

I Revues générales

Signes cutanés des hémopathies

RÉSUMÉ : Les manifestations cutanées au cours d'une hémopathie sont très nombreuses et très variées. L'apparition de lésions spécifiques ou d'une dermatose satellite peut révéler une hémopathie jusque-là inconnue ou indiquer l'aggravation d'une hémopathie jusque-là stable.

À cause de la neutropénie, les signes d'infection cutanée sont parfois faussement rassurants. La prise en charge doit être précoce et approfondie. Les toxidermies sont plutôt cytotoxiques. L'exanthème maculopapuleux a un diagnostic étiologique laborieux, pouvant révéler une virose, une réaction médicamenteuse, une lymphadénopathie angio-immunoblastique ou le rejet aigu d'une greffe de moelle.



B. SOUTOU¹, S. ARACTINGI²

¹Faculté de Médecine, Université Saint-Joseph. Service de Dermatologie, Hôtel-Dieu de France, BEYROUTH (Liban).

²Faculté de médecine, Université de Paris. Service de Dermatologie, Hôpital Cochin Tarnier, PARIS. Équipe Biologie cutanée, Inserm Institut Cochin et Université de Paris, PARIS.

Les signes cutanés qui peuvent révéler une hémopathie ou en marquer l'évolution sont très nombreux et très variés. Une prise en charge rapide demeure toutefois impérative. Cela requiert une approche claire et efficace. Nous proposons ici une démarche simple et condensée à travers quatre objectifs pratiques :

- reconnaître une localisation cutanée spécifique d'une hémopathie maligne ;
- suspecter une dermatose d'accompagner une hémopathie sous-jacente ;
- gérer une infection cutanée au cours d'une hémopathie maligne ;
- identifier les réactions iatrogènes au cours d'une hémopathie.

Reconnaître une localisation cutanée spécifique d'une hémopathie maligne

La lésion est dite spécifique car un infiltrat dermique dense de cellules hématopoïétiques malignes y est trouvé. Les cellules myéloïdes proviennent de la moelle osseuse *via* la circulation sanguine. Les cellules lymphoïdes proviennent des différents tissus lymphoïdes du corps, y compris la peau. Toutefois, les lymphomes primitivement cutanés ne seront pas abordés ici.

1. Localisations cutanées spécifiques des hémopathies myéloïdes

Typiquement, ce sont des infiltrations nodulaires érythémato-violacées sans signes épidermiques, de taille et de nombre variables, apparaissant en quelques jours à semaines (**fig. 1**). Une biopsie cutanée, un hémogramme et un frottis sanguin doivent être réalisés soit pour révéler une hémopathie jusque-là inconnue, soit pour diagnostiquer une métastase cutanée aggravant en conséquence le pronostic. Le plus souvent, il s'agit d'une leucémie aiguë myéloïde de type 4 (myélomonocytaire) ou de type 5 (monoblastique). On parle d'*aleukemic leukemia cutis* quand le sang périphérique et la moelle osseuse ne sont pas encore envahis ; une leucémie myéloïde



Fig. 1 : Localisation cutanée spécifique d'une leucémie aiguë myéloïde myélomonocytaire.

I Revues générales

surviendra quelques semaines à mois plus tard [1].

Des lésions spécifiques atypiques incluant bulles, nécrose, nouures, prurigo, *cutis verticis gyrata*, purpura, hématomes ou érosions muqueuses sont particulièrement fréquentes dans les syndromes myélodysplasiques, annonçant quasi constamment une transformation aiguë imminente [2]. De même, il faut évoquer une hémopathie myélomonocytaire chronique devant une infiltration violacée du nez, et un syndrome hyperéosinophilique devant des signes spécifiques aussi trompeurs qu'une vasculite cutanée ou des érosions pluri-orificielles [3].

