

Carrefour Pathologie 2020

Histoséminaire

« A l'interface derme-épiderme, des « patterns » vraiment pas ternes»

Coordinateur :

Pr Nicolas Ortonne, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil

Orateurs :

Pr Nicolas Ortonne, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil

Dr Raymond Karkouche, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil

Dr Barbara Papouin, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil

Sommaire

Introduction Nicolas Ortonne	p. 3
Cas 1 Raymond Karkouche	p. 6
Cas 2 Raymond Karkouche	p. 9
Cas 3 Raymond Karkouche	p. 13
Cas 4 Nicolas Ortonne	p. 16
Cas 5 Nicolas Ortonne	p. 22
Cas 6 Nicolas Ortonne	p. 25
Cas 7 Barbara Papouin	p. 29
Cas 8 Barbara Papouin	p. 35

Introduction – Nicolas ORTONNE, AP-HP, Hôpital Henri Mondor et Université Paris-Est Créteil (UPEC)

Les dermatoses de l'interface (« interface dermatitis » dans la littérature anglaise) se caractérisent histologiquement par un des motifs (« patterns ») les plus fréquents en pathologie cutanée inflammatoire. Elles regroupent un grand nombre de maladies dermatologiques, dont le « chef de file » est le lichen plan, et qui se caractérisent par une agression cytotoxique de l'épiderme. Le terme de dermatose lichénoïde est plus souvent utilisé par les dermatologues et dermatopathologistes français pour désigner les dermatoses de l'interface.

Si l'appellation de dermatose lichénoïde est largement utilisée, elle est source de certaines confusions. D'un point de vue histologique, le terme de dermatose lichénoïde signifie en effet une dermatose qui ressemble au lichen plan. Cela peut désigner aussi bien une dermatose avec des lésions cytotoxiques de l'interface dermo-épidermique que celle montrant un infiltrat lymphocytaire en bande sous-épidermique, qui tous deux caractérisent le lichen plan. Cette terminologie est également source de confusion sur le plan clinique. En effet, on peut considérer qu'une dermatose est cliniquement lichénoïde lorsqu'elle se caractérise par des lésions ressemblant à celles du lichen plan, c'est-à-dire des papules érythémateuses, volontiers prurigineuses. Si il est certain qu'il existe des dermatoses lichénoïdes à la fois sur le plan clinique et histologique, il existe aussi des dermatoses cliniquement lichénoïdes ne s'accompagnant pas histologiquement de lésions significatives de l'interface dermo-épidermique. Inversement, il y a des maladies dermatologiques où l'on voit classiquement des lésions de l'interface sous le microscope, mais qui sont cliniquement très éloignées du lichen plan.

Comme toujours en pathologie cutanée inflammatoire, le diagnostic repose sur la confrontation des données cliniques, paracliniques, et histopathologiques. L'analyse des lésions histologiques est importante et peut guider vers le diagnostic final. Elle repose sur l'identification du type d'agression cytotoxique et sur les lésions élémentaires associées.

Histologiquement, on peut en effet distinguer trois variantes de dermatoses d'interface lichénoïdes : la dermatose d'interface vacuolaire, la dermatose lichénoïde « classique » et la dermatose lichénoïde avec apoptose massive et confluyente. Certaines dermatoses se présentent plus volontiers avec l'un ou l'autre de ces aspects, alors que d'autres (lupus, maladie du greffon contre l'hôte ou toxidermies) pourront se présenter avec chacun des trois, selon la

sévérité de la maladie. Ces trois profils lésionnels de dermatose de l'interface semblent en effet traduire une agressivité croissante des effecteurs cytotoxiques vis à vis de l'épiderme.

1) La dermatose d'interface vacuolaire se caractérise en général par un infiltrat lymphocytaire peu abondant, parfois minime, des lésions apoptotiques plus rares, et une vacuolisation de la basale. Cette variante semble traduire un processus d'agression cytotoxique de l'épiderme moins agressif ou d'évolution plus progressive. De telles lésions peuvent se voir dans les connectivites, notamment la dermatomyosite et le lupus, les toxidermies (exanthème maculopapuleux) et la maladie du greffon contre l'hôte aiguë.

2) La dermatose lichénoïde « classique » se caractérise par un infiltrat lymphocytaire agressant l'épiderme, se traduisant par une apoptose kératinocytaire bien identifiable. L'infiltrat est plus ou moins abondant, pouvant, comme dans le lichen plan, réaliser une bande dense sous-épidermique. De nombreuses dermatoses peuvent se présenter avec un tel aspect, incluant certaines toxidermies (exanthème maculo-papuleux viral ou médicamenteux, syndrome DRESS), le lupus (lupus sub-aiguë en particulier), le pityriasis lichénoïde, mais également certaines infections (syphilis) et lymphomes T cutanés (mycosis fongioïde lichénoïde en particulier).

3) Dans certaines dermatoses se développe une apoptose massive et confluyente des kératinocytes. Il s'agit en particulier de celles qui vont se traduire par des décollements cutanés et bulles, dont l'étendue peut mettre en jeu le pronostic vital. Ce profil lésionnel a été décrit dans la littérature sous l'appellation d'ASAP, pour « acute syndrome of apoptotic pan-epidermolysis ». Dans certains cas, comme au cours des lésions du syndrome de Lyell, l'infiltrat lymphocytaire est parfois minime, contrastant avec l'importance des lésions apoptotiques qui sont au premier plan. Cet ensemble lésionnel représente certainement la forme la plus aiguë et la plus sévère d'agression cytotoxique de l'épiderme. Si les pourvoyeurs les plus classiques et les plus fréquents d'ASAP sont les toxidermies sévères (syndromes de Lyell et Stevens-Johnson, érythème pigmenté fixe bulleux), de telles lésions peuvent se voir au cours du lupus (« lupus-Lyell » ou syndrome de Rowell), de la dermatomyosite, dans les formes sévères de maladie du greffon contre l'hôte, et dans l'érythème polymorphe.

Sur le plan physiopathologique, les dermatoses d'interface lichénoïdes ont en commun l'agression des kératinocytes par des lymphocytes effecteurs, conduisant à la mort par apoptose des cellules cibles (kératinocytes de la couche basale, voire du corps muqueux). Il en résulte une vacuolisation basale, liée aux pertes cellulaires et à l'infiltration lymphocytaire, et

la libération de pigment mélanique sur les sites lésionnels. Ce pigment peut être visible directement dans l'épiderme à proximité des kératinocytes apoptotiques, ou dans le derme superficiel, capté dans des macrophages (mélanophages) à distance d'un épisode aigu (séquelle pigmentaire d'érythème pigmenté fixe par exemple) ou dans les dermatoses lichénoïdes d'évolution chronique (lupus). Ces modifications sont responsables des troubles pigmentaires qui peuvent être associés aux dermatoses lichénoïdes : lichen plan pigmentogène, lupus érythémateux chronique, pityriasis lichénoïde dépigmentant. L'épiderme, agressé par le processus cytotoxique se modifie souvent, surtout lorsque la dermatose est d'évolution sub-aiguë ou chronique. Les modifications épidermiques observées dans le lichen plan sont les plus remarquables et constituent des éléments importants pour le diagnostic. Elles associent une hyperkératose orthokératosique, une acanthose par hypertrophie kératinocytaire et une hypergranulose, dont la forme la plus marquée se voit dans le lichen plan hypertrophique ou verruqueux. Lorsque l'agression est importante, la destruction des kératinocytes de la basale modifie le relief épidermique, aboutissant à un amincissement des crêtes épidermiques, leur donnant un relief en « dents de scie » très caractéristique. Dans certains cas, comme le lupus érythémateux chronique ou le lichen plan atrophique, elle finit par donner une atrophie de l'ensemble de l'épiderme, qui perd alors son relief papillaire et se réduit à quelques assises kératinocytaires.

L'image réalisée par un kératinocyte apoptotique en contact avec un lymphocyte est une lésion élémentaire classique des dermatoses lichénoïdes. Supposée représenter l'agression d'une cellule cible par un effecteur cytotoxique, elle a été décrite il y a longtemps sous l'appellation de « satellite-cell necrosis ». Initialement considérée comme un signe histologique de maladie du greffon contre l'hôte, cette image n'est en réalité pas du tout spécifique et peut être identifiée dans toutes les dermatoses lichénoïdes.

Dans les dermatoses lichénoïdes avec apoptose massive et confluyente (ASAP), la discordance parfois troublante entre l'intensité de la destruction kératinocytaire et la faible abondance des effecteurs cellulaires in situ s'explique en partie aujourd'hui. Grâce aux travaux effectués dans le domaine des toxidermies sévères (syndromes de Lyell et Stevens-Johnson), il a été montré l'implication de facteurs solubles capables d'induire à distance des effecteurs l'apoptose des kératinocytes (incluant le Fas ligand soluble, l'interféron gamma, le TNFalpha ou la granulysine). Certaines cytokines seraient par ailleurs capables d'induire sur les kératinocytes eux-mêmes l'expression de ligands pro-apoptotiques qui, en interagissant avec leur récepteur exprimé de façon constitutionnelle (couple Fas Ligand/ Fas), conduirait à un phénomène d'amplification de l'apoptose par destruction mutuelle des kératinocytes.

