

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Eruption cutanée chez les patients allogreffés de
cellules souches hématopoïétiques**

Présentée et soutenue publiquement le 27 novembre 2020 à 18 heures
au Pôle Formation
par **Valentine DAMBRICOURT**

JURY

Président :

Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Monsieur le Docteur Leonardo MAGRO

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX

ABREVIATIONS

CMV	Cytomégalovirus
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
EBV	Epstein-Barr Virus
EMP	Exanthème maculo-papuleux
GVH	Greffe-VS-hôte
HHV6	Human Herpesvirus 6
HLA	Human Leucocyte Antigen
IPP	Inhibiteur des pompes à protons
JDE	Jonction dermo-épidermique
LA	Leucémie aigüe
NFS	Numération de formule sanguine
PEAG	Pustulose exanthématique aiguë généralisée
SMD	Syndrome myélodysplasique
SMP	Syndrome myéloprolifératif

TABLE DES MATIERES

I)	INTRODUCTION	1
1)	Greffe de cellules souches hématopoïétiques :	1
2)	Éruption cutanée suite à une greffe de CSH	6
3)	Types de rash.....	6
a)	Syndrome de prise de greffe	6
b)	Syndrome de régénération lymphocytaire.....	7
c)	GVH hyperaiguë	8
d)	GVH aiguë	8
e)	GVH chronique	10
f)	Réaction spécifique aux chimiothérapies	11
g)	Origine infectieuse.....	13
Viroses.....	13	
Candidoses.....	14	
h)	Toxidermie.....	14
- Critères d'imputabilité	15	
- Types de toxidermie de type hypersensibilité retardée	16	
4)	Objectif	20
II)	MATERIELS ET METHODES.....	22
1)	Design de l'étude	22
2)	Données recueillies	22
a)	Caractéristiques des patients	22
b)	Caractéristiques de l'éruption cutanée.....	23
c)	Évolution de l'hémopathie :	24
3)	Analyse statistique.....	24
III)	RESULTATS.....	25
IV)	DISCUSSION.....	39
V)	CONCLUSION	45
VI)	REFERENCES	46

RESUME

Introduction : Les éruptions cutanées dans les suites de greffes de cellules hématopoïétiques représentent un challenge dans la prise en charge et le diagnostic devant une sémiologie est souvent atypique et une biologie biaisée par l'immunodépression. Le diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments. Peu d'étude se sont focalisées sur la survenue d'une éruption cutanée dans la 1^{ère} année de greffe. Notre objectif était d'étudier la fréquence des éruptions cutanées au cours de la 1^{ère} année de greffe et de proposer une description anamnestique, clinique, biologique et histologique des éruptions cutanées chez les patients allogreffés.

Matériels et Méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive monocentrique rétrospective dans le service de Maladies du Sang du CHU de Lille. Nous avons inclus l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une allogreffe entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2019 et nous avons étudié leurs dossiers pendant 1 an suite à leur greffe grâce aux courriers médicaux.

Résultats : Nous avons inclus 196 patients allogreffés et 89 (45.4%) ont présenté une éruption cutanée durant la première année suite à la greffe. Parmi les patients ayant présenté une éruption cutanée, 74.2% des patients avaient présenté une GVH aiguë. Le traitement reposait principalement sur la corticothérapie systémique (58%) ou sur les dermocorticoïdes (52%). L'évolution était généralement favorable sur le plan dermatologique (79.5% de résolution). Un avis dermatologique était sollicité dans 27% des cas et une biopsie était réalisé dans 12.3% des cas.

Conclusion : Notre étude a permis de montrer la fréquence importante d'éruption cutanée chez les patients greffés de cellules souches justifiant la prise en charge pluridisciplinaire de ces patients fragiles et pour lesquels l'expertise dermatologique et hématologiques conjointes est nécessaire.

I) INTRODUCTION

1) Greffe de cellules souches hématopoïétiques :

La greffe de cellules souches hématopoïétiques a une large indication thérapeutique. Elle peut être proposée dans le traitement de certaines hémopathies malignes comme les leucémies aiguës, les syndromes myélodysplasiques, les syndromes myéloprolifératifs, les lymphomes et le myélome multiple mais aussi dans certaines hémopathies non malignes comme les aplasies médullaires.

Les cellules souches ont deux propriétés qui permettent de les différencier des autres cellules : une capacité de différenciation en des cellules spécialisées et une capacité d'auto-renouvellement (1). Il existe des cellules souches totipotentes (pouvant donner l'ensemble des cellules de l'organisme), pluripotentes, multipotentes ou unipotentes (ne pouvant donner qu'un type de cellules).

Les cellules souches hématopoïétiques sont multipotentes. Elles permettent de renouveler les cellules du sang de l'organisme : cela permet un renouvellement permanent de toutes les lignées sanguines. La vitesse de renouvellement est rapide puisque qu'il y a la formation de 1×10^6 cellules chaque seconde (2).

La production de ces cellules sanguines, dit « hématopoïèse », se fait principalement dans la moelle osseuse chez l'adulte, dans des microenvironnements appelés « niches ». Chez l'embryon et le fœtus, elle a lieu dans le sac vitellin, la région aorte-gonade-mésonephros puis dans la rate et le foie (3).

Les cellules souches hématopoïétiques sont les seules cellules souches à être utilisées de manière courante pour une thérapeutique, lors des greffes de cellules souches hématopoïétiques, communément appelées greffe de moelle osseuse (3).

Les indications de greffe de cellules souches hématopoïétiques sont de plus en plus élargies ces dernières années. Ainsi, en 2017, en France, selon l'Agence de Biomédecine, 5224 greffes de cellules souches hématopoïétiques ont été réalisées, dont 146 dans le service de maladies du sang du Centre Hospitalier de Lille. (*Table 1*)

Autogreffe	Allogreffe				
	Ponction de moelle osseuse chez les apparentés	Ponction de moelle osseuse chez les non-apparentés	Sang périphérique chez les apparentés	Sang périphérique chez les non-apparentés	Sang de cordon ombilical
45	25	30	23	24	0

Table 1 : Type de greffe de cellules souches hématopoïétiques dans le service de maladies du sang du CHR de Lille en 2017 selon Agence de Biomédecine.

Il existe deux grands types de greffes (3) :

- Les autogreffes. Il s'agit alors des propres cellules souches hématopoïétiques du patient, ce sont des cellules autologues.
- Les allogreffes, où les cellules souches hématopoïétiques proviennent d'un donneur soit familial soit d'un donneur non apparenté, ce sont des cellules allogéniques.

La recherche d'un donneur compatible est basé sur le système HLA. Les antigènes HLA sont exprimés à la surface de toutes les cellules nucléées et permettent de reconnaître le soi et le non-soi. Il est défini par le chromosome 6.

Celui-ci est transmis par les parents. Le donneur doit donc être HLA-compatible. La compatibilité HLA est basée sur le HLA I (A, B ou C) et HLA II (DRB1, DQB1) et est recherchée sur les lymphocytes périphériques (5).

La recherche d'un donneur compatible est d'abord initiée au sein de la famille et notamment dans la fratrie. En effet la probabilité d'être compatible sur les 2 allèles est de 25%. S'il n'y a pas de donneur compatible intrafamilial, il est recherché un donneur sur la liste des donneurs de cellules souches hématopoïétiques.

La greffe peut donc être :

- De la famille :
 - Syngénique, dans le cas très rare des vrais jumeaux,
 - Géno-identique, quand le donneur appartient à la fratrie du receveur et que la compatibilité HLA est de 10/10.
 - Haplo-identique, quand la compatibilité est de 5/10. Dans ce cas, la compatibilité est basée sur un seul allèle. Il s'agit des parents ou des enfants.
- Sur la liste des donneurs :
 - Phéno-identique, lorsque la compatibilité HLA est de 10/10.
 - Il existe un mismatch lorsque la compatibilité HLA n'est pas parfaite.

Le recueil de cellules souches hématopoïétiques se fait alors :

- Par une ponction de moelle osseuse, prélevée le plus souvent au niveau de la crête iliaque.

- À partir du sang périphérique. Le recueil est réalisé par cytophérèse après stimulation par des facteurs de croissance granulocytaires.
- À partir de sang de cordon ombilical (6).

Le receveur avant de recevoir la greffe fait l'objet d'un conditionnement qui peut être basé soit sur de la chimiothérapie seule ou d'une association chimiothérapie et radiothérapie.

Le conditionnement peut être myéloablatif (7). La chimiothérapie est alors intensive et l'objectif est de détruire l'ensemble des cellules malignes et de détruire le système immunitaire. Il peut également être non myéloablatif, la chimiothérapie est moins agressive et le but est d'uniquement détruire le système immunitaire. Une allogreffe est alors nécessaire afin de détruire les cellules malignes par effet greffe-versus-hôte. Le choix du conditionnement dépend à la fois de l'hémopathie, de l'origine des cellules souches hématopoïétiques et de l'état général du patient.

La greffe est réalisée 1 à 3 jours après le conditionnement (8). (*Fig. 1*)

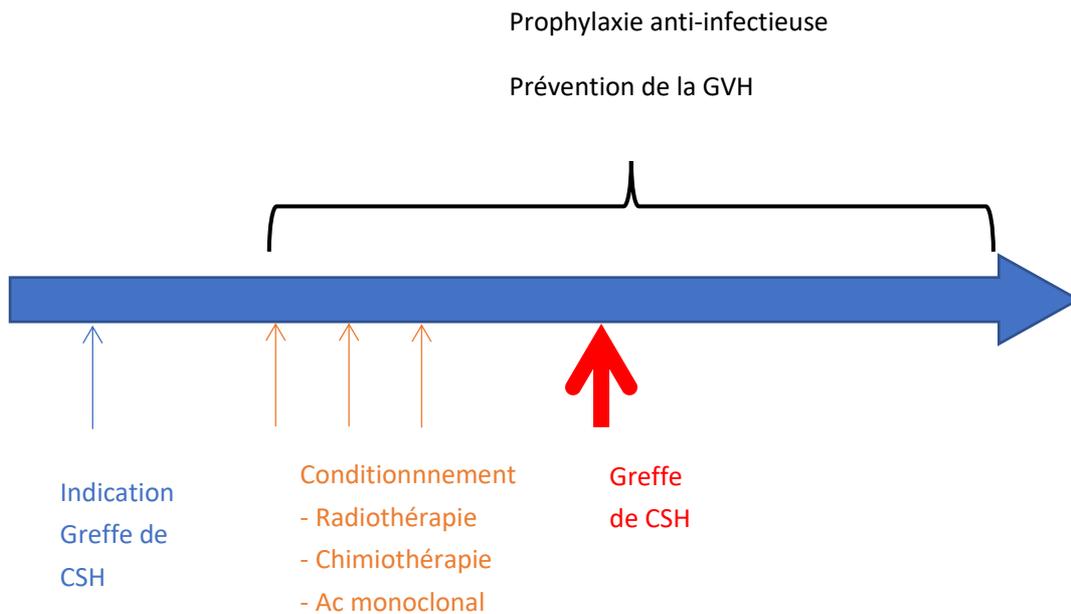


Fig. 1 : schéma d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques

Suite au conditionnement, le patient se trouve en aplasie.