2. Localisations cutanées spécifiques des hémopathies lymphoïdes

Typiquement, ce sont des tumeurs ou des nodules érythémateux avec parfois une nécrose au centre, de nombre variable. Le diagnostic se fait à l'aide de l'histologie, de l'immunohistochimie et des études de clonalité. Il s'agit le plus fréquemment de leucémies lymphoïdes chroniques T. Toutefois, trois situations trompeuses méritent d'être décrites :

– la lymphadénopathie angio-immunoblastique est un lymphome rare où des signes cutanés spécifiques sont inauguraux dans 1/3 des cas [4]. L'aspect est celui d'un exanthème maculopapuleux morbilliforme non spécifique mimant une toxidermie ou une dermatose virale (fig. 2). L'éruption se prolonge avec apparition progressive de signes généraux. L'aspect histologique initial d'un infiltrat lymphoïde et d'une hyperplasie vasculaire peut être aussi trompeur ;



Fig. 2 : Exanthème maculopapuleux morbilliforme dans une lymphadénopathie angio-immunoblastique.

– les lymphomes leucémiques liés au virus HTLV-1 présentent dans 40 à 70 % des cas une atteinte cutanée papulonodulaire diffuse évoluant parfois vers une érythrodermie [5] ;

– la leucémie lymphoïde chronique B peut curieusement infiltrer le derme des oreilles sous l'aspect d'une infiltration violine, sans toutefois indiquer une progression de l'hémopathie [6].

Suspecter une dermatose d'accompagner une hémopathie sous-jacente

Une multitude de maladies cutanées très variées, survenant plus souvent de façon très variée idiopathique ou en association avec d'autres facteurs étiologiques, peuvent accompagner les hémopathies. On les appelle "dermatoses satellites", lesquelles, bien que clairement liées à l'hémopathie, n'ont pas de parallélisme constant dans l'évolution.

1. Les dermatoses neutrophiliques

>>> Le syndrome de Sweet est idiopathique dans 2/3 des cas. Les hémopathies les plus rapportées en association sont les leucémies myéloïdes chroniques, les syndromes myélodysplasiques et le myélome [7]. La présence de bulles, l'atteinte des membres supérieurs et l'anémie sont évocatrices et l'histologie met en évidence un infiltrat particulier composé de neutrophiles matures normaux et de cellules myéloïdes immatures (fig. 3). Les facteurs de croissance et les rétinoïdes peuvent également induire un syndrome de Sweet chez des patients ayant une hémopathie myéloïde ; l'infiltrat sera plus riche en histiocytes. Devant tout syndrome de Sweet, la recherche d'une hémopathie doit se répéter tous les 6 mois, celle-ci pouvant survenir même 10 ans plus tard.

>>> L'hidradénite eccrine neutrophilique survient dans un contexte de leucémie myéloïde aiguë pendant ou après une aplasie médullaire chimio-induite, et doit être différenciée des infections



Fig. 3 : Syndrome de Sweet associé à une leucémie myéloïde chronique.

cutanées et des toxidermies, également fréquentes chez les patients leucémiques en aplasie [8].

>>> Le *pyoderma gangrenosum* peut s'associer dans environ 50 % des cas à une leucémie aiguë, un syndrome myélodysplasique ou myéloprolifératif, une dysglobulinémie monoclonale à immunoglobulines (Ig) A, avec ou sans myélome, et plus rarement un lymphome. Devant tout ulcère évocateur de *pyoderma gangrenosum*, il faut éliminer d'abord une cause infectieuse, puis une maladie sous-jacente associée.

>>> L'*erythema elevatum diutinum* est une maladie très rare qui peut être associée aux hémopathies myéloïdes ou à certaines gammopathies monoclonales, surtout de type IgA.

>>> La pustulose sous-cornée, ou syndrome de Sneddon et Wilkinson, est fréquemment associée à une gammopathie monoclonale à IgA, à rechercher annuellement tant qu'elle n'est pas retrouvée.

2. Les signes vasculaires distaux

>>> Les syndromes myéloprolifératifs causent une hyperviscosité sanguine.

Un livedo réticulé non infiltré distal est possible et peut se compliquer d'ulcères. Une thrombophlébite superficielle peut survenir dans une polyglobulie. L'érythromélagie, qui est un érythème paroxystique douloureux des extrémités après une exposition à la chaleur, doit faire rechercher après 40 ans une polyglobulie ou une thrombocytémie.