Cas N°1 : Raymond KARKOUCHE - Département de Pathologie, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), Hôpital Henri Mondor, Créteil.

Renseignements cliniques

Il s'agit d'un homme de 46 ans présentant des lésions érythémateuses depuis 6 mois avec des papules érythémateuses en regard des articulations métacarpo-phalangiennes. Les biopsies ont porté sur une lésion cutanée du bras gauche et une papule du dos de la main.

Diagnostic : Dermatomyosite.

Description histologique

Histologiquement, on observe des lésions lichénoïdes de l'interface sous la forme d'une vacuolisation de la membrane basale au contact d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire dermique superficiel peu abondant. Il s'associe de rares kératinocytes apoptotiques et une incontinence pigmentaire. La coloration par le bleu alcian met en évidence des dépôts mucineux dermiques interstitiels.

Commentaires

La dermatomyosite est une pathologie inflammatoire caractérisée par des lésions cutanées, musculaires et parfois systémiques. Les manifestations cutanées sont tantôt pathognomoniques (papules de Gottron, érythème des faces d'extension des articulations, péri-unguéales avec télangiectasies, ou du décolleté), tantôt évocatrices (poïkilodermie, œdème péri-orbitaire), ou parfois moins communes (vésiculo-bulles, ulcérations, vascularite, calcinose,...) (1).

Sur le plan histologique, les lésions consistent en une dermatose lichénoïde essentiellement vacuolaire, avec de rares apoptoses kératinocytaires, plus ou moins associées à une hyperkératose, une atrophie épidermique, une incontinence pigmentaire, des dépôts de mucine

et un infiltrat lymphocytaire le plus souvent peu abondant, de topographie périvasculaire (2). Une atteinte vasculaire peut également s'observer, avec parfois une dilatation vasculaire ou une perte des capillaires du derme superficiel (3). Les prélèvements réalisés au niveau des papules de Gottron montrent une hyperkératose orthokératosique et une acanthose, en association avec la dermatose lichénoïde vacuolaire et d'éventuels dépôts de mucine (4).

Sur le plan histologique, le principal diagnostic différentiel est le lupus érythémateux systémique ou subaigu, dont la présentation histologique est proche d'une dermatomyosite. Ces deux entités présenteront une atrophie épidermique, des altérations vacuolaires de la membrane basale épidermique et des dépôts interstitiels de mucine. La présence d'une hyperkératose orthokératosique, de bouchons cornés ou d'une atteinte périannexielle serait en faveur d'un lupus érythémateux.

De manière générale, l'étude en immunofluorescence cutanée directe positive est en faveur d'un lupus. Cependant, les faux négatifs ne sont pas rares dans le cadre de lupus érythémateux d'une part et une faible proportion de dermatomyosite peut présenter une bande lupique en IgM, IgG et C3 d'autre part (5). Les cellules plasmacytoïdes dendritiques sont présentes dans la physiopathologie du lupus et de la dermatomyosite. Pour certains, la distribution des cellules exprimant le CD123 serait différente, localisée préférentiellement au sein de l'épiderme dans la dermatomyosite et au sein du derme dans le lupus (6). La possibilité d'une connectivite mixte associant lupus et dermatomyosite est toujours à prendre en compte.

L'exposition au froid peut entraîner des lésions associant un infiltrat lymphocytaire dermique, des dépôts interstitiels de mucine et une panniculite lymphocytaire, des cellules plasmacytoïdes dendritiques exprimant le CD123, voire même des altérations de la jonction dermo-épidermique. C'est essentiellement la confrontation anatomoclinique qui permettra de redresser le diagnostic, en identifiant une exposition à risque (pratique du cheval, cryothérapie à visée antalgique, ...) (7).

Points importants à retenir

- Sur le plan histopathologique, la dermatomyosite se présente sous la forme d'une dermatose lichénoïde vacuolaire peu marquée.
- L'aspect histologique seul ne permet le plus souvent pas la distinction entre une dermatomyosite et un lupus érythémateux ou une dermatose liée au froid.

- La confrontation anatomo-clinique a une importance capitale pour le diagnostic.

Références bibliographiques

- (1) DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Feb;82(2):267-281.
- (2) Janis JF, Winkelmann RK. Histopathology of the skin in dermatomyositis. A histopathologic study of 55 cases. *Arch Dermatol.* 1968 Jun;97(6):640-50.
- (3) Kawakami T, Mizoguchi M, Saito R, Soma Y. Histopathological evidence of small-vessel vasculitis within the skin and lungs associated with interstitial pneumonia in an adult patient with dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol.* 2008 Jul;33(4):415-7.
- (4) Hanno R, Callen JP. Histopathology of Gottron's papules. *J Cutan Pathol.* 1985 Oct;12(5):389-94.
- (5) Jones SA, Black MM. The value of direct immunofluorescence as a diagnostic aid in dermatomyositis--a study of 35 cases. *Clin Exp Dermatol.* 1997 Mar;22(2):77-81.
- (6) McNiff JM, Kaplan DH. Plasmacytoid dendritic cells are present in cutaneous dermatomyositis lesions in a pattern distinct from lupus erythematosus. *J Cutan Pathol.* 2008 May;35(5):452-6.
- (7) Karkouche R, Bernigaud C, Fontugne J, Zehou O, Bellaud G, N'Diaye M, Cherif K, Wolkenstein P, Chosidow O, Ortonne N, Ingen-Housz-Oro S. Cold-associated perniois of the thighs histopathologically mimicking lupus. Six observations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Jun;31(6):1029-1032.

Cas n°2 : Raymond KARKOUCHE - Département de Pathologie, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), Hôpital Henri Mondor, Créteil.

Renseignements cliniques

L'observation est celle d'une patiente de 61 ans traitée pour un cancer du sein droit traitée par chimiothérapie néo-adjuvante par 5 FU, épirubicine et cyclophosphamide, suivie d'une deuxième cure par l'association docétaxel-trastuzumab. Après cette seconde cure, un érythème palmaire douloureux et une éruption du visage avec photosensibilité sont apparus. Une biopsie cutanée de la main droite a été réalisée à la recherche d'une toxidermie ou d'un lupus induit.

Diagnostic : Toxicité cutanée liée à la chimiothérapie (« dysmaturation épidermique »).

Description histologique

L'épiderme est le siège d'une hyperkératose ortho et parakératosique. Le corps muqueux montre une désorganisation architecturale avec des kératinocytes hypertrophiques, présentant une maturation anormale avec une anisocaryose et des éléments parfois plurinucléés. On note des zones de spongiose ainsi que quelques kératinocytes apoptotiques étagés et des mitoses parfois suprabasales, pour certaines morphologiquement anormales. A la jonction dermo-épidermique, on observe des altérations vacuolaires. Les kératinocytes hypertrophiques sont chargés de glycogène en surface (PAS+). Le derme superficiel présente des remaniements œdémateux avec un infiltrat inflammatoire périvasculaire minime composé de quelques lymphocytes et des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Commentaires

La patiente a été traitée pour un cancer du sein par une première cure néo-adjuvante de FEC 100 (5 FU et épirubicine cyclophosphamide) avec prémédication par corticothérapie générale,

suivie d'une deuxième cure par l'association docétaxel (Taxotere) – trastuzumab (Herceptine). Après la deuxième cure, la patiente a noté l'apparition de lésions cutanées.

Le docétaxel (Taxotere) est un alcaloïde dérivé des aiguilles d'ifs, de la famille des taxanes. Il induit la stabilisation des microtubules empêchant leur séparation et entraînant un arrêt de la mitose, conduisant à l'arrêt de la prolifération des cellules tumorales. L'apoptose cellulaire serait aussi induite par une phosphorylation et une inactivation de la protéine BCL-2.

Les toxicités cutanées médicamenteuses liées à cette molécule sont bien décrites cliniquement mais peu décrites histologiquement. Il peut s'agir d'un rash ou d'un érythème suivi d'une desquamation pouvant entraîner une érythro-dysesthésie palmo-plantaire, survenant chez près de 19 % des patients traités pour un cancer du sein. Les autres réactions cutanées de grade 3 et 4 ont une incidence variant de 0,8 à 5.9% en fonction de la dose administrée : érythème polymorphe, altération unguéales, syndrome sclérodermiforme, altération de la pigmentation, dermatite sur site irradié (« recall dermatitis »), et érythème « flagellé ».