La greffe permet de restaurer le système immunitaire ainsi que les autres lignées sanguines. Lorsque les polynucléaires neutrophiles sont, 3 jours consécutifs, supérieurs à 500/mm³, on parle de sortie d'aplasie. Celle-ci a généralement lieu 14 à 20 jours après la réalisation de la greffe.

Au décours de la greffe un traitement immunosuppresseur prophylactique est initié pour d'une part éviter le rejet du greffon dans les premières semaines puis de prévenir la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) (Graft versus Host Disease) les semaines suivantes. (8)

2) Éruption cutanée suite à une greffe de CSH

Après une greffe de cellules souches hématopoïétiques, les patients ont fréquemment des éruptions cutanées. Dans l'étude de Cices *et al.* (9), sur 137 patients ayant bénéficié d'une allogreffe, 67% ont présenté une éruption cutanée.

Les différentes étiologies de rash suite à une greffe de cellules souches hématopoïétiques sont variées :

- Les viroses,
- Les éruptions spécifiques d'une chimiothérapie,
- Les toxidermies,
- Les réactions de greffe-vs-hôte (GVH),
- Le syndrome de prise de greffe,
- Le syndrome de régénération lymphocytaire.

Le patient peut également présenter tout autre dermatose inflammatoire, comme l'eczéma, le psoriasis.

3) Types de rash

a) Syndrome de prise de greffe

Ce syndrome est décrit après une autogreffe ou une allogreffe, mais plus fréquent dans l'autogreffe, dans les 4 jours après la récupération des neutrophiles.

Elle est liée à la libération de cytokines pro-inflammatoires dans les capillaires, responsable d'une vasodilatation des capillaires avec trouble de la circulation périphérique. (10)

Cliniquement, on note une hyperthermie, une asthénie, un rash cutané, des signes de fuites capillaires (ascite, hypotension, prise de poids, œdème pulmonaire non-cardiogénique), des diarrhées et des défaillances d'organes (rénale, hépatique, neurologique). (11)

L'éruption est proche de celle de la GVH aiguë sur le plan clinique et histologique mais souvent plus sévère. Elle est érythémateuse, maculo-papuleuse et folliculaire. Elle touche principalement le haut du tronc, le dos et le cou et peut s'étendre aux membres inférieurs et supérieurs (12).

La biologie retrouve une élévation de la CRP, les prélèvements infectieux sont négatifs.

Les risques sont liés à l'hypoxémie, à l'insuffisance rénale et hépatique.

Ce syndrome est transitoire et peut ne pas nécessiter de traitement. Si la forme est sévère, la prise en charge repose sur une corticothérapie systémique (12).

b) Syndrome de régénération lymphocytaire

Une à quatre semaines après une chimiothérapie cytopénisante, comme réalisée au cours du conditionnement pré-greffe, lors de la sortie d'aplasie, le patient présente une hyperthermie avec sueur, ainsi qu'un rash, sans autres symptômes associés.

L'éruption se manifeste par des macules et des papules érythémateuses sur le tronc et les ceintures, transitoires. L'évolution se fait vers la desquamation et une hyperpigmentation. Les symptômes durent pendant deux à trois jours. S'ils persistent, un autre diagnostic doit être évoqué.

L'analyse histopathologique est non spécifique. On note un infiltrat lymphocytaire périvasculaire dans le derme profond, un œdème intercellulaire, l'absence d'éosinophile et une dyskératose (13).

Aucun traitement n'est nécessaire.

c) GVH hyperaiguë

Il apparaît dans les 15 premiers jours après la transplantation lorsqu'il existe un mismatch HLA ou si la prophylaxie immunosuppressive est insuffisante.

Il s'agit d'un syndrome immunologique lié à relargage de cytokines.

Il se manifeste par une hyperthermie, un rash, une hépatite et des diarrhées (14). Il s'agit d'une éruption maculo-papuleuse parfois érythrodermique, parfois folliculaire, proche de l'éruption de la GVH aiguë (15).

Le traitement repose sur l'utilisation de dermocorticoïdes et de corticothérapie générale. A l'arrêt de la corticothérapie, la symptomatologie récidive dans 50% des cas. (8 ; 14)

La GVH hyperaiguë est parfois assimilée au syndrome de prise de greffe dans la littérature (14).

d) GVH aiguë

Il s'agit d'une cause classique de morbidité/mortalité après une allogreffe (20 à 80% des cas) (16), liée à la reconnaissance du système immunitaire du donneur d'antigènes étrangers du receveur.

Le principal facteur de risque est un mismatch HLA (17).

Il a un effet négatif, mais également un effet positif, puisque la reconnaissance d'antigènes étrangers permet la destruction des cellules malignes par le système immunitaire du donneur.

Elle apparaît dans les 100 jours après la greffe.

L'incidence, la sévérité, le délai dépendent du type de transplantation, du nombre de cellules T transfusées, du conditionnement et du degré d'histocompatibilité.

Les principales cibles sont la peau (81% des cas), le tube digestif (54% des cas) et le foie (50% des cas) : la peau est souvent le premier organe atteint et il est rare d'avoir des atteintes d'autres organes sans atteinte dermatologique (18). Il est donc important de savoir reconnaître l'atteinte dermatologique.

Il existe 3 grands types d'atteinte cutanée (19) :

- Le rash maculo-papuleux, parfois discrètement purpurique, légèrement prurigineux. Il ressemble à une éruption virale ou une toxidermie mais sa topographie peut permettre de le différencier. En effet, il commence initialement sur la poitrine et le cou et atteint rapidement les plantes et les paumes. Il peut secondairement se généraliser, desquamer ou donner une pigmentation post-inflammatoire.
- Le rash scarlatiniforme. Il s'agit un érythème confluent avec la même distribution que le rash maculo-papuleux
- La nécrose épidermique, plus grave. Elle commence souvent par un rash maculo-papuleux ou scarlatiniforme classique d'évolution rapide avec une nécrose épidermique secondaire. Il existe alors un décollement cutané sous la couche basale et le signe de Nikolsky est positif. Les muqueuses sont souvent le siège d'érosions. Le diagnostic différentiel est la toxidermie.

La GVH aiguë peut être plus ou moins sévère (*Tableau 2*) et doit être, si possible, confirmée par un examen anatomo-pathologique.

La biopsie, non spécifique, retrouve une infiltration dans le derme superficiel de lymphocytes avec exocytoses, une vacuolisation de jonction dermo-épidermique, une nécrose kératinocytaire dans l'épiderme et des follicules (20).

Le traitement repose sur la corticothérapie, les immunosuppresseurs et la cytophérèse (16).

Stade	Peau	Intestin	Foie (bilirubine en $\mu\text{mol/L}$)
1	< 25% de la SC	Diarrhée >500mL/j ou nausée, anorexie ou vomissement	34-50
2	Entre 25 et 50% de la SC	Diarrhée > 1000mL/j	51-102
3	>50% de la SC	Diarrhée > 1500mL/j	103-255
4	Érythrodermie ou nécrolyse épidermique toxique	Diarrhée > 1500mL/j et douleur abdominale +/- iléus +/- rectorragies	>255

Tableau 2 : stades des atteintes de la GVH.

e) GVH chronique

Sa fréquence est de 25 à 45%, elle n'apparaît en général qu'après 100 jours suite à la greffe, bien que ce critère de temps ne puisse pas différencier systématiquement la GVH aiguë de la GVH chronique.

L'antécédent de GVH aiguë, le fait que le donneur soit une femme pour un receveur homme, les greffes porteuses de l'allèle HLA DR4 et les primo-infections à CMV sont des facteurs de risque de GVH chronique.

La mortalité à 5 ans est de 30% (21).

Il existe 2 grandes formes cliniques (19) :

- La forme lichénoïde qui ressemble à un lichen plan. La première atteinte est souvent sur la muqueuse buccale puis génitale. Sur la peau, apparaissent des papules polygonales violines, non prurigineuses, parfois évoluant vers une érythrodermie. Une atteinte unguéale est possible. Il existe également une forme folliculaire. L'histologie est similaire au lichen plan.
- La sclérose et poïkilodermie, souvent secondaire aux lésions lichénoïdes. La sclérose cutanée atteint parfois les couches sous-cutanées dont les fascias, les tendons. La morbidité est importante avec une diminution de la mobilité articulaire et parfois, des syndromes restrictifs respiratoires. (21)

Le traitement repose sur la corticothérapie. (21)

f) Réaction spécifique aux chimiothérapies

Les chimiothérapies, peuvent, par des réactions toxiques, être responsables d'éruption cutanée (22).

Dans l'étude de Wright *et al.* (23), incluant 127 patients ayant reçus une haute dose de chimiothérapie pour induction, consolidation ou conditionnement dans le cadre d'hémopathie sans lésion cutanée préexistante, 11% des patients ont présenté une éruption cutanée dans les 12 mois.

L'érythème toxique à la chimiothérapie est nommé par différents termes selon la clinique : le syndrome main-pied, l'érythème cuisant axillaire, érythème douloureux bilatéral des oreilles (*Figure 2*).

C'est un effet indésirable spécifique des chimiothérapies cytotoxiques.

Il s'agit d'un érythème associé avec une desquamation et parfois un œdème atteignant les paumes et les plantes et les plis (axillaires, inguinaux). Il s'accompagne de brûlures et est parfois très invalidant (22).

