

ABREVIATIONS

Liste des abréviations

ALK	: Anaplasique lymphoma kinase
BOM	: Biopsie ostéomédulaire
CD	: Clusters od differenciation
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CLA	: Cutaneous lymphocyte antigen
CTCL	: Cutaneous T cell lymphoma
EBV	: Epstein barr virus
EORTC	: European Organisation for Reaserch and Treatment of Cancer
Fig	: Figure
HTLV-1	: Human T-cell leukemia virus 1
Ig	: Immunoglobuline
ISCL	: International society of cutaneous lymphoma
LCBP	: Lymphome cutané B primitif
LCPCF	: Lymphome cutané primitif centrofolliculaire
LCPBGC	: Lymphome cutané primitif B à grandes cellules
LCTP	: Lymphome cutané T primitif
LDH	: Lacticodéshydrogénase
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique
LMNH	: Lymphome malin non hodgkinien
MALT	: Mucosa associated lymphoid tissue
MF	: Mycosis fongoïde
MUM1	: Multiple myeloma
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PCR	: Polymerase chain reaction
REAL	: Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm
SALT	: Skin associated lymphoid tissue
SS	: Syndrome de sézary
TCR	: T cell receptor
TDM	: Tomodensitométrie
TIA-1	: T cell intracellular antigen 1
VIH	: Virus d'immunodéficience humaine
WHO	: World health organisation



PLAN

INTRODUCTION.....	1
MATERIEL ET METHODE.....	3
RESULTATS.....	8
I-Epidémiologie.....	9
II-Clinique.....	11
III-Etude anatomopathologique.....	14
IV-Frottis sanguin.....	19
V-Diagnostic différentiel.....	19
VI-Bilan d'extension.....	20
VII-Stadification.....	22
DISCUSSION.....	23
I-Historique.....	24
II-Rappel histologique de la peau.....	25
III-Epidémiologie.....	31
1-Fréquence.....	31
2-Le sexe.....	32
3-L'âge.....	32
4-La race.....	32
IV-Pathogénie.....	33
1- Bases immunologiques des lymphomes malin non hodgkiniens.....	33
2- Bases moléculaires des lymphomes malin non hodgkiniens.....	36
3- Physiologie du système immunitaire cutané.....	37
4-Facteurs étiologiques.....	41
5-Lésions précurseurs.....	46
V-Moyens diagnostiques.....	47
1-Clinique.....	47
2-Paraclinique.....	48

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

VI-Classification.....	52
VII-Etude anatomo-clinique.....	58
1-Lymphomes cutanés T primitifs.....	58
1-1 Mycosis fongoïde.....	58
1-2 Variantes du mycosis fongoïde.....	70
a-Mycosis fongoïde Folliculotrope.....	70
b-Lymphome pagétoïde.....	74
c-Chalazodermie granulomateuse.....	76
1-3 Syndrome de Sézary.....	79
1-4 Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte.....	83
1-5 Lymphoproliférations cutanées CD30+.....	86
a-Lymphome anaplasique à grandes cellules.....	86
b-Papulose lymphomatoïde.....	89
1-6 Lymphome T sous-cutané (α/β) de type panniculite.....	93
1-7 Lymphome T/NK extranodal, de type nasal.....	96
1-8 Entités provisoires (lymphome T cutanés périphériques).....	99
a-Lymphome cutané agressif épidermotrope CD8+.....	99
b-Lymphomes cutanés γ/δ	102
c-Lymphome pléiomorphe à cellules petites et moyennes CD4+.....	104
2-Tumeur à cellules pasmocytoides dendritiques blastiques.....	106
3-Lymphomes cutanés B	109
3-1 Lymphome cutané centro-folliculaire.....	109
3-2 Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur.....	113
3-3 Lymphome cutané de la zone marginale	116
3-4 Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire.....	119
3-5 Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres.....	121
VIII-Bilan d'extension.....	123

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

1–Clinique.....	123
2–Paraclinique.....	123
IX–Stadification.....	126
X–Pronostic.....	130
XI–Lymphomes cutanés et cancers associés.....	135
XII–Conduite à tenir.....	137
CONCLUSION.....	142
ANNEXES.....	144
RESUMES.....	149
BIBLIOGRAPHIE.....	153



INTRODUCTION

Rapport d'expertise

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

Les lymphomes cutanés primitifs correspondent, selon la classification de la WHO-EORTC publiée en 2005, à des lymphomes T ou B localisés au niveau de la peau sans atteinte extra-cutanée évidente au moment du diagnostic [1].

Leur incidence est estimée à 1/100000 par an.

Ils représentent, par ordre de fréquence, le deuxième site de lymphomes extra-ganglionnaires, après les lymphomes digestifs.

Les lymphomes cutanés diffèrent de leurs équivalents ganglionnaires [2]:

- Ce sont des lymphomes certes rares, mais leur incidence est en constante augmentation
- Leur pathogénie reste encore non élucidée malgré la fréquence des études et des nombreux travaux réalisés.
- Les lymphomes cutanés se présentent avec des aspects cliniques, histologiques et moléculaires distincts.
- Leur diagnostic repose principalement sur la confrontation anatomo-clinique.
- Ces lymphomes posent beaucoup de problèmes de diagnostic différentiel
- Leur hétérogénéité clinique, anatomopathologique et surtout évolutive, implique que leur prise en charge thérapeutique n'est pas encore codifiée.

Le but de notre étude est de déterminer le profil anatomopathologique des lymphomes cutanés primitifs pris en charge dans le service d'anatomie pathologique et mettre le point sur les problèmes de diagnostic différentiel qu'ils posent avec une revue de la littérature.

*MATERIEL
ET
MÉTHODE*

I. TYPE DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech. Cette étude a porté sur une période de 8 ans allant de novembre 2002 à novembre 2009.

II. MODALITES DE RECRUTEMENT :

Durant cette période de 8 ans, 20 patients présentant un lymphome cutané primitif ont été pris en charge au service d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech.

Ces patients étaient bilançés au :

- ◆ Service de dermatologie du CHU Med IV de Marrakech
- ◆ service d'hématologie du CHU Med IV de Marrakech
- ◆ et au niveau du secteur privé à Marrakech.

L'étude anatomopathologique a été réalisée en totalité ou en partie au niveau du service d'anatomie pathologique du CHU Med VI de Marrakech.

III. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :

L'étude intéressait tous les patients atteints de lymphomes cutanés primitifs. Un seul critère d'exclusion était établi : Les lymphomes cutanés secondaires. Ils ne font pas l'objet de notre travail.

IV. RECUIEL DES DONNEES :

Les différentes données étaient recueillies au niveau du :

- Service d'anatomie pathologique du CHU Med VI de Marrakech: Registres et comptes rendus anatomopathologiques.
-

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomo-pathologiques

- Service de dermatologie du CHU Med VI de Marrakech : Dossiers d'hospitalisation des patients.
- Service d'hématologie CHU Med VI de Marrakech : Dossiers des patients.

Les différents paramètres étudiés étaient notés sur des fiches d'exploitation (annexe 1) selon les rubriques suivantes :

- L'identité: l'âge, le sexe, race, la profession
- Les antécédents: personnels et familiaux
- La clinique: le motif de consultation, l'histoire de la maladie, l'examen clinique
- L'étude anatomo-pathologique:
 - ◆ Les biopsies cutanées étaient fixées au formol et étaient incluses en paraffine.
 - ◆ Une coloration par l'hématoxyline éosine était réalisée de façon systématique, le bleu alcian à la recherche de dépôts mucoïdes était réalisé en fonction des cas.
 - ◆ Nous avons adopté la classification WHO-EORTC publiée en 2005 pour les lymphomes cutanés primitifs [1].
 - ◆ Les critères histologiques étudiés portaient sur:
 - La topographie de l'infiltrat
 - Son architecture, sa densité
 - L'épidermotropisme
 - L'état de l'épiderme
 - L'état des annexes
 - La présence ou non de mucinose folliculaire
 - L'état de la paroi vasculaire.
 - Les critères cytologiques comportaient la taille cellulaire, l'aspect du noyau et du cytoplasme et les mitoses.
 - ◆ Le choix des anticorps étudiés était guidé par l'aspect anatomo-pathologique. Une étude immunohistochimique était réalisée par des anticorps marquant

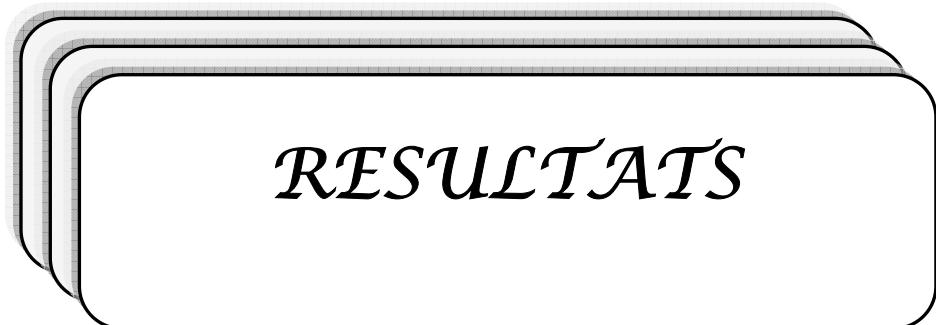
les lymphocytes B (anti-CD20, anti-79a), les lymphocytes T (anti-CD3, anti-CD4) et les antigènes d'activation (anti-CD30). D'autres anticorps étaient utilisés pour différencier certains lymphomes malins non hodgkiniens d'un carcinome (anti-cytokératine, anti-EMA) et d'un mélanome (anti-HMB45). Le Ki67 a été réalisé dans les infiltrats cutanés denses.

- L'étude cytopathologique: celle-ci était réalisée par l'intermédiaire du frottis sanguin à la recherche de cellules de sézary pour poser le diagnostic d'un syndrome de sézary.
- Le bilan d'extension: Il comprenait en fonction de la clinique et du type histologique:
 - ◆ Un bilan biologique:
 - NFS
 - LDH
 - Bilan hépatique
 - Bilan rénal
 - Électrophorèse des protéines plasmatiques.
 - ◆ Un frottis sanguin à la recherche d'un envahissement sanguin par les cellules de Sézary en cas de mycosis fongoïde érythrodermique.
 - ◆ Un bilan radiologique: une radiographie thoracique, une échographie abdominale et une TDM thoraco-abdominale.
 - ◆ L'étude anatomopathologique a consisté en :
 - – Une biopsie ganglionnaire si adénopathie cliniquement suspecte.
 - – Une biopsie ostéo-médullaire était indiquée dans les lymphomes T cutanés étendus et aux stades avancés ainsi que dans les lymphomes B
- La stadification: celle-ci était réalisée selon la classification TNM des lymphomes cutanés T épidermotropes (OMS 2006).

Les données thérapeutiques et évolutives sont exclues de cette étude et feront l'objet d'un autre travail de thèse qui est pris en charge par nos confrères dermatologues.

V. CONSIDERATIONS ETHIQUES :

En ce qui concerne les considérations éthiques, le recueil des données était effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.



RESULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE :

1- Fréquence :

Notre étude a colligé 20 patients atteints de lymphomes cutanés primitifs.

Ces cas ont été étudiés sur une période de 8 ans allant de novembre 2002 à novembre 2009 correspondant à un taux annuel moyen de 2,5 cas/an

Le nombre de cas diagnostiqués dans les 4 dernières années constituait 70 % de l'ensemble des cas colligés dans notre série (figure 1).

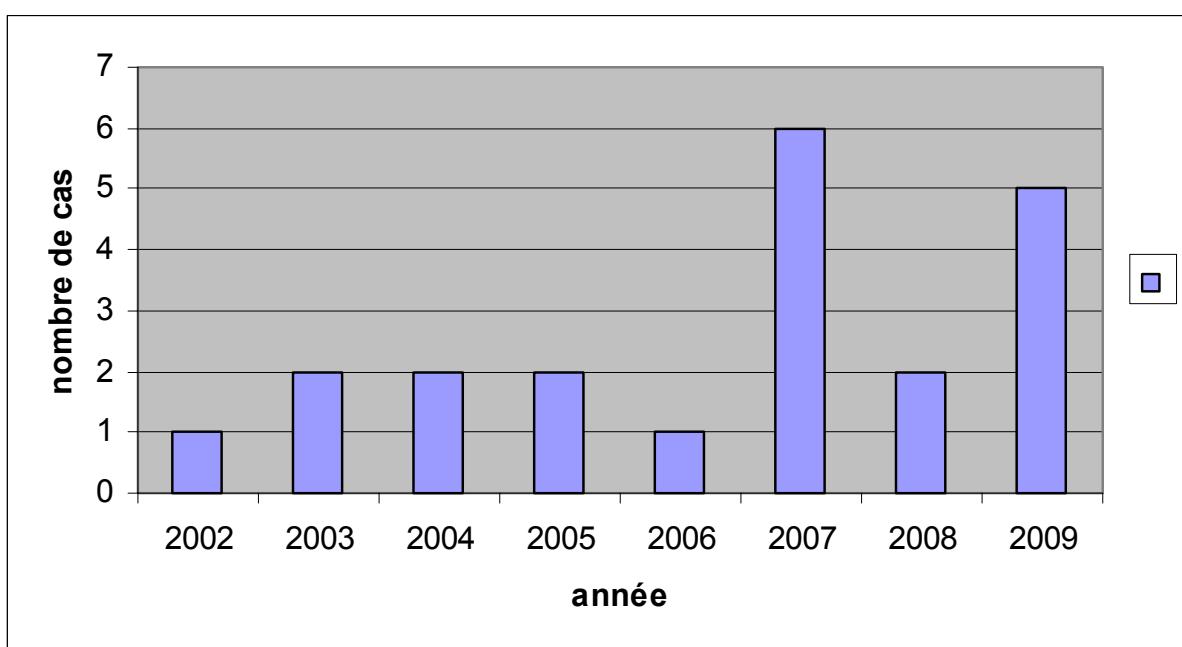


Figure 1: Répartition annuelle des lymphomes cutanés primitifs

2- Répartition selon l'âge

L'âge moyen de nos patients était de 57,67 ans avec des extrêmes allant de 22 à 85 ans.

La moyenne d'âge chez les hommes était de 63,06 ans. Chez les femmes, elle était de 45,66 ans.

La moyenne d'âge en fonction de chaque type anatomo-clinique figure dans le tableau 1.

Tableau 1: Répartition des lymphomes cutanés en fonction de l'âge et du type anatomo-pathologique

Type	Nombre de cas	Age moyen	Âges extrêmes
Lymphomes T	14	58,92	22-85
Mycosis fongoïde	11	58,63	22-85
Syndrome de sézary	2	70	65-75
Lymphome T anaplasique à grandes cellules CD30+	1	40	-
Lymphomes B	6	56,42	40-75
Lymphome diffus à grandes cellules B	6	56,42	40-75

3- Répartition selon le sexe :

Parmi nos 20 patients, 14 étaient de sexe masculin soit 70 % et 6 étaient de sexe féminin soit 30 % (voir figure 2). La répartition des lymphomes cutanés en fonction du sexe et du type anatomo-pathologique figure dans le tableau 2.

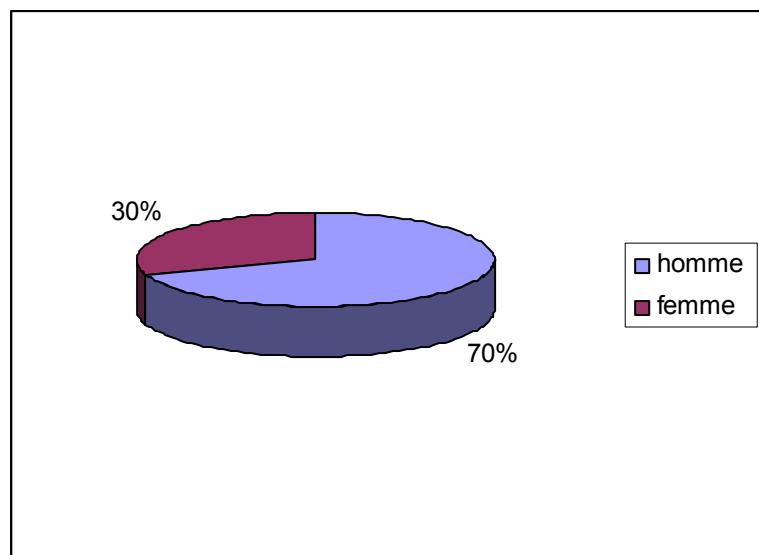


Figure 2: Répartition des lymphomes cutanés en fonction du sexe.

Tableau 2: Répartition des lymphomes cutanés en fonction du sexe et du type anatomo-pathologique

Type	Nombre de cas	Sexe masculin	Sexe féminin
Lymphomes T	14	10	4
Mycosis fongoïde	11	7	4
Syndrome de sézary	2	2	0
Lymphome T anaplasique à grandes cellules CD30+	1	1	0
Lymphomes B	6	4	2
Lymphome diffus à grandes cellules B	6	4	2

II. CLINIQUE :

1- Antécédents des patients:

- Le tabagisme a été retrouvé dans 20 % des cas.
- Un antécédent personnel de cancer a été noté dans un cas: il s'agissait de liposarcome de la jambe pour lequel le patient a bénéficié d'un traitement chirurgical suivi d'une chimiothérapie.
- Il n'a pas été noté d'autres antécédents notamment pas de prise médicamenteuse ni d'exposition professionnelle.

2- Délai de la consultation:

- Le délai moyen de consultation était de 18,94 mois
- Les extrêmes se situaient entre 2 mois et 70 mois

3- Motifs de consultation:

– Les motifs de consultation ont été répartis comme suite (tableau 3 et figure 3).

Tableau 3: répartition des cas selon les signes révélateurs

Motif de consultation	Nombre de cas	Pourcentage
Nodules	8	40 %
Plaques	5	25 %
Prurit	4	20 %
Erythrodermie	3	15 %

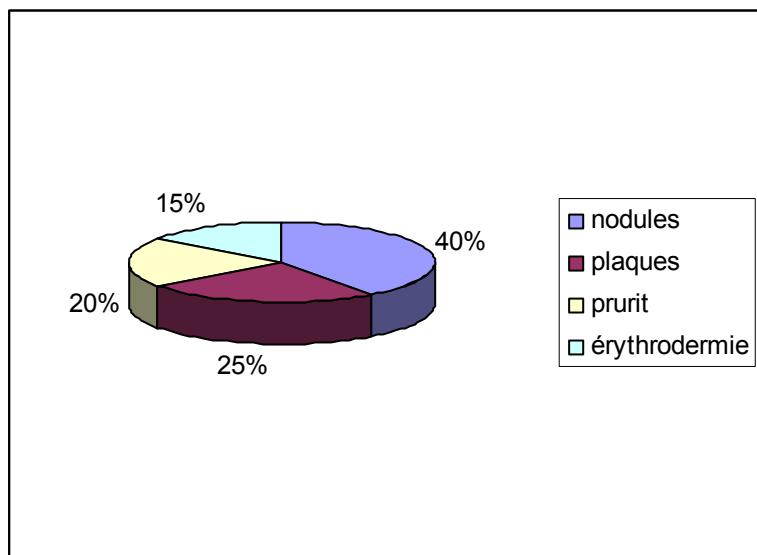


Figure 3: répartition des cas selon les signes révélateurs

– Les nodules cutanés constituaient le motif de consultation le plus fréquent.

4- L'examen clinique:

4-1 L'examen dermatologique:

– L'examen a retrouvé, en fonction du type anatomo-clinique, les anomalies détaillées dans le tableau 4.

Tableau 4: Répartition des signes cliniques en fonction des types anatomopathologiques des lymphomes cutanés

Observation	Age	Sexe	Clinique		Diagnostic
			Signes cliniques	Siège	
N°1	70	M	-Plaques, nodules, érythrodermie -Adénopathies	-Généralisées -Axillaires et inguinales	Mycosis fongoïde érythrodermique
N°2	50	F	-Papules, plaques	-Membres supérieurs	Mycosis fongoïde
N°3	85	M	-Plaques, nodules, érythrodermie	-Généralisées	Mycosis fongoïde érythrodermique
N°4	83	M	-Plaques	-Dos	Mycosis fongoïde
N°5	40	M	-Papules, pustules, plaques	-Généralisées	Mycosis fongoïde transformé
N°6	64	M	-Papules, pustules, nodules	-Généralisées	Mycosis fongoïde
N°7	70	F	-Plaques, nodules, érythrodermie -Adénopathies	-Généralisées -Inguinales	Mycosis fongoïde érythrodermique
N°8	35	F	-Plaques -Adénopathies	-Généralisées -Axillaires et inguinales	Mycosis fongoïde
N°9	22	F	-Plaques	-Membres supérieurs	Mycosis fongoïde
N°10	63	M	-Plaques	-Généralisées	Mycosis fongoïde
N°11	63	M	-Pustules, plaques, nodules -Adénopathies	-Généralisées -Inguinales	Mycosis fongoïde
N°12	75	M	-Erythrodermie -Adénopathies	-Généralisées Axillaires et inguinales	Syndrome de Sézary
N°13	65	M	- Erythrodermie, nodules - Adénopathies	-Généralisées -Axillaires et inguinales	Syndrome de Sézary
N°14	40	M	-Papules, nodules -Adénopathies	-Membre inférieur droit -Inguinales droites	Lymphome T anaplasique à grandes cellules CD30+
N°15	40	M	-Papules	-Dos	Lymphome B diffus à grandes cellules
N°16	65	M	-Nodule unique	-Scalpe	Lymphome B diffus à grandes cellules
N°17	50	F	-Papules -Adénopathie	-Tronc -Axillaire	Lymphome B diffus à grandes cellules
N°18	47	F	-Nodules -Adénopathie	-Visage et scalpe -Cervicale	Lymphome B diffus à grandes cellules
N°19	58	M	-Nodules	-Dos	Lymphome B diffus à grandes cellules
N°20	75	M	-Nodule unique	-Scalpe	Lymphome B sarcomatoïde

III. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE:

Les études histopathologique et immunohistochimique ont conclu aux types anatomopathologiques suivants (figure 4):

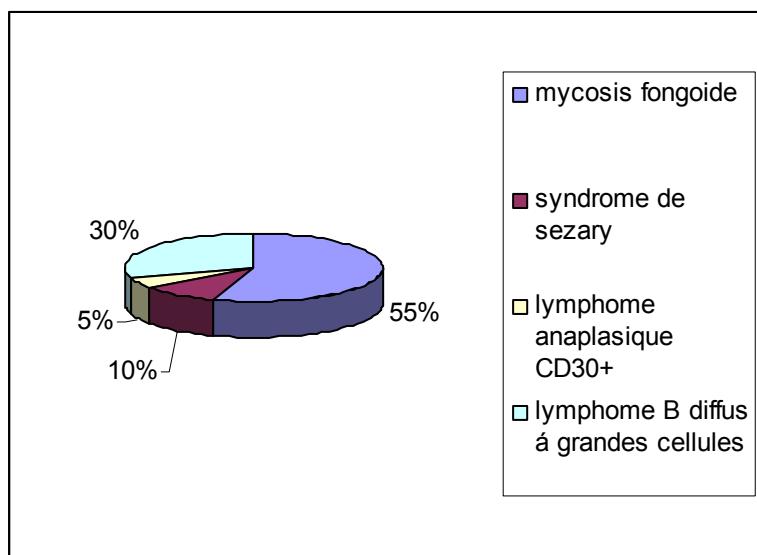


Figure 4: répartition des lymphomes cutanés primitifs en fonction du type histologique.

1- Les lymphomes T:

Ces lymphomes étaient retrouvés chez 14 cas soit 70 % des cas.

1-1 Mycosis fongoïde:

- ◆ Le mycosis fongoïde était retrouvé chez 11 cas soit 55 % des cas LCPs.
- ◆ La topographie de l'infiltrat était dermique superficielle dans 6 cas soit 54,54% des cas de mycosis fongoïde, dermique superficielle et profonde dans 5 cas soit 45,45% des cas.
- ◆ L'épidermotropisme était présent dans tous les cas soit 100% des cas.
- ◆ Les abcès de Pautrier étaient observés dans 7 cas soit 63,63% des cas (figure 5)
- ◆ La mucinose folliculaire était observée dans un cas (figure 6).

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomo-pathologiques

- ◆ Les cellules tumorales étaient exclusivement de taille petite à moyenne et étaient munies d'un noyau cérébriforme dans 6 cas soit 54,54% des cas (figure7).
- ◆ Les cellules tumorales sus-décrivées étaient mêlées à des cellules de grande taille minoritaires. Celles-ci étaient munies d'un noyau vésiculeux et/ ou hyperchrome dans 4 cas soit 36,36 % des cas.
- ◆ Les cellules tumorales étaient un panachage de cellules de grande taille mêlées à des cellules cérébriformes de petite taille dans un cas soit 9,09% des cas. Il s'agissait d'un mycosis fongoïde transformé (Obs5).
- ◆ Les cellules tumorales exprimaient, à l'étude immunohistochimique, l'anticorps anti-CD3 dans tous les cas.

1-2 Syndrome de sézary:

- ◆ . Le syndrome de sézary était retrouvé chez 2 cas soit 10 % des cas.
- ◆ . La topographie de l'infiltrat était dermique superficielle et profonde dans les deux cas soit 100% des cas.
- ◆ . L'épidermotropisme était présent dans un cas soit 50% des cas.
- ◆ . L'infiltrat lymphoïde était composé de cellules lymphoïdes tantôt de petite taille, tantôt de grande taille, munies d'un noyau irrégulier, hyperchrome dans les 2 cas soit 100% des cas.
- ◆ . Les cellules tumorales exprimaient, à l'étude immunohistochimique, l'anticorps anti-CD3.
- ◆ . Ce lymphome s'accompagnait des mêmes cellules tumorales au niveau du frottis sanguin (cellules de sézary), qui ont permis de retenir ce diagnostic.

1-3 Lymphome T anaplasique à grandes cellules CD30+:

- ◆ Le lymphome T à grandes cellules CD30+ était retrouvé chez un 1 cas soit 5 % des cas.
-

- ◆ La topographie de l'infiltrat était dermique superficielle et profonde
- ◆ L'épidermotropisme était absent.
- ◆ Les cellules étaient de grande taille (figure8), munies d'un noyau pléomorphe avec une chromatine mottée, avec par endroits des cellules d'allure sternbergoïde.
- ◆ Les cellules tumorales exprimaient, à l'étude immunohistochimique, l'anticorps anti-CD3 et l'anticorps anti-CD30.

2- Les lymphomes B:

- ◆ Les lymphomes diffus B à grandes cellules étaient retrouvés chez 6 cas soit 30 % des cas dont 1 cas d'une variante sarcomatoïde.
- ◆ La topographie de l'infiltrat tumoral était dermique dans 3 cas soit 50% des cas, dermo-hypodermique dans 3 cas soit 50% des cas.
- ◆ L'architecture de l'infiltrat était diffuse, en nappes dans tous les cas.
- ◆ L'épidermotropisme était absent dans tous les cas.
- ◆ Les cellules tumorales étaient rondes, de grande taille, munie d'un noyau vésiculeux avec un ou plusieurs nucléoles, ou hyperchrome polylobé, dans 5 cas soit 83,33% des cas.
- ◆ Les cellules tumorales étaient rondes et fusiformes avec de larges foyers de nécrose dans un cas soit 16,66% des cas (figure 9) (variante sarcomatoïde).
- ◆ Les cellules tumorales exprimaient, à l'étude immunohistochimique, l'anticorps anti-CD20, et n'exprimaient pas l'anticorps anti-CD3 et l'anticorps anti-CD30.