L'image histologique des toxicités directes des agents de chimiothérapie est différente de ce que l'on peut voir dans les toxidermies de mécanisme immunologique. Les lésions prédominent dans l'épiderme au niveau kératinocytaire, dont on peut penser logiquement qu'ils sont une cible pour l'agent de chimiothérapie ou ses métabolites. Les localisations palmo-plantaires et aux plis sont classiques et pourraient témoigner de facteurs locaux possiblement en rapport avec l'excrétion sudorale ou la macération conduisant possiblement à une concentration localisée de l'agent toxique. Cette hypothèse est soutenue par le possible développement de lésions du même type aux sites d'injection. On voit en effet une image de désordre architectural, avec des kératinocytes hypertrophiques et une perte de polarité, des noyaux anisocaryotiques, des mitoses supra-basales et des kératinocytes apoptotiques étagés. Ces altérations cytologiques de « dysmaturation épidermique » ou de « dystrophie kératinocytaire » ont été précédemment décrites dans la toxicité cutanée due à des chimiothérapies cytotoxiques ou au méthotrexate. L'observation de mitoses anormales dans notre cas pourrait être mise en rapport avec le mécanisme d'action des taxanes.

Les diagnostics différentiels sont une infection virale (virus herpès) ou une toxidermie du groupe des « nécrolyses épidermiques toxiques » (NET, syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson) lorsque les lésions sont étendues. D'un point de vue histologique, la désorganisation

architecturale peut prêter à confusion avec une simple kératose pré-carcinomeuse ou une régénération post-ulcéreuse. Dans l'observation présentée, l'image de dystrophie kératinocytaire en l'absence de nécrose kératinocytaire confluyente permettait d'écartier une NET. La recherche de HSV1 et HSV2 par immunohistochimie et PCR était négative et l'on ne voyait pas d'image évoquant un effet cytopathogène du groupe herpès. La présentation clinique n'était pas celle de lésions de kératose pré-carcinomeuse.

Points importants à retenir

- Penser à la toxicité des chimiothérapies devant un aspect de trouble de la maturation kératinocytaire.
- L'aspect est proche de celui d'une dermatose lichénoïde, avec des kératinocytes apoptotiques mais un désordre architectural, des kératinocytes hypertrophiques, une anisocaryose et des mitoses supra-basales orientent vers une dysmaturation épidermique.
- Les principaux diagnostics différentiels sont les autres dermatoses lichénoïdes avec en premier lieu une toxidermie, les infestations virales, ainsi que des lésions de kératose pré-carcinomeuse ou de régénération épidermique.
- Le contexte clinique, qui ne sera pas toujours renseigné, confirmera la suspicion histologique.

Références bibliographiques

(1) Bissery MC, Nohynek G, Sanderink GJ, Lavelle F. Docetaxel (Taxotere): a review of preclinical and clinical experience. Part I: Preclinical experience. *Anticancer Drugs*. 1995 Jun;6(3):339-55, 363-8.

(2) Delyon J, Ortonne N, Benayoun E, Moroch J, Wolkenstein P, Sbidian E, Chosidow O. Low-dose methotrexate-induced skin toxicity: Keratinocyte dystrophy as a histologic marker. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Sep;73(3):484-90.

(3) Tunio MA, AlAsiri M, Durrani SK. Hand Foot Syndrome Secondary to Low Dose Docetaxel. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2015 Jul;9(3):335-7.

(4) Chun YS, Chang SN, Oh D, Park WH. A case of cutaneous reaction to chemotherapeutic agents showing epidermal dysmaturation. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Aug;43(2 Pt 2):358-60.

Cas n°3 : Raymond KARKOUCHE - Département de Pathologie, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), Hôpital Henri Mondor, Créteil.

Renseignements cliniques

Devant des papules pigmentées linéaires du visage un peu prurigineuses évoluant depuis plusieurs mois chez une femme de 29 ans, une biopsie cutanée a été réalisée au-dessus du sourcil gauche. Les hypothèses cliniques étaient celles d'un lichen striatus ou d'une sarcoïdose cutanée.

Diagnostic : Lichen plan pigmentogène (Blaschko-linéaire).

Description histologique

L'épiderme est le siège d'une hyperkératose orthokératosique avec localement une acanthose. Dans le derme, il existe un infiltrat lymphocytaire dense essentiellement péri-vasculaire infiltrant les assises profondes de l'épiderme. On voit dans les papilles de nombreux mélanophages. Les lésions de l'interface lichénoïdes prédominent sur les annexes pilaires avec des kératinocytes apoptotiques et une infiltration lymphocytaire marquée en région infundibulo-isthmique. Quelques annexes pilaires sont en partie détruites et remplacées par des tractus fibreux.

Commentaires

Le lichen plan est une affection cutanéomuqueuse chronique avec une atteinte le plus souvent localisée sur la face antérieure des poignets et des avant-bras, les membres inférieurs et la région lombaire. Plusieurs variantes cliniques existent : hypertrophique, atrophique, érosive, annulaire, pigmentaire, bulleuse et linéaire. Le lichen plan linéaire est une forme de lichen plan caractérisée par une distribution linéaire des lésions en dehors d'un phénomène de Koebner. Il représente 0,5 % des cas de lichen plan (1).

Les lignes de Blaschko sont des lignes cutanées qui dériveraient des lignes de migration de cellules embryonnaires à partir de la crête neurale, sans correspondance avec une formation nerveuse, vasculaire ou lymphatique.

L'atteinte à disposition blaschkoïde serait due au mosaïcisme génétique responsable de la présence d'un clone kératinocytaire capable de réagir sous l'effet de facteurs immunogènes, exogènes ou infectieux (2,3). De rares observations de lichen plan linéaire à disposition blaschkoïde ont été rapportées. Kabbash et al. ont proposé la dénomination de lichen plan Blaschko-linéaire (4). Le lichen plan Blaschko-linéaire serait une variante de lichen plan linéaire prédominant chez l'enfant, de bon pronostic, sans association à une hépatopathie chronique, avec une évolution favorable dans la majorité des cas sous corticothérapie locale ou systémique (5).

Histologiquement, le lichen plan se caractérise par « les trois hyper », hyper-kératose orthokératosique, hyper-granulose et hyper-trophie des kératinocytes réalisant un aspect d'acanthose, associés à une dermatose lichénoïde réalisant un infiltrat en bande sous-épidermique, une vacuolisation de la membrane basale épidermique et des corps apoptotiques plus ou moins étagés. Le lichen Blaschko-linéaire ne présente pas de particularité sur le plan histologique.

Sur le plan clinico-pathologique, les diagnostics différentiels du lichen plan Blaschko-linéaire sont la blaschkite ou lichen striatus. Le lichen Blaschko-linéaire se manifeste cliniquement par des papules planes comme le lichen striatus avec une atteinte lichénoïde sans spongiose. Il existe également une dermatose de l'interface mais l'infiltrat n'atteint pas les glandes eccrines en profondeur. Le lichen striatus présente des papules planes avec une dermatose lichénoïde et une spongiose sans hyperplasie épidermique ni hypergranulose. L'infiltrat lymphocytaire atteint dans 50 % des cas les glandes eccrines. La blaschkite de l'adulte se caractérise par des papules et vésicules eczématiformes avec une spongiose, mais sans dermatose de l'interface.

Points importants à retenir

- Les lignes de Blaschko sont des lignes cutanées qui dériveraient des lignes de migration de cellules embryonnaires à partir de la crête neurale.
- Il existe diverses formes de lichen plan.
- Le lichen plan Blaschko-linéaire est rare et touche des patients jeunes.
- Il ne présente pas de particularité par rapport au lichen plan classique sur le plan histologique.
- Le diagnostic différentiel, clinico-pathologique, se fera d'une part avec le lichen striatus dans lequel on pourra observer une spongiose et un infiltrat péri-sudoral associés à la dermatose lichénoïde, et d'autre part avec la blaschkite qui se présentera sous la forme d'une dermatose eczématiforme sans atteinte lichénoïde.

Références bibliographiques

- (1) El Morabite K, Hassam B. Lichen plan blaschko-linéaire [Blaschko-linear lichen planus]. Pan Afr Med J. 2013 May 25;15:33.
- (2) Grosshans E, Marot L. Blaschkite de l'adulte [Blaschkitis in adults]. Ann Dermatol Venereol. 1990;117(1):9-15.
- (3) Kabbash C, Laude TA, Weinberg JM, Silverberg NB. Lichen planus in the lines of Blaschko. Pediatr Dermatol. 2002 Nov-Dec;19(6):541-5.
- (4) Boussofara L, Hamdi S, Ghariani N, Belajouza C, Sriha B, Denguezli M, Nourira R. Lichen plan Blaschko-linéaire [Lichen planus, Blaschko subtype]. Ann Dermatol Venereol. 2008 May;135(5):433-4.
- (5) Batra P, Wang N, Kamino H, Possick P. Linear lichen planus. Dermatol Online J. 2008 Oct 15;14(10):16.

Cas n°4 : Nicolas Ortonne - Département de Pathologie, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), Hôpital Henri Mondor et Université Paris Est Créteil (UPEC)

Renseignements cliniques

Femme de 39 ans. Biopsie sur une plaque du sein. Cette patiente présente de multiples plaques érythémateuses et parfois squameuses sur le tronc et la racine des membres. Elle est en bon état général et l'examen clinique est par ailleurs normal.

