocoles. Tous ces nouveaux traitements représentent un espoir majeur pour la prise en charge de ces malades. Il devient en effet possible d'espérer l'avènement de traitements de long terme par des biothérapies ciblées combinées et séquentielles.

Les lymphomes B cutanés font également l'objet de nombreuses innovations. De nouvelles mutations ont été mises en évidence, en particulier la mutation *MYD88*, qui peut aider à préciser le type de lymphome et est associée à un pronostic plus défavorable. Le lénalidomide peut être proposé chez les malades en rechute. De nombreux traitements ciblés sont en cours de développement. Dans les cas réfractaires, ces traitements pourront être choisis en fonction de l'analyse du profil mutationnel. Les cellules CAR-T représentent un progrès majeur pour le traitement des lymphomes B ganglionnaires agressifs en rechute. Ce traitement ne pourra être proposé qu'à une minorité de malades ayant un lymphome B cutané agressif en raison de la fréquence des complications sévères, impossibles à envisager chez ces malades très âgés et avec de nombreuses comorbidités.



Le dossier – Lymphomes cutanés

Classification des lymphomes cutanés : nouveaux concepts

RÉSUMÉ : La classification OMS-EORTC des lymphomes cutanés a été revue en 2018, la version antérieure datant de 2005. Cette nouvelle classification internationale et les dernières données de la littérature ont fait évoluer les concepts nosologiques des lymphomes cutanés : nouvelles entités provisoires (lymphome acral CD8+ primitivement cutané, ulcère muco-cutané EBV+), évolution nosologique de certaines entités (lymphoprolifération T CD4+ à petites et moyennes cellules primitivement cutanée, infection chronique active EBV) et nouvelles connaissances sur des entités classiques (mycosis fongoïde pilotrope, papuloses lymphomatoïdes, lymphome B à grandes cellules primitivement cutané de type jambe).



M. BATTISTELLA

Service de Pathologie, Hôpital Saint-Louis, Inserm U976, Université de Paris, PARIS.

La classification des lymphomes primitivement cutanés est un domaine évolutif. Régulièrement, l'OMS, en lien avec l'EORTC, en établit une mise à jour. La dernière classification a été publiée en 2018 [1], commentée en 2019 dans *Blood* par ses principaux contributeurs [2].

Dans une méta-analyse récente des données épidémiologiques sur les lymphomes cutanés, les lymphomes T (LTC) représentent jusqu'à 83 % des lymphomes cutanés et les lymphomes B moins de 20 % [3]. Cette répartition reste stable dans le temps, déjà mentionnée dans les études anciennes, et comme le démontre une analyse de l'évolution épidémiologique depuis 20 ans au sein du réseau GFELC (Groupe français d'étude des lymphomes cutanés) [4].

La classification des lymphomes cutanés a pour particularité d'être plus anatomoclinique que pour d'autres types de cancers, la présentation clinique et la cinétique évolutive étant des arguments importants de classification, notamment dans les lymphomes T cutanés.

La classification OMS-EORTC de 2018 et les données récentes de la littérature

introduisent une part moléculaire dans la classification des lymphomes cutanés, proposent de nouvelles entités ou en font évoluer nosologiquement d'autres.

Ces nouveautés ne concernent pas que les lymphomes cutanés les plus rares, touchant également les maladies les plus fréquentes que sont le mycosis fongoïde (MF, représentant 62 % des lymphomes T cutanés) et la papulose lymphomatoïde.

Nouvelles entités provisoires OMS-EORTC

Deux entités intègrent la nouvelle classification OMS-EORTC sous une forme provisoire (*provisional*). Cet épithète signifie que des études sur de plus grands nombres de cas sont nécessaires pour juger de la validation définitive de l'entité lors de la prochaine révision de la classification.

1. Lymphome T acral CD8+ primitivement cutané

Ces lymphomes ont été initialement décrits par Tony Petrella *et al.* [5]. Ce sont des proliférations T CD8+ caractérisées

Le dossier – Lymphomes cutanés

par leur localisation (oreille principalement, mais également décrites sur le nez et les extrémités) et leur histologie : infiltrat diffus de cellules moyennes CD8+ cytotoxiques TIA1+ granzyme B- perforine- avec un indice de prolifération Ki67 bas. Il s'agit souvent d'une lésion unique, d'évolution indolente et de pronostic excellent après chirurgie ou radiothérapie localisée. Des rechutes locales sont possibles, sans décès rapporté jusqu'à présent [6]. Le diagnostic nécessite une corrélation anatomoclinique pour le différencier d'autres LTC CD8+ (MF CD8+, lymphome T agressif épidermotrope CD8+).

2. Ulcère muco-cutané EBV+

L'ulcère muco-cutané EBV+ est une lymphoprolifération liée au virus d'Epstein-Barr (EBV) chez des patients ayant une immunosuppression liée à l'âge ou d'origine iatrogène (méthotrexate, azathioprine, ciclosporine, notamment), décrite par l'équipe d'Elaine Jaffe en 2010 [7]. Il s'agit typiquement d'une lésion ulcérée unique, cutanée ou muqueuse (oropharyngée ou digestive), dont l'analyse histologique révèle un infiltrat lymphoïde contenant des cellules de type Hodgkin, PAX5+ CD30+ EBV+. Il s'agit d'une image histologique particulière, pour laquelle la corrélation à la clinique est primordiale, afin d'éviter de diagnostiquer à tort une localisation de lymphome de Hodgkin. Habituellement, l'ulcère muco-cutané EBV+ est indolent, autolimité et, dans les cas iatrogènes, la baisse de l'immunosuppression entraîne une amélioration clinique.



Fig. 1 : Lymphoprolifération B EBV-induite chez un patient sous méthotrexate. Lésion nasale ayant régressé ultérieurement à la diminution de l'immunosuppression.

D'un point de vue clinique, il faut garder en tête qu'à la fois l'âge élevé (immunosénescence) et les traitements immunosuppresseurs (notamment le méthotrexate) sont responsables de lymphoproliférations B souvent EBV+, de manifestation cutanée possible et de pronostic variable (fig. 1) [8, 9].

Évolution nosologique d'entités connues

1. Prolifération T CD4+ à petites et moyennes cellules : du lymphome (2005) à la lymphoprolifération (2018)

En 2005, la classification OMS-EORTC avait reconnu le lymphome T CD4+ à petites et moyennes cellules parmi les nouvelles entités "provisoires". Il s'agissait de patients avec 1 plaque/nodule unique ou plus rarement avec des lésions multiples, sans aspect clinique de MF connu, avec un infiltrat dermique pléomorphe T CD4+ clonal.

Dans les dernières années, des données complémentaires ont révélé que les lésions uniques de ce type avaient souvent une expression immunohisto-chimique des marqueurs T *helper* folliculaires (PD-1, BCL6, CXCL13 ou ICOS), une prolifération faible et un excellent pronostic (régression spontanée ou réponse complète persistante après corticothérapie locale, chirurgie ou radiothérapie) [10, 11]. Compte tenu de l'aspect histologique, de la ressemblance anatomoclinique avec ce qui était auparavant diagnostiqué comme "pseudo-lymphome T" et du profil évolutif de ces lésions uniques, l'OMS-EORTC a décidé de "rétrograder" ces lésions de lymphome à lymphoprolifération, pour témoigner de leur bénignité (fig. 2) [2].

Les rares patients ayant des lésions nodulaires multiples, de croissance rapide, avec un infiltrat T CD4+ pléomorphe clonal ne sont pas considérés dans cette catégorie, mais doivent être diagnostiqués comme lymphome T



Fig. 2 : Lymphoprolifération T CD4+ à petites et moyennes cellules. Lésion unique ayant disparu ultérieurement sous dermocorticoïdes topiques.

primitivement cutané SAI (sans autre indication) [2].

2. Lésions cutanées de l'infection chronique active à EBV

Le concept nosologique d'infection chronique active à EBV (CAEBV) était jusqu'alors principalement utilisé en hématologie. La classification 2018 OMS-EORTC des lymphomes cutanés introduit cette notion pour regrouper des tableaux de proliférations lymphocytaires liées à l'EBV, principalement chez l'enfant : *hydroa vaccini*forme (HV) et hypersensibilité aux piqûres d'insecte. Ce sont des manifestations cutanées de CAEBV qui ont un risque évolutif vers des lymphomes systémiques associés à l'EBV, de phénotype T ou NK.

On distinguait auparavant l'HV classique du lymphome T cutané à type d'HV. Les études de cohorte ont montré que ces patients avaient le même profil évolutif et ces diagnostics ont donc été regroupés [12].

L'HV est classiquement une éruption papulo-vésiculeuse des zones photo-exposées, de rythme saisonnier, chez des enfants et adolescents d'origine asiatique, des populations indigènes d'Amérique centrale et du Sud. Il existe un continuum qui va de lésions cutanées isolées à des cas plus sévères avec ulcérations cutanées, symptômes systémiques, adénopathies et hépatosplénomégalie. Les lésions récidivent pendant des années avant une éventuelle progression vers un lymphome systémique [12].



réalités

thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

**Réalités Thérapeutiques
en Dermato-Vénérologie,**

avec le soutien institutionnel d'**Eucerin**,
a le plaisir de vous convier à la retransmission
EN DIRECT de la webconférence interactive

Les prurits en questionS

LUNDI 7 JUIN 2021

de 20h45 à 22h00

- **Les prurits de l'enfant**
Dr Claire Abasq, Brest
- **Les prurits de l'adulte**
Dr Emilie Brenaut, Brest
- **Physiopathologie
et prise en charge des prurits**
Pr Laurent Misery, Brest

Eucerin®

<https://prurit.realites-dermatologiques.com>

Pendant toute la durée de la webconférence,
vous pourrez poser en direct des questions aux experts
Inscription obligatoire – Webconférence réservée au corps médical



Le dossier – Lymphomes cutanés

Nouveautés dans les entités classiques

1. Mycosis fongoïde

Le mycosis fongoïde folliculotrope/pilo-trope (FMF) a fait l'objet de plusieurs études ces dernières années. Jusqu'à récemment, on considérait le pilotro-pisme comme un facteur de gravité, associé à une moins bonne survie que dans le MF classique.

Des études néerlandaise, israélienne et très récemment américaine ont montré qu'il existe au sein des FMF des formes "précoces" et des formes "avancées", dont le pronostic est différent [13-15]. Ces formes sont différenciées en fonction du degré d'infiltration lymphocytaire autour du follicule pileux. Un infiltrat minime périfolliculaire (se traduisant cliniquement le plus souvent par des macules à renforcement folliculaire, des comédons ou des papules folliculaires) est de meilleur pronostic qu'un infiltrat dense périfolliculaire s'étendant au derme interfolliculaire (qui se traduit par des plaques infiltrées et des tumeurs).

Ces études de cohorte monocentrique rapportent des résultats cohérents entre elles, et un effort international est en cours afin d'essayer de déterminer plus précisément les critères cliniques et histologiques définissant un FMF précoce (fig. 3) et un FMF avancé (fig. 4).



Fig. 3 : Mycosis fongoïde pilotrope "précoce". Lésion maculeuse dépilée à renforcement papuleux folliculaire inflammatoire.



Fig. 4 : Mycosis fongoïde pilotrope "avancé". Plaques infiltrées et tumeurs sur le cuir chevelu et le front.

2. Lymphoproliférations CD30 : toujours des nouveautés

La classification OMS-EORTC 2018 valide plusieurs nouveaux variants anatomocliniques de papulose lymphomatoïde (en plus des classiques types A, B et C) :

- le type D, qui est une forme CD8+ dont le diagnostic différentiel histologique est le lymphome T CD8+ épidermotrope agressif ;
- le type E, qui est une forme angio-centrique et angiodestructrice CD8+ avec des lésions nécrotiques escarrotiques ;
- la papulose lymphomatoïde avec réarrangement *DUSP22-IRF4*, qui a quelques particularités histologiques pouvant faire discuter (histologiquement) un MF transformé.

Le paysage moléculaire des lymphomes T anaplasiques CD30+ primitivement cutanés est mieux connu. Les réarrangements du gène *ALK* ou du gène *TP63*, classiquement rapportés dans les formes systémiques, sont exceptionnels (mais pas impossibles) dans les formes primitivement cutanées. En revanche, les réarrangements *DUSP22-IRF4* et *NPM1-TYK2* semblent assez fréquents dans les formes cutanées [2].

3. Mutation de *MYD88* et lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe

Les études moléculaires dans le domaine des lymphomes B cutanés ont surtout concerné les lymphomes B à grandes cellules (fig. 5). Plusieurs études ont démontré la présence de la mutation *MYD88 L265P* dans environ 60 % des cas



Fig. 5 : Lymphome B diffus à grandes cellules primitivement cutané de type jambe, caractérisé par la présence d'une mutation somatique *MYD88 L265P*.

de lymphomes B diffus à grandes cellules de type jambe, alors que cette mutation n'est pas présente dans les autres lymphomes B primitivement cutanés. Cette mutation est donc un bon outil de classification dans les formes de diagnostic difficile (tout en gardant à l'esprit qu'elle est présente dans certains lymphomes B diffus à grandes cellules systémiques et dans les maladies de Waldenström) [16].

Les domaines restant à explorer

Cette classification OMS-EORTC 2018 sera très certainement amenée à évoluer dans les prochaines années, possiblement grâce aux données moléculaires qui se multiplient dans le champ des lymphomes cutanés, à l'instar des autres cancers. Les altérations moléculaires pourraient prendre plus de poids dans la définition des entités.

Certaines entités ont encore des contours flous dans leur définition de 2018. C'est notamment le cas des lymphomes T primitivement cutanés gamma-delta. Il en

existe en effet des formes dites “superficielles” et des formes “profondes” atteignant l’hypoderme. Le pronostic des formes superficielles serait bien meilleur que celui des formes profondes et les données moléculaires très récentes montrent des divergences également [17, 18]. L’individualisation des formes superficielles est complexe, sur le plan anatomoclinique, car on considère que certains MF peuvent avoir un phénotype gamma-delta.

Enfin, un certain nombre de lymphomes T primitivement cutanés restent inclasés, ne correspondant pas aux entités diagnostiques pour l’instant établies. Ce groupe des lymphomes T primitivement cutanés SAI est d’exploration difficile, car les cas sont rares et leur phénotype hétérogène. Analysés collectivement, leur évolution est relativement agressive, avec 15 à 50 % de survie à 5 ans selon les études [19].

BIBLIOGRAPHIE

- ELDER DE, MASSI D, SCOLYER RA *et al.* editors (2018). *WHO classification of skin tumours*. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- WILLEMZE R, CERRONI L, KEMPF W *et al.* The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 2019;133:1703-1714.
- DOBOS G, POHRT A, RAM-WOLFF C *et al.* Epidemiology of Cutaneous T-Cell Lymphomas: A Systematic Review and Meta-Analysis of 16,953 Patients. *Cancers*, 2020;12:2921.
- DOBOS G, DE MASSON A, RAM-WOLFF C *et al.*; French Study Group on Cutaneous Lymphomas (GFELC). Epidemiological changes in cutaneous lymphomas: an analysis of 8593 patients from the French Cutaneous Lymphoma Registry. *Br J Dermatol*, 2020. Epub ahead of print.
- PETRELLA T, MAUBEC E, CORNILLIET-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.
- MAUBEC E, MARINHO E, LAROCHE L *et al.* Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphomas relapse more frequently in younger patients. *Br J Haematol*, 2019; 185:598-601.
- 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.
- DOJCINOV SD, VENKATARAMAN G, PITTALUGA S *et al.* Age-related EBV-associated lymphoproliferative disorders in the Western population: a spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma. *Blood*, 2011;117:4726-4735.
- KOENS L, SENFF NJ, VERMEER MH *et al.* Methotrexate-associated B-cell lymphoproliferative disorders presenting in the skin: A clinicopathologic and immunophenotypic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol*, 2014;38:999-1006.
- BELTRAMINELLI H, LEINWEBER B, KERL H *et al.* Primary cutaneous CD4+ small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T lymphocytes of undetermined significance? A study of 136 cases. *Am J Dermatopathol*, 2009; 31:317-322.
- BELTZUNG F, ORTONNE N, PELLETIER L *et al.* Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium T-Cell Lymphoproliferative Disorders: A Clinical, Pathologic, and Molecular Study of 60 Cases Presenting With a Single Lesion: A Multicenter Study of the French Cutaneous Lymphoma Study Group. *Am J Surg Pathol*, 2020 44:862-872.
- KIMURA H, ITO Y, KAWABE S *et al.* EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood*, 2012;119: 673-686.
- HODAK E, AMITAY-LAISH I, ATZMONY L *et al.* New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): A single-center experience. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:347-355.
- VAN SANTEN S, ROACH RE, VAN DOORN R *et al.* Clinical Staging and Prognostic Factors in Folliculotropic Mycosis Fungoides. *JAMA Dermatol*, 2016;152:992-1000.
- CHARLI-JOSEPH Y, KASHANI-SABET M, McCALMONT TH *et al.* Association of a Proposed New Staging System for Folliculotropic Mycosis Fungoides With Prognostic Variables in a US Cohort. *JAMA Dermatol*, 2021;157:157-165.
- MENGUY S, GROS A, PHAM-LEDARD A *et al.* MYD88 Somatic Mutation Is a Diagnostic Criterion in Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol*, 2016;136:1741-1744.
- MERRILL ED, AGBAY R, MIRANDA RN *et al.* Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas Showing Gamma-Delta ($\gamma\delta$) Phenotype and Predominantly Epidermotropic Pattern are Clinicopathologically Distinct From Classic Primary Cutaneous $\gamma\delta$ T-Cell Lymphomas. *Am J Surg Pathol*, 2017;41:204-215.
- DANIELS J, DOUKAS PG, ESCALA MEM *et al.* Cellular origins and genetic landscape of cutaneous gamma delta T cell lymphomas. *Nat Commun*, 2020;11:1806.
- KEMPF W, MITTELDOF C, BATTISTELLA M *et al.* Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (NOS): results of a multicenter EORTC cutaneous lymphoma task-force study on the clinico-pathological and prognostic features. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:658-668.

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

I Le dossier – Lymphomes cutanés

Comprendre l'intérêt de la cytométrie en flux pour les dermatologues

RÉSUMÉ : Le diagnostic du syndrome de Sézary est souvent complexe, source d'errances diagnostique et thérapeutique. L'utilisation de la cytométrie en flux s'est considérablement développée afin de déterminer les stades sanguins B0 à B2 des patients. C'est une méthode fiable et rapide, principalement basée sur la quantification de lymphocytes sanguins présentant un défaut d'expression de CD7 et/ou CD26. Néanmoins, les lymphocytes CD4+ CD7- ou CD26- peuvent être présents dans d'autres dermatoses et dans le syndrome de Sézary, une proportion non négligeable de ces cellules comprend des lymphocytes T bénins.

KIR3DL2/CD158k représente le premier marqueur "générique" positif des cellules tumorales permettant la détection et le suivi des cellules de Sézary. Son utilisation est particulièrement intéressante en l'absence d'hyperlymphocytose TCD4+, voire de lymphopénie.



H. MOINS-TEISSERENC

Inserm UMR-1160
et Laboratoire d'hématologie biologique,
Université de Paris, AP-HP, Hôpital Saint Louis,
PARIS.

Le syndrome de Sézary (SS) est une maladie rare correspondant à une forme agressive et leucémique de lymphome cutané à cellules T (CTCL) caractérisée par une érythrodermie, une lymphadénopathie et un nombre élevé de lymphocytes atypiques avec des contours nucléaires cérébriiformes (cellules de Sézary [CS]) dans le sang et la peau. Les patients atteints de mycosis fongicoïde (MF) peuvent également présenter des cellules de Sézary sanguines. Le diagnostic du MF et du SS est souvent complexe, la présentation clinique posant le problème du diagnostic différentiel des autres dermatoses inflammatoires érythrodermiques, d'autant plus qu'un clone T peut y être également détecté.

L'ajout en 2007 d'une classification sanguine (B pour *blood*) à la classification TNM (*Tumor-Node-Metastasis*) a permis de mieux rendre compte du spectre des différentes formes du MF, érythrodermique ou non, du pré-SS et du SS [1]. De plus, la catégorisation en stades B0, B1 et B2 représente une valeur ajoutée pronostique, indépendante des stades T et N.

Historiquement, la charge tumorale sanguine s'évalue à partir du dénombrement des CS sur frottis sanguin. Cette méthode, basée sur les caractéristiques morphologiques des cellules tumorales, n'a jamais atteint de consensus international car peu sensible et sujette à une variabilité d'interprétation entre cytologistes. De ce fait, la cytométrie en flux (CMF) est devenue une alternative incontournable permettant d'identifier et de quantifier les CS sanguines. Cette technique, qui repose sur l'analyse de cellules en suspension, permet d'obtenir des informations relatives à la taille, la structure et l'expression de marqueurs cellulaires spécifiquement reconnus par des anticorps monoclonaux (AcM). Il s'agit d'une analyse quantitative et multiparamétrique des cellules.

Principe de la cytométrie en flux

Les trois principaux éléments d'un cytomètre sont :

- la fluidique, qui permet l'introduction et le positionnement des cellules dans



SANOFI GENZYME
& **réalités** thérapeutiques en
DERMATO-VÉNÉROLOGIE

vous invitent au
Forum National ADVENT – France
La dermatite atopique fait peau neuve
Diffusion en direct

Vendredi 18 juin 2021 de 18h00 à 20h00

Samedi 19 juin 2021 de 9h30 à 11h30

Comité de pilotage

Dr Pierre-André Becherel (Antony), Pr Jean-Philippe Lacour (Nice),
Dr Ziad Reguiaï (Reims)

Programme scientifique

Vendredi 18 juin 2021 de 18h00 à 20h00

La dermatite atopique, une pathologie complexe au cœur de l'inflammation de type 2

Dr Benjamin Ferey, Dr Élodie Archier,
Dr Ana Rossi, Dr Sébastien Barbarot
et Mme Stéphanie Merhand

Samedi 19 juin 2021 de 9h30 à 11h30

**La dermatite atopique :
sa prise en charge aujourd'hui et demain.
Quelles sont les nouvelles données ?**

Pr Jean-Philippe Lacour, Dr Ziad Reguiaï,
Pr Delphine Staumont
et Dr Pierre-André Becherel

<https://advent.realites-dermatologiques.com>

La retransmission est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.



Le dossier – Lymphomes cutanés

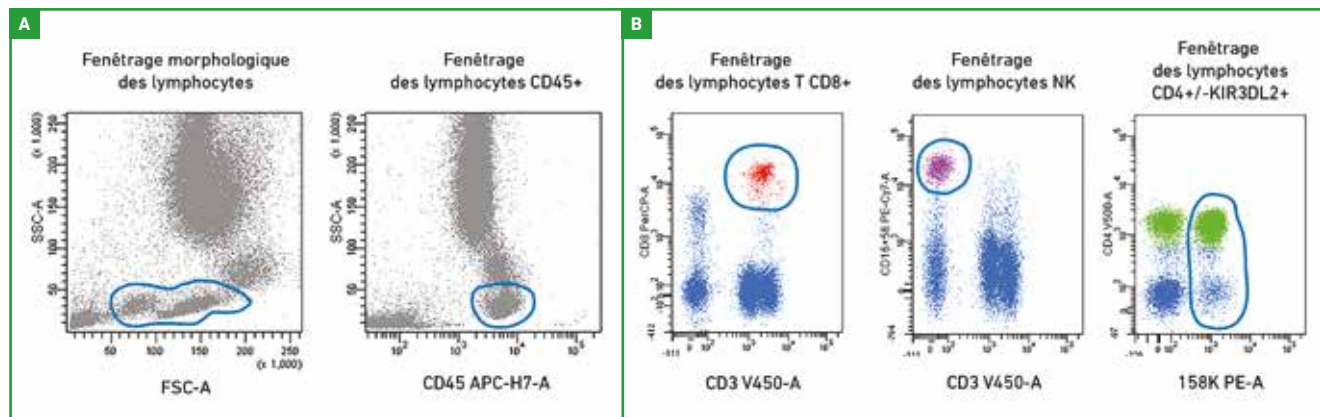


Fig. 1 : Stratégie de fenêtrage des cellules de Sézary KIR3DL2+. **A :** les lymphocytes sont identifiés par double fenêtrage, morphologique et d'expression de CD45. **B :** après identification des lymphocytes TCD8+ et NK, ceux-ci sont soustraits de la population CD4+/-KIR3DL2+, permettant d'isoler les cellules de Sézary KIR3DL2+. Cette stratégie permet de potentiellement individualiser les cellules présentant un ou des défauts d'expression des molécules CD3 et/ou CD4.

un flux laminaire vers une chambre de mesure ;

- l'optique, qui produit et recueille des signaux lumineux lors du passage des cellules une à une devant une (ou plusieurs) sources lumineuses (laser en général) ;
- l'électronique, qui permet la conversion des signaux optiques en signaux électroniques. La numérisation de ces signaux aboutit à l'analyse informatique.

Les informations sur la taille et la structure (complexité intracellulaire) sont recueillies à partir des données de diffraction de la lumière collectées après passage de chaque cellule. Les informations liées à l'expression des molécules de surface (souvent nommées CD pour *cluster of differentiation*) sont obtenues grâce aux signaux de fluorescence émis par des fluorochromes auxquels les AcM spécifiques des CD d'intérêt ont été couplés. Il est aussi possible de détecter des molécules à localisation intracellulaire, après une étape de perméabilisation. La CMF peut s'appliquer à l'analyse des tissus, dont la peau, après dissociation et mise en suspension des cellules.

Les cytomètres généralement utilisés en routine hospitalière possèdent au moins trois lasers dont la longueur d'onde respective permet d'exciter plusieurs types de fluorochromes possédant des spectres d'émission différents.