>>> **Les hémopathies myéloïdes** mais parfois lymphoïdes peuvent occasionner des vasculites cutanées isolées, souvent nodulaires et nécrotiques [9]. Les leucémies aiguës myéloïdes très hyperleucocytaires (> 100 000 blastes/mm³) peuvent exceptionnellement causer une lividose acrale qui est une nécrose digitale consécutive à des thrombi de cellules myéloblastiques. Une coagulation intravasculaire disséminée, se manifestant par des plaques nécrotiques en "carte de géographie", est rapportée dans la leucémie myéloïde aiguë de type 3 (promyélocytaire).

>>> **Les proliférations lymphoïdes** peuvent s'associer à une cryoglobulinémie, parfois révélée par un phénomène de Raynaud ou une acrocyanose.

3. Les dermatoses bulleuses auto-immunes

>>> **Le pemphigus paranéoplasique** s'associe surtout à des proliférations lymphoïdes comme la leucémie lymphoïde chronique, les lymphomes et la maladie de Castleman. La mortalité devient précoce en présence d'une bronchiolite oblitérante ou d'anticorps anti-envoplakine [10].

>>> **La dermatose à IgA linéaire** a été rapportée en association avec des lymphomes hodgkiniens, des lymphomes non hodgkiniens et des hémopathies lymphoplasmocytaires.

>>> **La dermatite herpétiforme** pourrait s'associer un faible risque de lymphome non hodgkinien chez les patients ne respectant pas le régime sans gluten.

4. Divers

>>> **L'érythème annulaire** est une éruption maculopapuleuse annulaire progressivement centrifuge confluant en contours polycycliques, qui peut s'associer à un lymphome hodgkinien ou non, une leucémie aiguë myéloïde ou une maladie de Vaquez.

>>> **L'ichtyose acquise** est habituellement diffuse sur une peau d'odeur âcre avec diminution des sécrétions sudorales et sébacées. Elle peut être associée à un lymphome ou un myélome.

>>> **Devant un prurit généralisé sine materia** ou même un eczéma qui traîne, il convient d'interroger le patient sur l'existence de symptômes associés évocateurs de lymphome (amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes), de l'examiner soigneusement à la recherche de ganglions et d'hépatosplénomégalie, et de faire une radiographie du thorax [11]. La réapparition d'un prurit après rémission d'un lymphome doit faire rechercher une récurrence.

5. Les manifestations cutanées particulières aux gammopathies monoclonales

>>> **Les amyloses AL** sont des maladies systémiques graves formant des dépôts tissulaires de chaînes légères (souvent du type λ) et pouvant s'associer à un myélome, une maladie de Waldenström, un lymphome B sécrétant ou une gammopathie monoclonale indéterminée. Les manifestations cutanées sont notées dans 29 à 40 % des cas. Il s'agit essentiellement d'un purpura prédominant aux plis et aux paupières, de papules ciréuses et d'une macroglossie. D'autres signes sont plus rares tels qu'une fragilité cutanée, des bulles, une alopecie, des placards sclérodermiformes ou une onychoatrophie. La biopsie de la graisse sous-cutanée en peau saine permet un diagnostic précoce dans 95 % des cas.

>>> **Les cryoglobulinémies** monoclonales de type 1 (composant mono-



Fig. 4: Purpura au cours d'un myélome avec cryoglobulinémie monoclonale.

clonal pur) et de type 2 (mixtes dont l'un des composants est monoclonal) peuvent être associées aux syndromes lymphoprolifératifs. Les principales manifestations cutanées sont soit des acrosyndromes (acrocyanose, phénomène de Raynaud, nécrose des extrémités), soit des signes de vasculite (purpura pigmenté, nodules, urticaire, livedo, ulcères de jambe) (fig. 4).

>>> **Les xanthomes plans** sont exceptionnellement associés au myélome où une immunoglobuline monoclonale se lie à certaines lipoprotéines par son site anticorps et forme des complexes "immunoglobuline-lipoprotéines" qui se déposent anormalement dans la peau.