Il semble être liée à l'excrétion par les glandes eccrines des cytotoxiques et est dose-dépendante.

Elle est fréquente, bien que peu décrite dans la littérature. Elle ne menace pas le pronostic vital mais peut avoir des répercussions sur la qualité de vie très importante.

Elle apparaît dans les jours voire les semaines après l'administration de chimiothérapies.

Les traitements causaux sont la cytarabine, le chlorambucil, l'etoposide, le 5-FU, l'hydroxyurée, le melphalan et la procarbazine (24).



Figure 2: Érythème toxique à la chimiothérapie (Service de Dermatologie, CHU de Lille)

g) Origine infectieuse

Suite au conditionnement, le patient présente un système immunitaire défaillant. Le risque infectieux est donc important. Du fait de l'immunodépression, la biologie est perturbée et peut rendre le diagnostic plus difficile.

Viroses

L'éruption virale est d'installation rapide, généralisée, associée à une hyperthermie et des symptômes variables, tels que des troubles gastro-intestinaux, des myalgies et une atteinte pulmonaire (9).

Les viroses principalement retrouvées suite à une greffe de cellules souches hématopoïétiques sont liées à (9) :

- HHV6 (*human herpesvirus 6*),
- EBV (*Epstein-Barr virus*),
- CMV (*cytomégalovirus*),
- Entérovirus
- Adénovirus.

L'atteinte cutanée est le plus souvent un rash morbilliforme et n'est pas spécifique (*Figure 3*).

Le diagnostic est facilité depuis l'utilisation des PCR virales (25).



Figure 3 : Rash d'origine viral (EBV) (Service de Dermatologie, CHU de Lille)

Candidoses

Le *Candida albicans* est responsable d'infections invasives principalement opportunistes chez les patients neutropéniques.

L'atteinte est principalement muqueuse, mais une atteinte cutanée est possible (20). Elle peut se présenter de manière classique par un intertrigo et des perlèches mais elle peut également se manifester par de multiples papules ou macules érythémateuses squameuses avec des pustules en périphérie sur le tronc et les extrémités. Lors d'une atteinte étendue, et d'autant plus si le patient présente une hyperthermie ou hypothermie, des frissons, il faut rechercher une fongémie, voire une endocardite (20).

h) Toxidermie

Les toxidermies sont des réactions cutanées d'hypersensibilité allergiques secondaires à la prise de médicaments.

Il existe des mécanismes réactionnels différents, décrits dans la classification de Gell et Coombs (26) :

→ Type 1 ou immédiate : liée à la production importante d'IgE spécifique de l'allergène qui se lie aux mastocytes, chez un patient atopique.

→ Type 2 ou cytotoxique : liée à des anticorps se fixant sur des antigènes à la membrane des cellules de l'organisme, responsable de l'activation du complément ou du système phagocytaire.

→ Type 3 ou semi retardée, liée à la formation puis au dépôt d'un complexe anticorps-antigène dans les tissus

→ Type 4 ou retardée, liée à l'activation et au recrutement de cellules de l'immunité (lymphocytes T, monocytes, macrophages) suite à la synthèse de cytokines par les lymphocytes T. Les toxidermies sont le plus souvent liées à ce type de réaction et nous étudions donc uniquement ce type d'hypersensibilité.

- Critères d'imputabilité

Lorsqu'une toxidermie est évoquée, pour incriminer un traitement par rapport à un autre, nous utilisons les critères d'imputabilité, décrite dans la méthode de BEGAUD (32) :

- Extrinsicques. Cela repose sur l'existence pour un traitement donné d'accidents identiques décrits dans la littérature.
- Intrinsicques. Ils sont composés des critères chronologiques (délai entre le début du traitement et la survenue de la réaction compatible avec le diagnostic retenu, l'évolution à l'arrêt du traitement, la clinique en cas de ré-administration) et sémiologiques.

Le plus souvent, l'atteinte commence une à deux semaines après le début du traitement, sauf quand il s'agit d'une ré-exposition où le délai est raccourci à quelques jours. Dans la population générale, les principaux traitements causaux sont l'allopurinol, le lithium, l'amoxicilline, l'amphotéricine B, l'ampicilline, les barbituriques, le captopril, la carbamazépine, les céphalosporines, la chlorpromazine, l'enalapril, le naproxène, les antidiabétiques oraux, les pénicillines, la phénytoïne, le piroxicam, la quinidine, le sulfonamide, les thiazidiques.

Dans le cadre de la greffe, ce sont surtout les traitements anti-infectieux, les chimiothérapies, les immunosuppresseurs qui sont responsables (33).

- Types de toxidermie de type hypersensibilité retardée
 - o *Exanthème maculo-papuleux*

Il s'agit de la toxidermie la plus fréquente (95%) mais également la moins grave (27).

Les médicaments les plus pourvoyeurs sont les antibiotiques, particulièrement les pénicillines et les sulfamides (28).

Il se présente par des lésions maculo-papuleuses érythémateuses, distribuées de manière symétrique, pouvant confluer en placards. Elles apparaissent entre 7 et 21 jours après l'introduction du traitement d'abord sur le tronc puis s'étend, de manière centrifuge aux membres. Les muqueuses et les extrémités sont rarement atteintes. Un prurit est possible, mais généralement il n'y a pas de douleur. (*Figure 4*)

Du fait de la thrombopénie dans le cadre des hémopathies, les lésions sont souvent purpuriques, surtout aux membres inférieurs.

Afin de trouver le médicament causal, une enquête médicamenteuse doit être réalisée.

La biopsie retrouve une infiltration lymphocytaire périvasculaire, une vacuolisation à la JDE et nécroses kératinocytaires (2)

L'évolution est favorable en une semaine après l'arrêt du traitement (20).



Figure 4 : Exanthème maculo-papuleux (Service de Dermatologie, CHU de Lille)

- *DRESS Syndrome*

Le DRESS syndrome (*Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) est une toxidermie caractérisée par une atteinte multi-organique.

Il débute 3 à 6 semaines après l'introduction du traitement.

Cliniquement, on note une éruption maculo-papuleuse diffuse morbilliforme ou érythrodermique souvent prurigineuse avec œdème des extrémités et du visage, et parfois

des pustules et une atteinte muqueuse, des adénopathies, une hyperéosinophilie et une atteinte d'autres organes (rein, foie, cœur...) (Figure 5).

Il existe des critères diagnostiques permettant d'aider au diagnostic avec, par exemple, le score RegiScar (European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs and Collection of Biological Samples) (36).

Les médicaments pourvoyeurs de DRESS Syndrome sont surtout l'allopurinol, les antiépileptiques, la minocycline, la disulone, la sulfasalazine, la fluindione, les inhibiteurs de la pompe à protons et le ranélate de strontium.

Une réactivation virale est possible.

Le traitement repose principalement sur l'arrêt du traitement causal, les dermocorticoïdes d'activité très forte et la corticothérapie systémique (29).



Figure 5 : DRESS syndrome (Service de Dermatologie, CHU de Lille)

- *Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)*

Il s'agit d'une toxidermie sévère.

Elle se manifeste par l'apparition rapide, 48h après le début du traitement, d'une éruption diffuse érythémateuse avec des pustules non folliculaires, en tête d'épingle, stérile, initialement dans les plis, puis s'étendant au reste du tégument dans un contexte d'hyperthermie. (Figure 6)

La biologie retrouve une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

Les traitements pourvoyeurs sont les pénicillines, la pristinamycine, les sulfamides, les quinolones, l'hydroxychloroquine, la terbinafine et le diltiazem.

La prise en charge repose sur l'arrêt du traitement. Il est parfois discuté la corticothérapie locale ou systémique. L'évolution est favorable en 10 jours (30).

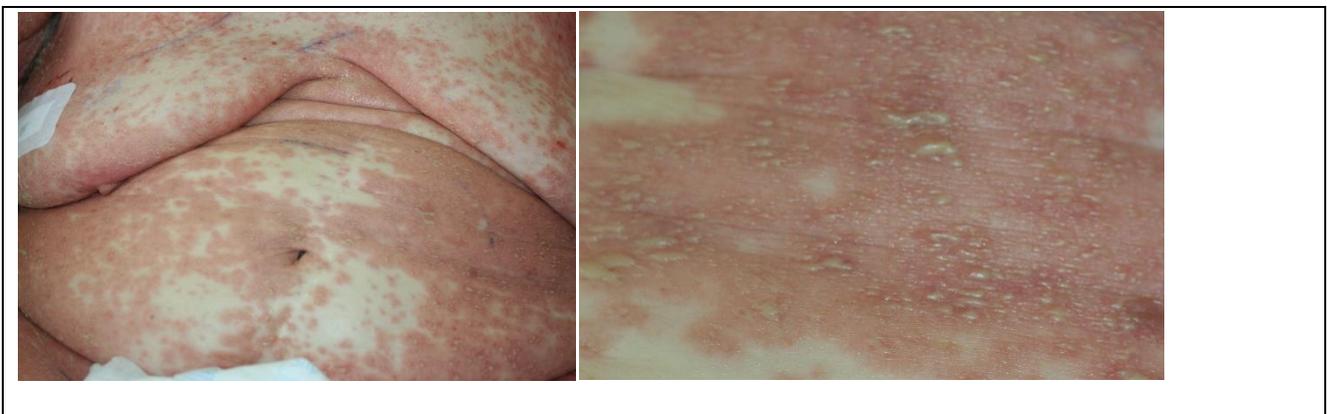


Figure 6: PEAG (Service de Dermatologie, CHU de Lille)

- *Nécrolyse épidermique toxique*

Plus rare, elle apparaît à entre 7 et 21 jours de traitement, avec une altération de l'état générale et une hyperthermie, un décollement épidermique avec un pseudo-signe de Nikolsky, initialement au niveau du tronc, s'étendant au cou, au visage et aux racines des

membres. Il est très souvent associé à une atteinte muqueuse (90%). Le patient se plaint de brûlures cutanées. On note une hyperthermie, un syndrome pseudo-grippal.

Le pronostic est sombre et lié au risque infectieux et aux pertes volémiques importantes en phase aiguë.