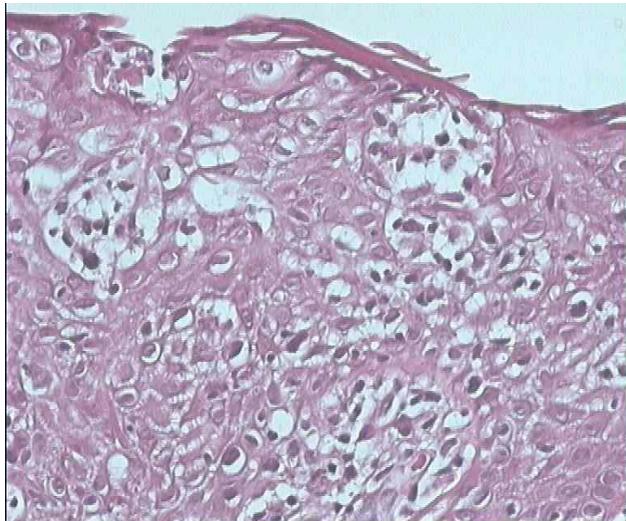


Figure 5 : Mycosis fungoïde: abcès de Pautrier

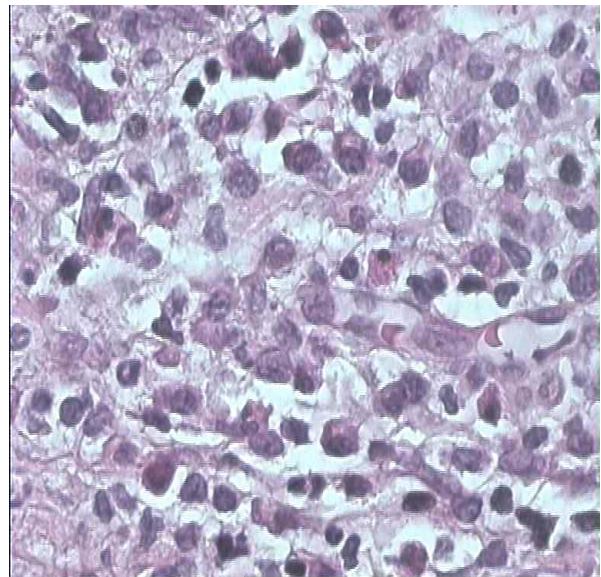


Figure 6 : Mycosis fungoïde: cellules lymphoïdes à noyau irrégulier, cérébriforme

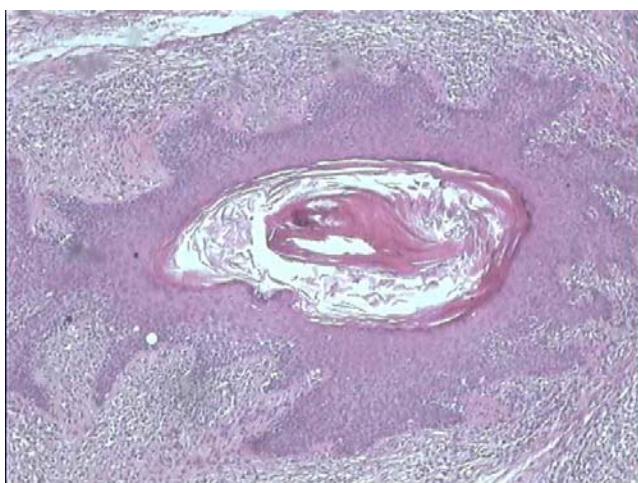


Figure 7 : Mycosis fungoïde folliculotrope avec mucinose folliculaire: un aspect mvxoïde

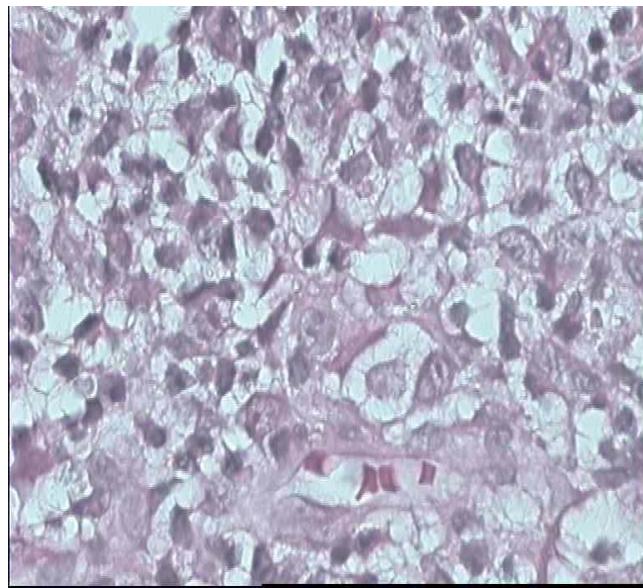


Figure 8: Lymphome T CD30+:
cellules de grande taille à noyau vésiculeux, nucléolé

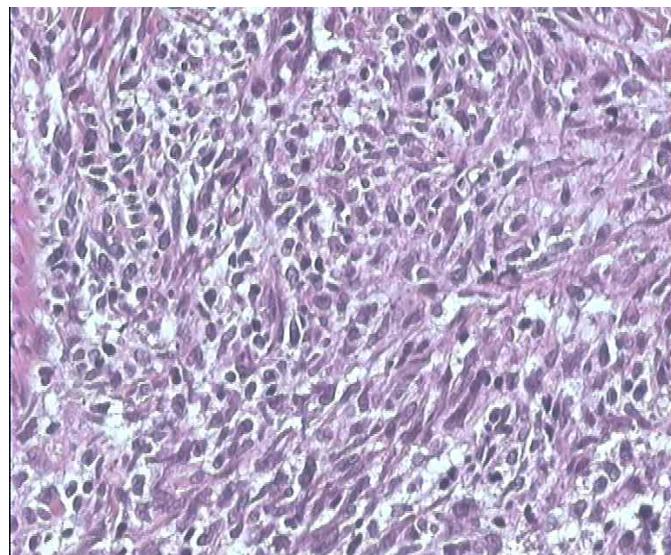


Figure 9: Lymphome B sarcomatoïde:
prolifération diffuse faite de cellules fusiformes.

IV. FROTTIS SANGUIN:

Il a été réalisé chez 7 patients soit 35 % des cas.

Il a montré la présence des cellules de sézary dans 5 cas:

- 2 cas de syndrome de sézary (Obs12, obs13).
- 3 cas de mycosis fongoïde érythrodermique (Obs1, obs3, obs7).

Il a été négatif dans 2 cas, il s'agissait de 2 cas de mycosis fongoïde (Obs6, obs11).

Le nombre et le pourcentage des cellules de sézary n'ont pas été précisés dans tous les cas, vu que cet examen était pratiqué en dehors de notre service.

V. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL:

Le problème de diagnostic différentiel s'est posé dans 10 cas soit 50 % des cas

Tableau 5: Répartition des diagnostics différentiels en fonction des types anatomopathologiques des lymphomes cutanés primitifs.

Observation	Diagnostic positif	Diagnostic différentiel
N5	-Mycosis fongoïde transformé	-Lymphome cutané T anaplasique à grandes cellules -Papulose lymphomatoïde de type A
N12	-Syndrome de sézary	- Mycosis fongoïde érythrodermique
N13	-Syndrome de sézary	- Mycosis fongoïde érythrodermique
N14	-Lymphome cutané T anaplasique à grandes cellules	- Mycosis fongoïde transformé - Localisation d'un lymphome T anaplasique systémique
N15	-Lymphome B diffus à grandes cellules	-Localisation secondaire d'un lymphome B diffus à grandes cellules systémique
N16	-Lymphome B diffus à grandes cellules	-Carcinome indifférencié, mélanome -Localisation secondaire d'un lymphome B diffus à grandes cellules systémique
N17	-Lymphome B diffus à grandes cellules	-Localisation secondaire d'un lymphome B diffus à grandes cellules systémique
N18	-Lymphome B diffus à grandes cellules	-Localisation secondaire d'un lymphome B diffus à grandes cellules systémique
N19	-Lymphome B diffus à grandes cellules	-Localisation secondaire d'un lymphome B diffus à grandes cellules systémique
N20	-Lymphome B sarcomatoïde	-Sarcome, carcinome sarcomatoïde

Le diagnostic positif a été établi après la corrélation des données anatomopathologiques avec les données cliniques, biologiques et radiologiques.

VI. BILAN D'EXTENSION:

1- Bilan biologique:

- Il a été indiqué dans tous les cas, mais il a été retrouvé dans 18 dossiers soit 90 % des cas.
 - Il a montré une anémie normochrome normocytaire dans 3 cas soit 15 % des cas. Il s'agissait de 2 cas de mycosis fongoïde (Obs1, obs6) et 1 cas de syndrome de sézary (Obs13).
 - Il a montré une élévation de la LDH dans 6 cas soit 30 % des cas. Il s'agissait de 3 cas de mycosis fongoïde (Obs1, obs7, obs11), 2 cas de syndrome de sézary (Obs12, obs13) et 1 cas de lymphome B diffus à grandes cellules (Obs18).
- Dans les 2 cas restants, le bilan biologique n'a pas été retrouvé dans le dossier (perte du bilan).

2- Biopsie ganglionnaire:

Elle a été pratiquée chez les 9 patients ayant des adénopathies cliniquement suspectes, soit 45% des cas. Il s'agissait de 4 cas de mycosis fongoïde (Obs1, Obs7, Obs8, obs11), 2 syndrome de sézary (Obs12, obs13), 1 cas de lymphome T anaplasique à grandes cellules (Obs14) et 2 cas de lymphome diffus B à grandes cellules (Obs17, obs18).

Le ganglion était envahi chez 5 patients soit 25% des cas. Il s'agissait de 2 cas de mycosis fongoïde (Obs7, obs11), 1 cas de syndrome de sézary (Obs13), 1 cas de lymphome T anaplasique à grandes cellules CD30+ (Obs14) et 1 cas de lymphome diffus B à grandes cellules (Obs18).

Dans les 2 cas de mycosis fongoïdes, les ganglions lymphoïdes étaient infiltrés par une prolifération lymphoïde mixte faite de cellules cérébriformes de petite taille et de cellules de

grande taille. Dans les 3 cas restants, l'atteinte lymphomateuse ganglionnaire était de même morphologie que celle de l'atteinte cutanée.

3- Biopsie ostéo-médullaire:

Elle a été réalisée chez 12 patients soit 60 % des cas.

Elle était indiquée dans les lymphomes T cutanés étendus et en stades avancés ainsi que dans les lymphomes B cutanés.

Il s'agissait de 3 cas de mycosis fongoïde (obs1, Obs7, obs11), 2 cas de syndrome de sézary, 1 cas de lymphome T anaplasique à grandes cellules et les 6 cas de lymphome B.

Elle était infiltrée dans 2 cas de mycosis fongoïde (Obs7, obs11) et 1 cas de syndrome de sézary (Obs13).

4- Imagerie:

4-1 Radiographie thoracique:

Elle a été réalisée dans tous les cas soit 100% des cas.

Elle a été normale dans tous les cas soit 100% des cas.

4-2 L'échographie abdominale:

Elle a été indiquée dans tous les cas mais retrouvée dans 16 dossiers soit 80% des cas.

Elle était normale dans tous les cas retrouvés.

L'échographie abdominale n'a pas été retrouvée dans 4 dossiers (perte).

4-3 TDM thoraco-abdominale:

Elle était indiquée dans les lymphomes T cutanés étendus et en stades avancés ainsi que dans les lymphomes B cutanés pour éliminer une atteinte systémique.

Elle a été réalisée chez 10 patients soit 50 % des cas.

Elle était normale dans tous ces cas.

Dans les autres cas, elle n'a pas été réalisée faute de moyens.

VII. STADIFICATION:

Elle a porté sur les cas de mycosis fongoïde et de syndrome de sézary

La stadification était basée sur la classification TNM (OMS 2006)

Un cas de mycosis fongoïde n'a pas pu être classé vu le manque de données paracliniques dans le dossier.

Tableau 5: stadification des cas de mycosis fongoïde et de syndrome de sézary

Type	IA	IB	IIA	IIB	III	IVA	IVB
Mycosis fongoïde	2cas	3cas	-	-	1cas	2cas	2cas
Syndrome de sézary	-	-	-	-	-	1cas	1cas

On n'a pas pu stadifier les autres lymphomes T et les lymphomes B, car leur classification TNM est récente et n'est pas encore validée.

DISCUSSION

I. Historique:

Le groupe de lymphomes cutanés primitifs est resté longtemps mal connu, sa reconnaissance et son individualisation par rapport aux lymphomes systémiques ont été longues.

En 1806 Alibert (dermatologue français) est le premier à utiliser le terme de mycosis fongoïde pour décrire un nouveau cas atteint de lésions squameuses et violacées qui évoluent en tumeurs semblables à des champignons [3]. En effet, le patient décrit par Alibert était âgé de 56 ans, nommé Lucas, sa maladie commençait par une éruption cutanée desquamative ainsi que des tumeurs développées sur tout le corps et sur le visage. Ces derniers ont été coupés avec des ciseaux par sa fille. Lucas était malade pendant 5 ans et finissait par mourir dans un tableau d'altération de l'état général.

En 1870, Bazin suggère qu'il existe une évolution naturelle d'une phase pré-mycosique, en plaques, puis en tumeurs [4]. Plus tard Besnier et Hallopeau [5] décrivent des cas érythrodermiques, suivis en 1938 par Sézary et Bouverain [6] qui rapportent la triade érythrodermie, adénopathies et grandes cellules mononucléées circulantes. C'est le syndrome de Sézary.

Il faut attendre 1973 avant que Lutzner et al. montrent que tous ces désordres sont dus à des proliférations de lymphocytes T. Enfin, Epstein et al. montrent que les lésions cutanées et extra cutanées (adénopathies ou viscérales) sont dues aux lymphomes cutanés primitifs et secondaires à son extension.

C'est en 1975 que le terme de CTCL (cutaneous T-cell lymphoma) est proposé pour décrire l'infiltration cutanée primitive par les lymphocytes T malins et ce n'est qu'au début des années 90 que le terme de LCBP (lymphome cutané B primitif) a été introduit pour identifier un groupe hétérogène de désordres lymphoprolifératifs avec des caractères cliniques distinctifs et caractérisés par une prolifération, clonale des lymphocytes B, primitivement cutanée [7].

La classification EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) (1997) des lymphomes cutanés était jusqu'à présent la plus utilisée en Europe [8]. Il s'agit d'une

classification fondée sur une combinaison de critères cliniques, histologiques et immunohistochimiques, et dont la valeur pronostique a été validée par plusieurs études. Néanmoins, certaines entités étaient définies différemment dans la classification EORTC des lymphomes cutanés et dans la classification OMS 2001 (Organisation Mondiale de la Santé) des tumeurs lymphoïdes.

Plusieurs réunions de consensus ont récemment permis de proposer, en 2005, une classification commune OMS-EORTC pour les lymphomes cutanés primitifs [1].

II. RAPPEL HISTOLOGIQUE DE LA PEAU

La peau, ou tégument externe, constitue l'enveloppe de revêtement de l'organisme, qu'elle protège du milieu extérieur. Elle se continue par une muqueuse au niveau des orifices naturels.

On évalue son poids à environ 4 kg chez l'adulte, son épaisseur variant de 0,5 à 5 mm. La vascularisation et la pigmentation (due à la présence d'un pigment, la mélanine) donnent sa couleur à la peau. Elle est constitué de quatre régions, de la surface vers la profondeur, de l'épiderme, de la jonction dermo-épidermique, du derme et de l'hypoderme. Les follicules pilosébacés sont des annexes de la peau provenant de l'épiderme embryonnaire, mais principalement situés dans le derme et l'hypoderme (Figure 10) [9].

1. L'épiderme:

L'épiderme est la couche superficielle de la peau, qu'il recouvre intégralement. Cet épithélium pavimenteux stratifié kératinisé repose sur le derme dont il est séparé par une membrane basale. Il réalise une unité symbiotique où coexistent plusieurs populations cellulaires.

1.1 Les kératinocytes:

Ils sont organisés en 4 couches (Figure 11) :

- Le stratum basal ou couche basale
 - ◆ C'est la couche germinale de l'épiderme, formée par une rangée de cellules cubiques ou cylindrique basse à disposition palissadique.
- Le stratum spinosum ou corps muqueux de Malpighi
 - ◆ 5 à 6 couches de cellules polyédriques séparées par des ponts, d'aspect hérisssé, s'aplatissant au fur et à mesure de leur ascension
- Le stratum granulosum ou couche granuleuse
 - ◆ 1 à 5 couches de cellules aplatis contenant des grains de kératohyaline, basophiles
 - ◆ Au fur et à mesure de l'ascension, les cellules perdent leurs organites, les noyaux dégénèrent, la membrane plasmique se densifie
- Le stratum cornéum ou couche cornée

Il est formé par l'entassement de résidus cellulaires aplatis dépourvus de noyaux ou d'autres organites et pleines d'une protéine fibreuse, la kératine.

B. Les cellules dendritiques:

- a- Les mélanocytes
- b- Les cellules de Langerhans
- c- Les cellules de Merkel.

C. La basale dermo-épidermique

Elle joue un rôle essentiel dans la cohésion cutanée. Elle est d'une épaisseur d'un à 2 mm, contenant un matériel PAS-positif. Elle est interrompue au niveau du passage des conduits sudorifères mais se continue autour des follicules pilo-sébacés.

2. Le derme:

Le derme comporte deux zones (Figure 12) :

- Le derme superficiel ou papillaire: il correspond à un tissu conjonctif lâche. Il comporte un très fin lacis de fibres collagène, des fibres élastiques très fines. On y trouve également des veinules, des artéries et des capillaires sinueux, ainsi que des vaisseaux lymphatiques et de fin rameaux de terminaisons nerveuses.
- Le derme profond ou réticulaire: il est constitué de faisceaux grossiers de collagène, des fibres élastiques allongées, épaisses, de même disposition que les fibres collagène. On trouve également des vaisseaux sanguins qui rejoignent les plexus vasculaires avec des vaisseaux de plus gros calibre, situés plus en profondeur.
- Les cellules dermiques sont de deux types:
- Les une se forment *in situ*, à savoir les fibroblastes, les histiocytes et des rares mastocytes.
- Les autres sont en très petit nombre à l'état normal et sont constituées de cellules sanguines, tels les polynucléaires, les lymphocytes et les plasmocytes.

La population lymphocytaire cutanée normale comprend uniquement des lymphocytes T, qui se répartissent en proportions à peu près égales entre les lymphocytes T suppresseurs/cytotoxiques CD8+ et les lymphocytes T auxiliaires/inducteurs CD4+, CD45RA-, CDw29+. Ce phénotype particulier des lymphocytes CD4+ cutanés, associé à l'expression des récepteurs à l'interleukine 2 et aux molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), suggère que ces cellules sont en permanence activées. Les lymphocytes T suppresseurs/inducteurs CD4+, CD45RA+, CDw29-, ou cellules naïves, ne représentent que 5 % des lymphocytes cutanés, alors qu'ils constituent 50 % des cellules T-CD4+ circulantes sanguines. Les lymphocytes se groupent majoritairement dans le derme papillaire, autour des veinules post-capillaires. Les rares cellules T en situation épidermique appartiennent à la sous-classe supressive/cytotoxique CD8+.

3- L'hypoderme:

L'hypoderme est présent partout sauf au niveau des paupières, des oreilles, des organes génitaux externes masculins. Il est constitué d'un tissu conjonctivo-graissé avec des lobes subdivisés en lobules graisseux. Il sépare le derme des plans aponévrotiques ou périostés, ou du tissu cellulo-graissé sous-cutané.

4- Les annexes cutanées (Figure 13)

- Les glandes sudoripares: Ce sont des glandes exocrines, tubuleuses simples pelotonnées, sécrétant la sueur. Leur portion sécrétrice (épithélium cubique simple) entourée de cellules myo-épithéliales, siège dans le derme profond. Leur canal excréteur (épithélium cubique bistratifié) gagne la surface de l'épiderme par un trajet hélicoïdal.
- Les follicules pilo-sébacés:

Ils comportent le poil et ses gaines, des glandes sébacées et, dans certains territoires, un muscle arrecteur et/ou des glandes sudorales apocrines:

- ◆ Les poils sont des structures kératinisées très modifiées, produites par les follicules pileux. Follicule pileux: il correspond à une invagination cylindrique de l'épithélium de surface. Il entouré d'une gaine de tissu conjonctif.
- ◆ Les glandes sébacées: ce sont des glandes exocrines, alvéolaires simples, holocrines. Elles sécrètent un produit lipidique, le sébum. Elles sont annexées aux poils.
- ◆ Les glandes sudoripares: ce sont des glandes tubuleuses simples contournées. Elles secrètent un fluide aqueux à la surface de la peau.

La connaissance de l'histologie de la peau est capitale pour reconnaître un infiltrat lymphoïde pathologique (réactionnel ou tumoral) d'une part, et pour le raisonnement devant un

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

lymphome cutané d'autre part. En effet, le diagnostic de ce dernier repose un ensemble d'arguments, à savoir, la topographie de l'infiltrat (épidermique, dermique, hypodermique), son phénotype, l'état des annexes, l'état des fibres collagènes et élastiques du derme et l'état des vaisseaux.

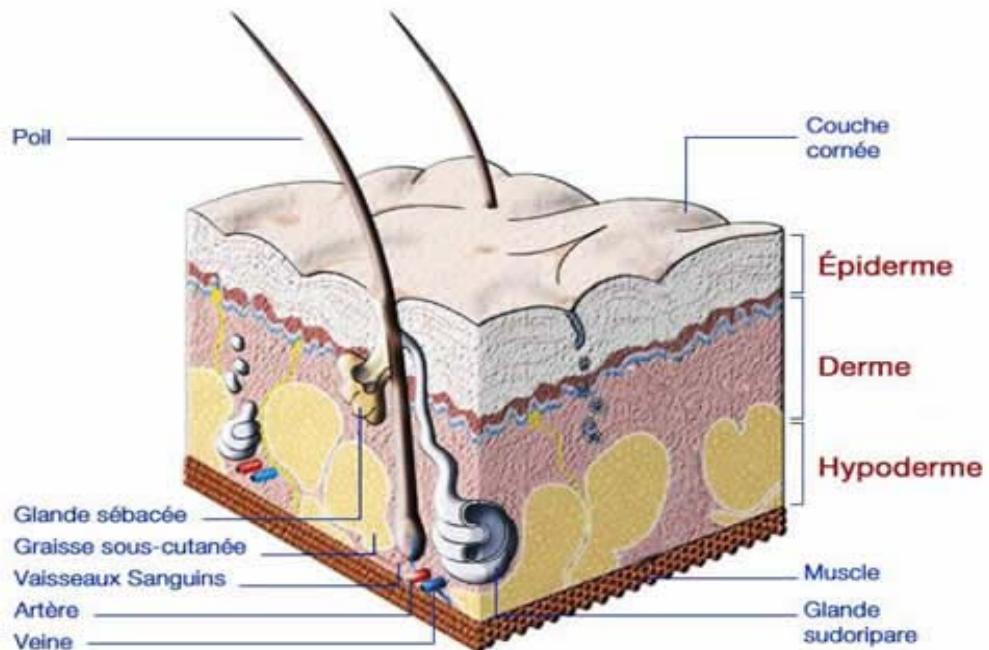


Figure 10: Schéma illustrant les différentes couches de la peau avec ses annexes [10]



Figure 11: Coupe histologique colorée à HE montrant les différentes couches de l'épiderme [10]: B: stratum basale, S: stratum spinosum, G: stratum granulosum, C: stratum cornéum

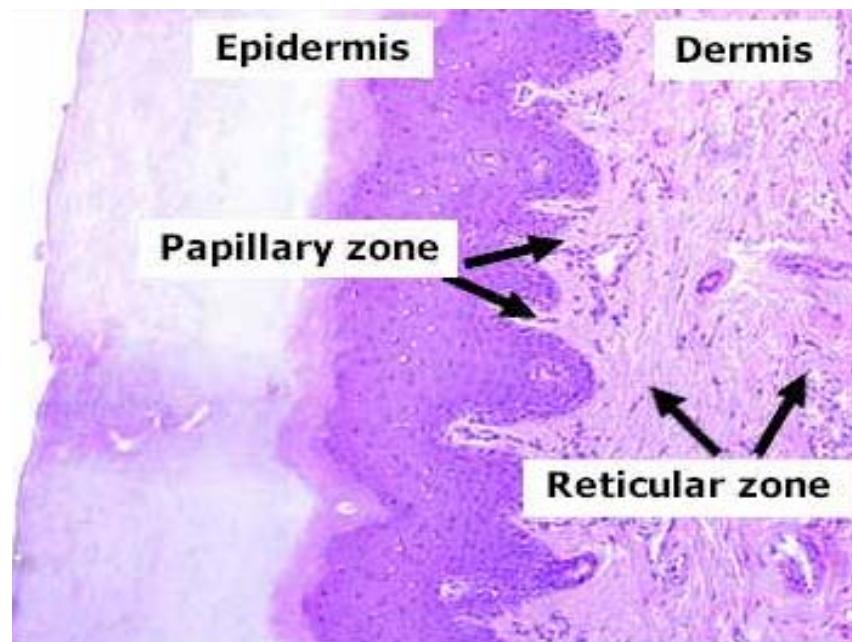


Figure 12: Coupe histologique colorée à HE montrant les deux zones du derme [10]

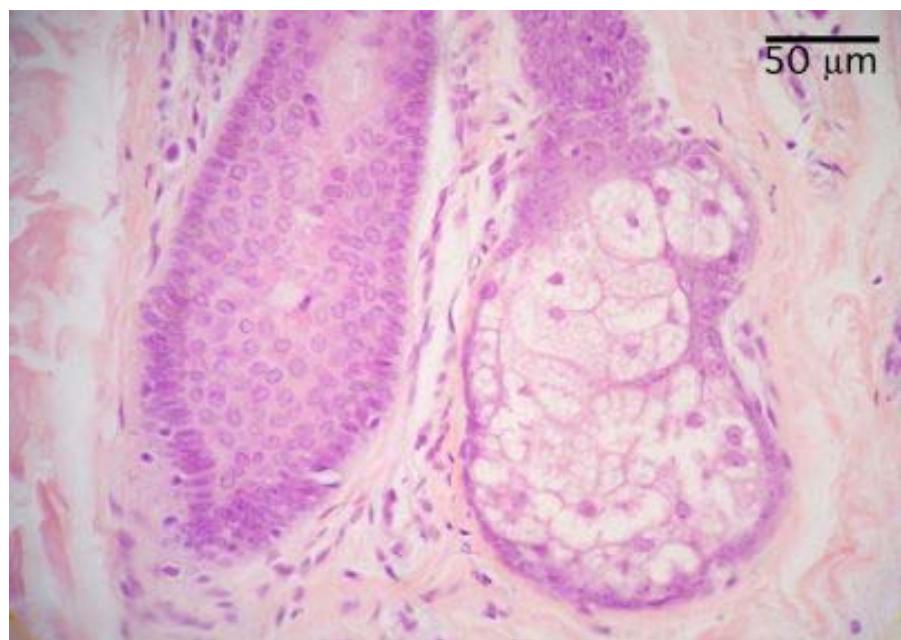


Figure 13: Coupe histologique colorée à HE montrant une glande sébacée annexée à un follicule pileux [10]

III. Epidémiologie

1- Fréquence:

L'incidence des lymphomes cutanés primitifs est estimée à 1/100000 par an.

Les LTCPs en sont les plus fréquents et représentent 75% des lymphomes cutanés primitifs.

Le mycosis fongoïde constitue la forme la plus fréquente et représente 44% de l'ensemble des lymphomes cutanés primitifs [11].

L'incidence des LTCPs est variable en fonction des pays. Ils sont plus fréquents en Amérique et en Afrique. L'incidence annuelle aux États-Unis est de 6,4 cas par million d'habitants. Cette incidence est en augmentation de 2,9 par million et par décennie [12].