Diagnostic : Mycosis fongoïde lichénoïde.

Description histologique

L'histologie montre un épiderme d'épaisseur variable, siège d'une hyperkératose orthokératosique, avec un épaissement discontinu de la couche granuleuse. Le relief papillaire est modifié avec un aspect en "dents de scie", témoignant de remaniements lichénoïdes. En témoigne une importante incontinence pigmentaire avec de nombreux mélanophages dans le derme sous-jacent. Il y a surtout un infiltrat lymphocytaire atypique épidermotrope. Dans l'épiderme, les lymphocytes sont isolés ou regroupés en petits amas, volontiers entourés d'un petit artéfact de rétraction. Ils sont de taille petite à moyenne avec des noyaux hyperchromatiques. Dans le derme, l'infiltrat est mêlé aux mélanophages et forme une bande sous-épidermique. Il est constitué d'un mélange de petits lymphocytes réguliers et de lymphocytes atypiques plus volumineux à noyaux hyperchromatiques. Le derme moyen est peu modifié. La coloration par le PAS est sans particularité. L'analyse immuno-histochimique montre que cet infiltrat lymphocytaire est de phénotype T (CD2+, CD3+, CD5+), avec une perte antigénique nette de CD7 et une minorité très nette d'éléments CD8+, notamment dans le contingent épidermique, au niveau des amas de cellules atypiques épidermotropes.

Commentaires

Les lymphomes T cutanés les plus fréquents dans les pays occidentaux regroupent principalement les lymphomes T cutanés épidermotropes (Mycosis Fongoïde et Syndrome de Sézary) et les lymphoproliférations T cutanées CD30+ (papuloses lymphomatoïdes et lymphomes T anaplasiques cutanés).

Le Mycosis Fongoïde (MF) est l'entité la plus fréquente (≈50% des lymphomes cutanés). Il survient généralement chez des sujets de 40-60 ans, avec une prédominance masculine (2:1). Au stade non transformé il a une évolution indolente avec un taux de survie à 5 ans de 88% (1).

La maladie se traduit typiquement par des plaques finement squameuses non infiltrées, avec des contours géographiques, encochés ou digitiformes, siégeant sur les zones non photo-exposées. Puis ces lésions peuvent s'infiltrer et former de véritables tumeurs. Le développement de tumeur est généralement la marque d'un tournant évolutif, où l'infiltrat lymphocytaire néoplasique devient plus dense et constitué majoritairement de grandes cellules. On parle alors de MF transformé. Le pronostic chute à ce stade et la prise en charge thérapeutique doit être intensifiée. Le MF transformé a en effet une évolution agressive avec une médiane de survie de 2 ans et un taux de survie à 5 ans de 33% (2). Plus rarement, il peut s'agir d'une érythrodermie. Dans les stades avancés, une dissémination extra-cutanée peut se produire (ganglions, foie, rate, poumons, sang).

La biopsie cutanée montre classiquement un infiltrat lymphocytaire T en bande sous-épidermique, épidermotrope et/ou pilotrope, formant parfois des amas (« micro-abcès de Pautrier ») intra-épidermiques ou s'alignant le long de la basale épidermique. Les cellules tumorales ont un noyau de taille petite ou moyenne, parfois atypique (plissé, circonvoluté). Au plan immuno-phénotypique, il s'agit le plus souvent d'un lymphome de phénotype T auxiliaire mature, TCRαβ+ CD3+, plus souvent CD4+ que CD8+, avec ou sans perte antigénique (CD7 en particulier, comme nous l'avons observé dans le cas présenté). Il peut exister une expression de CD30 et une expression aberrante de CD20 a été décrite dans les formes transformées (3).

Trois variantes de MF sont individualisés dans la classification OMS : le MF chalazodermique/granulomateux, le MF pagétoïde (tous deux de meilleur pronostic que le MF classique avec 100% de survie à 5 ans), et le MF piltorope (au pronostic un peu moins bon avec 80% de survie à 5 ans) (1). Il existe en pratique de nombreuses autres formes cliniques

et/ou histologiques de MF (Tableau 1). Si les formes transformées sont de diagnostic relativement facile (lymphocytes atypiques de taille moyenne à grande, représentant par définition plus de 25% de l'infiltrat total, et clonalité généralement positive), ce n'est pas le cas des formes débutantes de MF. En effet, au stade non transformé, le MF peut ressembler à la plupart des dermatoses inflammatoires, l'infiltrat lymphocytaire néoplasique peut être très discret (moins abondant que l'environnement lymphocytaire réactionnel), et un clone T dominant n'est identifié que dans environ 55% des cas (4). Pour arriver au diagnostic de MF, il est ainsi fréquent de recourir à la réalisation de multiples biopsies.

La fréquence des formes lichénoïdes de MF n'est pas connue, mais d'après la grande étude de Massone C et al portant sur 745 biopsies ils représenteraient environ 4% des cas (5), sachant que des lésions d'interface focales étaient observées dans 59% des cas. S'il a été suggéré que ces formes lichénoïdes pourraient être associées à un pronostic plus péjoratif (6), cela n'a pas été confirmé sur des études méthodologiquement satisfaisantes à ce jour. Il convient d'intégrer parmi les formes lichénoïdes de MF celle ressemblant à un pityriasis lichénoïde, sachant que les limites entre ces deux entités sont un peu floues. La littérature est un peu confuse à ce sujet puisque l'on décrit des variantes de MF à type de pityriasis lichénoïde et que des formes de transition vers d'authentiques lymphomes cutanés sont décrites (papulose lymphomatoïde ou MF) (7–9). Peu d'études ont à ce jour porté spécifiquement sur les formes lichénoïdes de MF. D'un point de vue phénotypique, l'expérience suggère qu'ils peuvent aussi bien être de phénotype T CD4+ que CD8+. La prédominance de lymphocytes T CD4+ et CD8- est sûrement à considérer comme un élément suspect de MF devant une dermatose lichénoïde, puisque la plupart des dermatoses inflammatoires sont riches en effecteurs T CD8+. Le diagnostic différentiel du MF lichénoïde inclut bien entendu toutes les dermatoses inflammatoires de présentation lichénoïde et d'évolution chronique ou par poussées successives, et plus particulièrement le lichen plan, le lupus, l'érythème pigmenté fixe, et le pityriasis lichénoïde.

Points importants à retenir :

- Le mycosis fongoïde (MF) peut se traduire par des lésions d'interface lichénoïdes.

- Les formes anatomo-cliniques de MF sont très nombreuses, et seulement 3 sont reconnues dans la classification OMS : MF pilotrope avec ou sans mucinose folliculaire, MF pagétoïde (maladie de Wringer-Kolopp) et MF chalazodermique
- Les formes lichénoïdes de MF restent rares et cette expression lésionnelle ne semble pas corrélée à un pronostic plus péjoratif.
- Le MF peut simuler histologiquement la plupart des dermatoses inflammatoires (eczéma, psoriasis,...).
- Les éléments orientant vers un MF et permettant histologiquement le diagnostic différentiel incluent les atypies cytonucléaires (parfois présentes dans les toxidermies), l'épidermotropisme de lymphocytes alignés en « files indiennes » dans la basale ou regroupés en amas (« abcès de Pautrier »), les pertes antigéniques pan-T (CD7 étant l'antigène le plus fréquemment perdu) et la monoclonalité lymphocytaire T (sachant qu'un clone T dominant n'est présent que dans environ 55% des MF débutants).

Références bibliographiques

1. Swerdlow S, Campo E, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 585 p. (World Health Organization classification of tumours).
2. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood*. 16 févr 2012;119(7):1643- 9.
3. Jullie M-L, Carlotti M, Vivot AJ, Beylot-Barry M, Ortonne N, Frouin E, et al. CD20 antigen may be expressed by reactive or lymphomatous cells of transformed mycosis fungoides: diagnostic and prognostic impact. *Am J Surg Pathol*. déc 2013;37(12):1845- 54.
4. Theodorou I, Delfau-Larue MH, Bigorgne C, Lahet C, Cochet G, Bagot M, et al. Cutaneous T-cell infiltrates: analysis of T-cell receptor gamma gene rearrangement by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis. *Blood*. 1 juill 1995;86(1):305- 10.
5. Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol*. avr 2005;29(4):550- 60.
6. Guitart J, Peduto M, Caro WA, Roenigk HH. Lichenoid changes in mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. mars 1997;36(3 Pt 1):417- 22.

7. Borra T, Custrin A, Saggini A, Fink-Puches R, Cota C, Vermi W, et al. Pityriasis Lichenoides, Atypical Pityriasis Lichenoides, and Related Conditions: A Study of 66 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(8):1101- 12.
8. Sibbald C, Pope E. Systematic review of cases of cutaneous T-cell lymphoma transformation in pityriasis lichenoides and small plaque parapsoriasis. *Br J Dermatol.* oct 2016;175(4):807- 9.
9. Zaaroura H, Sahar D, Bick T, Bergman R. Relationship Between Pityriasis Lichenoides and Mycosis Fungoides: A Clinicopathological, Immunohistochemical, and Molecular Study. *Am J Dermatopathol.* juin 2018;40(6):409- 15.