>>> **Des spicules kératosiques** essentiellement céphaliques (nez, oreille, cuir chevelu) sont liées à une gammopathie monoclonale bénigne ou un myélome.

Gérer une infection cutanée au cours d'une hémopathie maligne

Au cours d'une hémopathie maligne, l'insuffisance médullaire, la corticothérapie, la chimiothérapie, l'antibiothérapie à large spectre, les voies veineuses

I Revues générales

POINTS FORTS

- Les lésions cutanées spécifiques peuvent révéler une hémopathie ou indiquer la transformation aiguë d'un syndrome myélodysplasique.
- Les dermatoses neutrophiliques doivent faire rechercher une hémopathie maligne.
- En cas de neutropénie, aucune corrélation n'existe entre la présentation clinique d'une infection cutanée, sa gravité et le germe causal.
- L'exanthème maculopapuleux peut révéler une virose, une réaction médicamenteuse, une lymphadénopathie angio-immunoblastique ou le rejet aigu d'une greffe de moelle.

et les cathéters concourent au déficit immunitaire et à la fragilité cutanée. La neutropénie élargit le spectre des germes pathogènes et affaiblit l'intensité de la réaction inflammatoire. Les signes d'une infection cutanée grave peuvent ainsi apparaître bénins, différents de la séméiologie habituelle et faussement rassurants. Par conséquent, la corrélation demeure faible entre le germe causal, la présentation clinique et la gravité de l'infection.

En pratique, devant toute suspicion d'infection cutanée chez un patient en aplasie, il faut réaliser une biopsie et envoyer les prélèvements en bactériologie (examen direct et culture), en mycologie (examen direct et culture) et en anatomopathologie pour étude histologique et colorations spéciales de microbiologie (Grocott, Gram, *Periodic Acid Schiff* [PAS], May-Grünwald Giemsa, Ziehl).

Toutefois, ces considérations ne s'appliquent pas aux infections virales, lesquelles gardent la même présentation classique. De même, les infections fongiques disséminées peuvent être actuellement diagnostiquées par des tests immunochimiques non invasifs détectant des sucres parasitaires provenant de parois fongiques tels que les Elisa galactomannane et β -glucane [12].

1. Les infections bactériennes

>>> Les **dermohypodermes bactériennes non nécrosantes** sont de loin les plus fréquentes. Elles sont souvent primitives, localisées, ou plus rarement secondaires à une septicémie avec des localisations simultanées multiples. Les germes sont plus variés que chez l'immunocompétent (streptocoque, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*). Des bulles hémorragiques sont fréquentes. L'évolution vers une nécrose profonde est possible.

>>> Les **dermohypodermes bactériennes nécrosantes** sont mono- ou polymicrobiennes. L'urgence chirurgicale dans un contexte de neutropénie et de thrombopénie nécessite une transfusion de globules blancs en plus des facteurs de croissance.

>>> L'**ecthyma gangrenosum** peut être primitif, souvent inguino-pelvien, ou secondaire à une septicémie à pyocyanique, de pronostic sombre.

>>> Les **septicémies bactériennes** peuvent se manifester par des papulopustules à halo purpurique, des nodules profonds ou de simples papules monomorphes peu nombreuses, tous à prédominance acrale.

>>> Les **folliculites** sont fréquentes, favorisées par l'alitement et la transpiration. Elles sont causées par *Staphylococcus aureus* et parfois par des bacilles Gram négatif.

2. Les infections fongiques

Ces infections à germes opportunistes surviennent électivement en cas de neutropénie inférieure à $500/\text{mm}^3$ et prolongée. Le contexte est celui d'une leucémie myéloïde avec des chimiothérapies lourdes ou une greffe de moelle. Il faut les suspecter typiquement après 2 semaines ou plus de neutropénie. *Candida albicans*, *tropicalis* ou *krusei* causent des septicémies [13]. Les signes cutanés ne sont pas constants mais parfois discrètement révélateurs. Ce sont des maculopapules monomorphes banales siégeant sur le front, les mains et les pieds.

