

**UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE
(PARIS 6)**

FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE

ANNEE 2011

THESE

N°2011PA06S026

DOCTORAT EN MEDECINE

SPECIALITE : HEMATOLOGIE

PAR

M. Pierre SUJOBERT

NE LE 28 janvier 1981 à LES LILAS (93)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 juin 2011

Etude clinique et cytogénétique moléculaire des dermatoses neutrophiliques associées aux hémopathies malignes.

DIRECTEUR DE THESE : Dr. RAFFOUX Emmanuel

PRESIDENT DE JURY : Pr. ARACTINGI Selim

*De grands remerciements à ceux qui ont contribué activement à ce travail :
Emmanuel Raffoux, Marie Dominique Vignon Pennamen,
Wendy Cuccuini, Maud Victor, Laurence Fardet*

*Merci aux médecins qui m'ont appris ce métier, et à ceux qui
m'ont donné envie de le faire (Dr Zerah et Dr Sébire)*

Merci aux hématologues qui m'ont appris cette spécialité passionnante,

Merci à mes parents, mes grands frères, mes amis et amies qui m'ont appris tout le reste,

A Julie et Jeanne, avec tout mon amour

RESUME

Les dermatoses neutrophiliques sont un groupe de maladies parfois associées aux hémopathies malignes, qui sont caractérisées au plan histologique par un infiltrat de polynucléaires neutrophiles dans le derme. Cette étude rétrospective monocentrique de 20 patients ayant présenté une dermatose neutrophilique associée à une hémopathie maligne précise les caractéristiques cliniques de ces patients, et montre notamment qu'elles sont associées au type d'hémopathie sous jacente : les patients ayant une hémopathie myéloïde ont plus souvent de la fièvre (95% vs 0%, p<0,001), plus souvent une atteinte extra-cutanée (33% vs 0%, p = 0,26) et plus souvent besoin d'une corticothérapie par voie générale (73% vs 40%, p = 0,14) que ceux qui ont une hémopathie lymphoïde. L'étude en hybridation in situ fluorescente des polynucléaires infiltrant les lésions cutanées montre dans la majorité des cas (4/7) que ceux-ci sont porteurs de l'anomalie cytogénétique clonale de l'hémopathie, ce qui suggère qu'un phénomène de différenciation est impliqué dans la physiopathologie des dermatoses neutrophiliques.

MOTS CLES

dermatose neutrophilique – Sweet, syndrome de – hémopathies malignes – hématopoïèse, différenciation – hybridation in situ en fluorescence

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS
UFR Médicale Pierre et Marie CURIE - Site PITIE

1. ACAR Christophe CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
2. AGID Yves FEDERATION DE NEUROLOGIE (surnombré)
3. AGUT Henri BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
4. ALLILAIRE Jean-François PSYCHIATRIE D'ADULTES
5. AMOURA Zahir MEDECINE INTERNE
6. ASTAGNEAU Pascal EPIDEMIOLOGIE/SANTE PUBLIQUE
7. AURENGO André BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
8. AUTRAN Brigitte IMMUNOLOGIE
9. BARROU Benoît UROLOGIE
10. BASDEVANT Arnaud NUTRITION
11. BAULAC Michel ANATOMIE / NEUROLOGIE
12. BAUMELOU Alain NEPHROLOGIE
13. BELMIN Joël MEDECINE INTERNE Ivry
14. BENHAMOU Albert CHIRURGIE VASCULAIRE
15. BENVENISTE Olivier MEDECINE INTERNE
16. BERTRAND Jacques-Charles STOMATOLOGIE ET CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE
17. BITKER Marc Olivier UROLOGIE
18. BODAGHI Bahram OPHTALMOLOGIE
19. BOISVIEUX Jean-François BIOSTATISTIQUES et INFORMATIQUE MEDICALE (surnombré)
20. BOURGEOIS Pierre RHUMATOLOGIE
21. BRICAIRE François MALADIES INFECTIEUSES - MALADIES TROPICALES
22. BRICE Alexis GENETIQUE
23. BRUCKERT Eric ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
24. CABANIS Emmanuel RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE - (surnombré)
25. CACOUB Patrice MEDECINE INTERNE (**Chef de service par intérim**)
26. CALVEZ Vincent VIROLOGIE ET BACTERIOLOGIE
27. CAPRON Frédérique ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
28. CARPENTIER Alexandre NEUROCHIRURGIE
29. CATALA Martin CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE (département de génétique)
30. CATONNE Yves CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
31. CAUMES Eric MALADIES INFECTIEUSES - MALADIES TROPICALES
32. CESSELIN François BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
33. CHAMBAZ Jean BIOLOGIE CELLULAIRE
34. CHARTIER-KASTLER Emmanuel UROLOGIE
35. CHASTRE Jean REANIMATION MEDICALE
36. CHERIN Patrick MEDECINE INTERNE
37. CHIGOT Jean-Paul CHIRURGIE GENERALE (surnombré)
38. CHIRAS Jacques RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE III
39. CLEMENT-LAUSCH Karine NUTRITION
40. CLUZEL Philippe RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE II
41. COHEN David PEDO-PSYCHIATRIE
42. COHEN Laurent NEUROLOGIE
43. COMBES Alain REANIMATION MEDICALE
44. CORIAT Pierre ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE

45. CORNU Philippe NEURO-CHIRURGIE
46. COURAUD François BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
47. DANIS Martin PARASITOLOGIE (surnombré)
48. DAUTZENBERG Bertrand PNEUMOLOGIE
49. DAVI Frédéric HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
50. DEBRE Patrice IMMUNOLOGIE
51. DELATTRE Jean-Yves NEUROLOGIE (Fédération Mazarin)
52. DERAY Gilbert NEPHROLOGIE
53. DERENNE Jean-Philippe PNEUMOLOGIE (surnombré)
54. DOMMERGUES Marc GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE
55. DORMONT Didier RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
56. DUBOIS Bruno NEUROLOGIE
57. DURON Jean-Jacques CHIRURGIE DIGESTIVE (surnombré)
58. DUGUET Alexandre PNEUMOLOGIE
59. DUYCKAERTS Charles ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
60. EYMARD Bruno NEUROLOGIE
61. FAUTREL Bruno RHUMATOLOGIE
62. FERRE Pascal BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
63. FONTAINE Bertrand FEDERATION DE NEUROLOGIE
64. FOSSATI Philippe PSYCHIATRIE D'ADULTES
65. FOURET Pierre ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
66. GANDJBAKHCH Iradj CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIO-VASCULAIRE (surnombré)
67. GIRERD Xavier THERAPEUTIQUE / ENDOCRINOLOGIE
68. GOROCHOV Guy IMMUNOLOGIE
69. GRENIER Philippe RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE II
70. GRIMALDI André ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
71. HAERTIG Alain MEDECINE LEGALE / UROLOGIE
72. HANNOUN Laurent CHIRURGIE GENERALE
73. HAUW Jean-Jacques ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES (surnombré)
74. HELFT Gérard DEPARTEMENT DE CARDIOLOGIE
75. HERSON Serge THERAPEUTIQUE / MEDECINE INTERNE
76. HEURTIER Agnès ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
77. HOANG XUAN Khê NEUROLOGIE
78. ISNARD Richard CARDIOLOGIE et MALADIES VASCULAIRES
79. ISNARD-BAGNIS Corinne NEPHROLOGIE
80. JARLIER Vincent BACTERIOLOGIE-HYGIENE
81. JOUVENT Roland PSYCHIATRIE D'ADULTES
82. KATLAMA née WATY Christine MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
83. KHAYAT David ONCOLOGIE MEDICALE
84. KIEFFER Edouard CHIRURGIE VASCULAIRE
85. KLATZMANN David IMMUNOLOGIE
86. KOMAJDA Michel CARDIOLOGIE et MALADIES VASCULAIRES
87. KOSKAS Fabien CHIRURGIE VASCULAIRE
88. LAMAS Georges OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
89. LANGERON Olivier ANESTHESIOLOGIE
90. LAZENNEC Jean-Yves ANATOMIE / CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
91. LE FEUVRE Claude DEPARTEMENT DE CARDIOLOGIE
92. LEBLOND née MISSENARD Véronique HEMATOLOGIE CLINIQUE
93. LEENHARDT Laurence ENDOCRINOLOGIE / MEDECINE NUCLEAIRE

94. LEFRANC Jean-Pierre CHIRURGIE GENERALE
95. LEHERICY Stéphane RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE III
96. LEHOANG Phuc OPHTALMOLOGIE
97. LEMOINE François IMMUNOLOGIE
98. LEPRINCE Pascal CHIRURGIE THORACIQUE
99. LUBETZKI ép. ZALC Catherine FEDERATION DE NEUROLOGIE
100. LYON-CAEN Olivier FEDERATION DE NEUROLOGIE
101. MALLET Alain BIOSTATISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE
102. MARIANI Jean BIOLOGIE CELLULAIRE/MEDECINE INTERNE
103. MAZERON Jean-Jacques RADIOTHERAPIE
104. MAZIER Dominique PARASITOLOGIE
105. MEININGER Vincent NEUROLOGIE (Fédération Mazarin)
106. MENEGAUX Fabrice CHIRURGIE GENERALE
107. MERLE-BERAL Hélène HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
108. METZGER Jean-Philippe CARDIOLOGIE et MALADIES VASCULAIRES
109. MONTADESCOT Gilles CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES
110. OPPERT Jean-Michel NUTRITION
111. PASCAL-MOUSSELLARD Hugues CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
112. PAVIE Alain CHIR. THORACIQUE et CARDIO-VASCULAIRE.
113. PERRIGOT Michel REEDUCATION FONCTIONNELLE
114. PETITCLERC Thierry BIOPHYSIQUE / NEPHROLOGIE
115. PIERROT-DESEILLIGNY Charles NEUROLOGIE
116. PIETTE François MEDECINE INTERNE - Ivry
117. PIETTE Jean-Charles MEDECINE INTERNE
118. POIROT Catherine CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
119. POYNARD Thierry HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
120. PUYBASSET Louis ANESTHESIOLOGIE REANIMATION CHIRURGICALE
121. RATIU Vlad HEPATO - GASTRO - ENTEROLOGIE
122. RICHARD François UROLOGIE
123. RIOU Bruno ANESTHESIOLOGIE/URGENCES MEDICO-CHIRURGICALE
124. ROBAIN Gilberte REEDUCATION FONCTIONNELLE -- Ivry
125. ROUBY Jean-Jacques ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
126. SAMSON Yves NEUROLOGIE/URGENCES CEREBRO-VASCULAIRES
127. SIMILOWSKI Thomas PNEUMOLOGIE
128. SPANO Jean-Philippe ONCOLOGIE MEDICALE
129. THOMAS Daniel CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES
130. TOUITOU Yvan NUTRITION / BIOCHIMIE (surnombré)
131. TOURAIN Philippe ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
132. VAILLANT Jean-Christophe CHIRURGIE GENERALE
133. VAN EFFENTERRE Rémy NEURO-CHIRURGIE
134. VERNANT Jean-Paul HEMATOLOGIE CLINIQUE
135. VERNY Marc MEDECINE INTERNE (Marguerite Bottard)
136. VIDAILHET Marie-José NEUROLOGIE
137. VOIT Thomas PEDIATRIE NEUROLOGIQUE
138. WILLER Jean-Vincent PHYSIOLOGIE
139. ZELTER Marc PHYSIOLOGIE / EXPLORATIONS FONCTIONNELLES

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS
UFR Médicale Pierre et Marie CURIE - Site PITIE

1. ANKRI Annick HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
2. AUBRY Alexandra BACTERIOLOGIE
3. AXELRAD Herbert PHYSIOLOGIE
4. BACHELOT Anne ENDOCRINOLOGIE (Stagiaire)
5. BELLANNE-CHANTELLOT Christine GENETIQUE
6. BENOLIEL Jean-Jacques BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
7. BENSIMON Gilbert PHARMACOLOGIE
8. BORSOS Anne-Marie BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
9. BOUTOLLEAU David VIROLOGIE
10. BROUSSE Geneviève PARASITOLOGIE
11. BUFFET Pierre PARASITOLOGIE
12. CARCELAIN-BEBIN Guislaine IMMUNOLOGIE
13. CARRIE Alain BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
14. CHARLOTTE Frédéric ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
15. CHARRON Philippe GENETIQUE/CARDIOLOGIE
16. COLLET Jean-Philippe DEPARTEMENT DE CARDIOLOGIE
17. COMPERAT Eva ANATOMIE PATHOLOGIQUE
18. CORVOL Jean-Christophe PHARMACOLOGIE
19. COULET Florence GENETIQUE
20. COUSSIEU Christiane BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
21. DALOZ Madeleine ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION
22. DANZIGER Nicolas PHYSIOLOGIE
23. DATRY Annick PARASITOLOGIE
24. DELERS Francisco BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
25. DEPIENNE Christel GENETIQUE (Stagiaire)
26. DUPONT-DUFRESNE Sophie ANATOMIE/NEUROLOGIE
27. FOLLEZOU Jean-Yves RADIOTHERAPIE
28. FOURNIER Emmanuel PHYSIOLOGIE
29. FRIJA Elisabeth PHYSIOLOGIE
30. GALANAUD Damien RADIOLOGIE
31. GAYMARD Bertrand PHYSIOLOGIE
32. GIRAL Philippe NUTRITION/ENDOCRINOLOGIE
33. GOLMARD Jean-Louis BIOSTATISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE
34. HABERT Marie-Odile BIOPHYSIQUE/MEDECINE NUCLEAIRE
35. HALLEY DES FONTAINES Virginie EPIDEMIOLOGIE/SANTE PUBLIQUE
36. HOANG VAN Catherine ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
37. KAHN Jean-François PHYSIOLOGIE
38. LACOMBE Catherine BIOPHYSIQUE/MEDECINE NUCLEAIRE
39. LACOMBLEZ Lucette PHARMACOLOGIE
40. LACORTE Jean-Marc BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
41. LAURENT Claudine PEDOPSYCHIATRIE (Stagiaire)
42. LE BIHAN Johanne BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
43. LE GUERN Eric GENETIQUE
44. LESOURD Sylvie GENETIQUE
45. MAKSD Philip BIOPHYSIQUE/MEDECINE NUCLEAIRE
46. MARCELIN-HELIOT Anne Geneviève VIROLOGIE
47. MAZIERES Léonore PHYSIOLOGIE

48. MORICE Vincent BIOSTATISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE
 49. NACCACHE Lionel PHYSIOLOGIE
 50. N'GUYEN-KHAC Florence HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
 51. PERNES Jean-François BIOPHYSIQUE/MEDECINE NUCLEAIRE
 52. PIDOUX Bernard PHYSIOLOGIE
 53. ROBERT Jérôme BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 54. ROSENHEIM Michel EPIDEMIOLOGIE/SANTE PUBLIQUE
 55. ROSENZWAJG Michelle IMMUNOLOGIE
 56. ROUSSEAU Géraldine CHIRURGIE GENERALE
 57. SANSON Marc ANATOMIE/NEUROLOGIE
 58. SEBBAN Claude MEDECINE INTERNE / GERIATRIE
 59. SEILHEAN Danielle NEURO-ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 60. SIMON Dominique SANTE PUBLIQUE / EPIDEMIOLOGIE
 61. SOUGAKOFF Wladimir BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 62. STRAUS Christian PHYSIOLOGIE/EXPLORATION FONCTIONNELLE
 63. TANKERE Frederic O.R.L.
 64. TEZENAS DU MONTCEL Sophie BIOSTATISTIQUES et INFORMATIQUE MEDICALE
 65. THELLIER Marc PARASITOLOGIE
 66. TRESCA Jean-Pierre BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
 67. URIOS Paul BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
 68. VEZIRIS Nicolas BACTERIOLOGIE-HYGIENE (stagiaire)
 69. VITTE Elisabeth ANATOMIE/O.R.L.
 70. WAROT Dominique PHARMACOLOGIE
 71. BERLIN Ivan PHARMACOLOGIE détaché 01.09.2008 au 31.08.2009
 72. CARAYON Alain BIOCHIMIE détaché 01.11.2007 au 31.10.2009
 73. FILLET Anne-Marie BACTERIOLOGIE détachée EDF 01.09.2007 au 31.08.2011
 74. GAY Frédéric PARASITOLOGIE détaché 01.05.2008 au 30.04.2010
 75. HULOT Jean-Sébastien PHARMACOLOGIE détaché 15.08.2008 au 01.07.2009

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS
UFR Médicale Pierre et Marie CURIE - Site Saint-Antoine

AMARENCO Gérard Rééducation fonctionnelle et neurologique Hôpital ROTHSCHILD
 AMSELEM Serge Génétique Hôpital TROUSSEAU
 ANDRE Thierry Cancérologie Hôpital La Salpêtrière
 ANTOINE Jean Marie Gynécologie Obstétrique / Médecine de la Reproduction TENON
 ARACTINGI Sélim Unité de Dermatologie Hôpital TENON
 ARLET Guillaume Bactériologie Hôpital TENON
 ARRIVE Lionel Radiologie Hôpital SAINT-ANTOINE
 AUCOUTURIER Pierre INSERM U 712 Hôpital Saint-Antoine
 AUDRY Georges Chirurgie viscérale infantile Hôpital TROUSSEAU
 BALLADUR Pierre Chirurgie générale et digestive Hôpital SAINT-ANTOINE
 BARDET Jean (surnombré) Cardiologie Hôpital SAINT-ANTOINE
 BAUD Laurent Explorations fonctionnelles multidisciplinaires Hôpital TENON
 BAUDON Jean Jacques (surnombré) Néonatalogie Hôpital TROUSSEAU
 BEAUGERIE Laurent Gastroentérologie et Nutrition Hôpital SAINT-ANTOINE
 BEAUSSIER Marc Anesthésie – Réanimation Hôpital SAINT-ANTOINE

BENIFLA Jean Louis Gynécologie Obstétrique Hôpital ROTHSCHILD
BENSMAN Albert Néphrologie, Dialyses et transplantations pédiatriques Hôpital TROUSSEAU

BERENBAUM Francis Rhumatologie Hôpital SAINT-ANTOINE
BEREZIAT Gilbert (surnombré) UMR 7079 Physiologie et physiopathologie Campus Jussieu