Les traitements causaux sont le plus souvent un antibiotique, une anti-inflammatoires non stéroïdiens ou un antiépileptique.

Le traitement repose sur l'arrêt du traitement causal dès que le diagnostic est évoqué et les soins de support. Il est discuté de l'intérêt des anti-TNF et des immunoglobulines intraveineuses (31).

4) Objectif

Ainsi, les éruptions cutanées dans le cadre de greffe de cellules souches hématopoïétiques sont fréquentes et ont un impact sur la prise en charge et la morbidité/mortalité. Il existe de multiples étiologies et le diagnostic n'est pas aisé puisque la sémiologie est atypique, la biologie biaisée par l'immunodépression. De plus les biopsies n'apportent pas d'éléments pathognomoniques permettant à l'anatomopathologiste de pouvoir faire un diagnostic de certitude. Le diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques et histologiques (34).

Le diagnostic étiologique devant une éruption cutanée chez un patient ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques est donc un challenge car il n'existe pas d'élément pathognomonique du diagnostic et les critères aidant au diagnostic notamment cliniques et biologiques peuvent manquer. La problématique réside dans le caractère

précoce du diagnostic car pouvant engager le pronostic du patient en l'absence de traitement précoce.

La justification de notre étude repose sur 1) le caractère fréquent des éruptions cutanées chez les patients allogreffés 2) la difficulté diagnostique pour établir un diagnostic de certitude précoce, 3) l'absence d'éléments pathognomoniques permettant de faire un diagnostic de certitude, sur le plan clinique, biologique et histologique.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la fréquence des éruptions cutanées chez les patients greffés de cellules souches hématopoïétiques au cours de la première année.

Les objectifs secondaires sont de décrire les tableaux cliniques, biologiques et histologiques des patients présentant une éruption cutanée, l'évolution et les prises en charge de ces éruptions.

II) MATERIELS ET METHODES

1) Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive et rétrospective. Elle est monocentrique sur le Centre Hospitalier Universitaire de Lille menée dans le Service de Maladies du Sang.

Les patients inclus sont les patients greffés de cellules souches hématopoïétiques, quel que soit l'indication, du 1 janvier 2018 au 31 décembre 2019.

Les données ont été recueillies sur l'année suivant la greffe individuellement pour chaque patient.

2) Données recueillies

Les données cliniques et biologiques sont recueillies à partir du dossier informatisé des patients sur le logiciel SILLAGE®, sur lequel sont enregistrés les courriers médicaux, les comptes-rendus d'imagerie et les résultats anatomopathologiques des patients.

Une liste exhaustive des patients allogreffés est tenue par le Service de Maladies du Sang et a permis de retrouver l'ensemble des patients allogreffés du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2019.

a) Caractéristiques des patients

Ont été recueillis :

- L'âge

- Le sexe
- Les antécédents allergiques et dermatologiques
- L'hémopathie diagnostiquée
- Le nombre de lignes de traitements
- Le type de greffe

b) Caractéristiques de l'éruption cutanée

Ont été recueillis :

- La présence ou non d'une éruption sur la période

Si le patient a présenté une éruption cutanée, les différentes informations recueillis ont été :

- Le délai entre la greffe de CSH et le début de l'éruption cutanée
- La description clinique dermatologique (localisation, sémiologie, adénopathies, hyperthermie) si présente dans les courriers
- L'existence d'une atteinte d'autres organes (muqueuses, cardiaque, rénale, digestive, neurologique, hépatique, pancréatique)
- Le diagnostic retenu par les hématologues
- L'existence d'un avis auprès d'un dermatologue. Si oui, le diagnostic retenu par le dermatologue
- Le bilan biologique : NFS avec formule leucocytaire, fonction rénale, bilan hépatique, bilan cardiaque, protéinurie

- Le bilan virologique : sérologie et PCR EBV, CMV, parvovirus B19, HHV6, HHV7, HHV8
- L'existence d'une biopsie cutanée. Si oui, les principales caractéristiques : nécrose, infiltrat, spongiose,
- La recherche de traitements imputables. Si oui, le traitement imputable retenu
- Les différents traitements introduits
- L'évolution de l'éruption et de la biologie lors de la première réévaluation
- L'évolution de l'éruption et de la biologie à 1 an de la greffe de CSH

c) Évolution de l'hémopathie :

- L'évolution à 1 an après la greffe de CSH : rémission complète, rémission partielle, rechute, décès

3) Analyse statistique

Selon la répartition normale ou non normale déterminée par le test de Shapiro-Wilk, les variables quantitatives sont exprimées en moyenne (écart type) si la distribution est normale (Quartile 1-Quartile 3) dans le cas contraire.

III) RESULTATS

Nous avons inclus 196 patients (*Fig. 7*) : 99 patients étaient greffés en 2018 et 97 en 2019.

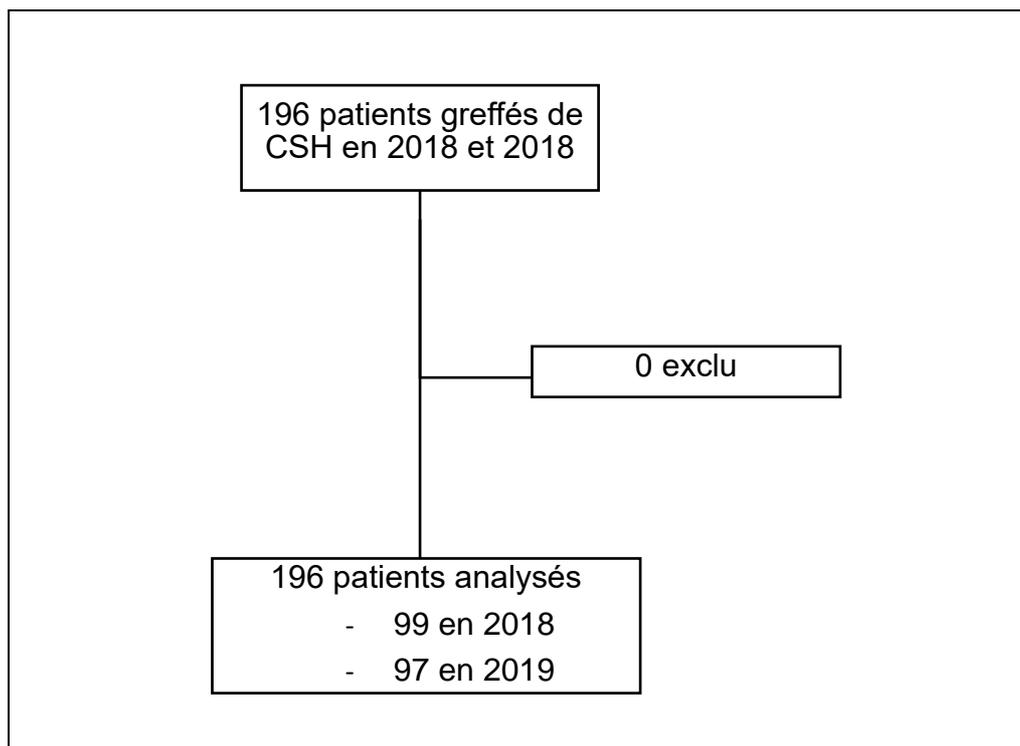


Fig 7. Flowchart des patients greffés de CSH en 2018-2019

Il y avait 78 femmes (39.7%) et 118 hommes (60.2%). L'âge moyen est de 52.3 +/- 13.0 ans (*Tableau 3*)

Sur nos 196 patients, 10 patients avaient des antécédents dermatologiques (5.1%) et 51 patients avaient déjà eu une réaction allergique à un médicament (26%).

Les différentes hémopathies pour lesquelles la greffe de CSH était réalisées étaient :

- 41 syndromes myélodysplasiques (20.9%)
- 6 syndromes myéloprolifératifs (3%)
- 27 lymphomes (13.8%)
- 115 leucémies aiguës (58.7%)
- 1 myélome (0.5%).

Le nombre médian de traitements déjà reçus pour cette hémopathie était de 2 (1 - 3).

Aucun patient n'a eu de greffe syngénique, 41 patients ont eu une greffe génoidentique (20.9%), 99 une greffe phénoïdentique (50.5%), 25 haploïdentique (12.7%) et 30 une greffe avec au moins un mismatch (15.3%).

Les cellules souches hématopoïétiques provenaient surtout du sang périphérique (n=120, 61.2%). Il n'y avait pas de greffe provenant du sang de cordon ombilical.

Paramètres	Valeurs n (%)
Age moyen	52,3 (13,0)
Sexe	78 femmes/118 hommes
Antécédents dermatologiques (pourcentage)	10 (5,1%)
Antécédents allergiques	51 (26%)
Hémopathie :	
Syndrome myélodysplasique	41 (20,9%)
Syndrome myéloprolifératif	6 (3%)
Lymphome	27 (13,8%)
Leucémie aiguë	115 (58,7%)
Myélome	1 (0,5%)
Nombres de lignes (médiane et 1er - 2eme quartiles)	2 (1-3)
Types de greffes :	
Génoïdétique	41 (20,9%)
Syngénique	0 (0%)
Phénoïdétique	100 (51%)
Haploïdétique	25 (12,7%)
Mismatch	30 (15,3%)
Origine de la greffe :	
Périphérique	120 (61,2%)
Médullaire	76 (38,8%)
Sang de cordon ombilical	0 (0%)

Tableau 3 : Description de la population étudiée

Concernant notre critère de jugement principal, parmi les 196 patients allogreffés, 89 ont présenté une éruption cutanée dans l'année suivant la greffe de cellules souches hématopoïétiques, soit 45%. La répartition des éruptions selon le type de greffe est reprise dans le *Tableau 4*.

	Origine des cellules souches	Nombres de patients ayant présenté une éruption cutanée / nombre de patients greffés
Tout type de greffe		89/196
Phénoïdétique	Médullaire	14/30 (47%)
	Périphérique	30/70 (42%)
Génoïdétique	Médullaire	9/25 (36%)
	Périphérique	8/16 (50%)
Avec au moins 1 mismatch	Médullaire	4/8 (50%)
	Périphérique	11/22 (50%)
Haploïdétique	Médullaire	6/13 (46%)
	Périphérique	7/12 (58%)

Tableau 4 : Nombre de patients ayant présenté une éruption selon le type de greffe

La durée médiane entre la greffe et l'apparition de l'éruption cutanée était de 32 (19-308) jours.