Tableau 1 : variantes anatomo-cliniques de mycosis fongoïdes

Mycosis fongoïdes et variantes	Diagnostic différentiel histologique
MF classique	<i>Pseudo-MF médicamenteux (anti-épileptiques,...) Pityriasis lichénoïde chronique Autres lymphomes T épidermotropes</i>
Variantes reconnues dans la classification OMS (2017)	
MF pilotrope sans mucinose	<i>Acné Lupus chronique Lichen folliculaire</i>
MF pilotrope avec mucinose	<i>Mucinose folliculaire primitive Mucinoses folliculaires secondaires (acné, lupus, lichen...)</i>
MF granuomateux (chalazodermie) MF pagétoïde (Woringer-Kolopp)	<i>Dermatoses granulomateuses (infection, sarcoïdose...) Autres lymphomes T épidermotropes CD8+</i>
Autres variantes histologiques / anatomo-cliniques	
MF érythrodermique	<i>Sézary et autres causes d'érythrodermies</i>
MF eczématiforme	<i>Eczéma et dermatoses eczématiforme</i>
MF psoriasiforme	<i>Psoriasis et dermatoses psoriasiformes</i>
MF lichénoïde	<i>Lichen plan et dermatoses lichénoïdes</i>
MF pustuleux	<i>Folliculites et dermatoses infectieuses</i>
MF poïkilodermique (traité)	<i>Autre dermatose traitée</i>
MF CD8+	<i>Pityriasis lichénoïde Pseudo-lymphome CD8+ du VIH</i>
MF CD8+ hypopigmenté du sujet jeune	<i>Vitiligo inflammatoire</i>
MF à type de capillarite	<i>Capillarites purpuriques</i>
MF palmo-plantaire	<i>Eczéma et psoriasis palmoplantaire, lichen</i>
MF interstitiel	<i>Granulome annulaire, lupus</i>
MF syringotrope	<i>Lupus, lichen striatus</i>

Cas n°5 : Nicolas Ortonne - Département de Pathologie, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), Hôpital Henri Mondor et Université Paris Est Créteil (UPEC)

Renseignements cliniques

Homme de 27 ans avec érythème scrotal. Bon état général et examen clinique normal par ailleurs. Dermite caustique ou « red scrotum syndrome » ?

Diagnostic : Syphilis

Description histologique

L'épiderme montre une parakératose discontinue et un allongement de ses crêtes. Le derme superficiel est le siège d'un infiltrat inflammatoire polymorphe, riche en lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires neutrophiles, qui réalisent une exocytose basale avec lésions d'interface lichénoïdes formant des kératinocytes apoptotiques étagés. L'étude immunohistochimique par l'anticorps anti-Tréponème montre de nombreux spirochètes intra-épidermiques. La coloration de Gram identifie des amas de cocci dans la couche cornée. Les autres colorations spéciales (P.A.S. Grocott) ne montrent pas d'agent pathogène.

Commentaires

La syphilis est une maladie infectieuse due à une bactérie de l'ordre des Spirochètes, dont la seule espèce en cause est *Treponema pallidum*. Cette affection sexuellement transmissible est en recrudescence (1), aussi bien chez les patients homosexuels masculins, qui représentent la majeure partie des cas recensés, que dans la population générale.

Les formes précoces sont très contagieuses (syphilis primaire, secondaire et tertiaire, évoluant depuis moins de un an). Le risque de contagion est moindre dans les formes plus tardives (syphilis latente et tertiaire évoluant depuis plus de un an) (2).

Le chancre est la manifestation caractéristique de la syphilis primaire, et ses caractéristiques cliniques permettent facilement de suspecter le diagnostic. A côté de la roséole syphilitique, pouvant simuler un exanthème viral, et des syphilides papulo-squameuses, il existe de nombreuses formes cliniques de syphilis secondaire, pouvant être sources d'errance diagnostique et de retard de prise en charge (3).

L'incidence de ces formes trompeuses serait de plus en plus fréquente, et pourrait participer à propager la maladie en retardant le diagnostic et le traitement. Un exemple de ces formes trompeuses est *le condyloma lata*, simulant un condylome viral (4).

L'examen de référence (« gold standard ») reste à ce jour la sérologie, qui s'est avérée positive chez notre patient. L'identification directe de la bactérie par immunohistochimie constitue cependant un outil très sensible et spécifique. L'une des premières études ayant valorisé l'utilité du marquage immunohistochimique pour le diagnostic de Syphilis indiquait une sensibilité de environ 85% (29 tests positifs sur 34) des biopsies de syphilis primaires et secondaires (5). La sensibilité de l'immunomarquage anti-tréponème pour le diagnostic de syphilis primaire et secondaire s'avère en pratique meilleure que celle de la coloration la plus souvent utilisée, de Whartin-Starry, dont la réalisation est par ailleurs assez délicate.

Dans la mesure où le pathologiste peut être en première ligne pour le diagnostic de syphilis dans les formes cliniquement trompeuses, il peut être conseillé de procéder à un immunomarquage spécifique à chaque fois que des lésions suspectes sont constatées. Selon l'étude rétrospective de Flamm A et al., les lésions histologiques les plus fréquentes de syphilis secondaires incluent l'inflammation interstitielle, l'acanthose irrégulière, avec allongement des crêtes épidermiques, les lésions d'interface vacuolaires ou lichénoïdes, l'infiltration plasmocytaire dermique et l'exocytose de neutrophiles intra-cornée. Bien que très évocatrices du diagnostic, l'infiltration plasmocytaire et l'exocytose neutrophilique ne sont pas des éléments constants, présents dans environ 2/3 et 1/3 des cas, respectivement, selon cette étude. Les lésions d'interface vacuolaires ou lichénoïdes, bien visible dans le cas présentés, sont également inconstantes (3/4% et 1/4 des cas, respectivement) (6).

Points importants à retenir :

- La syphilis est en recrudescence dans tous les pays du monde.

- Les formes atypiques de syphilis secondaire (en dehors de la roséole et des syphilides papulo-squameuses) sont fréquentes et source de problèmes de diagnostic différentiel
- Les lésions histologiques les plus fréquentes au stade secondaire incluent l'hyperplasie épidermique irrégulière, les lésions d'interface lichénoïdes, l'exocytose de polynucléaires neutrophiles, une infiltration dermique interstitielle et la présence de nombreux plasmocytes.
- Si la sérologie reste le « gold standard » pour le diagnostic de syphilis, l'immunohistochimie est un outil puissant, très sensible et spécifique, qu'il convient de pratiquer devant toute lésion histologiquement suspecte.

Références bibliographiques

1. Zhang X, Zhang T, Pei J, Liu Y, Li X, Medrano-Gracia P. Time Series Modelling of Syphilis Incidence in China from 2005 to 2012. PLoS One. 2016;11(2):e0149401.
2. Dupin N. [Syphilis]. Rev Med Interne. 2016;37(11):735- 42.
3. Freitas DMM, Azevedo A, Pinheiro G, Ribeiro R. Psoriasiform papules, condyloma lata, lung nodules and hepatitis: the enormous variability of secondary syphilis manifestations. BMJ Case Rep. 2017;350:h1259.
4. Bruins FG, van Deudekom FJA, de Vries HJC. Syphilitic condylomata lata mimicking anogenital warts. BMJ. 2015;350:h1259.
5. Martín-Ezquerria G, Fernandez-Casado A, Barco D, Jucglà A, Juanpere-Rodero N, Manresa JM, et al. Treponema pallidum distribution patterns in mucocutaneous lesions of primary and secondary syphilis: an immunohistochemical and ultrastructural study. Hum Pathol. 2009;40(5):624- 30.
6. Flamm A, Parikh K, Xie Q, Kwon EJ, Elston DM. Histologic features of secondary syphilis: A multicenter retrospective review. J Am Acad Dermatol. 2015;73(6):1025- 30.

Cas n°6 : Nicolas Ortonne - Département de Pathologie, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), Hôpital Henri Mondor et Université Paris Est Créteil (UPEC)

Renseignements cliniques

Homme de 60 ans. Petites plaques parfois annulaires érythémato-squameuses bien limitées, diffuses et prurigineuses, évoluant depuis un mois. Psoriasis, lupus sub-aigu, dermatophytie ?

Diagnostic : pityriasis lichénoïde (parapsoriasis en gouttes)

Description histologique

L'épiderme, un peu acanthosique, est surmonté d'une couche cornée parakératosique psoriasiforme. Le derme superficiel est le siège d'un infiltrat lymphocytaire réalisant des lésions d'interface lichénoïdes avec une exocytose lymphocytaire intra-épidermique marquée et diffuse et des kératinocytes apoptotiques étagés. Il s'y associe une extravasation érythrocytaire dermique superficielle. Cet infiltrat lymphocytaire est fait de petits lymphocytes non atypiques.