BERNAUDIN Jean François Histologie biologie tumorale Hôpital TENON

BILLETTÉ DE VILLEMEUR Thierry Neuropédiatrie Hôpital TROUSSEAU

BOCCON GIBOD Liliane (surnombré) Anatomie pathologique Hôpital TROUSSEAU

BONNET Francis Anesthésie réanimation Hôpital TENON

BORDERIE Vincent Ophtalmologie CNHO des 15/20

BOUCHARD Philippe Endocrinologie Hôpital SAINT-ANTOINE

BOUDGHENE STAMBOULI Franck Radiologie Hôpital TENON

BREART Gérard Gynécologie obstétrique Hôpital TENON

CABANE Jean Médecine interne Hôpital SAINT-ANTOINE

CADRANEL Jacques Pneumologie Hôpital TENON

CALLARD Patrice Anatomie pathologique Hôpital TENON

CAPEAU Jacqueline Inserm U.680 Faculté de Médecine P. & M. Curie

CARBAJAL SANCHEZ Ricardo Urgences pédiatriques Hôpital TROUSSEAU

CARBONNE Bruno Gynécologie obstétrique Hôpital SAINT-ANTOINE

CARETTE Marie France Radiologie Hôpital TENON

CASADEVALL Nicole Hématologie biologique Hôpital SAINT-ANTOINE

CAYRE Yvon Hématologie immunologie Hôpital DEBRE

CHAZOUILLERES Olivier Hépatologie gastroentérologie Hôpital SAINT-ANTOINE

CHOSIDOW Olivier Dermatologie – Allergologie Hôpital TENON

CHOUAID Christos Pneumologie Hôpital SAINT-ANTOINE

CHRISTIN-MAITRE Sophie Endocrinologie Hôpital SAINT-ANTOINE

CLEMENT Annick Pneumologie Hôpital TROUSSEAU

CLERGUE François Détaché au Ministère des Affaires Etrangères : Hôpital Cantonal / Anesthésiologie, 24, rue Micheli-du-Crest Genève 14 - Suisse

COHEN Aron Cardiologie Hôpital SAINT-ANTOINE

CONSTANT Isabelle Anesthésiologie réanimation Hôpital TROUSSEAU

COSNES Jacques Gastro-entérologie et nutrition Hôpital SAINT-ANTOINE

COULOMB Aurore Anatomie et cytologie pathologiques Hôpital TROUSSEAU

DAMSIN Jean Paul Orthopédie Hôpital TROUSSEAU

DARAI Emile Gynécologie obstétrique Hôpital TENON

DE GRAMONT Aimery Oncologie médicale Hôpital SAINT-ANTOINE

DENOYELLE Françoise ORL et chirurgie cervico-faciale Hôpital TROUSSEAU

DEVAUX Jean Yves Biophysique et médecine nucléaire Hôpital SAINT-ANTOINE

DOUAY Luc Hématologie biologique Hôpital TROUSSEAU

DOURSOUNIAN Levon Chirurgie orthopédique Hôpital SAINT-ANTOINE

DUCOU LE POINTE Hubert Radiologie Hôpital TROUSSEAU

DURON Françoise Endocrinologie Hôpital SAINT-ANTOINE

DUSSAULE Jean Claude Physiologie Hôpital SAINT-ANTOINE

FAUROUX Brigitte Gastro-entérologie et nutrition pédiatriques Hôpital TROUSSEAU

FERON Jean Marc Chirurgie orthopédique et traumatologique Hôpital SAINT-ANTOINE
FLEJOU Jean François Anatomie pathologique Hôpital SAINT-ANTOINE
FLORENT Christian Hépato gastro-entérologie Hôpital SAINT-ANTOINE
FRANCES Camille Dermatologie – Allergologie Hôpital TENON
FUNCK BRENTANO Christian Pharmacologie clinique Hôpital SAINT-ANTOINE
GARABEDIAN Eréa Noël ORL et chirurgie cervico-faciale Hôpital TROUSSEAU
GARBARG CHENON Antoine Bactériologie virologie Hôpital TROUSSEAU
GATTEGNO Bernard (surnombré) Urologie Hôpital SAINT-ANTOINE
GENDRE Jean Pierre (surnombré) Gastro-entérologie et nutrition SAINT-ANTOINE
GIRARD Pierre Marie Maladies infectieuses et tropicales Hôpital SAINT-ANTOINE
GIRARDET Jean Philippe Gastro-entérologie et nutrition pédiatriques TROUSSEAU
GIROT Robert Hématologie biologique Hôpital TENON
GOLD Francis Néonatalogie Hôpital TROUSSEAU
GORIN Norbert Hématologie clinique Hôpital SAINT-ANTOINE
GRATEAU Gilles Médecine interne Hôpital TENON
GRIMFELD Alain Pédiatrie orientation pneumologie et allergologie TROUSSEAU
GRIMPREL Emmanuel Pédiatrie générale Hôpital TROUSSEAU
GRUNENWALD Dominique Chirurgie thoracique Hôpital TENON
GUIDET Bertrand Réanimation médicale Hôpital SAINT-ANTOINE
HAAB François Urologie Hôpital TENON
HELARDOT Pierre Georges Chirurgie viscérale infantile Hôpital TROUSSEAU
HOURY Sidney Chirurgie digestive et viscérale Hôpital TENON
HOUSSET Chantal Biologie cellulaire – Inserm U. 680 Faculté de Médecine P. & M. Curie
JAILLON Patrice Pharmacologie clinique Faculté de Médecine P. & M. Curie
JOUANNIC Jean-Marie Gynécologie obstétrique Hôpital TROUSSEAU
JUST Jocelyne Pneumologie et allergologie pédiatriques Hôpital TROUSSEAU
LACAINÉ François Chirurgie digestive et viscérale Hôpital TENON
LACAU SAINT GUILY Jean ORL Hôpital TENON
LACAVE Roger Histologie biologie tumorale Hôpital TENON
LANDMAN-PARKER Judith Hématologie et oncologie pédiatriques TROUSSEAU
LAROCHE Laurent Ophtalmologie CHNO des Quinze-Vingts
LE BOUC Yves Explorations fonctionnelles Hôpital TROUSSEAU
LEBEAU Bernard Pneumologie Hôpital SAINT-ANTOINE
LEGRAUD Ollivier Hématologie oncologie médicale Hôpital HOTEL DIEU
LEVERGER Guy Hématologie et oncologie pédiatriques Hôpital TROUSSEAU
LEVY Richard Neurologie Hôpital SAINT-ANTOINE
LIENHART André Anesthésie – Réanimation Hôpital SAINT-ANTOINE
LOTZ Jean Pierre Cancérologie Hôpital TENON
LOUVET Christophe Oncologie médicale Hôpital SAINT-ANTOINE
MARIE Jean Pierre Hématologie Hôpital HOTEL-DIEU
MARSAUT Claude Radiologie Hôpital TENON
MASLIAH Joëlle Inserm U.538 Faculté de Médecine P. & M. Curie
MAURY Eric Réanimation médicale Hôpital SAINT-ANTOINE
MAYAUD Marie Yves Pneumologie Hôpital TENON
MENU Yves Radiologie Hôpital SAINT-ANTOINE

MEYER Bernard ORL et chirurgie cervico-faciale Hôpital TENON
MEYOHAS Marie Caroline Maladies infectieuses et tropicales Hôpital SAINT-ANTOINE
MICHEL Pierre Louis Cardiologie Hôpital TENON
MILLIEZ Jacques Gynécologie obstétrique Hôpital SAINT-ANTOINE
MIMOUN Maurice Chirurgie plastique Hôpital ROTHSCHILD
MITANCHEZ Delphine Néonatalogie Hôpital TROUSSEAU
MONTRavers Françoise Biophysique et médecine nucléaire Hôpital TENON
MURAT Isabelle Anesthésie réanimation Hôpital TROUSSEAU
NICOLAS Jean Claude Virologie Hôpital TENON
OFFENSTADT Georges Réanimation médicale Hôpital SAINT-ANTOINE
PAQUES Michel Ophtalmologie CHNO des 15/20
PARC Yann Chirurgie générale et digestive Hôpital SAINT-ANTOINE
PATERON Dominique Service d'Accueil des Urgences Hôpital SAINT-ANTOINE
PAYE François Chirurgie générale et digestive Hôpital SAINT-ANTOINE
PERETTI Charles-Siegfried Psychiatrie d'adultes Hôpital SAINT-ANTOINE
PERIE Sophie ORL Hôpital TENON
PETIT Jean Claude Bactériologie virologie Hôpital SAINT-ANTOINE
PIALOUX Gilles Maladies infectieuses et tropicales Hôpital TENON
POUPON Raoul Hépatologie et gastro-entérologie Hôpital SAINT-ANTOINE
RENOLLEAU Sylvain Réanimation néonatale Hôpital TROUSSEAU
RODRIGUEZ Diana Neuro-pédiatrie Hôpital TROUSSEAU
RONCO Pierre Marie Néphrologie et dialyses Hôpital TENON
RONDEAU Eric Urgences néphrologiques – Transplantation rénale Hôpital TENON
ROSMORDUC Olivier Hépato gastro-entérologie Hôpital SAINT-ANTOINE
ROUGER Philippe I.N.T.S. 6, rue Alexandre Cabanel 75739 Paris cedex 15
ROUZIER Roman Gynécologie obstétrique Hôpital TENON
ROZENBAUM Willy Maladies infectieuses et tropicales Hôpital SAINT-Louis
SAHEL José Alain Ophtalmologie CHNO des 15/20
SAUTET Alain Chirurgie orthopédique Hôpital SAINT-ANTOINE
SEZEUR Alain Chirurgie générale Hôpital des DIACONNESSES
SIFFROI Jean Pierre Génétique et embryologie médicales Hôpital TROUSSEAU
SOUBRIER Florent Département de génétique Groupe Hospitalier PITIE SALPETRIERE
TALBOT Jean Noël Biophysique médecine nucléaire Hôpital TENON
THIBAULT Philippe (surnombré) Urologie Hôpital TENON
THOMAS Guy Psychiatrie d'adultes Hôpital SAINT-ANTOINE
THOUMIE Philippe Rééducation neuro-orthopédique Hôpital ROTHSCHILD
TIRET Emmanuel Chirurgie générale et digestive Hôpital SAINT-ANTOINE
TOUBOUL Emmanuel Radiothérapie Hôpital TENON
TOUNIAN Patrick Gastro-entérologie et nutrition pédiatriques Hôpital TROUSSEAU
TRAXER Olivier Urologie Hôpital TENON
TRUGNAN Germain Inserm U538 Faculté de Médecine P. & M. Curie
TUBIANA Jean Michel (surnombré) Radiologie Hôpital SAINT-ANTOINE
UZAN Serge Gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction Hôpital TENON
VALLERON Alain Jacques Unité de santé publique Hôpital SAINT-ANTOINE
VAYSSAIRAT Michel Cardiologie Hôpital TENON

VAZQUEZ Marie Paule	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie Hôpital TROUSSEAU
WENDUM Dominique	Anatomie pathologique Hôpital SAINT-ANTOINE
WISLEZ Marie	Pneumologie Hôpital TENON

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS
UFR Médicale Pierre et Marie CURIE - Site Saint-Antoine

ABUAF Nisen	Hématologie Hôpital TENON
AMIEL Corinne	Virologie Hôpital TENON
ANCEL Pierre Yves	Département de Santé Publique Hôpital TENON
APARTIS Emmanuelle	Physiologie Hôpital SAINT-ANTOINE
BARBU Véronique	Biologie cellulaire Faculté de Médecine P. & M. Curie
BELLOCQ Agnès	Explorations fonctionnelles Hôpital TENON
BENLIAN Pascale	Biochimie B Hôpital SAINT-ANTOINE
BERTHOLON Jean François	Explorations fonctionnelles respiratoires SAINT-ANTOINE
BIOUR Michel	Pharmacologie Faculté de Médecine P. & M. Curie
BOELLE Pierre Yves	Inserm U707 Faculté de Médecine P. & M. Curie
BOFFA Jean Jacques	Néphrologie et dialyses Hôpital TENON
BOULE Michèle	Physiologie Hôpital TROUSSEAU
CARRAT Fabrice	Inserm U707 Faculté de Médecine P. & M. Curie
CERVERA Pascale	Anatomie pathologique Hôpital SAINT-ANTOINE
CHABBERT BUFFET Nathalie	Gynécologie Obstétrique Hôpital TENON
COLOMBAT Magali	Anatomo-pathologie Hôpital TENON
DECREE Dominique	Bactériologie virologie Hôpital SAINT-ANTOINE
DELHOMMEAU François	Hématologie Hôpital SAINT-ANTOINE
DELISLE Françoise	Bactériologie virologie Hôpital TENON
DEVAUX Aviva	Biologie de la Reproduction GH Pitié-Salpêtrière
DEVELOUX Michel	Parasitologie Hôpital SAINT-ANTOINE
EL ALAMY Ismaïl	Hématologie biologique Hôpital TENON
ESCUDIER Estelle	Département de Génétique Hôpital TROUSSEAU
FAJAC-CALVET Anne	Histologie embryologie Hôpital TENON
FERRERI Florian	Psychiatrie d'Adultes Hôpital SAINT-ANTOINE
FLEURY Jocelyne	Histologie embryologie Hôpital TENON
FRANCOIS Thierry	Pneumologie et réanimation Hôpital TENON
GARÇON Loïc	Hématologie biologique Hôpital SAINT-ANTOINE
GARDERET Laurent	Hématologie clinique Hôpital SAINT-ANTOINE
GEROTZIAFAS Grigoris	Hématologie Hôpital TENON
GONZALES Marie	Génétique et embryologie médicales Hôpital TROUSSEAU
GOZLAN Joël	Bactériologie virologie Hôpital SAINT-ANTOINE
HAYMANN Jean Philippe	Explorations fonctionnelles Hôpital TENON
HENNEQUIN Christophe	Parasitologie Hôpital SAINT-ANTOINE
JOHANET Catherine	Immunologie et hématologie biologiques Hôpital SAINT-ANTOINE
JOSSET Patrice	Anatomie pathologique Hôpital TROUSSEAU
JOYE Nicole	Département de Génétique Hôpital TROUSSEAU
KIFFEL Thierry	Biophysique et médecine nucléaire Hôpital SAINT-ANTOINE
LACOMBE Karine	Maladies infectieuses Hôpital SAINT-ANTOINE
LAGRANGE Monique	Immunologie et hématologie biologiques Hôpital SAINT-ANTOINE
LAPIILLONNE Hélène	Hématologie biologique Hôpital TROUSSEAU
LASCOLS Olivier	Inserm U.680 Faculté de Médecine P. & M. Curie

LEWIN ZEITOUN Maïté Radiologie Hôpital SAINT-ANTOINE
MANDELBAUM Jacqueline Histologie embryologie cytogénétique orientation biologie de la reproduction Hôpital TENON
MAUREL Gérard Biophysique et médecine nucléaire Faculté de Médecine P. & M. Curie
MAURIN Nicole Histologie Hôpital TENON
MOHAND-SAID Saddek Ophtalmologie CHNO des 15/20
MORAND Laurence Bactériologie virologie Hôpital SAINT-ANTOINE
NETCHINE Irène Explorations fonctionnelles Hôpital TROUSSEAU
PARISSET Claude Explorations fonctionnelles et endocriniennes Hôpital TROUSSEAU
PICARD Arnaud Chirurgie Maxillo-faciale Hôpital TROUSSEAU
PLAISIER Emmanuel Néphrologie Hôpital TENON
POIRIER Jean Marie Pharmacologie clinique Faculté de Médecine P. & M. Curie
POIROT Jean Louis Parasitologie Faculté de Médecine P. & M. Curie
PORTNOI Marie France Département de Génétique Hôpital TROUSSEAU
RAINTEAU Dominique Inserm U.538 Faculté de Médecine P. & M. Curie
RAVEL DARRAGI Nadège Histologie biologie reproduction Hôpital TENON
ROBERT Annie Hématologie biologique Hôpital SAINT-ANTOINE
ROSSIGNOL Sylvie Explorations fonctionnelles Hôpital TROUSSEAU
ROUX Patricia Parasitologie Faculté de Médecine P. & M. Curie
SEBE Philippe Urologie Hôpital TENON
SEBILLE Alain Physiologie Faculté de Médecine P. & M. Curie
SELLAM Jérémie Rhumatologie Hôpital SAINT-ANTOINE
SEROUSSI FREDEAU Brigitte Département de Santé Publique Hôpital TENON
SIBONY Mathilde Anatomie pathologique Hôpital TENON
SIMON Tabassome Pharmacologie clinique Faculté de Médecine P. & M. Curie
SOUSSAN Patrick Virologie Hôpital TENON
STANKOFF Bruno Neurologie Hôpital TENON
SVRCEK Magali Anatomie et cytologie pathologiques Hôpital SAINT-ANTOINE
TANKOVIC Jacques Bactériologie virologie Hôpital SAINT-ANTOINE
THOMAS Ginette Biochimie Faculté de Médecine P. & M. Curie
VAN DEN AKKER Jacqueline Embryologie pathologique et cytogénétique TROUSSEAU
VAYLET Claire Médecine nucléaire Hôpital TROUSSEAU
VIBERT Jean François Inserm U 444 Faculté de Médecine P. & M. Curie
VIGOUROUX Corinne Inserm U680 Faculté de Médecine P. & M. Curie
WEISSENBURGER Jacques Pharmacologie clinique Faculté de Médecine P. & M. Curie
WOLF Claud Laboratoire de spectrométrie de masse Faculté de Médecine P. & M. Curie
ASSISTANT ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
CHENAIS Joël Biophysique Faculté de Médecine P. & M. Curie
MCU-PH EN DISPONIBILITE
DEHEE Axelle Bactériologie virologie Hôpital TROUSSEAU
FOUQUERAY Bruno Explorations fonctionnelles Hôpital TENON
KHOSROTEHRANI Kiarash Dermatologie Hôpital TENON

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	15
1.1. Les dermatoses neutrophiliques : aspects nosologiques.....	16
1.2. Le syndrome de Sweet.....	18
1.3. Physiopathologie.....	24
1.4. Objectifs de cette étude.....	28
II. MATERIEL ET METHODES.....	29
2.1. Patients.....	29
2.2. Etude cytogénétique des biopsies cutanées.....	30
III. RESULTATS.....	33
3.1. Identification des patients ayant une dermatose neutrophilique associée à une hémopathie.....	33
3.2. Caractéristiques cliniques des 20 patients ayant une dermatose neutrophilique associée à une hémopathie.....	35
3.3. Etude cytogénétique moléculaire des polynucléaires infiltrant le derme dans les hémopathies myéloïdes.....	41
IV. DISCUSSION.....	46
IV.1. Epidémiologie et présentation clinique.....	46
IV.2. Etude cytogénétique moléculaire de l'infiltrat dans les hémopathies myéloïdes	51
V. CONCLUSION.....	61
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	62

I. INTRODUCTION

Les patients atteints d'hémopathie maligne présentent fréquemment des lésions cutanées, qui peuvent être des conséquences indirectes de l'hémopathie – comme les lésions liées aux traitements (mucites, toxidermie) ou les lésions d'origine infectieuse, principalement fongiques ou bactériennes – ou peuvent être liées plus directement à l'hémopathie. Parmi ces dernières, on peut différencier plusieurs entités nosologiques :

- 1/ les localisations spécifiques des hémopathies, qui se manifestent généralement par des nodules infiltrés profonds, sans atteinte épidermique. Dans une étude rétrospective de 50 cas de localisation cutanée de maladie hématologique, Longacre et al¹ montraient une nette prédominance d'hémopathies myéloïdes, avec 13 leucémies aiguës myéloblastiques (essentiellement de type 4 ou 5 dans la classification French American British (FAB)), 19 syndromes myélodysplasiques, 4 syndromes myéloprolifératifs et seulement 3 cas de leucémie lymphoïde chronique. Les auteurs suggéraient même une valeur pronostique de l'atteinte cutanée dans les syndromes myélodysplasiques, puisque seuls deux patients ayant une myélodysplasie n'avaient pas progressé vers une leucémie aiguë myéloblastique à 2 ans.
- 2/ les lésions cutanées pour lesquelles il existe une association épidémiologique nette avec les hémopathies, comme par exemple les érythromélalgies et le livedo des polyglobulies de Vaquez, ou les lésions de vasculite associées aux hémopathies lymphoïdes et en particulier aux leucémies à tricholeucocytes². Les plus fréquentes de ces lésions satellites sont les dermatoses neutrophiliques, qui sont un groupe de maladies cutanées caractérisées par un infiltrat de polynucléaires neutrophiles matures dans le derme. L'objet de ce travail est de préciser les caractéristiques cliniques des

patients présentant une dermatose neutrophilique associée à une hémopathie d'une part, et d'autre part de tester l'hypothèse que les polynucléaires neutrophiles infiltrant le derme sont une forme de différenciation du clone malin dans les hémopathies myéloïdes.