Cliniquement, les principaux signes cliniques dermatologiques étaient un érythème chez 72 patients (96%), des papules chez 20 patients (32.2%) et un œdème chez 8 patients (13.6%) (*Fig. 8*).

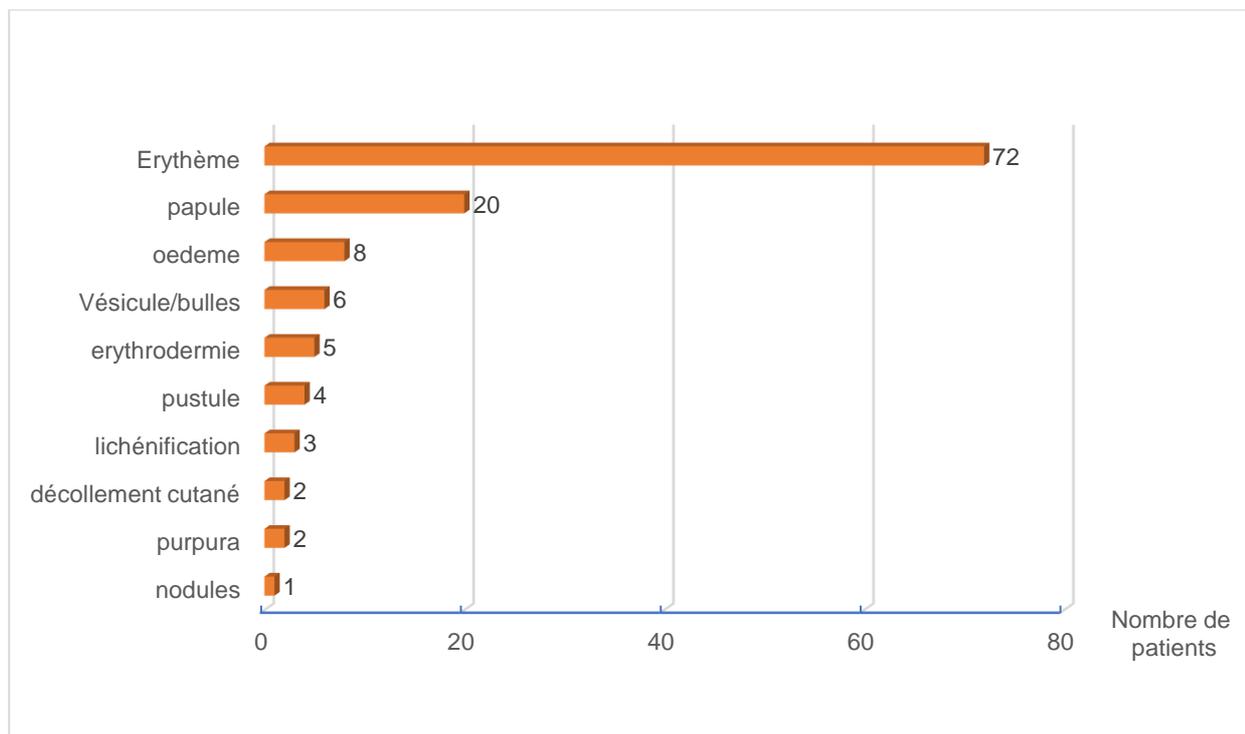


Fig. 8 : Signes séméiologiques dermatologiques des patients ayant présenté une éruption cutanée.

Une atteinte de la muqueuse était présente :

- chez 9 patients au niveau buccal (11.5%),
- chez 2 patients au niveau génital (2.2%)
- chez 2 patients au niveau anal (2.2%).

Une hyperthermie étaient retrouvées de manière concomitante chez 12 patients (13.4%).

Concernant les signes fonctionnels, 10 patients avaient une atteinte prurigineuse (11.2%) et 2 une sensation de brûlure (2.2%).

Les atteintes extra-cutanées la plus souvent associées à l'éruption étaient :

- une atteinte digestive chez 18 patients (20,2%),
- une atteinte rénale chez 7 patients (7.8%),
- une atteinte hépatique chez 6 patients (6.7%).

Lors de l'éruption, la recherche d'une origine virale était réalisée chez 73 patients et 29 patients présentaient une PCR virale au moins positive (39.7% chez les patients testés).

La PCR EBV était faite chez 69 patients, la PCR CMV chez 71 patients, la PCR HHV6 pour 70 patients, la PCR parvovirus B19 pour 9 patients et la PCR HHV7-HHV8 chez 4 patients.

La PCR EBV était alors positive chez 10 patients (14.5% des patients testés), la PCR CMV était positive chez 9 patients (12.7% des patients testés), la PCR HHV6 était positive chez 14 patients (20% des patients testés). Les PCR Parvovirus B19, HHV7 et HHV8 étaient toujours négative.

Une biopsie a été réalisée chez 11 patients (12.3%). Les indications étaient la recherche d'argument pour une GVH pour 8 patients (73%), d'argument pour une toxidermie pour 3 patients (27%), pour une origine infectieuse chez 3 patients (27%) ou d'une récurrence chez 2 patients (9%).

L'analyse histopathologique a permis d'orienter vers un diagnostic unique plus probable dans 7 cas (64%) mais sans pouvoir éliminer de manière définitive les autres diagnostics.

Les signes histologiques principalement retrouvés sont la spongiose (82%), l'atteinte dermique (73%), la nécrose kératinocytaire (73%) et l'orthokératose (7%). (Fig. 9) Dans 3 cas (27%), l'analyse histopathologique a permis de redresser le diagnostic vers une étiologie non évoquée initialement.

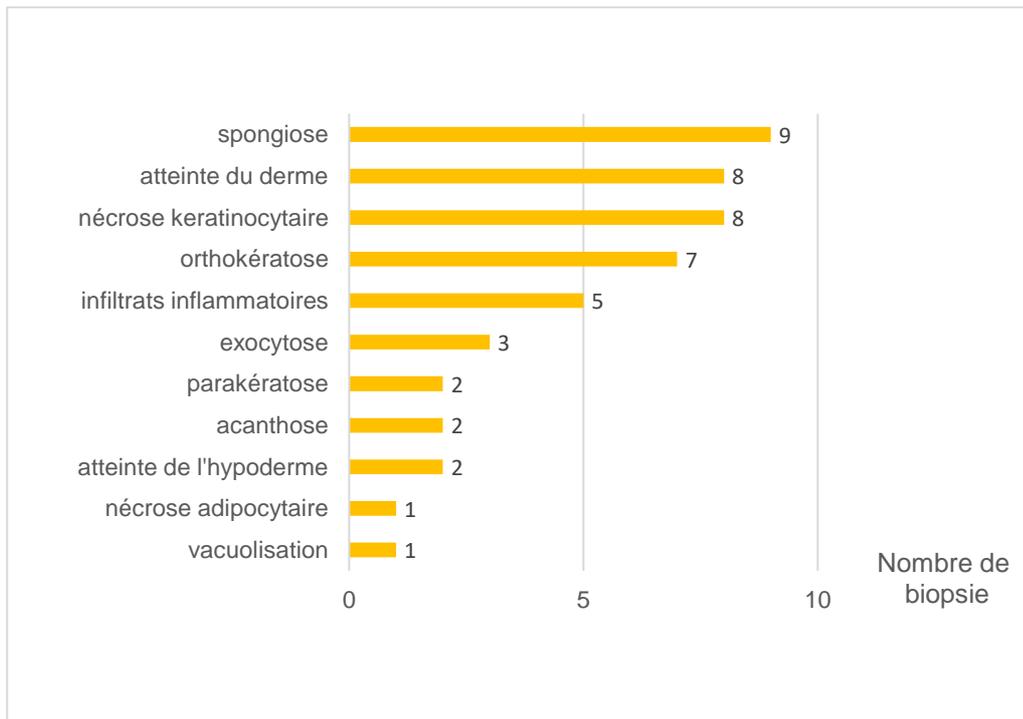


Fig. 9 : Signes histologiques des patients ayant bénéficié d'une biopsie suite à leur éruption cutanée.

Concernant les 89 patients qui présentaient une éruption cutanée, les diagnostics finaux (Fig. 10) étaient posés dans 65 cas par les hématologues (73%) et dans 24 cas, de manière collégiale entre les hématologues et les dermatologues (27%), dans la limite des données disponibles liées au recueil rétrospectif. Les diagnostics retenus étaient :

- Pour 70 patients, une GVH aigüe (79%)

- Pour 6 patients, une toxicité à la chimiothérapie (7%)
- Pour 2 patients, une origine infectieuse (2%)
- Pour 4 patients, une GVH chronique (4%)
- Pour 1 patient, un DRESS syndrome (1%)
- Pour les 6 autres patients, un autre diagnostic était retenu (7%), dont une rosacée, un érythème noueux, un eczéma, un érythème palmo-plantaire, une dermite des chaufferettes et une urticaire.