Les signaux obtenus permettent de quantifier le pourcentage d'une population positive par rapport à une population parentale (ex. : % de lymphocytes T par rapport aux lymphocytes totaux) et d'évaluer la densité d'expression d'un marqueur donné en fonction de sa moyenne d'intensité de fluorescence (**fig. 1**).

Principes du marquage

Brièvement, 50 à 100 mL d'un prélèvement sanguin recueilli en présence d'EDTA (acide éthylènediaminetétraacétique) sont incubés avec des anticorps identifiant les populations cellulaires d'intérêt. La combinaison d'AcM permet de distinguer les différentes sous-populations de cellules nucléées sanguines après une étape de lyse des globules rouges. La numération des lymphocytes est possible grâce à l'ajout d'une quantité connue de billes dans les tests.

Les différents types de marqueurs lymphocytaires

Les leucocytes sanguins comprennent les polynucléaires, les monocytes et les lymphocytes. Ils se distinguent en CMF par leurs caractéristiques morphologiques, affinées par l'analyse de l'expression de CD45 (marqueur de tous les

leucocytes) qui permet de mieux démarquer le signal du bruit de fond (**fig. 1A**).

Les populations lymphocytaires les plus représentées dans la circulation sanguine sont les lymphocytes T, B et *natural killer* (NK).

Parmi les lymphocytes T, on distingue :

- les lymphocytes T CD4+ auxiliaires (ou *helper*) et les lymphocytes T CD4 régulateurs ;
- les lymphocytes T CD8+ dits "cytotoxiques".

La majorité des lymphocytes T sanguins sont porteurs d'un récepteur du type TCR $\alpha\beta$. Les lymphocytes T $\gamma\delta$, minoritaires dans le sang, sont généralement CD4-CD8- et/ou CD4-CD8 CD8^{low}. Tous les lymphocytes T expriment CD3.

Les lymphocytes B sont essentiellement identifiés par le marqueur CD19 et les NK sont caractérisés par un phénotype CD3-CD (16/56)+.

Cellules de Sézary en CMF : les marqueurs CD7 et CD26

Les CS sont décrites comme des lymphocytes T matures CD3+, habituellement CD4+CD8-, exprimant un TCR de type $\alpha\beta$. Plusieurs marqueurs ont été identifiés

avec une efficacité variable pour le diagnostic et le suivi thérapeutique du MF et du SS.

Les recommandations EORTC/ISCL de 2007, 2011 et 2018 ont émis des valeurs seuils relatives (pourcentages) et absolues en CMF, basées sur la perte de CD26 et CD7 à la surface des lymphocytes T CD4+, permettant de distinguer les stades B0-B1-B2 [1-3]:

– critères B2 en CMF : lymphocytes TCD4+ CD26- $\geq 1\,000/\mu\text{L}$, ou CD4+ CD7- $\geq 1\,000/\mu\text{L}$ OU (expansion des lymphocytes TCD4+, avec soit TCD4+ CD26-/lymphocytes totaux $\geq 30\%$, ou CD4+ CD7-/lymphocytes totaux $\geq 40\%$, ou ratio CD4/CD8 ≥ 10);

– critères B1 en CMF : lymphocytes T CD4+ CD26- ou TCD4+ CD7- $\geq 250/\mu\text{L}$ ET $< 1\,000/\mu\text{L}$;

– critères B0 en CMF : lymphocytes TCD4+ CD26- ET TCD4+ CD7- $< 250/\mu\text{L}$.

Cellules de Sézary en CMF : les marqueurs positifs

Les cellules de Sézary correspondent à une expansion clonale de lymphocytes T possédant tous le même TCR. La quantification du clone tumoral est par conséquent théoriquement possible en CMF en utilisant l'anticorps anti-TCR-V β spécifique de la famille V β du clone. Néanmoins, cette approche est peu compatible avec une activité de dépistage diagnostique puisqu'elle requiert la détermination préalable du clone V β . Celle-ci est possible en CMF à l'aide de kits disponibles dans le commerce mais elle reste relativement coûteuse en routine hospitalière. Par ailleurs, les AcM disponibles dans le commerce ne sont capables de détecter que 70 % des TCR-V β existants. Enfin, il faut garder à l'esprit qu'un clone tumoral peut correspondre à un autre type de lymphoprolifération T, voire à un clone réactionnel (anti-tumoral, inflammatoire ou encore lié à l'âge).

KIR3DL2/CD158k est un récepteur appartenant à la famille des *killer-cell*

immunoglobulin-like receptors (KIRs). Il a été rapporté pour la première fois par Bagot *et al.* comme étant un marqueur positif "générique" des cellules de Sézary [4]. Sa fiabilité a été démontrée dans le sang et la peau [5-8] et une valeur pronostique quant à la survie a été rapportée avec une valeur seuil de cellules KIR3DL2 $> 85\%$ des lymphocytes totaux [9]. Chez les individus sains, KIR3DL2 est exprimé par une sous-population mineure de NK et par de rares TCD8+. Une stratégie de fenêtrage en CMF excluant les cellules NK (CD3-CD (16/56)+) et les TCD8+ permet d'identifier les CS KIR3DL2+ (*fig. 1B*) [10]. Nous avons récemment publié les résultats d'une étude portant sur 254 patients érythrodermiques adressés à l'hôpital Saint-Louis pour suspicion de CTCL. Les résultats montrent que les seuils de 200/ μL et/ou de 10 % de CS KIR3DL2+ permettent d'établir un diagnostic initial de SS (stade B2 préalablement défini par les critères ISCL/EORTC) avec une sensibilité de 89 % et une spécificité de 96 %, alors que la sensibilité des CD4+ CD7- n'est que de 69 % [11].

De plus, ces seuils sont particulièrement informatifs lorsque la numération des TCD4+ est inférieure à 1 600/ μL et permettraient un diagnostic plus précoce du SS. Nos résultats indiquent par ailleurs que chez plus de la moitié des patients, une fraction $\geq 30\%$ des TCD4+ bénins (non Sézary) n'exprime pas CD26. Cela est problématique lors du suivi de ces patients, la numération des TCD4+ CD26- pouvant sous-estimer la réponse sanguine aux traitements.

Cellules de Sézary en CMF : les phénotypes aberrants

Les CS peuvent présenter une diminution voire une perte d'expression des molécules CD2, CD3, CD4 et/ou CD5, partielle ou totale, ou plus rarement être de phénotype CD8+ CD4- ou CD8+ CD4+. Ces anomalies peuvent contribuer à l'évaluation globale en CMF et apporter

des arguments en faveur de la présence de CS, en parallèle avec les anomalies citées ci-dessus.

Conclusion

Le diagnostic du SS demeure complexe, source d'errance thérapeutique et de retard diagnostique. La CMF permet la caractérisation directe et rapide sur un prélèvement sanguin des cellules de Sézary circulantes, selon les critères admis par l'ISCL/EORTC, auxquels nous recommandons l'ajout du marqueur KIR3DL2. Cette technologie doit s'associer aux autres critères biologiques (mise en évidence d'un clone T identique dans la peau et le sang) et cliniques afin d'établir le diagnostic de SS. Elle permet en outre de suivre l'évolution de la charge tumorale sanguine au décours des différentes lignes thérapeutiques, sa contribution à l'évaluation de la maladie résiduelle restant à évaluer dans des études multicentriques.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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 for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007;110:1713-1722.
2. OLSEN EA, WHITTAKER S, KIM YH; International Society for Cutaneous Lymphomas, United States Cutaneous Lymphoma Consortium, Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary 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.

Le dossier – Lymphomes cutanés

Nouveaux traitements des lymphomes T cutanés

RÉSUMÉ : L'objectif de la prise en charge des lymphomes T cutanés au stade avancé est actuellement d'obtenir une rémission complète pour permettre une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients jeunes sans comorbidités et d'obtenir un contrôle à long terme de la maladie, une amélioration des symptômes et de la qualité de vie chez les patients non éligibles à une allogreffe. Le stade avancé de la maladie est accompagné de rechutes multiples, requérant de multiples lignes de traitements successifs, comprenant souvent des chimiothérapies cytotoxiques, avec pour conséquences une immunodépression et la survenue de complications notamment infectieuses. De nouveaux traitements ont été développés dans les lymphomes T cutanés, ciblant les cellules tumorales (anticorps monoclonaux déplétants) et/ou visant à stimuler la réponse immune (inhibiteurs du point de contrôle immunitaire). Cette revue synthétise les nouveaux traitements actuellement utilisés ou en développement dans les lymphomes T cutanés de stade avancé.



A. DE MASSON

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, AP-HP PARIS;
Inserm U976, Institut de recherche Saint-Louis,
PARIS;
Université de Paris, PARIS.

Lymphomes T cutanés de stade avancé

Les lymphomes cutanés primitifs sont regroupés dans la classification des hémopathies lymphoïdes de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), qui a été actualisée en 2016 [1]. Il s'agit dans 75 à 80 % des cas de lymphomes T cutanés, dont le plus fréquent est le mycosis fongoïde (MF) qui représente environ 50 % des cas de lymphomes cutanés primitifs en termes d'incidence. Le MF est un lymphome T cutané épidermotrope qui se présente habituellement au stade précoce par une atteinte cutanée exclusive sous forme de macules érythémateuses (lésions non infiltrées) et de plaques érythémateuses (lésions infiltrées, **fig. 1**). Il est estimé que 20 à 25 % des patients progressent au stade avancé de la maladie défini par une atteinte tumorale (**fig. 2**), érythrodermique (**fig. 3**), ganglionnaire, sanguine ou viscérale significative [2].

Le syndrome de Sézary (SS) est un lymphome T cutané épidermotrope qui se



Fig. 1 : Aspect clinique des lymphomes T cutanés : mycosis fongoïde classique de stade IB.

Le dossier – Lymphomes cutanés



Fig. 2 : Mycosis fongoïde tumoral de stade IIB, avec transformation à grandes cellules.



Fig. 3 : Mycosis fongoïde érythrodermique (stade IIIA).

caractérise par une érythrodermie et par la présence de cellules tumorales circulant dans le sang périphérique (**fig. 4**). La présence de tumeurs cutanées s'accompagne souvent d'une transformation histologique en lym-



Fig. 4 : Syndrome de Sézary (stade IVA1).

phome T cutané à grandes cellules, dont la définition est histologique : présence de plus de 25 % de grandes cellules ou de clusters de grandes cellules. Le pronostic de l'atteinte transformée est péjoratif. Les stades du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary sont définis par l'International Society of Cutaneous Lymphomas (ISCL) et l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force [2], et les critères internationaux de réponse ont également été définis pour les essais cliniques [3]. L'EORTC a proposé en 2018 une révision des critères de stade et de réponse pour l'atteinte sanguine [4].

Il existe d'autres formes plus rares de lymphoproliférations cutanées, dont les lymphoproliférations CD30+, qui comportent la papulose lymphomatoïde et le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ (**fig. 5**). La première est une forme autorégressive de lymphoprolifération qui se caractérise par des poussées récurrentes de papules. Le lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules CD30+ est en général de bon pronostic, mais certaines formes évoluent vers une atteinte ganglionnaire ou viscérale.



Fig. 5 : Lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules CD30+.

Traitement des lymphomes T cutanés

L'objectif de la prise en charge des lymphomes T cutanés au stade avancé est, actuellement, d'obtenir une rémission complète pour permettre une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients jeunes sans comorbidités [5] et d'obtenir un contrôle à long terme de la maladie, une amélioration des symptômes et de la qualité de vie chez les patients non éligibles à une allogreffe. Le stade avancé de la maladie est accompagné de rechutes multiples, requérant de multiples lignes de traitements successifs, comprenant souvent des chimiothérapies cytotoxiques, avec pour conséquences une immunodépression et la survenue de complications notamment infectieuses. La notion de rapport bénéfice/risque est importante à prendre en compte. La décision est prise idéalement en réunion de concertation pluridisciplinaire et l'inclusion dans un essai thérapeutique, si disponible, devrait toujours être envisagée.

Au stade de MF tumoral avec peu de tumeurs, et peu évolutif (stade IIB), les traitements systémiques de première ligne peuvent être utilisés. Ils comportent l'interféron alpha, le méthotrexate et le bexarotène, éventuellement associés aux traitements topiques ou à la radiothérapie.

En cas d'échec, d'échappement ou de forme rapidement évolutive, le traitement

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie

vous invite à voir ou revoir

EN DIFFÉRÉ la webconférence



Pso Actualités:

PASI 100, traitement au long cours et vaccination COVID

- Prise en charge au long cours du psoriasis :
pour qui ? pour quoi ?
Dominique Lons Danic – Paris
- PASI 100 : un nouvel objectif pour le médecin
et pour le patient
Ziad Reguiaï – Reims
- Prise en charge du patient psoriasique
à l'heure de la vaccination anti-COVID
Céline Girard – Montpellier



<https://pso.realites-dermatologiques.com>

Inscription obligatoire – Webconférence réservée au corps médical

avec le soutien institutionnel de LEO Pharma



■ Le dossier – Lymphomes cutanés

peut être une monochimiothérapie par gemcitabine ou doxorubicine, ou le brentuximab vedotin (anticorps monoclonal anti-CD30 couplé à la monométhylauristatine E, un poison du fuseau) éventuellement associé à la bendamustine [6]. Les autres traitements envisageables sont la romidepsine, un inhibiteur d'histone désacétylase (actuellement en autorisation temporaire d'utilisation nominative en France), le mogamulizumab (anticorps anti-CCR4) ou les traitements dans le cadre d'un essai clinique (essai TELLOMAK étudiant l'anticorps monoclonal anti-KIR3DL2 ou lacutamab [7] par exemple, en l'absence de transformation histologique à grandes cellules).

Le traitement du MF érythrodermique (stade III) et du SS (stade IV) repose en première intention sur la photochimiothérapie extracorporelle (ou photophérèse), qui peut être utilisée en association avec l'interféron, le méthotrexate ou le bexarotène. Ces traitements peuvent aussi être utilisés seuls en cas d'indisponibilité de la photophérèse. En cas d'échec, le traitement peut comporter une monochimiothérapie par gemcitabine ou doxorubicine liposomale (notamment dans les formes transformées), la romidepsine ou le mogamulizumab [8].

Enfin, l'anticorps monoclonal anti-KIR3DL2 (lacutamab) [7], les anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab) [9] et anti-PDL1 (atézolizumab), l'anti-CD47 [10], l'anti-CD70 (cusatuzumab) font ou ont fait récemment l'objet d'études prospectives ouvertes dans les lymphomes T cutanés.

Cet article propose une mise au point sur ces nouveaux traitements utilisés dans les lymphomes T cutanés.

■ Mogamulizumab

Le mogamulizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de chimiokines CCR4, impliqué dans le *homing* des lymphocytes à la peau et exprimé notamment par les

cellules de Sézary et les lymphocytes T régulateurs mémoires. Le mogamulizumab a démontré son efficacité sur la survie sans progression dans une étude randomisée ouverte (MAVORIC) par rapport au vorinostat, un inhibiteur d'histone désacétylase [8]. Les effets secondaires comprennent des réactions à l'injection, des toxidermies et des maladies auto-immunes qui pourraient être liées à la déplétion des lymphocytes T régulateurs [11].

L'efficacité est plus importante dans le SS que dans le MF. Des rémissions prolongées ont été observées chez des patients atteints de SS, y compris après l'arrêt du traitement chez des patients ayant présenté un effet indésirable auto-immun [11]. L'efficacité est souvent inférieure chez les patients atteints de transformation à grandes cellules. Une AMM (autorisation de mise sur le marché) européenne a été obtenue dans l'indication lymphomes T cutanés, après au moins un traitement systémique antérieur. L'efficacité est souvent plus rapide et fréquente dans le compartiment sanguin que dans la peau [8], et de nouvelles stratégies thérapeutiques sont à l'étude, combinant par exemple mogamulizumab et électrothérapie corporelle superficielle totale (qui est très efficace sur l'atteinte cutanée).

Le traitement par mogamulizumab s'accompagne d'une lymphopénie et d'une immunodépression qui justifient l'usage de prophylaxies anti-herpès virus et anti-pneumocystose, ainsi que le dépistage avant traitement de l'hépatite B. Il pourrait y avoir une augmentation du risque de réaction aiguë du greffon contre l'hôte si une allogreffe est envisagée après ce traitement, du fait probablement de la déplétion des lymphocytes T régulateurs induite par le traitement [12].

■ Lacutamab

La molécule KIR3DL2 (CD158k) appartient à la superfamille des récepteurs KIR (*killer immunoglobulin-like recep-*

tors), dont les ligands sont les molécules du CMH de classe I (complexe majeur d'histocompatibilité). Son expression est essentiellement restreinte à une partie des lymphocytes NK (*natural killer*) et à une minorité de lymphocytes T chez des sujets sains. Elle est également exprimée de manière aberrante par les lymphocytes T CD4 tumoraux chez 90 % des patients atteints de SS et dans un certain nombre de cas par les cellules tumorales cutanées chez les patients atteints d'autres sous-types de lymphomes T cutanés, tels que les lymphoproliférations CD30, le MF transformé et d'autres sous-types plus rares.

L'identification de KIR3DL2 comme marqueur de surface des cellules tumorales a permis de développer l'IPH4102 (lacutamab), un anticorps monoclonal anti-KIR3DL2 thérapeutique qui a montré son efficacité dans une étude de phase I dans le MF et le SS en rechute ou réfractaire [7], dans laquelle 44 patients ont été inclus (dont 35 SS). Les événements indésirables les plus fréquents étaient les œdèmes périphériques (27 %) et l'asthénie (20 %), de grade 1 ou 2. La lymphopénie était l'événement indésirable de grade 3 ou 4 le plus fréquent (7 %). Après un suivi médian de 14 mois, une réponse globale confirmée était observée chez 36 % des patients et chez 43 % des patients atteints de SS. Les patients ayant un lymphome T cutané avec transformation à grandes cellules étaient moins fréquemment répondeurs.

Un essai prospectif international de phase II (TELLOMAK, NCT03902184) est en cours dans le MF, le SS après traitement par mogamulizumab et les lymphomes T périphériques ganglionnaires (en association à une chimiothérapie par gemcitabine et oxaliplatine pour les lymphomes T périphériques ganglionnaires).

■ Brentuximab vedotin

Le brentuximab vedotin est un anticorps monoclonal anti-CD30 couplé à une

molécule de chimiothérapie de type poison de fuseau, la monométhylauristatine E. Le récepteur CD30 appartient à la superfamille des récepteurs du TNF (*tumor necrosis factor*), il est exprimé par les lymphocytes T et B activés, et par les cellules tumorales de certains lymphomes T cutanés tels que le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ ou le MF transformé.

Le brentuximab vedotin a été associé à une réponse globale prolongée plus fréquente (plus de 4 mois) dans le MF exprimant CD30 (expression > 10 %) et le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+, par rapport au méthotrexate ou au bexarotène, dans l'étude randomisée ALCANZA [13]. Il a actuellement l'AMM dans les lymphomes T cutanés exprimant CD30 chez l'adulte, après au moins un traitement systémique antérieur, mais n'est pas encore remboursé dans cette indication. Dans l'étude ALCANZA, la positivité de CD30 était définie par un ou plusieurs échantillons de biopsie comprenant 10 % ou plus de cellules malignes CD30+ [13].

Le pourcentage d'expression de CD30 peut être très variable dans une même biopsie, ou entre deux sites biopsiques chez le même patient [14], et le brentuximab peut être efficace même en l'absence d'expression de CD30 [15]. Ses indications principales dermatologiques sont le MF transformé exprimant CD30 ou les formes avancées de lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+. Il a également été observé une efficacité dans le SS transformé en association à la bendamustine dans une étude rétrospective [6]. Le principal effet secondaire est la neuropathie périphérique, qui survient chez la majeure partie des patients et ne régresse que lentement et parfois incomplètement à l'arrêt du traitement. L'utilisation du brentuximab vedotin est donc souvent limitée dans le temps et est intéressante pour obtenir une rémission complète en vue d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [16] ou en cas de rechute post-allogreffe [17].

■ Anti-PD1 et anti-PDL1

PD1 est un récepteur de surface inhibiteur (point de contrôle immunitaire ou *checkpoint*) dont les ligands sont PDL1 et PDL2. L'engagement de PD1 à la surface des lymphocytes T inhibe la prolifération et l'activation lymphocytaire T. Il est surexprimé à la surface des lymphocytes T, B et des cellules myéloïdes activées. L'inhibition de l'interaction PD1/PDL1 par des anticorps anti-PD1 ou anti-PDL1 inhibiteurs (antagonistes) active les réponses T CD8 anti-tumorales en levant le frein inhibiteur exercé par PD1 à la surface des lymphocytes T CD8.

Dans les lymphomes T cutanés de stade avancé, les cellules tumorales elles-mêmes expriment souvent PD1, ce qui a fait craindre des levées d'inhibition de la prolifération tumorale sous traitement par anti-PD1/PDL1. Si une corrélation entre l'intensité d'expression de PD1 par les cellules tumorales et un effet "*flare-up*" initial (aggravation transitoire de l'érythème et du prurit) a été montrée dans le SS [9], il n'a pas été observé de corrélation entre réponse au traitement et expression de PD1/PDL1 [9].

L'efficacité du nivolumab (anti-PD1) a été étudiée dans les hémopathies malignes réfractaires. L'étude incluait 15 patients, dont 13 MF et 2 SS [18]. Deux patients atteints de MF (15 %) ont présenté une réponse partielle et 9 (69 %) ont présenté une stabilité de la maladie.

L'efficacité du pembrolizumab (anti-PD1) a été évaluée dans une étude de phase II chez des patients atteints de MF et SS en rechute ou réfractaire [9]. Le taux de réponse global était de 38 %, 2 réponses complètes et 7 réponses partielles étaient observées. La durée médiane de réponse n'était pas atteinte après un suivi médian de 58 semaines. Des événements indésirables immunologiques entraînaient l'arrêt du traitement chez 4 patients. Un effet *flare-up* était observé chez 53 % des patients atteints de SS. Les réponses au traitement

n'étaient pas corrélées à l'expression de PDL1, à une signature d'expression génique de type interféron- γ ou à la charge mutationnelle totale.

Un essai clinique européen de phase II a évalué l'atézolizumab (anti-PD-L1) dans le traitement des MF et SS de stade avancé, en rechute ou réfractaire après un traitement systémique précédent (NCT03357224).

Un autre essai clinique ouvert de phase I/II étudie le trémélimumab (anti-CTLA-4) et le durvalumab (anti-PDL1) associés avec un agoniste de TLR3 chez les patients atteints de néoplasies, dont les lymphomes T cutanés (NCT02643303).

■ Anti-CD47

La molécule CD47 est une glycoprotéine exprimée à la surface de toutes les cellules. Le ligand de CD47 est la protéine SIRP α , exprimée par les cellules myéloïdes (macrophages, monocytes, cellules dendritiques et granulocytes). Lors de la liaison de CD47 à SIRP α , un signal "ne me mange pas" est créé, qui inhibe la phagocytose. Le blocage de l'interaction CD47-SIRP α active l'immunité innée et la phagocytose des cellules tumorales. Une augmentation de l'expression de CD47 a été associée à un pronostic péjoratif dans les hémopathies malignes, cancers solides et dans le syndrome de Sézary.

Dans un essai clinique de phase I, 9 patients, dont 6 atteints de mycosis fongoïde et syndrome de Sézary, ont reçu une injection intratumorale unique de 1 mg, 3 mg ou 10 mg de TTI-621 (anti-CD47) [10]. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la fatigue, des frissons, une anorexie. Tous les effets indésirables liés au traitement étaient de grade 1 ou 2. Les 6 patients atteints de mycosis fongoïde/syndrome de Sézary ont eu une diminution de la taille de la tumeur et/ou une diminution des cellules de Sézary circulantes.

■ Le dossier – Lymphomes cutanés

Des essais cliniques en cours étudient les anticorps anti-CD47 intratumoraux (NCT02890368) et intraveineux (NCT03763149) en monothérapie ou en combinaison avec d'autres immunothérapies (tels que les anti-PD1).

■ E7777

L'IL-2R α (CD25, chaîne alpha du récepteur à l'interleukine 2) est exprimé sur les lymphocytes T malins dans les lymphomes T cutanés et sur les cellules T régulatrices. Le denileukin diftotox (DD) est une protéine de fusion IL2 humaine combinant des fragments de toxine diphtérique et de l'IL2 humaine. Lors de la liaison de l'IL2 du denileukin diftotox à CD25, la toxine diphtérique est internalisée, elle inhibe la synthèse des protéines et favorise la mort cellulaire.

Un essai randomisé de phase III *versus* placebo a étudié l'efficacité et l'innocuité de deux doses de denileukin diftotox chez les patients atteints de lymphome T cutané de stade IA à III, exprimant CD25, y compris mycosis fongöide et syndrome de Sézary [19]. 144 patients recevaient denileukin diftotox ou placebo administré pendant 5 jours consécutifs toutes les 3 semaines jusqu'à 8 cycles. Le taux de réponse global était de 44 % dans le bras denileukin diftotox (10 % de réponses complètes et 34 % de réponses partielles) contre 15,9 % pour les patients sous placebo. La survie sans progression (PFS) était significativement plus longue (médiane > 2 ans) pour les deux doses de DD par rapport au placebo (médiane : 124 jours ; $p < 0,001$). Les taux d'événements indésirables (EI) modérément sévères et sévères étaient légèrement plus élevés dans les groupes DD, tandis que les EI modérés et légers étaient similaires au placebo. Aucune différence statistique n'a été observée pour les EI graves liés au médicament. Malgré les résultats prometteurs, la production de denileukin diftotox a été interrompue en raison de problèmes de production.