1.1. Les dermatoses neutrophiliques : aspects nosologiques

Les dermatoses neutrophiliques sont un groupe d'entités anatomo-cliniques rares, dont la plus fréquente est le syndrome de Sweet³. Le regroupement de ces pathologies au sein des dermatoses neutrophiliques a été proposé par MD Vignon-Pennamen et D Wallach en 1991⁴, et se justifie par divers arguments :

- l'existence de cas bien documentés de patients présentant en même temps ou successivement des lésions appartenant à ces différentes entités.
- l'aspect similaire des différentes descriptions histologiques, avec de nombreuses formes frontières.
- l'association à des atteintes extra-cutanées, et la survenue de ces manifestations cutanées dans le cadre de maladies systémiques communes.

Après une présentation succincte des principales entités nosologiques appartenant au spectre des dermatoses neutrophiliques, nous reviendrons de façon plus détaillée sur la plus fréquente d'entre elles qui est le syndrome de Sweet.

Pyoderma gangrenosum

L'atteinte débute par une pustule ou un nodule qui s'ulcère dans un second temps. L'ulcération assez profonde qui s'étend ensuite de manière centrifuge, bordée par un bourrelet violacé, est

finalement responsable d'une perte de substance qui peut être très importante et douloureuse, mais l'état général est la plupart du temps conservé. L'examen histologique montre des polynucléaires neutrophiles au centre de la lésion, et un infiltrat lymphocytaire en périphérie. Il existe plusieurs variantes cliniques, la forme bulleuse étant fréquemment associée aux hémopathies myéloïdes.

Erythema elevatum diutinum

Cette dermatose correspond à des papules ou plaques rouge sombre, fermes, éventuellement sensibles ou prurigineuses, qui siègent préférentiellement sur les faces d'extension des membres, et en particulier en regard des articulations des mains, coudes et genoux. Il n'y a pas de retentissement sur l'état général. L'histologie retrouve un aspect de vascularite leucocytoclasique associé à un infiltrat de polynucléaires neutrophiles. Gammapathies monocloniales à IgA et infections par le virus de immunodéficience humaine⁵ sont les affections associées les plus classiques, et de nombreux cas ont été également rapportés chez des patients atteints de maladies auto-immunes : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie coeliaque, etc.

Pustulose sous-cornée

Cette dermatose, décrite par Sneddon et Wilkinson, se manifeste par des petites pustules, regroupées en plaques arciformes, avec éventuellement un niveau liquide en leur sein (hypopion), qui prédominent sur le tronc et la racine des membres, autour des grands plis. Il n'y a pas de retentissement sur l'état général, et l'évolution est chronique avec des poussées évolutives. L'histologie montre une accumulation neutrophilique sous la couche cornée, et

éventuellement des dépôts d'IgA intraépidermiques. L'association à une gammapathie monoclonale IgA est notable, rapportée dans 3 cas sur 10 dans une étude retrospective⁶.

Hidradénite eccrine neutrophilique

Cette pathologie rare est observée essentiellement chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique en cours de traitement d'induction, qui représentaient 37 des 51 cas recensés dans une revue exhaustive de la littérature publiée en 2000⁷. La présentation clinique est proche de celle du syndrome de Sweet, mais l'histologie montre une nécrose des glandes sudorales eccrines et de leurs canaux excréteurs. Le rôle de l'excrétion des chimiothérapies par les canaux sudoripares dans la physiopathologie de cette dermatose neutrophilique a été suggéré, mais reste discuté puisque plusieurs cas d'hidradénite eccrine neutrophilique ont été constatés chez des patients n'ayant aucun traitement associé.

Autres entités nosologiques des dermatoses neutrophiliques

D'autres entités plus rares sont rattachées aux dermatoses neutrophiliques comme la dermatite neutrophilique rhumatoïde observée dans les polyarthrites rhumatoïdes sévères, la pyodermite-pyostomatite végétante observée dans les maladies de Crohn, qui se caractérise par une atteinte muqueuse, les panniculites neutrophiliques et les abcès aseptiques.

1.2. Le syndrome de Sweet

La première description de « dermatose neutrophilique aiguë fébrile » a été faite par R.D. Sweet en 1964 à propos de 8 cas⁸. Depuis, plusieurs centaines de cas ont été rapportés sous

forme de cas cliniques isolés, de séries de cas ou de petites études épidémiologiques, permettant de préciser les caractéristiques cliniques et histologiques de ce syndrome.

Epidémiologie

L'incidence du syndrome de Sweet est évaluée à 3 cas par an et par million d'habitants⁹. Le syndrome de Sweet idiopathique est plus fréquent chez les femmes, entre 30 et 60 ans, alors que le syndrome de Sweet associé à un processus néoplasique touche aussi bien les deux sexes. L'incidence des syndromes de Sweet idiopathiques connaît des variations saisonnières, avec une recrudescence au printemps et en automne décrite dans certaines séries^{9 10}.

Description clinique

Le syndrome de Sweet est classiquement décrit comme une éruption papulo-nodulaire intensément érythémateuse, douloureuse, fébrile, d'installation rapide. Les lésions cutanées prédominent aux membres supérieurs, à la face et au cou, avec une répartition volontiers asymétrique. Des phénomènes de pathergie sont souvent présents, avec l'apparition des lésions suite à des traumatismes cutanés (cathétérisme, biopsie, prélèvement sanguin, vaccination). La fièvre est quasiment constante, mais peut apparaître quelques jours après l'éruption cutanée. Cette éruption est parfois associée à des arthralgies, des myalgies, et une altération de l'état général.

Presque tous les organes peuvent être la cible de l'infiltrat neutrophilique constaté dans la peau, avec certaines atteintes potentiellement graves en l'absence de traitement. Dans une revue exhaustive des cas rapportés dans la littérature¹¹, MD Vignon-Pennamen recensait 40 cas d'atteinte pulmonaire (dont 12 prouvées par l'histologie), potentiellement graves puisque 10 patients en sont décédés, 10 cas d'atteinte osseuse, 7 cas d'atteinte du système nerveux

central (6 méningites, 1 atteinte pituitaire), 3 cas de myosite, 2 cas d'anévrysme de l'aorte dont un fatal, etc. Ces atteintes viscérales étaient la plupart du temps concomitantes de l'éruption cutanée, mais pouvaient également précéder de plusieurs mois la dermatose. Certains symptômes (polyarthralgies, conjonctivites) sont fréquemment associés à l'éruption cutanée, sans qu'il n'y ait forcément d'infiltrat neutrophile des organes concernés.

Au plan biologique, on note généralement un syndrome inflammatoire avec une élévation de la vitesse de sédimentation ou de la CRP dans 80% des cas environ¹⁰. L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est également décrite dans plus de 80% des cas, sauf dans les syndromes de Sweet associés aux hémopathies¹².

Description histologique

Au plan histologique, il existe un infiltrat dense et diffus constitué de polynucléaires neutrophiles matures intacts ou fragmentés dans le derme superficiel¹³. L'épiderme est en général épargné, et séparé de l'infiltrat par un oedème. Il n'y a pas de vascularite associée, mais on peut constater des altérations vasculaires avec nécrose fibrinoïde qui sont considérés comme secondaires à l'infiltrat neutrophile. De nombreuses variantes ont été décrites, concernant :

- la topographie de l'atteinte : atteinte possible de l'épiderme, se manifestant cliniquement par des éruptions bulleuses ou des ulcérations, ou au contraire atteinte préférentiellement hypodermique septale ou lobulaire, se traduisant cliniquement par des nodules profonds.
- la composition cytologique des infiltrats : selon le stade évolutif auquel la biopsie a été réalisée, l'infiltrat peut contenir également des lymphocytes ou des histiocytes. Un infiltrat essentiellement lymphocytaire peut précéder de plusieurs mois l'aspect classique de dermatose neutrophile, comme cela a été décrit à propos de 9 cas de patients ayant un syndrome

myélodysplasique¹⁴. Dans les syndromes de Sweet associés aux leucémies aiguës myéloblastiques, on note parfois un infiltrat composé de polynucléaires matures et de formes plus jeunes de la maturation granuleuse, ainsi que de myéloblastes.

Nosologie

Des critères diagnostiques ont été proposés en 1986 par Su et Liu (Su WPD, Liu HNH, Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. Cutis, 1986, 37 : 167-174), qui ont été modifiés par Von den Driesch en 1994¹⁰. Selon cet auteur, le diagnostic de syndrome de Sweet nécessite deux critères majeurs (apparition brutale de plaques ou nodules douloureux et infiltrat neutrophilique du derme sans vascularite leucocytoclasique) et deux critères mineurs parmi quatre : 1/altération de l'état général fébrile, 2/ syndrome inflammatoire biologique, 3/ terrain prédisposant (grossesse, hémopathie, tumeur solide ou maladie auto-immune) ou épisode viral précédent l'éruption (gastroentérite, bronchite), et 4/ excellente réponse à la corticothérapie. Ces critères doivent cependant être considérés avec mesure, puisqu'ils traduisent essentiellement l'opinion d'un expert plutôt qu'un large consensus.

Plusieurs cadres nosologiques sont habituellement distingués :

a/ Syndrome de Sweet classique ou idiopathique

Il représente la majorité des cas de syndrome de Sweet (71 % des 171 cas issus de 7 séries rapportées par Von den Driesch¹⁰), et touche préférentiellement les femmes entre 30 et 60 ans, mais des cas pédiatriques sont également décrits. L'éruption est souvent précédée par un épisode d'allure virale (bronchite, gastroentérite...). Cette forme classique est souvent associée

à une polynucléose neutrophile. Environ un tiers des patients présenteront des rechutes après résolution du premier épisode¹⁵.

b/ Syndrome de Sweet associé à un cancer

Il est généralement admis que 20 % des syndromes de Sweet surviennent chez des patients qui ont ou auront un cancer associé. Grâce à une méticuleuse revue de la littérature réalisée en 1988, Cohen et Kurzrock ont précisé cette association¹⁶. Parmi les 40 cas rapportés alors, 35 avaient une hémopathie et 5 une tumeur solide (adénocarcinome ovarien, prostatique, testiculaire et rectal). Parmi les hémopathies, les hémopathies myéloïdes étaient les plus fréquentes (17 leucémies aiguës myéloblastiques, 5 syndromes myélodysplasiques, 5 syndromes myéloprolifératifs (3 splénomégalias myéloïdes, une leucémie myéloïde chronique et un syndrome myéloprolifératif inclassable)), et quelques cas d'hémopathies lymphoïdes étaient également rapportés (2 myélomes multiples, 2 leucémies à tricholeucocytes, une leucémie lymphoïde chronique, et un lymphome T). L'analyse de ces cas rapportés permettait aux auteurs de distinguer quelques particularités des syndromes de Sweet associés aux hémopathies par rapport aux syndromes de Sweet idiopathiques comme l'absence de prédominance féminine et l'absence d'hyperleucocytose. Cependant, la présentation clinique (topographie de l'éruption, retentissement sur l'état général, fièvre) et histologique ne semblait pas permettre de distinguer cette entité nosologique. Enfin, il faut noter que le diagnostic dermatologique précédait le diagnostic hématologique dans 11% des cas rapportés, et en était concomitant dans la majorité des cas (62%). Depuis cette revue de la littérature, de nombreux cas isolés ont été publiés dont il serait impossible de faire une revue exhaustive, dont l'analyse serait de toute façon soumise au biais de publication. A titre indicatif, nous avons effectué une interrogation de MEDLINE en recherchant les articles publiés depuis 1993 en croisant les

termes « neutrophilic dermatosis » et « Sweet syndrome » d'une part, et d'autre part les termes « acute myeloid leukemia », « acute lymphoblastic leukemia », « myelodysplastic syndrome », « chronic myeloid leukemia », « polycythemia vera », « primary myelofibrosis », « essential thrombocytopenia », « chronic lymphocytic leukemia », « lymphoma », « multiple myeloma ». L'analyse de cette recherche donne une idée grossière de la répartition des hémopathies associées aux syndromes de Sweet, en tout cas telle que rapportée dans la littérature : prédominance d'hémopathies myéloïdes (n= 140, dont 61 leucémies aiguës myéloblastiques, 1 leucémie aiguë biphenotypique, 50 syndromes myélodysplasiques, 4 maladies de Vaquez, 21 leucémies myéloïdes chroniques, 3 myélofibroses primitives) par rapport aux hémopathies lymphoïdes (n = 38, dont 3 leucémies lymphoïde chronique, 3 lymphomes T, 4 lymphomes B, 3 maladies de Hodgkin, 25 myélomes multiples).

c/ Syndrome de Sweet médicamenteux

De nombreux médicaments ont été associés à la survenue de syndrome de Sweet, selon les critères d'imputabilité proposés par von den Driesch. Les mieux décrits sont les facteurs de croissance hématopoïétiques (Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) et Granulocyte Macrophage Stimulating Factor (GM-CSF)) et l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA). Plus récemment ont été décrits des syndromes de Sweet imputables au lénalidomide^{17 18}, aux agents démethylants et aux inhibiteurs d'histone déacétylase¹⁹ et au bortézomib^{20 21 22}. Les syndromes de Sweet induits évoluent en règle générale favorablement après arrêt du médicament responsable, et récidivent lors des tests de réintroduction.

d/ Syndrome de Sweet associé à une maladie dysimmunitaire parmi lesquelles on note essentiellement les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la polyarthrite

rhumatoïde, la maladie de Behçet et la polychondrite atrophiante.

1.3. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques des dermatoses neutrophiliques sont mal connus, et il est probable qu'ils soient différents selon le contexte diagnostique (idiopathique ou associé à une maladie systémique). Deux hypothèses principales peuvent être avancées, qui ne sont pas mutuellement exclusives :

Une maladie cytokinique T-médiée

L'implication des lymphocytes T est suggérée par divers arguments, comme 1/ l'augmentation du marquage CD3 en immunohistochimie chez les patients présentant un pyoderma gangrenosum ou un syndrome de Sweet comparés à des témoins²³, 2/ la sécrétion de cytokines chimiotactiques par les lymphocytes T infiltrant la peau de patients ayant une infiltration neutrophile de la peau dans le cadre d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée²⁴, et 3/ l'efficacité clinique des traitements par ciclosporine et par corticostéroïdes.

L'hypothèse sous jacente est celle d'une sécrétion de cytokines ayant un effet chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles, et plusieurs arguments expérimentaux viennent appuyer cette hypothèse :

- L'interleukine (IL) 1 est une cytokine capable d'activer les neutrophiles, et de stimuler la sécrétion de GM-CSF et d'IL 8 par les macrophages. Elle a été retrouvée à des taux sériques significativement plus importants chez 8 patients atteints d'un

syndrome de Sweet comparativement à 11 témoins ²⁵, mais des résultats contradictoires ont été montrés par une étude immunohistochimique, où le marquage de l'IL1 chez les patients atteints de syndrome de Sweet était moins intense que chez les témoins ²⁶. L'efficacité de l'anakinra, un antagoniste du récepteur de l'IL1 a été décrite chez deux patients atteints de dermatose neutrophilique et apporte une confirmation *in vivo* de l'importance de cette cytokine dans la pathogénie des dermatoses neutrophiliques ^{27 28}.

- D'autres cytokines ayant un effet chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles sont suspectes de contribuer à la physiopathologie des dermatoses neutrophiliques, comme l'IL8 et le tumor necrosis factor (TNF) α dont on a pu montrer en immunohistochimie une augmentation d'expression dans la peau des patients atteints de Sweet comparativement aux témoins ²³. Comme pour l'IL1, l'efficacité clinique d'un antagoniste du TNFα (l'etanercept) tend à confirmer le rôle de cette cytokine dans la physiopathologie des dermatoses neutrophiliques ²⁹.
- Le G-CSF et le GM-CSF ont également été impliqués dans la physiopathologie des dermatoses neutrophiliques, avec des arguments cliniques (nombreux cas de dermatose neutrophilique après administration thérapeutique de G-CSF) ^{30 31} et paracliniques (augmentation des taux sériques de G-CSF chez les patients ayant une dermatose neutrophilique) ³².

Une maladie liée à des anomalies intrinsèques des polynucléaires neutrophiles

Quelques auteurs ont mis l'accent sur des anomalies fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles, qui pourraient leur conférer des capacités d'invasion du derme.

Ainsi, une équipe a montré une dérégulation de la dynamique d'expression des molécules

d'adhésion (chaînes α d'intégrine CD11b et CD11c, chaîne β d'intégrine CD18, CR4) à la surface des polynucléaires neutrophiles d'une patiente atteinte de pyoderma gangrenosum^{33 34}, suggérant que les dermatoses neutrophiliques sont liées à des anomalies intrinsèques des polynucléaires neutrophiles.