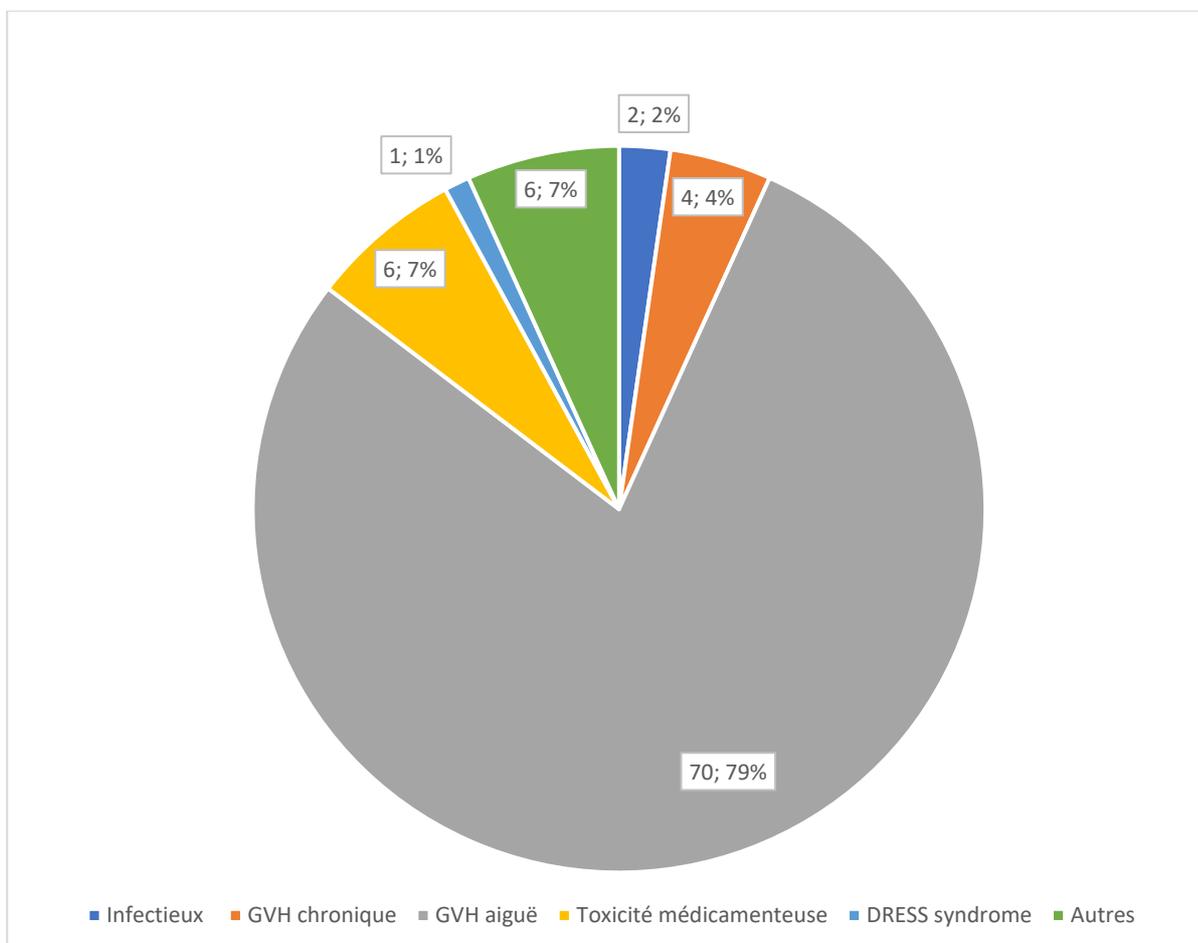


Fig. 10 : Répartition des diagnostics finalement retenus suite aux éruptions cutanées.

Les différents diagnostics retenus sont les types de greffe sont illustrés dans la Figure 11.



Fig. 11 : Diagnostic finalement retenus selon le type de greffe

De manière générale et quel que soit le diagnostic retenu, la prise en charge a consisté en :

- Une surveillance seule chez 11 patients (12.8%),
- La mise en route d'émollients chez 8 patients (9.1%),
- Des dermocorticoïdes chez 45 patients (52.3%),
- Une corticothérapie systémique chez 51 patients (58.6%),
- La mise en route ou la majoration de la posologie d'un immunosuppresseur chez 12 patients (13.9%),
- L'arrêt d'un traitement chez 2 patients (2.3%),
- La mise en route d'un anti-infectieux chez 1 patient (1.1%)
- Une autre thérapeutique chez 8 patients (9.3%).

Néanmoins, le traitement proposé a été différents selon les différents diagnostics retenus. Ainsi les patients avec une éruption d'origine infectieuse ont bénéficié soit d'une surveillance (n=1 ; 50%) soit de la mise en route d'un traitement anti-infectieux (n=1 ; 50%), les patients avec une GVH chronique de dermocorticoïdes (n=1 ; 20%), de corticoïdes systémiques (n=2 ; 40%) ou d'une majoration du traitement immunosuppresseurs (n=2 ; 40%), les GVH aiguës, de surveillance (n=5 ; 5%), d'émollients (n=3 ; 3%), de dermocorticoïdes (n=39 ; 37%), de corticoïdes systémiques (n=48 ; 46%) et de majoration du traitement immunosuppresseur (n=10 ; 9%), les DRESS syndromes, de l'arrêt du traitement et de la mise en route d'une corticothérapie systémique (n=1 ; 100%) et les toxicité à la chimiothérapie, de surveillance (n=1 ; 12%), d'émollients (n=2 ; 25%), de dermocorticoïdes (n=4 ; 50%) et d'arrêt de la chimiothérapie (n=1 ; 13%). (Fig. 12)

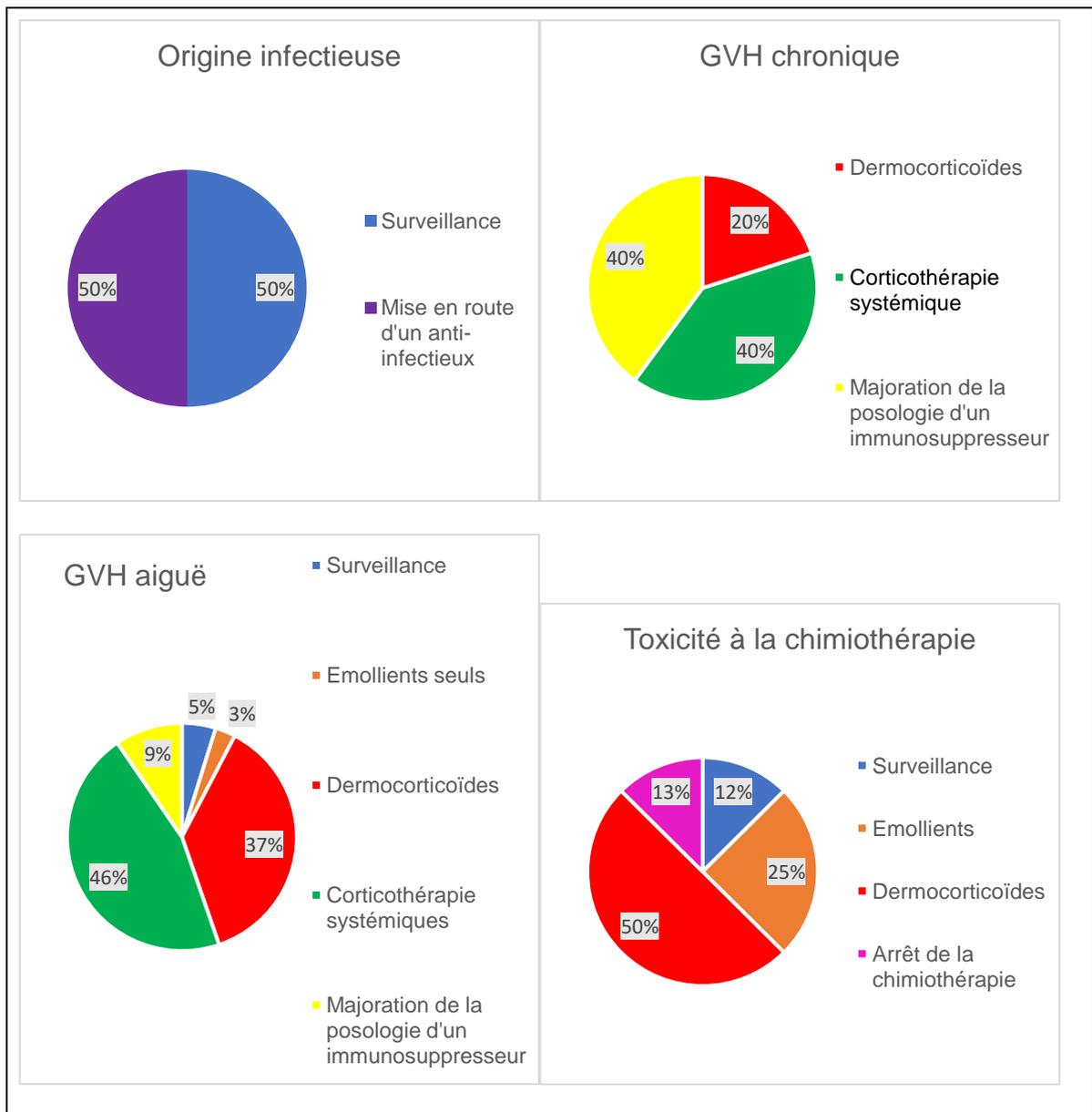


Fig. 12 : Traitements proposés en fonction du diagnostic retenu.

Un nouveau courrier de consultation ou d'hospitalisation était en moyenne réalisé à 85.3 jours. Il permettait de suivre l'évolution dermatologique (Tableau 5) :

- 66 patients (79.5%) avaient une résolution de l'éruption,
- 4 (4.9%) une aggravation,
- 7 (8.6%) une modification,

- 3 (3.7%) une stabilisation,
- 8 (9.6%) une amélioration.

Parmi l'ensemble des patients ayant présenté une éruption, 4 patients (4.8%) ont été transféré en réanimation (toutes causes confondues), 5 (6.0%) ont fait une rechute de leur hémopathie et 4 (4.8%) sont décédés (toutes causes confondues).

Évolution	Nombres de patients
Résolution de l'éruption	66 (79,5%)
Aggravation de l'éruption	4 (4,9%)
Modification de l'éruption	7 (8,6%)
Stabilisation de l'éruption	3 (3,7%)
Amélioration de l'éruption	8 (9,6%)
Transfert en réanimation (toutes causes confondues)	4 (4,8%)
Décès (toutes causes confondues)	4 (4,8%)
Rechute	5 (6,0%)

Tableau 5 : Devenir lors du premier courrier de réévaluation

L'évolution dans les différents sous-groupes est détaillée dans la *Fig. 13*. On note des modifications sémiologiques des éruptions cutanées avec 4 cas de GVH aiguë ayant présenté ensuite une GVH chronique et 2 cas de toxicité à la chimiothérapie ayant présenté secondairement une GVH aiguë.