Dans notre série, les lymphomes cutanés T constituent également le phénotype le plus fréquent avec 70 % de l'ensemble des lymphomes cutanés primitifs. Le mycosis fongoïde représente le lymphome cutané T le plus fréquent avec 55 % de l'ensemble des lymphomes cutanés primitifs.

En ce qui concerne les LBCPs, peu de données concernant l'incidence des lymphomes cutanés primitifs B sont disponibles dans la littérature. Il représente 20 à 25 % des lymphomes cutanés primitifs [11].

Les lymphomes centro-folliculaires en constituent la forme la plus fréquente et représentent 20 % des lymphomes cutanés primitifs.

Dans notre série, les lymphomes B sont aussi moins fréquents, représentant 30 % des lymphomes cutanés primitifs. Ceux-ci sont par contre, des lymphomes B diffus à grandes cellules. Cette constatation pourrait être expliquée par un biais de recrutement.

2- Sexe:

Les LTCPs sont plus fréquents chez les hommes avec un sex ratio situé entre 1,6 et 2,1 [11].

Dans notre série, la prédominance masculine est également constatée, représentant 75% des patients.

Pour les LBCPs, dans la plus grande série européenne de lymphomes cutanés primitifs, la prédominance est féminine avec un sex ratio de 2/1. Dans les autres séries, les résultats sont contradictoires [13].

Dans notre série, la prédominance est masculine, représentant 66,66% des cas.

3- Age:

Pour les LTCPs, l'âge moyen au diagnostic est de 55–60 ans mais certains cas peuvent survenir rarement chez l'adulte jeune ou même chez l'enfant [11]. Leur incidence augmente avec l'âge pour atteindre son maximum entre 80 et 85 ans.

L'âge moyen dans notre série rejoint celui de la littérature. Il est de 58,92 ans

Pour les LBCPs, l'âge moyen au diagnostic est de 50 ans avec deux pics de fréquence à 30 ans et à 70 ans [13].

Dans notre série, l'âge moyen est de 56,42 ans et rejoint celui de la littérature.

4- Race:

Les LTCPs sont plus fréquents chez les sujets noirs [12].

La notion de la race n'a pas été mentionnée dans les dossiers exploités.

IV. PATHOGENIE

1- Bases immunologiques des lymphomes malins non hodgkiniens:

Toutes les cellules hématopoïétiques possèdent un ensemble de molécules (antigènes) membranaires ou cytoplasmiques susceptibles d'être identifiées par des anticorps monoclonaux. Ces molécules sont en fait des marqueurs, ou antigènes de différenciation, permettant de définir des stades dans la différenciation et la maturation des cellules lymphoïdes. Schématiquement, les anticorps reconnaissant les mêmes antigènes de différenciation ont été regroupés en CD (cluster of differentiation). La mise en évidence de ces derniers par l'immunohistochimie constitue un outil diagnostique et pronostique important [14].

1-1 Les lymphocytes T:

a- Différenciation :

Dans le thymus se localisent trois populations différentes de lymphocytes : le prothymocyte (stade I) et les thymocytes intermédiaires (stade II) dans la zone corticale, les thymocytes matures (stade III) dans la zone médullaire.

Il est actuellement établi que ces trois populations représentent trois stades de la différenciation des lymphocytes T. Dans le cortex thymique, les prothymocytes n'expriment que les antigènes CD2, CD7, CD38, et l'antigène HLA-DR (stade I) [14]. À ce stade, l'antigène pan-T CD3 serait uniquement présent dans le cytoplasme.

Le stade II serait marqué par la migration de la molécule CD3 à la surface des cellules où elle formerait avec le récepteur T pour l'antigène, le complexe CD3/TCR α/β qui intervient dans la reconnaissance des antigènes. À ce stade, apparaîtraient également les antigènes CD1, CD5, CD4 et CD8.

La maturation des thymocytes dans la zone médullaire conduirait à la perte de la molécule CD1 et à l'individualisation des lymphocytes auxiliaires ($CD4^+$) et suppresseurs/cytotoxiques ($CD8^+$) (stade III). Ces cellules passeraient alors dans le sang pour

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

aller coloniser le tissu lymphoïde périphérique. Sous l'influence d'une stimulation antigénique, les T lymphocytes sont susceptibles de subir un ensemble de transformations morphologiques (apparition d'immunoblastes) et antigéniques avec apparition d'antigènes dits d'activation tels que le récepteur pour l'interleukine 2 (CD25), les antigènes Ki-1 (CD30), CD70, CD71 (récepteur pour la transferrine) et HLA-DR [14]. La majorité des lymphocytes thymiques possède le récepteur α/β (TCR α/β) et seulement 1 % le TCR γ/δ .

b- Modifications morphologiques :

Dans le tissu lymphoïde périphérique, après stimulation antigénique, les lymphocytes T donnent naissance à un immunoblaste T, une cellule volumineuse à noyau rond, fortement nucléolé, et à cytoplasme très basophile. Cependant, les étapes intermédiaires entre le T lymphocyte « vierge » et l'immunoblaste sont mal connues.

1-2 Les lymphocytes B :

a- Différenciation :

Les cellules B proviennent de la moelle osseuse, d'où elles dérivent de progéniteurs des cellules B : les pro-B (HLA-DR⁺) Elles évoluent en cellules pré-B définies par l'apparition des premiers marqueurs B, molécules CD19 et CD79a/mb-1 (l'un des marqueurs B les plus précoces). Il s'y associe par la suite d'autres marqueurs des cellules B, les antigènes CD22 et CD20.

Ultérieurement, les cellules pré-B expriment l'antigène CALLA (pour common acute lymphoblastic leukemia/lymphoma antigen) (CD10). L'apparition de chaîne μ -cytoplasmique, sans chaîne légère associée, marque la dernière étape de la différenciation des cellules pré-B dans la moelle hématopoïétique.

Après leur sortie de la moelle osseuse, les lymphocytes B vont passer dans le sang pour aller coloniser le tissu lymphoïde périphérique. Dans les ganglions lymphatiques les cellules B se localisent essentiellement dans les follicules alors que les lymphocytes T siègent entre les follicules, dans le cortex profond ou zone paracorticale. Dans les follicules lymphoïdes, les

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

lymphocytes B se disposent, soit à la périphérie (lymphocytes du manteau), soit au centre des follicules dans une zone appelée centre germinatif qui n'apparaît qu'après stimulation antigénique[15]. Les lymphocytes du manteau et du centre germinatif ont un phénotype différent.

Les premiers, petits lymphocytes « vierges », non stimulés, possèdent des Ig de surface (IgS) ($\mu+\delta$), divers antigènes B (CD19, CD20, CD22) et la molécule CD21 (récepteur pour la fraction C3d et le virus d'Epstein-Barr). Chez l'homme, une sous-population de lymphocytes B ganglionnaires exprime des antigènes normalement associés aux lymphocytes T : l'antigène CD5.

Après une stimulation antigénique, les lymphocytes folliculaires sont activés, prolifèrent et subissent des modifications phénotypiques [15]. La différenciation vers la lignée plasmocytaire est marquée par l'apparition d'Ig cytoplasmiques (IgCyt), l'acquisition de nouveaux antigènes (CD38) et la perte de la plupart des antigènes B (CD19, CD20, CD22).

b- Modifications morphologiques :

Après une stimulation antigénique, les petits lymphocytes des follicules vont subir une série de transformations morphologiques les faisant passer par des stades de cellules à noyaux non encochés (centroblastes) et noyaux encochés (centrocytes). Toutes ces cellules aisément reconnaissables dans un centre germinatif normal pourront donner naissance à des lymphomes malins d'architecture folliculaire ou diffuse.

L'activation des cellules B folliculaires se ferait grâce à l'intervention des cellules folliculaires dendritiques, qui sont restreintes aux follicules [15]. Les toutes premières étapes de la transformation des lymphocytes « vierges » sont mal connues. L'une de ces étapes serait l'apparition d'une cellule blastique à noyau rond à l'origine de certains lymphomes lymphoblastiques. Elle évoluerait vers une grande cellule à noyau rond, le centroblaste, présentant des nucléoles au contact de la membrane nucléaire. Les centroblastes vont à leur tour se différencier en cellules à noyaux encochés : les grands et petits centrocytes. C'est à partir de ces dernières cellules que se formerait le pool des cellules B mémoires.

Les « lymphoblastes » provenant de l'activation des lymphocytes pourraient choisir une autre voie de différenciation conduisant à une cellule volumineuse à noyau rond, fortement nucléolé, et à cytoplasme très basophile, l'immunoblaste.

Par la suite, l'immunoblaste donnera naissance aux plasmocytes qui sécrètent les Ig. L'origine de nombreuses cellules n'est pas clairement établie. Certaines, comme les lymphocytes B monocytoïdes, se développeraient à partir de cellules localisées à la périphérie des follicules lymphoïdes encore appelée zone marginale [15].

2- Bases moléculaires des lymphomes malins non hodgkiniens:

Le diagnostic de lymphome est établi le plus souvent sur l'examen morphologique standard associé à une étude immunohistochimique. Mais, dans certains cas, les caractéristiques immunomorphologiques de la prolifération (aspect inhabituel, absence de marqueur de clonalité, exiguité du prélèvement) rendent le diagnostic différentiel entre lymphome malin et prolifération lymphoïde réactionnelle bénigne difficile.

Compte tenu des implications pronostiques et thérapeutiques, il est alors nécessaire d'avoir recours aux techniques de biologie moléculaire.

Les lymphocytes, qu'ils soient normaux ou néoplasiques, expriment à leur surface des récepteurs aux antigènes. Ces récepteurs sont les Ig pour les lymphocytes B et les récepteurs α/β ou γ/δ pour les lymphocytes T appelés TCR (T-cell receptor). Ces récepteurs sont codés par des gènes présents dans toutes les cellules, mais c'est seulement dans les lymphocytes que ces gènes subissent des modifications appelées « réarrangements », dont la finalité est la synthèse d'un récepteur spécifique. Les gènes qui codent ces récepteurs sont composés en configuration germinale (c'est-à-dire avant leur réarrangement) de deux ou trois groupes de segments de gènes, appelés V (variable), J (jonction) et D (diversité). En vue de la réponse immunitaire, les gènes V et J ou V, D et J, pris au hasard, vont être juxtaposés avec excision de l'ADN intermédiaire[14]. La zone jonctionnelle ainsi formée [V (D) J] code la partie variable des récepteurs. L'hypervariabilité de la zone jonctionnelle est générée d'une part, par les nombreuses

possibilités de recombinaisons (diversité combinatoire) entre les multiples segments V, D et J d'un locus donné et d'autre part, par des additions de nucléotides entre les segments réarrangés lors de leur recombinaison VJ ou VDJ par la TdT (formation de la région N). La zone jonctionnelle (VNJ ou VNDNJ) ainsi formée est considérée par sa taille et sa séquence comme un marqueur spécifique de clonalité des cellules lymphoïdes. Il s'agit en quelque sorte de la « carte d'identité » d'un clone de lymphocytes donnés.

En dehors des réarrangements des gènes des Ig ou du TCR, les cellules lymphoïdes peuvent être le siège de réarrangements pathologiques dus à des translocations. Dans celles-ci, un gène important dans le contrôle de la prolifération cellulaire normale (proto-oncogène) est dérégulé (oncogène) avec pour conséquence une perturbation de la synthèse de la protéine produite (oncoprotéine) [15].

3- Physiologie du système immunitaire cutané :

3-1 Notion de système immunitaire cutané:

Les nombreux travaux concernant les interactions entre la peau et les organes du système immunitaire ont conduit, dès la fin des années 1970, à l'élaboration du concept de système immunitaire cutané ou skin associated lymphoid tissue (SALT) [16].

Ce concept rend compte du rôle joué par les différents types cellulaires constituant la peau dans les voies afférentes et efférentes de la réaction immune, rôle qui est illustré de manière spectaculaire par le phénomène de réaction du greffon contre l'hôte, au cours duquel la peau est l'organe principalement atteint.

La survenue de proliférations lymphocytaires cutanées et les mécanismes par lesquels les lymphocytes ont, dans certaines d'entre elles, un tropisme remarquable pour l'épiderme, sont en partie les conséquences d'anomalies de la régulation du fonctionnement du SALT.

3-2 Système multicellulaire coordonné par un réseau complexe de cytokines:

Quatre classes cellulaires jouent un rôle fondamental au sein du SALT : les cellules de Langerhans et les cellules dendritiques, les kératinocytes, les lymphocytes et, enfin, les cellules endothéliales des veinules postcapillaires [16].

a- Les cellules de Langerhans, et les cellules dendritiques:

Elles interviennent essentiellement dans l'apprêtage des antigènes et dans leur présentation aux lymphocytes. Elles pourraient également intervenir dans la promotion de l'épidermotropisme des lymphocytes T.

b- Les kératinocytes:

Leur rôle est multiple:

- . Doués d'une activité phagocytaire supérieure à celle des cellules de Langerhans, ils auraient également une activité présentatrice d'antigènes.
 - À l'état basal, l'activité métabolique du kératinocyte est réduite, en dehors d'une production constitutionnelle d'IL (interleukine)1, mais lorsqu'il est activé par un stimulus antigénique ou non – il sécrète de nombreuses cytokines. Celles-ci activent d'autres cellules dermiques, épidermiques et sanguines, lesquelles élaborent à leur tour des cytokines, créant ainsi, au niveau de la peau, une cascade de réactions cytokiniques [16].
 - Activés, les kératinocytes expriment plusieurs molécules d'adhésion dont les plus importantes, au plan fonctionnel, appartiennent à la superfamille des immunoglobulines. Ces molécules d'adhésion jouent un rôle prépondérant dans le trafic lymphocytaire à la peau [17].
 - Enfin, récemment, il a été montré que les kératinocytes exprimaient des molécules de la famille B7 qui sont des costimulatrices des lymphocytes T lorsque ceux-ci sont activés par la voie CD3/récepteur T. Le rôle de ces molécules costimulatrices, dans l'interaction kératinocytes/lymphocytes, reste encore à démontrer.
-

c- Les lymphocytes:

La population lymphocytaire cutanée normale comprend uniquement des lymphocytes T, qui se répartissent en proportions à peu près égales entre les lymphocytes T suppresseurs/cytotoxiques CD8+ et les lymphocytes T auxiliaires/inducteurs CD4+, CD45RA-, CDw29+. Ce phénotype particulier des lymphocytes CD4+ cutanés, associé à l'expression des récepteurs à l'interleukine 2 et aux molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), suggère que ces cellules sont en permanence activées [17]. Les lymphocytes T suppresseurs/inducteurs CD4+, CD45RA+, CDw29-, ou cellules naïves, ne représentent que 5 % des lymphocytes cutanés, alors qu'ils constituent 50 % des cellules T-CD4+ circulantes sanguines. Les lymphocytes se groupent majoritairement dans le derme papillaire, autour des veinules post-capillaires. Les rares cellules T en situation épidermique appartiennent à la sous-classe suppressive/cytotoxique CD8+. Les lymphocytes cutanés expriment le dimère α du récepteur à l'antigène du lymphocyte T (TCR), à l'exception d'un petit nombre de cellules épidermiques qui, comme les cellules dendritiques de l'épiderme de souris, expriment le récepteur γ. Ces cellules appartiendraient à la classe des cellules natural killer (NK).

3-3 Migration des lymphocytes vers la peau:

L'attraction des lymphocytes vers le derme et l'épiderme en situation pathologique (agression antigénique, proliférations lymphocytaires cutanées bénignes et malignes), est le résultat d'interactions complexes entre le réseau cytokinique et les molécules d'adhésion présentes à la surface des cellules.

Le trafic lymphocytaire s'effectue en deux étapes : L'adhésion des lymphocytes aux cellules endothéliales des veinules postcapillaires dermiques, puis leur migration, à travers les cellules endothéliales, vers l'épiderme.

Les cellules endothéliales expriment, à leur surface, des molécules d'adhésion, appelées addressines, qui appartiennent à quatre familles moléculaires : les intégrines, les molécules de la superfamille des immunoglobulines, des sélectines, les glycoprotéines de type sialomucines. Parmi ces molécules d'adhésion, la sélectine E joue un rôle primordial dans l'adhésion des lymphocytes T au niveau des veinules post-capillaires dermiques. Deux ligands pour la sélectine

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

En la surface des lymphocytes T sont actuellement connus : l'antigène lymphocytaire cutané (cutaneous lymphocyte antigen [CLA]) et l'antigène mineur de groupe Lewis X. Si le rôle joué par ce dernier dans le tropisme cutané des lymphocytes est encore inconnu, il n'en va pas de même pour le CLA. En effet, cette molécule, exprimée par les lymphocytes T, à leur surface, leur confère un tropisme sélectif pour la peau. Cet antigène est exprimé dans la peau normale, dans la peau inflammatoire et par les lymphocytes de la plupart des lymphomes T primitivement cutanés, alors qu'elle est absente des lymphocytes observés dans les lymphomes d'autre localisation [16].

À ce stade, les lymphocytes sont soumis à un ensemble de cytokines chimiotactiques qui vont orienter leur déplacement dans le derme vers l'épiderme. Certaines de ces cytokines sont produites par le kératinocyte activé : ELCF, IL1, IL8, IP 10 (interferon-gamma-induced protein-10 kDalton), alors que d'autres sont d'origine diverse (substance P, facteurs présents dans la matrice extracellulaire épidermique). Les lymphocytes sont également soumis à des cytokines qui entretiennent leur état d'activation : IL2 (produite par les lymphocytes), tumor necrosis factor (TNF)-alpha, granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), IL6 et IL1 (produits par le kératinocyte activé) et à d'autres, également d'origine kératinocytaire, qui inhibent cet état d'activation : KLIF, ELDIF, acide urocanique et prostaglandine E2[17].

Arrivés dans l'épiderme, les lymphocytes adhèrent aux kératinocytes en liant leurs molécules LFA-1 aux molécules ICAM-1 (integrin cellular adhesion molecules) kératinocytaires. Depuis quelques années, plusieurs autres molécules d'adhésion ont été découvertes à la surface des kératinocytes et certaines d'entre elles devraient contribuer, aux côtés des molécules ICAM, à l'adhésion des lymphocytes dans l'épiderme. Parmi les molécules qui initialisent le trafic des lymphocytes vers la peau, l'interféron-gamma joue un rôle primordial. Produit par les lymphocytes activés, il induit l'expression de la molécule ICAM-1 à la surface des cellules endothéliales et des kératinocytes et active la production des cytokines kératinocytaires, dont l'IL1. L'IFN-gamma induirait, également, la sécrétion, par les kératinocytes, de la molécule IP-10, puissant chémoattractant pour les lymphocytes T, mais dont le ligand, à la surface de ces derniers, reste encore inconnu [17].

4- Facteurs étiologiques :

4-1 Les lymphomes T cutanés primitifs:

La pathogénie des lymphomes cutanés T primitifs LCTP reste encore mal élucidée. Des travaux faits dans cette optique, ont conduit à des résultats tellement contradictoires, qu'actuellement nombreuses hypothèses sont provisoirement abandonnées. Plusieurs facteurs sont dénombrés dans la littérature:

a- Facteurs génétiques :

Le progrès récent en biologie moléculaire et en immunologie a fourni des outils pour étudier la pathogénie et la biologie de ces lymphomes. Il a été mis en évidence des aberrations génétiques fréquentes sur les chromosomes 1, 6, 11. Ainsi que des mutations sur les gènes suppresseur p53 et oncogène c-myc, situés respectivement sur les chromosomes 17 et 8 (13-14), semblent jouer un rôle important dans la genèse des lymphomes cutanés T primitifs. Des mutations de gènes principaux impliqués dans la fonction de l'apoptose (nouvelle variante dysfonctionnelle de la protéine Fas) [15] et l'activité élevée de télomérase [16] ont été impliquées pour jouer un rôle dans la pathogénie des LCTP.

b- Stimulation antigénique chronique :

En comparant le mycosis fongoïde et les dermatoses inflammatoires bénignes dont la clinique est proche (parapsoriasis en plaque, eczéma), l'hypothèse d'une anomalie de l'immunité était évoquée pour expliquer la survenue du mycosis fongoïde. Bien que l'hypothèse d'une stimulation antigénique chronique ne soit pas confirmée, on constate que le mécanisme de développement de la lymphoprolifération maligne fait intervenir des mécanismes de dysrégulation de la synthèse des cytokines. Des hypothèses discordantes sont émises quant à la participation du système biologique et immunologique dans le développement du MF et du syndrome de Sézary, à savoir une réponse TH1 ou TH2 [17]. On distingue les clones TH1 qui秘ètent IL2 et l'interféron gamma et les clones TH2 qui秘ètent les interleukines IL4, IL5, IL6, IL10 [18]. La réponse TH1 est impliquée dans les mécanismes inflammatoires et l'induction

de réaction d'hypersensibilité retardée. La réponse TH2 induit la synthèse d'anticorps, en particulier des IgE et favorise la prolifération éosinophilique. Compte tenu du profil cytokinique observé chez les patients atteints de MF ou de syndrome de Sézary et du fait que les cellules TH1 font intervenir le clone des cellules luttant contre des cellules tumorales, le clone malin a plutôt un profil TH2 [19].

c- Facteurs infectieux :

En raison d'une certaine similitude clinique entre le LCT et le lymphome leucémique pour lequel en 1980 Poiesz et coll.[20] ont isolé le premier rétrovirus humain HTLV-1 (« human T-lymphotropic virus » type 1), l'hypothèse a été émise que les LCT pouvaient être dus au HTLV-1 ou à un virus apparenté. Des travaux initiaux avaient trouvé que 10 à 15 % des mycosis fongoïdes avaient une sérologie positive mais ces résultats n'ont pas été confirmés ultérieurement. Plus récemment, les techniques d'hybridation moléculaire, la mesure de l'activité reverse transcriptase, et la microscopie électronique n'ont pas permis de confirmer cette hypothèse du virus HTLV-1. Cependant, des observations isolées de LCT avec détection par technique d'hybridation de sondes moléculaires, en conditions de faible stringence de séquences d'ADN du virus HTLV-1 ou d'un virus proche se multiplient. De plus Hall et coll. [21] ont récemment montré l'intégration, dans l'ADN de lymphocytes de patients atteints de mycosis fongoïde, d'une partie du provirus HTLV-1 ; celui-ci comporte une délétion importante de plusieurs gènes viraux (gag, env et pol) qui empêcherait la réplication active du virus et donc la formation d'anticorps anti-HTLV-1. Des virus HTLV-1 défectifs ou d'autres rétrovirus pourraient jouer un rôle dans le développement de ces LCT. Ainsi HTLV-5 a été identifié dans un cas de mycosis fongoïde [21].

De façon très récente, et d'une manière similaire à la maladie de Hodgkin, le rôle des virus du groupe Herpes a été soulevé. De l'ADN d'EBV a été décelé dans des lésions cutanées de LCT [22] et le taux des anticorps anti-EBV (anti-EBNA) a été montré augmenté dans les LCT [23]. Mais son rôle reste à définir : agent oncogène actif ou simple passager dont la présence est liée à un déficit immunitaire cutané chez ces patients.

d- Immunodépression :

Des cas de MF sont décrits dans des contextes d'immunodépression, de transplantation d'organe, d'infection à VIH [24].

Dans notre série, aucun contexte d'immunodépression n'a été retrouvé

e- Facteurs environnementaux :

e-1 Radiation UV :

Leur rôle possible dans la pathogénie est suggéré, notamment dans la progression de la maladie vers le stade tumoral bien que la photothérapie soit un des traitements reconnus des formes toutes débutantes des lymphomes cutanés T, que les patients atteints de MF au stade de plaques présentent des lésions cutanées dans la zone non photo exposées et que des auteurs démontrent également l'absence d'association entre leur incidence et la latitude dans la nord-américaine, il n'en demeure pas moins vrai que ces UV semblent intervenir dans la progression de la maladie[25]. Concernant les substances radio-actives, un cas de MF et plusieurs cas de para psoriasis sont décrits chez les travailleurs qui ont été exposés au plutonium et au tritium [26].

Aucun cas de radiation n'a été décelé dans notre série

e-2 Intoxication alcoololo-tabagique :

Les études cas-témoins les plus anciennes ne montrent pas de risque accru de MF chez les patients fumeurs ou alcooliques [27]. Par contre une étude récente a montré le contraire [28].

Dans notre série, le tabagisme a été retrouvé dans un cas parmi les patients ayant un mycosis fongoïde.

e-3 Autres:

Des données suggèrent que l'exposition professionnelle à des hydrocarbures Halogénés aromatiques pourrait être un facteur de risque chez l'homme, alors que l'exposition à des pesticides, appartenant à la même famille chimique, serait un facteur de risque dans les deux sexes [29].

4-2 Les lymphomes de type B:

La plupart des lymphomes humains sont de type B, cependant dans la peau la situation semble être inversée. Ceci pourrait refléter le fait que les lymphocytes B sont rares au niveau cutané, sauf en cas d'infection telle que la borréliose. Actuellement, il y a beaucoup de questions sans réponse au sujet de la migration des lymphocytes B vers la peau et de leur affinité dans beaucoup de cas. Dans la peau, il n'y a aucun équivalent connu aux plaques de Peyer de la région intestinale ou de l'anneau de Waldeyer du pharynx [30], et seules les glandes sudoripares et sébacées sont IgA secrétaires [31]. Cependant, on a remarqué que le derme et les systèmes de drainage lymphatiques ganglionnaires forment un système intégré par lequel une réponse lymphoproliférative aux stimuli antigéniques puisse être obtenue dans la peau. Par conséquent, certains LCBP pourraient représenter l'amplification néoplasique de ce processus et ils pourraient être considérés comme un dérèglement du fonctionnement du système immunitaire cutané ou skin associated lymphoid tissue (SALT) [32].

En outre, M. Santucci et al. pensent que l'expression des récepteurs cutanés spécifiques par les lymphocytes B normaux et/ou néoplasiques dans des situations particulières peut expliquer le tropisme et l'accumulation dans la peau des cellules B lymphoïdes [32]. Par ailleurs, la possibilité qu'une combinaison à des facteurs étiologiques (infectieux, immunologique, et génétique), peut jouer un rôle dans le développement de LCBP [32]:

a- Facteurs infectieux:

Plusieurs agents infectieux ont été étudiés.

- Borrélia Burgdorferi : En Europe, les infections chroniques à Borrélia Burgdorferi (maladie de Lyme) semblent être impliquées dans la pathogénie de certains types de lymphomes cutanés B primitifs. En fait, des séquences d'ADN spécifiques du Borrélia Burgdorferi ont été mises en évidence chez une minorité significative de LCBP dans des régions européennes endémiques [33]. Ces résultats n'ont pas été confirmés dans les études aux Etats-Unis [34], ni en Asie [35].

- L' *Helicobacter pylori*: il pourrait être également impliqué dans certains cas mais le lien de causalité-effet n'a pas pu être prouvé à l'heure actuelle [36].

b- Facteurs génétiques:

Récemment, l'analyse moléculaire de LCBP a montré la diversité des mutations somatiques, ces données soutiennent l'hypothèse d'un processus d'induction antigénique [37]. Plusieurs anomalies génétiques des facteurs de transcription et des oncogènes tels que BCL2, BCL6, MYC, et JUNB semblent jouer un rôle dans la pathogénie des lymphomes cutanés B primitifs [38]. On a récemment identifié l'amplification et la surexpression du gène BCL2, liés aux gains au niveau du bras long du chromosome 18 (18/18q), dans un sous-groupe de lymphome cutané B primitifs (à grandes cellules de type membre inférieur) sans mise en évidence de la t(14;18) [39]. Le gène BCL2 code pour une protéine mitochondriale qui inhibe l'apoptose.