Cette hypothèse physiopathologique centrée sur le polynucléaire neutrophile est particulièrement intéressante dans le cas des dermatoses neutrophiliques associées aux hémopathies myéloïdes. On peut envisager en effet que les polynucléaires neutrophiles issus de la différenciation de l'hémopathie myéloïde sont porteurs également d'anomalies fonctionnelles qui expliquent l'infiltration de la peau. Si cette hypothèse est vraie, alors l'infiltrat cutané devrait être clonal, puisque les polynucléaires neutrophiles sont issus de la différenciation d'une hémopathie clonale, et l'on doit pouvoir mettre en évidence une modification des propriétés (expression des molécules d'adhésion, capacités de transmigration, capacités d'invasion) des polynucléaires neutrophiles de ces patients.

Il existe dans la littérature quelques arguments qui vont dans ce sens :

- L'équipe de CM Magro a étudié la clonalité des polynucléaires neutrophiles de femmes atteintes de dermatose neutrophilique par la technique HUMARA (qui repose sur la mise en évidence d'une restriction de la lyophilisation d'un chromosome X dans une population clonale)³⁵. Cette approche a permis de montrer un infiltrat clonal dans 80% des syndromes de Sweet associés à une hémopathie, mais également chez 80% de patients témoins ayant un syndrome de Sweet sans hémopathie. La mise en évidence d'un infiltrat clonal chez les patients témoins traduit probablement les limites de cette technique d'étude indirecte de la clonalité, et donc des résultats de cette étude préliminaire.

- Une autre étude a apporté un argument plus convaincant de l'appartenance des polynucléaires neutrophiles de la dermatose neutrophilique au clone malin, en montrant par hybridation in situ fluorescente (FISH) chez un patient atteint de leucémie aiguë myéloblastique que certaines cellules infiltrant la peau avaient la même anomalie cytogénétique (délétion du chromosome 5) que celle mise en évidence dans les blastes médullaires³⁶. Cette étude est malheureusement limitée à un seul patient, avec une description histologique peu détaillée, ne précisant pas si le derme est envahi également par des blastes (qui pourraient à eux seuls expliquer les monosomies 5 constatées en FISH).
- La même approche chez plusieurs patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) a montré que les polynucléaires neutrophiles présents dans une biopsie cutanée de syndrome de Sweet exprimaient le gène de fusion BCR-Abl^{37 38 39}. Ce résultat n'est cependant guère surprenant puisque la majorité des polynucléaires neutrophiles produits sont Ph1 + dans la LMC.
- Enfin, certains cas de syndrome de Sweet associés à un syndrome de différenciation à l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA) ont été décrits chez les patients ayant une leucémie aiguë promyélocyttaire, qui suggèrent que les dermatoses neutrophiliques dans ce contexte sont une manifestation du syndrome de différenciation^{40 41}. On peut en effet noter de grandes similitudes entre ces deux entités, tant au plan clinique (altération de l'état général fébrile répondant rapidement à la corticothérapie) qu'au plan histologique : infiltrat de polynucléaires neutrophiles dans la peau ou le poumon. Une étude en FISH d'un cas de dermatose neutrophilique associée à une infiltration cutanée blastique chez un patient ayant une leucémie aiguë promyélocyttaire a montré la présence de la translocation PML-RARA dans les cellules infiltrant la peau, sans que l'on puisse dire quel type cellulaire portait cette anomalie⁴².

1.4. Objectifs de cette étude

L'objectif principal de notre étude est de préciser les caractéristiques cliniques des hémopathies associées aux dermatoses neutrophiliques, en étudiant de façon retrospective la série de patients pour lesquels un diagnostic de dermatose neutrophilique a été porté dans un centre hospitalier largement consacré aux pathologies hématologiques et dermatologiques (l'hôpital Saint Louis à Paris). Par ailleurs, nous avons voulu tester l'hypothèse selon laquelle les syndromes de Sweet associés aux hémopathies myéloïdes sont une manifestation de la différenciation en analysant par hybridation *in situ* fluorescente les polynucléaires neutrophiles infiltrant la peau des patients ayant une hémopathie avec anomalie cytogénétique récurrente analysable par cette technique. Si cette hypothèse est vraie, nous devrions constater que les polynucléaires infiltrant le derme sont porteurs de l'anomalie cytogénétique identifiée dans le prélèvement médullaire.

II. MATERIEL ET METHODES

2.1. Patients

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique à l'Hôpital Saint Louis (Paris), qui est un hôpital universitaire en grande partie consacré au soin des patients atteints d'hémopathie (110 lits) ou de pathologies dermatologiques (65 lits).

Entre 2004 et 2009, 114 patients ayant eu une dermatose neutrophilique diagnostiquée sur une biopsie cutanée ont pu être identifiés à partir du fichier du département de pathologie. Le dossier informatisé de ces 114 patients a été consulté, en retenant pour analyse complémentaire tous les patients ayant au moins l'un des critères suivant :

- une consultation en hématologie
- une hospitalisation en hématologie,
- un codage d'hémopathie dans le DMI 2
- la mention d'une hémopathie dans les renseignements cliniques adressés avec la biopsie cutanée.

Le dossier clinique des patients ainsi retenus a été ensuite analysé pour préciser les caractéristiques cliniques et biologiques de l'hémopathie sous-jacente et de l'atteinte dermatologique, selon une grille de recueil de données pré-établie. Pour chaque patient, la base iconographique du service de dermatologie de l'hôpital Saint Louis a été consultée pour essayer de préciser les caractéristiques sémiologiques des lésions.

La comparaison des variables qualitatives a été faite à l'aide du test exact de Fisher, les données obtenues étaient considérées comme statistiquement significatives pour un p inférieur à 0,05. Les statistiques ont été calculées à l'aide du logiciel Stata 11.1.

2.2. Etude cytogénétique des biopsies cutanées

Parmi les patients de l'hôpital Saint Louis ayant une hémopathie myéloïde, sept présentaient une anomalie cytogénétique accessible *a priori* à une étude par hybridation in situ fluorescente sur biopsie cutanée. Tous les patients vivants ont donné leur consentement écrit pour participer à cette étude, conformément à la déclaration d'Helsinki. L'analyse a été effectuée à partir de matériel fixé et inclus en paraffine (n=2) ou à partir de matériel congelé (n=5), sur des coupes de 3 µm d'épaisseur. Le Dr. Wendy Cuccuini (laboratoire d'hématologie de l'hôpital Saint Louis) a réalisé l'étude d'hybridation in situ, à l'exception du patient n°8 dont l'étude a été réalisée par le Dr. Emmanuelle Carrie.

2.2.1 Préparation des échantillons

Les prélèvements inclus en paraffine ont d'abord été traités à l'aide d'un kit commercial (Histology FISH Accessory Kit, Dako, Danemark), qui permet de rendre accessible les acides nucléiques pour l'hybridation. Brièvement, les lames sont placées pendant 10 minutes dans une solution de prétraitement chauffée à 99°, puis refroidies 15 minutes dans la même solution placée à température ambiante. Après deux bains de tampon de lavage, une digestion protéolytique par la pepsine est réalisée (10 min, 37°). Les lames sont ensuite lavées deux fois, déshydratées par 3 bains d'éthanol à 70°, 85°, 96° et séchées.

Pour les lames de tissu congelé, le kit Cytology FISH (Dako, Danemark) a été utilisé. Brièvement, les lames sont immergées dans une solution de formaldéhyde à 3,7%, puis rincées deux fois cinq minutes dans un tampon de lavage, déshydratées par 3 bains d'éthanol à 70°, 85°, 96° et séchées.

2.2.2. Choix des sondes d'hybridation et principes de la FISH

Trois types de sondes d'hybridation ont été utilisées dans ce travail :

- les sondes double couleurs double fusion sont constituées de deux sondes marquées par des fluorochromes différents (rouge et vert), qui chevauchent les points de cassure des deux partenaires d'une translocation réciproque. Les noyaux diploïdes normaux présentent deux signaux rouges et deux signaux verts, alors que les noyaux ayant la translocation recherchée présentent deux signaux jaunes résultant de la translocation, et un signal vert et un signal rouge des chromosomes non remaniés. Ce système a été utilisé pour la mise en évidence des translocations t (15;17) (sonde LSI PML-RAR dual color dual fusion, Vysis Abbott) et t (9;22) (sonde BCR-Abl ES dual color, Vysis Abbott).
- les sondes double couleur sont composées d'une sonde spécifique du locus à étudier et d'une sonde qui sert de témoin d'hybridation, marquant généralement une séquence du même chromosome. En cas de délétion du locus d'intérêt, les noyaux présentent un seul signal pour ce locus, mais toujours deux signaux pour le locus témoin. Ce système a été utilisé pour la mise en évidence de la délétion 5q- (sonde EGR 1, Amplitech) et de la trisomie 8 (sonde CEP 8, Vysis Abbott).
- les sondes encadrantes sont deux sondes situées de part et d'autre d'un point de cassure. Dans les noyaux diploïdes normaux, on observe deux signaux jaunes. En cas de translocation impliquant ce point de cassure, on observe un signal jaune, un signal vert et un signal rouge. Ce système a été utilisé pour la recherche de translocations impliquant le locus MLL situé en 11q23 (sonde LSI MLL dual color, Vysis Abbott), ou pour la recherche de la translocation t(8;21) avec une sonde encadrante le locus AML1 (sonde AML1/ETO dual color dual fusion, Amplitech).

Les préparations sont ensuite recouvertes avec 10 µl de la solution contenant la sonde choisie, puis recouverts d'une lamelle. La dénaturation est effectuée à 82°C pendant cinq minutes, et l'hybridation est réalisée à 45°C pendant 12h. Les préparations sont ensuite lavées par deux bains de tampon stringeant (trois minutes à température ambiante et dix minutes à 65°C), puis lavées dans un tampon de lavage. Les lames sont enfin déshydratées et contre-colorées à l'aide de 15 µl d'une solution de diaminophényl indole (DAPI) qui permet de colorer en bleu les noyaux.

2.2.3. Lecture des résultats

Une fois la FISH interphasique réalisée avec des sondes spécifiques des anomalies cytogénétiques médullaires de chaque patient, les échantillons ont été analysés avec le microscope AxioImager M1 Epifluorescence (Carl Zeiss, Allemagne). Les photographies prises à l'aide d'objectifs à immersion 63x ou 100x ont ensuite été analysées à l'aide du logiciel Isis (METAsystems, Allemagne). L'évaluation du signal a été réalisée sur deux cent noyaux, selon la méthode décrite par Haralambieva et al⁴³.

III. RESULTATS

3.1. Identification des patients ayant une dermatose neutrophilique associée à une hémopathie.

Cent quatorze patients de l'hôpital Saint Louis ont eu une biopsie cutanée concluant à une dermatose neutrophilique entre 2004 et 2009.

Parmi ceux-ci, on retrouve une hémopathie associée chez 24 patients (21 %). On considère que les 90 autres patients n'ayant pas eu de consultation d'hématologie ni de diagnostic hématologique sur les données du DMI 2 sont indemnes d'hémopathie.

L'analyse rétrospective des dossiers de ces 24 patients montre que le diagnostic de dermatose neutrophilique n'a finalement pas été retenu pour trois d'entre eux : un cas de prurigo associé à une leucémie lymphoïde chronique, un cas de poussée inflammatoire de cutis laxa associée à un myélome multiple à IgG kappa, et un cas de porphyrie cutanée tardive associée à une leucémie myéloïde chronique. Un quatrième patient ayant probablement une leucémie aiguë myéloblastique a été exclu puisque le dossier médical n'a pas pu être consulté. La figure 1 présente schématiquement les étapes de cette sélection de la population étudiée.

Le diagnostic dermatologique retenu est le plus souvent un syndrome de Sweet (n=19), et l'on trouve également un cas de pyoderma gangrenosum. En dehors de la patiente n°4, qui avait une leucémie aiguë promyélocyttaire et présentait au sein d'un infiltrat composé essentiellement de polynucléaires neutrophiles de rares cellules d'aspect plus immature, aucun patient ne présentait de localisation spécifique de la maladie hématologique sur les biopsies cutanées.

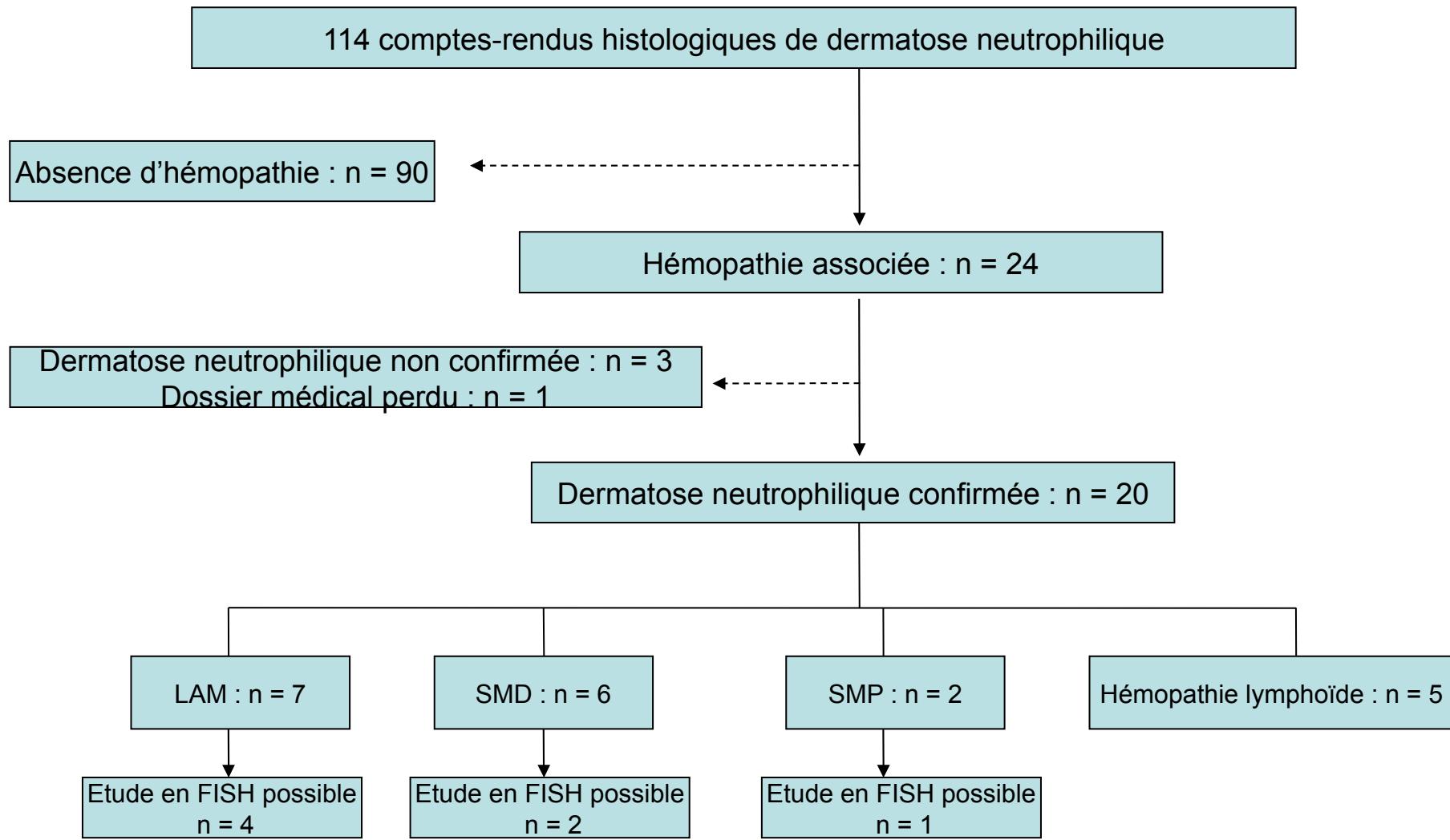


Figure 1 : Représentation schématique de la sélection de la population étudiée à partir de tous les diagnostics de dermatose neutrophilique portés à l'hôpital Saint Louis entre 2004 et 2009.

LAM : leucémie aiguë myéloïde ; SMD : Syndrome myélodysplasique ; SMP : syndrome myéloprolifératif ; FISH : Hybridation In Situ Fluorescente.

3.2. Caractéristiques cliniques des 20 patients ayant une dermatose neutrophilique associée à une hémopathie

3.2.1. Données épidémiologiques

Parmi les 20 patients étudiés, on note une majorité de femmes (n=12, 60%). L'âge médian des patients est 62 ans (valeurs extrêmes 4 à 84 ans), avec seulement deux cas pédiatriques (4 et 10 ans).

L'hémopathie sous jacente est myéloïde pour 15 patients (7 leucémies aiguës myéloblastiques, 2 syndromes myéloprolifératifs (1 maladie de Vaquez et 1 leucémie myéloïde chronique), et 6 myélodysplasies (2 leucémies myélomonocytaires chroniques, 3 anémies réfractaires et 1 anémie réfractaire avec excès de blastes) et lymphoïde pour 5 patients (1 lymphome folliculaire, 1 syndrome lymphoprolifératif T, 1 myélomes et 2 gammopathies monoclonales de signification indéterminée). Pour les patients n°5 et n° 10 qui étaient suivis depuis respectivement 5 et 12 années pour une maladie de Waldenström et ont présenté un syndrome de Sweet lors du diagnostic d'une leucémie aiguë myéloblastique et d'une myélodysplasie secondaire respectivement, on considère que l'hémopathie associée est l'hémopathie myéloïde.

3.2.2. Circonstances du diagnostic

L'analyse des circonstances du diagnostic montre que le plus souvent (n = 12, 60%) la dermatose neutrophilique est une complication survenant chez un patient dont l'hémopathie est connue, soit lors du traitement de l'hémopathie (n=5), soit lors du suivi (sans évolution hématologique sous-jacente (n=4), lors d'une rechute (n = 1), ou lors de la survenue d'une complication grave (état de choc, n=2). La dermatose neutrophilique associée aux

hémopathies peut également être présente dès le diagnostic (n=5 patients ayant une hémopathie myéloïde), bien que ce ne soit pas le motif initial de consultation du patient. Enfin, pour 3 patients, le diagnostic de dermatose neutrophilique a conduit à réaliser un bilan étiologique qui a permis de poser un diagnostic hématologique de gammapathie monoclonale de signification indéterminée (n=2) et d'anémie réfractaire sans excès de blastes (n=1). Trois patients ont été exposés à un traitement dont l'imputabilité intrinsèque dans la dermatose neutrophilique est bien décrite dans la littérature : facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF) pour deux patients et ATRA pour un patient.