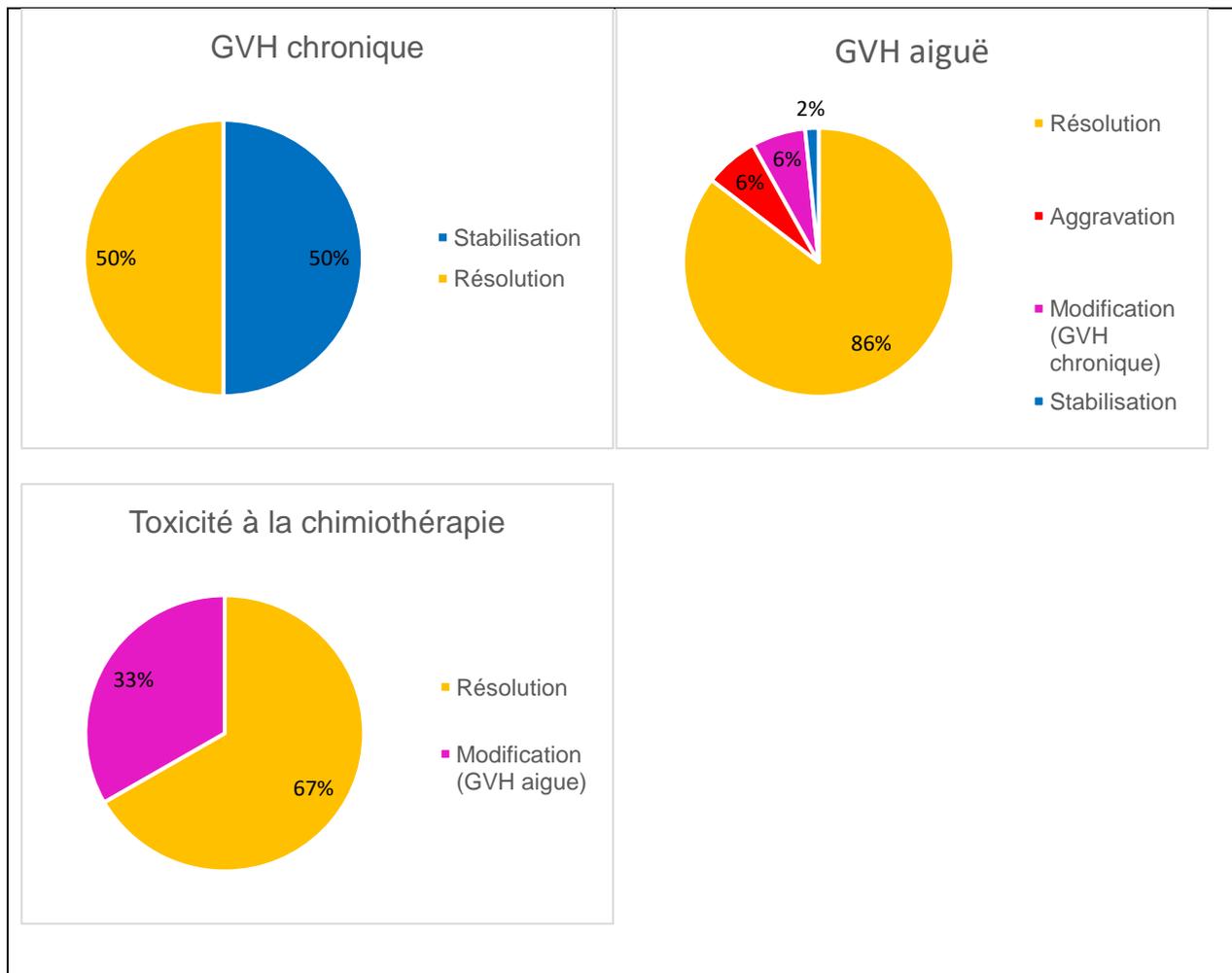


Fig. 13 : Évolution dermatologique lors du premier courrier de réévaluation.

A 1 an, chez les patients ayant présentés une éruption cutanée, sur le plan hématologique, il y avait 56 rémissions complètes (63.0%) et 21 décès (23.6%) alors que chez les patients sans éruption cutanée, il y avait 62 rémissions complètes (58.0%) et 28 décès (26.1%) (Tableau 6)

Évolution à 1 an	Chez les patients avec éruption cutanée	Chez les patients sans éruption cutanée
Rémission complète	56 (63.0%)	62 (58%)
Décès	21 (23.6%)	28 (26.1%)

Tableau 6 : Évolution de l'hémopathie à 1 an de la greffe de cellules souches hématopoïétiques

IV) DISCUSSION

Notre étude a inclus 196 patients, soit l'ensemble des patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques entre 2018 et 2019 dans le service adulte de Maladies du Sang du CHU de Lille.

Ils étaient principalement traités pour un syndrome myélodysplasique (20.9%).

La greffe était en majorité une greffe phénoïdétique (50.5%) et provenait du sang circulant périphérique (61.2%).

Concernant notre critère de jugement principal, 89 patients, soit 45%, ont présenté une éruption cutanée suite à la greffe de CSH, à 32 jours en moyenne après la greffe.

Il s'agissait de GVH aiguës (74.2%), de toxicité à la chimiothérapie (6.7%), d'infection (2.2%) de GVH chroniques (4.5%), de DRESS syndrome (1.1%).

Selon Cices *et al.* (9), chez 137 patients allogreffés de 2010 à 2011 aux États-Unis, 67% ont présenté une éruption cutanée dans les 180 jours après la greffe.

Dans cette étude, les principaux diagnostics étaient une GVH aiguë (45%), une toxidermie (8%), une folliculite (5%) et une GVH chronique (4%). Nous avons retrouvé plus de GVH aiguës (74.2%) en proportion, et moins de toxidermies.

La différence de fréquence avec notre étude peut être liée à la différence de protocole puisque cette étude est plus ancienne de 8 ans et n'est pas réalisée dans le même pays. Les recommandations ont donc pu varier et de nouveaux protocoles ont pu être mis en route avec moins d'effets indésirables.

D'ailleurs dans l'étude de Chanprapaph *et al.* (35), sur 121 éruptions cutanées dans les suites de greffe de cellules souches hématopoïétiques, 70 éruptions (58%) étaient diagnostiquées comme une GVH aiguë. Néanmoins, leur population de référence est une population pédiatrique et est donc différente de la nôtre. De plus, il n'y avait pas de critères de délai par rapport à la greffe, alors que dans notre étude, nous ne reprenons que les éruptions au cours de la première année suivant la greffe.

Il n'y a que 1.1% de toxidermies dans notre étude. Devant le nombre important de traitements mis en route et d'après les données retrouvées dans l'étude de Cices *et al.* (8%) (9), le diagnostic de toxidermie semble peu fréquent et peut être sous-estimé. En effet, il s'agit d'un diagnostic difficile à établir, basé sur de multiples critères d'imputabilité. De plus, on note 6.7% de toxicité à la chimiothérapie. Ces deux diagnostics peuvent avoir une présentation clinique similaire et leur évolution à l'arrêt du traitement causal est favorable dans les deux situations. Néanmoins, le mécanisme n'est pas identique : les toxidermies sont secondaires à une réaction immuno-allergique alors que les toxicités à la chimiothérapie sont liées à l'effet cytotoxique des chimiothérapies qui s'accumulent dans les cellules de la peau et entraînent une réaction inflammatoire. L'impact sur la prise en charge est donc différent puisque le diagnostic de toxidermie mène à une contre-indication du traitement inducteur, contrairement à la toxicité à la chimiothérapie. Il est donc important de différencier ces diagnostics. La biopsie pourrait apporter des arguments supplémentaires.

Nous avons également étudié le nombre d'éruption cutanée selon le type de greffe réalisé. Il semble que les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches

hématopoïétiques génoidentiques et d'origine médullaire présentent moins d'éruptions cutanées lors de la première année suivant la greffe (36%), contrairement aux patients greffés par des cellules souches hématopoïétiques haploidentiques et d'origine périphérique qui semblent présenter un risque majoré (58%). Cela pourrait s'expliquer par un risque majoré de l'activation du système immunitaire dans le cadre où il existe un système HLA différent, et cela d'autant plus si le nombre de mismatch est important (5).

Dans notre étude, les patients ont bénéficié d'un avis auprès d'un dermatologue dans 27% des cas, alors que dans l'étude de Cices *et al.* (9), les patients ayant présenté une éruption cutanée, ont bénéficié plus fréquemment d'une consultation auprès d'un dermatologue puisque 88% des patients ont vu un dermatologue pour la prise en charge de cette éruption. De plus, suite à l'expertise dermatologique, 70% des patients ont eu un ajustement du diagnostic et/ou le traitement. Dans notre étude, on note une bonne évolution de la symptomatologie lors du premier courrier de réévaluation (79.5% de résolution de l'éruption) pouvant indiquer la bonne prise en charge de l'éruption par les hématologues.

La recherche d'une réactivation virale était faite chez 73 patients et était positive chez 29 patients, soit 39.7%. Or, le diagnostic d'éruption secondaire à une infection n'a été retenu que dans 2.2% des cas. Cette étiologie a donc pu être sous-estimée. Il nous semble nécessaire de rechercher systématiquement une réactivation virale dans le cadre d'une éruption cutanée suite à une allogreffe.

Concernant la réalisation des biopsies, dans notre étude, 12.3% des patients ayant présenté une éruption cutanée la première année de greffe ont été biopsiés au niveau cutané, contre 48% dans l'étude de Cices *et al.* (9).

Devant la difficulté diagnostique, l'analyse histopathologique pourrait apporter des arguments pour l'orientation diagnostique.

Dans l'étude de Kohler *et al.* (34), lors d'une relecture rétrospective des lames de biopsies d'éruption cutanée, les anatomopathologistes ne peuvent faire la différence entre l'histologie d'une virose ou d'une toxidermie.

On peut émettre l'hypothèse que, devant l'absence de critères diagnostiques histologiques fiables et devant le risque parfois majoré de complications (saignement et infections) mais discutable des prélèvements dans cette population du fait de la pancytopenie, les biopsies ne seraient pas systématiquement réalisées.

Cependant, dans notre étude, les anatomopathologistes exprimaient une orientation diagnostique plus probable unique dans 64 % et qu'ils redressaient le diagnostic dans 27% des cas.

L'analyse histologique retrouvait principalement un pattern eczématiforme avec une spongiose dans 82% des cas biopsiés.

La biopsie devrait donc être plus souvent réalisée pour apporter un argument diagnostique supplémentaire, d'autant plus qu'il s'agit d'un geste peu risqué et peu invasif.