Récemment, une nouvelle protéine de fusion cytotoxique recombinante, E7777, a été produite. Un essai clinique de phase I a évalué l'innocuité, la pharmacocinétique et l'efficacité antitumorale du E7777 par voie intraveineuse chez les patients atteints de lymphome T périphérique et lymphome T cutané en rechute/réfractaire. Sur 13 participants à l'étude, 3 avaient un mycosis fongöide. E7777 a été administré en perfusion intraveineuse pendant 5 jours consécutifs par cycles de 21 jours, pour un maximum de 8 cycles. Le taux de réponse global était de 38 % (5/13 patients), 1 patient sur 3 atteints de mycosis fongöide ayant répondu. Toutes les réponses étaient partielles.

Les effets indésirables hématologiques les plus courants étaient la lymphopénie (77 %, de grade 3 au moins dans 62 % des cas), la thrombopénie (62 %) et la leucocytose (54 %). Parmi les effets indésirables non hématologiques, les plus courants étaient l'augmentation des enzymes hépatiques, une anorexie, la fatigue (85 %), une hypoalbuminémie (77 %) et des nausées (69 %). Comme des réponses tumorales étaient observées chez les patients avec une expression CD25 élevée ou faible, l'efficacité de E7777 pourrait ne pas dépendre de l'expression CD25 par la tumeur. Un essai clinique de phase III, évaluant l'efficacité de E7777 chez les patients atteints de lymphomes T cutanés, est actuellement en cours (NCT01871727).

■ Cusatuzumab

CD70 appartient à la superfamille des récepteurs au TNF et est exprimé sur les cellules tumorales de diverses tumeurs solides et lymphomes non hodgkiniens ; son expression est associée à un pronostic péjoratif. CD70 lie CD27. L'expression de CD70 n'est pas observée dans les tissus normaux mais est transitoirement induite à la surface des lymphocytes et de certaines cellules dendritiques lors de l'activation. L'expression de CD70 par les cellules tumorales augmente la

fréquence des cellules T régulatrices et les active dans le microenvironnement tumoral, créant ainsi un microenvironnement immunosuppresseur. L'anticorps monoclonal cusatuzumab (ARGX-110) se lie à CD70 chez l'homme et bloque la voie CD27-CD70 qui permet l'évasion immune ainsi que la prolifération et la survie des tumeurs [20].

Le cusatuzumab a récemment été étudié chez des patients atteints de lymphome T cutané en rechute/réfractaire dans un essai de phase I/II (NCT01813539). 27 patients atteints de lymphome T cutané en rechute ou réfractaire, exprimant CD70 (dont 14 mycosis fongöides et 9 syndromes de Sézary) ont été inclus pour déterminer la dose optimale, étudier l'efficacité et l'innocuité, et caractériser la pharmacocinétique et les biomarqueurs de l'activité du médicament. Le cusatuzumab a été administré par voie intraveineuse à la dose de 1 (n = 11) ou 5 mg/kg (n = 16) toutes les 3 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les réactions liées à l'injection. Une réponse complète et 5 réponses partielles étaient observées parmi 26 patients évaluable, 9 patients avaient une stabilité et 11 une progression, soit un taux de réponse global de 23 %.

La durée moyenne de l'étude était de 4 mois avec 2 patients toujours en cours de traitement à la clôture : 1 patient en rémission complète (lymphome T sous-cutané à type de panniculite, 24 mois) et 1 patient en réponse partielle (syndrome de Sézary, 6,5 mois). La dose de phase II recommandée (RP2D) était de 5 mg/kg, choisie en fonction des données d'innocuité, de pharmacocinétique et d'immunogénicité (Bagot, Leupin *et al.*, manuscrit en préparation).

■ Conclusion

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques ont permis une avancée dans le traitement des lymphomes T cutanés pour lesquels les besoins de nouvelles

thérapeutiques sont importants. La recherche fondamentale et translationnelle ainsi que l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques sont indispensables pour améliorer la connaissance et le traitement de ces maladies rares.

BIBLIOGRAPHIE

1. WILLEMZE R, CERRONI L, KEMPF W *et al.* The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 2019;133:1703-1714.
2. OLSEN E, VONDERHEID E, PIMPINELLI N *et al.* Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary 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. 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.
4. 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*, 2018;93:47-56.
5. 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.
6. DUMONT M, RAM-WOLFF C, ROELENS M *et al.* Efficacy and safety of brentuximab vedotin plus bendamustine in advanced-stage primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*, 2019; 181:1315-1317.
7. BAGOT M, PORCU P, MARIE-CARDINE A *et al.* IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2019;20:1160-1170.
8. KIM YH, BAGOT M, PINTER-BROWN L *et al.* 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.
9. KHODADOUST MS, ROOK AH, PORCU P *et al.* Pembrolizumab in Relapsed and Refractory Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*, 2020;38:20-28.
10. JOHNSON LDS, BANERJEE S, KRUGLOV O *et al.* Targeting CD47 in Sézary syndrome with SIRPαFc. *Blood Adv*, 2019; 3:1145-1153.
11. 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*, 2019;180:419-420.
12. DAI J, ALMAZAN TH, HONG EK *et al.* Potential Association of Anti-CCR4 Antibody Mogamulizumab and Graft-vs-Host Disease in Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *JAMA Dermatol*, 2018;154: 728-730.
13. PRINCE HM, KIM YH, HORWITZ SM *et al.* 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.
14. DOBOS G, BATTISTELLA M, JOUENNE F *et al.* Challenges in the diagnosis of primary cutaneous CD30+ anaplastic large-cell lymphoma. *Br J Dermatol*, 2020;182: 233-234.
15. MAHÉVAS T, RAM-WOLFF C, BATTISTELLA M *et al.* Dramatic response to brentuximab vedotin in refractory nontransformed CD30+ mycosis fungoides allowing allogeneic stem cell transplant and long-term complete remission. *Br J Dermatol*, 2019;180:1517-1520.
16. GARCIAZ S, LOSCHI M, DE MASSON A *et al.* Brentuximab vedotin as a bridge to allogeneic stem-cell transplantation for refractory or relapsing patients with CD30 positive anaplastic or T-cell non-Hodgkin lymphomas: a study on behalf of the SFGM-TC. *Leuk Lymphoma*, 2019;60:2802-2805.
17. ANDRÉ R, RAM-WOLFF C, BATTISTELLA M *et al.* Effectiveness of brentuximab vedotin before and after allogeneic stem-cell transplantation in the management of transformed mycosis fungoides. *Br J Dermatol*, 2020;182:1503-1504.
18. LESOKHIN AM, ANSELL SM, ARMAND P *et al.* Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*, 2016;34: 2698-2704.
19. PRINCE HM, DUVIC M, MARTIN A *et al.* Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2010;28:1870-1877.
20. SILENCE K, DREIER T, MOSHIR M *et al.* ARGX-110, a highly potent antibody targeting CD70, eliminates tumors via both enhanced ADCC and immune checkpoint blockade. *MAbs*, 2014;6:523-532.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge) par les sociétés Kyowa Kirin et Recordati Rare Diseases; essais cliniques : en qualité de collaboratrice aux études MAVORIC, TELLOMAK, ARGX-110, PARCT (atézolizumab); investigateur principal d'une étude translationnelle sponsorisée par Kyowa Kirin.

Le dossier – Lymphomes cutanés

Lymphomes cutanés B : actualités

RÉSUMÉ : Les lymphomes cutanés B, représentant 25 % des lymphomes cutanés, sont de présentation clinique variable et constituent un groupe de lymphomes constitué d'entités distinctes. D'une part, des lymphomes de comportement indolent (lymphomes cutanés B des centres folliculaires et de la zone marginale), d'autre part, le lymphome diffus à grandes cellules de type jambe, agressif, d'évolution plus rapide. Un bilan d'extension complet est toujours nécessaire. Leur prise en charge est adaptée au diagnostic, à leur pronostic attendu et à leur stade clinique.



A. PHAM-LEDARD

Service de Dermatologie, CHU de BORDEAUX;
Inserm 1053, UMR BaRiTon,
équipe oncogénèse des lymphomes cutanés,
Université de BORDEAUX.

Les lymphomes cutanés B (LCB) représentent 20 à 25 % des lymphomes cutanés et sont pour la majorité d'entre eux indolents. Ils ont été individualisés depuis 1997 en tant qu'entités distinctes des lymphomes systémiques, ce qui a permis une meilleure vision de ces lymphomes en intégrant leur pronostic. Cette classification a été révisée en 2018 [1]. Les LCB primitifs sont désormais diagnostiqués et pris en charge majoritairement par les dermatologues en France. Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) organisées par les cliniciens, pathologistes et biologistes moléculaires référents des centres appartenant au Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC <https://www.gfelc.org/>) permettent aux dermatologues libéraux

d'adresser leurs cas afin qu'un diagnostic précis soit établi et qu'une prise en charge des patients soit proposée.

Par définition, un lymphome cutané primitif B n'a pas d'atteinte extra-cutanée au diagnostic. Une localisation cutanée secondaire d'un lymphome systémique doit être éliminée car la prise en charge sera différente. Par conséquent, en présence d'une prolifération cutanée lymphoïde B clonale, un bilan complet est nécessaire (clinique, biologique et scanner thoraco-abdomino-pelvien). La biopsie ostéomédullaire n'est quant à elle pas requise, considérée comme optionnelle en France en l'absence de signe d'appel biologique. Leur classification en stades cliniques "T" est bien codifiée (**tableau I**) et guide la prise

Classification	Description
T1	Lésion cutanée solitaire • T1a : lésion cutanée solitaire ≤ 5 cm de diamètre • T1b : lésion cutanée solitaire > 5 cm de diamètre
T2	Atteinte cutanée locorégionale : plusieurs atteintes cutanées limitées à 1 zone corporelle ou 2 zones contiguës : • T2a : toutes les lésions sont regroupées sur une zone ≤ 15 cm de diamètre • T2b : toutes les lésions sont regroupées dans une zone entre 15 et 30 cm • T2c : toutes les lésions sont regroupées sur une zone > 30 cm de diamètre
T3	Atteinte cutanée généralisée • T3a : multiples lésions situées dans 2 régions corporelles non contiguës • T3b : multiples lésions situées dans ≥ 3 zones corporelles

Tableau I : Classification "T" des lymphomes cutanés B (par définition N0M0 au diagnostic), d'après Kim YM et al. Blood, 2007;110:479-484.

en charge : T1 (tumeur solitaire), T2 (atteinte régionale), T3 (atteinte généralisée).

Les LCB les plus fréquents sont le lymphome cutané B de la zone marginale (LBZM), le lymphome cutané B des centres folliculaires (LBCF) et le lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe (LBTJ). Pour permettre un diagnostic précis entre ces différents types de lymphomes cutanés B et éliminer aussi d'autres diagnostics comme une hyperplasie lymphoïde réactionnelle, il est indispensable de réaliser une biopsie de bonne qualité comprenant l'hypoderme, de préférence au bistouri à lame, afin d'avoir une représentation architecturale de l'infiltrat lymphoïde et suffisamment de matériel pour permettre la réalisation des immunomarquages nécessaires au diagnostic.

L'analyse de la clonalité B sur la biopsie est utile au diagnostic, permettant en particulier d'éliminer une hyperplasie lymphoïde réactionnelle. Les immunomarquages peuvent se faire la biopsie fixée dans le formol, de même que l'analyse de clonalité. Cette dernière étant parfois ininterprétable sur formol, un prélèvement congelé à l'état frais ou après transport dans le RNA later pourra alors être nécessaire.

Lymphomes cutanés B indolents

Il s'agit du LCB de la zone marginale et du LBC des centres folliculaires. Leur caractérisation anatomopathologique, génétique et moléculaire a permis de les séparer des lymphomes systémiques, nécessitant une prise en charge peu

agressive adaptée à leur pronostic. Le **tableau II** résume la présentation clinique, le phénotype, le bilan nécessaire, le pronostic et le traitement préconisé.

1. Lymphome cutané B de la zone marginale (fig. 1)

Cliniquement, il s'agit de papules ou de petites plaques rosées siégeant volontiers sur le tronc. Sur le plan histologique, il s'agit d'une prolifération B à petites cellules, d'architecture nodulaire à diffuse, CD20+ BCL2+ BCL6- CD10-, associée souvent à des plasmocytes monotypiques (lambda ou kappa). Un clone B majoritaire est souvent identifié. Des mutations de *FAS* (gène impliqué dans l'apoptose) ont été rapportées [2], cependant elles ne sont pas recherchées en routine (pas d'impact clinique).

	Lymphome B de la zone marginale	Lymphome B des centres folliculaires	Lymphome B de type jambe
Âge médian, sex ratio	53 ans – H > F : 2/1	58 ans – H > F : 1,8/1	78 ans – F > H : 1,47/1
Présentation cutanée	Papule(s), nodules(s), évolution lente	Plaque(s), papule(s), nodule(s), tumeur(s), évolution lente	Nodule(s), papule(s), plaque(s) tumeur(s), ulcère, évolution rapide
Topographie	Tronc, membres supérieurs	Tête et cou, tronc	Membre inférieur (70 %)
Bilan d'extension recommandé	Biologie comprenant NFS (si hyperlymphocytose, compléter par immunophénotypage sanguin), fonction rénale, hépatique, EPP, sérologie Lyme, LDH, TDM TAP	Biologie comprenant NFS, fonction rénale, hépatique, LDH, TDM TAP	Biologie comprenant LDH, TDM TAPC et/ou TEP
Biopsie : phénotype	CD20+BCL2+BCL6-CD10-, monotypie kappa ou lambda	CD20+BCL2-BCL6+CD10 variable, FOXP1-, MUM1+/-, MYC+/-	CD20+BCL2++BCL6+CD10-, MUM1++, FOXP1++, MYC+
Principaux diagnostics différentiels	Hyperplasie lymphoïde réactionnelle, localisation cutanée d'un LZM systémique	Localisation cutanée d'un lymphome folliculaire, LBTJ (pour les cas à grandes cellules)	Localisation cutanée d'un lymphome systémique, LBCF à grandes cellules
Bilan pré-thérapeutique	Si rituximab : sérologies hépatites B et C, mise à jour des vaccins + vaccin anti-pneumococcique à faire en amont du traitement (et probablement COVID-19)		• Sérologies hépatites B et C, mise à jour des vaccins + vaccin anti-pneumococcique • Échographie cardiaque si anthracyclines envisagées
Survie à 5 ans	99 %	90-95 %	50-74 %
• Rechute cutanée	~50 %	~30 %	~50 %
• Extension extra-cutanée	3 %	5-10 %	30-50 %
Traitement recommandé	• Localisé : radiothérapie, chirurgie (si minime clobétasol ou injections de corticostéroïdes possibles) • Multiple : rituximab IV ou radiothérapie multichamp		Rituximab + polychimiothérapie

Tableau II : Diagnostic, bilan, pronostic et prise en charge des LCB. EPP : électrophorèse des protéides sériques ; F : femme ; H : homme ; LBTJ : lymphome B de type jambe ; LBCF : lymphome cutané B des centres folliculaires ; LZM : lymphome cutané de la zone marginale ; LDH : lactate déshydrogénase ; TDM TAP/C : tomodensitométrie thorax-abdomen-pelvis/crâne.

Le dossier – Lymphomes cutanés

Le pronostic est excellent en termes de survie (proche de 100 % à 5 ans). Les rechutes cutanées sont fréquentes, mais sans impact sur le pronostic. Le traitement en cas de récurrence sera décidé selon les mêmes critères que lors de la prise en charge initiale.

2. Lymphome B des centres folliculaires

Le plus souvent, le diagnostic est évoqué cliniquement devant un ou plusieurs nodules ou tumeurs entourés de lésions infiltrées arciformes érythémateuses correspondant à la réticulose de Crosti (**fig. 1**). Il peut aussi s'agir de nodules ou de tumeurs sans spécificité, d'évolution lentement progressive sur des mois, voire des années, avec parfois des épisodes de régression partielle spontanée. Les localisations préférentielles sont la tête (en particulier le cuir chevelu) et le tronc (surtout pour la forme à type de réticulose de Crosti).

L'analyse histologique montre un infiltrat B lymphocytaire clonal, de taille petite à moyenne, centrocytique, parfois mixé avec des centroblastes, d'architecture folliculaire à diffuse, CD20+ BCL6+. Les marqueurs BCL2 et CD10 sont le plus souvent négatifs, contrairement aux lymphomes centrofolliculaires systémiques. Dans certains cas, l'infiltrat est majoritairement constitué de grandes cellules (grands centrocytes clivés et/ou centroblastes). Il existe un réseau folliculaire dendritique (CD21+) associé et un infiltrat T réactionnel associé [3]. Le pronostic est bon (survie à 5 ans : 90 %) même si, là aussi, les récurrences cutanées sont fréquentes et des récurrences extra-cutanées possibles. La translocation t(14;18), impliquant l'oncogène *BCL2*, caractéristique des lymphomes folliculaires systémiques, est rare dans les lymphomes cutanés (< 10 % des cas), mais pourrait être prédictive d'une évolution extra-cutanée [4]. Cette translocation sera recherchée en cas d'expression du *BCL2* par les cellules tumorales, ou de coexpression *BCL2*-CD10, ou en cas de forte suspicion de lymphome systémique.

3. Traitement des lymphomes cutanés indolents [5, 6]

Le traitement est adapté à leur pronostic, qui est excellent, et au stade clinique. En cas d'atteinte localisée, ou peu étendue (T1 et T2a-b), une radiothérapie est proposée ; une modalité "multichamp" sera proposée en cas de lésions multiples (< 4-5). La chirurgie est une autre option, cependant la rançon cicatricielle est plus visible que lorsqu'une radiothérapie est effectuée et expose à davantage de récurrences. Elle doit être réservée à des lésions de petite taille.

Ces dernières années, il a été démontré qu'une radiothérapie "faible dose" (2 fois 4 Gy) donnait des résultats aussi satisfaisants en termes d'efficacité et de risque de rechute que des protocoles d'irradiation classiques (24-30 Gy). L'avantage est que le nombre de séances est considérablement réduit [7]. En cas de lésions multiples (T2c-T3), un traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) sera proposé sous forme de 4 injections intraveineuses à 7 jours d'intervalle. Dans le LCB de la zone marginale, une antibiothérapie peut être discutée (amoxicilline 3 g/j ou doxycycline 200 mg/j durant 21 j), surtout dans certaines régions endémiques de borreliose ou en cas d'orientation clinique. En cas de récurrence cutanée, ce qui est fréquemment observé, le même type de traitement sera répété, adapté au type de lésion et au stade T.

4. Suivi des LCB indolents

Un suivi clinique dermatologique régulier est recommandé : examen du tégument et des aires ganglionnaires à la recherche d'une récurrence cutanée ou d'un ganglion, recherche d'autres points d'appel (altération de l'état général, sueurs nocturnes, fièvre). Le suivi systématique biologique et par imagerie n'est pas recommandé, il sera prescrit uniquement en cas de signe d'appel. Ce suivi sera proposé 2 à 4 fois par an durant 3 ans, voire 5 ans. 80 % des récurrences surviennent dans les 2 premières années.

Lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe

1. Définition et caractéristiques cliniques et histologiques

Il se présente sous la forme de plaques ou de tumeurs violacées volontiers ulcérées, de croissance rapide sur quelques jours à quelques semaines, plus souvent multiples, localisées ou disséminées, touchant le membre inférieur dans 70 % des cas (**fig. 1**). Des sujets âgés (âge moyen : 78 ans), voire très âgés (> 80 ans pour environ la moitié des patients) sont touchés, avec une prédominance féminine. L'analyse de la biopsie montre une prolifération lymphoïde diffuse, dermohypodermique, constituée de nappes de grandes cellules B CD20+ aux noyaux arrondis, immunoblastes et/ou centroblastes [8].

Le diagnostic différentiel avec un LBCF riche en grandes cellules centroblastiques (de type "indolent") est parfois difficile, et nécessite alors une expertise anatomopathologique en raison de son implication pronostique et thérapeutique majeure. Les LBTJ ont un profil phénotypique de type "cellule B activée", CD10-/MUM-1 +/-FOXP1 +/-BCL2 +/-BCL6± [1, 9]. L'absence d'expression de CD10 et l'expression intense de MUM1 et de FOXP1 sont particulièrement discriminantes pour le diagnostic [9].

2. Pronostic

Il s'agit d'un lymphome de mauvais pronostic, avec des taux de survie spécifique à 5 ans variant entre 50 % et 74 % dans la plupart des séries, lié à une tendance forte à la récurrence cutanée mais aussi extra-cutanée y compris extra-ganglionnaire comme les localisations cérébrales non exceptionnelles. Le pronostic est plus sombre en cas de lésions multiples et de localisation à la jambe. Grâce à une étude rétrospective comparant les patients traités entre 1998-2003 et 2004-2010, le GFELC a montré une amélioration de la survie spécifique à 5 ans de 46 % à 66 % entre les périodes. Cette amélioration était

expliquée par l'utilisation plus fréquente de la combinaison de rituximab + polychimiothérapie qui constitue actuellement le traitement de référence [10].

3. Oncogenèse et avancées biologiques

Les caractéristiques histologiques morphologiques et phénotypiques du LBTJ sont proches de certains lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC), notamment le sous-type "cellule B activée" ou "non centre germinatif", défini par l'analyse du transcriptome. L'inactivation du gène *CDKN2A* (locus 9p21 – protéine p16) est identifiée dans 70 % des cas de LBTJ. Des translocations impliquant des proto-oncogènes comme *BCL6* (1/4 des cas) ou *MYC* (13 % à 30 % des cas) peuvent aussi être observées [11, 12]. Les techniques de séquençage haut débit (NGS, *next generation sequencing*) ont permis d'observer des mutations récurrentes comme la mutation de *MYD88* (la protéine MYD88 encode une protéine adaptatrice des récepteurs *Toll-like* et des récepteurs à l'interleukine 1) présente dans 70 % des cas et les mutations de la voie du BCR (*B-cell receptor*) [13, 14].

La plupart de ces mutations concernent des gènes jouant un rôle important dans la fonction biologique du lymphocyte B, favorisant l'activité constitutive de la voie NFκB (fig. 2). Cette mutation *MYD88* est un facteur pronostic indépendant (survie spécifique plus courte) [15] et représente une aide au diagnostic des LCB, notamment pour les différencier des LCB centrofolliculaires à grandes cellules [16].

D'autres mutations impliquant des gènes connus pour activer la voie NFκB ou favorisant l'échappement immunitaire ont été identifiées notamment CD79A/B (45 %), PIM1 (40 %), TBL1XR1 (33 %), ainsi que des mutations de IRF4 (21 %), CD58 (10 %) et MYC (26 %). Les mutations de la voie du BCR (CD79a/b, CARD11) sont associées à une moins bonne réponse au rituximab-poly-



Fig. 1 : Présentation clinique des lymphomes cutanés B. **Panel de gauche :** LCB de la zone marginale (papules rosées, nodule érythémato-violacé); **panel du centre :** LCB des centres folliculaires (tumeur rosée d'évolution lente du cuir chevelu, papules et plaques arciformes du dos); **panel de droite :** LCB type jambe (tumeurs ulcérées d'évolution rapide sur la jambe, plaques maculeuses et légèrement papuleuses rosées).

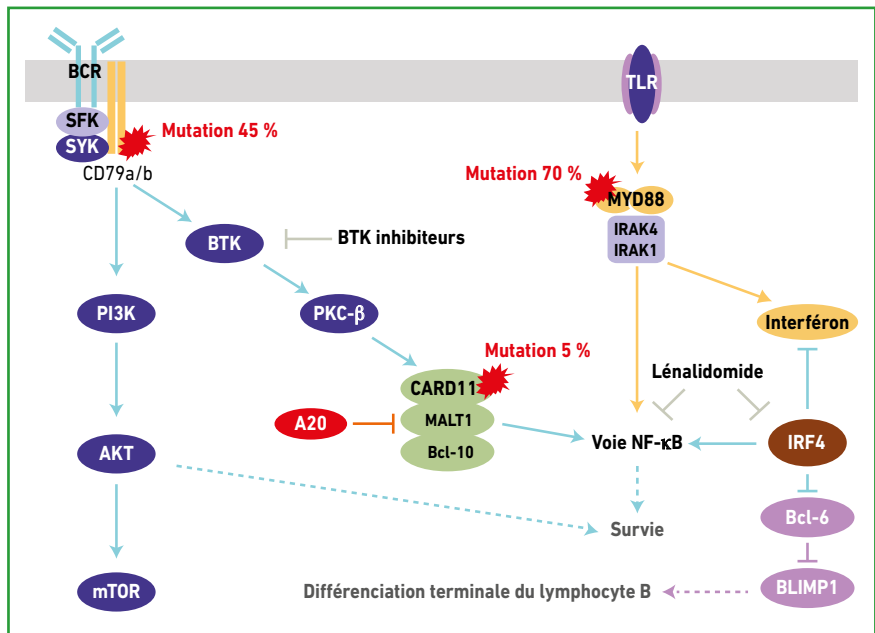


Fig. 2 : Voies moléculaires impliquées dans les LCB diffus à grandes cellules de type jambe.

chimiothérapie et à une survie sans récidive plus courte [13].

4. Prise en charge thérapeutique actuelle

Les malades atteints de LBTJ sont plus âgés de 15 ans en moyenne que ceux

atteints de leur équivalent ganglionnaire. Un traitement associant rituximab et polychimiothérapie, de type R-CHOP, adapté à l'âge physiologique (mini-CHOP ou suppression des anthracyclines, support avec facteur de croissance, suivi social et nutritionnel) est

Le dossier – Lymphomes cutanés

actuellement le traitement de référence, y compris pour les formes à tumeur unique chaque fois que l'état général le permet. Le taux de rémission complète ainsi obtenu est supérieur à 85 %. Cependant, il peut exister des formes réfractaires ou surtout des récides qui posent alors d'importantes difficultés thérapeutiques chez ces sujets âgés à qui proposer une deuxième ligne de chimiothérapie n'est souvent pas envisageable.