3.2.3. Données cliniques et biologiques

La topographie de l'éruption concerne généralement les membres (n=15), mais peut aussi atteindre le tronc (n=7) et l'extrémité céphalique (n=6). La description sémiologique des lésions observées est difficile à préciser rétrospectivement : les principaux éléments recueillis pour chaque patient sont rapportés dans le tableau 1 et des photographies des lésions de 4 patients sont présentées (figure 2). Aucune atteinte extra cutanée n'a été documentée histologiquement, mais l'on note tout de même un infiltrat pulmonaire chez deux patients, des ulcérasions de la muqueuse buccale considérées comme liées à la dermatose neutrophilique chez deux patients, une atteinte musculaire avec myosite chez un patient et un conjonctivite bilatérale chez un patient. Quinze patients n'ont pas d'atteinte extra-cutanée symptomatique. Une fièvre accompagne l'éruption dans 70 % des cas (n=14). Elle est quasiment constante chez les patients ayant une hémopathie myéloïde (14/15, 93%) et absente chez ceux ayant une hémopathie lymphoïde (0/5).

Au plan biologique, la présence d'un syndrome inflammatoire (élévation de la CRP ou de la vitesse de sédimentation) est évaluable chez 14 patients. Onze patients (78%) ont un

syndrome inflammatoire, qui est important chez la moitié d'entre eux avec une CRP supérieure à 100 mg/l. Parmis les 15 patients évaluables, 4 patients présentent une polynucléose neutrophile (PNN > 7 G/l), et 3 une neutropénie (PNN < 1,5 G/l).

3.2.4. Traitement et évolution

Le recueil de données a permis de préciser dans 19 cas les traitements reçus. Quatorze patients ont reçu un traitement, qui a consisté en une corticothérapie générale (11 patients dont 10 ayant une hémopathie myéloïde et 1 ayant une hémopathie lymphoïde), de la colchicine (n=1), et des dermocorticoïdes (n=2). Tous les patients traités par corticoïdes ont présenté une réponse dermatologique rapide (médiane de réponse 1 jour), avec une corticodépendance constatée chez 6 patients ayant justifié un traitement d'entretien pour deux d'entre eux (par colchicine et thalidomide respectivement). Les deux patients traités par dermocorticoïdes ont présenté une réponse dermatologique rapide, sans rechute ultérieure. Il s'agissait de patients ayant une forme non fébrile de syndrome de Sweet satellite d'une hémopathie lymphoïde. Cinq patients n'ont pas reçu de traitement spécifique de la dermatose neutrophilique : deux d'entre eux ont connu une rémission dermatologique au cours de la chimiothérapie d'induction de leur LAM, l'un s'est amélioré spontanément lors de la sortie d'aplasie chimio-induite, l'un a connu une rémission dermatologique spontanée, et l'un est décédé le lendemain de la biopsie cutanée d'un choc cardiogénique.

N°	Sexe / Age	Diagnostic hématologique	Diagnostic dermatologique préalable/ concomitant/ ultérieur au diagnostic hématologique	Description clinique des lésions	Atteinte extra-cutanée	Traitements imputables	T° (°C)	Syndrome inflammatoire biologique	PNN (G/l)	Histologie cutanée	Traitement dermatologique	Evolution dermatologique	Evolution hématologique
1	F, 10	LAM 0 secondaire à un SMD	concomitant	Eruption papulomateuse parfois d'aspect urticarien des 2 pieds, des chevilles et des mains, prurigineuse, parfois purpuriques.	non	non	38,5	CRP = 12 mg/l	0,4	Syndrome de Sweet	Aucun	favorable à J2 de la chimiothérapie d'induction	rechute post allogreffe de moelle osseuse en RC1
2	F, 57	LAM 1 hyperleucocyttaire post-chimiothérapie	concomitant	Aspect de plaques inflammatoires indurées avec nodules hypodermiques, douloureux, cuisses et avant bras	pneumopathie interstitielle hypoxémiant avec épanchement pleural minime.	non	40	CRP = 428 mg/l	7	Syndrome de Sweet	corticothérapie générale	favorable dès J1 de corticothérapie	Chimioréfractaire. Décès.
3	F, 4	LAM 5 hyperleucocyttaire	ultérieur	Lésion inflammatoire de 2 cm avec papule centrale de 0,5 cm douloureux infiltré du flanc gauche	non	non	39	CRP = 228 mg/l	< 0,1	Syndrome de Sweet	Aucun	Amélioration cutanée lors de la sortie d'aplasie	Décès à J 40 de l'allogreffe en RC2
4	F, 53	LAM 3 hyperleucocyttaire	ultérieur	éruption erythémateuse infiltrée et pustuleuse du thorax et du dos	ulcération du bord de langue	ATRA	38,5	nd	1,7	Syndrome de Sweet	corticothérapie générale	favorable à J2 de la corticothérapie, rechute à l'arrêt de la corticothérapie	RC (recul de 5 ans)
5	H, 66	LAM 2 (et maladie de Waldenström suivie depuis 5 ans)	concomitant	Lésions papulo-vésiculaires sur le dos et l'abdomen	non	non	39	CRP = 110 mg/l	< 0,1	Syndrome de Sweet	Aucun	favorable en 1 semaine	rechute à un an de la RC, sans rechute du syndrome de Sweet.
6	H,39	LAM 2 avec anomalie cytogénétique récurrente (t(8;21))	ultérieur	Plusieurs nodules dermo-hypodermiques douloureux fermes ecchymotiques des 2 jambes et rétroauriculaires (cf photos)	non	non	38,5	CRP = 58 mg/l	1,3	Syndrome de Sweet	corticothérapie générale	favorable dès J1 de corticothérapie	RC (recul de 2 ans)
7	H, 31	LAM 4	ultérieur	Nodules dermo-hypodermiques des membres et de l'abdomen, douloureux	Infiltrat pulmonaire	non	39	CRP = 314 mg/l	2,5	Syndrome de Sweet	corticothérapie générale	favorable dès J1 de corticothérapie	Décès deux mois plus tard de la LAM.
8	H, 72	SMD : cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée.	ultérieur	Infiltration sous cutanée et musculaire de la face antéro-extérieure de la cuisse droite.	Myosite	non	39	CRP = 32 mg/l	3,2	Syndrome de Sweet	corticothérapie générale	Favorable à J 4 de corticothérapie	Stable
9	F, 63	SMD : anémie réfractaire associée à un déficit immunitaire inclassable (lymphocyte B et hypogammaglobulinémie)	préalable	Grands placards dermo-hypodermiques des membres inférieurs	non	non	39	CRP = 139 mg/l	8	Syndrome de Sweet	corticothérapie générale	corticossensible et corticodépendante	stabilité (4 ans de suivi)
10	F, 70	SMD (anémie refractaire) secondaire au traitement d'une maladie de Waldenström	ultérieur	Eruption érythémateuse rétroauriculaire bilatérale	non	G-CSF	39	nd	nd	Syndrome de Sweet	corticothérapie générale	favorable	nd
11	H, 69	SMD : anémie réfractaire avec excès de blastes de type 1	concomitant	Lésions maculo-papuleuses infiltrées à contour annulaire, indolores, sur le tronc et les membres supérieurs.	non	non	37	VS = 17mm	11,7	Syndrome de Sweet	nd	nd	décès à 1 an sans transformation
12	M, 65	Leucémie myéloïde chronique	concomitant	Placard erysipelatoïde du pied et de la jambe gauche, avec papulonodules inflammatoires des membres supérieurs et hidradénite axillaire et inguinale	non	non	39	CRP = 73 mg/l	5,4	Syndrome de Sweet	corticothérapie générale	favorable. Pyoderma gangrenosum à M3 corticossensible, puis à M4 traité par corticoïdes et entretien par thalidomide.	Décès à M7 d'une transformation en LAM 5
13	F, 39	Leucémie myélomonocytaire chronique	concomitant	Nodule cutané du bras et de la face latérale du cou.	non	non	37	nd	1,5	Syndrome de Sweet	Aucun	guérison spontanée	perdue de vue après 1 mois
14	F, 47	Leucémie myéloïde chronique (phase chronique)	ultérieur	Placard inflammatoire (cuisses, jambes, région axillaire et oreille) avec bordure violine et vésicules (cf photos)	non	non	39,5	CRP = 319 mg/l	7,6	Pyoderma gangrenosum	corticothérapie générale	corticossensible et corticodépendante	Acutisation 4 ans après la première poussée
15	F, 72	Maladie de Vaquez	ultérieur	Nodules dermo-hypodermiques inflammatoires des membres supérieurs et de la face (cf photos)	Conjonctivite bilatérale et ulcération buccale	non	39	CRP = 5 mg/l	11	Syndrome de Sweet avec panniculite	corticothérapie générale	rapidement favorable, puis rechute contrôlée par un traitement d'entretien par colchicine.	stabilité

N°	Sexe / Age	Diagnostic hématologique	diagnostic dermatologique préalable/ concomitant/ ultérieur au diagnostic hématologique	Description clinique des lésions	Atteinte extra-cutanée	Traitements imputables	T° (°C)	Syndrome inflammatoire biologique	PNN (G/l)	Histologie cutanée	Traitement dermatologique	Evolution dermatologique	Evolution hématologique
16	H, 35	Lymphome folliculaire	ultérieur	Lésion unique bulleuse à base érythémateuse du mollet gauche	non	non	36,8	nd	7,3	Syndrome de Sweet	dermocorticoïdes	Evolution favorable. Pas de rechute (suivi de 7 ans)	ND
17	H, 70	Syndrome lymphoprolifératif T	ultérieur	Placard inflammatoire infiltré du creux polié	nd	non	37,5	nd	nd	Syndrome de Sweet	aucun	nd	décès à h24 du choc cardiaque
18	F, 84	Gammopathie monoclonale IgM kappa	préalable	Lésions érythémateuses prurigineuses du dos, des fesses, des bras, des coudes et des genoux.	non	non	37	VS = 38mm	5,1	Syndrome de Sweet avec leucocytoclasie importante	dermocorticoïdes	rapidement favorable. Pas de rechute (6 mois de suivi)	nd
19	F, 73	Gammopathie monoclonale IgG kappa	préalable	Plaque érythémateuse cervico-dorsale (cf photos)	non	non	36,5	CRP = 3 mg/l	7	Syndrome de Sweet	colchicine	nd	nd
20	F, 62	Myélome multiple	ultérieur	Eruption erythémato violacée infiltrée douloureuse des paumes et plantes.	non	non	37	nd	nd	Syndrome de Sweet	corticothérapie générale	corticosenible et corticodépendante	en rémission à 3 ans

Tableau 1 : Caractéristiques clinico-biologiques des 20 cas de dermatose neutrophilique associés à une hémopathie.

Sexe : F : femme, H : homme ; Age : âge en années au moment du diagnostic dermatologique ; diagnostic hématologique : LAM : leucémie aiguë myéloïde, SMD : syndrome myélodysplasique. RC : rémission complète ; nd : non déterminé.

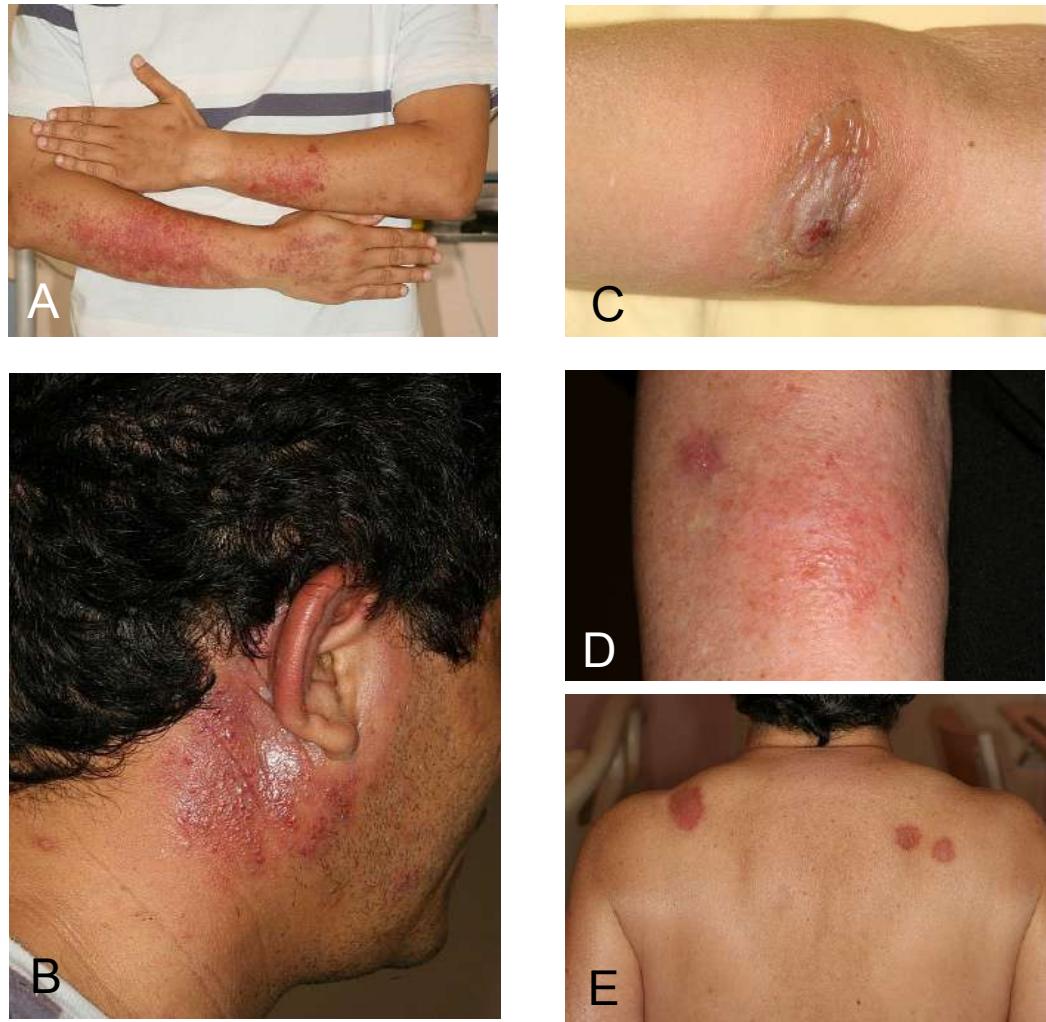


Figure 2 : Photographies des lésions cutanées des patients.
A et B : patient n°6 ; C : patiente n°14 ; D : patiente n°15 ; E : patiente n°19.

3.3. Etude cytogénétique moléculaire des polynucléaires infiltrant le derme dans les hémopathies myéloïdes

L'étude cytogénétique a pu être réalisée sur les prélèvements cutanés de 7 patients provenant de la série présentée ci-dessus, dont les caractéristiques sont rappelées dans le tableau 2. L'anomalie cytogénétique médullaire de l'hémopathie myéloïde a été retrouvée dans les PNN de 4 patients, alors que cela n'a pas été montré chez trois autres patients. Les caractéristiques de ces patients sont rappelées dans le tableau 2. La figure n°3 montre l'exemple du patient n°8 qui a présenté un syndrome de Sweet associé à un syndrome myélodysplasique avec une trisomie 8 sur le caryotype médullaire. Une sonde centromérique du chromosome 8 émettant une fluorescence orange a été choisie comme marqueur pour la FISH. Les polynucléaires neutrophiles infiltrant le derme présentent trois signaux oranges, ce qui témoigne qu'ils sont porteurs d'une trisomie 8. La figure 4 montre l'exemple du patient n°6, qui a présenté un syndrome de Sweet lors de la chimiothérapie d'induction d'une LAM avec translocation t (8;21). La sonde encadrante d'AML1 ne montre pas de split des deux signaux rouge et vert dans les noyaux des PNN, attestant de l'absence de remaniement du locus AML1 et donc de l'absence de translocation t (8;21) dans ces cellules. Notons cependant que seul un petit nombre de cellules était analysable par cette technique. Enfin, la figure 5 montre le cas de la patiente n°4, qui a présenté un syndrome de Sweet lors de l'induction d'une leucémie aiguë promyélocyttaire. La plupart des cellules de l'infiltrat présentent deux signaux rouges et deux signaux verts, témoignant de l'absence de fusion PML-RAR α (fig 5b), alors que seules de très rares cellules correspondant probablement aux blastes décrits en histologie conventionnelle présentent deux signaux jaunes attestant d'une translocation t (15;17) (fig 5c).

N°	HEMOPATHIE	CARYOTYPE	FIXATEUR	SONDE UTILISEE	RESULTAT
9	SMD	47, XX, + 8 (1mitose sur 20)	congélation	Sonde CEP 8 (Vysis Abbott)	FISH négative
14	LMC	46, XX, t(9;22)	congélation	Sonde BCR-Abl ES dual color (Vysis Abbott)	FISH positive
7	LAM 4	46, XY, t (11;19)	AFA	LSI MLL Dual Color (Vysis Abbott)	FISH positive
6	LAM 2	45 X t(8;21) -Y	AFA	Sonde AML1/ETO dual color dual fusion (Amplitech)	FISH négative (très peu de cellules interprétables)
8	SMD	47 XY, +8	congélation	Sonde CEP 8 (Vysis Abbott)	FISH positive
4	LAM 3	46 XX, t(15;17)	AFA	LSI PML-RAR dual color dual fusion (Vysis Abbott)	FISH négative sauf quelques très rares cellules
5	LAM 2	46 XY del 11q13	AFA	LSI MLL Dual Color (Vysis Abbott)	FISH positive

Tableau 2 : Caractéristiques cytogénétiques et résultats de l'étude en FISH sur biopsie cutanée des 7 patients informatifs. La FISH est dite positive si l'anomalie clonale est retrouvée dans les polynucléaires neutrophiles infiltrant le derme.
 SMD : syndrome myélodysplasique ; LMC : Leucémie myéloïde chronique, LAM : leucémie aiguë myéloblastique.