En outre, on a pu mettre en évidence l'inactivation et la mutation des gènes suppresseurs p15, p16, et p53 par mécanismes de délétion ou d'hyperméthylation de la région du promoteur, dans un certain nombre de lymphomes cutanés B [40-41]. Les deux gènes suppresseurs, p15 et p53, sont normalement impliqués dans la régulation du cycle de la cellule. Le p53 empêche l'entrée d'une cellule dans son cycle cellulaire par l'intermédiaire du p21 qui inhibe un certain nombre de kinases cycline-dépendantes agissant sur tout le cycle cellulaire. Une étude Danoise (1999) [41] faite sur 21 cas de lymphomes cutanés B primitifs a trouvé que 21% de ces lymphomes présentaient des mutations du gène p 53. Le gène suppresseur p16INK4a code pour un inhibiteur de kinase cycline-dépendante qui empêche spécifiquement la transition de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire.

Plusieurs translocations comprenant la translocation t (14;18) (q32;q21), impliquant le gène d'IGH sur le chromosome 14 et le gène de MLT sur le chromosome 18, et la translocation t (3;14) (p14.1;q32) impliquant les gènes IGH et FOXP1, ont été rapportés dans une proportion de lymphomes cutanés B primitifs de la zone marginale [32].

D'autres translocations et mutations génétiques de divers gènes comme CCND1, API2, PAX5, ATM, CD95 (FLB), TP35, SOCS1, IKBA, et IKBE, retrouvés dans d'autres lymphomes ganglionnaires et extra ganglionnaires peuvent s'avérer être impliqués dans les LCBPs.

5- Les lésions précurseurs :

Selon l'OMS 2006 [42], trois lésions précurseurs sont reconnues en matière de LCPs:

5-1 Le parapsoriasis:

Le terme «parapsoriasis» englobe un certain nombre de pathologies diverses se manifestant par des lésions érythémato-squameuses chroniques. Deux groupes de parapsoriasis peuvent être distingués: les formes bénignes, parapsoriasis en petites plaques (maladie de Brocq), qui ne se transforme jamais en lymphome malin. Les formes à grandes plaques avec ou sans poïkilodermie qui, par contre, peuvent se transformer en mycosis fongoïde après plusieurs décennies dans plus de 10-50% des cas. Sur le plan histologique, les lésions observées dans le parapsoriasis en grandes plaques sont différentes du mycosis fongoïde ou des autres lymphomes T cutanés. À coté de la parakératose focale, il y a une légère atrophie de l'épiderme, les lymphocytes s'organisent en bande au niveau du derme superficiel épargnant le derme papillaire. Il n'y a pas d'épidermotropisme significative ce qui peut s'observer au cours des premiers stades du mycosis fongoïde. La variante poïkilodermique montre au niveau la partie supérieure du derme une dilatation des vaisseaux sanguins. L'analyse des réarrangements du gène du TCR (récepteur des lymphocytes T pour l'antigène) a montré la possibilité de réarrangements clonaux dans la moitié des patients mais sans aucune signification pronostique.

5-2 L'hyperplasie lymphoïde cutanée de type B:

Elle est secondaire à la borréliose. Elle peut mimer un lymphome cutané de la zone marginale. Mais elle peut aussi évoluer vers un lymphome cutané de la zone marginale.

5-3 La panniculite lobulaire :

Des populations cellulaires T oligoclonales peuvent être retrouvées dans la panniculite lobulaire, suggérant ainsi un potentiel d'évolution clonale dans des rares cas. Toutefois, la progression d'une panniculite cytophagique sans monoclonalité vers le lymphome T sous-cutané à type de panniculite se produit rarement, voire jamais.

V. MOYENS DIAGNOSTIQUES:

1- Clinique:

Les signes cliniques sont variables selon le type et le stade du lymphome, il peut s'agir de:

1-1 Signes dermatologiques:

- Ils sont à type de: prurit, plaques érythémato-squameuses avec ou sans infiltration, papules, pustules, nodules, érythrodermie [1].
- Autres: alopécie, bulles hémorragiques, kératodermie palmo-plantaire...autres.
- Leur siège est variable selon le type du lymphome. Ces lésions peuvent être uniques ou multiples, localisées ou généralisées

1-2 Signes généraux:

- Il faut rechercher les signes d'altération de l'état général notamment: asthénie, anorexie, amaigrissement
- Le diagnostic suspecté devant les critères cliniques précités, sera confirmé par l'examen anatomo-pathologique.

2- Paraclinique:

2-1 Etude anatomopathologique:

a- Matériels d'étude:

Biopsie cutanée:

a-1 Choix du siège de la biopsie

La biopsie doit porter généralement sur la zone la plus indurée de la lésion. Il faut éviter les zones nécrosées ou surinfectées [42].

a-2 Technique:

Une biopsie cutanée de taille convenable doit être faite. Elle doit mesurer 1 cm au minimum, de préférence en fuseau, au bistouri à lame, plutôt qu'à l'emporte-pièce. Souvent, il est nécessaire de réaliser plusieurs prélèvements, soit simultanément sur des lésions cutanées d'aspects différents soit lors de consultations successives. Lors des diverses étapes de la biopsie (anesthésie, prélèvement, découpe de la partie profonde de la carotte, dépôt de la pièce dans le fixateur), on a toujours intérêt à manipuler les tissus avec le plus grand soin. Tous les traumatismes peuvent être la cause d'artefacts qui vont gêner l'analyse [42]. Le prélèvement est adressé soit à l'état frais soit fixé rapidement dans le formol tamponné.

b- Moyens d'étude:

b-1 Colorations standards:

Hématéine-éosine ou hématéine- éosine- safran

b-2 Colorations spéciales:

Le PAS, le bleu alcian permettant la recherche de la mucine

L'Orceine permet la coloration des fibres élastiques

c- Histopathologie :

L'examen histologique doit évaluer la morphologie, la topographie et la constitution cellulaire de l'infiltrat.

c-1 La topographie:

L'atteinte de l'épiderme peut être limitée à la couche basale (infiltrats en « file indienne ») ou bien réaliser des amas de cellules lymphoïdes et de cellules de Langherans (thèques de Pautrier). L'existence d'une atteinte exclusive ou prédominante de l'épithélium des annexes (poils et glandes sudorales) doit être recherchée.

Dans le derme, l'infiltrat peut arriver au contact des couches basales de l'épiderme ou bien s'arrêter à distance de celui-ci (zone frontière ou *Grenz zone*) [1,42]. L'examineur évaluera la profondeur de l'infiltrat, son caractère bien limité ou, au contraire, l'existence de coulées de cellules lymphoïdes dans le derme profond et dans l'hypoderme.

a-2 L'architecture:

À faible ou moyen grossissement, on appréciera l'architecture globale de l'infiltrat lymphoïde qui peut être soit homogène, en nappes, ou bien hétérogène comportant des structures rappelant les follicules lymphoïdes du ganglion.

a-3 La constitution cellulaire de l'infiltrat:

La nature lymphocytaire T ou B des cellules peut parfois être déduite de l'observation en coloration standard ; on recherchera en outre des atypies morphologiques nucléaires (noyaux convolutés des cellules de Sézary, cellules monstrueuses de Reed-Sternberg, images de mitoses), on appréciera l'homogénéité de l'infiltrat ou, au contraire son pléiomorphisme ou, encore, son caractère polymorphe faisant coexister des cellules d'origine différente

(Cellules lymphoïdes, éosinophiles, histiocytes) [42].

Dans la majorité des cas, cette étape permet de distinguer un lymphome d'un infiltrat lymphocytaire bénin d'une part, de classer le lymphome d'autre part. Cependant, il existe toujours un doute sur le phénotype B ou T de l'infiltrat même si l'infiltrat en bande avec épidermotropisme oriente vers un lymphome de phénotype T, d'où l'intérêt d'un complément d'étude immunohistochimique.

d- L'étude immunophénotypique:

Actuellement, grâce aux progrès de la qualité des anticorps et de l'automatisation des techniques, l'immunohistochimie est réalisable sur des coupes de paraffine, ce qui permet d'apprécier la morphologie des cellules marquées. Le choix de l'anticorps est toujours guidé par la morphologie. Les principaux antigènes sont listés ci-dessous [42]:

- CD3, CD4, CD8: MF/SS versus toxidermie, eczémas de contact, photo-allergie, lymphome T sous cutané à type de panniculite, lymphome très épidermotrope.
- CD20, CD79a, CD10, Bcl6, Mib1, CNA42 ou CD21: LMNH B versus infiltrat lymphocytaire bénin.
- Kappa, lambda: LMNH de la zone marginale versus infiltrat lymphocytaire bénin.
- CD30: Papulose lymphomatoïde, LMNH T pléomorphe à grandes cellules.
- P80: L'anticorps ALK1 doit être systématiquement réalisé dans tout lymphome CD30+.
- Bcl2: LMNH centro-folliculaire, LMNH diffus à grandes cellules.
- Mum1: LMNH diffus à grandes cellules.
- -CD68 ou CD163: MF granulomateux versus MF transformé, tumeur à cellules plasmacytoides dendritiques blastiques, localisation d'une leucémie monocytaire.
- TIA1, Granzyme B: Lymphomes épidermotrope avec nécrose, lymphome T sous cutané à type de panniculite, lymphome T/NK, lymphome γ/δ.
- Bf1 et Dtcr1: Lymphome α/β versus lymphome γ/δ.
- CD56, CD4: Lymphome T/NK, lymphome γ/δ, tumeur à cellules plasmacytoides dendritiques blastiques.
- TCL1, CD123: tumeur à cellules plasmacytoides dendritiques blastiques.
- Myélopéroxydase : son expression est en faveur d'une localisation cutanée de leucémie myéloïde.

e- L'étude génotypique:

L'étude, par PCR, des réarrangements des gènes codant pour la chaîne gamma du récepteur à l'antigène des lymphocytes T ou des réarrangements des gènes codant pour les

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomo-pathologiques

immunoglobulines permet d'objectiver la présence d'un clone lymphocytaire dominant dans un infiltrat cutané, une biopsie ganglionnaire ou un prélèvement de sang périphérique. La mise en évidence d'un tel clone est à interpréter avec prudence et doit toujours nécessiter une confrontation avec les constatations cliniques et anatomo-pathologiques.

En effet, d'authentiques proliférations bénignes, d'origine médicamenteuse en particulier, peuvent comporter un clone T ou B dominant. En outre, seules 20 à 30 % des biopsies de mycosis fongoïde en plaques non infiltrées et peu étendues comportent un clone T dominant détectable. À l'inverse, la détection d'un clone T dominant identique dans le sang et dans la peau d'un patient érythrodermique, même en la présence d'une histologie cutanée peu spécifique, constitue un argument important en faveur d'un lymphome T érythrodermique.

Les techniques d'hybridation in situ et de PCR peuvent être utiles au diagnostic étiologique: EBV (Epstein-Barr virus), HTLV-1(human T leukemia-lymphoma associated virus-1), borrelia Burgdoferi. Les études génomiques ne sont pas de pratique courante. Certaines translocations peuvent être recherchées notamment t(14,18) (q32, q21) et t(3,14) (p14, q32) dans les lymphomes B[42].

Le caryotype de nos patients n'a pas été réalisé, cet examen n'étant pas disponible.

2-2 Frottis sanguin:

Il est indiqué dans deux situations [46]:

- Diagnostiquer un syndrome de sézary
- Rechercher un envahissement sanguin au cours d'un mycosis fongoïde

Dans le cas du syndrome de Sézary, le diagnostic passe par la mise en évidence de l'envahissement sanguin. Les cellules de Sézary sont recherchées sur frottis sanguins après coloration au May Grunwald Giemsa.

L'étude génotypique par PCR, effectuée sur les lymphocytes circulants permettra de mettre en évidence un clone T lymphocytaire sanguin identique au clone T cutané (un clone de profil différent au clone de référence cutané n'étant pas significatif) [47].

L'étude immunophénotypique des lymphocytes circulants pourra établir le rapport CD4/CD8 ainsi que la perte d'expression d'antigènes lymphocytaires (CD26 en particulier). Récemment, l'expression du marqueur CD158K a été démontrée comme très spécifique des cellules de Sézary et peut être utile pour le diagnostic et le suivi des patients [48, 49].

Dans notre série, l'étude du frottis sanguin était morphologique

VI. CLASSIFICATIONS

La classification des lymphomes cutanés a beaucoup varié au cours des vingt dernières années où elle est passée d'une série très limitée de sous-catégories de lymphomes extra-ganglionnaires à une classification beaucoup plus pragmatique et finalement nettement plus adaptée à la pratique quotidienne, fruit d'une collaboration entre l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) et l'OMS (Organisation mondiale de la santé), mais également entre cliniciens et pathologistes. En effet, au cours des années 70, de nombreuses classifications furent publiées, ce qui ne manqua pas de semer la confusion entre les anatomopathologistes et les cliniciens. La classification de Kiel est restée prédominante notamment dans sa version mise à jour de 1988 (tableau 6) [50].

Le principe de la classification de KIEL est basé sur le fait que chaque étape de maturation cellulaire lymphoïde a un équivalent néoplasique. Cette classification avait comme inconvénient de faire appliquer aux lymphomes cutanés des protocoles thérapeutiques conçus pour des lymphomes ganglionnaires, mais certaines chimiothérapies agressives ne sont pas adaptées aux lymphomes cutanés de faible grade de malignité.

En 1994, la classification de la REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid neoplasm) a été proposée pour tenter d'uniformiser au plan international la conception des lymphomes (tableau 7) [51].

Tableau 6. Classification de KIEL [50].

Lymphome B	Lymphome T
Bas grade	Bas grade
<ul style="list-style-type: none"> - Lymphocytique : Leucémie lymphocytaire chronique Leucémie prolymphocytaire Leucémie à tricholeucocytes. - Lymphoplasmocytaire / cytoïde (immunocytome) - Plasmocytaire - Centroblastique / centrocytique folliculaire et / ou diffus 	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphocytique : Leucémie lymphocytaire chronique Leucémie prolymphocytaire. - Petite cellule cérébriforme (mycosis fongoïde, syndrome de Sézary) - Lymphoépithélioïde (lymphome de Lennert) - Angioimmunoblastique - LM des zones T - Petites cellules pléomorphes (HTLV1)
Haut grade	Haut grade
<ul style="list-style-type: none"> - Centroblastique - Immunoblastique - Grandes cellules, anaplasique - Lymphome de burkitt - Lymphoblastique 	<ul style="list-style-type: none"> - Pléomorphe à moyennes et grandes cellules - Immunoblastique - Grandes cellules, anaplasique - Lymphoblastique

Tableau 7: classification de REAL [51].

Néoplasmes à cellules B	Néoplasmes à cellules T
Néoplasme des précurseurs B Leucémie / lymphome lymphoblastique des précurseurs B	Néoplasme des précurseurs T • Leucémie / lymphome lymphoblastique des précurseurs T
Néoplasmes des cellules B périphériques -LLC B / leucémie prolymphocytaire / lymphome à petites cellules lymphocytaires -Lymphome lymphoplasmocytaire / immunocytome -Lymphome à cellules du manteau -Lymphome centro-folliculaire / folliculaire -Lymphome des cellules B de la zone marginale -Lymphome de la zone marginale splénique (entité provisoire) -Leucémie à tricholeucocytes -Plasmocytome / myélome plasmocytaire -Lymphome diffus à grandes cellules B -Lymphome de burkittlymphome à cellules B de haut grade, Burkitt-like (entité provisoire)	Néoplasme des cellules T et NK périphériques -LLC T leucémie prolymphocytaire -Leucémie à grands lymphocytes granuleux -Mycosis fongoïde /syndrome de Sézary -Lymphome des cellules T périphériques -Lymphome angioimmunoblastique T -Lymphome angiocentrique -Lymphome à cellules T intestinal -Leucémie / lymphome des cellules T de l'adulte (HTLV1 +) -Lymphome à grandes cellules anaplasiques (CD30+) -Lymphome à grandes cellules anaplasiques, hodgkin-like

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

La classification de la REAL s'est fondée sur des arguments cliniques, génétiques, immunophénotypiques et histologiques afin de délimiter des entités. Certains types lymphomateux ne sont pas rattachés à des cellules lymphoïdes connues, s'éloignant donc d'une conception strictement fonctionnelle de cette pathologie. De même la REAL ne classe pas les entités en fonction de leur agressivité.

Ainsi en 1997, le groupe d'étude des lymphomes cutanés de l'EORTC a élaboré une classification (tableau 8) [52], qui ne s'applique qu'aux lymphomes cutanés primitifs à l'exclusion des localisations secondaires de lymphomes dont le pronostic est très différent. La classification EORTC distingue plusieurs sous-groupes de lymphomes cutanés. Son principe est le fait que les lymphomes cutanés primitifs ont souvent un profil clinique et pronostique complètement différent pour le même type histologique des lymphomes ganglionnaires et par conséquent ils font l'objet d'un traitement différent. Cette classification sépare les lymphomes dits indolents des lymphomes agressifs et d'entités de pronostic incertain. Cependant, certaines entités qui ne sont pas encore bien établies ont été mises dans un cadre dit « provisoire » ne présentant que 5% des lymphomes cutanés.

Les batailles éditoriales étaient itératives entre les défenseurs de la REAL et de l'EORTC, jusqu'à l'avènement de la nouvelle classification OMS (WHO) des tumeurs lymphoïdes en 2001 [53], qui présente une prolongation de la REAL tout en intégrant des entités nouvellement définies, y compris cutanées, mais comme les précédentes, cette classification se veut néanmoins globale, universelle, et non spécifiquement cutanée.

Elle a incorporé la plupart des entités des lymphomes cutanés primitifs T, mais la classification et la terminologie des lymphomes B est tout à fait différentes de celles de l'EORTC, ainsi que l'absence de nuance entre les lymphomes cutanés primitifs B et secondairement cutanés, ce qui a suscité beaucoup de polémique et de confusion de la part des dermatologues vue la différence sur le plan pronostic.

Ce n'est qu'après les réunions de consensus à Lyon (Septembre 2003) et à Zurich (janvier 2004), que ces différences ont été résolues par les représentants des deux systèmes de classification et par conséquent la publication de la nouvelle classification WHO-EORTC des

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomo-pathologiques

lymphomes cutanés (tableau 9)[1]. La classification WHO-EORTC est basée sur une combinaison de critères cliniques, histologiques, immunohistochimiques et génétiques. Elle présente l'avantage d'apporter des éléments pronostiques ayant un intérêt pratique pour la prise en charge d'un lymphome cutané primitif. La fréquence relative des lymphomes cutanés primitifs classés selon la classification WHO-EORTC figure dans le tableau 10.

Tableau 8. Classification EORTC des lymphomes cutanés (Willemze blood 1997) [52].

Lymphome T	Lymphome B
Indolents : Mycosis fongoïde (MF) MF avec mucinose folliculaire Réticulose pagétoïde Lymphome à grandes cellules T CD30+ Anaplasique Immunoblastique Pléomorphe Papulose lymphomatoïde	Indolents : Lymphome de type centrofolliculaire Immunocytome (lymphome B des zones marginales)
Agressifs : Syndrome de Sézary Lymphome anaplasique à grandes cellules T CD 30- Immunoblastique Pléomorphe	Intermédiaires : Lymphome B à grandes cellules des jambes
Entités provisoires : Chalazodermie granulomateuse Lymphome T cutané pléomorphe à cellules petites et moyennes Lymphome T sous cutané	Entités provisoires : Lymphome à grande cellule B intravasculaire Plasmocytome

**Tableau 9. Classification WHO-EORTC des lymphomes cutanés
(d'après Willemze et al. Blood 2005) [1].**

Lymphomes cutanés T et NK
– Mycosis fongoïde
– Formes cliniques de mycosis fongoïde et lymphomes apparentés
Mycosis fongoïde (MF) Folliculotrope
Lymphome pagétoïde
Chalazodermie granulomateuse
– Syndrome de Sézary
– Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte
– Lymphoproliférations cutanées CD30+
Lymphome anaplasique à grandes cellules
Papulose lymphomatoïde
– Lymphome T sous-cutané (α/β)
– Lymphome T/NK extranodal, de type nasal
– Lymphome T cutanés périphériques (entités provisoires)
Lymphome cutané agressif épidermotrope CD8+
Lymphomes cutanés γ/δ
Lymphome pléiomorphe à cellules petites et moyennes CD4+
Lymphome cutanés B
– Lymphome cutané de la zone marginale
– Lymphome cutané des centres folliculaires
– Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur
– Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres
– Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire
Prolifération de précurseurs hématologiques
• Hématodermie CD4+ CD56+ (leucémie/lymphome à cellules dendritiques plasmacytoïdes)

Tableau 10 : Fréquence relative des lymphomes cutanés primitifs classés selon la classification WHO-EORTC [1]

Lymphomes cutanés T primitifs	Nombre	*Pourcentage%
- Mycosis fongoïde	800	44
- Mycosis fongoïde (MF) Folliculotrope	86	4
- Lymphome pagétoïde	14	<1
- Chalazodermie granulomateuse	4	<1
- Syndrome de Sézary	52	3
- Lymphome anaplasique à grandes cellules	146	8
- Papulose lymphomatoïde	236	12
- Lymphome T sous-cutané (α/β)	18	1
- Lymphome T/NK extranodal, de type nasal	7	<1
- Lymphome cutané agressif épidermotrope CD8+	14	<1
- Lymphomes cutanés γ/δ	13	<1
- Lymphome pléiomorphe à cellules petites et moyennes CD4+	39	2
- Lymphomes T cutanés périphériques, autres	4	2
Lymphomes cutanés B primitifs	Nombre	Pourcentage%
- Lymphome cutané de la zone marginale	127	7
- Lymphome cutané des centres folliculaires	207	11
- Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur.	85	4
- Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres	4	<1
- Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire	6	<1

*Etude Autrichienne et Hollandaise sur 1905 cas de lymphomes cutanés primitifs colligés entre 1986 et 2002

Une actualisation de la classification de la WHO-EORTC a été publiée en 2008. Mais celle-ci apporte peu de modifications à la classification de 2005 (tableau 11) [54].

Tableau 11: la classification des lymphomes cutanés la WHO/EORTC 2008 [54]

Lymphoproliférations T mature et NK	Lymphoproliférations B matures
– Mycosis fongoïde (MF)	Lymphome B à cellules des zones marginales (type MALT)
. Réticulose pagétoïde	Lymphome B centrofolliculaire
. MF folliculotrope	Lymphome B diffus à grandes cellules, de type jambe
. Lymphome chalazodermique	Lymphome B intravasculaire*
– Syndrome de sézary	Granulomatose lymphomatoïde*
– Lymphoproliférations CD30+	Leucémie lymphoïde chronique*
. Papulose lymphomatoïde	Lymphome des cellules du manteau*
. Lymphome anaplasique à grandes cellules	Lymphome de Burkitt*
– Lymphome sous-cutané de type panniculite	
– Lymphomes T périphériques, formes rares	
. Lymphome T CD8+ agressif	Proliférations hématopoïétiques immatures
. Lymphome T gamma/delta	Tumeur à cellules plasmacytoides dendritiques blastiques
. Lymphome pléomorphe T CD4+ à petites et moyennes cellules	Leucémie/lymphome de type précurseur
– Lymphome extra-nodal T/NK de type nasal	– Leucémie/lymphome T lymphoblastique*
. Lymphome de type hydroa vacciniforme (variante)	– Leucémie/lymphome B lymphoblastique*
Leucémie/lymphome T de l'adulte*	Leucémies myeloïdes et monocytaire*
Lymphome T cutané angioimmunoblastique*	Lymphome de Hodgkin*

* localisations secondaires de la peau

VII. ETUDE ANATOMO-CLINIQUE:

1- Les lymphomes cutanés T primitifs:

1-1 Le mycosis fongoïde:

a- Clinique

Bien que le mycosis fongoïde soit le lymphome cutané le plus fréquent (44% des lymphomes cutanés primitifs), il demeure une maladie rare (environ 3 nouveaux cas par an et par million d'habitants).

Dans notre série, il représente 44% des lymphomes cutanés primitifs, ce qui rejoint celui de la littérature.

Une prédominance masculine est signalée dans la plupart des études (1.6- 2/1). Elle a été constatée également dans notre série, constituant 63,63% des cas.

Le mycosis fongoïde est une maladie de l'adulte d'âge moyen (55-60 ans). Il existe des cas de mycosis fongoïde touchant l'enfant et l'adolescent

L'âge moyen de notre série est de 58,63 ans, rejoignant ainsi les données de la littérature.

a-1 Lésions cutanées:

Le prurit, inconstant, est souvent le symptôme le plus précoce. Il peut apparaître isolément au début de la maladie ou plus tard. Les lésions cutanées évoluent en trois phases.

➤ Stade dit des érythèmes « prémycosiques »

Le premier stade est celui des lésions non infiltrées. Il est caractérisé par des plaques ou des nappes érythématosquameuses, bien limitées et très prurigineuses (fig 14). Elles évoluent comme des dermatoses bénignes et peuvent simuler un tableau d'eczéma, d'eczématides plus souvent pityriasisiformes que psoriasiformes ou revêtir l'aspect de parapsoriasis à grandes plaques simples ou poïkilodermiques.

Beaucoup plus rarement, l'aspect est celui d'une plaque unique [55], de lésions hypopigmentées [56] vésiculobulleuses, d'une kératodermie palmoplantaire [57] ou d'une capillarite purpurique et pigmentaire [58]. Encore plus exceptionnellement, le mycosis fongoïde pourra se présenter comme une kératose lichénoïde striée ou une ichtyose acquise.

Des aspects lésionnels très différents peuvent être observés chez un même malade à différentes périodes, voire simultanément. Cette première période s'étend en général sur des années et le diagnostic de mycosis fongoïde est souvent difficile à affirmer, même sur des biopsies itératives.

➤ Stade des plaques infiltrées:

Au deuxième stade, les plaques s'infiltrent souvent en bordure, formant des bourrelets cuivrés ou des arcs de cercle rouge foncé et fermes. Ailleurs, les plaques s'épaissent en totalité (fig 15).

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

En réalité, le degré d'infiltration, non seulement, varie d'une lésion à l'autre, mais peut aussi varier au sein d'une même lésion, d'où l'aspect serpigineux ou « gyrata » de certaines lésions.

Elles ont habituellement une distribution asymétrique, avec une prédisposition pour les hanches, les fesses, les lombes, les creux axillaires et inguinaux, la poitrine. Chez certains patients, il existe une atteinte prédominante des paumes et/ou des plantes, avec hyperkératose et fissuration de la peau. L'atteinte du cuir chevelu peut conduire à une alopecie plus ou moins complète dans les zones lésionnelles.

À ce stade, l'évolution s'accélère. Tout au long de cette évolution, l'état général est remarquablement respecté [59].

➤ Stade tumoral:

Le troisième stade est représenté par l'apparition de nodules tumoraux, en peau saine, sur des lésions non infiltrées ou sur des plaques infiltrées. Les tumeurs sont généralement à base large, arrondies et hémisphériques, leur taille variant entre celle d'une noisette et celle d'une orange (fig 16). Plus rarement, il s'agit de vastes placards tumoraux. Ces lésions peuvent s'ulcérer secondairement.

Il n'est pas rare de voir des patients ayant les trois types de lésions simultanément à des sites différents du tégument [59].

a-2 Lésions extra-cutanées

Des adénopathies dans les territoires de drainage des lésions cutanées sont observées au stade tardif de la maladie ; elles sont fermes, mobiles, indolores.

Les localisations viscérales, rares et souvent asymptomatiques (foie, rate, poumons surtout), sont le plus souvent des constatations d'autopsie [60]. Les atteintes viscérales symptomatiques, qu'elles soient neurologiques ou autre, précèdent ou accompagnent souvent les transformations en lymphomes à grandes cellules [61].



FIG 14 Mycosis fungoïde : stade des lésions non infiltrées.