5. Perspectives thérapeutiques

Le lénalidomide a fait l'objet d'un essai thérapeutique en monothérapie chez des patients réfractaires ou en rechute après R-polychimiothérapie dont les résultats sont encourageants, permettant l'obtention de réponses objectives dans 58 % des cas et un contrôle à 6 mois dans 25 % des cas [17]. Au vu des mutations fréquentes impliquant la voie du BCR, les inhibiteurs de la kinase de Bruton pourraient être pertinents, cependant des résistances ont été décrites après une réponse clinique initiale dans des cas isolés. L'analyse du profil mutationnel sera utile pour la décision d'un traitement ciblé (prédiction d'une sensibilité ou résistance à un inhibiteur par le profil mutationnel) dans les cas réfractaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. WILLEMZE R, CERRONI L, KEMPF W *et al.* The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 2019;133:1703-1714.
2. MAURUS K, APPENZELLER S, ROTH S *et al.* Panel Sequencing Shows Recurrent Genetic FAS Alterations in Primary Cutaneous Marginal Zone Lymphoma. *J Invest Dermatol*, 2018;138:1573-1581.
3. Erratum in: WILLEMZE R, CERRONI L, KEMPF W *et al.* The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 2019;133:1703-1714. *Blood*, 2019;134:1112.
4. PHAM-LEDARD A, COWPLI-BONY A, DOUSSAU A *et al.* Diagnostic and prognostic value of BCL2 rearrangement in 53 patients with follicular lymphoma presenting as primary skin lesions. *Am J Clin Pathol*, 2015;143:362-373.
5. SENFF NJ, HOEFNAGEL J, 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*, 2007;25:1581-1587.
6. SUÁREZ AL, QUERFELD C, HORWITZ S *et al.* Primary cutaneous B-cell lymphomas: part II. Therapy and future directions. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:343.e1-11; quiz 355-356.
7. GOYAL A, CARTER JB, PASHTAN I *et al.* Very low-dose versus standard dose radiation therapy for indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:408-410.
8. VERMEER MH, GEELLEN FA, VAN HASELEN CW *et al.* Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. *Arch Dermatol*, 1996;132:1304-1308.
9. MENGUY S, BEYLOT-BARRY M, PARRENS M *et al.* Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphomas: relevance of the 2017 WHO Classification. *Histopathology*, 2019;74:1067-1080.
10. 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.
11. 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*, 2014;27:402-411.
12. SCHRADER AMR, JANSEN PM, VERMEER MH *et al.* High Incidence and Clinical Significance of MYC Rearrangements in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *Am J Surg Pathol*, 2018;42:1488-1494.
13. DUCHARME O, BEYLOT-BARRY M, PHAM-LEDARD A *et al.* Mutations of the B-Cell Receptor Pathway Confer Chemoresistance in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma Leg Type. *J Invest Dermatol*, 2019;139:2334-2342.e8.
14. MARESCAL S, PHAM-LEDARD A, VIAILLY PJ *et al.* Identification of somatic mutations in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type by massive parallel sequencing. *J Invest Dermatol*, 2017;137:1984-1994.
15. 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.
16. MENGUY S, GROS A, PHAM-LEDARD A *et al.* MYD88 Somatic Mutation Is a Diagnostic Criterion in Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol*, 2016;136:1741-1744.
17. BEYLOT-BARRY M, MERMIN D, MAILLARD A *et al.* A Single-Arm Phase II Trial of Lenalidomide in Relapsing or Refractory Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *J Invest Dermatol*, 2018;138:1982-1989.

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

■ Le dossier – Lymphomes cutanés

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Classification des lymphomes cutanés : nouveaux concepts

- Nouvelle classification OMS-EORTC des lymphomes cutanés en 2018.
- Nouvelles entités "provisaires" : lymphome acral CD8+ primitivement cutané, ulcère muco-cutané EBV+.
- Nouveau concept nosologique : l'infection chronique active EBV et ses manifestations cutanées.
- Nouvelle approche pronostique des mycosis fongoïdes pilotropes basée sur l'intensité et la profondeur de l'infiltrat tumoral autour du follicule pileux.

Comprendre l'intérêt de la cytométrie en flux pour les dermatologues

- La cytométrie en flux est une alternative fiable à la technique peu sensible de numération des cellules de Sézary sur frottis.
- Les critères internationaux (ISCL/EORTC) se basent sur la perte d'expression de CD7 et/ou CD26 à la surface des lymphocytes TCD4+.
- Le marqueur KIR3DL2/CD158k est le premier marqueur "générique" positif des cellules de Sézary.
- Nous recommandons l'utilisation des marqueurs CD7, CD26 et KIR3DL2/CD158k pour le diagnostic initial et le suivi des patients atteints de CTCL.

Nouveaux traitements des lymphomes T cutanés

- Les anticorps monoclonaux thérapeutiques déplétants comportent notamment l'anti-CCR4 (mogamulizumab) qui a l'AMM dans le traitement des patients adultes présentant un mycosis fongoïde ou un syndrome de Sézary après au moins un traitement systémique antérieur.
- Le lacutamab (anti-KIR3DL2) est un autre anticorps monoclonal thérapeutique déplétant actuellement en étude de phase II internationale dans le mycosis fongoïde, le syndrome de Sézary et les lymphomes T périphériques.
- Le brentuximab vedotin est un ADC (*antibody-drug conjugate*) combinant un anticorps monoclonal anti-CD30 à un poison du fuseau. Il a l'AMM dans les lymphomes T cutanés exprimant CD30 chez l'adulte, après au moins un traitement systémique antérieur.
- D'autres stratégies thérapeutiques à l'étude utilisent les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (inhibiteurs du *checkpoint*) afin de stimuler la réponse immune antitumorale (anti-PD1/anti-PDL1).

Lymphomes cutanés B : actualités

- Un bilan d'extension est indispensable pour le diagnostic d'une lymphoprolifération cutanée B, il est négatif dans les lymphomes cutanés B primitifs.
- Les lymphomes cutanés B les plus fréquents sont indolents, de bon pronostic, leur traitement sera adapté à leur étendue clinique (stade T).
- Le lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe est plus rare mais doit être distingué des autres lymphomes cutanés B car il requiert un traitement rapide du fait de son agressivité.

I Revues générales

Vaccins anti-SARS-CoV-2 et immunosuppresseurs dans les dermatoses inflammatoires chroniques

RÉSUMÉ : Les thérapeutiques immunosuppressives utilisées en dermatologie peuvent diminuer l'efficacité vaccinale. Des données concernant la vaccination anti-SARS-CoV-2 chez les patients sous immunosuppresseurs commencent à émerger et des recommandations de bonne utilisation à s'établir. Cet article a pour objectif de dresser l'état des lieux à ce sujet.



E. BEGON

Service Dermatologie,
Hôpital René Dubos, PONTOISE.
Secrétaire général de l'association ville-hôpital
ResoPso.

■ État de la question

Les thérapeutiques immunosuppressives en traitement des dermatoses inflammatoires chroniques peuvent avoir un impact négatif sur la réponse humorale anticorps et l'efficacité protectrice des vaccins. Plusieurs études ont montré que les immunosuppresseurs (IS) diminuaient la réponse humorale après vaccination contre le pneumocoque, la grippe, le tétanos ou l'hépatite B. Néanmoins, il est difficile d'extrapoler ces données aux vaccins anti-COVID, qui plus est utilisant des méthodes modernes vaccinales fondées sur l'utilisation des vaccins à ARNm ou à vecteurs viraux.

Les données concernant l'efficacité et la tolérance des vaccins anti-COVID chez les patients sous IS sont pour l'instant limitées mais quelques études existent. Cet article a pour objectif de faire le bilan des connaissances acquises sur la réponse vaccinale sous IS et de discuter des voies d'optimisation de cette réponse.

sont susceptibles de déclencher ou d'aggraver une pathologie auto-immune [1, 2]. Nous le savons bien notamment pour le psoriasis et les streptococcies, la dermatite atopique et la colonisation à *S. aureus*. La question est alors de savoir si le vaccin anti-SARS-CoV-2 est susceptible d'entraîner une poussée des nombreuses dermatoses inflammatoires chroniques (DIC) que nous traitons.

Toutefois, réponse immunitaire anti-infectieuse et réponse immunitaire post-vaccinale ne sauraient être confondues. Elles sont de nature différente. Une étude récente de la littérature à ce sujet est rassurante et montre que les vaccins usuels n'entraînent pas d'aggravation d'une maladie inflammatoire ou auto-immune préexistante. Concernant les vaccins anti-SARS-CoV-2, aucun signal d'alerte n'est observé à présent, que ce soit en dermatologie, en rhumatologie ou en gastroentérologie, en termes d'aggravation de la pathologie sous-jacente.

■ La vaccination anti-SARS-CoV-2 peut-elle entraîner l'exacerbation d'une dermatose inflammatoire ?

Des facteurs infectieux peuvent entraîner une poussée de maladie inflammatoire et

■ Les immunomodulateurs et immunosuppresseurs des DIC diminuent-ils l'efficacité vaccinale générale ?

De manière générale, tous les immunosuppresseurs, parce qu'ils diminuent

l'activité lymphocytaire B, sont susceptibles de diminuer la réponse vaccinale [3-4]. Nous disposons de données de réponse vaccinale mesurée en titre d'anticorps inhibiteurs spécifiques après vaccination. De nombreuses études se sont intéressées à l'efficacité vaccinale concernant les principales molécules immunosuppressives employées dans différentes pathologies inflammatoires et en réponse à différents vaccins usuels (grippe, pneumocoque, tétanos...).

La réponse vaccinale ne dépend d'ailleurs pas que de l'IS utilisé et de sa posologie. Elle peut également être modifiée selon la pathologie concernée. Ainsi, plusieurs études montrent que les patients atteints de MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) se révèlent moins bons répondeurs à la vaccination que les patients rhumatologiques alors que l'arsenal thérapeutique est souvent identique [5].

Gardons à l'esprit que toutes ces études sont issues de tubes à essais (données biologiques) et qu'aucune étude comparative ou cas-témoins ne mesure précisément la réponse vaccinale en termes épidémiologiques de survenue d'infection sous IS. Gardons également à l'esprit que la réponse vaccinale repose à la fois sur la réponse anticorps médiée par les lymphocytes B et la réponse cellulaire T médiée. Or, compte tenu de la facilité de mesure des anticorps, seule la réponse humorale fait l'objet d'études de réponse vaccinale. Et la réponse immunitaire T est clairement primordiale dans la protection vis-à-vis du SARS-CoV-2. Gageons que, dans la vie réelle et notre expérience de praticiens, bien peu d'entre nous ont observé des gripes sévères ou des pneumococcies invasives chez nos patients sous IS correctement vaccinés.

Ayons également à l'esprit que le vaccin à base d'ARN messager est une technique vaccinale prometteuse assurant un taux d'efficacité jusque-là inégalé et bien supérieur aux vaccins de routine. Et que nous ignorons si les données issues de

vaccins moins performants peuvent être extrapolées aux vaccins modernes.

Tout immunomodulateur n'est pas un immunosuppresseur. Des médicaments immunomodulateurs sans impact sur l'immunité anti-infectieuse et/ou dont le mode d'action n'affecte pas la réponse humorale ne doivent pas être considérés comme susceptibles de diminuer l'efficacité vaccinale : il s'agit du dupilumab, première biothérapie de la dermatite atopique, de l'omalizumab dans l'urticaire chronique spontanée et de l'aprémilast. Cela a d'ailleurs été bien montré pour le dupilumab [6].

En matière de réponse vaccinale, les immunomodulateurs et immunosuppresseurs des DIC sont-ils tous à mettre sur le même plan ?

Non, tous les IS que nous utilisons n'ont pas un impact similaire sur la réponse immunitaire post-vaccinale. La diminution de la réponse vaccinale concerne avant tout les traitements non ciblés tels que les immunosuppresseurs systémiques conventionnels (ciclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofétil et inhibiteurs de JAK) ainsi que la corticothérapie générale au long cours. Les posologies de corticothérapie locale très forte (propionate de clobétasol) que nous utilisons en traitement de la pemphigoïde bulleuse peuvent équivaloir, par passage transcutané, à une corticothérapie orale faible dose.

Le rituximab, biothérapie anti-CD20 ciblant le lymphocyte B, tient une place à part dans cette liste d'IS. Utilisé en première intention dans le pemphigus, il diminue fortement la réponse humorale, et ce pendant un temps prolongé [7]. Des recommandations vaccinales particulières le concernent (*tableau I*).

Par exemple, une diminution de la réponse vaccinale aux vaccins anti-

grippaux a été montrée sous méthotrexate, tant en matière de défaut d'élévation des anticorps protecteurs que de durabilité de cette réponse humorale. Et une seconde dose vaccinale de vaccin antigrippal ou anti-hépatite A améliore la réponse vaccinale chez les patients traités par méthotrexate [8-9].

Les données concernant l'efficacité vaccinale sous biothérapies du psoriasis sont contrastées. Les anti-TNF sont quasiment les seuls biologiques pour lesquels des données larges d'efficacité vaccinale sont disponibles. Aucune donnée n'est disponible pour des biothérapies telles que l'anti-IL17 brodalumab et la classe plus récente des anti-IL23. L'ustekinumab a été peu étudié [10]. Peu de données existent concernant les deux autres biologiques anti-IL17 que sont l'ixekizumab et le secukinumab [11-12].

Une diminution de la réponse vaccinale est parfois observée dans certaines études tandis que d'autres ne montrent pas d'effet du biologique sur la réponse anticorps. Des différences existent selon la pathologie (pathologies articulaires inflammatoires, psoriasis ou MICI), selon le vaccin (grippe, hépatite A, hépatite B, tétanos) et selon le biologique. Il est donc difficile, après lecture de toutes les études, de tirer une conclusion claire et tranchée.

Même si les études sont parfois discordantes, l'efficacité de la réponse vaccinale est globalement bonne sous anti-TNF. La majorité des études vont dans ce sens. Les autres biothérapies du psoriasis et du rhumatisme psoriasique ne semblent pas affecter la réponse vaccinale [13].

Existe-t-il des données concernant l'efficacité de la réponse humorale au SARS-CoV-2 sous immunosuppresseurs ?

L'étude la plus intéressante a été menée en Grande-Bretagne entre septembre et décembre 2020 et s'est intéressée

Revue générale

Recommandations des sociétés savantes concernant la vaccination anti-SARS-CoV-2 chez les patients atteints de pathologies inflammatoires chroniques (mise à jour au 15 avril 2021)		
Dermatologie	Société française de dermatologie (SFD), Groupe psoriasis, urticaire chronique (GUS), Groupe de recherche sur l'eczéma atopique (GREAT)	● Recommandation à tous les patients atteints de DA, qu'ils soient sous topique ou systémique, de se faire vacciner. ● Absence de risque prouvé que la vaccination entraîne une poussée de DIC. ● Le terrain atopique, l'hypersensibilité à des allergènes environnementaux, alimentaires ou de contact ne sont pas des contre-indications à la vaccination (seules sont concernées les hypersensibilités à une première dose de vaccin, aux excipients propylène-glycol ou polysorbate 80). ● La vaccination doit être envisagée avant le début du traitement IS si possible. ● Tout traitement IS en cours ne doit pas être interrompu pendant la vaccination du fait d'un risque de rechute ou de poussée de la maladie.
Dermatologie	European Task Force On Atopic Dermatitis (ETFAD) [21]	● Absence de risque prouvé que la vaccination entraîne une poussée de DA (réponse vaccinale Th1 et/ou Th2 médiée). ● Les IS conventionnels ainsi que les inhibiteurs de JAK sont susceptibles d'atténuer la réponse vaccinale mais ce n'est pas le cas du dupilumab. ● Discuter la possibilité d'interrompre momentanément l'IS après la vaccination : arrêt 1 semaine post-vaccination pour les anti-JAK et la ciclosporine, arrêt 2 semaines post-vaccination du méthotrexate pour favoriser la réponse vaccinale. ● Parallèlement, l'utilisation de la plus petite dose d'IS doit être recherchée : ciclosporine 2,5 mg/kg/j et méthotrexate 7,5 mg/semaine. ● Un contrôle de la sérologie post-vaccinale peut être discuté si le succès de la vaccination s'avère de haute importance (sujets à risque de forme grave).
Dermatologie	National Psoriasis Foundation (NPF, États-Unis) [22]	Vaccination recommandée aux patients atteints de psoriasis sans interrompre l'IS.
Dermatologie	Centre de référence des maladies bulleuses toxiques et toxidermies graves (TOXIBUL)	● L'immunosuppression au moment de la vaccination doit être aussi faible que possible de façon à augmenter les chances d'efficacité du vaccin. Cependant, si un traitement immunosuppresseur est en cours, il ne doit pas être interrompu car cela risquerait d'entraîner une rechute ou une poussée de la maladie. ● Chez les patients devant être traités par rituximab, la vaccination doit être envisagée avant le début du traitement dans la mesure du possible. Dans les autres cas, il est préférable d'attendre 4 à 6 mois après la dernière perfusion de rituximab.
Rhumatologie	Société française de rhumatologie (SFR)	● Ne pas diminuer la dose des IS ou interrompre l'IS même si la réponse vaccinale en serait améliorée. ● En plus de ceux ayant les facteurs de risque classiques, les patients sous corticoïdes > 10 mg, azathioprine, mycophénolate mofétil et rituximab, en raison de formes potentielles plus graves de la COVID, doivent bénéficier en priorité de la vaccination.
Rhumatologie	EULAR	● Vaccination préférable à un moment de bon contrôle de la pathologie ("quiet phase"). ● Si possible vacciner avant l'initiation d'un traitement IS. ● Ne pas diminuer la dose des IS ou interrompre l'IS même si la réponse vaccinale en serait améliorée.
Gastroentérologie	Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE) – GETAID – FFCD – AFEF	Ne pas diminuer la dose des IS ou interrompre l'IS même si la réponse vaccinale en serait améliorée.
Infectiologie	Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)	● Dans le contexte d'une circulation virale importante, les patients atteints de maladie inflammatoire active pourraient être plus à risque de forme grave. ● Il est préférable de ne pas repousser l'accès à la vaccination d'un patient éligible. ● L'IS le plus problématique pour la réponse vaccinale est le rituximab : il est recommandé de ne pas y recourir si des alternatives thérapeutiques existent, de décaler si possible son initiation en hâtant l'accès au vaccin, de vacciner sans attendre les patients déjà sous traitement.

Tableau I.

à la séroprévalence après infection à COVID-19 chez près de 7 000 patients atteints de colites inflammatoires (MICI) traitées soit par infliximab, soit par vedolizumab [14]. Le vedolizumab est une biothérapie des MICI de type anti-intégrine qui n'a pas d'impact sur

les réponses vaccinales. Cette large étude multicentrique a montré une réponse sérologique atténuée post-infection COVID uniquement dans le groupe infliximab, et ce d'autant que les patients recevaient un autre IS en association (méthotrexate ou azathioprine).

Néanmoins, un même taux d'infection prouvé à COVID a été observé dans les deux groupes. Les auteurs estiment que la moindre vigueur de l'immunité humorale pourrait accroître la durée de portage nasopharyngé et exposer les patients à de potentielles réinfections.

POINTS FORTS

- Tous les immunosuppresseurs sont susceptibles, par la réduction de l'activité lymphocytaire B qu'ils induisent, de diminuer la réponse vaccinale.
- Les données d'efficacité des vaccins anti-COVID chez les patients sous immunosuppresseurs sont très pauvres.
- Tout immunomodulateur n'est pas un immunosuppresseur. Les médicaments immunomodulateurs sans impact sur l'immunité anti-infectieuse et/ou dont le mode d'action n'affecte pas la réponse humorale ne doivent pas être considérés comme susceptibles de diminuer l'efficacité vaccinale : anti-IL4-IL13 dupilumab, anti-IgE omalizumab et aprémilast.
- Les molécules pouvant affecter en premier lieu la réponse vaccinale sont : rituximab, ciclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofétil et inhibiteurs de JAK ainsi que la corticothérapie générale au long cours. Il est probable que les biothérapies diminuent peu ou pas la réponse vaccinale.

Existe-t-il des données concernant l'efficacité des vaccins anti-SARS-CoV-2 sous immunosuppresseurs ?

Les patients sous IS ont été exclus des études randomisées de phase III qui ont permis d'établir et de mesurer le degré de protection vaccinale des trois principaux vaccins sur le marché. Nous ne pouvons donc nous reposer que sur des données de vie réelle *a posteriori*.

Mais alors que plus de 100 millions d'Américains du Nord et plus de 30 millions de Britanniques ont été vaccinés – et donc probablement des dizaines de milliers de patients sous IS – ces données tardent à émerger dans la littérature.

Les larges données israéliennes en vie réelle ne nous apportent pas d'avantage d'informations. Il serait pourtant précieux de connaître le profil des patients infectés malgré la vaccination et ainsi de mieux apprécier les facteurs de risque d'échec de la vaccination (âge, prise d'IS?).

Des registres incluant les patients atteints de DIC sous IS ou dans d'autres spécialités commencent à être montés. Ainsi, le Groupe de recherche sur le psoriasis (GRPSO) s'associe à l'initiative de l'EULAR (EULAR-COVAX) pour fonder un registre de patients vaccinés et étudier ainsi à la fois la tolérance et l'efficacité des vaccins anti-COVID (<https://grpso.org/actualite/73>).

Une étude a montré un bon taux de séroconversion chez 3/4 (74 %) des 123 patients atteints de pathologies rhumatologiques inflammatoires sous IS variés 22 jours en moyenne après une seule dose de vaccin à ARNm [15]. Seuls le rituximab et le mycophénolate mofétil semblaient diminuer cette réponse humorale mais pas le méthotrexate ou les anti-TNF.

D'autres petites études similaires confirment ces résultats et observent une excellente tolérance de cette technique vaccinale à ARNm [16].

Faut-il modifier nos protocoles de vaccination anti-SARS-CoV-2 chez les patients atteints de DIC sous immunosuppresseurs ?

En l'absence de données claires sur l'impact des différents IS sur la réponse vaccinale anti-COVID, il est délicat d'émettre des recommandations [17-19].

Si la réponse vaccinale est globalement diminuée sous IS, une réponse adéquate est observée lorsque les vaccins sont administrés soit avant initiation de traitement, soit en organisant une fenêtre d'interruption thérapeutique. Une amélioration de la réponse vaccinale a ainsi pu être démontrée chez les patients rhumatologiques avec interruption de 15 jours du méthotrexate [20].

Plusieurs stratégies peuvent ainsi être théoriquement mises en œuvre pour optimiser l'efficacité vaccinale :

- retarder autant que faire se peut l'initiation d'un IS et hâter la vaccination ;
- interrompre momentanément un IS durant la vaccination et/ou chercher à utiliser la plus petite dose de ces IS durant la période vaccinale ; limiter si possible la dose de corticothérapie générale en dessous de 10 mg avant administration du vaccin ;
- discuter, selon le profil de risque d'infection sévère à COVID-19, le contrôle du titre d'anticorps après vaccination ;
- discuter une troisième dose vaccinale pour maintenir un titre protecteur (comme cela est actuellement proposé chez les patients dialysés et greffés rénaux).

Comme indiqué dans le **tableau I**, toutes ces stratégies sont sur la table mais la majorité des groupes d'experts et sociétés savantes recommandent une position simple : ne pas interrompre les IS durant la vaccination. Cela ne serait d'ailleurs envisageable que pour les IS conventionnels oraux à demi-vie courte. Il paraît en effet impossible de déterminer la bonne fenêtre de vaccination pour des IS à demi-vie très longue comme les biothé-

Revue générale

rapies du psoriasis administrées tous les mois ou même trimestres. Seule l'European Task Force On Atopic Dermatitis (ETFAD) est plus proactive et propose de discuter l'interruption du méthotrexate pendant 15 jours après la vaccination, celle de la ciclosporine et des inhibiteurs de JAK pendant 1 semaine après la vaccination qu'il s'agisse de la première ou de la deuxième dose.

Existe-t-il des recommandations officielles des autorités de santé ?

Conformément à l'avis du 6 avril 2021 du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale, l'injection d'une troisième dose de vaccin à ARNm est nécessaire pour les personnes sévèrement immunodéprimées (transplantés d'organes solides, transplantés récents de moelle osseuse, patients dialysés, patients atteints de maladies auto-immunes sous traitement immunosuppresseur fort de type anti-CD20 ou anti-métabolites). Cette recommandation concerne donc le rituximab, les anti-métabolites tels que azathioprine et mycophénolate mofétil mais n'inclut pas le méthotrexate. Cette troisième injection doit intervenir 4 semaines au moins après la deuxième dose, ou dès que possible pour les personnes qui auraient déjà dépassé ce délai.

Des recommandations seront ultérieurement émises concernant la nécessité d'une troisième dose pour les insuffisants rénaux chroniques non dialysés, les patients atteints de cancers et les patients atteints de maladies auto-immunes sous d'autres traitements IS.