>>> L'**aspergillose** peut être primitivement cutanée autour d'un point de perfusion, caractérisée par une plaque nécrotique avec un liseré érythémateux inconstant, ou secondaire hématogène causant des papulonodules violacés, des bulles hémorragiques et des ulcères nécrotiques.

>>> Les **fusarioses** se caractérisent par des nodules érythémateux profonds, douloureux, évoluant vers une nécrose centrale dans un contexte d'altération grave de l'état général.

3. Les infections parasitaires

La **gale** est profuse et hyperkératosique avec des croûtes remplies de milliers de sarcoptes atteignant même le cuir chevelu et les oreilles.

4. Les infections virales

>>> Les réactivations des **herpès simplex** sont très fréquentes, prenant l'aspect d'ulcérations cutanéomuqueuses indolentes plus orofaciales que génitoanales. Il faut rechercher une hépa-

I Revues générales

tite, une œsophagite ou une méningo-encéphalite herpétiques.

>>> **Une varicelle** bruyante et prolongée peut survenir chez les patients séronégatifs, associant une fièvre très élevée, des lésions extensives hémorragiques ou nécrotiques, et une atteinte systémique (pneumonie, hépatite, gastro-entérite, encéphalite).

>>> Le risque de **zona** augmente chez les patients âgés de plus de 50 ans, greffés de moelle pour une leucémie ou en rejet chronique de greffe. Plusieurs dermatomes sont atteints par des lésions hémorragiques et nécrotiques. Les atteintes systémiques sont fréquentes.

Identifier les réactions iatrogènes au cours d'une hémopathie

Au cours d'une hémopathie, les toxidermies sont de diagnostic difficile car l'exanthème ressemble à celui d'origine virale, l'histologie est peu spécifique et les médicaments sont souvent introduits dans le même délai d'imputabilité. Certains éléments sont quelque peu évocateurs comme la survenue de réactions similaires lors de perfusions antérieures, l'atteinte palmoplantaire initiale ou prédominante, et l'intensité de l'atteinte épidermique cytotoxique (nécrose, vacuolisation) contrastant avec l'absence d'infiltrat mononucléaire dermique.

>>> **Les manifestations cytotoxiques** les plus fréquentes sont les mucites, l'effluvium anagène et les lignes de Beau (dépressions unguéales transversales par arrêt de la synthèse de kératine) [14]. Plus rarement, on rapporte des décollements épidermiques graves. Les exemples sont multiples : le méthotrexate, la fludarabine, la cladribine, les alcaloïdes et les anthracyclines.

>>> **Les réactions allergiques** comme l'urticaire, l'angioœdème ou le choc anaphylactique sont relativement moins

fréquentes. La L-asparaginase, le cisplatine et le rituximab sont les plus susceptibles de donner ce type de manifestations.

>>> **L'érythème acral** est dose-dépendant. Il est causé par la concentration élective du produit de chimiothérapie dans les glandes sudoripares palmo-plantaires suivie d'une sécrétion et d'une réabsorption cutanée. Il s'accompagne de dysesthésies gênantes. La réaction est plus grave et le délai d'apparition plus court avec les chimiothérapies courtes par rapport aux perfusions continues.

>>> **Les toxidermies à l'hydroxyurée**, traitement de première intention des syndromes myéloprolifératifs, peuvent être bénignes – comme l'hyperpigmentation diffuse ou localisée (mélano-dermie frontale, mélanonychies, pigmentation de la muqueuse buccale), la xérose, l'ichtyose, l'alopécie, la pseudo-dermatomyosite, la stomatite et les ulcères buccaux – ou graves, nécessitant l'arrêt du traitement comme les ulcères de jambe, les kératoses actiniques et les carcinomes épidermoïdes multiples.