FIG 15 Mycosis fungoïde : stade des lésions infiltrées



FIG 16 Mycosis fungoïde : stade des lésions tumorales.

b- Histopathologie:

b-1 Cutanée (FIG 17):

Dans le mycosis fongoïde, l'infiltrat est caractérisé par sa topographie et par sa composition.

➤ **Topographie:**

Il a une situation dermique superficielle et il forme une bande continue sous-épidermique à limite inférieure nette, avec exocytose dans le corps muqueux. Cette exocytose peut réaliser différents aspects, selon que les cellules sont isolées les unes des autres ou, au contraire, réparties en « file indienne » le long de la basale, ou groupées en thèque : c'est alors l'aspect classique des « microabcès » de Pautrier, dans lesquels les cellules mononucléées, situées dans l'épiderme, sont entourées d'un halo clair. Cet aspect est inconstant. Il est retrouvé dans 63,63% des mycosis fongoïdes de notre série [59].

➤ **Composition :**

L'infiltrat est aussi caractéristique par sa composition : il comprend surtout, outre des petits lymphocytes, des cellules interdigitées et des cellules de Langerhans, des cellules mononucléées au noyau hyperchromatique et de forme irrégulière, dites cellules « atypiques ». Ces cellules atypiques, de taille petite (8 à 15 µm de diamètre) ou moyenne (15 à 20 µm de diamètre), ont un noyau dont l'aspect ultra-structural est similaire à celui du noyau de la cellule de Sézary circulante. Le caractère atypique de ces cellules – irrégularité de forme et hyperchromatisme du noyau et leur épidermotropisme sont les deux arguments fondamentaux du diagnostic histologique [62].

Au stade des érythèmes prémycosiques, l'épidermotropisme peut manquer et les cellules inflammatoires prédominer.

Au stade des tumeurs [64], l'infiltrat perd son caractère épidermotrope ; il progresse en direction du derme, devient plus monomorphe ; le nombre des cellules atypiques augmente et la présence de grandes cellules signe le début de la transformation du mycosis fongoïde en lymphome à grandes cellules.

On définit, un mycosis fongoïde transformé par la présence de plus de 25% des grandes cellules lymphoïdes atypiques, dont la taille est 4 fois celle d'un petit lymphocyte, dans l'infiltrat cellulaire tumoral [65]. Parfois, il est riche en histiocytes dont la morphologie peut être confondue avec celle des cellules tumorales. Un seul cas a été constaté dans notre série mais il n'a pas été noté de richesse en histiocytes.

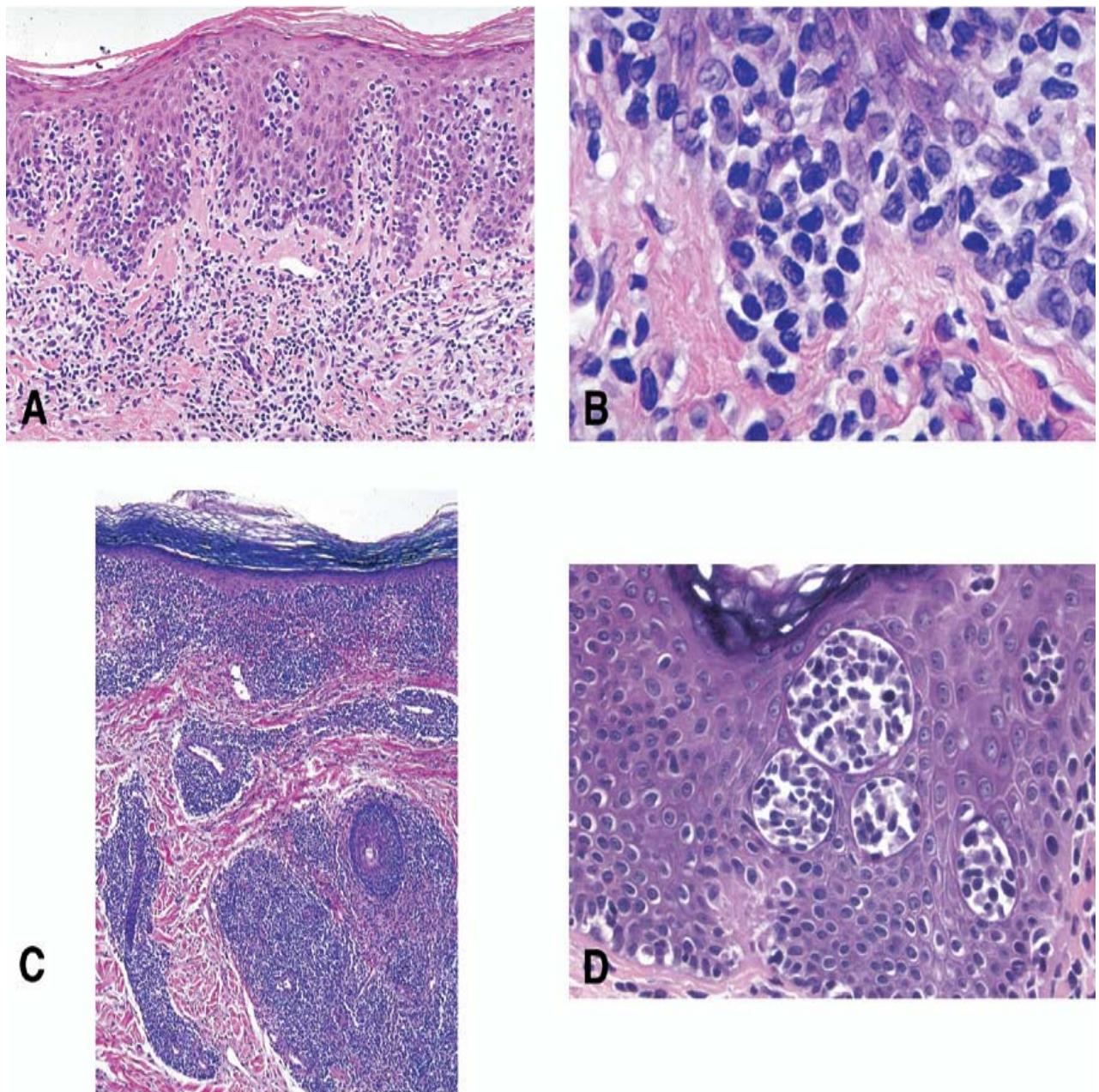


FIG 17 Aspects histopathologiques classiques du MF

- A- Stade des plaques non infiltrées: infiltrat lymphoïde au niveau de la couche basale et un aspect de bande continue sous-épidermique
 - B- Cellules mononucléées au noyau hyperchromatique et de forme irrégulière, convoluté
 - C- Stade des plaques infiltrées: extension de l'infiltrat vers de derme réticulaire profond
 - D- Classique « microabcès » de Pautrier
-

b-2 Ganglionnaire [59]:

L'augmentation de volume d'un ganglion ne signifie pas forcément qu'il soit envahi par le processus lymphomateux. Deux aspects peuvent, en effet, être observés :

- Soit un envahissement tumoral plus ou moins massif.
- Soit un aspect de lymphadénopathie dermatopathique correspondant à l'ancienne « réticulose lipomélanique de Pautrier-Woringer ». Dans cette dernière, l'architecture générale du ganglion est conservée. Mais il existe une hyperplasie des cortex profond et superficiel due à l'hyperplasie des cellules réticulaires interdigitées et à la présence d'histiocytes contenant un matériel lipidique, de la mélanine ou de l'hémosidérine. Dans environ 50 % des cas, se mêlent à ces cellules de petits et grands lymphocytes atypiques et de grandes cellules immunoblastiques.

c- Immunophénotype :

L'immunophénotypage peut être réalisé sur coupes à congélation mais également sur coupes à paraffine [66].

L'immunophénotype des cellules tumorales est celui de lymphocytes T matures (CD1-, CD3+, CD45RO+), exprimant, en règle générale, comme la majorité des lymphomes T cutanés, le phénotype T auxiliaire de type « mémoire » : CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CDw29+, CD45RO+, CD45RA-. Ces cellules expriment aussi la molécule CLA, mais pas le CD30. L'antigène d'activation CD25 (récepteur pour l'IL2) peut être exprimé.

Dans de rares cas, les cellules tumorales expriment le phénotype CD8+, CD4+, voire un phénotype « double négatif » (CD4-, CD8-). La signification de l'expression du phénotype CD8+ dans le mycosis fongoïde est l'objet de débats, car elle est rapportée associée tantôt à une évolution indolente « classique », tantôt à un pronostic sombre.

Un phénotype marqué par la perte d'expression d'un ou plusieurs antigènes, normalement exprimés sur les lymphocytes T matures (CD2, CD3, CD5) est un argument de plus en faveur de la malignité ; la perte de l'expression de l'antigène CD7 peut constituer un apport

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

décisif pour distinguer une prolifération lymphomateuse d'un infiltrat inflammatoire. La perte de l'expression du CD5 survient en général à un stade tardif de la maladie, en particulier en cas de transformation.

d- Génotype :

La recherche d'une population monoclonale par l'étude des réarrangements du gène du TCR est réalisée par une amplification en chaîne in vitro (polymerase chain reaction [PCR]) de la chaîne gamma du TCR. Les produits d'amplification sont ensuite révélés, soit par Southern blot, soit au moyen d'une électrophorèse en gradient chimique ou thermique. Les différents protocoles utilisés actuellement, permettent de détecter une population clonale pour autant que celle-ci représente entre 0,001 % et 1 % des cellules de l'infiltrat.

Les résultats des études génotypiques doivent être interprétés avec prudence et toujours à l'issue d'une confrontation raisonnée avec la clinique et l'histologie [67]. En effet, selon les protocoles utilisés, des populations clonales ont pu être détectées dans des infiltrats lymphocytaires manifestement bénins ou dans d'authentiques toxidermies médicamenteuses bénignes.

À l'inverse, et à l'exception des lésions tumorales où une population monoclonale est toujours détectée par PCR, la fréquence de positivité de la PCR varie de 59 à 90 % selon les protocoles techniques lorsque l'histologie est très évocatrice de mycosis fongoïde, mais n'atteint pas 100 %.

Si la découverte ou l'absence de clone n'est pas très informative sur une seule biopsie, la démonstration d'un même clone T sur différentes biopsies cutanées est un argument quasi-formel en faveur d'un MF. Au stade de MF transformé, un clone T est constamment trouvé.

e- Cas particulier: le mycosis fongoïde précoce

Au stade précoce, des érythèmes prémycosiques, l'épidermotropisme peut manquer et les cellules inflammatoires prédominer, ce qui pose un véritable problème de diagnostic pour les anatomopathologistes.

Pour cette raison, la société internationale des lymphomes cutanés (ISCL) a mis en place un algorithme comprenant un ensemble de critères permettant de retenir le diagnostic de mycosis fongoïde précoce (Tableau 12) [68].

Tableau 12: Algorithme du diagnostic du mycosis fongoïde précoce [68]

Critère	Majeur (2 points)	mineur (1 point)
Clinique		
Patches et plaques persistantes ou progressives avec:	2 des 3 critères	1 des 3 critères
1-Localisation non photo-exposée		
2-Variations de taille et de forme		
3-Poikilodermie		
Histopathologie		
Infiltrat lymphoïde superficiel avec:	Les deux	1 des deux
1-Epidermotropisme sans spongioses		
2-Atypies lymphocytaires*		
Biologie moléculaire (réarrangement clonal du gène TCR)	NA	Présent
Immunohistochimie	NA	1 des trois
1-CD 2, 3, 5 moins de 50% des lymphocytes T		
2-CD7 moins de 10% des lymphocytes T		
3- Discordance d'expression lymphocytaire des CD 2, 3, 5 dans l'épiderme ou du CD7 dans le derme.		

* Atypies lymphocytaires: sont définies comme des cellules avec des noyaux de grande taille, hyperchromes, cérébriformes à contours irréguliers.

NA: Non applicable car elle ne peut remplir aucun critère majeur

f-Diagnostic différentiel (1):

f-1 Une dermite superficielle non spécifique:

Au début de la maladie, les lésions sont discrètes et peuvent prendre l'aspect d'une dermite superficielle lymphocytaire péri-vasculaire non spécifique. Quelques précautions sont nécessaires: faire un PAS pour éliminer une mycose superficielle, faire au moins 3 niveaux de coupe car les lésions de spongioses en faveur d'une dermatose de contact sont parfois focales,

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

faire un immunomarquage CD8, car une forte proportion de lymphocytes CD8, surtout au niveau de l'épiderme est plutôt en faveur d'une cause inflammatoire (photodermatose, toxidermie). En faveur de celle-ci, on notera aussi l'absence d'atypie des lymphocytes.

f-2 Dermatose de contact, photoallergie chronique:

La disposition de l'infiltrat en manchons péri-vasculaires étagés à la base du derme superficiel, l'absence de lymphocytes atypiques à noyau cérébriforme, la prédominance éventuelle des lymphocytes CD8+, la présence de lymphocytes B dispersés ou regroupés en petits nids, permettent de les distinguer d'un MF à plaque unique, ou d'un MF spongiotique.

f-3 Psoriasis, dermatose neutrophilique:

Le psoriasis se distingue du MF classique par une hyperplasie épidermique caractéristique, une exocytose à polynucléaires dans les formes pustuleuses, des infiltrats lymphocytaires péri-vasculaires peu importants et sans atypie dans le derme superficiel. Il existe habituellement des antécédents de psoriasis personnel ou familial.

Toutefois 2 formes de MF peuvent poser des problèmes : le MF avec hyperplasie psoriasiforme, notamment dans les régions palmo-plantaires et le MF neutrophilique. Cette forme de MF présente un chimiotactisme pour les polynucléaires. Les lymphocytes atypiques en petit nombre sont masqués par les polynucléaires. Leur découverte notamment dans l'épiderme, et la présence d'un clone T cutané permettent de rattacher les lésions au MF. Le diagnostic nécessite souvent la répétition des biopsies.

f-4 Lichen plan, toxidermie :

Ces lésions se distinguent du MF classique par la présence de nécroses kératinocytaires dans la basale épidermique et par la prédominance des lymphocytes CD8+. Toutefois, dans le MF poikilodermique ou MF lichénoïde, l'infiltrat peut s'accompagner de corps apoptotiques et présenter un phénotype CD8+. D'autres arguments sont alors nécessaires pour retenir des lésions de lichen ou de toxidermie lichénoïde: il faut rechercher des lésions muqueuses de lichen, la notion de prise médicamenteuse, vérifier l'absence de clonalité T.

Le pseudomycosis fongoïde médicamenteux peut simuler en tout point un véritable mycosis fongoïde [69]. La confrontation anatomo-clinique sera dans ce cas essentielle. En effet, si cliniquement le faible nombre des lésions et/ou la présence de lésions d'emblée infiltrées, nodulo-tumorales, sont plutôt le fait d'un pseudolymphome, il peut également s'agir d'une présentation typique de mycosis fongoïde débutant. De même, si histologiquement l'absence de véritables microabcès de Pautrier et un épidermotropisme absent ou modéré plaident pour un pseudolymphome, la disposition en bandes de l'infiltrat, la présence d'un épidermotropisme et/ou de cellules atypiques peuvent tout à fait orienter à tort vers un mycosis fongoïde. De plus, la perte d'antigènes communs [70] et des réarrangements dominants ont été démontrés dans plusieurs cas d'authentiques pseudolymphomes T cutanés. Enfin, les études génotypiques ont pu démontrer, dans nombre de cas de pseudolymphomes médicamenteux, la présence de populations lymphocytaires monoclonales.

f-5 Vitiligo:

au stade inflammatoire, le vitiligo peut présenter un infiltrat lymphocytaire sous-épidermique avec migration de lymphocytes dans la basale épidermique qui a pu poser des problèmes avec des lésions de MF dépigmentant, d'autant que dans cette forme de MF, les lymphocytes sont CD8+ comme l'infiltrat du vitiligo. Dans le vitiligo inflammatoire, on note un liseré érythémateux en périphérie de la plaque, les lymphocytes ne sont pas atypiques, il n'y a pas de clonalité T.

f-6 Les autres lymphomes T pouvant être épidermotrope sont rares. Ce sont essentiellement:

- Le lymphome T pléomorphe à petites et moyennes cellules (l'infiltrat atteint le derme moyen et profond et l'épidermotropisme est discret ou absent, les lésions sont nodulaires sans plaques associées)
 - Le lymphome T HTLV1 (leucémie lymphome qui survient après une phase de latence de 30 à 50 ans après l'infection par le virus HTLV1. La forme quiescente peut se présenter avec des lésions cutanées chroniques proches de mycosis).
-

- Le syndrome de Sézary (lymphome T épidermotrope caractérisé par une érythrodermie, un envahissement sanguin et ganglionnaire. Les aspects histologiques d'une biopsie cutanée sont similaires à ceux rencontrés dans le mycosis fongoïde. La densité de l'infiltrat lymphocytaire est souvent moins marquée et l'épidermotropisme peut être absent. Le diagnostic différentiel avec le mycosis fongoïde est surtout clinique et biologique)
- Le lymphome T agressif épidermotrope CD8 + cytotoxique (l'infiltrat épidermotrope est prédominant constitué de cellules atypiques CD8 + associé à des nécroses kératinocytaires. C'est un lymphome de mauvais pronostic.)
- Le lymphome T γ/δ (quand il est épidermotrope, un contingent tumoral dermique ou dermohypodermique est le plus souvent présent. Les cellules sont le plus souvent CD4- et CD8-, Tia1+ granzyme B+).

1-2 Variantes de mycosis fongoïde

À côté de la forme classique de mycosis fongoïde, il existe de nombreuses variantes cliniques, comme le mycosis fongoïde bulleux ou le mycosis fongoïde hyper- et hypopigmenté, qui ne sont pas considérées à part dans la classification EORTC 1997, car elles ont un comportement clinique similaire.

a- Mycosis fongoïde folliculotrope:

a-1 Clinique:

Il existe 2 formes de MF pilote : avec ou sans mucine [71]. Ces 2 formes appartiennent à un même spectre lésionnel avec des formes de passage de l'une à l'autre:

- Le MF pilote sans mucine est un diagnostic difficile qui peut survenir 6 mois à 2 ans avant l'apparition de plaques de MF [72]. Cliniquement il se manifeste par des comédon (fig18), des kystes épidermiques, une kératose folliculaire ou un spinulosisme. Des plaques plus classiques de MF sont associées dans 35% des cas.

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

- Le MF pilote avec mucine se manifeste dans les 3/4 des cas par des plaques alopéciantes parfois par des papules folliculaires. Il existe une atteinte prédominante de la région « tête et cou » avec des lésions secondairement généralisées.

a-2 Histopathologie (fig 19):

Pour Le MF pilote sans mucine, il existe un infiltrat lymphocytaire pilote plus ou moins abondant selon le stade des lésions (plus les lésions sont comédonniennes, moins l'infiltrat est important). Ce piloteisme ne s'accompagne pas de modification de mur folliculaire (pas de spongiosis, pas de nécrose kératinocytaire etc...). L'infiltrat lymphocytaire est monotone et ne s'accompagne pas de polynucléaires neutrophiles (diagnostic différentiel avec une banale folliculite). Une confrontation anatomo-clinique et une multiplication des biopsies en lieux et temps différents sont souvent utiles pour aboutir à un diagnostic.

Pour le MF pilote avec mucine, le piloteisme lymphocytaire s'accompagne de modifications du mur folliculaire à type de spongiosis avec dissociation des kératinocytes. La coloration du bleu Alcian n'est pas toujours contributive mais la présence de mucine peut-être soupçonnée dès l'HES.

a-3 Immunophénotype:

Un infiltrat T (CD3+) lymphocytaire prédominant avec majorité de T-helper (CD4+) mais la présence de lymphocytes B réactionnels d'accompagnement n'est pas rare (15% des cas) et peu gêner l'interprétation.

a-4 Génotype:

Des réarrangements clonaux du gène du TCR sont mis en évidence dans la plupart des cas.

a-5 Diagnostic différentiel:

Une mucinose folliculaire peut s'observer dans d'autres circonstances que dans le cadre du MF. Elle peut être isolée et qualifiée comme mucinose folliculaire bénigne. Le contexte est

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

différent: enfant, adolescent ou jeune adulte, sans plaques associées. Toutefois, une surveillance s'impose car la mucinose folliculaire peut précéder un MF. Aucun des signes histologiques qui distinguent théoriquement entre une mucinose folliculaire bénigne d'une mucinose folliculaire associée au MF n'est formel, notamment l'absence d'atypie lymphocytaire et l'absence de la clonalité T. Un granulome avec des macrophages, des éosinophiles et des lymphocytes B peut être présent dans les deux cas. Le diagnostic de MF repose sur la survenue d'une ou de plusieurs plaques cutanées avec épidermotropisme de lymphocytes atypiques et non sur les caractéristiques de la mucinose folliculaire.

La mucinose folliculaire peut accompagner une autre pathologie inflammatoire et représenter un épiphénomène dans une rosacée, un lupus érythémateux, une folliculite banale.

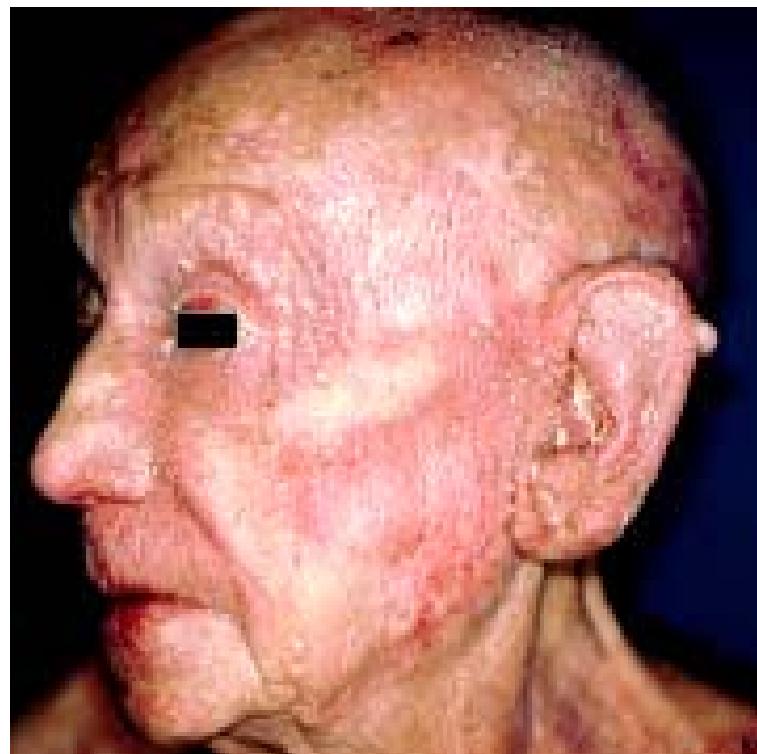


Fig 18 Lymphome folliculotrope: lésions pseudocomédoniennes

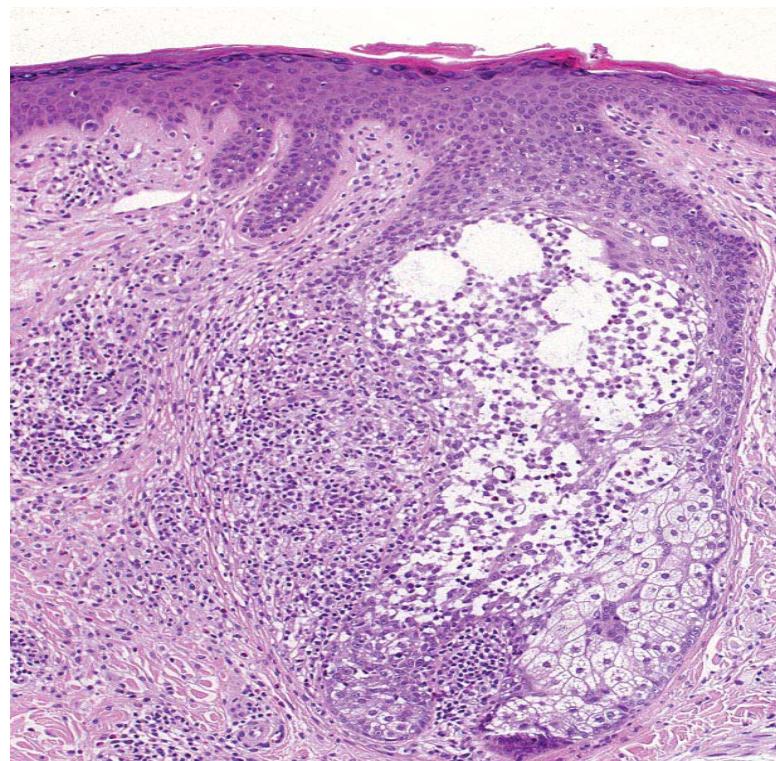


Fig 19 Lymphome folliculotrope avec dégénérescence mucineuse

b- Lymphome pagétoïde

b-1 Clinique

Il s'agit d'une lésion unique (forme de Woringer-kolopp) en plaque érythémato-squameuse, hyperkératosique (fig 20), siégeant le plus souvent sur l'extrémité d'un membre et d'évolution lentement progressive [74].

b-2 Histopathologie

L'épidermotropisme de l'infiltrat est massif, avec une acanthose et une désagrégation des couches basales de l'épiderme. Les cellules de l'infiltrat sont de taille moyenne à grande (15 à 20 μ m). Dans l'épiderme, elles sont isolées ou disposées en nids ou en amas, d'où le terme de « pagétoïde » (fig 21). Leur noyau est quelquefois hyperchromatique et convoluté, et leur cytoplasme est abondant et vacuolisé. L'infiltrat dermique est plus polymorphe que celui observé dans le mycosis fongoïde.

b-3 Immunophénotype

Les cellules tumorales expriment le phénotype CD3+, CD4+, CD8- ou, dans 50 % des cas, le phénotype CD3+, CD4-, CD8+, voire CD4-, CD8-. L'antigène CD30 peut être exprimé [73]. Dans quelques cas, une perte de l'expression de l'antigène CD7 a été rapportée [74].

b-4 Génotype

Un réarrangement clonal du gène du TCR est habituellement détecté.



Fig 20 Lymphome pagétoïde:
plaques érythémato-squameuses, kératosiques, verruqueuses

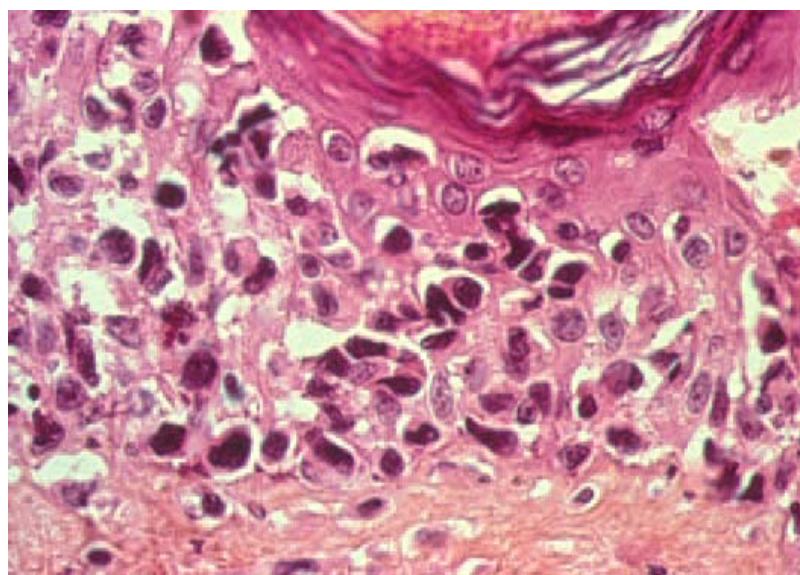


Fig 21 Lymphome pagétoïde :
infiltrat entièrement épidermique constitué de cellules de grande taille.

b-5 Diagnostic différentiel:

Il peut se poser avec des lésions intra-épidermiques non lymphomateuses: Maladie de Paget, Maladie de Bowen à cellules claires, le mélanome à extension superficielle ou de type SSM. Ils sont résolus par l'immunohistochimie [72].