BIBLIOGRAPHIE

- SALEMI S, D'AMELIO R. Could autoimmunity be induced by vaccination? *Int Rev Immunol*, 2010;29:247-269.
- VELIKOVA, GEORGIEV T. SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis. *Rheumatol Int*, 2021;41:509-518.
- AGARWAL N, OLLINGTON K, KANESHIRO M *et al.* Are immunosuppressive medications associated with decreased responses to routine immunizations? A systematic review. *Vaccine*, 2012;30:1413-1424.
- FRIDMANN MA, WINTHROP KL. Vaccines and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Practical Implications for the Rheumatologist. *Rheum Dis Clin North Am*, 2017;47:1-13.
- ARNOLD J, WINTHROP K, EMERY P. COVID-19 vaccination and antirheumatic therapy. *Rheumatology* (Oxford), 2021; keab223.
- BLAUVELT A, SIMPSON EL, TYRING SK *et al.* Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80:158-167.e1.
- WALDMAN RA, CREED M, SHARP K *et al.* Toward a COVID-19 vaccine strategy for patients with pemphigus on rituximab. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:e197-198.
- SOY M, KESER G, ATAGUNDUZ P *et al.* A practical approach for vaccinations including COVID-19 in autoimmune/ autoinflammatory rheumatic diseases: a non-systematic review. *Clin Rheumatol*, 2021;1-13.
- JESSICA CHANG TY, POPE JE. How COVID-19 affects patients receiving anticytokine and JAK inhibitors in rheumatology and dermatology. *Immunotherapy*, 2020;12:1115-1119.
- BRODMERKEL C, WADMAN E, LANGLEY RG *et al.* Immune response to pneumococcus and tetanus toxoid in patients with moderate-to-severe psoriasis following long-term ustekinumab use. *J Drugs Dermatol*, 2013;12:1122-1129.
- GOMEZ E, BISHOP JL, JACKSON K *et al.* Response to Tetanus and Pneumococcal Vaccination Following Administration of Ixekizumab in Healthy Participants. *BioDrugs*, 2017;31:545-554.
- FURER V, ZISMAN D, KAUFMAN I *et al.* Immunogenicity and safety of vaccination against seasonal influenza vaccine in patients with psoriatic arthritis treated with secukinumab. *Vaccine*, 2020;38:847-851.
- SUBESINGHE S, BECHMAN K, RUTHERFORD A *et al.* A Systematic Review and Metaanalysis of Antirheumatic Drugs and Vaccine Immunogenicity in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*, 2018;45:733-744.
- KENNEDY NA, GOODHAND JR, BEWSHEA C *et al.* Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. *Gut*, 2021;70:865-875.
- BOYARSKY B, RUDDY JA, CONNOLLY CM *et al.* Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*, 2021. [Epub ahead of print]
- GEISEN U, BERNER DK, TRAN F *et al.* Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis*, 2021. [Epub ahead of print]
- PAPP KA, HARAOUI B, KUMAR D *et al.* Vaccination guidelines for patients with immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies. *J Cutan Med Surg*, 2019;23:50-74.
- GRESHAM L, MARZARIO B, DUTZ J *et al.* An Evidence-Based Guide to SARS-CoV-2 Vaccination of Patients on Immunotherapies in Dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 2021;S0190-9622(21)00196-1.
- ZAHEDI NIAKI O, ANADKAT MJ, CHEN ST *et al.* Navigating immunosuppression in a pandemic: a guide for the dermatologist from the COVID Task Force of the Medical Dermatology Society and Society of Dermatology Hospitalists. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1150-1159.
- PARK JK, LEE YJ, SHIN K *et al.* Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:898-904.
- THYSSEN JP, VESTERGAARD C, BARBAROT S *et al.* European Task Force on Atopic Dermatitis: position on vaccination of adult patients with atopic dermatitis against COVID-19 (SARS-CoV-2) being treated with systemic medication and biologics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:e308-e311.
- GELFAND J, ARMSTRONG AW, BELL S *et al.* National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force guidance for management of psoriatic disease during the pandemic: Version 2-Advances in psoriatic disease management, COVID-19 vaccines, and COVID-19 treatments. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1254-1268.

L'auteur a déclaré avoir des liens d'intérêt avec les laboratoires suivants: Janssen, Sanofi, AbbVie, Lilly, Leo Pharma, Novartis.

■ Revues générales

Verneuil et antibiothérapie : y a-t-il du nouveau ?

RÉSUMÉ : La maladie de Verneuil ou hidradénite suppurée (HS) n'est pas une maladie à proprement parler infectieuse mais la prolifération bactérienne joue un rôle certain dans l'entretien des lésions inflammatoires et la prescription d'un traitement antibiotique est souvent proposée en première intention. Aucune étude concernant l'évaluation de l'efficacité des traitements antibiotiques au cours de l'HS n'est de fort niveau de preuve. Les antibiotiques systémiques restent largement utilisés dans l'HS en cas de poussée aiguë, de prophylaxie secondaire ou en périopératoire. Le traitement antibiotique en prophylaxie secondaire est fonction de la sévérité de la maladie selon le stade de Hurley et du nombre de poussées annuelles. Le traitement des formes sévères d'HS (Hurley III) repose d'emblée sur une stratégie multidisciplinaire médico-chirurgicale, les traitements antibiotiques n'ayant qu'un effet suspensif.



C. GIRARD
Service de Dermatologie,
Hopital Saint-Éloi, MONTPELLIER.

La maladie de Verneuil ou hidradénite 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 ano-génitale. Malgré sa prévalence relativement élevée, estimée entre 1 et 4 % de la population, elle reste volontiers sous-diagnostiquée. Même si de nouvelles pistes thérapeutiques voient le jour, elle demeure un véritable challenge thérapeutique.

En l'absence de traitement curatif, les objectifs du traitement sont de réduire la fréquence et la sévérité des poussées, de faire disparaître ou d'atténuer les symptômes (douleur, abcès, suppuration) et d'améliorer la qualité de vie. De nombreux traitements de l'HS utilisés en pratique courante n'ont pas été évalués par des essais cliniques randomisés.

Même si l'HS n'est pas une maladie à proprement parler infectieuse, la proli-

fération bactérienne joue un rôle certain dans l'entretien des lésions inflammatoires et la prescription d'un traitement antibiotique est souvent proposée en première intention dans l'ensemble des recommandations.

Faut-il faire des prélèvements bactériologiques au cours de l'hidradénite suppurée ?

La microbiologie des lésions de la maladie de Verneuil varie selon le stade lésionnel : certains germes de la flore cutanée pour les lésions de grade I de Hurley (*Staphylococcus lugdunensis*, *Cutibacterium spp.*) ou germes anaérobies, et des flores anaérobies complexes pour les lésions de grade II et III de Hurley (**tableau I**) [1, 2]. Le traitement antibiotique de l'HS est probabiliste et ne nécessite pas la réalisation de prélèvements bactériologiques locaux ou d'hémocultures. Par contre, en cas de fièvre, ce qui est inhabituel dans l'HS, la réalisation de prélèvements microbiologiques locaux et d'hémocultures est recomman-

Revue générale

Outil de mesure	Grade de sévérité	Niveaux de gravité
Hurley – Réalisé par le médecin – Score statique	I-III (plus grave)	– Grade I : abcès unique ou multiples sans fistules ni processus cicatriciel fibreux. – Grade II : abcès récidivants avec formation de fistules et de cicatrices hypertrophiques. Lésion unique ou lésions multiples, séparées les unes des autres. – Grade III : atteinte diffuse ou quasi diffuse, ou fistules interconnectées et abcès sur toute l'étendue de la zone atteinte.

Tableau I : Stades de Hurley dans la maladie de Verneuil.

dée pour rechercher des germes responsables d'infections invasives.

Y a-t-il une place pour les antibiotiques locaux ?

La clindamycine topique au cours de l'HS a été évaluée dans deux essais randomisés de faible niveau de preuve. Le premier essai ancien [3] a démontré une supériorité de la lotion clindamycine 1 % par rapport au placebo sur la réduction du nombre de lésions cutanées et sur la satisfaction des patients. Le second essai [4] évaluait l'efficacité de la clindamycine 1 % *versus* la tétracycline 500 mg x 2/j sans différence significative entre les deux traitements.

Plusieurs autres antibiotiques topiques ont été proposés à travers des séries de cas ou des opinions d'experts sans niveau de preuve suffisant. Le groupe de travail de la Société Française de Dermatologie (SFD) ("Recommandations de bonnes pratiques de la prise en charge de l'HS") a estimé que le niveau de preuve était insuffisant pour pouvoir recommander les antibiotiques topiques devant le risque d'émergence de résistance bactérienne.

Les antibiotiques systémiques

Aucune étude concernant l'évaluation de l'efficacité des traitements antibiotiques au cours de l'HS n'est de fort niveau de preuve, aucune n'a fait l'objet d'un essai thérapeutique randomisé, en dehors d'une étude ancienne cycline orale *versus* clindamycine topique. Par ailleurs, les données publiées au cours des études observationnelles utilisant

les antibiotiques concernent essentiellement des patients atteints de forme sévère et ancienne d'HS (stades de Hurley II et III depuis plus de 10 ans) non représentatifs de la population générale d'HS. Malgré l'absence d'études cliniques solides validant leur indication, les antibiotiques systémiques restent largement utilisés dans l'HS au cours de trois indications potentielles : en cas de poussée aiguë, en cas de prophylaxie secondaire ou en périopératoire.

Utilisation des antibiotiques en cas de poussée aiguë

Dès le début des symptômes évoquant une poussée aiguë de la maladie de Verneuil (douleur, érythème avec ou sans suppuration), il est recommandé d'utiliser un traitement antibiotique pendant 7 jours. Peuvent être proposés l'amoxicilline-acide clavulanique 50 mg/kg/j (3 x 1 g/j ; maximum 4,5 g/j) ou la pristinaamycine 3 g/j en 3 prises ("Recommandations de bonnes pratiques de la prise en charge de l'HS", SFD 2019).

Utilisation des antibiotiques en prophylaxie secondaire

1. Quelles sont les données disponibles sur l'utilisation des antibiotiques au cours de l'hydradénite suppurée ?

● Cyclines

Bien que largement utilisées en routine, elles n'ont jamais été évaluées *versus* placebo dans cette indication. Une seule étude prospective contrôlée en double

aveugle sur 46 patients atteints d'HS Hurley I ou II comparait l'efficacité des tétracyclines à la posologie de 1 g/j et de la dalacine topique appliquées sur les zones atteintes 2 fois par jour pendant 3 mois [4]. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux traitements sur le PGA et l'évaluation de l'amélioration par le patient [108]. Les cyclines (doxycycline 100 mg/j ou lymécycline 300 mg/j, double dose si poids > 80 kg) restent néanmoins préconisées en première intention en traitement prophylactique chez les patients Hurley I ou II présentant plus de 4 poussées/an.

● Association rifampicine-dalacine

Deux séries rétrospectives [5, 6] et deux séries prospectives [7, 8] ont été rapportées avec cette association antibiotique avec des échelles d'évaluation différentes. Ces études ne tenaient pas compte de la sévérité clinique initiale de la maladie. L'ensemble des études concluait à une amélioration des lésions ou de la maladie sous cette association antibiotique après 10 à 12 semaines de traitement. Il n'y avait pas de groupe comparateur. Une seule étude rapportait un suivi à 1 an avec 2/3 des 73 % de patients initialement améliorés récidivant dans un délai moyen de 4,2 mois [8].

Par ailleurs, le rôle d'inducteur enzymatique de la rifampicine est établi et la diminution de la concentration sanguine de clindamycine chez des patients recevant l'association rifampicine-clindamycine a été démontrée.

Enfin, les posologies utilisées (1/3 de la posologie recommandée de la clindamycine et la moitié pour la rifampicine) ne

sont pas celles utilisées dans les pathologies infectieuses. L'association rifampicine/clindamycine pourrait donc poser des problèmes d'émergence de résistance aux deux molécules. La nécessité d'une prise à jeun de la rifampicine, peu connue des praticiens, est peu réalisée en pratique.

Compte tenu d'études observationnelles publiées en nombre plus important que pour les autres antibiothérapies, l'association rifampicine 600 mg/j + clindamycine 600 mg/j reste proposée dans plusieurs avis d'experts et recommandations (américaines, européennes...) [9, 10]. Elle n'a par contre pas été retenue dans les recommandations françaises de la SFD en 2019 afin de préserver la sensibilité du bacille de Koch (BK) à la rifampicine. En effet, l'induction enzymatique de la rifampicine entraîne un effondrement des taux sériques de la clindamycine en 10-15 jours, et ce quelle que soit la posologie utilisée, conduisant à se retrouver en monothérapie par rifampicine et facilitant le risque d'émergence de résistance.

● Association ofloxacin 400 mg-clindamycine 600 mg

Une étude rétrospective sur 65 patients a rapporté l'efficacité de l'association ofloxacin 400 mg/j + clindamycine 600 mg par jour [11]. Le critère principal d'évaluation était l'amélioration du nombre de poussées, noté chez 58 % des patients. Le temps de traitement était très variable d'un patient à l'autre (1 à 20 mois), rendant complexe l'interprétation des résultats. Aucune donnée de suivi n'était disponible et il n'y avait pas de groupe comparateur. Les effets secondaires sont rapportés chez 27 % des patients, mais 17 % des patients ont été contraints d'arrêter le traitement sans précision des auteurs.

Dans la lettre de l'ANSM destinée aux professionnels de santé (novembre 2018), est indiquée une augmentation du risque

de survenue d'anévrisme et de dissections aortiques après traitement par des fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, fluméquine et ofloxacine) à partir de données d'études épidémiologiques et d'études non cliniques. Compte tenu du risque cardiovasculaire et écologique, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une réévaluation du rapport bénéfice/risque et après prise en compte des alternatives thérapeutiques [12].

Pour cette raison, les recommandations françaises de la SFD préconisent l'utilisation de l'association lévofloxacine + clindamycine en traitement d'attaque court (maximum 15 à 21 jours) chez des patients au moins Hurley II en cas d'échec des cyclines. La lévofloxacine est proposée par le groupe de travail à la

POINTS FORTS

- Même si l'HS n'est pas une maladie à proprement parler infectieuse, la prolifération bactérienne joue un rôle certain dans l'entretien des lésions inflammatoires et la prescription d'un traitement antibiotique est souvent proposée en première intention.
- Le traitement antibiotique de l'HS est probabiliste et ne nécessite pas la réalisation de prélèvements bactériologiques locaux ou d'hémocultures, sauf en cas de fièvre ou de symptômes infectieux généraux.
- Aucune étude concernant l'évaluation de l'efficacité des traitements antibiotiques au cours de l'HS n'est de fort niveau de preuve.
- Le niveau de preuve est insuffisant pour pouvoir recommander les antibiotiques topiques devant le risque d'émergence de résistance bactérienne.
- L'utilisation des traitements antibiotiques est conditionnée par le stade de Hurley et le nombre de poussées inflammatoires par an.
- L'utilisation des antibiotiques à large spectre doit être réservée à des périodes courtes afin d'éviter le risque d'émergence de résistance bactérienne.
- Le traitement des formes sévères d'HS impose une approche d'emblée pluridisciplinaire à la fois médicale et chirurgicale.

place de l'ofloxacine devant son spectre élargi sur les cocci Gram + et son action sur certaines bactéries anaérobies. Il convient de ne pas utiliser les fluoroquinolones en monothérapie en raison de l'inoculum bactérien important et du risque rapide de sélection des mutants résistants. L'utilisation de la clindamycine à des posologies antibactériennes (600 mg x 3/j) est préconisée

● Association rifampicine-moxifloxacine-métronidazole

Une étude rétrospective française a rapporté l'efficacité d'une stratégie de traitement basée sur l'association rifampicine 10 mg/kg/j (à jeun le matin), moxifloxacine 400 mg/j et métronidazole 500 mg x 3/j chez des patients ayant une maladie active chronique [13]. Le critère principal d'évaluation était la rémission complète,

Revue générale

définie par l'absence de lésions cliniquement inflammatoires observées à deux consultations à 6 semaines d'intervalle au cours du suivi. Un traitement oral de 12 semaines était prescrit d'emblée chez les patients présentant uniquement des lésions grade I de Hurley : 6 semaines de trithérapie, puis 6 semaines de bithérapie sans métronidazole (rifampicine + moxifloxacine) pour prévenir la survenue de neuropathies périphériques.

Chez les patients présentant des lésions de grade II ou III de Hurley, cette stratégie thérapeutique était précédée d'un traitement d'induction pour réduire l'inoculum bactérien par ceftriaxone 1 g IV ou IM et métronidazole (1 500 mg/j) pendant 15 jours. Au bout de ce traitement, les patients en rémission complète (absence de signe inflammatoire dans toutes les lésions) recevaient alors en prophylaxie secondaire du triméthoprime-sulfaméthoxazole (400 mg/80 mg) ou de la doxycycline (100 mg) en cas de contre-indication. En cas de rechute après arrêt du métronidazole, le traitement d'attaque était repris.

Cette stratégie de traitement semblait efficace chez les patients de grade I et II (6/6 et 8/10 rémissions complètes respectivement) mais peu efficace chez les patients en grade III (2/12 rémissions complètes). Les patients présentaient fréquemment des effets secondaires, principalement des troubles digestifs (64 %), des candidoses vaginales (35 % des femmes) et des douleurs tendineuses (4/30 patients), ces dernières imposant l'arrêt de la moxifloxacine, remplacée par de la pristinaamycine. Aucune donnée de suivi n'était disponible.

● **Traitement d'attaque injectable par ertapénème 1 g/j à domicile pendant 6 semaines puis relais oral par l'association rifampicine-moxifloxacine-métronidazole**

Une seule étude réalisée par la même équipe française [14] a évalué l'ertapénème comme traitement de l'HS. Le

traitement d'attaque par ertapénème permettait d'obtenir une rémission clinique à 6 semaines de 67 % des lésions de grade I de Hurley (29/43), 26 % des lésions de grade II (13/50) et aucune lésion de grade III (0/40). Le score de Sartorius moyen était de 49,5 (28-62) avant traitement, contre 19 (12-28) à 6 semaines du début du traitement. Aucune donnée de suivi n'était disponible.

● **Comment utiliser les antibiotiques en pratique en prophylaxie secondaire au cours de la maladie de Verneuil ?**

Le traitement antibiotique prophylactique des récurrences de la maladie de Verneuil est conditionné par le stade de Hurley et le nombre de poussées par an (**fig. 1 à 3, tableau II**).

>>> Pour les patients grade de Hurley I qui font moins de 4 poussées par an, aucun traitement prophylactique n'est recommandé.

>>> Pour les patients grade de Hurley I qui font au moins 4 poussées par an, un traitement prophylactique par cyclines, doxycycline 100 mg/j ou lymécycline 300 mg (double dose pour les patients > 80 kg) peut être proposé. En cas d'échec ou de contre-indication, la prescription de cotrimoxazole 800/160 mg/j peut être proposée (double dose si poids > 80 kg). La réévaluation de l'efficacité du traitement s'effectuera à 6 mois.

>>> Pour les patients grade de Hurley II et III : le traitement des formes sévères de maladie de Verneuil repose sur une stratégie multidisciplinaire médico-chirurgicale, les traitements antibiotiques n'ayant qu'un effet suspensif. Pour un patient présentant des lésions Hurley II, la même stratégie que les stades Hurley I peut être proposée en première intention. En cas d'échec, un traitement d'attaque par ceftriaxone 1 (< 60 kg) à 2 (> 60 kg) g/j IV ou IM plus métronidazole PO (3 x 500 mg/j) pendant 21 jours ou lévofloxacine (500 mg,



Fig. 1 : HS Hurley I : abcès unique ou multiples sans fistules ni processus cicatriciel fibreux.



Fig. 2 : HS Hurley II : abcès récidivants avec formation de fistules et de cicatrices hypertrophiques. Lésion unique ou lésions multiples séparées les unes des autres.



Fig. 3 : HS Hurley III : atteinte diffuse ou quasi diffuse ou fistules interconnectées et abcès sur toute l'étendue de la zone atteinte.

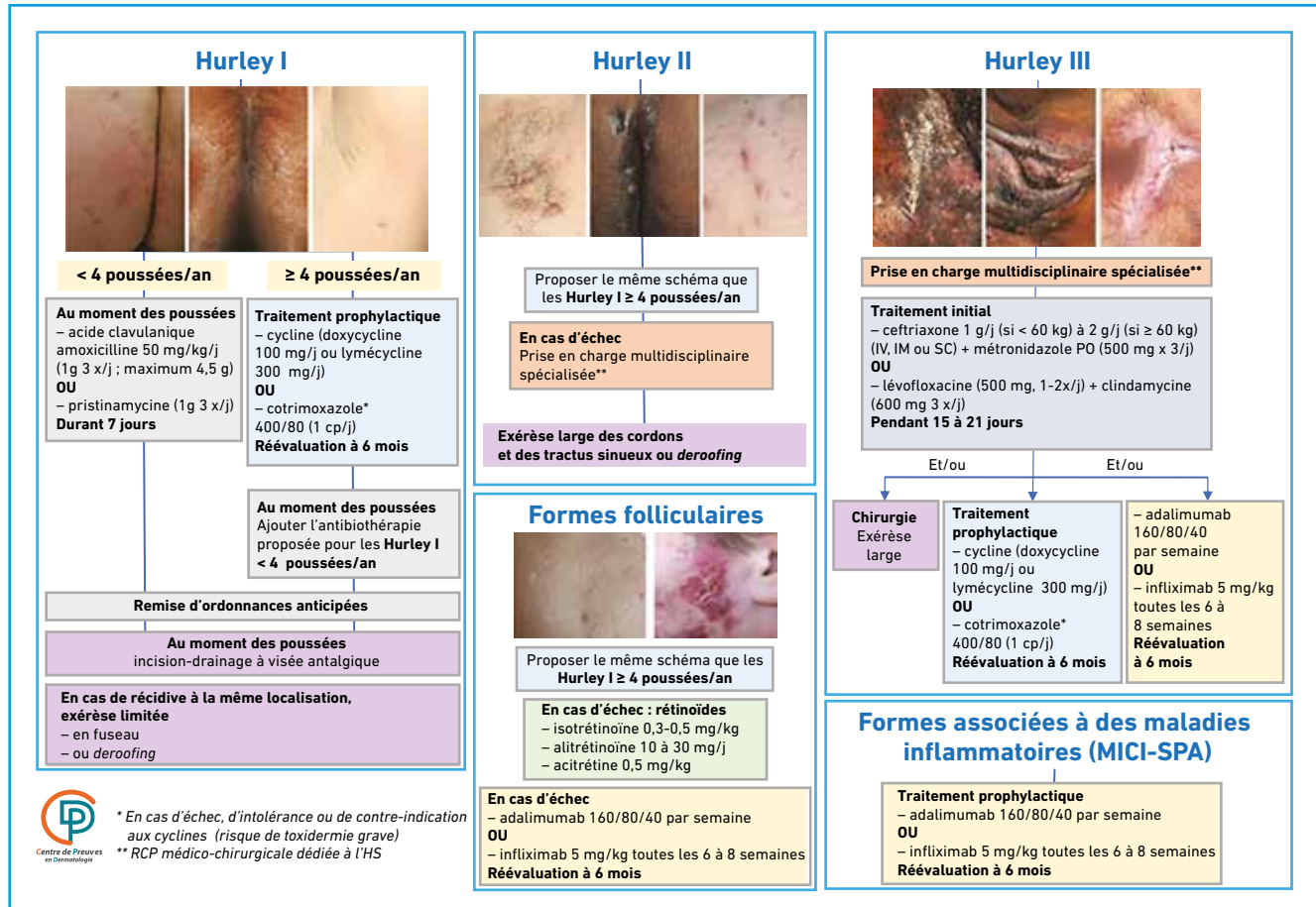


Tableau II : Algorithme de prise en charge de la maladie de Verneuil selon le stade de Hurley (d'après le groupe de travail de la SFD, "Recommandations de bonne pratique de la prise en charge de l'HS"). MCI: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; SPA: spondylarthrite ankylosante.

1 à 2 fois/j) + clindamycine (3 x 600 mg/j) pendant 15 à 21 jours sera proposé, suivi d'un traitement d'entretien par cyclines ou cotrimoxazole. Ce traitement d'attaque suivi d'un traitement d'entretien sera d'emblée proposé chez les patients grade de Hurley III.

● Antibiothérapie préopératoire

Aucune étude clinique n'a évalué l'intérêt d'une antibiothérapie préopératoire.

■ Conclusion

Malgré l'absence d'études de fort niveau de preuve évaluant l'efficacité des antibiotiques, ceux-ci restent aujourd'hui largement utilisés au cours de la mala-

die de Verneuil, tant en traitement des poussées aiguës qu'en prophylaxie secondaire des récurrences. L'utilisation des antibiotiques à large spectre doit cependant rester ponctuelle, en traitement d'attaque court (15 à 21 jours maximum) en raison du risque d'émergence bactérienne.

BIBLIOGRAPHIE

1. GUET-REVILLET H, COIGNARD-BIEHLER H, JAIS JP *et al.* Bacterial pathogens associated with hidradenitis suppurativa, France. *Emerging Infect Dis*, 2014;20: 1990-1998.
2. GUET-REVILLET H, JAIS JP, UNGEHEUER MN *et al.* The Microbiological Landscape of Anaerobic Infections in Hidradenitis

Suppurativa: A Prospective Meta-genomic Study. *Clin Infect Dis*, 2017; 65:282-291.