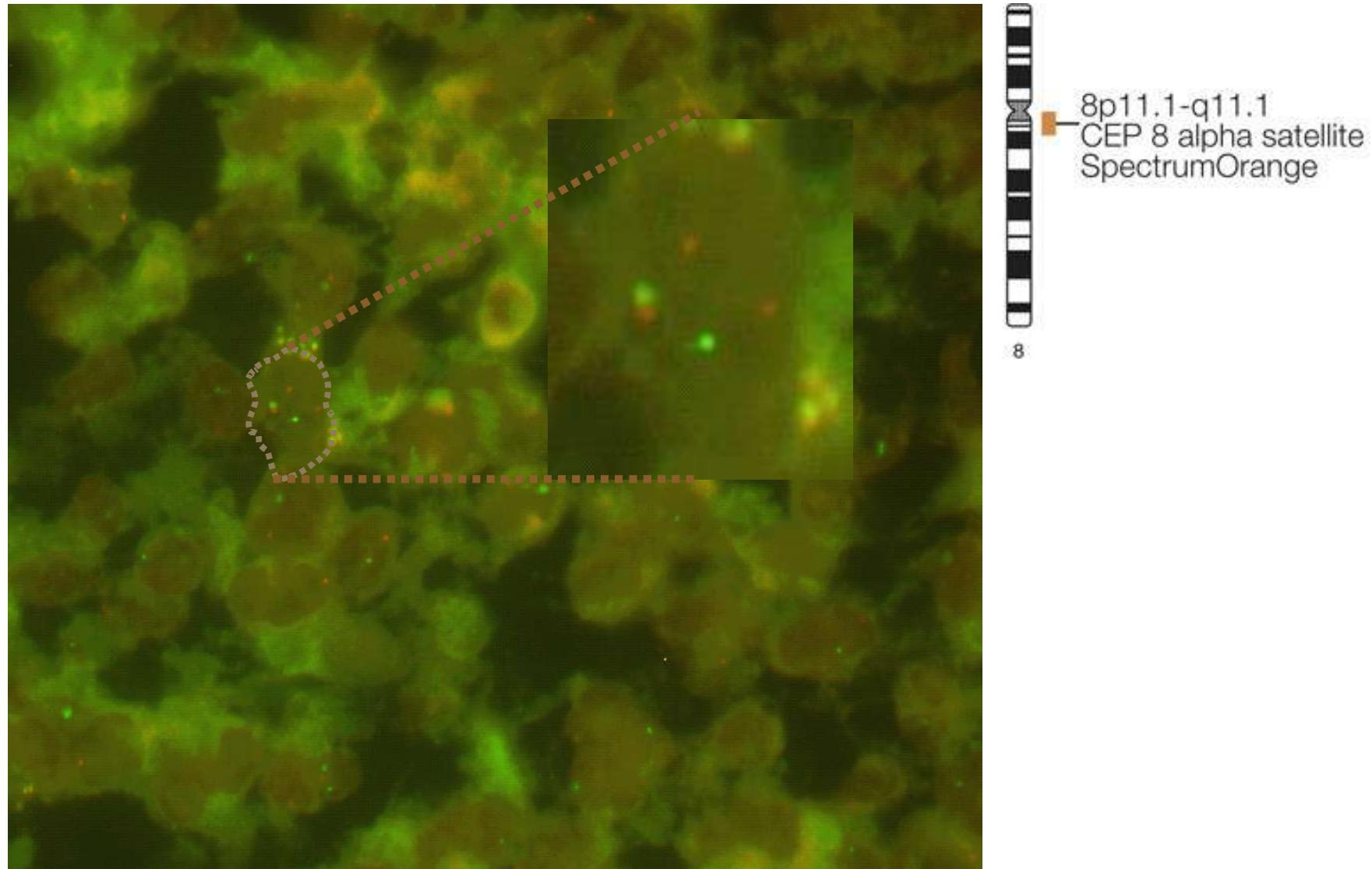


Figure 3 : Etude en FISH de la biopsie cutanée du patient n°8 avec une sonde complémentaire d'une séquence centromérique du chromosome 8 (fluorescence orange) et une sonde fluorescente verte complémentaire d'une séquence centromérique d'un chromosome diploïde. L'histologie montre que l'infiltrat est constitué uniquement de polynucléaires neutrophiles. Etude effectuée par le Dr. Emmanuelle Carrie.

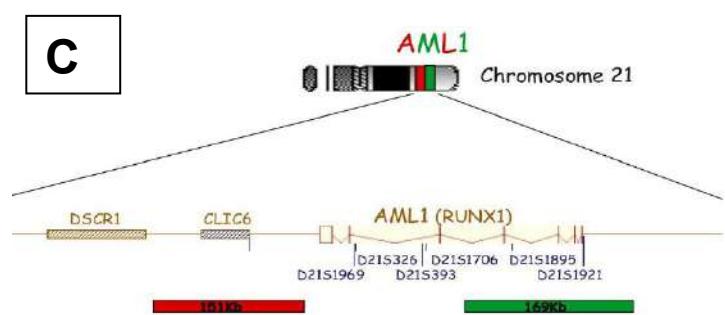
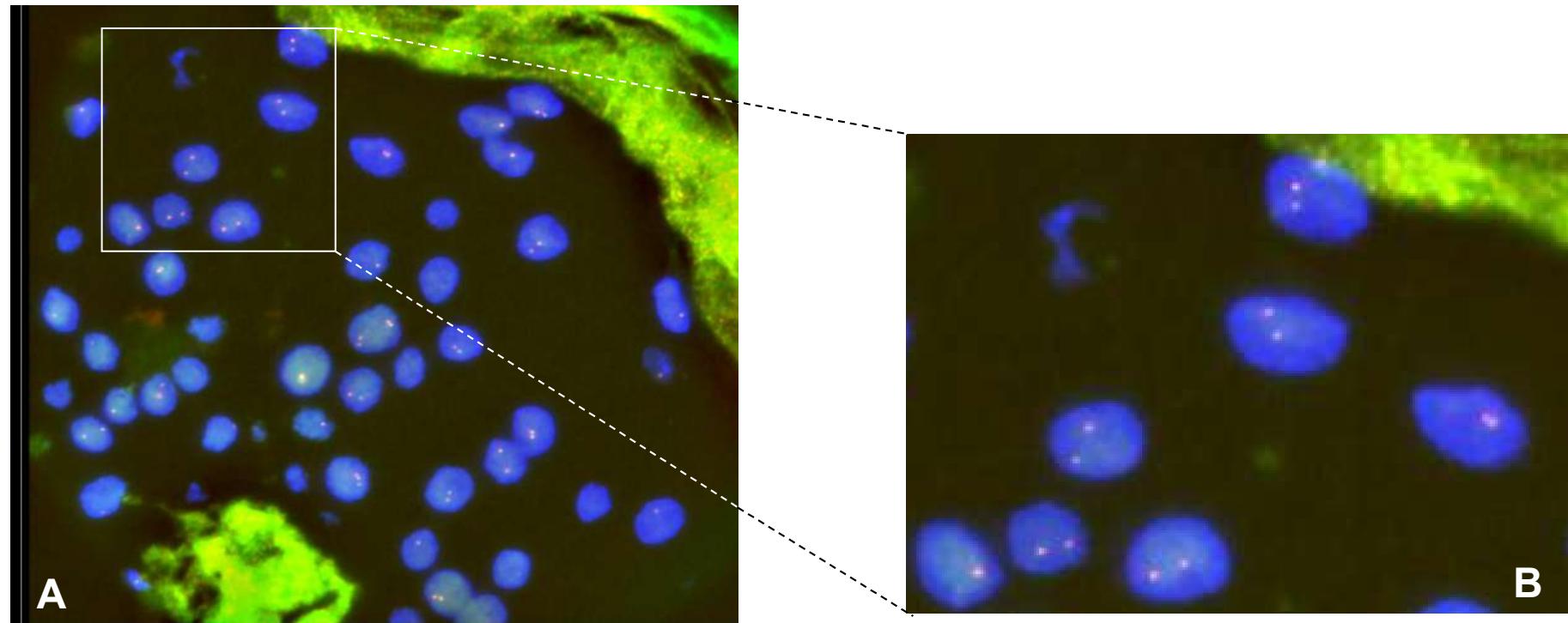


Figure 4 : Etude en FISH de l'infiltrat de polynucléaires neutrophiles dans la biopsie cutanée du patient n°6.
 A et B : Aspect en FISH des polynucléaires neutrophiles après hybridation avec la sonde AML1 et contre-coloration au DAPI (C)

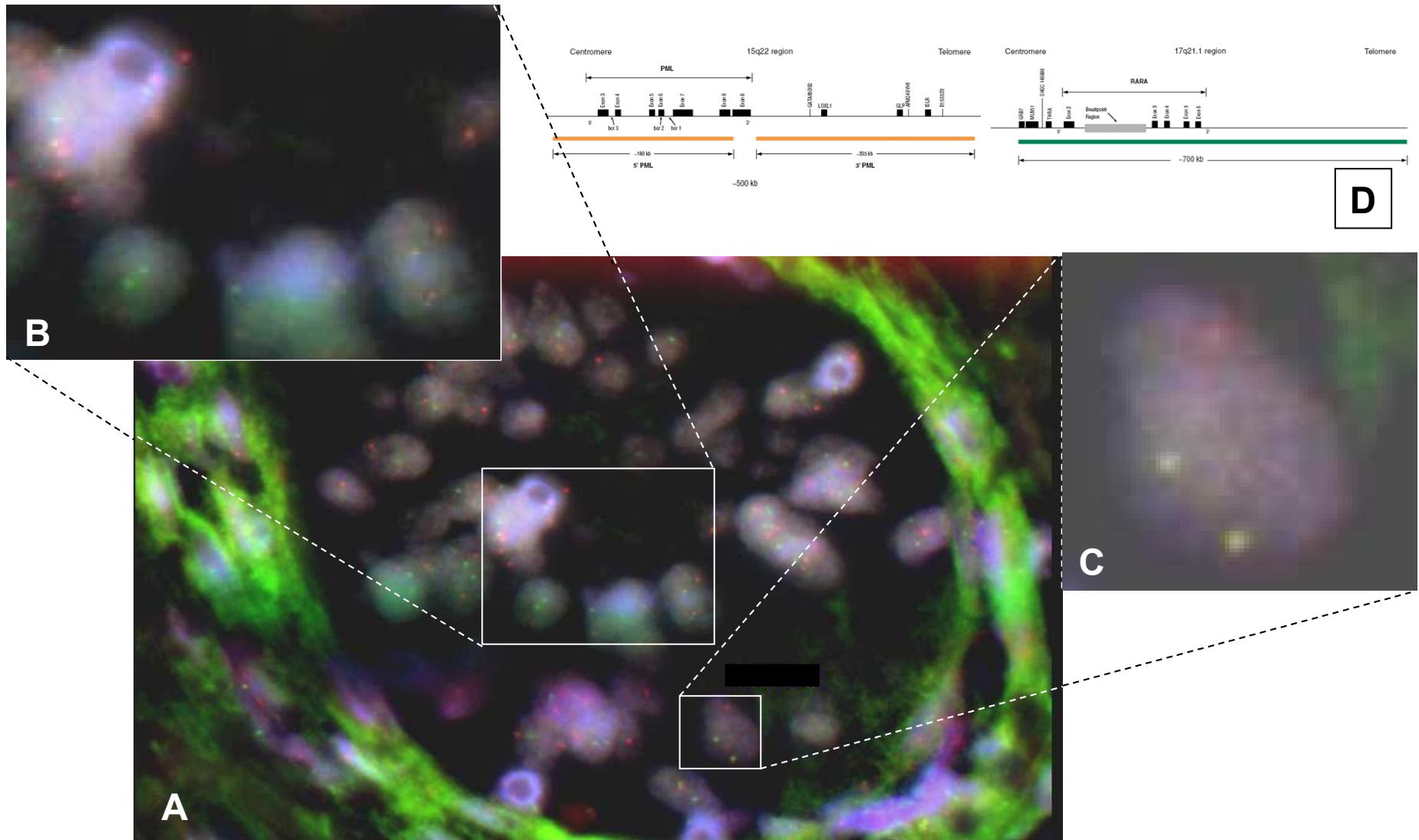


Figure 5 : Etude en FISH de la biopsie cutanée de la patiente n°4.

A : Vue d'ensemble de l'infiltrat, avec zoom sur les polynucléaires (B) qui n'ont pas de translocation t(15;17), et zoom sur une cellule qui présente la translocation t(15;17) (C). D : Sondes utilisées : PML en orange, et RARA en vert.

IV. DISCUSSION

Ce travail rétrospectif monocentrique présente les caractéristiques clinico-biologiques de 20 patients atteints d'une dermatose neutrophilique associée à une hémopathie maligne.

IV.1. Epidémiologie et présentation clinique

Parmi tous les patients ayant eu un diagnostic de dermatose neutrophilique porté sur une biopsie cutanée à l'hôpital Saint Louis, la proportion de patients ayant une hémopathie associée est de 21%. Ce résultat est comparable à ce qui est décrit dans la littérature, malgré plusieurs biais qui pouvaient être suspectés dans notre étude : 1/ l'inclusion des patients via l'histologie, qui exclut par définition les patients ayant une dermatose neutrophilique qui n'ont pas été biopsiés, et introduit donc un biais lié aux pratiques des cliniciens et à l'importance de l'atteinte clinique de la dermatose neutrophilique ; 2/ l'importance du recrutement hématologique de l'hôpital où s'est déroulée cette étude, qui risque de conduire à une surestimation du rôle des hémopathies dans les dermatoses neutrophiliques ; 3/ au contraire, le risque de sous-estimation des hémopathies du fait de l'identification des patients ayant une hémopathie via les données du dossier médical informatisé (codage DMI 2, consultations/hospitalisations en hématologie). En effet, on ne peut exclure que certains patients porteurs d'une hémopathie indolente n'aient eu aucun suivi spécialisé. Cela est cependant peu probable puisque la plupart des patients avaient soit un diagnostic de maladie systémique sous jacente autre (sarcoïdose, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, connectivite), soit un hémogramme normal.

Les données de la littérature sur ce sujet sont également à interpréter avec prudence, puisqu'elles sont soit issues de revues de la littérature¹²⁻¹⁶ soumises aux biais de publication,

soit issues de petites séries^{44 45}. Dans leur revue des cas rapportés dans la littérature¹⁶, Cohen et Kurzrock estimaient ainsi à 10-15% la prévalence des hémopathies associées aux syndromes de Sweet, et la plus grande des séries retrouvait une hémopathie chez 16 patients parmi 87 diagnostics de syndrome de Sweet (18%) portés dans 6 centres dermatologiques britanniques.

La distribution des différents types d'hémopathies est également comparable à ce que l'on observe dans les cas rapportés dans la littérature, avec une prédominance d'hémopathies myéloïdes et au sein des hémopathies lymphoïdes des proliférations plasmocytaires (gammapathie monoclonale de signification indéterminée et myélome multiple)¹⁰. Contrairement aux analyses réalisées à partir des cas rapportés dans la littérature, et qui sont soumises au biais de publication, notre étude a l'intérêt d'avoir inclus tous les patients ayant présenté une dermatose neutrophilique, au sein d'un hôpital ayant des services de référence pour l'ensemble des pathologies hématologiques. Même si l'on ne peut exclure un biais de recrutement lié à des différences dans la pratique des biopsies cutanées entre les différentes sous-spécialités de l'hématologie, nos résultats sont concordants avec la série britannique⁴⁴ (à la méthodologie comparable à la notre) qui évaluait 16 patients ayant une hémopathie parmi 87 diagnostics de Sweet et retrouvait une prédominance d'hémopathies myéloïdes (9/16), et 3 proliférations plasmocytaires parmi les 7 hémopathies lymphoïdes.

Enfin, il est intéressant de souligner le fait que le diagnostic de dermatose neutrophilique a finalement été récusé pour trois patients sur vingt quatre, ce qui démontre l'importance de la confrontation anatomo-clinique et les difficultés diagnostiques de ces atteintes cutanées.

Ce travail apporte des renseignements intéressants sur les caractéristiques des patients présentant une dermatose neutrophilique associée à une hémopathie, malgré les biais

inhérents à tout travail rétrospectif, et essentiellement liés dans le cas précis aux difficultés du recueil de données (dossiers médicaux incomplets, descriptions dermatologiques inégalement détaillées, bilans biologiques non réalisés systématiquement, suivi des patients variable).

Tout d'abord, les circonstances du diagnostic de la dermatose neutrophilique sont intéressantes à analyser. Dans cette série, 60 % des patients étaient déjà suivis pour une hémopathie. Un lien physiopathologique entre le traitement de l'hémopathie et la survenue de la dermatose neutrophilique peut être suspecté puisque 42% de ces patients ont présenté une dermatose neutrophilique au moment du traitement de l'hémopathie. L'hypothèse que les dermatoses neutrophiliques sont un phénomène de différenciation induit par le traitement de l'hémopathie pourrait expliquer cette association. Vingt cinq pour cent des patients avaient un diagnostic concomitant d'hémopathie et de dermatose neutrophilique, cette dernière n'étant pas le motif principal de consultation, et 15 % des patients avaient une hémopathie diagnostiquée grâce au bilan étiologique réalisé par le dermatologue. Notons que les hémopathies diagnostiquées dans cette situation sont des hémopathies de bas grade (gammapathie monoclonale de signification indéterminée et anémie réfractaire) asymptomatiques, ce qui explique probablement qu'elles soient passées inaperçues avant qu'elles ne se manifestent par l'atteinte dermatologique. Ces cas justifient la réalisation d'un hémogramme et d'une électrophorèse des protéines sériques de dépistage chez les patients atteints de dermatose neutrophilique.

Par ailleurs, il semble exister une différence clinique entre les dermatoses neutrophiliques associées aux hémopathies myéloïdes et celles associées aux hémopathies lymphoïdes (tableau 3) :

- La fièvre est quasiment constante chez les patients ayant une hémopathie myéloïde, alors qu'aucun patient ayant une hémopathie lymphoïde n'était fébrile dans cette série,

cette différence étant significative malgré des effectifs restreints. La revue de la littérature retrouve bien sûr de nombreux cas de dermatose neutrophilique fébrile associée à une hémopathie lymphoïde, ce qui s'explique en partie par le fait que la fièvre est un des critères de définition du syndrome de Sweet. Notre étude est la première à mettre en évidence une telle différence dans la présentation clinique des dermatoses neutrophiliques associées aux hémopathies, peut-être précisément parce qu'il s'agit d'une série issue des résultats de l'analyse histologique, et donc indépendante des critères cliniques de dermatose neutrophilique dans la définition des cas.

- Par ailleurs, il n'y a aucune atteinte extra-cutanée chez les patients ayant une hémopathie lymphoïde, alors que celle-ci est retrouvée chez un tiers des patients ayant une hémopathie myéloïde. Cette différence n'atteint pas la significativité, peut-être du fait des faibles effectifs étudiés. Précisons également qu'il s'agit de diagnostics présomptifs puisque ces atteintes extra-cutanées n'ont pas été documentées formellement par l'analyse histologique, mais retenues du fait de l'évolution favorable avec le traitement de la dermatose neutrophilique.
- Enfin, même s'il est difficile d'apprécier rétrospectivement l'importance de l'atteinte cutanée à partir des descriptions retrouvées dans les dossiers d'observation médicale, le recours à un traitement par voie générale est probablement corrélé à la gravité du tableau clinique initial. On constate là encore une différence entre les patients ayant une hémopathie lymphoïde, relativement rarement (20%) traités par voie générale, et ceux ayant une hémopathie myéloïde qui ont pour la plupart (71%) reçu une corticothérapie générale. Là encore, l'absence de significativité est possiblement liée à un manque de puissance statistique.