D'autres lymphomes épidermotropes doivent être éliminés car ils sont plus agressifs, notamment le lymphome T CD8 épidermotrope cytotoxique, le lymphome T gamma/delta. Les lymphomes T/NK: les lésions sont multiples, l'état général est altéré. L'infiltration tumorale est plus profonde souvent angiocentrique avec nécrose. L'étude immunohistochimique est indispensable pour classer ces lésions [74].

c- Chalazodermie granulomateuse

c-1 Clinique

Elle atteint principalement l'homme et débute insidieusement chez l'adolescent ou chez l'adulte d'âge moyen par de petites plaques rouge violacé, initialement fermes qui, en s'étendant, deviennent atrophiques au centre pour donner des zones de peau flasque caractéristiques (fig 22) qui pendent parfois de manière spectaculaire [75]. Les lésions prédominent aux plis axillaires et inguinocruraux, épargnant toujours le visage.

L'association à une maladie de Hodgkin est classique, retrouvée dans près d'un tiers des cas. Des cas de mycosis fongoïde associés ont également été rapportés.

c-2 Histopathologie:

Typiquement, il existe un infiltrat granulomateux massif du derme et de l'hypoderme, détruisant le tissu élastique, constitué de petits lymphocytes à noyau modérément convoluté, avec épidermotropisme sous forme d'éléments isolés ou groupés en petits amas, de nombreuses cellules géantes multinucléées et de macrophages (fig 23). L'activité de phagocytose des fibres élastiques et des lymphocytes est intense [1, 75].

c-3 Immunophénotype:

Les cellules atypiques ont le même phénotype que celles du mycosis fongoïde classique : CD3+, CD4+, CD8-.

c-4 Génotype:

Un réarrangement monoclonal du récepteur T a été démontré.

c-5 Diagnostic différentiel:

On ne confondra pas la chalazodermie granulomateuse avec des lésions d'anétodermie ou de cutis laxa ; en revanche, un mycosis fongoïde granulomateux peut être de diagnostic différentiel difficile sur le plan histologique. Le mycosis fongoïde granulomateux [47] a les mêmes caractéristiques cliniques et le même pronostic que le mycosis fongoïde classique.

Il en diffère par la présence d'une composante granulomateuse dans l'infiltrat dermique, laquelle peut varier de quelques cellules géantes à de grands granulomes tuberculoïdes. Par rapport à la chalazodermie granulomateuse, les cellules géantes, dans le derme du mycosis fongoïde granulomateux, sont plus éparses, ont un nombre plus réduit de noyaux. Les lymphocytes peuvent être plus larges, hyperconvolutés. La destruction du tissu élastique, enfin, est bien moindre.



Fig 22 Chalazodermie granulomateuse:
aspect d'une hyperlaxité de la peau, induite par la destruction des fibres élastiques

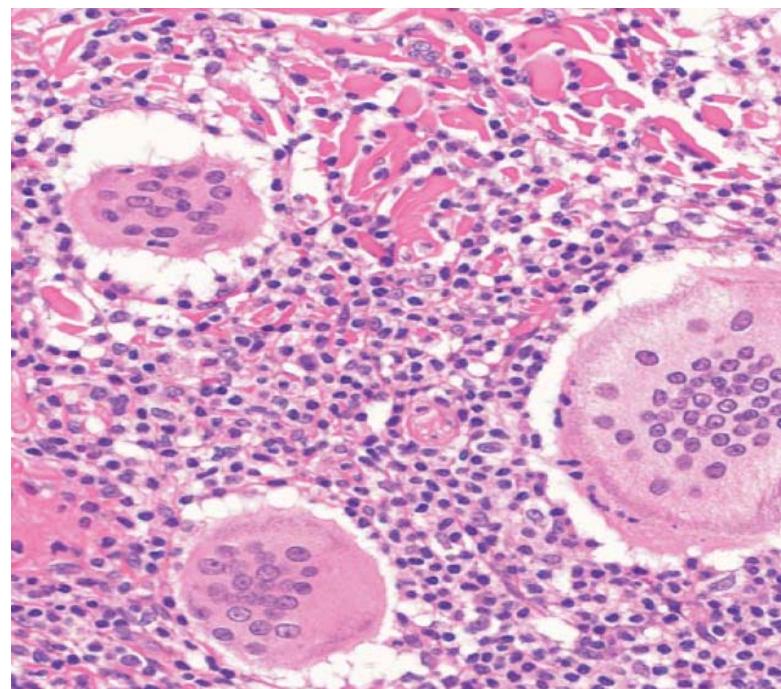


Fig 23 Cellules géantes multinucléées avec des images de lympho-phagocytose

1-3 Syndrome de Sézary

a- Clinique

C'est un lymphome cutané rare qui constitue 5 % des lymphomes T cutanés primitifs. Il affecte exclusivement adulte, habituellement après 60 ans avec une prédominance masculine.

Il est caractérisé par l'apparition rapide d'une érythrodermie (FIG 24), érythème généralisé intense s'accompagnant de desquamation et d'une infiltration souvent visible sous la forme d'un signe du drapé. Cette érythrodermie sur fond pigmenté est très prurigineuse et s'associe typiquement à des adénopathies diffuses, une alopecie, un ectropion, une kératodermie palmoplantaire et une atteinte unguéale. Il existe souvent un oedème diffus [63].

Les localisations viscérales sont, comme dans le mycosis fongoïde, le plus souvent asymptomatiques et découvertes à l'autopsie. Cependant, Laroche et al [76], dans une étude prospective d'un groupe homogène de malades atteints de syndrome de Sézary, retrouvent, chez 42 % des malades, des manifestations neurologiques périphériques isolées

b- Frottis sanguin

La cellule de Sézary est recherchée sur les frottis sanguins colorés au May-Grünwald-Giemsa, c'est une cellule dont le noyau encoché possède une chromatine dense, parcourue de sillons en « coup d'ongle » dessinés à la surface nucléaire (FIG 25).

Sa description par Lutzner et Jordan, en 1968, en microscopie électronique, a ouvert l'ère du diagnostic ultrastructural des lymphomes cutanés épidermotropes à cellules T. Ces cellules ont un aspect très caractéristique en microscopie électronique avec un noyau à contours très sinueux, profondément indenté, ce qui lui donne, en reconstruction tridimensionnelle, un aspect convoluté, cérébriforme.

Selon la taille de ces cellules, on distingue les grandes cellules de Sézary ($> 12 \mu\text{m}$) ou cellules de Sézary-Lutzner et les petites cellules de Sézary ($\leq 12 \mu\text{m}$) ou cellules de Lutzner-Flandrin. Les cellules de Sézary constituent, lorsque leur nombre est supérieur à $1\ 000/\text{mm}^3$, l'un des éléments du diagnostic de syndrome de Sézary. Elles peuvent également traduire

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

l'envahissement secondaire du sang par un lymphome cutané de type mycosis fongoïde en plaques ou érythrodermique.

La présence d'un pourcentage peu important de cellules lymphoïdes au noyau irrégulier dans le sang n'a pas une grande spécificité. En effet, des cellules ressemblant morphologiquement aux cellules de Sézary peuvent être mises en évidence dans le sang au cours de dermatoses inflammatoires (eczémas, toxidermies).

Malheureusement, le nombre et le pourcentage des cellules de Sézary ne sont pas précisés dans les dossiers.

c- Histopathologie (fig 26):

Les caractéristiques histologiques cutanées sont similaires à celles du mycosis fongoïde bien que l'épidermotropisme soit fréquemment absent ou peu intense.

Les études récentes ayant cherché à comparer l'aspect anatomopathologique des lésions cutanées du mycosis fongoïde à celui des lésions de syndrome de Sézary ont abouti à des résultats discordants. Ainsi, plusieurs auteurs [77] ont montré que les seuls éléments qui différaient étaient la présence de « microabcès » de Pautrier dans le mycosis fongoïde et celle d'une acanthose dans le syndrome de Sézary ; une autre étude rapportait, au contraire, que la présence de « microabcès » de Pautrier et l'existence d'un œdème du derme superficiel étaient plus souvent observées dans le syndrome de Sézary, tandis qu'un épidermotropisme, une acanthose et une hyperkératose étaient plus souvent observés dans le mycosis fongoïde.

Les adénopathies envahies sont le siège d'un infiltrat dense de cellules de Sézary avec effacement total de l'architecture du ganglion. Cet envahissement spécifique par les cellules atypiques est plus précoce dans le syndrome de Sézary que dans le mycosis fongoïde.

La moelle, en dépit de la présence dans le sang de nombreuses cellules de Sézary, est le plus souvent normale, la présence de quelques cellules pouvant traduire une simple contamination sanguine.

d- Immunophénotype:

Il est similaire à celui décrit pour le mycosis fongoïde.

e- Génotypie:

Un réarrangement monoclonal des gènes du TCR est retrouvé constamment dans le sang, si bien que la détection d'un clone cellulaire T dans le sang circulant peut être considérée comme un critère diagnostique de choix du syndrome de Sézary, permettant la différenciation avec les formes bénignes d'Érythrodermie.

f- Critères diagnostiques:

Un rapport récent de la société internationale des lymphomes cutanés (ISCL), a établi les critères de recommandations pour le diagnostic du syndrome de Sézary [78]:

- cellules de Sézary circulantes $> 1\,000/\text{mm}^3$ sur le frottis sanguin ;
- rapport CD4/CD8 ≥ 10 avec augmentation du nombre des lymphocytes circulants et/ou perte d'expression des marqueurs pan-T ou du CD26 ;
- présence d'un clone T sanguin avec augmentation du nombre de lymphocytes circulants ;
- présence d'un clone T sanguin avec anomalies cytogénétiques



FIG 24 Syndrome de sézary: érythrodermie

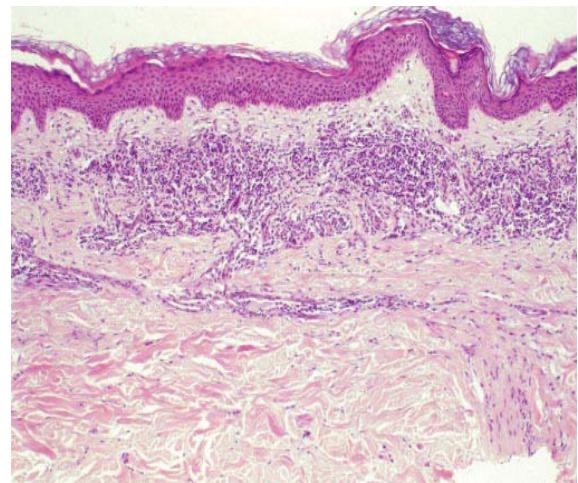


FIG 26 Infiltrat en bande sous épidermique sans épidermotropisme

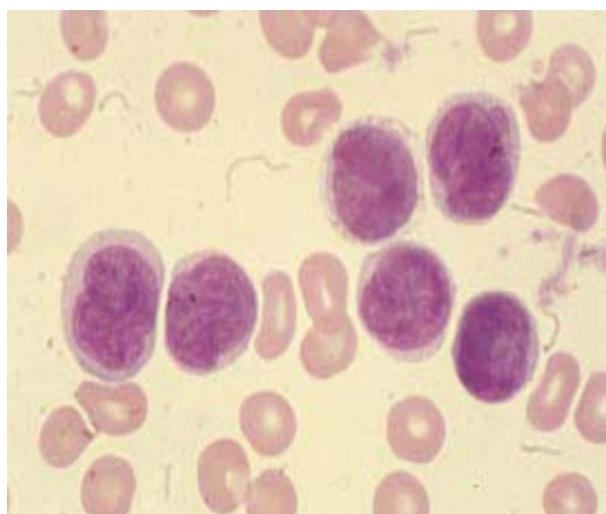


FIG 25 Frottis sanguin coloré au May-Grünwald- Giemsa.

Cellule de sézary: cellule à noyau encoché avec une chromatine dense, parcourue de sillons

g-Diagnostic différentiel:

Les étiologies des érythrodermies sont variées et des cellules de Sézary ont été retrouvées, à la fois en microscopie optique et en microscopie électronique, dans le sang de nombreuses dermatoses bénignes, inflammatoires, ainsi que dans le mycosis fongoïde, mais en faible nombre [1].

Le diagnostic différentiel se pose donc dans les situations suivantes:

- 59% des érythrodermies correspondent à l'aggravation d'une dermatose inflammatoire préexistante (eczéma, psoriasis). L'érythrodermie masque les caractéristiques cliniques et histologiques de la maladie initiale.
- 14% correspondent aux syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse. Ces derniers peuvent s'accompagner d'un nombre de cellules de Sézary identique à celui observé dans les syndromes de Sézary vrais. Aussi, la recherche des médicaments pris par les patients doit-elle être systématique lors de toute suspicion de syndrome de Sézary (antiépileptiques, sulfamides).
- 11% regroupent les hyperplasies lymphocytaires d'origine actinique, ces derniers peuvent évoluer vers une érythrodermie et s'accompagner d'un taux significatif de cellules de Sézary. Le phénotype ordinairement CD8+ des cellules de Sézary circulantes est un bon argument pour le pseudolymphome actinique.
- 16% des érythrodermies sont idiopathiques.
- L'érythrodermie survenant au cours d'un mycosis fongoïde est une entité différente du syndrome de sézary, son pronostic étant péjoratif.

1-4 Leucémie / lymphome T à HTLV1 de l'adulte [47]:

Elle est endémique dans plusieurs régions du monde : le sud ouest du Japon, les îles du Caraïbes, l'Amérique du sud, et l'Afrique centrale. Elle résulte d'une infection par le virus HTLV1 (Human T-cell lymphotropic Virus type 1). Seule une partie des patients infectés par ce virus développe ce lymphome.

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

a- Clinique:

Elle se caractérise par le HOTS syndrome (Hypercalcémie, Ostéolyse, Leucémie T, splénomégalie). Les signes cutanés, se présentent sous la forme de lésions disséminées semblables à celles du mycosis fongoïde en plaques (fig. 27). Il existe néanmoins des formes chroniques ou sub-aiguës qui peuvent s'acutiser.

b- Histopathologie (fig 28):

On trouve le plus souvent un infiltrat épidermotrope, avec même des abcès de Pautrier similaires au mycosis fongoïde. Il est constitué de lymphocytes de taille moyenne à grande, à noyau polylobé.

c- Immunophénotype :

L'expression de CD25 par les cellules tumorales est caractéristique.

d-Génotype :

On peut mettre en évidence une intégration clonale du génome du virus HTLV-1.



Fig 27: Les leucémies/lymphomes à cellules T de l'adulte :
aspect arciforme évocateur

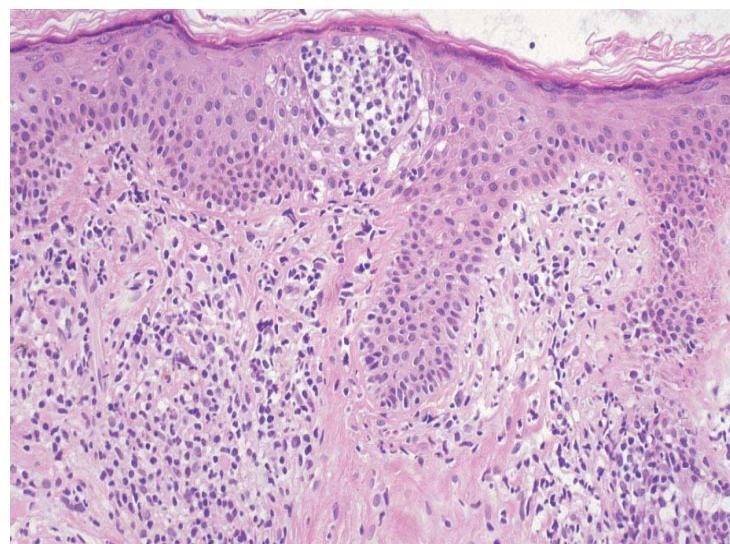


Fig 28: Infiltrat lymphocyttaire atypique du derme superficiel avec micro-abcès de Pautrier

e- Diagnostic différentiel:

Le diagnostic différentiel c'est avant tout le mycosis fongoïde, notamment les formes cliniques chroniques et quiescentes, en particulier lorsque l'histologie montre une prédominance de petites cellules et ou un épidermotropisme. Dans les formes histologiques riches en cellules moyennes et grandes, le diagnostic différentiel se fera avec les autres lymphomes T pléomorphes primitifs cutanés ou secondaires [1].

Le diagnostic du lymphome HTLV1 est donc histologiquement difficile en raison des multiples aspects histologiques qu'il peut revêtir mais dans tous les cas l'expression de l'antigène CD25 permettra de redresser le diagnostic.

1-5 Les lymphoproliférations cutanées CD30+ :

Ce groupe comprend le lymphome anaplasique cutané primitif à grande cellule et la papulose lymphomatoïde.

a- Le lymphome anaplasique cutané primitif à grande cellule [47] :

a-1 Clinique:

Contrairement aux lymphomes CD30+ systémiques, ils touchent les adultes (60ans) et rarement les enfants. Il affecte fréquemment le sexe masculin avec un sex ratio homme/femme de l'ordre de 3/1.

Il se manifeste cliniquement par des lésions nodulaires, uniques (fig. 29) ou multiples. Dans 25% des cas, les lésions peuvent régresser spontanément. Une atteinte extracutanée, le plus souvent ganglionnaire, survient dans 10 % des cas.

a-2 Histopathologie (fig 30) :

L'épidermotropisme est rare, mais on a souvent une hyperplasie épidermique avec un infiltrat neutrophile. L'infiltrat est nodulaire, dermique s'étendant à l'hypoderme. Il est constitué de cellules de grande taille, à gros noyau irrégulier, hyperchromatique, ayant un ou plusieurs nucléoles éosinophiles. Ces cellules rappellent les cellules de Reed-Sternberg de la maladie de Hodgkin. Cet aspect a également été noté dans notre cas. Les mitoses sont fréquentes.

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

Des amas de petits lymphocytes réactionnels sont généralement présents. Les polynucléaires éosinophiles, les plasmocytes et les cellules dendritiques ne sont pas généralement proéminants au sein de l'infiltrat néoplasique. Dans la variante riche en neutrophiles, les cellules CD30+ sont soit isolées soit forment des petits amas au sein d'une vaste infiltration neutrophilique

a-3 Immunophénotype :

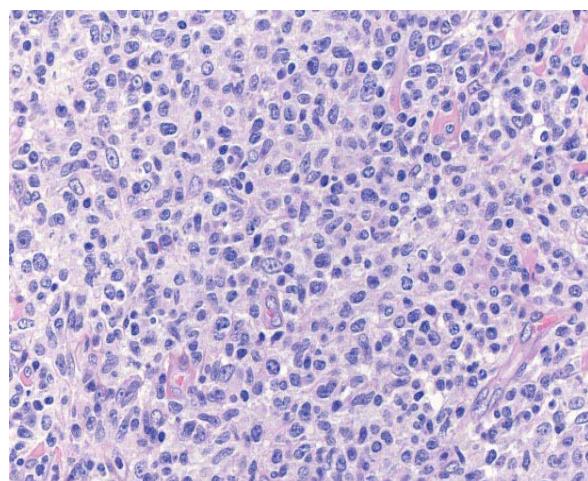
Le CD30+ est exprimé par plus de 75% des cellules tumorales (fig 31). Le phénotype est le plus souvent CD4+. Contrairement aux lymphomes anaplasiques à grandes cellules systémiques, les cellules tumorales expriment l'antigène CLA (cutaneous lymphocyte antigen) associé à un tropisme cutané mais elles n'expriment pas l'antigène ALK (anaplastic lymphoma kinase) [1].

a-4 Génotype :

Ils ne sont pas associés à la translocation t (2 ; 5) (p23; q35) qui est caractéristique des lymphomes CD30+ systémiques [79].



**Fig 29 Le lymphome anaplasique cutané primitif à grande cellule:
nodule solitaire ulcéré de la jambe**



**Fig 30 Cellules de grande taille mêlées avec des histiocytes,
des plasmocytes et de petits lymphocytes**

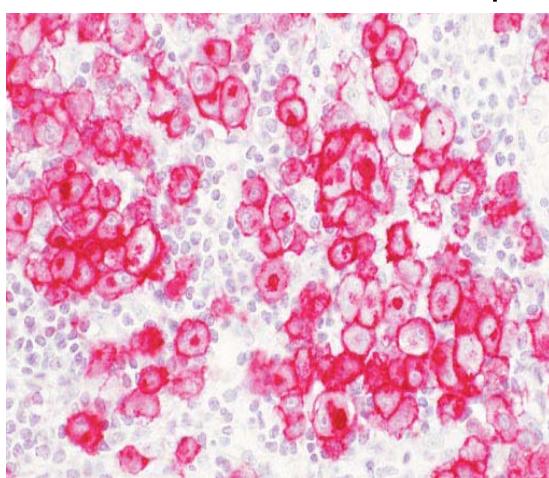


Fig 31 Le CD30 est exprimé par la plupart des cellules tumorales

b- La papulose lymphomatoïde [1,47] :

b-1 Clinique :

Elle peut se développer à tout âge et dans les deux sexes avec une prédominance pour les sujets jeunes notamment l'enfant.

Elle se manifeste par la survenue chronique d'éruptions autorégressives faites de lésions de différents types en fonction de leur âge et prédominant au tronc et aux membres. La lésion initiale est une papule érythémateuse (fig. 32), qui va évoluer vers la nécrose, puis vers la régression spontanée en quelques semaines, laissant une cicatrice dyschromique atrophique.

b-2 Histopathologie (fig 33):

L'examen histologique montre le plus souvent un infiltrat très polymorphe, constitué de petits lymphocytes, d'histiocytes, de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et de quelques cellules de grande taille (papulose lymphomatoïde type A).

Plus rarement, l'aspect histologique évoque un mycosis fongoïde (type B) ou un lymphome anaplasique à grandes cellules (type C) (voir tableau 13).

b-3 Immunophénotype (fig 34) :

L'immunophénotype des cellules atypiques de la papulose lymphomatoïde type A et C est CD3+, CD4+, CD30+. Celui des cellules du type B est CD3+, CD4+, CD8- et n'expriment pas l'antigène CD30+.

b-4 Génotype :

Un réarrangement clonal du gène du TCR est détecté dans 60 à 70% des lésions. La translocation t (2 ; 5) est absente [79].

Tableau 13: Les sous-types histologiques de la papulose lymphomatoïde

Les sous-types histologiques de la papulose lymphomatoïde			
Caractéristiques	Type A	Type B	Type C
Infiltrat cellulaire	Histiocytés, polynucléaires et cellules multinucléées ou de Reed-Sternberg	Cellules lymphoïdes atypiques de taille petite à moyenne avec cérébriforme	Population monotone ou groupes importants de cellules T CD30+
CD30+	Oui	Non	Oui
Type de cellule prédominante	CD30+ cellules Reed-Sternberg	Cellule « Sézary » avec noyau cérébriforme	Grande cellule T
Epidermotropisme	oui	oui	non



Fig 32 : Papulose lymphomatoïde:
papules et nodules ulcérés

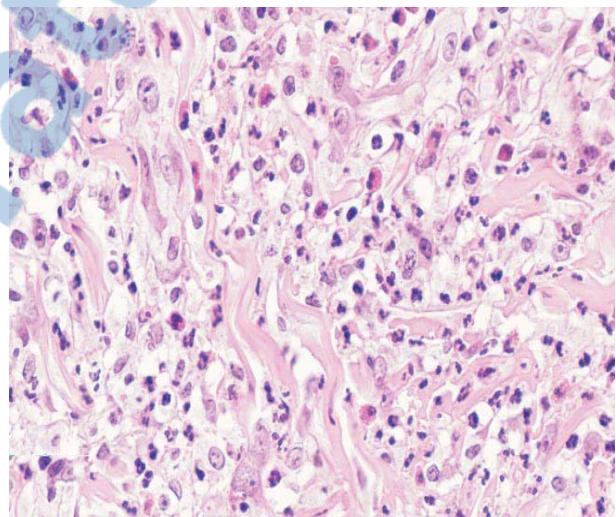


Fig 33: Lymphocytes atypiques de grande taille
mêlés à des polynucléaires neutrophiles et
éosinophiles

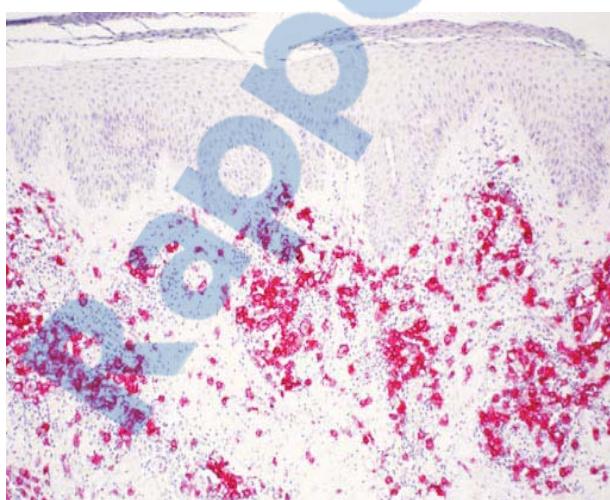


Fig 34 : Des lymphocytes de taille variable, CD30+,
regroupés et dispersés

c- Diagnostic différentiel [1,80]:

c-1 Tumeur cutanée non lymphoïde:

Certains cas de lymphomes primitifs T cutanés CD30 de morphologie anaplasique peuvent poser un problème de diagnostic différentiel avec un carcinome très indifférencié, un fibroxanthome atypique, ou un mélanome. En cas de difficultés, l'immunohistochimie permet de réorienter le diagnostic.

c-2 Dermatoses inflammatoires:

Le problème de diagnostic différentiel peut se poser entre la papulose lymphomatoïde (A ou B) et le pityriasis lichénoïde. Les deux entités partagent le même terrain, c'est à dire le sujet jeune et l'enfant, et se manifestent par des poussées de lésions papuleuses ayant tendance à la régression spontanée. L'évolution nécrotique des lésions peut aussi se voir dans certaines formes aigues du pityriasis lichénoïde. Le diagnostic différentiel repose sur la mise en évidence dans le pityriasis lichénoïde d'une importante parakératose continue, d'un épidermotropisme associé à une apoptose kératinocytaire, des infiltrats lymphocytaires péri-vasculaires et péri-annexiels et d'une extravasation érythrocytaire. Enfin, les lymphocytes du pityriasis lichénoïde ne sont pas atypiques et n'expriment pas de façon majoritaire CD30.

Le problème de diagnostic différentiel peut se poser aussi avec les pseudolymphomes. Si certains pseudo-lymphomes en rapport avec des piqûres s'insecte, une gale ou une virose peuvent renfermer des cellules CD30, celles-ci ne sont pas de morphologie anaplasique et apparaissent en nombre réduit, permettant d'éviter la confusion avec une lymphoprolifération cutanée CD30+. Une proportion de cellules CD30+ supérieure à 75 % est ainsi requise pour le diagnostic de lymphome cutané CD30.

c-3 Autres lymphomes cutanés:

Le contexte clinique avec le bilan d'extension et l'immunomarquage de CD30 et Alk-1 sont des éléments indispensables pour classer correctement ce type de lésion et pour assurer le diagnostic différentiel avec d'autres lymphomes cutanés primitifs ou secondaires, de pronostic parfois différent. On reconnaîtra ainsi :

- Les lymphomes T pléomorphes à grandes cellules CD30-, pouvant être primitifs ou secondaires, et les localisations cutanées secondaires de lymphomes T anaplasiques CD30+, qui expriment parfois Alk-1.
- Mycosis fongoïde en transformation: Il est très important d'avoir la notion d'une antériorité de mycosis fongoïde, car, dans ce cas, le diagnostic de transformation tumorale doit être discuté, même s'il est classique que les malades ayant un mycosis puissent développer une authentique papulose lymphomatoïde.
- Les lymphomes B associés à l'EBV: dans un contexte de greffe d'organe ou d'immunodépression, il est nécessaire de rechercher l'expression du virus Epstein Barr et de bien caractériser le phénotype B ou T des grandes cellules, car des lymphomes B associés à l'EBV, qui expriment généralement le CD30, peuvent se développer primitivement ou secondairement dans la peau.