3. CLEMMENSEN OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol*, 1983;22:325-328.
4. JEMEC GB, WENDELBOE P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 1998;39:971-974.
5. GENER G, CANOUI-POITRINE F, REVUZ JE *et al.* Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology*, 2009;219:148-154.
6. VAN DER ZEE HH, BOER J, PRENS EP *et al.* The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patient with hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, 2009;219:143-147.
7. BETTOLI V, ZAULI S, BORCHI A *et al.* Oral clindamycin and rifampicin in the

Revue générale

- treatment of hidradenitis suppurativa-acne inversa: a prospective study on 23 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:125-126.
8. DESSINIOTI C, ZISIMOU C, TZANETAKOU V *et al*. Oral clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa: a prospective study and 1-year follow-up. *Clin Exp Dermatol*, 2016;41:852-857.
 9. ZOUBOULIS CC, DESAI N, EMTESTAM L *et al*. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:619-644.
 10. ALIKHAN A, SAYED C, ALAVI A *et al*. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:91-101.
 11. DELAUNAY J, VILLANI AP, GUILLEM P *et al*. Oral ofloxacin and clindamycin as an alternative to the classic rifampicin-clindamycin in hidradenitis suppurativa: retrospective analysis of 65 patients. *Br J Dermatol*, 2018;178:e15-e16.
 12. (<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Fluoroquinolones-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-de-survenue-d-anevrisme-et-de-dissection-aortique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>).
 13. JOIN-LAMBERT O, COIGNARD H, JAIS JP *et al*. Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, 2011;222:49-58.
 14. JOIN-LAMBERT O, COIGNARD-BIEHLER H, JAIS JP *et al*. Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients. *J Antimicrob Chemother*, 2016;71:513-520.

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

■ Revues générales

Évaluation du programme d'éducation thérapeutique de l'hôpital Saint-Joseph chez les patients atteints de psoriasis

RÉSUMÉ : Le psoriasis est une maladie chronique pouvant impacter négativement la qualité de vie des patients. La prévalence des comorbidités et la complexification récente de la stratégie thérapeutique impliquent une participation active du patient dans sa prise en charge, ainsi qu'un suivi multidisciplinaire. L'éducation thérapeutique du patient (ETP) peut apporter une réponse à ces nécessités. L'hôpital Saint-Joseph de Marseille propose un programme d'ETP pour les patients atteints de psoriasis modéré à sévère. Nous avons mené une enquête afin d'évaluer ce programme. Celle-ci nous a encouragé à le poursuivre et nous a permis de proposer des pistes dans son amélioration, par exemple à travers la création d'un format digital offrant une meilleure accessibilité et répondant aux contraintes actuelles liées à la pandémie COVID-19.



P. BERNIOLLES
Service de Dermatologie,
AP-HM, MARSEILLE.

■ L'éducation thérapeutique dans le psoriasis

La médecine actuelle fait face à des bouleversements dans l'abord des maladies chroniques, qui représentent aujourd'hui une grande partie des consultations. De nouvelles pratiques se mettent en place, notamment parce que ces maladies suggèrent de nombreux changements de comportement chez les patients.

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire fréquente (touchant 1 à 3 % de la population), chronique et systémique, pouvant avoir un impact non négligeable sur la qualité de vie et impliquant une adaptation du patient à sa pathologie [1]. Il peut être responsable d'un isolement et d'une grande souffrance psychologique du fait de son caractère récidivant, de ses conséquences sur la vie quotidienne des patients et de son retentissement potentiel sur toutes les dimensions de la vie (affective, familiale et professionnelle) [1-2]. La prévalence des comorbidités, notamment

cardiovasculaires [3], du diabète [4], de la dyslipidémie [5], de l'hypertension artérielle (HTA) [6] et des conduites addictives (consommation tabagique [7] et éthylique [8]) est élevée chez ces patients.

Celles-ci peuvent avoir un effet négatif sur la prise en charge, notamment sur le traitement et l'observance, mais également sur l'évolution de la maladie et le pronostic vital [9]. L'éducation thérapeutique du patient est une pratique complémentaire de la stratégie thérapeutique. Elle propose des pistes pour l'accompagnement de ces maladies chroniques en augmentant leurs connaissances sur leur pathologie et leur traitement, dans le but d'améliorer leur qualité de vie [10], parallèlement à l'obtention d'un meilleur contrôle de la maladie et de la prévention des complications qui peuvent en découler. Les progrès dans le domaine médical ont permis le développement de nombreux traitements du psoriasis, au prix d'une complexification de la stratégie thérapeutique.

Revue générale

La participation active des patients dans leur prise en charge est donc de plus en plus nécessaire. L'intérêt d'un programme d'éducation thérapeutique est également d'impliquer davantage le patient dans sa prise en charge afin qu'il devienne acteur de la décision thérapeutique qui le concerne. La Haute Autorité de santé (HAS) a publié en juin 2007 des recommandations et un guide s'adressant aux professionnels de santé concernant l'éducation thérapeutique du patient (ETP) [11]. Celle-ci a été validée dans la prise en charge de plusieurs maladies chroniques comme le diabète, l'asthme et les maladies cardiovasculaires, dont elle fait entièrement partie. En dermatologie, elle a montré son impact positif dans la prise en charge de la dermatite atopique [12, 13]. En 2011, des auteurs ont publié un référentiel d'élaboration d'ETP dans le psoriasis, pouvant servir de base de travail aux équipes désireuses de mettre en place un tel programme [14].

Le programme d'ETP de l'hôpital Saint-Joseph à Marseille

Le programme d'ETP de l'hôpital Saint-Joseph a été validé par l'ARS qui octroie un financement de 250 € par an et par patient. Il est autorisé pour un maximum de 10 patients. En général, 6 à 7 patients sont présents lors de chaque séance, accompagnés de deux professionnels de santé. Son coordonnateur est l'infirmière spécialisée en ETP.

Il s'adresse aux patients atteints de psoriasis modéré à sévère et débute par l'établissement d'un diagnostic éducatif par le biais d'un entretien avec l'infirmière, le support étant un questionnaire rempli avec le patient au cours de la discussion, ainsi qu'un questionnaire sur la qualité de vie au moment de l'entretien (DLQI).

Le programme se déroule ensuite en 3 ateliers espacés d'un mois :

>>> Le premier atelier est animé par le docteur Nathalie Quilès et par l'infirmière d'éducation thérapeutique Stéphanie Occhipinti : il est principalement centré sur la connaissance de la pathologie, de la prise en charge et du traitement. En début d'atelier, il est proposé aux patients d'écrire une lettre à leur maladie (fig. 1), qui sera lue et utilisée comme support lors du dernier atelier avec le psychologue pour aborder le vécu de la maladie.

>>> Le deuxième atelier est animé par la diététicienne et l'infirmière d'éducation thérapeutique. Il porte sur les comorbidités et les mesures hygiéno-diététiques. Des mises en situation sont proposées pour aborder les soins quotidiens. La patiente experte appartenant à l'association France Psoriasis est également présente : elle partage son expérience et donne des informations concernant l'association.

Ma lettre au pso...

Cher psoriasis,

Avant tout je tiens à te faire une confidence. Je t'avoue que quand on m'a demandé de t'écrire une lettre. j'ai bêtement ricané. Je ne sais pas franchement quoi te dire, sûrement parce que j'ai beaucoup de mal à imaginer le genre de personne que tu pourrais être. Une bestiole, teigneuse, poilue, avec de grandes dents peut-être... Mais bon admettons. De toute façon, après plus de 30 ans de cohabitation. il fallait bien que tous les deux nous ayons cette franche discussion un jour.

D'abord, c'est bizarre mais je ne t'en veux pas. Quand tu as jeté ton dévolu sur moi, je pense que je n'ai pas franchement compris ce qui m'arrivait. Juste qu'il ne fallait pas se gratter, barboter dans un bain de cade plusieurs fois par semaine et surtout aller à la plage "à cause de l'eau de mer et du soleil, ça te fait du bien" me disait ma mère. Et ça c'était plutôt chouette, en fait. D'ailleurs, que la famille, toute catastrophée par mes problèmes de peau. soit aux petits soins avec moi, ça ne me déplaisait pas non plus. Toi et moi, quelque part, on faisait la paire. Souviens-toi que je me suis aussi servie de ta présence pour expliquer à mes parents ou à ma tante qu'il ne fallait pas me contrarier, "sinon j'allais avoir des plaques". D'ailleurs, on en rigole tous encore aujourd'hui. Que ma mère me caresse la tête en me mettant du goudron jusqu'à il n'y a pas si longtemps, ça aussi c'est le côté cool de notre relation. En creusant un peu, je te remercierais même presque de ne pas m'avoir trop pourri la vie, surtout après avoir vu les photos atroces qui nous étaient projetées lors de cet atelier.

Tu as commencé par me faire de jolies taches roses sur le ventre. Pas grave, j'ai mis des maillots de bain une pièce. Puis sur les jambes, pour attirer le regard des garçons. Pas grave, j'ai mis des collants. Puis sur les coudes. Pas grave, l'hiver, j'ai mis des manches. Puis dans la tête. Pas grave, j'ai fait pousser mes cheveux et j'ai tenté les permanentes malgré la brûlure. Puis jusqu'à récemment sous les ongles, pas grave, vive le vernis...

C'est bien simple, si je ne devais pas trimballer mes flacons qui tâchent les draps, et cette mousse pour le cuir chevelu qui fout en l'air ma teinture à peine refaite chez le coiffeur. Je crois bien que je t'aurais presque oublié... Mais comme tu sais si bien te rappeler à mon bon souvenir, clarifions les fondements de notre relation. Oui, je tiens à te le signifier parce que je vois bien que tu n'as pas tout compris, dans tes tentatives désespérées de me fatiguer avec tes poussées qui démanagent, au point de me gratter jusqu'au sang avec un soulagement non dissimulé et malgré le regard désolé de mon cher et tendre. Alors je te le dis bien distinctement : que tu sois là finalement, je m'en fous. Je te le répète : je m'en tamponne, je m'en contrecarre. Jusqu'ici tu ne m'as pas empêché de faire ce que bon me semble et je compte bien que ça continue. Tiens-toi-le pour dit.

Voilà, je crois que c'est en substance ce que je voulais te raconter, désolée pour cet accès de colère mais parfois "nom de dieux" que tu m'agaces. Allez, on fait la paix. Mais tu comprendras que je ne t'embrasse pas. A très bientôt je sais.

Ta propriétaire

Fig. 1 : Lettre écrite à sa maladie par une patiente ayant participé au programme d'ETP de l'hôpital Saint-Joseph.



Fig. 2 : Exemple de cartes du jeu KaliPSO, jeu éducatif dont le principe est le suivant : chacun possède 2 fourreaux avec soit un choix de réponses entre "oui" et "non", soit un chiffre à élire entre 0 et 9. Une personne tire une des cartes de la pioche sur laquelle sont écrites plusieurs affirmations et choisit de lire à haute voix la phrase qui l'interpelle le plus. Tous les participants votent en fonction de ce qu'ils pensent de l'affirmation et doivent évaluer le nombre de personnes ayant répondu "oui" et le thème est abordé en groupe. Ce jeu permet de libérer la parole sur tous les sujets relatifs à la maladie (sexualité, vie sociale, activité physique).

>>> Lors du dernier atelier, l'infirmière est accompagnée du kinésithérapeute et du psychologue : c'est une séance centrée sur l'image de soi, la sexualité, l'activité physique et le rhumatisme psoriasique. À la fin du dernier atelier, le jeu KaliPSO (**fig. 2**) est proposé au patient dans le but d'évaluer les connaissances acquises lors des ateliers précédents. Il s'agit d'un jeu éducatif conçu par Nathalie Quilès et Stéphanie Occhipinti. Ce jeu permet de libérer la parole sur tous les sujets relatifs à la maladie (sexualité, vie sociale, activité physique). L'équipe médicale anime alors la discussion et échange avec les patients, afin de leur transmettre les bons réflexes et leur permettre d'aborder tous les sujets en lien avec leur pathologie et leur quotidien.

Évaluation et intérêt du programme d'ETP de l'hôpital Saint-Joseph chez les patients atteints de psoriasis

Nous avons mené une enquête au moyen d'un questionnaire téléphonique proposé aux patients atteints de psoriasis

ayant participé au programme d'ETP de l'hôpital Saint-Joseph à Marseille entre l'année 2013 et l'année 2019, afin d'évaluer le programme et son impact dans la prise en charge des patients au travers de leur ressenti. Parmi les 60 patients ayant participé au programme d'ETP depuis 2013, 42 patients ont répondu à notre questionnaire (soit 70 %), la majorité

Sexe, femme	28 (66,13)
Âge	57,4
Âge au diagnostic	33
Rhumatisme psoriasique	20 (47,6)
Traitement systémique	37 (88)
Les résultats sont exprimés en effectifs (%) et moyennes.	

Tableau 1 : Caractéristiques des patients ayant participé à l'étude.

était des femmes et près de la moitié des patients avaient un rhumatisme psoriasique (**tableau 1**).

Au cours des dernières années, la stratégie thérapeutique dans le psoriasis s'est largement complexifiée du fait du développement de nombreux traitements. Face à la diversité des possibilités thérapeutiques, les patients peuvent se sentir dépassés et par conséquent passifs dans les décisions qui les concernent [15]. En effet, près de la moitié (47,6 %) de nos patients déclaraient avoir déjà abandonné un de leurs traitements pour le psoriasis et 52,4 % affirmaient avoir peur de certains traitements (notamment le méthotrexate et les biothérapies) (**fig. 3**).

L'efficacité de l'ETP dans l'amélioration des connaissances et des compétences du patient, l'obtention d'un meilleur contrôle de la maladie, voire d'une dimi-

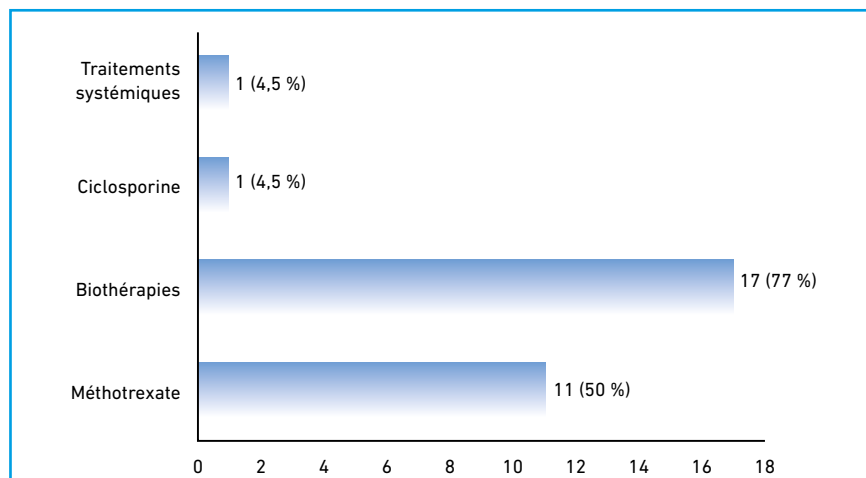


Fig. 3 : Item du questionnaire: avez-vous peur de certains traitements pour le psoriasis? Si oui, lesquels? (Réponse libre).

Revue générale

POINTS FORTS

- L'ETP doit faire partie intégrante de la stratégie thérapeutique des patients atteints de maladie chronique comme le psoriasis.
- Son rôle fondamental est d'informer le patient sur sa maladie et son traitement afin d'enrichir ses connaissances et de lui permettre d'acquérir des compétences d'auto-soin et d'adaptation.
- Elle doit permettre au patient d'être acteur dans la décision thérapeutique qui le concerne et de prévenir les complications de sa maladie.
- Un programme d'ETP sous format digital permet une meilleure accessibilité et répond aux contraintes actuelles liées à la pandémie COVID-19.

nution de la sévérité clinique du psoriasis, ont été suggérées dans la littérature [16-18]. Dans notre étude, plus de la moitié (52,4 %) des patients considéraient que leur maladie était mieux contrôlée depuis leur participation aux ateliers d'éducation thérapeutique.

L'un des rôles fondamentaux de l'ETP est d'informer le patient sur sa maladie et son traitement afin qu'il puisse acquérir des compétences d'auto-soin et d'adaptation [19]. Dans notre étude, près de la moitié des patients (47,6 %) citaient l'apprentissage comme mot clé définis-

sant les qualités du programme d'ETP et "Mieux comprendre la maladie, son traitement et son suivi" était le principal objectif des patients ayant intégré ces ateliers (pour 90,5 % des patients) (**fig. 4**). Tous les patients ayant répondu au questionnaire étaient satisfaits et recommandaient le programme d'ETP.

Perspectives

Nous avons demandé aux patients de citer les principaux défauts du programme, ce qui nous a permis de pro-

poser des pistes dans son amélioration, notamment par la mise en place éventuelle de séances d'entretien et de consolidation des connaissances acquises.

Des contraintes de lieu et d'horaire des séances d'ETP ont également été signalées comme facteurs limitant la participation des patients. Une solution envisageable serait la création d'un format digital de ce programme par le biais de visioconférences, particulièrement d'actualité car répondant aux contraintes liées à la pandémie COVID-19.

Conclusion

L'ETP doit faire partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de maladie chronique comme le psoriasis. Son but est de changer l'attitude du patient par rapport à sa maladie afin d'améliorer sa qualité de vie en parallèle de l'obtention d'un meilleur contrôle de sa maladie et de la prévention des complications qui peuvent en découler. Un format digital d'un tel programme et l'organisation de visioconférences semblent particulièrement adaptés depuis la pandémie COVID-19.

BIBLIOGRAPHIE

1. VARDY D, BESSER A, AMIR M *et al.* Experiences of stigmatization play a role in mediating the impact of disease severity on quality of life in psoriasis patients. *Br J Dermatol*, 2002;147: 736-742.
2. RICHARDS HL, FORTUNE DG, GRIFFITHS CEM *et al.* The contribution of perceptions of stigmatization to disability in patients with psoriasis. *J Psychosom Res*, 2001;50:11-15.
3. SAMARASEKERA EJ, NEILSON JM, WARREN RB *et al.* Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*, 2013;133:2340-2346.
4. ARMSTRONG AW, HASKAMP CT, ARMSTRONG EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2013;149:84-91.

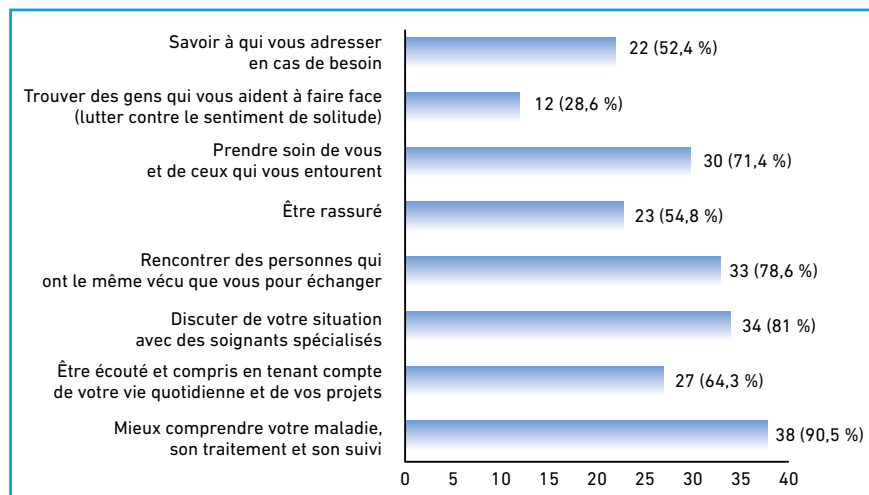


Fig. 4 : Item du questionnaire: quels étaient vos objectifs en intégrant les ateliers d'ETP? (Question à choix multiples).

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



Nom :
Prénom :
Adresse :
Code postal/Ville :
Téléphone :
Fax :
E-mail :

■ Droits d'inscription

Les droits d'inscription comprennent:

- ☐ L'accès aux conférences,
- ☐ L'accès aux pauses-café et aux déjeuners-buffets.

Médecins

- ☐ Totalité du congrès: 210 €
☐ 1 jour de congrès: 160 €
 Précisez le jour: Jeudi 14/10 ☐ Vendredi 15/10 ☐

DES/DIS/Étudiants

- ☐ Totalité du congrès: 160 €
☐ 1 jour de congrès: 120 €
 Précisez le jour: Jeudi 14/10 ☐ Vendredi 15/10 ☐

■ Mode de paiement

- ☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)
- ☐ Par carte bancaire n°
- (À l'exception d'American Express)
- Date d'expiration : Cryptogramme :

Possibilité de paiement en ligne sur www.jird.info
(paiement sécurisé)

■ Transports AIRFRANCE KLM

- ❑ **Transport aérien** : lors de la confirmation de votre inscription, un numéro d'agrément vous sera transmis. Il vous permettra d'obtenir des réductions sur les transports aériens.

■ Hébergement

- ☐ Je souhaite recevoir une liste des hôtels proches du Dock Pullman (liste également disponible sur le site Internet : www.jird.info)

I Revues générales

Les lésions précancéreuses et cancéreuses de la sphère génitale de l'homme

RÉSUMÉ : Le rôle du dermatologue dans la prévention et le diagnostic du carcinome épidermoïde (CE) du pénis est capital. Il intervient dans la prise en charge de dermatoses reconnues comme facteurs de risque de CE du pénis telles que le lichen scléreux, dans le diagnostic et le traitement des lésions précancéreuses du pénis (néoplasie intra-épithéliale [NIE] HPV-induite [maladie de Bowen et papulose bowénoïde], NIE différenciée et hyperplasie épithéliale verruqueuse) et, enfin, dans le diagnostic du CE invasif du pénis dont le traitement sera essentiellement assuré par l'urologue.



J.-N. DAUENDORFFER
Centre de Pathologie génitale et IST,
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les lésions précancéreuses et cancéreuses du pénis les plus fréquentes, et donc les plus utiles à connaître pour le dermatologue, sont les néoplasies intra-épithéliales, l'hyperplasie épithéliale verruqueuse et le carcinome épidermoïde. Ne seront pas abordées dans cet article les tumeurs plus rarement rencontrées sur le pénis comme la maladie de Paget, les mélanomes, les carcinomes basocellulaires, les lymphomes et les sarcomes.

■ Les néoplasies intra-épithéliales

Les néoplasies intra-épithéliales (NIE) du pénis partagent une définition his-

tologique : ce sont des lésions définies par la présence d'atypies cytotypiques et architecturales kératinocytaires intra-épithéliales, ne franchissant pas la membrane basale. Elles peuvent évoluer vers des formes micro-invasives puis invasives et constituent donc de potentiels précurseurs du carcinome épidermoïde (CE) du pénis.

Il existe deux grands types de NIE dont l'étiologie, le potentiel évolutif et le traitement sont différents : les NIE HPV-induites liées aux papillomavirus humains oncogènes (HPV 16 essentiellement) et les NIE non liées à l'HPV, dites NIE différenciées (**tableau I**).

Type histologique	NIE HPV-induite	NIE différenciée
Atypies cytonucléaires	Sur toute la hauteur de l'épithélium	Basales et supra-basales
HPV oncogène	Oui	Non
Dermatose sous-jacente	Non	Oui (lichen scléreux++)
Recherche d'IST associée	Oui	Non
Examen partenaire	Oui	Non
Bilan d'extension (imagerie)	Non	Non
Options thérapeutiques	Chirurgie Imiquimod 5-fluorouracile Laser Photothérapie dynamique Cryothérapie, électrocoagulation (papulose bowénoïde)	Chirurgie (laser CO ₂)

Tableau I : Caractéristiques des deux types de néoplasies intra-épithéliales (NIE).

1. Les néoplasies intra-épithéliales HPV-induites

Selon les auteurs, les NIE HPV-induites sont parfois également mentionnées sous les termes de NIE classiques, bowénoïdes, de type commun, indifférenciées, HSIL (*High grade Squamous Intraepithelial Lesions*) ou de carcinomes *in situ*. Concernant le pénis, la classification la plus récente est celle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), distinguant les NIE HPV-induites, dont trois sous-types sont individualisés (NIE condylomateuses – ou *warty* –, NIE basaloïdes et NIE mixtes, c'est-à-dire basaloïdes et condylomateuses) et les NIE différenciées non HPV-induites [1].

>>> Aspects cliniques

L'absence de signes fonctionnels est habituelle. L'aspect des NIE-HPV est polymorphe, maculeux ou plus fréquemment papuleux, couleur peau normale, érythémateux (érythroplasie) ou hypochrome (leucoplasie voire leucokératose) [2]. Elles peuvent être cutanées (face externe du prépuce, fourreau du pénis, scrotum, pubis) ou plus fréquemment muqueuses (gland, méat urétral, face interne du prépuce). Au diagnostic histologique de NIE HPV-induite correspondent deux entités cliniques :

– la maladie de Bowen, plus volontiers monofocale, réalisant une plaque d'extension lente et centrifuge, de couleur variable, érythroplasique (dite érythroplasie de Queyrat sur le gland, **fig. 1**) et/ou leucoplasique (**fig. 2**). Cette forme



Fig. 1 : Maladie de Bowen érythroplasique du gland.



Fig. 2 : Maladie de Bowen érythroleucoplasique du gland et du prépuce.



Fig. 3 : Papulose bowénoïde du fourreau du pénis et du scrotum.

est plus fréquente chez les sujets au-delà de 50 ans ;

– la papulose bowénoïde, multifocale, réalisant typiquement des papules multiples grisâtres ou pigmentées, voire érythémateuses possiblement regroupées en plaques (**fig. 3**). Cette forme est l'apanage des sujets plus jeunes.

>>> Histopathologie

Le diagnostic de NIE-HPV repose dans tous les cas sur l'examen histologique. On observe une désorganisation architecturale et des atypies cytonucléaires occupant toute la hauteur de l'épithélium. L'immunomarquage p16 est habituellement positif.

>>> Diagnostic différentiel

Dans les formes multifocales de type papulose bowénoïde, la biopsie permettra de distinguer une NIE-HPV de simples condylomes plans ou papuleux parfois pigmentés. Dans les formes

monofocales, on éliminera une maladie de Paget extra-mammaire, un psoriasis ou un lichen plan en cas de NIE-HPV érythroplasique et un lichen scléreux, une NIE différenciée ou une hyperplasie épithéliale verruqueuse en cas de NIE leucoplasique.