Ces différences importantes entre les dermatoses neutrophiliques associées aux hémopathies lymphoïdes ou myéloïdes ne sont pas décrites dans la littérature, probablement pour deux raisons principales : 1/ les rares séries de dermatoses neutrophiliques publiées ont cherché à identifier les différences cliniques entre les patients ayant un cancer sous-jacent et les autres, mais n'ont pas analysé les différences cliniques liées au type de cancer sous-jacent. La revue de Cohen avait ainsi montré qu'à la différence des syndromes de Sweet idiopathiques, les syndromes de Sweet associés aux cancers touchent autant les hommes que les femmes et sont moins souvent associés à une polynucléose neutrophile ; 2/ les cas cliniques rapportés sont soumis au biais de publication, en particulier si le critère étudié fait partie de la définition de la maladie, comme c'est le cas de la fièvre dans le syndrome de Sweet. Même si les différences que nous avons constatées mériteraient d'être confirmées par d'autres études, elles suggèrent des mécanismes physiopathologiques sous-jacents différents en fonction des hémopathies associées.

	hémopathies lymphoïdes (n=5)	hémopathies myéloïdes (n=15)	Test exact de Fischer
Fièvre	0 (0)	14 (95%)	p<0,001
Atteinte extra-cutanée	0 (0)	5 (33%)	p = 0,26
TraITEMENT par voie générale	2 (40 %)	11 (73%)	p = 0,14

Tableau 3 : différences cliniques selon l'hémopathie sous-jacente.

Les traitements reçus par les patients de cette série sont assez classiques, puisqu'ils reposent essentiellement sur la corticothérapie par voie générale (57%), ou plus rarement par traitement topique (10%). Il n'y a aucun échec de traitement dans cette série, tout comme dans la quasi-totalité des cas de syndromes de Sweet décrits dans la littérature. Deux patients ayant présenté un syndrome de Sweet au début du traitement d'induction d'une leucémie aiguë myéloblastique n'ont pas été traités par corticoïdes, et ont connu une régression des lésions dermatologiques sans rechute ultérieure. En cas de lésions limitées et en l'absence d'atteinte extra-cutanée menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, il est probablement raisonnable d'essayer de sevrer à la corticothérapie dans ces situations, afin de limiter le risque infectieux, et en particulier fongique. Si le traitement est indispensable, la réduction de la durée et/ou de la posologie de la corticothérapie est souhaitable. Il n'y a pas de donnée permettant de recommander une décroissance progressive ou un arrêt brutal de la corticothérapie. Dans le cas des syndromes de Sweet survenant lors de l'induction des leucémies aiguës myéloblastiques, les résultats de notre étude cytogénétique suggèrent que les syndromes de Sweet sont une manifestation de la différenciation des blastes, on peut supposer qu'il est inutile de craindre une rechute dermatologique une fois la rémission complète obtenue, et que la corticothérapie peut donc être arrêtée.

Enfin, six patients ont présenté une rechute lors de l'arrêt de la corticothérapie, qui a été prise en charge par corticoïdes (4 patients), colchicine et thalidomide (1 patient chacun). Ces traitements ont été efficaces à chaque fois. Là encore, il n'existe pas de recommandation basée sur des essais cliniques pour la prise en charge de la cortico-dépendance.

IV.2. Etude cytogénétique moléculaire de l'infiltrat dans les hémopathies myéloïdes

La clonalité de l'infiltrat de polynucléaires neutrophiles dans le derme des dermatoses

neutrophiliques a été démontrée de façon formelle par FISH chez 4 des 7 patients étudiés.

Limites et apports de ces résultats

A l'exception de la patiente n°4 dans la peau de laquelle des cellules blastiques étaient présentes au sein de l'infiltrat de polynucléaires neutrophiles, la relecture des compte-rendus histologiques et immuno-histochimiques confirme que tous les patients testés présentaient une dermatose neutrophilique pure, sans cellule immature, et que les anomalies cytogénétiques retrouvées sont donc bien celles des polynucléaires neutrophiles. Pour autant, dans le cas de la patiente n°14, porteuse d'une leucémie myéloïde chronique en phase chronique non contrôlée par les inhibiteurs de tyrosine kinase en raison d'une mutation T315I du domaine catalytique d'ABL, on ne peut pas pour autant parler de différenciation, puisque la très grande majorité des polynucléaires neutrophiles sont porteurs de la translocation t(9;22) dans cette pathologie. Ce résultat avait d'ailleurs été déjà montré par d'autres équipes^{37 38 39}.

Pour deux des trois patients où la clonalité de l'infiltrat n'a pas pu être démontré par cette approche, des limitations techniques peuvent être avancées :

- dans le cas du patient n°6, seul un très faible nombre de noyaux était analysable, limitant la sensibilité de la technique ;
- dans le cas de la patiente n°9, l'hémopathie sous-jacente était un syndrome myélodysplasique avec une anomalie cytogénétique (trisomie 8) dans seulement 1 mitose sur 20 dans le prélèvement médullaire. Il est donc possible que la sensibilité de la FISH sur les polynucléaires neutrophiles infiltrant le derme ait été prise en défaut et que l'infiltrat ait comporté également des polynucléaires neutrophiles clonaux indétectables par cette technique. Quoi qu'il en soit, la majorité des polynucléaires neutrophiles infiltrant la peau de cette patiente ne semble pas être issue de la différenciation du clone dysplasique ;

Le cas de la patiente n°4, porteuse d'une leucémie aiguë promyélocyttaire, présente un intérêt particulier. En effet alors que la FISH retrouve de très rares noyaux portant la translocation t (15;17), qui correspondent probablement aux blastes décrits en histologie conventionnelle, aucun polynucléaire neutrophile de la peau ne semble être issu de la différenciation de la leucémie aiguë promyélocyttaire. Ce résultat est surprenant puisque c'est précisément dans cette pathologie que le syndrome de différenciation a été décrit, avec une atteinte cutanée similaire à l'atteinte du syndrome de Sweet. Une seule autre étude en FISH d'un infiltrat cutané constitué de polynucléaires neutrophiles et de blastes de leucémie aiguë promyélocyttaire avait montré la présence de la translocation t (15;17) sans préciser dans quel type cellulaire cela avait été observé⁴². Il serait intéressant de confirmer nos constatations sur d'autres patients, ce qui suggèrera que les polynucléaires neutrophiles issus de l'hématopoïèse normale résiduelle pourraient participer aux manifestations cutanées observées lors du syndrome de différenciation, peut être via la sécrétion de molécules chimiotactiques par les blastes infiltrant la peau.

Malgré ces limitations, nous avons tout de même pu démontrer l'origine clonale de l'infiltrat de polynucléaires neutrophiles des dermatoses neutrophiliques chez la plupart des patients testés. Nous avons d'ailleurs depuis étendu cette étude à d'autres patients ayant un diagnostic de dermatose neutrophilique associé à une hémopathie myéloïde provenant de trois autres centres hospitalo-universitaires parisiens (Saint Antoine, Pitié Salpêtrière et Henri Mondor). Les dermatopathologistes de ces hôpitaux ont été contactés pour obtenir les noms de tous les patients ayant eu un diagnostic de dermatose neutrophilique dans les 5 dernières années. Parmi tous ces patients, 9 présentaient une hémopathie myéloïde avec des caractéristiques cytogénétiques exploitables en FISH sur biopsie cutanée, et des recoupes de lames de biopsie cutanée ont pu être obtenues. L'étude en FISH a déjà été réalisée pour deux d'entre eux, et

montre là encore la clonalité de l'infiltrat de polynucléaires neutrophiles (fig 6).

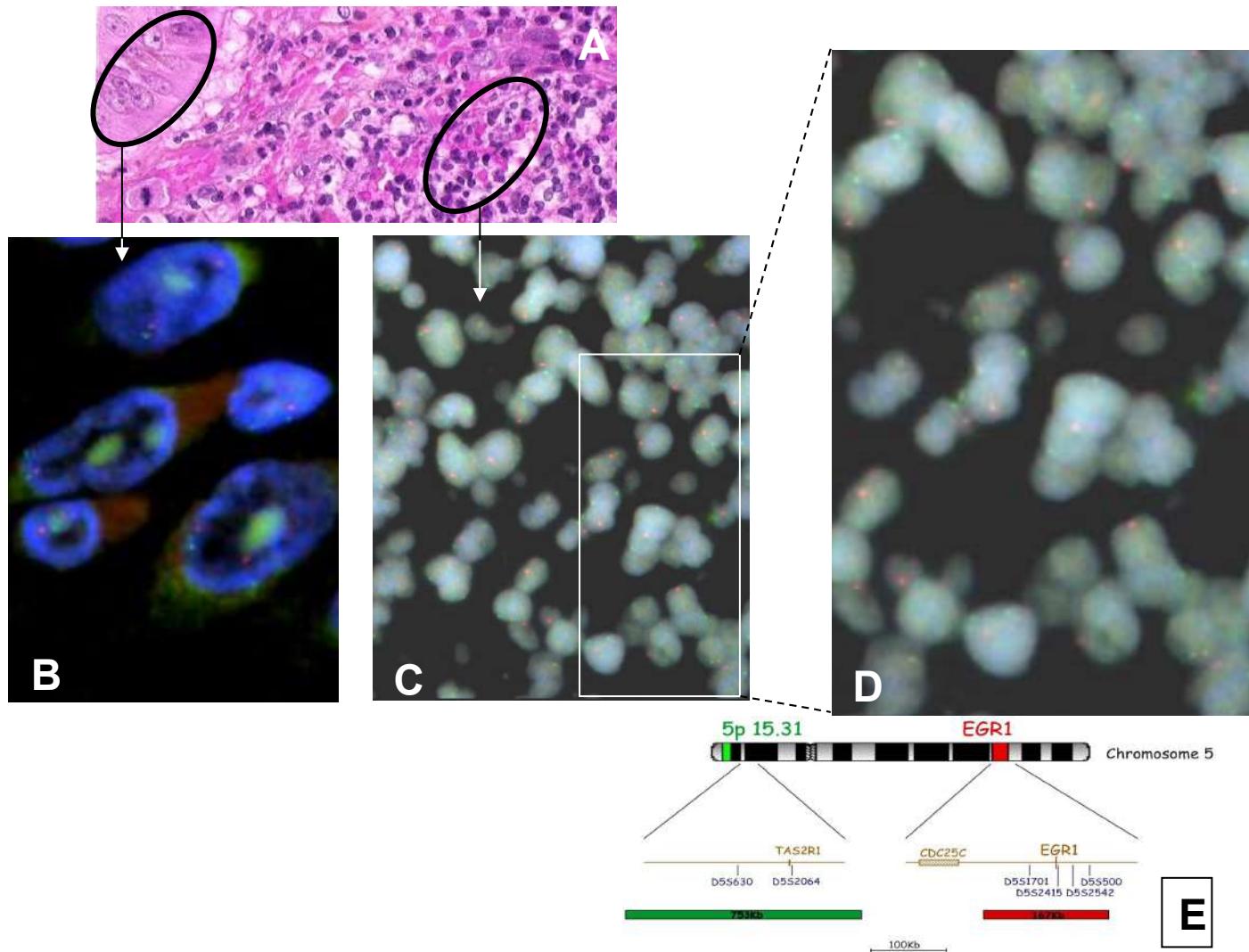


Figure 6 : Etude histologique et FISH d'une biopsie cutanée d'une patiente ayant un syndrome de Sweet associé à un syndrome myélodysplasique 5q-. A : Biopsie cutanée (HES, X40) ; B : Aspect en FISH des cellules épidermiques ; C et D : Aspect en FISH des polynucléaires neutrophiles de l'infiltrat ; E : Sondes utilisées pour l'étude en FISH. Le signal vert marque le bras court du chromosome 5, et le signal rouge marque le bras long. Les noyaux sont contre-colorés au DAPI.

Nos résultats confirment et généralisent ceux d'un cas rapporté qui avait montré en FISH la délétion 5q- dans les cellules infiltrant le derme d'un patient ayant une LAM avec délétion du bras long du chromosome 5³⁶. Cette étude apportait un premier argument en faveur de la clonalité de l'infiltrat des dermatoses neutrophiliques associées aux LAM, mais l'absence de description histologique précise ne permettait pas d'être certain que les cellules clonales de l'infiltrat n'étaient pas des blastes. Une autre équipe avait analysé la clonalité des infiltrats de polynucléaires neutrophiles dans les dermatoses neutrophiliques par la technique HUMARA³⁵, sans permettre d'apporter une réponse satisfaisante à cette question. En effet, cette technique qui repose sur la mise en évidence d'une restriction d'hétérogénéité de la lysonisation du deuxième chromosome X chez les femmes a été beaucoup remise en question. En particulier, Busque et al⁴⁶ ont montré un profil de lysonisation clonal chez 40% des femmes de plus de 60 ans, en l'absence de toute pathologie sous-jacente, ce qui rend donc l'utilisation de ce test inopérant dans cette population pour démontrer la clonalité d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles. Or, dans l'étude de CM Magro, la clonalité mesurée par la lysonisation du chromosome X était retrouvée dans 5 des 6 cas de syndrome de Sweet associé à une hémopathie, parmi lesquels 3 femmes avaient plus de 60 ans. Par ailleurs, le fait d'avoir « démontré » de la même manière la clonalité de l'infiltrat de PNN chez les femmes ayant des syndromes de Sweet non associés à une hémopathie conduit également à remettre en question la pertinence de leur modèle expérimental, d'autant plus que les auteurs ne proposent pas d'interprétation satisfaisante de ce résultat. Notre approche permet de montrer de façon plus spécifique la clonalité des polynucléaires neutrophiles dans les dermatoses neutrophiliques, avec la limite que seuls les patients ayant des anomalies cytogénétiques pour lesquels nous disposons d'outils moléculaires pour une étude en FISH ont pu être étudiés. Même si cela est peu probable, on ne peut exclure que les hémopathies ayant des caractéristiques

cytogénétiques différentes aient des caractéristiques biologiques différentes, que nous n'aurions pas pu apprécier par cette approche.

Dermatoses neutrophiliques et différenciation

Notre étude atteste qu'un phénomène de différenciation est probablement impliqué dans la physiopathologie de l'atteinte cutanée, ce qui présente un intérêt majeur dans les hémopathies, et peut être rapproché du modèle de différenciation établi dans la leucémie aiguë promyélocyttaire. La différenciation cellulaire est un processus complexe et régulé qui permet la génération de cellules terminales effectrices à partir d'un pool restreint de cellules souches, par exemple de polynucléaires, hématies et plaquettes dans la différenciation myéloïde à partir des cellules souches hématopoïétiques. Ce processus est bloqué dans les leucémies aiguës myéloblastiques où il constitue une cible thérapeutique intéressante, depuis le constat expérimental dans les années 1970 que certains composés peuvent forcer *in vitro* la différenciation des blastes, avec l'exemple de la différenciation érythroïde d'un modèle de leucémie murine viro-induite par du diméthyl sulfoxyde⁴⁷.

Le mécanisme de différenciation des leucémies aiguës myéloblastiques a été surtout étudié dans les leucémies aiguës promyélocytaires. Ce sous-type cytologique est caractérisé dans la plupart des cas par une translocation réciproque équilibrée t (15 ; 17) qui entraîne la synthèse de la protéine de fusion PML-RARA, suffisante pour assurer le développement d'une leucémie aiguë promyélocyttaire dans un modèle murin⁴⁸. Cette oncoprotéine agit comme un dominant négatif du récepteur de l'acide rétinoïque, en se fixant sur les séquences RARE (Retinoic Acid Response Element) de l'ADN où elle recrute un ensemble de répresseurs transcriptionnels (histones désacétylases, DNA méthyltransférases) qui vont inhiber la synthèse de gènes essentiels à la différenciation granuleuse⁴⁹. Deux agents pharmacologiques, l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA) et le trioxyde d'Arsenic (ATO) sont capables d'induire la différenciation des blastes de leucémie aiguë promyélocyttaire en ciblant cette protéine de

fusion. Ainsi, l'ATRA cause un changement conformationnel de PML-RARA, qui se dissocie alors des corepresseurs transcriptionnels et recrute des protéines à activité histone acétyl transférase, permettant la transcription des gènes contrôlés par le récepteur de l'acide rétinoïque. D'autre part, l'ATRA entraîne une dégradation de l'oncoprotéine PML-RARA par divers mécanismes : activation de caspases capables de cliver PML-RARA⁵⁰, adressage de PML-RARA au protéasome⁵¹, et dégradation de PML-RARA par des mécanismes d'autophagie⁵². L'ATO favorise la sumoylation de PML et de PML-RARA, ce qui permet la dégradation de ces protéines par le protéasome (sous-unité 11S)⁵³. Les études génomiques et protéomiques ont montré que l'expression de certains gènes est régulée de façon similaire par l'ATRA et l'ATO, mais que l'ATO modifie surtout le profil protéomique des cellules promyélocytaires⁵⁴. L'efficacité thérapeutique des traitements différenciants, pressentie dès 1985 avec une première patiente traitée avec succès par ATRA⁵⁵, fut confirmée par la publication au début des années 1990 des premiers essais cliniques randomisés qui prouvaient le bénéfice clinique majeur de l'ATRA (augmentation de la survie sans rechute et de la survie globale), devenu incontournable dans le traitement des leucémies aiguës promyélocytaires⁵⁶⁵⁷. L'efficacité clinique de l'ATO utilisé en monothérapie dans les leucémies aiguës promyélocytaires était rapportée en 1992 dans une série de 32 patients, parmi lesquels 21 étaient en rémission complète avec une survie sans progression de 30% à 10 ans (Sun HD, J integrat Chin West Med 1992). Ces résultats ont été confirmés depuis dans d'autres études associant l'arsenic à la chimiothérapie ou à l'ATRA, ainsi que dans une série indienne de 72 patients traités par arsenic seul, avec 82% de rémission complète et une survie sans progression de 69% à 5 ans⁵⁸.