1-6 Lymphomes T sous cutanés à type de panniculite:

D'individualisation récente, ils sont caractérisés par un infiltrat localisé primitivement et essentiellement dans l'hypoderme. Ils sont de type α/β , la forme γ/δ de pronostic défavorable est exclue de ce groupe selon la dernière classification.

a- Clinique :

Il affecte le sujet jeune (âge moyen 36 ans) avec une légère prédominance féminine.

Le tableau clinique est celui d'une panniculite ou hypodermite, avec extension progressive des plaques érythémateuses infiltrées douloureuses et des nodules sous- cutanés (fig. 35), accompagnée parfois de signes généraux notamment une fièvre, en rapport avec un syndrome d'hématophagocytose, qui peut également induire une neutropénie et une thrombopénie [1,47].

b- Histopathologie :

Elle montre un infiltrat hypodermique (fig. 36). Le derme et l'épiderme ne sont pas généralement atteints. Il est constitué de lymphocytes atypiques de taille variable, souvent

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

associés à de nombreux histiocytes d'aspect vacuolaire. Les cellules tumorales entourent les lobules graisseux (fig. 36). Des aspects de nécrose et de cytophagocytose sont parfois associés [1,47]. Les plasmocytes et les follicules lymphoïdes sont absents.

c- Immunophénotype :

Les cellules tumorales ont un phénotype CD3+, CD4-, CD8+, elles expriment les marqueurs de cytotoxicité (perforine, granzyme B, TIA-1) ainsi que le récepteur alpha/bêta du récepteur T pour l'antigène.

d- Génétique :

Un réarrangement clonal des gènes du récepteur T est le plus souvent mis en évidence dans les lésions. Il n'existe pas d'association particulière avec le virus Epstein Barr (EBV) [47].



Fig 35 Lymphomes T sous cutanés à type de panniculite : plaques érythémateuses et nodules sous-cutanés ulcérés

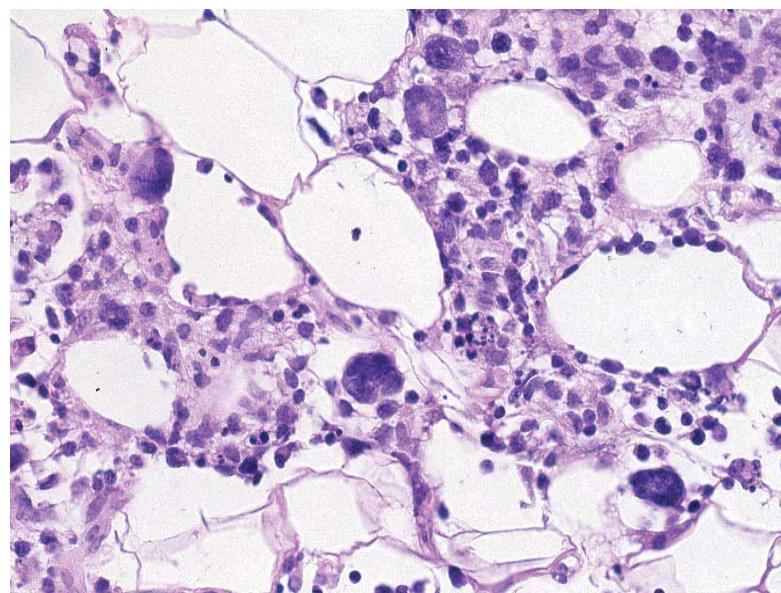


Fig 36 Infiltration diffuse du tissu sous-cutané simulant une panniculite lobulaire, avec présence de cellules atypiques de grande taille

e- Diagnostic différentiel (81,82):

e-1 La panniculite lupique:

Le principal diagnostic différentiel du LTSCP, tant cliniquement qu'histologiquement, est la panniculite lupique. Ce diagnostic différentiel est d'autant plus difficile que le LTSCP peut être précédé pendant plusieurs années de lésions de panniculite bénigne, parfois à type de panniculite lupique comme cela était le cas dans cette observation.

Morphologiquement, la mise en évidence d'autres signes histologiques de lupus, comme une dermatose de l'interface, une hyperkératose avec des bouchons cornés ou des dépôts de mucine dermiques sont des arguments en faveur d'un lupus. En revanche, la présence de lymphocytes atypiques, d'un trou phénotypique T et d'un clone T orientent vers un lymphome.

e-2 Autres lymphomes cutanés primitifs:

Le LTSCP doit être également distingué d'autres lymphomes cutanés primitifs pouvant se localiser dans l'hypoderme. Une analyse phénotypique complète est ainsi justifiée pour faire le diagnostic différentiel avec un lymphome T $\gamma\delta$, un lymphome « NK blastique », caractérisé par son phénotype CD4+CD56+, un lymphome T/NK de type nasal cutané, constitué d'une prolifération de lymphocytes CD56 exprimant le CD30 et le virus Epstein Barr, ou encore un lymphome T épidermotrope CD8+. La distinction avec ces différents lymphomes est d'autant plus importante que ces derniers ont un pronostic beaucoup plus défavorable que celui du LTSCP [83].

1-7 Lymphome cutané à cellules NK/T de « type nasal » :

Son incidence est nettement plus importante dans certaines régions du monde, notamment l'Asie du Sud Est en raison de son association avec le virus EBV.

a- Clinique:

Il touche les adultes avec une prédominance masculine.

Les lésions sont des plaques et des tumeurs, souvent ulcérées (fig. 37) [1,47]. Il existe fréquemment une altération de l'état général et parfois des signes d'hémophagocytose.

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

b- Histopathologie (fig 38) :

L'infiltrat lymphomateux est fait de cellules de taille variable, il est dermique et peut parfois s'étendre à l'hypoderme. Le point le plus marquant est le caractère angiocentrique et angiodesctructeur marqué de cet infiltrat, accompagné parfois d'une nécrose tissulaire extensive. Un épidermotropisme focal peut être observé dans 30 % des cas. L'index mitotique est élevé et les corps apoptotiques sont nombreux [1,47].

c- Immunophénotype :

Les cellules tumorales expriment à la fois des marqueurs NK (CD56) et cytotoxique (TIA-1, granzymeB, perforine).

d- Génétique :

Les études en biologie moléculaire ne montrent pas de clone T dominant et l'association avec le virus EBV est très nette, aussi bien en terme d'expression protéique que de présence des acides nucléiques viraux, et notamment des ARN.



Fig 37 Lymphome cutané à cellules NK/T de « type nasal » :
aspect de nodules violacés

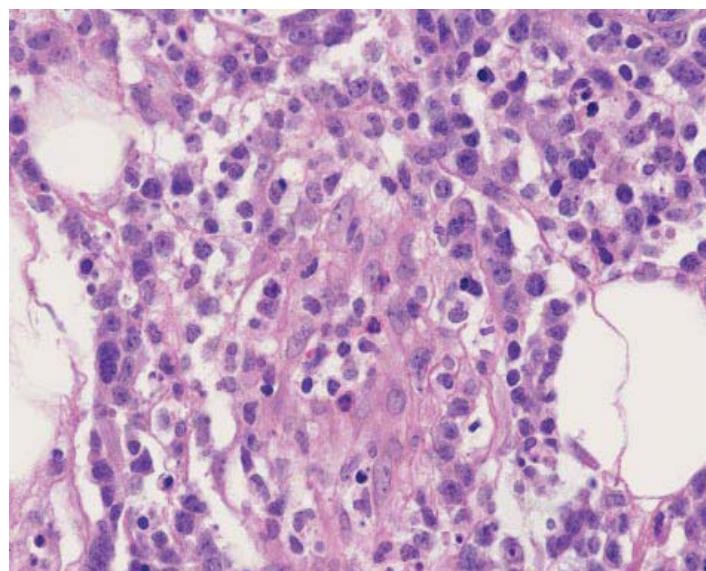


Fig 38 Angiocentricité et angiodestruction

1-8 Entités provisoires :

Lymphomes cutanés T primitifs périphériques :

a- Lymphome cutané T CD8+ épidermotrope agressif:

a-1 Clinique :

C'est un lymphome rare qui se voit chez l'adulte.

Il se manifeste sous la forme de plaques ou nodules diffus (fig. 39), souvent ulcérés, à évolution volontiers bulleuse et /ou hémorragique, apparaissant en quelques semaines [1,47].

a-2 Histopathologie:

L'aspect histologique et cytologique est extrêmement variable allant d'un aspect lichénoïde avec épidermotropisme pagétoïde très marqué avec œdème sous épidermique, vers un infiltrat nodulaire profond [1,47]. Il existe une nécrose importante de l'épiderme et des annexes.

L'angiocentricité et l'angioinvasion peuvent être présentes. Les cellules sont de taille petite à moyenne ou moyenne à grande de type pléomorphe (noyaux de taille irrégulière) ou blastique [45].

a-3 Immunophénotype :

Les cellules tumorales expriment CD3+, CD8+, CD7+, avec expression des marqueurs de cytotoxicité (TIA-1 et granzyme B), perforine+. Il n'y a pas d'association avec le virus Epstein-Barr (EBV) [46].

a-4 Génétique :

Un réarrangement clonal du gène du récepteur T est retrouvé dans tous les cas étudiés.

a-5 Diagnostic différentiel:

Le diagnostic différentiel se pose avec un lymphome T épidermotrope «classique», qui exprime parfois un phénotype CD8, peut se révéler difficile et il faut alors s'aider des éléments cliniques qui traduisent l'agressivité de la maladie et des modifications épidermiques qui traduisent la cytotoxicité des cellules lymphomateuses [48]. La négativité de la sérologie permet

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

d'éarter les lymphomes CD8+ associés à l'infection par le VIH (Virus d'Immunodéficience Humaine).

Une toxidermie doit être également éliminée sur l'aspect tumoral des lésions cliniques et sur l'expression des protéines cytotoxiques ; perforines et granzymes B.



Fig 39: Lymphome cutané T CD8+ épidermotrope agressif: tumeur cutanée ulcérée

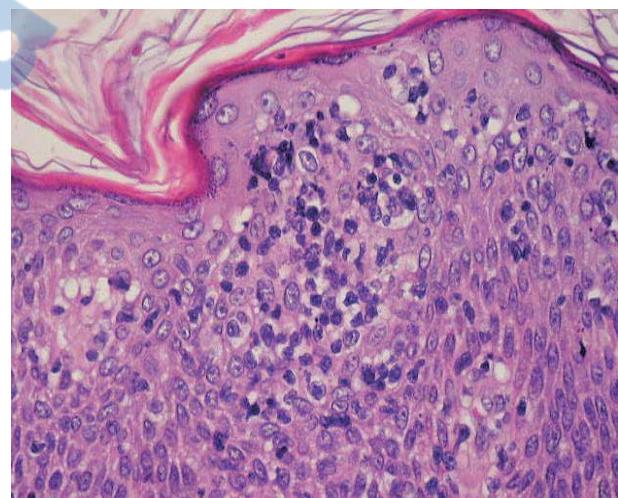


Fig 40: Infiltration tumorale pléomorphe avec épidermotropisme marqué

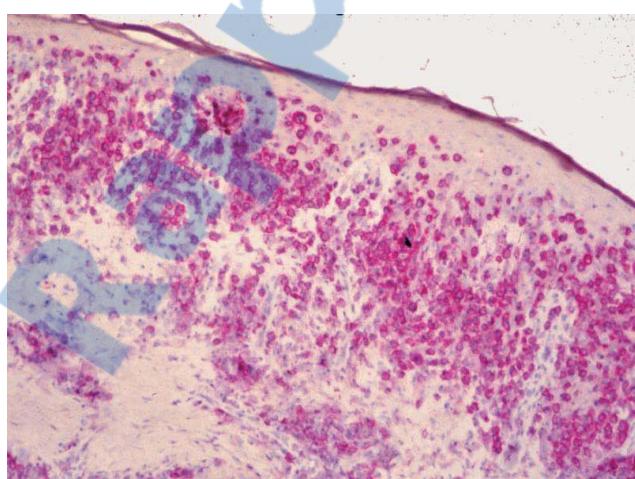


Fig 41: Ces cellules tumorales expriment le CD8

b-Lymphome cutané T gamma/delta :

b-1 Clinique (fig 42):

C'est un lymphome rare qui affecte surtout l'adulte.

Les lésions cutanées fréquentes aux extrémités et se présentent sous forme de plaques disséminées et / ou de nodules ulcéro-nécrotiques ou de tumeurs. L'atteinte muqueuse et ganglionnaire est fréquente [1,47].

b-2 Histopathologie (fig 43):

Trois types histologiques cutanés peuvent être présents : épidermotrope, dermique, et sous cutané. Souvent il y a association d'au moins deux types histologiques chez un même patient.

Les cellules néoplasiques sont de taille moyenne à grande à noyau hyperchromatique. La nécrose et l'infiltration angiocentrique sont fréquemment retrouvées. Au niveau de l'épiderme, il peut réaliser un simple épidermotropisme modéré ou parfois un véritable aspect pagétoïde. Au niveau de l'hypoderme il peut prendre l'aspect d'une panniculite

b-3 Immunophénotype :

Les cellules tumorales portent le phénotype caractéristique : CD3+, CD2+, CD7 +/-, mais souvent négatives pour CD5. La plupart sont CD4- CD8-, mais CD56+. Les cellules sont également positives pour la TIA-1, granzyme B et M et perforine. Sur des coupes à congélation l'expression du TCR-delta est très marquée.

b-4 Énétique :

Un réarrangement clonal du gène du récepteur T est détecté. Il n'y a pas d'association avec le virus EBV.

b-5 Diagnostic différentiel:

La distinction entre lymphome T γ/δ primitif et secondaire n'est pas très utile vu le pronostic sombre est identique.

L'atteinte de l'hypoderme peut réaliser un aspect de panniculite rappelant le lymphome T sous cutané à type de panniculite mais l'atteinte intéresse également l'épiderme et le derme.



Fig 42 Lymphome cutané T gamma/delta: nodules cutanés à gauche, ulcéro-nécrotiques à droite

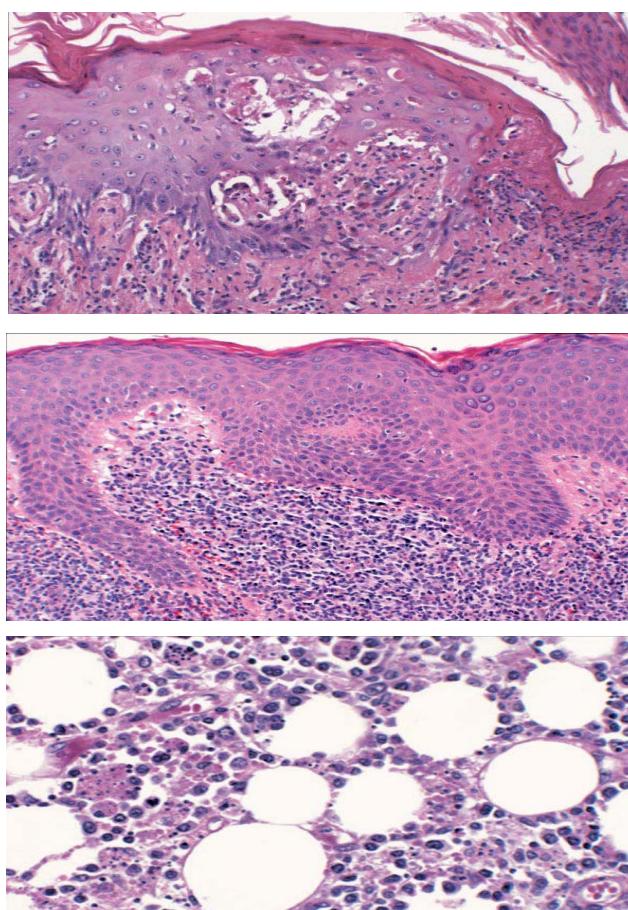


Fig 43 L'infiltrat peut être épidermotrope et ou dermique et ou sous cutané.

c- Lymphome cutané T primitif pléomorphe CD4+ à cellules petites et moyennes :

c-1 Clinique :

Les patients présentent une plaque ou tumeur unique (fig.44), au niveau de la face, la nuque, ou du tronc. Plus rarement, il peut se présenter par des papules, des nodules ou des plaques multiples mais différents de ceux du mycosis fongoïde [47].

c-2 Histopathologie (fig 45):

L'histologie montre un infiltrat dense diffus ou nodulaire du derme avec tendance à un infiltrer l'hypoderme, cet infiltrat est fait de cellules pléomorphes de taille petite à moyenne qui sont mêlés parfois à quelques cellules de grande taille représentant moins de 30 %. Les lymphocytes T et les histiocytes sont souvent associés. Un épidermotropisme peut être focalement présent.

c-3 Immunophénotype :

Par définition le phénotype de ce type de lymphome est CD3+, CD4+, CD8-, CD30 -. Les protéines cytotoxiques (granzyme B et TIA-1) sont absentes.

c-4 Génétique :

Un réarrangement clonal, du gène du récepteur T, est présent.

c-5 Diagnostic différentiel:

En dehors du MF qui doit être recherché systématiquement dès que l'on évoque ce type de lymphome, l'hyperplasie lymphocytaire réactionnelle bénigne simulant un lymphome "pseudolymphome" est le diagnostic le plus difficile à éliminer mais la perte d'un antigène commun et la clonalité T sont contre.



Fig 44 Lymphome cutané T primitif pléomorphe CD4+ à cellules petites et moyennes: nodule cutané solitaire de la face

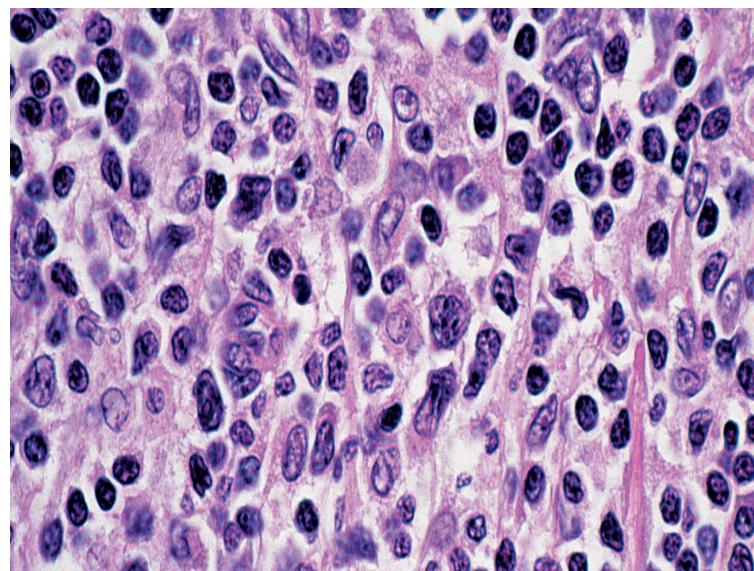


Fig 45 Des lymphocytes de taille petite à moyenne noyaux pléomorphes prédominants

2- Tumeur à cellules plasmocytoïdes dendritiques blastiques

Cette entité a initialement été anciennement dénommée hématodermie CD4/CD56.

2-1 Clinique (fig 46) :

Le sex ratio est de 2 hommes pour une femme sans distinction d'âge, race ou ethnie le pic de fréquence se situe entre 65 ans et 70 ans [47].

Les lésions se présentent sous la forme de nodules uniques ou multiples ou de tumeurs d'extension rapide, avec ou sans localisations extracutanées [85]. La moitié des patients présentent des localisations secondaires ganglionnaires et au niveau de la moelle osseuse, au moment du diagnostic.

2-2 Histopathologie (fig 47) :

L'histologie est assez stéréotypée. L'infiltration est dermo-hypodermique avec respect de l'épiderme. Il s'agit d'une prolifération de cellules monomorphes, de taille moyenne, à noyaux irréguliers. La chromatine est fine, de type blastique, avec absence ou présence de petits nucléoles peu visibles rappelant ainsi les lymphoblastes ou les myéloblastes. Le cytoplasme est peu abondant. Les mitoses sont fréquentes. Il n'existe ni angiestruction ni angiotropisme ni nécrose. L'infiltrat inflammatoire est absent.

2-3 Immunophénotype :

Le phénotype est particulier par son caractère « lignage négatif ». Les cellules tumorales n'expriment aucun caractère phénotypique majeur des différentes lignées : B, T, NK, ou myélo-monocytaires. Le phénotype typique est CD4+, CD56+, CD43+, CD123+, TCL1+, BDCA-2+. D'autres marqueurs peuvent être éventuellement exprimés : CD2, CD7, CD68, Cutaneous Lymphocytes Associated Antigen, TdT.

2-4 Génétique :

L'étude en biologie moléculaire ne met pas en évidence de réarrangement des gènes du récepteur T. Il n'existe pas de relation avec le virus EBV.

2-5 Diagnostic différentiel:

Le diagnostic différentiel principal est la localisation cutanée de leucémie myélo-monocytaire [1].



Fig 46 Hématodermie CD4+ CD56+: multiples nodules rouges violacés indurés de la face (81)

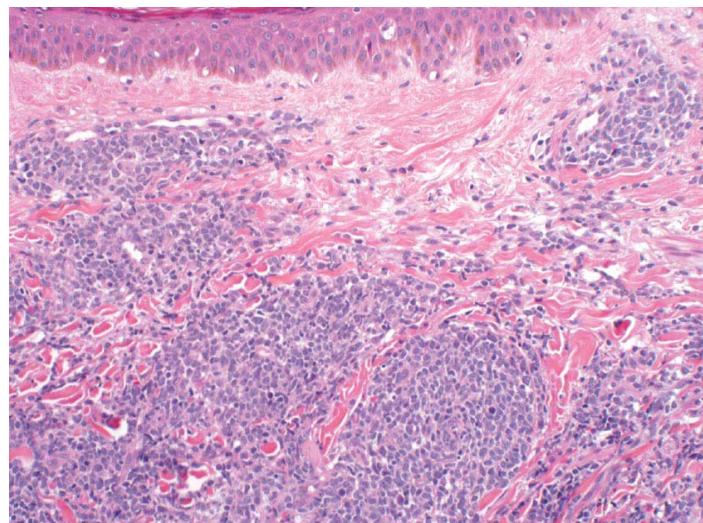


Fig 47 Infiltrat dense dermique épargnant la jonction dermo-épidermique. Notez la chromatine fine

3- Les lymphomes cutanés B primitifs:

Le lymphome cutané B primitif (LCBP) a été identifié tout récemment comme entité clinique distincte. Cette entité représente un groupe étendu de désordres lympho-prolifératifs qui doivent être séparés des lymphomes non hodgkiniens B secondairement cutané et des pseudolymphomes cutanés B.

3-1 Lymphomes cutanés primitifs centrofolliculaires :

a- Clinique :

Les lésions surviennent chez des adultes d'âge variable, mais le plus souvent dans la cinquième décennie sans prédominance de sexe.

L'aspect clinique est constitué de nodules et plaques rouge-violacé, non squameux, indolents, uniques ou multiples, situés principalement sur le tronc (FIG 48) et l'extrémité céphalique [87]. Des plaques érythémateuses infiltrées peuvent être associées. La forme diffuse des lésions est observée chez une minorité de patients [88,89].

b- Histopathologie:

b-1 Architecture:

Comme tous les lymphomes B cutanés, les LBCFC épargnent généralement l'épiderme, dont ils sont séparés par une petite bande de derme normal, appelée « grenz zone ». L'infiltrat peut avoir une architecture totalement ou partiellement nodulaire (FIG 49). Cet élément est alors une aide pour le diagnostic, car les cellules tumorales sont alors généralement regroupées dans les nodules, ce qui permet d'en apprécier la morphologie et le phénotype plus aisément. Contrairement à leurs homonymes ganglionnaires, les LBCFC ont fréquemment une architecture diffuse, formant soit une nappe dense, entourant sans les détruire les annexes cutanées, soit des coulées péri-vasculaires et péri-annexielles occupant le derme sur toute sa hauteur. Dans les lésions débutantes notamment, l'infiltrat peut également former des petites coulées disposées de façon réticulée entre les faisceaux de collagène dermique [90].

b-2 Composition cellulaire de l'infiltrat:

Dans tous les cas, l'infiltrat se compose d'un mélange de grands et petits centrocytes, de grands lymphocytes centroblastiques et de petits lymphocytes réguliers (FIG 50). La cellule la plus caractéristique de ce lymphome est le grand centrocyte clivé, qui est un lymphocyte de grande taille avec un noyau allongé, volontiers incisuré et dépourvu de nucléole. Les centroblastes ont des noyaux ronds avec une chromatine claire et des petits nucléoles périphériques. On note fréquemment dans l'infiltrat des artéfacts d'écrasement cellulaire, qui reflètent en réalité la présence en grand nombre de centrocytes et centroblastes, qui sont des cellules de grandes tailles, fragiles. Cet élément constitue un argument indirect en faveur du diagnostic.

c- Immunophénotype :

L'étude immunophénotypique montre une positivité des marqueurs pan B CD20, CD22 et CD79a. Les cellules tumorales expriment la protéine bcl-6 [91] et elles n'expriment pas le CD5 [92]. Plus rarement, les cellules peuvent exprimer CD10 surtout dans les formes folliculaires. Le marquage des immunoglobulines de surface apparaît uniforme de type clonal ou alors totalement absent dans les lésions d'architecture nodulaire. Contrairement aux lymphomes folliculaires ganglionnaires et secondairement cutanés, les lymphomes folliculaires cutanés primitifs n'expriment pas bcl-2 et MUM-1/IRF4.

d- Génétique :

Présence d'un réarrangement clonale des gènes. Des hyper mutations somatiques des gènes des chaînes lourdes et légères ont été mises en évidence. La translocation (14 ; 18), présente dans les lymphomes folliculaires systémiques, n'est pas retrouvée. Une inactivation des gènes suppresseurs p15 et p16 par hyper-méthylation des promoteurs a été rapportée, respectivement, dans environ 10 % et 30 % de LCPCF [92].