>>> Examens complémentaires

Un bilan d'extension clinique à la recherche de localisations anales et buccales d'infection à HPV ainsi qu'un bilan biologique à la recherche d'une infection sexuellement transmissible sont indiqués. Les NIE-HPV correspondant à des lésions intra-épithéliales, aucun bilan d'extension par imagerie n'est justifié.

>>> Traitement

Les moyens thérapeutiques peuvent varier selon le type clinique (maladie de Bowen ou papulose bowénoïde), la localisation, la taille et le nombre de lésions, le terrain (immunosuppression), l'expérience et l'accessibilité du dermatologue aux différentes techniques (photothérapie dynamique [PDT] et laser CO₂). Il conviendra de s'assurer, par un examen complet de toutes les lésions (et si besoin par biopsies multiples ciblant notamment les zones infiltrées, tumorales ou ulcérées), de l'absence de CE invasif en cas de traitement conservateur non chirurgical.

● Maladie de Bowen

Seul le traitement chirurgical de la maladie de Bowen permet de mettre en évidence, grâce à l'analyse histologique de la pièce d'exérèse, une éventuelle zone invasive qui n'aurait pas été identifiée sur la biopsie, ce qui s'observe dans 20 % des maladies de Bowen opérées [3]. Il repose sur une exérèse avec une marge latérale admise de façon consensuelle, en l'absence d'étude, de 5 mm. Si la lésion est située sur le prépuce, on proposera une posthectomie. Sur le gland, en fonction de la taille de la lésion, il faut parfois recourir à une décortication

Revue générale

(consistant en l'excision de l'épithélium et du chorion) suivie d'une greffe de peau totale, associée à une posthécotomie.

Les alternatives au traitement chirurgical de la maladie de Bowen qu'il est possible d'envisager au cas par cas sont le 5-FU, l'imiquimod (hors AMM), la PDT (hors AMM), la vaporisation au laser (laser CO₂ notamment) [4].

● Papulose bowénoïde

Du fait de sa possible régression spontanée et du faible risque d'évolution vers un carcinome épidermoïde, le traitement de la papulose bowénoïde (PB) doit être conservateur. La stratégie de traitement est identique à celle des condylomes, bien que les résistances aux traitements locaux habituels (cryothérapie et imiquimod notamment) et les récurrences soient plus fréquentes, justifiant parfois de recourir à la destruction des lésions par vaporisation au laser CO₂ ou électrocoagulation au bistouri électrique.

2. Les néoplasies intra-épithéliales différenciées

Les NIE différenciées sont associées à une dermatose inflammatoire génitale, lichen scléreux le plus souvent ou parfois lichen plan. Elles ne sont pas liées à l'HPV et sont plus rares que les NIE HPV-dépendantes en France, contrairement aux pays à forte prévalence de carcinome épidermoïde du pénis [5]. Chez l'homme, alors que plus de 60 % des NIE sont HPV-induites, seuls 22 à 48 % des carcinomes invasifs du pénis sont HPV-induits, suggérant un risque de transformation des NIE différenciées non HPV-induites supérieur à celui des NIE HPV-induites.

>>> Aspects cliniques

Les NIE différenciées sont le plus souvent monofocales. Elles peuvent se présenter sous la forme d'une leucoplasie plus ou moins kératosique (fig. 4) ou d'une érythroplasie (fig. 5) du gland ou du prépuce.



Fig. 4 : Néoplasie intra-épithéliale différenciée érythro-leucoplasique du gland et du prépuce sur lichen scléreux.



Fig. 5 : Néoplasie intra-épithéliale différenciée érythroplasique du gland sur lichen scléreux.

>>> Histopathologie

Chez un patient présentant un lichen scléreux ou plan, toute lésion leucoplasique ou érythroplasique douloureuse, épaisse, érosive, ou résistante à un traitement dermocorticoïde bien conduit, doit faire l'objet d'une biopsie à la recherche d'une NIE différenciée.

Le diagnostic de NIE différenciée peut être difficile pour l'anatomopathologiste car le désordre architectural et les atypies cellulaires ne sont présents que dans le 1/3 inférieur de l'épithélium, d'où un aspect faussement rassurant. En immunohistochimie, p16 est habituellement négatif.

>>> Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel clinique et/ou histologique des NIE différenciées est représenté par les NIE HPV-induites, les hyperplasies épithéliales bénignes (lichénification, lichen scléreux hyper-

plasique, hyperplasie épithéliale réactionnelle), ainsi que l'hyperplasie épithéliale verruqueuse.

>>> Examens complémentaires

Les NIE différenciées sont des lésions précancéreuses et intra-épithéliales. Ainsi, hormis la biopsie qui en fait le diagnostic, elles ne nécessitent aucun examen complémentaire et notamment aucun bilan d'extension.

>>> Traitement

L'exérèse chirurgicale est le traitement des NIE différenciées [6]. Une marge d'exérèse latérale de 5 mm, lorsqu'elle est possible, est habituellement admise sur le gland. Si la NIE différenciée est localisée sur le prépuce, une posthécotomie totale est plus souvent réalisée qu'une exérèse lésionnelle. L'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse vérifiera l'absence de carcinome épidermoïde et le caractère complet de l'exérèse.

Bien que le laser CO₂ n'ait pas fait l'objet d'étude aux résultats publiés, il peut être discuté dans le traitement des NIE différenciées en tant que traitement conservateur, notamment en cas de lésion étendue et/ou de refus de l'exérèse chirurgicale par le patient.

Le traitement concomitant du lichen scléreux ou plan sera associé. Une surveillance clinique prolongée et répétée est indiquée du fait du risque de récurrence, même après exérèse initiale complète.

L'hyperplasie épithéliale verruqueuse

L'hyperplasie épithéliale verruqueuse (HEV) constitue une lésion épithéliale de description récente, possiblement précancéreuse car pouvant évoluer lentement vers un carcinome épidermoïde, le plus souvent de type verruqueux [7]. Ainsi, dans une série de 68 cas de CE du

POINTS FORTS

- Deux types de néoplasies intra-épithéliales (NIE) doivent être distingués : les NIE HPV-induites et les NIE différenciées non liées à l'HPV, ces dernières survenant le plus souvent sur un lichen scléreux. Le potentiel invasif des NIE différenciées est supérieur à celui des NIE HPV-induites.
- L'hyperplasie épithéliale verruqueuse (HEV) se présente sous la forme d'une leucoplasie, sans atypies en histologie. Elle peut évoluer vers un carcinome épidermoïde de type verruqueux.
- En cas de carcinome épidermoïde du pénis à risque, la recherche de l'extension ganglionnaire et la chirurgie des aires ganglionnaires inguinales est primordiale.

pénis, une HEV était mise en évidence en périphérie du CE dans 24 cas dont 22 en association à un lichen scléreux [8]. Par ailleurs, elle peut rarement survenir chez l'homme jeune, en l'absence de lichen scléreux, où elle pourrait être secondaire à des microtraumatismes répétés [9], suggérant dans certains cas un caractère réactionnel et non pas précancéreux. La balanite pseudo-épithéliomateuse et micacée de Lortat-Jacob et Civatte, décrite en 1961, pourrait constituer une forme clinique d'HEV.

L'HEV partage avec la NIE différenciée son terrain (sujet âgé ayant un lichen scléreux ancien non traité), ses aspects cliniques (lésion leucokératosique) (*fig. 6*) et son traitement.

Son diagnostic est histopathologique, l'HEV se caractérisant par une acanthose

avec papillomatose épithéliale marquée bien différenciée, cytologiquement régulière (absence d'atypies la distinguant des NIE), le plus souvent orthokératosique, sans koilocyte (absence d'infection à HPV) mais pouvant renfermer quelques éléments dyskératosiques.

Le carcinome épidermoïde du pénis

1. Épidémiologie

Le cancer du pénis est rare. Son incidence est estimée à 449 nouveaux cas en 2018 en France métropolitaine, correspondant à un taux d'incidence estimé de 0,7 pour 100 000 personnes-années [10]. Il concerne des patients âgés, avec un âge moyen au diagnostic de 71 ans. Parmi les cancers du pénis, le carcinome épidermoïde (CE) est la tumeur maligne la plus fréquente puisqu'il représente plus de 95 % des cas.

2. Physiopathologie

Les facteurs de risque de cancer du pénis sont multiples [11]. Ils comprennent l'infection à HPV, l'absence de circoncision, la présence d'un phimosis, une hygiène locale défectueuse, une inflammation chronique (lichen scléreux), une obésité, un statut socio-économique bas,

l'existence de lésions précancéreuses, une immunosuppression, le tabagisme, un antécédent de photothérapie, l'âge précoce des premiers rapports sexuels et un nombre élevé de partenaires sexuels. Deux voies distinctes de carcinogénèse sont donc évoquées, l'une HPV-dépendante, l'autre non HPV-dépendante (phimosis, inflammation chronique, notamment lichen scléreux).

3. Aspects cliniques

La lésion est le plus souvent asymptomatique. Plus rarement, sont signalés par le patient une douleur, un écoulement en cas de surinfection ou une dysurie en cas de localisation juxta-urétrale. Le CE siège majoritairement en distalité, sur le gland (48 % des cas) ou le prépuce (21 %), sous la forme d'une lésion papuleuse ou nodulaire, kératinisée (leucoplasique voire verruqueuse (*fig. 7*) ou non kératinisée (érythroplasique (*fig. 8*)), parfois bourgeonnante ou ulcéro-nécrotique [12]. En cas de phimosis serré, l'impossibilité de décalotter conduit souvent à un



Fig. 7 : Carcinome épidermoïde verruqueux du gland.



Fig. 8 : Carcinome épidermoïde HPV-induit peu différencié du gland et du prépuce.



Fig. 6 : Hyperplasie épithéliale verruqueuse du gland et du prépuce sur lichen scléreux.

I Revues générales

diagnostic tardif. L'examen attentif de la périphérie lésionnelle vise à rechercher une lésion précancéreuse adjacente (NIE HPV-induite, NIE différenciée et/ou HEV développées sur lichen scléreux).

Une extension locale (urètre, corps caverneux voire périnée de façon exceptionnelle) et régionale (cN+) doit être recherchée grâce à l'inspection et à la palpation de la lésion (périphérie et profondeur) et des aires ganglionnaires inguinales.

4. Histopathologie

Le diagnostic de certitude du CE du pénis repose sur l'examen histologique, imposant une biopsie devant toute lésion génitale suspecte, notamment en cas de lésion tumorale, infiltrée, bourgeonnante, ulcérée ou douloureuse.

L'examen histologique vise à définir le type histologique du CE. La classification OMS des tumeurs du pénis, actualisée en 2016, distingue les CE liés à HPV (parmi lesquels les CE basaloïdes, condylomateux, à cellules claires) et les CE non liés à HPV (parmi lesquels les CE usuels, verruqueux, adénosquameux et sarcomatoïdes) [1]. Le CE de type usuel est le plus fréquent, représentant de 48 à 65 % des cas [13].

L'analyse histologique précisera le degré de différenciation (grade histologique G0 à G3), la présence d'embolies vasculaires et/ou lymphatiques, l'envahissement périneural mais aussi le degré d'infiltration de la lésion (atteinte limitée au chorion ou envahissement des corps spongieux et caverneux ou de l'urètre), l'ensemble de ces éléments constituant des facteurs pronostiques.

Ces éléments seront confirmés sur l'examen histologique de la pièce d'exérèse qui étudiera en plus les marges chirurgicales en périphérie et en profondeur. Sur la pièce d'exérèse, on recherchera également les modifications histologiques en périphérie du CE : NIE HPV-induite, NIE différenciée, hyperplasie épithéliale verruqueuse (HEV), lichen scléreux.

L'examen histologique (réalisé sur l'ensemble de la lésion et non seulement sur une biopsie) et le bilan d'extension permettront de préciser le stade TNM.

5. Diagnostic différentiel

Les examens cliniques et surtout histologiques doivent éliminer des lésions précancéreuses comme la NIE HPV-induite, la NIE différenciée ou l'hyperplasie épithéliale verruqueuse (HEV), un condylome géant de Buschke-Löwenstein (tumeur pouvant se compliquer d'un CE de type usuel) et une maladie de Paget extra-mammaire. Plus rarement, le pénis peut être le siège d'autres tumeurs malignes primitives (mélanome, sarcome, lymphome...), et exceptionnellement de métastases péniennes de cancers pelviens affectant la vessie, la prostate, le côlon ou le rectum.

6. Bilan d'extension et traitement

Le bilan d'extension et le traitement reposent sur les recommandations du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (AFU) [14], après validation par une RCP, le principe étant d'être le plus conservateur tout en assurant une guérison carcinologique.

Le bilan d'extension locale repose sur l'IRM après érection pharmaco-induite plutôt que l'échographie du pénis.

Le bilan d'extension ganglionnaire débute par un **examen clinique** à la recherche d'adénopathies palpables. **L'imagerie inguinale** (échographie, TDM, IRM) serait insuffisamment performante pour préciser l'extension ganglionnaire mais, dans notre expérience, l'échographie inguinale réalisée par un radiologue entraîné semble intéressante.

>>> En l'absence d'adénopathie inguinale cliniquement palpable (cN0):

– seules les tumeurs de faible risque ganglionnaire ($\leq$ pT1G1 c'est-à-dire Tis, TaG1 et T1aG1) ne nécessitent pas d'ex-

ploration ganglionnaire invasive mais seulement une simple surveillance ;

– une exploration ganglionnaire invasive est recommandée pour les tumeurs de risque intermédiaire ou élevé ($\geq$ T1b et/ou $\geq$ G2) car des micrométastases ganglionnaires sont présentes dans 25 % des stades cN0. Cette exploration repose sur l'analyse du ganglion sentinelle (GS), voire sur un curage ganglionnaire inguinal bilatéral modifié.

>>> **En présence d'adénopathie inguinale cliniquement palpable**, la confirmation de l'envahissement ganglionnaire peut reposer sur la cytoponction à l'aiguille de l'adénopathie palpable, qui n'a de valeur que si elle est positive, entraînant un curage ganglionnaire inguinal bilatéral, de type radical du côté N+ et modifié du côté cN0. La tomographie par émission de positrons au 18F-FDG (pet-TDM) est associée ou préférée à la cytoponction ganglionnaire en cas de stade cN+, pour confirmer le caractère suspect d'une adénopathie inguinale palpable.

Le bilan d'extension pelvien (ganglions iliaques, ganglions rétro-péritonéaux) et à distance (autres ganglions et lésions viscérales) n'est pas réalisé pour le stade cN0. Il est justifié pour les stades cN+ et repose sur un PET-TDM plutôt que sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien. Une scintigraphie osseuse est réalisée en cas de signes cliniques osseux ou d'hypercalcémie.

Le traitement de la tumeur primitive est résumé dans la **figure 9**. Chez les patients ayant une tumeur du pénis à risque d'atteinte ganglionnaire, la place de la chirurgie des aires ganglionnaires inguinales doit être soulignée car elle constitue le seul moyen fiable de diagnostiquer et traiter un envahissement ganglionnaire alors que celui-ci conditionne le pronostic.

Bien qu'aucune chimiothérapie n'ait l'AMM dans la prise en charge du carcinome épidermoïde du pénis, elle est

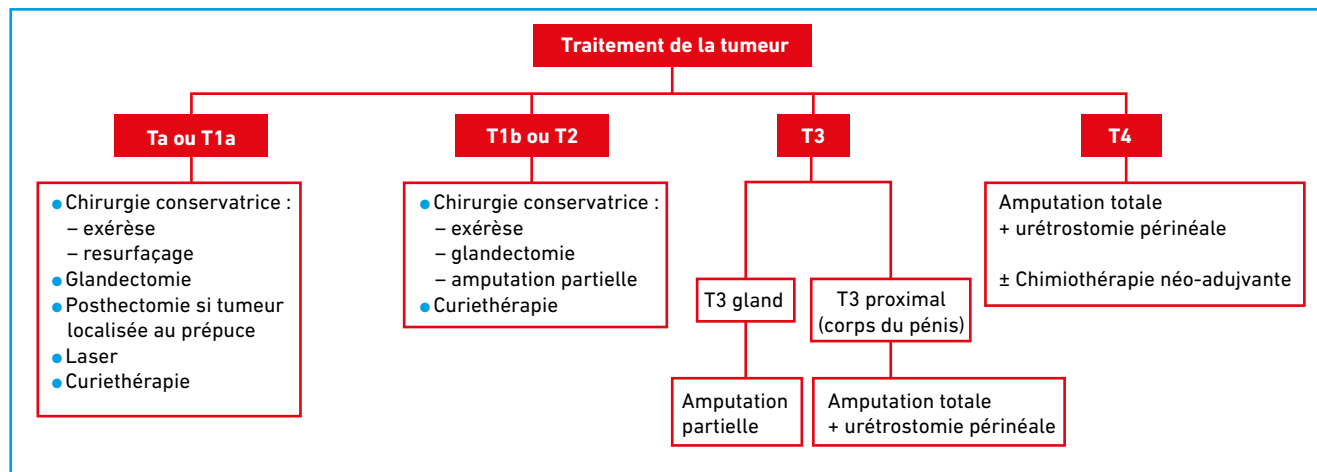


Fig. 9 : Prise en charge du carcinome épidermoïde du pénis : traitement de la tumeur primitive.

proposée d'une part chez les patients cN3 en situation néo-adjuvante afin d'obtenir une réduction tumorale en vue de faciliter la chirurgie ganglionnaire, d'autre part chez les patients pN2/pN3 en situation adjuvante après lymphadénectomie, et enfin chez les patients métastatiques avec, dans ce dernier cas, un taux de réponse de 15 à 30 % et une survie sans progression de quelques mois seulement. Les protocoles utilisés comprennent le TPF (docétaxel, cisplatine et 5-FU) et le TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatine). Les immunothérapies par anti-PD1 (nivolumab) et anti-PDL1 (avelumab) sont en cours d'évaluation pour le stade métastatique en France.

La survie spécifique à 5 ans selon le stade local est de 100 % pour le stade Cis, 84 % pour pT1 et 54 % pour pT2 [14]. La survie spécifique à 5 ans selon le stade ganglionnaire varie de 87 à 100 % pour le stade pN0 et de 29 à 40 % pour le stade pN+. Elle est de 0 % pour le stade métastatique M+.

BIBLIOGRAPHIE

1. MOCH H, CUBILLA AL, HUMPHREY PA *et al.* The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs – Part A: renal, penile and testicular tumours. *Eur Urol*, 2016;70:93-105.
2. DAUENDORFFER JN, CAVELIER-BALLOY B, BAGOT M *et al.* Les néoplasies intra-épithéliales bowénoïdes HPV-induites du pénis. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2017;144:220-224.
3. SHABIR M, MUNEER A, KALSI J *et al.* Glans resurfacing for the treatment of carcinoma *in situ* of the penis: surgical technique and outcomes. *Eur Urol*, 2011;59:142-147.
4. MORTON CA, BIRNIE AJ, EEDY DJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma *in situ* (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol*, 2014;170:245-260.
5. SOSKIN A, VIELLEFOND A, CARLOTTI A *et al.* Warty/basaloïd penile intraepithelial neoplasia is more prevalent than differentiated penile intraepithelial neoplasia in nonendemic regions for penile cancer when compared with endemic areas: a comparative study between pathologic series from Paris and Paraguay. *Hum Pathol*, 2012;43:190-196.
6. DAUENDORFFER JN, CAVELIER-BALLOY B, BAGOT M *et al.* Les néoplasies intra-épithéliales différenciées du pénis. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2017;144:649-651.
7. DAUENDORFFER JN, CAVELIER-BALLOY B, BAGOT M *et al.* L'hyperplasie épithéliale verruqueuse du pénis. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2018;145:72-75.
8. RENAUD VILMER C, CAVELIER BALLOY B, VEROLA O *et al.* Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:284-290.
9. DAUENDORFFER JN, CAVELIER-BALLOY B, FOUÉRE S *et al.* Reactionnel squamous hyperplasia of the foreskin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e635-637.
10. DEFOSSEZ G, LE GUYADER-PEYROU S, UHRY Z *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra): Santé publique France, 2019. 161 p.
11. DOUGLAWI A, MASTERSON TA. Updates on the epidemiology and risk factors for penile cancer. *Transl Androl Urol*, 2017;6:785-790.
12. DAUENDORFFER JN, BAROUDJIAN B, HERMS F *et al.* Le carcinome épidermoïde du pénis. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2020;147:482-489.
13. HAKENBERG OW, COMPERAT E, MINHAS S *et al.* EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur Urol*, 2015;67:142-150.
14. SAVOIE PH, FLÉCHON A, MOREL-JOURNEL N *et al.* Recommandations françaises du comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018-2020 : tumeurs du pénis. *Prog Urol*, 2018;28:S131-146.

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

■ Confrontation anatomoclinique

Les infections virales à expression cutanée

→ M.-D. VIGNON-PENNAMEN

Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les infections virales à expression cutanée sont nombreuses, résultant d'une inoculation directe ou d'une diffusion systémique. Le virus peut se localiser dans l'épiderme, le derme, les cellules endothéliales lors d'infections généralisées. Ces dernières se traduisent par un exanthème maculopapuleux. Ce *rash* peut être vésiculeux, purpurique, urticarien. Il est à différencier d'un *rash* médicamenteux ou d'une dermatose post-virale. La place de la biopsie est ici limitée, les lésions étant peu spécifiques, la présence de corps de nécrose épidermique, de polynucléaires éosinophiles dans l'infiltrat dermique pouvant se voir dans les exanthèmes médicamenteux mais aussi viraux ou post-viraux.

Le propos est ici de décrire les signes histologiques qui permettent de porter le diagnostic de virose selon la présentation clinique et le type d'inclusion virale en s'aidant des techniques d'immunohistochimie.

■ Infections à papillomavirus humains (HPV)

Les HPV sont des virus à ADN qui se répliquent dans le noyau. Plus de 100 de ces virus sont identifiés dans des lésions cutanéomuqueuses chez l'homme. Ils sont responsables des différents types de verrues. Certains sont oncogènes et l'on peut, par des techniques de PCR, trouver des particules virales dans divers carcinomes cutanés et de la sphère génitale ou buccale.

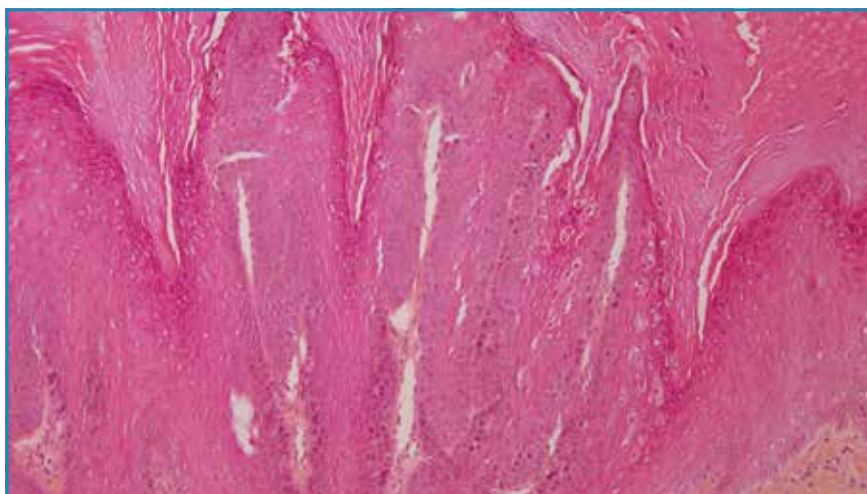


Fig. 1 : Verru vulgaris.

1. Verrues plantaires

Les verrues plantaires se classent en deux sous-types : les verrues superficielles à HPV2 (verrues dites en mosaïque) et les myrmécies à HPV1 (verrues endophytiques profondes, douloureuses, en nombre variable). Histologiquement, l'effet cytopathogène HPV se traduit par des halos clairs périnucléaires (koilocytes), une binucléation et des granulations cytoplasmiques au sein de la couche granuleuse.

2. Verrues vulgaires

Elles siègent surtout sur les mains. Elles sont exophytiques, à surface kératosique, en nombre variable, douloureuses lorsqu'elles siègent autour ou sous les ongles. Si elles sont biopsiées, on peut voir une hyperplasie épidermique exophytique, papillomateuse, avec effet cytopathogène HPV identique à celui des verrues plantaires (fig. 1).

3. Verrues planes

Il s'agit de petites papules à peine saillantes, couleur peau normale ou jaune, brun clair. Elles siègent sur le visage, le dos des mains, les genoux, les bras ou les jambes. Sous le microscope, l'épiderme est discrètement acanthosique, à peine hyperkératosique. Dans la partie haute du corps muqueux, on peut voir les halos clairs périnucléaires caractéristiques de l'effet cytopathogène HPV (fig. 2).

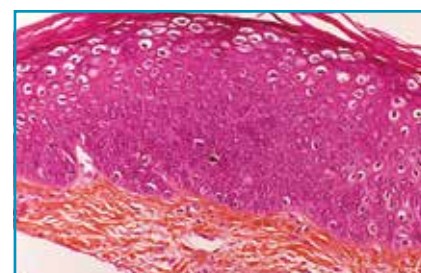


Fig. 2 : Verru plane.