L'étude immunohistochimique montre que cet infiltrat est fait de lymphocytes T (CD3+, CD7+), avec de nombreux éléments CD8+ cytotoxiques (Granzyme B+) dans l'épiderme. Il existe d'exceptionnelles cellules CD30 + de petite taille, éparses.

Commentaires

Le pityriasis lichénoïde (PL), anciennement dénommé « parapsoriasis en gouttes », est une affection cutanée dont l'étiologie est inconnue, caractérisée par des lésions le plus souvent papuleuses (1). Le PL atteint préférentiellement les enfants et les jeunes adultes (2). Plusieurs variantes de cette éruption sont décrites, réalisant un spectre lésionnel, incluant une forme dite « aiguë » (PLEVA : pityriasis lichenoides et varioliformis acuta) une forme « chronique »

(PLC : Pityriasis Lichénoïde Chronique) et une forme plus rare et plus agressive, ulcéro-nécrotique dite de Mucha-Habermann (PLMH).

La PLEVA se présente généralement comme une éruption cutanée aiguë à subaiguë faite de multiples petites papules rouges qui évoluent vers des lésions plus polymorphes. Les lésions évoluent sous la forme de poussées et rémissions, et peuvent laisser des séquelles cutanées sous la formes de lésions d'hyper / hypopigmentation et de cicatrices ressemblant à celles de la varicelle.

Le PLC a une expression plus progressive. Les lésions sont de très petites maculo-papules plates rouges à brunes recouvertes de petites squames. L'évolution se fait sous la forme de poussées avec de longues périodes de rémission.

La PLMH est une éruption généralisée aiguë et sévère de plaques purpuriques et ulcéronécrotiques avec atteinte systémique. L'éruption engage le pronostic vital et la mortalité atteindrait 25% selon certains auteurs (3). Il doit donc être pris en charge comme une urgence dermatologique.

Tout comme pour les lésions cliniques, les altérations histologiques observées au cours du PL sont variables et s'intègrent dans un spectre allant de lésions peu marquées à une infiltration massive avec importante nécrose épidermique. Dans les formes typiques, il existe un infiltrat lymphocytaire dermique avec exocytose lymphocytaire dispersée, accompagnée d'une parakératose psoriasiforme plus ou moins marquée, et de kératinocytes apoptotiques étagés. Des formes à lésions plus minimales peuvent être observées, rattachées plutôt au PLC, même si aucune étude à ce jour n'a corrélé de façon rigoureuse les lésions cliniques, histologiques et leur évolution. A l'autre extrémité du spectre, le PLMH se traduit par un infiltrat lymphocytaire dense, avec parfois des cellules atypiques, et une nécrose épidermique marquée. Les infiltrats lymphocytaires sont fait principalement d'effecteurs lymphocytaires T CD8+ cytotoxique dans les formes aiguës, qui peuvent exprimer l'antigène CD30 (4).

Ainsi, le principal diagnostic différentiel des formes aiguës de PL est la papulose lymphomatoïde tandis que les formes à lésions minimales peuvent fortement ressembler à un mycosis fongoïde (MF). Par ailleurs, la forme ulcéro-nécrotique de Mucha-Habermann peut mimer un lymphome T CD8+ épidermotrope agressif. Les similitudes cliniques et histopathologiques entre le PL et certains lymphomes T cutanés pourraient suggérer que ces

entités puissent appartenir à un même spectre lésionnel, dans lequel le PL représenterait l'extrémité la plus indolente ou une lésion précurseur (5,6).

Il convient de mentionner qu'un clone T peut être identifié dans les lésions de PL (7,8). Les formes clonales, plus souvent associées à une perte antigénique T (CD7) et à une plus faible proportion de lymphocytes T CD4+, notamment de type régulateurs (FoxP3+), seraient d'un point de vue nosologique les plus proches d'un authentique lymphome T ou d'un syndrome lymphoprolifératif (8).

Le traitement des PLEVA et PLC repose sur la photothérapie et les corticostéroïdes topiques. Un traitement agressif par immunosuppresseurs et / ou immunomodulateurs ainsi que des soins de support intensifs sont recommandés pour le PLMH.

Points importants à retenir

- Le pityriasis lichénoïde (PL) est une éruption de cause inconnue, dont on décrit classiquement trois formes cliniques, s'intégrant dans un spectre d'agressivité lésionnelle.
- Le PL aigu (pityriasis lichenoides et varioliformis acuta) est la forme la plus classique, responsable cliniquement de lésions papuleuses et squameuses évoluant parfois vers la nécrose avec possible séquelle pigmentaire.
- Le PL chronique est une forme moins sévère de PL qui aurait une évolution plus progressive.
- Le PL ulcéro-nécrotique dit de Mucha-Habermann est la forme la plus agressive, pouvant se traduire par des lésions viscérales, justifiant parfois une prise en charge en soins intensifs et pouvant engager le pronostic vital.
- Le PL se traduit de façon typique par un infiltrat dermique épidermotrope, avec des lésions d'interface lichénoïdes plus ou moins marquées, avec nécroses kératinocytaires étagées, parfois associées à un purpura. L'infiltrat est riche en cellules T CD8+ avec expression de CD30 et de protéines cytotoxiques (granzyme B).
- Les similitudes cliniques et histopathologiques entre le PL et certains lymphomes T cutanés (mycosis fongoïde, papulose lymphomatoïde voire lymphome T CD8+ épidermotrope agressif) suggèrent que ces entités pourraient appartenir à un même spectre lésionnel, dans lequel le PL représenterait l'extrémité la plus indolente ou une lésion précurseur. Cela s'accorde avec la possible démonstration d'un clone T dominant dans les lésions de PL.

Références bibliographiques

1. Bowers S, Warshaw EM. Pityriasis lichenoides and its subtypes. *J Am Acad Dermatol.* oct 2006;55(4):557- 72; quiz 573- 6.
2. Zang JB, Coates SJ, Huang J, Vonderheid EC, Cohen BA. Pityriasis lichenoides: Long-term follow-up study. *Pediatr Dermatol.* mars 2018;35(2):213- 9.
3. Khachemoune A, Blyumin ML. Pityriasis lichenoides: pathophysiology, classification, and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8(1):29- 36.
4. Kempf W, Kazakov DV, Palmedo G, Freitag S, Schaerer L, Kutzner H. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta with numerous CD30(+) cells: a variant mimicking lymphomatoid papulosis and other cutaneous lymphomas. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular biological study of 13 cases. *Am J Surg Pathol.* juill 2012;36(7):1021- 9.
5. Borra T, Custrin A, Saggini A, Fink-Puches R, Cota C, Vermi W, et al. Pityriasis Lichenoides, Atypical Pityriasis Lichenoides, and Related Conditions: A Study of 66 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(8):1101- 12.
6. Zaaroura H, Sahar D, Bick T, Bergman R. Relationship Between Pityriasis Lichenoides and Mycosis Fungoides: A Clinicopathological, Immunohistochemical, and Molecular Study. *Am J Dermatopathol.* juin 2018;40(6):409- 15.
7. Magro C, Crowson AN, Kovatich A, Burns F. Pityriasis lichenoides: a clonal T-cell lymphoproliferative disorder. *Hum Pathol.* août 2002;33(8):788- 95.
8. Magro CM, Crowson AN, Morrison C, Li J. Pityriasis lichenoides chronica: stratification by molecular and phenotypic profile. *Hum Pathol.* mars 2007;38(3):479- 90.

Cas N°7 : Barbara PAPOUIN - Département de Pathologie, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), Hôpital Henri Mondor, Créteil.

Renseignements cliniques

Homme de 60 ans. Antécédent de maladie bipolaire et d'accident vasculaire cérébral avec épilepsie séquellaire. Initiation d'un traitement par Lamotrigine (Lamictal®) un mois auparavant.

Erythrodermie fébrile avec atteinte muqueuse, œdème des membres, et adénopathies superficielles centimétriques multiples. Au plan biologique il existe une hyperéosinophilie, des lymphocytes hyperbasophiles au frotti sanguin et une cytolysse hépatique (transaminases à 2N).

Diagnostic : Syndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) au Lamictal®.

Description histologique

Dans le derme superficiel et moyen on observe un infiltrat lymphocytaire dense et épidermotrope qui réalise des lésions lichénoïdes de l'interface avec vacuolisations et apoptoses kératinocytaires. Cet infiltrat est fait de lymphocytes de taille petite à moyenne, parfois atypiques, aux noyaux un peu irréguliers et hyperchromatiques. Il s'y associe de rares polynucléaires neutrophiles.