Dans notre étude, il ne semble pas avoir de différences concernant le taux de récurrence et le taux de mortalité entre les patients présentant une éruption cutanée et ceux n'en ayant pas présenté. Néanmoins dans l'étude de Chanprapaph *et al.* (35), il est montré que les

éruptions, particulièrement les GVH aiguës sont responsables d'une morbidité importante, avec une augmentation de la durée de séjour en hospitalisation de 43 [3–227] jours.

Une étude complémentaire prospective nous permettrait de confirmer ou non l'absence de risque majoré de mortalité et surtout les conséquences de cette éruption (durée de séjour, qualité de vie, traitement complémentaires).

Dans la littérature, il existe peu d'études récentes concernant les éruptions cutanées chez les patients allogreffés de CSH. De plus, aucune série française n'a été réalisée et publiée. Or l'évolution des thérapeutiques, des recommandations et donc des prises en charge est rapide et différente selon les pays. Dans ce contexte, nous rapportons une large cohorte de patients homogènes allogreffés dans un seul Service des Maladies du Sang où la prise en charge y est homogène.

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques sont des traitements nécessitant une expertise et ne sont réalisés qu'au CHU de Lille dans la région. Il n'y a donc pas d'effet centre et la population est donc représentative d'une population allogreffée.

Les points faibles de notre étude sont son caractère rétrospectif dont les données manquantes peuvent constituer une limite. Cependant, cela ne semble pas impacter notre critère de jugement principal puisque, dans les courriers des patients allogreffés, il existe toujours un paragraphe concernant les complications cutanées et notamment les signes de GVH. Concernant nos critères de jugement secondaires, les informations concernant la description clinique, les thérapeutiques réalisées et l'évolution n'étaient pas

systématiquement disponibles. Nous n'avons donc pas pu faire l'analyse des signes sémiologiques et des facteurs associés.

Afin d'améliorer la prise en charge et d'apporter une aide diagnostique et thérapeutique aux praticiens face à une éruption cutanée chez un patient greffé de cellules souches hématopoïétiques, une étude prospective est en cours avec un recueil précis de l'anamnèse (délai entre la greffe et le début de la symptomatologie, enquête médicamenteuse, signes associés), de la clinique (signes sémiologiques dermatologiques, topographie, atteinte muqueuse), de la biologie (hématologie, biochimie et virologie), de l'histopathologie (biopsie plus systématique), de l'évolution dermatologique et hématologique et des thérapeutiques mis en route.

V) CONCLUSION

L'éruption cutanée est donc un problème fréquent chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre d'hémopathie. Leur diagnostic est difficile et leur tableaux cliniques, biologiques et histologiques sont atypiques puisque qu'ils présentent des troubles de l'immunité, liée à l'hémopathie elle-même, mais également aux immunosuppresseurs.

Cette étude a donc permis de mettre en évidence la fréquence importante d'éruption cutanée chez les patients greffés de cellules souches justifiant la prise en charge pluridisciplinaire de ces patients fragiles et pour lesquels l'expertise dermatologique et hématologique conjointe est nécessaire.

VI) REFERENCES

1. Hermange M.T. et al. Le sang de cordon : collecter pour chercher, soigner et guérir. Commission des affaires sociales du Sénat. Rapport d'information n° 79, 2008,103 p.
2. Bryder D, Rossi DJ, Weissman IL. Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell. *Am J Pathol* 169: 338–346, 2006
3. Barriga F, Ramírez P, Wietstruck A, Rojas N. Hematopoietic stem cell transplantation: clinical use and perspectives. *Biological Research*. 2012;45:307-16.
4. Pasquini MC, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transpl*. 2010;87-105
5. Petersdorf EW. Optimal HLA matching in hematopoietic cell transplantation. *Current Opinion in Immunology*. 2008;20:588-93.
6. Hequet O. Les différentes modalités de prélèvement des cellules souches hématopoïétiques. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2011;18:230-4.
7. Zulu S, Kenyon M. Principles of Conditioning Therapy and Cell Infusion. Kenyon M, Babic A, editors. *The European blood and marrow transplantation textbook for nurses: under the auspices of EBMT*. Springer ;2018.
8. Wang CX, Anadkat MJ, Musiek AC. Dermatologic conditions of the early post-transplant period in hematopoietic stem cell transplant recipients. *American journal of clinical dermatology*. 2019;20:55-73.
9. Cices AD, Carneiro C, Majewski S, Tran G, Champlain A, West DP, et al. Differentiating skin rash after stem cell transplantation: graft versus host disease, cutaneous reactions to drugs and viral exanthema. *Current Dermatology Reports*. 2016;5:12–17.

10. Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transpl.* 2015;50:469–75.
11. Akasheh M, Eastwood D, Vesole DH . Engraftment syndrome after autologous hematopoietic stem cell transplant supported by granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 113–116.
12. Oyama Y, Cohen B, Traynor A, Brush M, Rodriguez J, Burt RK. Engraftment syndrome: a common cause for rash and fever following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *Bone Marrow Transpl.* 2002;29:81–5
13. Horn TD, Redd JV, Karp JE, Beschorner WE, Burke PJ, Hood AF. Cutaneous eruptions of lymphocyte recovery. *Arch Dermatol.* 1989;125:1512–7
14. Kim DH, Sohn SK, Kim JG, Suh JS, Lee KS, Lee KB. Clinical impact of hyperacute graft-versus-host disease on results of allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2004;33:1025–30
15. Shiohara J, Takata M, Shiohara M, Ito T, Ishida F. Hyperacute graft-versus-host disease: histological assessment of skin biopsy specimens from 19 cases. *Clin Exp Derma-tol.*2012;37:335–40
16. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2012;18:1150–63.
17. Sun Y, Tawara I, Toubai T, Reddy P. Pathophysiology of acute graft-versus-host disease: recent advances. *Transl Res.* 2007;150:197–214
18. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum FR, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood.* 1990;76:1464-72

19. Saurat JH. Cutaneous Manifestations of Graft-Versus-Host Disease. *Int J Dermatol.* 1981;20:249-56
20. Cynthia X. Wang, Milan, Anadkat, Amy C, Musiek. Dermatologic Conditions of the Early Post-Transplant Period in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20:55-73
21. Hymes SR, Turner ML, Champlin RE, Couriel DR. Cutaneous manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2006;12:1101–1113
22. Bologna JL, Cooper DL, Glusac EJ. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:524–9
23. Wright LG. Maculopapular skin rashes associated with high-dose chemotherapy: prevalence and risk factors. *Oncol Nurs Forum.* 2006;33:1095-103
24. Payne AS, James WD, Weiss RB. Dermatologic toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol.* 2006;33:86-97
25. Lin R, Liu Q. Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol.* 2013 17;6:94
26. Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol.* 2003;24:376-9
27. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol.* 2001;137:765-70
28. Mays SR, Kunishige JH, Truong E, Kontoyiannis DP, Hymes SR. Approach to the morbilliform eruption in the hematopoietic transplant patient. *Semin Cutan Med Surg.* 2007 ;26:155-62

29. Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine*. 2014;81:15-21
30. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Pathogenesis, Genetic Background, Clinical Variants and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2016 ;17:1214
31. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int*. 2006;55:9-16
32. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Causality assessment in pharmacovigilance: The French method and its successive updates. *Therapies*. 2016;71:179-86
33. Nigen S, Knowles SR, Shear NH. Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2003;2:278–299
34. Kohler S, Hendrickson MR, Chao NJ, Smoller BR. Value of skin biopsies in assessing prognosis and progression of acute graft-versus-host disease. *The American journal of surgical pathology*. 1997;21:988–996
35. Chanprapaph K, Leerunyakul K, Niparuck P, Rutnin S. A clinical and histological comparison between acute cutaneous graft-versus-host disease and other maculopapular eruptions following hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective cohort. *Int J Dermatol*. 2020
36. Behera SK, Das S, Xavier AS, Selvarajan S. DRESS syndrome: a detailed insight. *Hosp Pract (1995)*. 2018;46:152-62.

AUTEUR : NOM : DAMBRICOURT

Prénom : Valentine

Date de soutenance : 27/11/2020

Titre de la thèse : Eruption cutanée chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : DES de Dermatologie et Vénérologie

Mots-clés : Eruption cutanée, GVH, cellules souches hématopoïétiques

RESUME :

Introduction : Les éruptions cutanées dans les suites de greffes de cellules hématopoïétiques sont fréquentes avec une morbidité et/ou mortalité importante. La prise en charge et le diagnostic sont difficiles devant une sémiologie est souvent atypique et une biologie biaisée par l'immunodépression. Le diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments Notre objectif est donc de proposer une description anamnestique, clinique, biologique et histologique des éruptions cutanées chez les patients allogreffés afin d'apporter une aide à la prise en charge.

Matériels et Méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive monocentrique rétrospective dans le service de Maladies du Sang du CHU de Lille. Nous avons inclus l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une allogreffe entre le 1er janvier 2018 et le 31 décembre 2019 et nous avons étudié leur dossier pendant 1 an suite à leur greffe grâce aux courriers médicaux.

Résultats : Nous avons inclus 196 patients allogreffés et 89 (45.4%) ont présenté une éruption cutanée durant la première année suite à la greffe. Parmi les patients ayant présenté une éruption cutanée, on retrouvait 74.2% de GVH aiguë. Le traitement reposait principalement sur la corticothérapie systémique (58%) ou sur les dermocorticoïdes (52%). L'évolution était généralement favorable sur le plan dermatologique (79.5% de résolution). Un avis dermatologique était sollicité dans 27% des cas et une biopsie était réalisé dans 12.3% des cas.

Conclusion : Notre étude a permis de montrer la fréquence importante d'éruption cutanée chez les patients greffés de cellules souches justifiant la prise en charge pluridisciplinaire de ces patients fragiles et pour lesquels l'expertise dermatologique et hématologiques conjointes est nécessaire.

Composition du Jury :

Président : **Professeur Delphine STAUMONT-SALLE**

Assesseurs : **Professeur Laurent MORTIER**
Docteur Leonardo MAGRO

Directeur de thèse : **Docteur Frédéric DEZOTEUX**

Contact de l'auteur : **valentine.dambricourt@hotmail.fr**