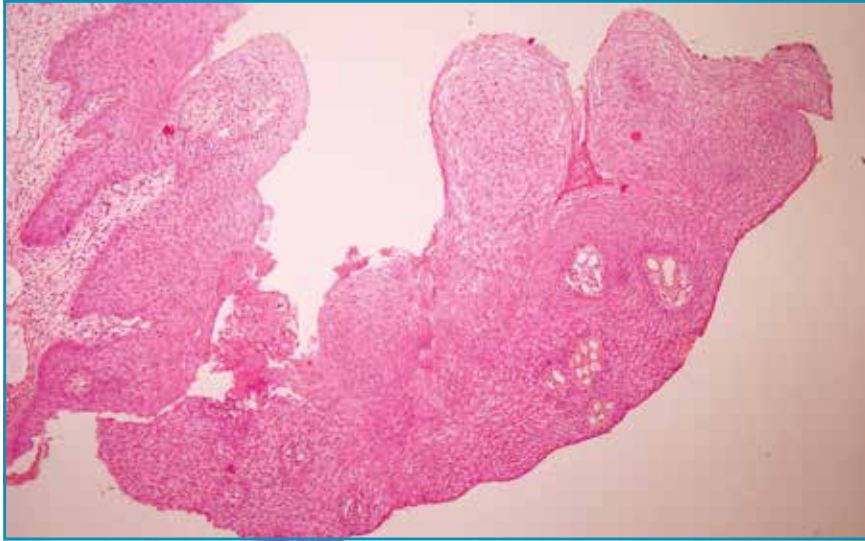


Fig. 3 : Verrue génitale.

4. Verrues génitales

Les verrues génitales ou condylomes sont des formations rosées tantôt planes, tantôt plus saillantes. Histologiquement, on peut voir une hyperplasie épithéliale plus ou moins exophytique, à surface festonnée, au sein de laquelle les kératinocytes des couches superficielles du corps muqueux sont le siège de l'effet cytopathogène HPV (fig. 3).

5. Épidermodysplasie verruciforme

L'épidermodysplasie verruciforme (EV) est une génodermatose caractérisée par une infection cutanée chronique par certains HPV liée à des mutations des gènes *EVER1* ou *EVER2*. Parmi ces HPV, on reconnaît HPV5 et HPV8 qui sont oncogènes et exposent aux carcinomes épidermoïdes. Chez les patients immu-

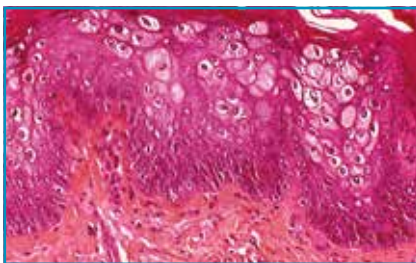


Fig. 4 : Épidermodysplasie verruciforme.

nodéprimés, notamment les greffés d'organes ou les patients atteints de sida, on décrit une pseudo-EV. Cliniquement, les lésions sont papuleuses squameuses ou kératosiques à type de verrues planes, multiples et confluentes, ou maculeuses légèrement squameuses sur le tronc ressemblant à un *pityriasis versicolor*. Histologiquement, l'épiderme est acanthosique, refermant des colonnes verticales de kératinocytes avec cytoplasme gris bleuté et halos clairs périnucléaires (fig. 4).

■ Virus du groupe herpès

On reconnaît trois principaux sous-groupes d'herpès virus :

- les alpha herpès virus, neurotropes, qui incluent les HSV1 et HSV2 et le virus varicelle-zona (VZV) ;
- les gamma herpès virus, lymphotropes, incluant le virus Epstein-Barr et le virus herpès humain 8 (HHV8) ;
- parmi les bêta herpès virus, on reconnaît le cytomégalo virus (CMV) et les HHV 6-7.

1. Maladies à virus varicelle-zona

Elles comprennent la primo-infection ou varicelle et les épisodes de récurrence localisée ou zona. Le diagnostic de ces maladies est clinique, caractérisé par des vésicules dont le liquide se trouble et qui s'ombiliquent ensuite en laissant des croûtes, dispersées dans le cas de la varicelle, à distribution métamérique dans le zona. Si une biopsie est faite, on voit dans les deux cas une vésicule intraépidermique soulignée par un abondant infiltrat lymphocytaire, avec parfois une vasculite nécrosante. La vésicule résulte d'une nécrose de l'épiderme dont les kératinocytes sont le siège d'un effet cytopathogène de type herpès avec multinucléations, noyaux vitreux contenant une inclusion (fig. 5).

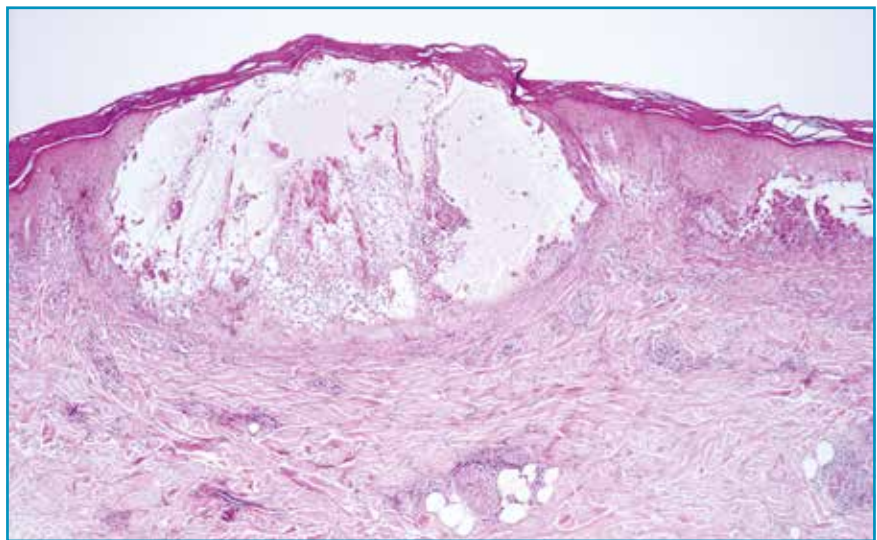


Fig. 5 : Herpès (vésicule intraépidermique).

■ Confrontation anatomoclinique

2. Infections HSV1 ou 2

Elles se caractérisent par la primo-infection suivie d'une période de latence et de récurrences multiples. Lors de la primo-infection, on peut voir des vésicules groupées en bouquets suivies d'érosions polycycliques en zone buccale ou génitale. Lors des récurrences, une plaque érythémateuse précède l'apparition de quelques vésicules groupées en bouquets laissant place à des érosions puis des croûtes. Si une biopsie est faite, comme dans la varicelle ou le zona, on voit une vésicule intraépidermique refermant des kératinocytes siège d'un effet cytopathogène HSV (*fig. 6*). Ce même effet cytopathogène peut se voir sur les kératinocytes de la gaine pilaire et plus rarement sur les cellules épithéliales des glandes sudorales. Le derme adjacent renferme un dense infiltrat pouvant contenir de nombreux polynucléaires neutrophiles.

Les herpès chroniques que l'on voit chez les patients immunodéprimés se présentent sous forme de masses végétantes anogénitales ulcérées pseudo-tumorales. À la biopsie, on observe un dense infiltrat dermique formé de plasmocytes polytypiques sur fond de fibrose. L'effet cytopathogène HSV n'est généralement pas visible.

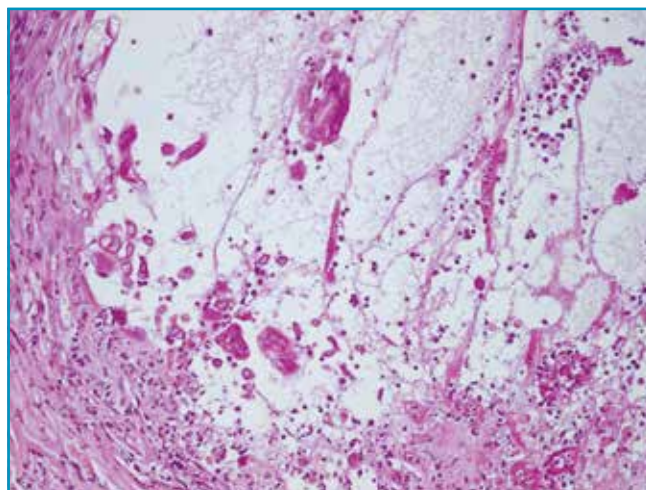


Fig. 6 : Herpès (kératinocytes ballonnés multinucléés, à noyaux vitreux).

3. Primo-infection à CMV

La primo-infection à CMV est le plus souvent asymptomatique mais, chez les patients immunodéprimés, le virus peut se réactiver, se manifestant au niveau de la peau par un exanthème morbilliforme peu spécifique. À la biopsie, l'image est également peu spécifique avec infiltrat lymphocytaire périvasculaire. On peut toutefois voir de rares inclusions cytomégaliennes dans les cellules endothéliales bien mieux caractérisées par l'immunomarquage anti-CMV (*fig. 7*).

4. Autres virus du groupe herpès

D'autres virus du groupe herpès jouent un rôle majeur dans la pathologie dermatologique sans exercer d'effet cytopathogène direct.

On peut citer le virus Epstein-Barr (EBV), responsable de la mononucléose infectieuse, d'ulcérations muqueuses, de lymphoproliférations, de lymphomes T ou B, de certains léiomyosarcomes. De même, l'HHV6 à l'origine de l'exanthème subit n'a pas de lésions tissulaires spécifiques du virus. Et aussi l'HHV8 dont on connaît le rôle dans le sarcome de Kaposi, la maladie de Castleman et les lymphomes des séreuses.

■ Poxvirus et parapoxvirus

1. Molluscum contagiosum

Les *molluscum contagiosum* sont dus à des virus à ADN du groupe Poxvirus. Ce sont des papules ovoïdes, translucides ou rosées, de quelques millimètres de diamètre, uniques ou plus souvent multiples. Elles sont ombiliquées en leur centre, parfois inflammatoires. Au microscope, l'aspect est très caractéristique. L'épiderme acanthosique est invaginé en lobules réguliers organisés autour d'une zone centrale de kératine et des corpuscules viraux. Les kératinocytes contiennent une volumineuse inclusion dans leur cytoplasme, d'abord granuleux éosinophiles puis hyalins et basophiles (*fig. 8*).

2. Orf

L'Orf est dû à un parapoxvirus transmis par des ovins contaminés. La lésion se développe au site d'inoculation, presque toujours la main sous forme d'un papulonodule érythémateux s'ulcérant dans sa partie centrale. Puis la lésion devient croûteuse et guérit sans séquelle. On constate au microscope une dégénérescence des kératinocytes avec quelques grains éosinophiles correspondant à l'effet cytopathogène du virus.

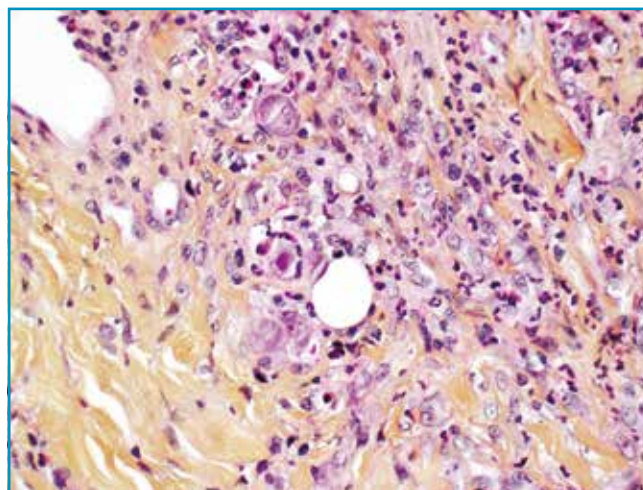


Fig. 7 : CMV (inclusion intranucléaire au sein d'une cellule endothéliale).

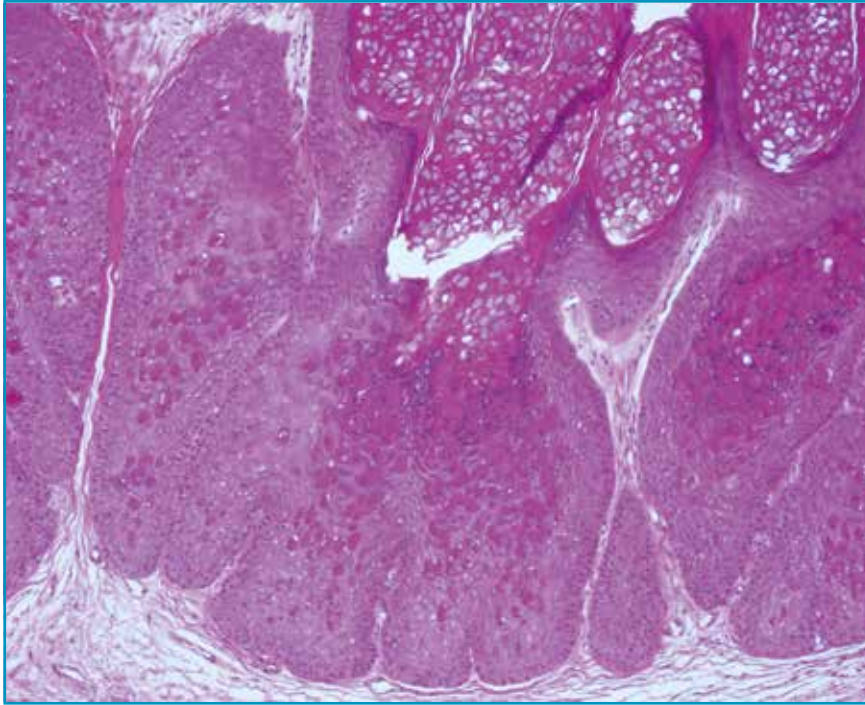


Fig. 8 : *Molluscum contagiosum*.

■ Parvovirus B19

Ce virus est responsable de manifestations dermatologiques variées, telles le mégalérythème, le syndrome “gants et chaussettes”, l'exanthème périflexural. Il peut être identifié par PCR dans les cellules endothéliales et les kératinocytes. Seule une confrontation anatomoclinique permet de proposer le diagnostic, car l'image histologique n'est pas spécifique. Elle ressemble à celle observée dans bon nombre d'infections virales, se traduisant par un discret infiltrat lymphocytaire périvasculaire et parfois de minimes altérations vacuolaires de l'interface dermo-épidermique avec rares nécroses kératinocytaires et, plus rarement encore, un infiltrat lichénoïde.

■ Picornavirus

Syndrome “mains-pieds-bouche”

Cette virose est due à des virus coxsackie ou d'autres entérovirus de type

Echo. L'atteinte de la muqueuse buccale, faite de vésicules puis d'érosions, précède l'exanthème des mains et des pieds constitué de vésicules ovalaires à bordure érythémateuse. À la biopsie, on peut voir une vésicule intraépidermique avec discrète dégénérescence ballonnante des kératinocytes et polynucléaires neutrophiles. Le derme contient

un infiltrat lymphocytaire et parfois des polynucléaires neutrophiles au contact des pelotons sudoraux (fig. 9).

■ Paramyxovirus

Rougeole

Le diagnostic de rougeole devrait être clinique devant un énanthème buccal, un catarrhe oculo-nasal, puis un exanthème morbilliforme sous forme de maculopapules confluentes intéressant le tronc, les membres et le visage. Histologiquement, l'image est le plus souvent non spécifique à moins de voir une inflammation folliculaire, une nécrose folliculaire ou sébacée et un effet cytopathogène représenté par des cellules épithéliales syncytiales.

■ Coronavirus

Comment ne pas parler de ce nouveau type d'infection virale ? Diverses expressions cutanées ont été rapportées, mais sans doute la plus fréquente se caractérise par des érythèmes des extrémités ressemblant à des engelures. Sous le microscope, l'image est en tout point comparable à celle des engelures classiques avec un infiltrat dermique lymphocytaire périvasculaire et périsudoral parfois associé à des lésions de vasculite

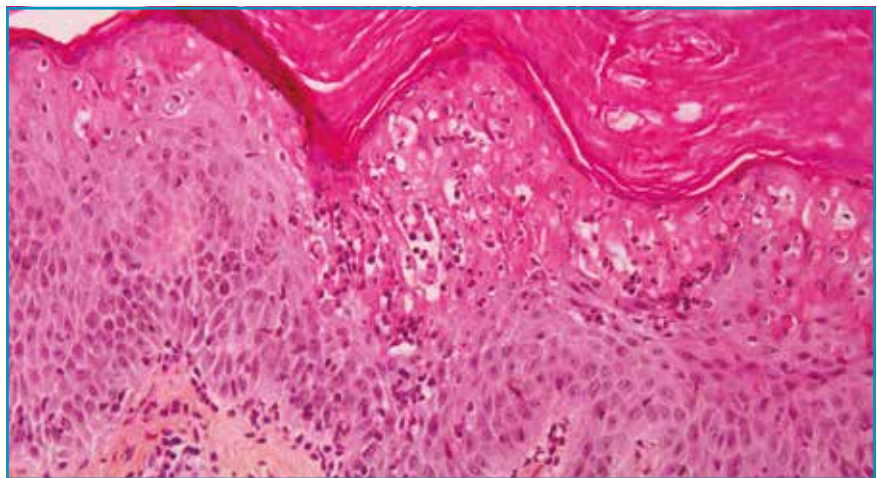


Fig. 9 : Syndrome mains-pieds-bouche (foyer superficiel de nécrose avec neutrophiles).

■ Confrontation anatomoclinique

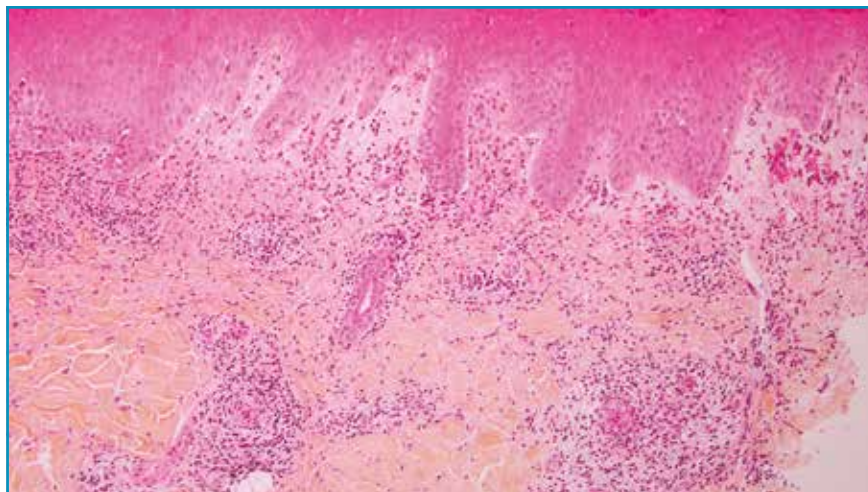


Fig. 10 : Atteinte acrale de la COVID.

thrombosante (fig. 10). Le virus peut être identifié en microscopie électronique ou en immunohistochimie.

■ Polyomavirus

Les polyomavirus (HpyV) font partie de l'environnement viral cutané normal. Trois d'entre eux sont associés à des maladies cutanées : le MCPyV agent du carcinome de Merkel, le TSPyV responsable de la trichodysplasie spinulosique et le HpyV6 suspecté de jouer un rôle fonctionnel dans l'induction de la croissance et de la prolifération kératinocytaire induite par les inhibiteurs de *BRAF*.

1. Trichodysplasie spinulosique

La trichodysplasie spinulosique est une dermatose rare survenant chez les patients immunodéprimés. L'agent viral responsable a été identifié en 2010 et a pris le nom de TSPyV. Elle est caractérisée par le développement de petites papules kératosiques, millimétriques, diffuses, responsables d'une alopecie des cils et sourcils. L'atteinte prédomine au visage mais peut aussi concerner le tronc. L'image histologique est caractéristique, ciblant les follicules pileux qui sont dilatés, dystrophiques, avec des kératinocytes contenant de larges granules de

kératohyaline. Le diagnostic peut être confirmé en immunohistochimie avec un anticorps dirigé contre l'antigène VP1 spécifique du virus. De très belles images cliniques et histologiques sont proposées dans un article de 2015 publié dans le *British Journal of Dermatology* par nos collègues de Clermont-Ferrand.

2. Dermatose dyskératosique prurigineuse

En 2015, puis en 2017, une nouvelle dermatose rare est décrite chez des patients immunodéprimés en rapport avec une

infection à HpyV 6-7. Leur rôle pathogène a pu être démontré grâce à l'identification de particules virales intralésionnelles en microscopie électronique par des techniques de PCR quantitative et de séquençage du génome. Cliniquement, il s'agit d'une dermatose généralisée parfois érythémato-squameuse, parfois kératosique, pigmentée, plus ou moins fortement prurigineuse.

Le diagnostic peut être porté par la biopsie qui montre un épiderme discrètement acanthosique renfermant des kératinocytes dyskératosiques dispersés et surtout, au sein de la couche cornée, des colonnes irrégulières de kératinocytes éosinophiles ou dyskératosiques (fig. 11). Cette image est parfois rapportée sous le terme de dyskératose en plumes de paon. Le diagnostic peut être confirmé en immunohistochimie par un marquage nucléaire et cytoplasmique des cellules infectées avec un anticorps dirigé contre un antigène de la capside virale.

■ Conclusion

On le voit, l'expression cutanée des infections virales est riche, polymorphe et ce chapitre des signes dermatologiques induits par un virus n'est probablement pas clos.

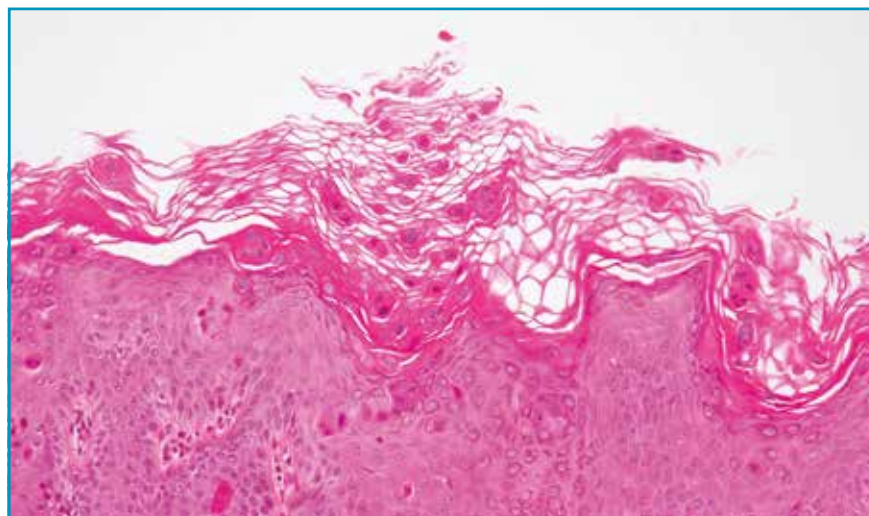


Fig. 11 : Dyskératose en plumes de paon lors d'une infection à HpyV7.



Quoi de neuf dans l'acné?

L'acné est une pathologie fréquente, de diagnostic le plus souvent aisé. Cependant, certaines formes peuvent être difficiles à traiter et entraîner un retentissement psychologique important sur les patients et leur famille. La prise en charge de l'acné continue d'évoluer avec de nouvelles molécules disponibles et de récentes publications pour optimiser l'utilisation des thérapies usuelles.



Quoi de neuf en infectiologie cutanée?

L'érythème polymorphe (EP) est parfois associé à une infection à Herpes simplex virus et Mycoplasma pneumoniae. Bien que l'adénovirus ait déjà été associé à une infection avec un EP, les publications bien documentées sont exceptionnelles et très anciennes. Deux observations bien documentées d'une infection à adénovirus associée à un EP sont rapportées. Dans un cas, les auteurs ont retrouvé de l'adénovirus dans les larmes et les lésions génitales du patient. D'autres observations similaires pourraient ainsi permettre d'ajouter les adénovirus à la liste des agents infectieux associés à un EP.

Replay d'une réunion professionnelle UCB

Influence du genre dans le retentissement des maladies inflammatoires chroniques en rhumatologie et en dermatologie

Pr Laurent MERYLY - Pr Alain BARAUX



Transmis en streaming
Chaque 15 semaines



Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie & Soins Préventifs ont le plaisir de vous convier à la retransmission EN DIRECT de la webconférence interactive

La dermatite atopique dans tous ses états

INSCRIVEZ-VOUS

avec le soutien institutionnel de SANOFI



Traitement topique de l'eczéma avec infection bactérienne: état actuel des connaissances sur la bétaméthasone et l'acide fusidique

Parmi les différents types d'eczéma, la dermatite atopique est la dermatite la plus fréquente.



Dernières avancées sur la prise en charge des grands brûlés

Les brûlures massives restent encore aujourd'hui une pathologie complexe, potentiellement mortelle et nécessitant une prise en charge



Les prurits en question5

LUNDI 7 JUIN 2021 de 20h45 à 22h00

INSCRIVEZ-VOUS

avec le soutien institutionnel de SANOFI

Eucerin

abbvie

LIBÉREZ VOS PATIENTS

SKYRIZI™ 75 mg, solution injectable en seringue préremplie est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.¹

Place dans la stratégie thérapeutique et indication remboursable² :

Traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie .
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Médicaments d'exception : prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique.



Pour une information complète sur SKYRIZI™, consultez la base de données publique des médicaments à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php?page=1&choixRecherche=medicament&txtCaracteres=SKYRIZI> ou en flashant ce QR code.

*Maintenant
disponible*

Nouvel inhibiteur sélectif de l'IL-23 p19.¹

Remboursé par la Sécurité Sociale à 65% selon la procédure des médicaments d'exception conformément aux indications mentionnées dans la FIT. Agréé aux collectivités.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.

1. Résumé des caractéristiques du produit SKYRIZI™.
2. Avis de la Commission de la transparence SKYRIZI™ du 06/11/2019 – HAS.


Skyrizi™
(risankizumab)