De façon intéressante pour notre étude, le traitement des leucémies aiguës promyélocytaires par l'un de ces agents peut entraîner un syndrome de différenciation, qui correspond aux manifestations cliniques de la différenciation des blastes en polynucléaires neutrophiles. Ce

syndrome a été décrit initialement par Frankel comme l'association d'au moins deux signes parmi les suivants : dyspnée, opacités pulmonaires interstitielles ou épanchement pleuro-péricardique, fièvre inexpiquée, prise de poids de plus de 5 kg, hypotension artérielle, insuffisance rénale⁵⁹. La présence de plus de 4 de ces signes définit la forme sévère du syndrome de différentiation. Dans la plus grande série publiée⁶⁰, Montesinos et al ont précisé les caractéristiques cliniques de ce syndrome parmi 739 patients traités par ATRA et anthracycline : la prévalence est de 25% (183 patients), dont la moitié de formes sévères, avec un double pic d'incidence à la première puis à la troisième semaine de traitement. L'atteinte cutanée a été rapportée dans ce syndrome, avec un infiltrat dermique par des polynucléaires porteurs de la translocation t(15;17)^{40 41}. Le cas d'un patient ayant une leucémie aiguë promyélocyttaire associé à des lésions cutanées évocatrices de syndrome de Sweet s'est avéré particulièrement instructif⁶¹. En effet, la peau de ce patient a été biopsiée à deux reprises, respectivement à J15 et J25 du traitement par ATRA. Alors que la première biopsie montrait un envahissement blastique de la peau, la deuxième montrait une infiltrat de polynucléaires neutrophiles matures réalisant l'aspect histologique classique du syndrome de Sweet, et attestant de la différenciation des blastes au sein du derme de ce patient.

De nombreux points communs peuvent donc être notés entre le syndrome de Sweet et le syndrome de différentiation, comme la fièvre, l'infiltrat pulmonaire et cutané par des polynucléaires neutrophiles, ou la réponse rapide à la corticothérapie. La physiopathologie du syndrome de différentiation pourrait donc servir de modèle pour comprendre la physiopathologie des dermatoses neutrophiliques associées aux hémopathies malignes :

- Ainsi, le syndrome de différentiation induit par l'ATRA est lié à un profil cytokinique particulier : l'ATRA et l'ATO stimulent la sécrétion de cytokines inflammatoires (en particulier CCL2 et CCL24) par les blastes de leucémie aiguë promyélocyttaire,

comme l'ont montré Luesink et al. sur des lignées de leucémie aiguë promyélocyttaire, des cellules primaires de patients et dans le sérum de patients traités par ATRA ou ATO⁶¹. L'ATRA a également un effet direct sur les cellules alvéolaires, en stimulant *in vitro* la sécrétion d'IL8 et de GRO alfa (Growth regulated oncogene alfa) qui exercent un effet chimiотактиque sur les cellules de leucémie aiguë promyélocyttaire⁶². Il serait intéressant de réaliser des études similaires chez les patients présentant une dermatose neutrophilique associée à une hémopathie myéloïde, pour déterminer le rôle de ces cytokines inflammatoires dans l'invasion du derme par les polynucléaires neutrophiles.

- d'autre part les cellules de leucémie aiguë promyélocyttaire exposées à l'ATRA modifient l'expression membranaire de molécules d'adhésion : expression de la E-selectine qui permet le « rolling » sur l'endothélium, expression préférentielle de certaines chaînes alfa d'intégrines (CD11b, CD11c), de la chaîne bêta CD18, et de la métalloprotéase MMP9 qui permettent la transmigration à travers la paroi endothéliale^{62 63 64}. De façon intéressante, ces modifications d'expression sont réversibles en cas de traitement des cellules par la dexaméthasone, ce qui pourrait être une des explications de l'efficacité clinique de ce traitement. Des résultats similaires avaient été montrés dans des dermatoses telles que le psoriasis pustuleux, où les polynucléaires neutrophiles infiltrant le derme des patients exprimaient préférentiellement l'intégrine CD11b/CD18, qui permet l'adhésion des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium, plutôt que l'intégrine CD11a/CD18⁶⁵. Le rôle potentiellement important de l'expression de l'intégrine CD11b/CD18 a été également suggéré dans un modèle d'invasion du derme *in vitro*, où un anticorps monoclonal anti CD11b diminuait nettement les capacités d'invasion des polynucléaires neutrophiles⁶⁶.
- Enfin, il serait intéressant désormais de tenter de comprendre pourquoi ce phénomène de différenciation s'exprime préférentiellement dans le derme. On peut imaginer une

interaction entre le micro-environnement du derme et les blastes qui favoriseraient leur différenciation. Dans cette hypothèse, l'identification des facteurs (cellulaires ou cytokiniques) différenciants dans le derme pourrait avoir des applications thérapeutiques, s'inspirant du succès des traitements différenciant dans les leucémies aiguës promyélocytaires.

V. CONCLUSION

Les résultats de cette étude pourraient amener à proposer une nouvelle catégorie au sein de la classification nosologique des dermatoses neutrophiliques. En effet, les dermatoses neutrophiliques associées aux hémopathies myéloïdes sont actuellement considérées comme des syndromes paranéoplasiques, comme celles qui sont associées à un cancer solide ou à une hémopathie lymphoïde. Les résultats que nous avons obtenus montrent cependant des différences dans la présentation clinique des dermatoses neutrophiliques selon la pathologie hématologique sous-jacente, et démontrent dans la plupart des cas que les polynucléaires neutrophiles infiltrant le derme sont issus de la différenciation de l'hémopathie myéloïde. Nous proposons donc que les dermatoses neutrophiliques associées aux hémopathies myéloïdes constituent une entité nosologique en soi, sous tendue par un processus de différenciation.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Longacre, T.A. & Smoller, B.R. Leukemia cutis. Analysis of 50 biopsy-proven cases with an emphasis on occurrence in myelodysplastic syndromes. *Am. J. Clin. Pathol.* **100**, 276-284 (1993).
2. Greer, J.M., Longley, S., Edwards, N.L., Elfenbein, G.J. & Panush, R.S. Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature review. *Medicine (Baltimore)* **67**, 220-230 (1988).
3. Wallach, D. [Neutrophilic dermatoses]. *Rev Med Interne* **26**, 41-53 (2005).
4. Vignon-Pennamen, M.D. & Wallach, D. Cutaneous manifestations of neutrophilic disease. A study of seven cases. *Dermatologica* **183**, 255-264 (1991).
5. Dronda, F., González-López, A., Lecona, M. & Barros, C. Erythema elevatum diutinum in human immunodeficiency virus-infected patients--report of a case and review of the literature. *Clin. Exp. Dermatol.* **21**, 222-225 (1996).
6. Lutz, M.E., Daoud, M.S., McEvoy, M.T. & Gibson, L.E. Subcorneal pustular dermatosis: a clinical study of ten patients. *Cutis* **61**, 203-208 (1998).
7. Bachmeyer, C. & Aractingi, S. Neutrophilic eccrine hidradenitis. *Clin. Dermatol.* **18**, 319-330 (2000).
8. SWEET, R.D. AN ACUTE FEBRILE NEUTROPHILIC DERMATOSIS. *Br. J. Dermatol.* **76**, 349-356 (1964).
9. Hommel, L., Harms, M. & Saurat, J.H. The incidence of Sweet's syndrome in Geneva. A retrospective study of 29 cases. *Dermatology (Basel)* **187**, 303-305 (1993).
10. von den Driesch, P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J. Am. Acad. Dermatol.* **31**, 535-556; quiz 557-560 (1994).
11. Vignon-Pennamen, M.D. The extracutaneous involvement in the neutrophilic dermatoses. *Clin. Dermatol.* **18**, 339-347 (2000).

12. Cohen, P.R. & Kurzrock, R. Sweet's syndrome and cancer. *Clin. Dermatol* **11**, 149-157 (1993).
13. Jordaan, H.F. Acute febrile neutrophilic dermatosis. A histopathological study of 37 patients and a review of the literature. *Am J Dermatopathol* **11**, 99-111 (1989).
14. Vignon-Pennamen, M.-D. et al. Chronic recurrent lymphocytic Sweet syndrome as a predictive marker of myelodysplasia: a report of 9 cases. *Arch Dermatol* **142**, 1170-1176 (2006).
15. Sitjas, D., Puig, L., Cuatrecasas, M. & De Moragas, J.M. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Int. J. Dermatol* **32**, 261-268 (1993).
16. Cohen, P.R. & Kurzrock, R. Sweet's syndrome and malignancy. *Am. J. Med* **82**, 1220-1226 (1987).
17. Hoverson, A.R., Davis, M.D.P., Weenig, R.H. & Wolanskyj, A.P. Neutrophilic dermatosis (Sweet syndrome) of the hands associated with lenalidomide. *Arch Dermatol* **142**, 1070-1071 (2006).
18. Thieu, K.P., Rosenbach, M., Xu, X. & Kist, J.M. Neutrophilic dermatosis complicating lenalidomide therapy. *J. Am. Acad. Dermatol* **61**, 709-710 (2009).
19. Alencar, C. et al. Atypical presentations of Sweet's syndrome in patients with MDS/AML receiving combinations of hypomethylating agents with histone deacetylase inhibitors. *Am. J. Hematol* **84**, 688-689 (2009).
20. Knoops, L. et al. Bortezomib-induced Sweet syndrome. *Br. J. Haematol* **131**, 142 (2005).
21. Murase, J.E. et al. Bortezomib-induced histiocytoid Sweet syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol* **60**, 496-497 (2009).
22. Van Regenmortel, N. et al. Bortezomib-induced Sweet's syndrome. *Haematologica* **90**, ECR43 (2005).
23. Marzano, A.V. et al. Role of inflammatory cells, cytokines and matrix metalloproteinases

- in neutrophil-mediated skin diseases. *Clin. Exp. Immunol.* **162**, 100-107 (2010).
24. Schaerli, P. et al. Characterization of human T cells that regulate neutrophilic skin inflammation. *J. Immunol.* **173**, 2151-2158 (2004).
25. Giasuddin, A.S., El-Orfi, A.H., Ziu, M.M. & El-Barnawi, N.Y. Sweet's syndrome: is the pathogenesis mediated by helper T cell type 1 cytokines? *J. Am. Acad. Dermatol.* **39**, 940-943 (1998).
26. Bourke, J.F., Jones, J.L., Fletcher, A. & Graham-Brown, R.A. An immunohistochemical study of the dermal infiltrate and epidermal staining for interleukin 1 in 12 cases of Sweet's syndrome. *Br. J. Dermatol.* **134**, 705-709 (1996).
27. Lipsker, D., Perrigouard, C., Foubert, A. & Cribier, B. Anakinra for difficult-to-treat neutrophilic panniculitis: IL-1 blockade as a promising treatment option for neutrophil-mediated inflammatory skin disease. *Dermatology (Basel)* **220**, 264-267 (2010).
28. Delluc, A. et al. Efficacy of anakinra, an IL1 receptor antagonist, in refractory Sweet syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 278-279 (2008).
29. Yamauchi, P.S., Turner, L., Lowe, N.J., Gindi, V. & Jackson, J.M. Treatment of recurrent Sweet's syndrome with coexisting rheumatoid arthritis with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J. Am. Acad. Dermatol.* **54**, S122-126 (2006).
30. Glaspy, J.A. et al. Therapy for neutropenia in hairy cell leukemia with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Ann. Intern. Med.* **109**, 789-795 (1988).
31. Park, J.W., Mehrotra, B., Barnett, B.O., Baron, A.D. & Venook, A.P. The Sweet syndrome during therapy with granulocyte colony-stimulating factor. *Ann. Intern. Med.* **116**, 996-998 (1992).
32. Reuss-Borst, M.A., Müller, C.A. & Waller, H.D. The possible role of G-CSF in the pathogenesis of Sweet's syndrome. *Leuk. Lymphoma* **15**, 261-264 (1994).
33. Shaya, S. et al. Aberrant integrin (CR4; alpha(x)beta2; CD11c/CD18) oscillations on

- neutrophils in a mild form of pyoderma gangrenosum. *J. Invest. Dermatol* **111**, 154-158 (1998).
34. Adachi, Y. et al. Aberrant neutrophil trafficking and metabolic oscillations in severe pyoderma gangrenosum. *J. Invest. Dermatol* **111**, 259-268 (1998).
35. Magro, C.M., Kiani, B., Li, J. & Crowson, A.N. Clonality in the setting of Sweet's syndrome and pyoderma gangrenosum is not limited to underlying myeloproliferative disease. *J. Cutan. Pathol* **34**, 526-534 (2007).
36. van Kamp, H. et al. Sweet's syndrome in myeloid malignancy: a report of two cases. *Br. J. Haematol* **86**, 415-417 (1994).
37. Kaune, K.M. et al. Bullous sweet syndrome in a patient with t(9;22)(q34;q11)-positive chronic myeloid leukemia treated with the tyrosine kinase inhibitor nilotinib: interphase cytogenetic detection of BCR-ABL- positive lesional cells. *Arch Dermatol* **144**, 361-364 (2008).
38. Urano, Y. et al. Sweet's syndrome associated with chronic myelogenous leukemia: demonstration of leukemic cells within a skin lesion. *J. Am. Acad. Dermatol* **40**, 275-279 (1999).
39. Liu, D., Seiter, K., Mathews, T., Madahar, C.J. & Ahmed, T. Sweet's syndrome with CML cell infiltration of the skin in a patient with chronic-phase CML while taking Imatinib Mesylate. *Leuk. Res* **28 Suppl 1**, S61-63 (2004).
40. Astudillo, L. et al. Sweet's syndrome associated with retinoic acid syndrome in a patient with promyelocytic leukemia. *Ann. Hematol* **81**, 111-114 (2002).
41. Takada, S., Matumoto, K., Sakura, T., Shiozaki, H. & Miyawaki, S. Sweet's syndrome followed by retinoic acid syndrome during the treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. *Int. J. Hematol* **70**, 26-29 (1999).
42. Wrede, J.E. et al. Fluorescence in situ hybridization investigation of cutaneous lesions in

- acute promyelocytic leukemia. *Mod. Pathol* **18**, 1569-1576 (2005).
43. Haralambieva, E., Kleiverda, K., Mason, D.Y., Schuuring, E. & Kluin, P.M. Detection of three common translocation breakpoints in non-Hodgkin's lymphomas by fluorescence in situ hybridization on routine paraffin-embedded tissue sections. *J. Pathol* **198**, 163-170 (2002).
44. Bourke, J.F. et al. Sweet's syndrome and malignancy in the U.K. *Br. J. Dermatol* **137**, 609-613 (1997).
45. Anavekar, N.S., Williams, R. & Chong, A.H. Sweet's syndrome in an Australian hospital: a retrospective analysis. *Australas. J. Dermatol* **48**, 161-164 (2007).
46. Busque, L. et al. Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: lyonization ratios vary with age. *Blood* **88**, 59-65 (1996).
47. Friend, C., Scher, W., Holland, J.G. & Sato, T. Hemoglobin synthesis in murine virus-induced leukemic cells in vitro: stimulation of erythroid differentiation by dimethyl sulfoxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **68**, 378-382 (1971).
48. Brown, D. et al. A PMLRAR α transgene initiates murine acute promyelocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **94**, 2551 -2556 (1997).
49. Grignani, F. et al. Fusion proteins of the retinoic acid receptor-alpha recruit histone deacetylase in promyelocytic leukaemia. *Nature* **391**, 815-818 (1998).
50. Nervi, C. et al. Caspases Mediate Retinoic Acid-Induced Degradation of the Acute Promyelocytic Leukemia PML/RARalpha Fusion Protein. *Blood* **92**, 2244-2251 (1998).
51. Zhu, J. et al. Retinoic acid induces proteasome-dependent degradation of retinoic acid receptor α (RAR α) and oncogenic RAR α fusion proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **96**, 14807 -14812 (1999).
52. Isakson, P., Bjoras, M., Boe, S.O. & Simonsen, A. Autophagy contributes to therapy-

- induced degradation of the PML/RARA oncoprotein. *Blood* **116**, 2324-2331 (2010).
53. Lallemand-Breitenbach, V. et al. Arsenic degrades PML or PML-RARalpha through a SUMO-triggered RNF4/ubiquitin-mediated pathway. *Nat. Cell Biol* **10**, 547-555 (2008).
54. Zheng, P.-Z. et al. Systems analysis of transcriptome and proteome in retinoic acid/arsenic trioxide-induced cell differentiation/apoptosis of promyelocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **102**, 7653-7658 (2005).
55. Huang, M.E. et al. All-trans retinoic acid with or without low dose cytosine arabinoside in acute promyelocytic leukemia. Report of 6 cases. *Chin. Med. J* **100**, 949-953 (1987).
56. Fenaux, P. et al. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood* **82**, 3241-3249 (1993).
57. Tallman, M.S. et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N. Engl. J. Med* **337**, 1021-1028 (1997).
58. Mathews, V. et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term follow-up data. *J. Clin. Oncol* **28**, 3866-3871 (2010).
59. Frankel, S.R., Eardley, A., Lauwers, G., Weiss, M. & Warrell, R.P. The « retinoic acid syndrome » in acute promyelocytic leukemia. *Ann. Intern. Med* **117**, 292-296 (1992).
60. Montesinos, P. et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* **113**, 775-783 (2009).
61. Piette, W.W. et al. Acute neutrophilic dermatosis with myeloblastic infiltrate in a leukemia patient receiving all-trans-retinoic acid therapy. *J. Am. Acad. Dermatol* **30**, 293-297 (1994).
62. Cunha De Santis, G. et al. Adhesion molecules and Differentiation Syndrome: phenotypic and functional analysis of the effect of ATRA, As₂O₃, phenylbutyrate, and G-CSF in

- acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* **92**, 1615-1622 (2007).
63. Shibakura, M. et al. Simultaneous induction of matrix metalloproteinase-9 and interleukin 8 by all-trans retinoic acid in human PL-21 and NB4 myeloid leukaemia cells. *Br. J. Haematol* **118**, 419-425 (2002).
64. Brown, D.C., Tsuji, H. & Larson, R.S. All-trans retinoic acid regulates adhesion mechanism and transmigration of the acute promyelocytic leukaemia cell line NB-4 under physiologic flow. *Br. J. Haematol* **107**, 86-98 (1999).
65. von den Driesch, P. Epidermotropic neutrophilic granulocytes express MAC-1 (CD11b/CD18) rather than LFA-1 (CD11a/CD18). *Arch. Dermatol. Res* **285**, 444-446 (1993).
66. von den Driesch, P., Weller, M. & Wörl, P. Adhesion of neutrophils to epidermal cells: prerequisites for and blocking by anti-CD11b antibodies. *Arch. Dermatol. Res* **289**, 692-697 (1997).