>>> **Les thérapies ciblées** sont responsables d'un effet cutané directement lié à leur mécanisme d'action. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase multicitables causent, selon la molécule, des exanthèmes maculopapuleux, des décollements bulleux, une xérose, un prurit, une urticaire, des œdèmes faciaux et périorbitaires, des éruptions lichénoïdes, une acné, une alopécie, une hyperhidrose, une photosensibilité ou un érythème acral [15]. Les inhibiteurs du protéasome causent une vasculite nécrosante, un exanthème maculopapuleux, des ulcérations cutanées et des nodules infiltrés.

>>> **La réaction allogénique aiguë du greffon contre l'hôte** survient dans les 3 mois suivant la greffe de moelle osseuse. Un exanthème maculopapuleux initial, comparable à celui des toxidermies ou des réactivations virales, peut s'aggraver en décollements bul-

leux extensifs et fatals. Les atteintes palmoplantaire et buccale sont fréquentes. L'histologie n'est pas spécifique. L'atteinte digestive ou hépatique est évocatrice. Une forte suspicion impose une corticothérapie systémique urgente [16].

BIBLIOGRAPHIE

- OHNO S, YOKOO T, OHTA M *et al.* Aleukemic leukemia cutis. *J Am Acad Dermatol*, 1990;22:374-377.
- ARACTINGI S, BACHMEYER C, VÉROLA O *et al.* Misleading specific cutaneous lesions in myelodysplastic syndromes. *J Am Acad Dermatol*, 1995;33:187-191.
- ARACTINGI S, JANIN-MERCIER A, ZINI JM *et al.* Mucosal erosions in hypereosinophilic syndrome: evidence for eosinophilic protein deposition. *Arch Dermatol*, 1996;132:535-541.
- SCHAUER PK, STRAUS DJ, BAGLEY CM *et al.* Angioimmunoblastic lymphadenopathy: clinical spectrum of disease. *Cancer*, 1981;48:2493-2498.
- MAEDA K, TAKAHASHI M. Characterization of skin infiltrating cells in adult T-cell leukaemia/lymphoma (ATLL): clinical, histological and immunohistochemical studies on eight cases. *Br J Dermatol*, 1989;121:603-612.
- THIESEN I, WEHKAMP U, BRÜGGEMANN M *et al.* I. Skin involvement by chronic lymphocytic leukaemia is frequently associated with unrelated neoplastic or inflammatory cutaneous disease and is not indicative of general disease progression. *Br J Dermatol*, 2019;180:227-228.
- NEOH CY, TAN AWH, NG SK. Sweet's syndrome: a spectrum of unusual clinical presentations and associations. *Br J Dermatol*, 2007;156:480-485.
- ARACTINGI S, MALLET V, PINQUIER L *et al.* Neutrophilic dermatoses during granulocytopenia. *Arch Dermatol*, 1995;131:1141-1145.
- BACHMEYER C, WETTERWALD E, ARACTINGI S. Cutaneous vasculitis in the course of hematologic malignancies. *Dermatology*, 2005;210:8-14.
- OUEDRAOGO E, GOTTLIEB J, DE MASSON A *et al.* Risk factors for death and survival in paraneoplastic pemphigus associated with hematologic malignancies in adults. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1544-1549.

11. RUBENSTEIN M, DUVIC M. Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *Int J Dermatol*, 2006;45:251-256.
12. MORRISSEY CO. Advancing the Field: Evidence for New Management Strategies in Invasive ungal Infections. *Curr Fungal Infect Rep*, 2013;7:51-58.
13. MORGAN J. Global trends in candidemia: review of reports from 1995–2005. *Curr Infect Dis Rep*, 2005;7:429-439.
14. HEIDARY N, NAIK H, BURGIN S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol*, 2008;58:545-570.
15. DESLANDRES M, SIBAUD V, CHEVREAU C *et al.* Effets secondaires cutanés des nouvelles molécules anticancéreuses: focus sur les molécules ciblant les récepteurs tyrosine kinase et le récepteur à l'EGF. *Ann Dermatol Venereol*, 2008;1S:16-24.
16. ARACTINGI S, SOUTOU B. Skin Manifestations Associated with Malignant Haemopathies. In: Revuz J *et al.* editors. *Life-Threatening Dermatoses and Emergencies in Dermatology*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009, p. 145-53.

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