L'étude immunohistochimique montre que cet infiltrat est composé de lymphocytes T sans perte antigénique (CD3+, CD2+, CD5+, CD7+) associant une majorité d'éléments de phénotype CD8+ cytotoxique activé (Granzyme B+) à des éléments CD4+. Les marquages avec les anticorps anti-CD30, CD10 et CXCL13 sont négatifs tandis que l'anticorps anti-PD1 montre un marquage faible et focal. Il existe de rares lymphocytes B (CD20+) épars.

Commentaires

Ce syndrome DRESS est particulier par la densité et les atypies cytologiques de l'infiltrat lymphocytaire.

Le DRESS, une toxidermie particulière :

Le syndrome DRESS est une toxidermie grave de présentation hétérogène associant généralement une éruption cutanée, de la fièvre, des polyadénopathies, une hyperéosinophilie et des atteintes viscérales pouvant entraîner une défaillance multiviscérale (1).

Son incidence est évaluée à entre 1/1000 et 1/10 000 expositions médicamenteuses, les principaux pourvoyeurs étant multiples, mais majoritairement représentés par l'allopurinol, les anticonvulsivants (carbamazépine en particulier), la minocycline, la salazopyrine et les sulfamides (2,3).

Cette toxidermie est caractérisée par un délai d'apparition des symptômes assez long après le début de la prise médicamenteuse (typiquement 2 semaines à 3 mois, parfois plus court, notamment en cas de réintroduction) et la persistance voire l'aggravation des manifestations après arrêt du médicament en cause (4).

La difficulté diagnostique réside aussi dans le caractère évolutif de ce tableau avec une apparition souvent séquentielle des différents symptômes. La présentation initiale est souvent limitée à une pharyngite fébrile avant que n'apparaissent typiquement l'œdème du visage, les polyadénopathies et l'éruption cutanée.

La présentation cutanée est souvent à type d'exanthème maculo-papuleux, mais elle peut être plus sévère (érythrodermie, bulles, pustules,...) réalisant des tableaux de chevauchement avec d'autres toxidermies telles que les nécrolyses épidermiques toxiques (Lyell/Stevens-Johnson) ou la PEAG (Pustulose Exanthématique Aigüe Généralisée) (1). Le diagnostic repose sur des critères clinico-biologiques, où l'histologie n'a en pratique qu'assez peu de place (1).

Une physiopathologie complexe :

La physiopathologie de cette toxidermie apparaît complexe et multifactorielle (susceptibilité génétique, hypersensibilité médicamenteuse, état d'immunodépression transitoire, réactivations virales). Elle repose essentiellement sur une réaction d'hypersensibilité retardée avec activation des lymphocytes T spécifiques du médicament. Le rôle de réponses antivirales aux Herpesvirus est aussi suspecté, de nombreux patients présentant en parallèle une réactivation d'infections à HHV-6/7, EBV ou CMV. Les rôles respectifs du médicament et de la réactivation virale restent encore à préciser (4,5).

Une histologie polymorphe et parfois trompeuse :

Plusieurs séries rétrospectives ont tenté de mieux décrire l'aspect histologique du DRESS ces 10 dernières années. Toutes ont conclu à une grande hétérogénéité des lésions cutanées avec des « patterns » inflammatoires variés, sans corrélation avec le médicament en cause.

Au sein d'une biopsie même, différents patterns sont souvent associés (2,6–8), et ce polymorphisme lésionnel pourrait être considéré comme un marqueur histologique de toxidermie par rapport aux éruptions non médicamenteuses (8).

L'aspect le plus fréquemment observé associe une dermatose lichénoïde de l'interface, une spongiose, un infiltrat lymphocytaire dermique superficiel modéré avec quelques polynucléaires éosinophiles et/ou neutrophiles et une extravasation érythrocytaire.

La présence d'un contingent éosinophilique dermique est variable, non corrélée à l'éosinophilie sanguine (6,8).

Des lymphocytes T atypiques aux noyaux volumineux et hyperbasophiles sont observés jusqu'à 20% des cas (8). Ces lymphocytes T activés sont probablement le pendant cutané des lymphocytes hyperbasophiles observés au frotti sanguin, rappelant par ailleurs ce que l'on peut voir au cours d'infections virales du groupe herpès (EBV en particulier). Ils sont le plus souvent dispersés dans l'infiltrat mais sont parfois prépondérants au sein d'un infiltrat dense avec des aspects pseudo-lymphomateux trompeurs, posant le problème du diagnostic différentiel avec un lymphome (2,7,8).

Diagnostic différentiel DRESS / lymphomes T cutanés : avoir une vue d'ensemble

En contexte d'éruption cutanée diffuse/érythrodermique avec polyadénopathies, la présence de lymphocytes atypiques peut rendre le diagnostic différentiel de lymphome difficile, notamment avec un Syndrome de Sézary (SS) ou un lymphome angio-immunoblastique (LAI). Le phénotype T CD8+ de l'infiltrat du DRESS permet de redresser le diagnostic.

Un infiltrat épidermotrope dense constitué de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques peut aussi faire redouter un lymphome T CD8+ épidermotrope agressif, lymphome primitif cutané au pronostic effroyable. Mais dans cette entité on observe généralement un trou phénotypique et un clone T cutané majoritaire. Bien que beaucoup plus rare, il faut cependant noter qu'un clone T cutané a pu être observé au cours de syndromes DRESS (8).

Ainsi, l'ensemble des paramètres clinico-biologique, histopathologiques et de biologie moléculaire permet de distinguer cette toxidermie d'un lymphome T cutané (tableaux 1 et 2).

Une prise en charge rapprochée et prolongée :

La prise en charge d'un DRESS est adaptée à sa sévérité. Il se résout en général sous corticoïdes systémiques mais les formes sévères peuvent mettre en jeu le pronostic vital par l'hyperéosinophilie (myocardite, colite...), une hépatite fulminante, un syndrome d'activation macrophagique ou un décollement cutané étendu comme dans les nécrolyses épidermiques toxiques.

La surveillance doit être prolongée en raison de possibles poussées évolutives (notamment lors de la décroissance de corticothérapie) et de manifestations auto-immunes (diabète, dysthyroïdie, lupus,...) parfois rapportées à distance (9).

Points importants à retenir

- L'histologie du DRESS est très hétérogène allant d'une discrète dermatose spongiotique à un aspect proche des nécrolyses épidermiques.
- Un polymorphisme lésionnel au sein d'une même biopsie est en faveur d'une toxidermie.
- Dans un DRESS l'infiltrat dermique peut prendre un aspect pseudo-lymphomateux.
- L'intégration de l'ensemble des paramètres clinico-biologiques, immunophénotypiques et moléculaires de ces infiltrats T CD8+ cytotoxiques polyclonaux permet de redresser le diagnostic.

Tableau 1. Diagnostic différentiel DRESS/lymphomes T cutanés: aspects cliniques et biologiques

Diagnostic	Erythro- dermie	Symptomes systémiques	ADP	LT atypiques circulants	Hyper- eosinophilie	Réactivation EBV
Sézary	+	+	+	+ (\neq de Sézary)	-	-
LAI	Possible	+	+	Rare	+	+
CD8+ agressif	-	Possible	-	-	-	-
DRESS	Fréquent	+	+	Fréquent (hyper- basophiles)	+	+

ADP : adénopathies ; LT : lymphocytes T, LAI : lymphome T angio-immunoblastique

Tableau 2. Diagnostic différentiel DRESS/lymphomes T cutanés : aspects histopathologiques

Diagnostic	Lésions inflammatoires *	Epidermo- tropisme	LT atypiques	LT Perte Ag	LT Phénotype	LB EBV+	Clone T cutané
Sézary	Possible	Fréquent	Fréquent	Possible (CD7 >CD2)	CD4+, PD1+	-	+
LAI	Rare	Rare	Fréquent	Possible	CD4+, CD10+/- CXCL13+, PD1+	Possible	+
CD8+ agressif	Possible	+	+	Fréquent	CD8+ perf/GrB+	-	+
DRESS	Fréquent	Fréquent	Possible	-	CD8>CD4 perf/GrB+	Rare	Rare

* pattern lichénoïde ou spongiotique ; LT : lymphocytes T ; LB : lymphocytes B, LAI : lymphome T angio-immunoblastique

Références bibliographiques

1. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* nov 2013;169(5):1071- 80.
2. Chiou C-C, Yang L-C, Hung S-I, Chang Y-C, Kuo T-T, Ho H-C, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* sept 2008;22(9):1044- 9.
3. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *The American Journal of Medicine.* juill 2011;124(7):588- 97.
4. Descamps V, Ranger-Rogez S, Musette P, Barbaud A. Le DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms): une synergie médicaments-virus qui peut conduire en réanimation. *Réanimation.* mai 2011;20(3):223- 7.
5. Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Courville P, Jacquot S, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A Multiorgan Antiviral T Cell Response. *Science Translational Medicine.* 25 août 2010;2(46):46ra62-46ra62.
6. Chi M-H, Hui RC-Y, Yang C-H, Lin J-Y, Lin Y-T, Ho H-C, et al. Histopathological analysis and clinical correlation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Br J Dermatol.* avr 2014;170(4):866- 73.
7. Gonçalo MM, Cardoso JC, Gouveia MP, Coutinho I, Gameiro AR, Brites MM, et al. Histopathology of the Exanthema in DRESS Is Not Specific but May Indicate Severity of Systemic Involvement: *The American Journal of Dermatopathology.* juin 2016;38(6):423- 33.
8. Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Wechsler J, de Feraudy S, Duong T-A, et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol.* juill 2015;173(1):50- 8.
9. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie.* nov 2010;137(11):703- 8.

Cas N°8 : Barbara PAPOUIN - Département de Pathologie, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), Hôpital Henri Mondor, Créteil.

Renseignements cliniques

Femme de 27 ans originaire de Tunisie, sans antécédent.

Eruption violacée du siège avec décollements cutanés et bordure érythémateuse active survenue après ingestion d'huile de Nigelle, habituellement utilisée comme huile corporelle. Prise récente d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Diagnostic : Toxicité de contact à l'huile de Nigelle.

Description histologique

On observe un décollement épidermique complet. Le toit épidermique, ischémique, renferme de nombreux corps apoptotiques confluents réalisant un aspect de nécrolyse épidermique. Le derme conserve son relief papillaire en surface et renferme un discret infiltrat inflammatoire superficiel fait de petits lymphocytes de disposition péri-vasculaire.

Commentaires

L'huile de Nigelle :

Issue des graines de *Nigella sativa* ou cumin noir, l'huile de Nigelle est traditionnellement utilisée en Afrique du Nord et en Asie du Sud-Est comme épice ou huile essentielle. Elle est aujourd'hui de plus en plus utilisée en cosmétique et en auto-médication en application locale ou en ingestion pour ses vertus anti-oxydantes et anti-inflammatoires. Ses principaux constituants sont la thymoquinone et des monoterpènes. L'utilisation de thymoquinone apparaît aujourd'hui dans des essais thérapeutiques de pathologies inflammatoires, en neurologie et en cancérologie (1,2).

Toxicité cutanée de l'huile de Nigelle (tableau) :

Plusieurs cas de réactions cutanées à l'huile de Nigelle ont été rapportés sous la forme de dermatoses eczématiformes de contact mais aussi de cas plus sévères aux présentations polymorphes généralisées réalisant des pseudo-cocardes, bulles ou placards érosifs et purpuriques avec atteinte muqueuse et signe de Nikolski, mimant des érythèmes polymorphes et des syndromes de Lyell/Stevens-Johnson (SJS). Les cas les plus sévères sont généralement associés à une prise orale avec souvent une sensibilisation préalable par voie locale. Mais les utilisations topiques peuvent aussi aboutir à des tableaux étendus dépassant largement les zones d'application (1). Le délai d'apparition est variable, de quelques jours à 3 mois, vraisemblablement plus court en cas d'ingestion (1-7).

Au plan histologique on observe une dermatose lichénoïde de l'interface avec, dans les cas les plus sévères, une nécrolyse épidermique par apoptoses kératinocytaires confluentes (1-3).

Les *patch tests* effectués à distance confirment l'allergie à l'huile de Nigelle.

Des tableaux comparables ont été rapportés avec d'autres huiles essentielles (arbre à thé, laurier,...) (1,2).

Les principaux agents en cause dans l'huile de Nigelle seraient la thymoquinone et des terpènes. La thymoquinone aurait des effets pro-apoptotiques et le p-cymène, un monoterpène, faciliterait le transport transépidermique de toxiques en perturbant la structure lipidique de la barrière cutanée. Les terpènes sont par ailleurs connus pour leur fort pouvoir allergisant. La synergie de ces constituants pourrait ainsi entraîner une apoptose épidermique en combinant effet topique toxique, diffusion systémique et hypersensibilisé (1).

La nécrolyse épidermique : plusieurs étiologies

La nécrolyse épidermique par apoptose confluyente ou *Acute Syndrome of Apoptotic Pan-epidermolysis (ASAP)* est caractérisée par des lésions apoptotiques sur-aigües décrites principalement en contexte toxique médicamenteux (SJS-Lyell, érythème pigmenté fixe bulleux). Elle peut aussi survenir en contexte auto-immun (Syndrome de Rowell ou Lupus-Lyell), allo-immun (GVH de grade IV), infectieux (érythème polymorphe bulleux) ou par toxicité de contact comme dans notre cas (4).

Au plan histologique il n'y a pas d'élément formel pour distinguer ces différentes étiologies. Dans tous les cas on observe une apoptose kératinocytaire massive et confluyente aboutissant à une nécrose et un décollement pan-épidermique. L'infiltrat inflammatoire dermique est typiquement peu abondant, contrastant avec l'intensité des lésions épidermiques, possiblement du fait d'activation de diverses voies d'apoptose kératinocytaires (Fas/Fas-L

étant la plus anciennement décrite) entretenant et amplifiant les phénomènes de cytotoxicité lymphocytaire (5).

Huile de Nigelle et pemphigoïde bulleuse :

Dans notre expérience et dans la littérature, il existe d'exceptionnels cas de pemphigoïde bulleuse survenant dans les suites d'une toxicité à l'huile de Nigelle, avec confirmation sérologique et en immunofluorescence cutanée directe. On peut supposer que la nécrolyse a pu affecter la jonction dermo-épidermique et amener à la production d'auto-anticorps contre ses antigènes (3).

Points importants à retenir :

- L'huile de Nigelle est responsable de dermatoses de contact et de tableaux sévères simulant des érythèmes polymorphes ou syndromes de Lyell/SJS.
- Son utilisation, autrefois traditionnelle, est aujourd'hui de plus en plus répandue, y compris en recherche clinique.
- Il est nécessaire d'alerter sur l'utilisation des huiles essentielles qui sont souvent perçues comme inoffensives et dont l'accès n'est pas réglementé.
- Penser à rechercher l'utilisation d'huiles essentielles devant un tableau de nécrolyse épidermique.
- Une nécrolyse épidermique peut être d'origine toxique, auto-immune, allo-immune ou infectieuse.

Tableau : Toxicité cutanée à l'huile de Nigelle – revue de la littérature

Etude	Patients	Réaction cutanée	Voie d'usage	Délai d'apparition	Histologie
Steinmann et al, 1997	H, 28 ans	Dermatite allergique eczématiforme de contact	Topique	3 mois	/
Zedlitz et al, 2002	F, 31 ans	Dermatite allergique eczématiforme de contact	Topique	/	« Dermatite subaigüe »
Nosbaum et al, 2001	F, 56 ans	Erythème polymorphe généralisé	Topique + orale	15 jours	Lichénoïde vacuolaire et apoptotique, œdème dermique
Gelot et al, 2012	F, 53 ans	Erythème polymorphe/ SJS-NET	Topique + orale	15 jours	Nécrolyse épidermique
Bonhomme et al, 2016	F, 54 ans	Succession SJS/NET puis Pemphigoïde Bulleuse	Orale x 2	15 jours puis PB à J18 de la NET	1/ Clivage jonctionnel avec nécrose épidermique, IFD-2/Clivage jonctionnel avec PNE, IFD+ (IgG, C3 à la jonction)
Dehavay et al, 2018	H, 58 ans	Exanthème maculo-papuleux	Topique (4 mois) puis orale	quelques semaines après ingestion	/
Gaudin et al, 2018	3F, 20, 20 et 40 ans	Toxidermie bulleuse - Erythème polymorphe	Topique	1-2 jours (+ usage antérieur)	Nécrolyse épidermique IFD-

NE : nécrolyse épidermique ; NET : NE toxique ; IFD : immunofluorescence directe ;

PB : pemphigoïde bulleuse ; PNE : polynucléaires éosinophiles

Références bibliographiques

1. Gaudin O, Toukal F, Hua C, Ortonne N, Assier H, Jannic A, et al. Association Between Severe Acute Contact Dermatitis Due to *Nigella sativa* Oil and Epidermal Apoptosis. JAMA Dermatol. 1 sept 2018;154(9):1062.
2. Gelot P, Bara-Passot C, Gimenez-Arnau E, Beneton N, Maillard H, Celerier P. Éruption bulleuse à l'huile de nigelle. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. avr 2012;139(4):287- 91.

3. Bonhomme A, Poreaux C, Jouen F, Schmutz J -I., Gillet P, Barbaud A. Bullous drug eruption to *Nigella sativa* oil: Consideration of the use of a herbal medicine - clinical report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* avr 2017;31(4):e217- 9.
4. Ting W, Stone MS, Racila D, Scofield RH, Sontheimer RD. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus and the spectrum of the acute syndrome of apoptotic pan-epidermolysis (ASAP): a case report, concept review and proposal for new classification of lupus erythematosus vesiculobullous skin lesions. *Lupus.* déc 2004;13(12):941- 50.
5. Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmun Rev.* sept 2008;7(8):598- 605.