FIG 48 Lymphome B centro-folliculaire:
nODULES ROUGES MULTIPLES

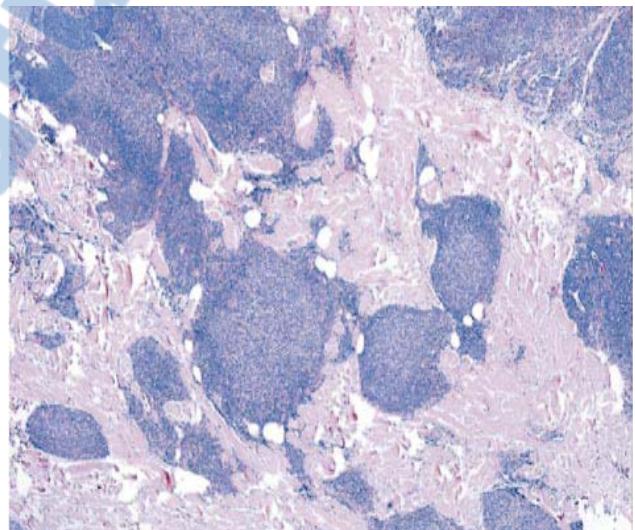


FIG 49 Présence au niveau du derme de
follicules espacés d'aspect monotone

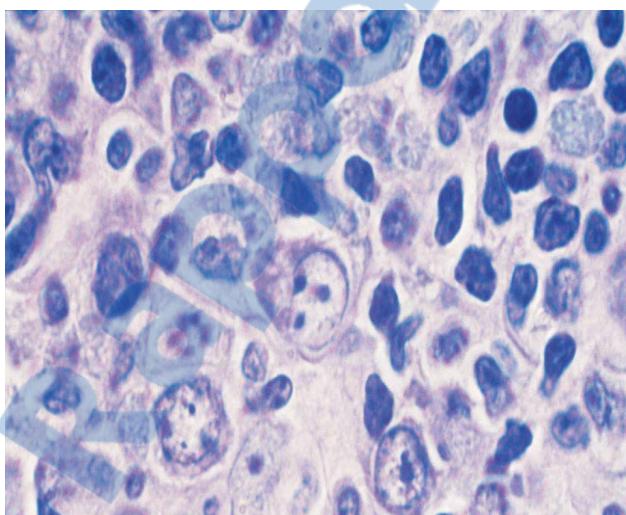


FIG 50 Présence de deux populations cellulaire
centrocytiques (cellules clivées) et
centroblastiques (cellules non clivées)

e- Diagnostic différentiel:

Le diagnostic différentiel avec un lymphome B à grandes cellules de type jambe repose :

- Sur l'architecture : souvent plus nodulaire avec renforcements périannexiels que dans le type jambe où l'architecture est souvent plus diffuse.
- Sur la cytologie : les grandes cellules sont en majorité clivées (grands centrocytes clivés). Les grandes cellules rondes (immunoblastiques ou centroblastiques) sont rares.

La reproductibilité du diagnostic cytologique : grandes cellules rondes versus clivées est moyenne et il faut s'aider de l'étude immunohistochimique pour permettre ce diagnostic différentiel [93,94]. Plusieurs marqueurs sont utiles :

- la mise en évidence d'un réseau folliculaire dendritique (à l'aide du CD21 ou du CNA42) plaide en faveur d'un lymphome centrofolliculaire.
- la positivité du bcl6 est aussi un argument important (le CD10 n'étant pas toujours contributif). Mais certains cas de lymphome B de type jambe sont bcl6+.
- la négativité du bcl2 plaide en faveur du diagnostic de lymphome B centrofolliculaire primitif cutané (contrairement à leur homologue ganglionnaire) mais 23% des cas sont bcl2+.
- La négativité du facteur de transcription Mum1/IRF4 (qui témoigne d'un profil « activé ») est un facteur important et les cas de lymphome B centrofolliculaire Mum1+ décrits auraient un plus mauvais pronostic [95].

Enfin les études moléculaires et cytogénétiques pourront dans l'avenir être une aide à ce diagnostic différentiel. La détection d'une translocation t(14 ;18) dans ces formes primitivement cutanées est discutée contrairement à leur équivalents ganglionnaires [96,97]. Par contre certains gènes exprimés dans les lymphocytes B des centres germinatifs (en particulier le SPIK/NK2) sont retrouvés dans les lymphomes B centrofolliculaires [98]. De plus les altérations chromosomiques décrites dans les lymphomes B de type jambe et centrofolliculaires sont différentes [99] : - amplification du chromosome 2p16.1 et délétion de 14q32.33 dans les lymphomes B centrofolliculaires. De façon intéressante la région 2p16.1 contient les gènes

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomo-pathologiques

Bcl11A et c-REL or une amplification de c-REL est caractéristique d'un profil de type centre germinatif.

- amplification de 18q21 et délétion de 9p21.3 dans les lymphomes B de type jambe.

La région 9p21.3 contient le gène CDKN2A ($p16^{INK4A}$).

Au total il est important de faire la distinction entre LB centrofolliculaire et LB de type jambe en s'aidant de toutes ces techniques. Malgré tout certains cas restent ambigüs et difficiles à classer sur des bases purement morphologique et immunohistochimique. Il faudra rester prudent avant de classer un LB à grandes cellules clivées en LB centrofolliculaire s'il est bcl2 intensément positif, bcl6 négatif et Mum1 +.

3-2 Lymphome cutané primitif diffus à grandes cellules B, de type membre inférieur:

a- Clinique :

Ils ont été décrits dans leur forme clinique la plus fréquente qui touche les membres inférieurs, La survenu plus rare de tumeurs identiques dans d'autres sièges anatomiques justifie la terminologie élargie de lymphomes de type membre inférieur, retenue dans la classification OMS-EORTC. Ces lymphomes surviennent le plus souvent chez le sujet âgé avec une prédominance féminine.

Ils réalisent cliniquement des tumeurs bourgeonnantes à croissance rapide, parfois ulcérées, localisées ou disséminées (fig.51). Cliniquement il s'agit de nodules ou de tumeurs uniques ou multiples parfois ulcérés de teinte le plus souvent rougeâtre ou ecchymotique [47]. 70% des cas se localisent au niveau des membres inférieurs. Parmi ces 70%, 21 plus de 80% présentent une localisation confinée à un seul ou aux deux membres inférieurs et moins de 20% présentent une autre localisation cutanée associée.

b- Histologie (FIG 52) :

Par définition, les lymphomes B à grandes cellules primitifs cutanés sont constitués par une population de cellules rondes monomorphes, de taille moyenne à grande, de type d'immunoblastes ou de centroblastes, disposés en plages confluentes. Les mitoses sont le plus

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

souvent nombreuses. Les cellules non tumorales lymphocytaires T ou B sont en général très minoritaires [1]. L'épiderme peut être ulcéré par contre il n'existe généralement pas d'épidermotropisme. L'histologie ne diffère pas de celle des lymphomes B à grandes cellules ganglionnaires dans ses variantes centroblastique, centroblastique polymorphe ou immunoblastique.

c- Immunophénotype :

Les cellules expriment les marqueurs B (CD 19, CD20, CD22, CD79a). Une franche expression de bcl2 est retrouvée et fait partie de la définition des lymphomes B à grandes cellules primitifs cutanés « type jambe » dans la nouvelle classification WHO-EORTC. Bcl6 et Mum-1 sont exprimés dans la plupart des cas mais de façon variable. Le CD10 est généralement négatif.

d- Génétique :

La translocation t (14; 18) n'est pas retrouvée, malgré la forte expression de bcl-2. Une inactivation des gènes suppresseurs p15 et p16 p a été détectée dans une minorité de cas, respectivement, dans 11% et 44% des cas.

e- Diagnostic différentiel:

Il est important de distinguer le lymphome B cutané primitif à grandes cellules rondes du lymphome B à grandes cellules de type " centro-folliculaire " car le pronostic est bien meilleur et la prise en charge thérapeutique différente.



FIG 51 Lymphome cutané primitif diffus à grandes cellules B, de type membre inférieur Tumeurs et agrégat de nodules de la jambe

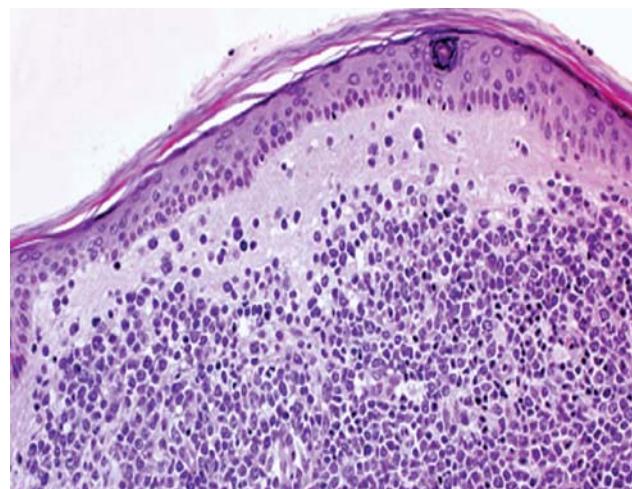


FIG 52 Présence de cellules lymphoïdes dans le derme sans épidermotropisme

3-3 Lymphome cutané primitif de la zone marginale :

a- Clinique :

Ce lymphome affecte chez les adultes de plus de 40 ans avec prédominance masculine.

Il se présente habituellement sous forme de plaques ou de nodules rouge-violacés avec des bords érythémateux (FIG 53). Les lésions peuvent régresser spontanément et/ou évoluer vers un aspect cicatriciel de type anétodermique [100]. Rarement, des ulcérations sont décrites ainsi que des atteintes viscérales.

b- Histologie (FIG 54):

Ce lymphome de phénotype B d'architecture le plus souvent diffuse en nodules, coulées ou plages, infiltre le derme et parfois l'hypoderme des extrémités et du tronc. L'infiltrat est souvent séparé de l'épiderme par une grenz- zone. Il infiltre les fibres collagéniques de façon réticulée.

Ce lymphome est constitué d'un infiltrat densément cellulaire périvasculaire ou regroupé en larges plages formées de petits lymphocytes à noyaux plus ou moins clivés (centrocyte-like), de cellules lymphoplasmocytoïdes et de plasmocytes [100, 101]. Quelques rares cellules de plus grande taille (centroblastes, immunoblastes, histiocytes) peuvent y être associées. Les éléments lympho-plasmocytoïdes et plasmocytaires se retrouvent en périphérie des plages tumorales, ils représentent en moyenne 20% de la composante B maligne. Toutefois il existe une forme à prédominance de plasmocytes prenant l'aspect de « plasmocytome » cutané. Des centres germinatifs réactionnels s'associent fréquemment à cet infiltrat. Actuellement, la plupart des auteurs s'accordent pour ne plus parler de plasmocytome cutané mais de « variante riche en plasmocytes » de lymphome des zones marginales cutanées.

Classiquement dans les lymphomes non épidermotropes, l'infiltrat lymphocytaire atteint le derme en épargnant l'épiderme et la partie supérieure du derme (formant une grenz zone) [102]. Cette notion n'est cependant pas si claire dans la littérature. Bailey et al. retrouvent, au contraire, dans quatre cas sur sept de PCMZL une infiltration de l'épiderme ou des annexes par des lymphocytes [103]. L'infiltration des annexes est également retrouvée dans la majorité des

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

cas de Sevitje et al. [104]. En revanche, il n'existait jamais d'infiltration des annexes. Ces données contredisent la notion classique d'épidermotropisme associée uniquement aux lymphomes T épidermotropes même s'il s'agit d'une observation peu fréquente [105].

c- Immunophénotype :

Les cellules B de la zone marginale ont un phénotype CD20+, CD79a+, bcl-2+, CD5-, CD10-, bcl-6-, alors que les follicules réactionnels sont CD10+, bcl-6+, bcl-2-.

d- Génétique :

Certains cas présentent la translocation (14;18) (q32;q21) [92], alors que les translocations (11;18) et (1;14), mises en évidence dans les lymphomes du MALT gastriques, n'ont pas été retrouvées dans les formes cutanées.



FIG 53 Lymphome de la zone marginale: nodules au niveau du front

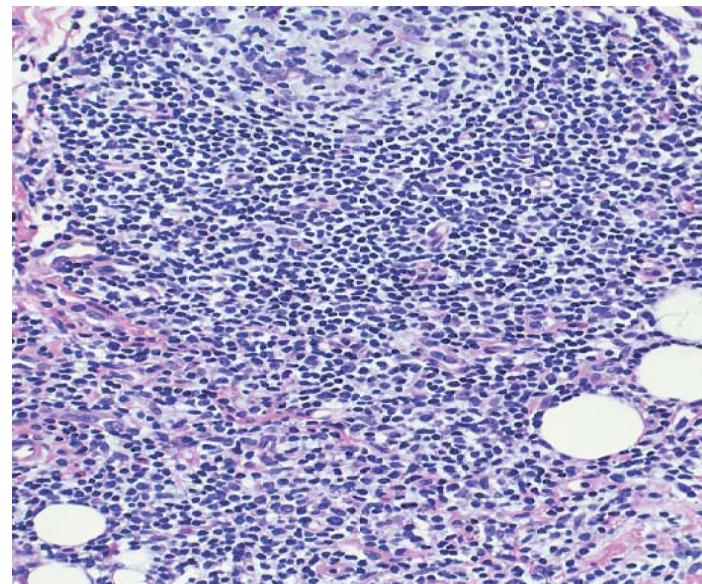


FIG 54 Centre germinatif résiduel encerclé par les cellules tumorales

3-4 Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire:

a- Clinique:

Il atteint surtout le sujet âgé. Les lésions cutanées, à type de télangiectasies extensives ou de plaques violacées, sont très évocatrices (FIG 55). Ce type de lymphome est le plus souvent disséminé au moment du diagnostic. Les localisations les plus fréquentes sont le système nerveux central et périphérique et la peau [47]. Les atteintes hépatospléniques et médullaires sont moins fréquentes, et l'atteinte ganglionnaire est rare [106].

b- Histologie:

L'examen histologique montre dans le derme et l'hypoderme des vaisseaux dilatés remplis de grandes cellules B tumorales (FIG 56 et FIG 57). Ces cellules peuvent causer occlusion des veinules, des capillaires et des artéries. Dans certains cas de petits nombres de cellules tumorales peuvent également être observés autour des vaisseaux.

c-Immunohistochimie

Les cellules tumorales expriment les marqueurs B et peuvent co-exprimer le CD10 ou CD5. Dans la majorité des cas, il existe une hyperexpression de la protéine BCL-2, avec absence du réarrangement du gène BCL-2.



FIG 55 Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire: érythème livedoïde

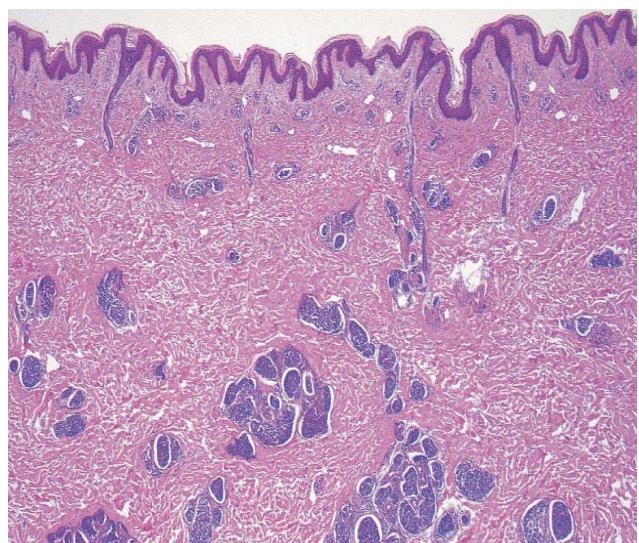


FIG 56 Dilatation des vaisseaux dermiques regorgeant des cellules lymphoïdes

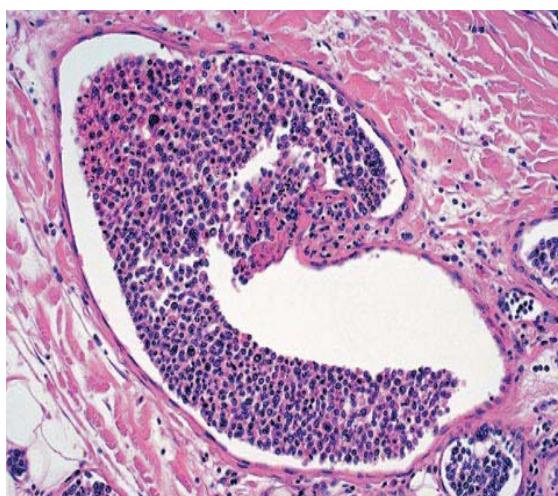


FIG 57 Dilatation des veinules post-capillaires avec présence de cellules lymphoïdes pléomorphes en intraluminal

3-5 Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres

Le terme « lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres » inclus des rares cas de lymphomes B à grandes cellules prenant naissance dans la peau, et qui n'appartiennent pas aux groupes précités. Ces cas comprennent des variantes morphologiques du lymphome B diffus à grandes cellules, comme le sous type anaplasique ou plasmoblastique, ou les lymphomes B à grandes cellules riche en lymphocytes T/histiocytes.

Notre série est marquée par la description d'une variante extrêmement rare, c'est la variante sarcomatoïde du lymphome B cutané primitif [107].

a- Lymphomes B sarcomatoïde primitif

a-1 Clinique:

Selon les cas rapportés, ce lymphome se présente sous forme de plaques (fig 58) ou nodules. Ces lésions siégeaient au niveau du tronc et de la tête.

a-2 Histologie (fig 59):

Il s'agit d'une prolifération à cellules fusiformes d'architecture le plus souvent storiforme ou fasciculée. Leur cytoplasme est réduit. L'activité mitotique est élevée. Des contingents similaires au lymphome B folliculaire peuvent être associés. Des foyers myxoides ont été signalés.

a-3 Immunophénotype:

Les cellules tumorales expriment le CD20, le CD45, le CD79a. Elles n'expriment pas le Bcl6.

a-4 Diagnostic différentiel

Il se pose essentiellement avec le carcinome sarcomatoïde, le mélanome et le fibroxanthome atypique, mais l'étude immunohistochimique permet de redresser le diagnostic dans les cas difficiles [102].



FIG 51: Plaque d'aspect cicatririel du scalpe

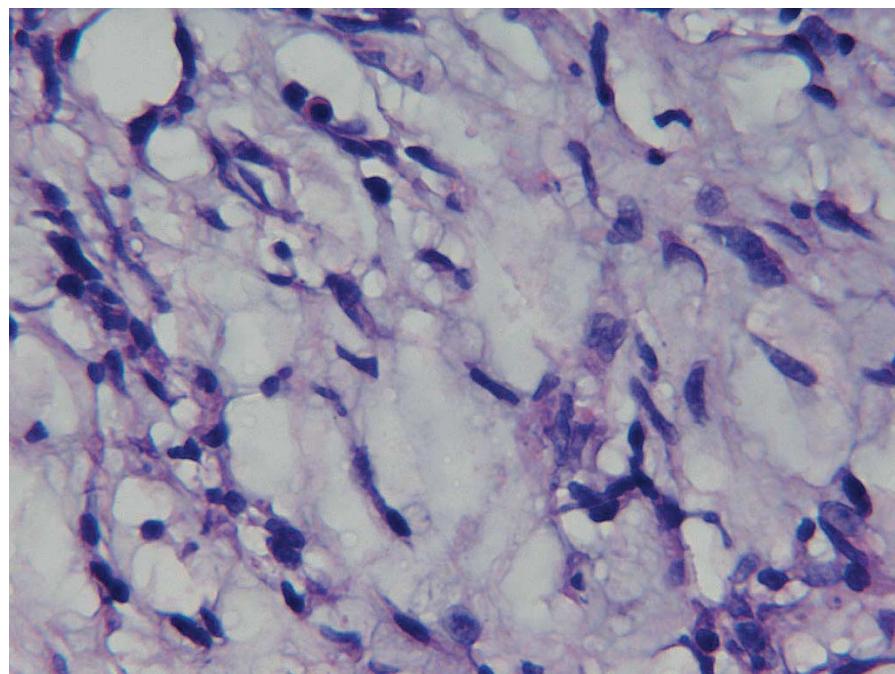


FIG 52: Prolifération à cellules fusiformes avec noyaux hyperchromes

VIII. BILAN D'EXTENSION

S'il n'existe pas encore de consensus sur la composition du bilan d'extension des lymphomes cutanés, on admet que celle-ci peut être modulée en fonction du type de lymphome et de son degré d'extension cutanée. Le bilan initial des lymphomes cutanés est essentiellement réalisé pour classer le lymphome cutané et, dans le cas des lymphomes B, pour préciser leur caractère primitif ou secondaire [108,109]. Il devra toujours être mené rapidement. Il permet une évaluation exacte de l'ensemble des atteintes, donc une évaluation des facteurs pronostiques et un choix raisonné de la stratégie thérapeutique

1- Clinique:

Ce bilan commence par l'interrogatoire qui recherche des éventuels signes fonctionnels de dissémination tels que les douleurs osseuses, les céphalées...etc.

Ensuite, un examen clinique complet est effectué à la recherche d'adénopathies satellites, dont la taille est supérieure ou égale à 1,5 cm, augmentant rapidement de volume, de consistance ferme, fixes, à contours irréguliers.

Il doit rechercher également des signes en faveur d'une localisation métastatique: douleurs osseuses, hépatomégalie, splénomégalie et signes neurologiques [108].

Dans notre série, la seule anomalie adjectivée au niveau de l'examen clinique est la présence des adénopathies qui ont été retrouvées dans 45% des cas.

2- Paraclinique:

2-1 Biologie:

- ♦ Numération formule sanguine:

Celle-ci est faite dans l'optique de rechercher:

Une Anémie inflammatoire

Une pancytopenie en rapport avec un envahissement médullaire

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomo-pathologiques

- ♦ LDH, β2 microglobuline:

Leur dosage permet d'évaluer la masse tumorale

- ♦ Autres :

Bilan phosphocalcique, bilan hépatique, bilan rénal, électrophorèse des protéines plasmatiques, sérologie VIH, EBV, HTLV1, dosage pondéral des Immunoglobulines type IgE pour le mycosis fongoïde, phénotypage des sous-types lymphocytaires au niveau du sang

2-2 Imagerie:

Elle est surtout destinée, au moment du diagnostic, à éliminer la possibilité d'une localisation à la peau d'un lymphome ganglionnaire systémique et, par conséquent, à confirmer le caractère primitivement cutané du lymphome.

- ♦ Radiographie thoracique:

Face et profil

Celle-ci est réalisée surtout pour rechercher des adénopathies médiastinales

- ♦ Échographie abdominale

Elle est réalisée pour rechercher des adénopathies profondes, des métastases hépatiques ou spléniques [109]

- ♦ TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

Il constitue l'examen de référence.

Elle est indiquée en cas de mycosis fongoïde avec adénopathie périphérique, érythrodermie et ou nodules tumoraux.

Utile pour mieux évaluer l'extension notamment à la recherche d'adénopathies profondes (essentiellement sous-diaphragmatiques) et d'hépatosplénomégalie.

- ♦ Le PET scan (Tomographie par Emission de Positons)

Le pet-scanner qui est une sorte de scanner couplé avec la mesure de la radioactivité d'un produit (le 6- fluoro déoxyglucose) qui est administré au patient et qui va être capté par les cellules en forte activité métabolique dont les cellules tumorales. Ce nouveau type d'examen est essentiel pour repérer toutes les localisations lymphomateuses puis ensuite de surveiller leurs

disparitions avec le traitement de chimiothérapie. C'est un examen indolore et sans risque. Il se réalise à jeun. C'est une technique de plus en plus utilisée [108,109].

3-3 Biopsie ganglionnaire:

a- Technique:

La biopsie exérèse constitue la technique de référence

Pour la biopsie au trocet et la ponction aspiration à l'aiguille fine. Elles ont été proposées dans l'érythrodermie car une biopsie exérèse pourrait augmenter le risque de septicémie à Staphylocoque. Mais vu leurs inconvénients: matériel exigu, architecture ganglionnaire non précisée (TNM), leur indication est remise en question.

b- Le choix du ganglion à biopsier:

La plus volumineuse adénopathie suspecte drainant le territoire lésionnel

Lorsque plusieurs aires de drainage sont atteintes, cette analyse doit porter, par ordre décroissant de préférence, sur les adénopathies cervicales, les adénopathies axillaires, les adénopathies inguinales [109].

c- Indication:

Présence d'adénopathies palpables de taille supérieure à 1,5 cm ou bien en cas d'adénomégalies fixées, irrégulières ou disposées en amas et en l'absence d'une cause infectieuse intercurrente.

3-4 Biopsie ostéo-médullaire:

L'intérêt de la biopsie de moelle est, encore, discuté. Cet examen est recommandé, en cas de lymphome T avancé et lorsqu'il existe des anomalies sanguines et dans les lymphomes B à haut risque d'extension extracutanée, c'est-à-dire les lymphomes à pronostic intermédiaire.

En effet, la dissémination extra-cutanée des lymphomes B cutanés est rare. Elle survient dans 3 à 18 p. 100 des cas et les localisations secondaires les plus fréquentes sont les ganglions lymphatiques, les os et la moelle osseuse. De ce fait, la biopsie ostéo-médullaire est le plus

souvent négative. Sa réalisation systématique ne se justifie pas en particulier dans les lymphomes B de bas grade histologique, surtout s'ils sont localisés.

IX. STADIFICATION:

À l'issue du bilan d'extension, les patients atteints d'un lymphome primitivement cutané sont classés en stades selon une classification TNMB. Elle a pour but d'établir le pronostic du lymphome et d'orienter la prise en charge thérapeutique [108]. Celle-ci diffère selon le type de lymphome, mycosis fongoïde et lymphomes T érythrodermiques d'une part, autres lymphomes primitivement cutanés d'autre part. Si la classification du mycosis fongoïde et des lymphomes érythrodermiques est bien validée par l'usage, ce n'est pas encore le cas pour la classification des autres lymphomes car elle est plus récente [109].

1- Classification du mycosis fongoïde et des lymphomes T érythrodermiques:

La première classification des stades évolutifs du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary a été publiée en 1979. Depuis, des amendements ont été effectués (tableau 14 et 15). Une actualisation et un affinement de ce staging effectués de façon conjointe par l'ISCL et l'EORTC ont été récemment publiés. Celle-ci prend en compte les données de la biologie moléculaire et, d'une manière plus précise, les données biologiques sanguines pour les lymphomes érythrodermiques (tableaux 16 et 17).

Tableau 14: Classification TNM des lymphomes cutanés T épidermotropes en stades cliniques
(European Organization for Research and Treatment of Cancer/International Society for Cutaneous Lymphoma)

T = tumeur	T1	Plaques < 10 % de la surface corporelle
	T2	Plaques > 10 % de la surface corporelle
	T3	Tumeur(s)
	T4	Érythrodermie
N = ganglion	N0	Absence d'adénopathie clinique ou histologique
	N1	Adénopathie(s) périphérique(s) avec histologie non spécifique
	N2	Absence d'adénopathie clinique avec envahissement histologique
	N3	Adénopathie(s) clinique(s) avec envahissement histologique
M = métastase	M0	Absence d'envahissement viscéral
	M1	Atteinte viscérale prouvée histologiquement
B = sang	B0	< 5 % lymphocytes atypiques dans le sang
	B1	> 5 % lymphocytes atypiques dans le sang
	B2	Cellules de Sézary > 1000/mm ³

Tableau 15: Classification et staging actualisés par l'ISCL/EORTC du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary

Stades	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1-2	1	0
IIB	3	0-1	0
III	4	0-1	0
IVA	1-4	2-3	0
IVB	1-4	0-3	1

Tableau 16 : Classification TNMB du mycosis fongoïde et des lymphomes T érythrodermiques [68]

T (peau)	T1	Atteinte de moins de 10 % de la surface cutanée
	T1a	Plaques non infiltrées
	T1b	Présence de papules ou de plaques infiltrées, qu'il y ait ou non des plaques non infiltrées
	T2	Atteinte de plus de 10 % de la surface cutanée
	T2a	Plaques non infiltrées
	T2b	Présence de papules ou de plaques infiltrées, qu'il y ait ou non des plaques non infiltrées
	T3	Présence d'au moins une tumeur (> 1 cm de diamètre)
	T4	Érythème confluent sur plus de 80 % de la surface cutanée (érythrodermie)
N (ganglion)	N0	Absence d'adénomégalie superficielle palpable (biopsie non requise)
	NX	Adénomégalie superficielle palpable (> 1,5 cm ou fixée, irrégulière ou plusieurs adénomégalies en amas) pour laquelle on ne dispose pas de renseignements histologiques
	N1	Adénomégalie superficielle palpable (> 1,5 cm ou fixée, irrégulière ou plusieurs adénomégalies en amas) et, à l'histologie, absence de lymphocytes atypiques ou lymphocytes atypiques non regroupés en plages de plus de 3 à 6 cellules
	N1a	Absence de clone T dominant en PCR
	N1b	Présence d'un clone T dominant en PCR
	N2	Adénomégalie superficielle palpable (> 1,5 cm ou fixée, irrégulière ou plusieurs adénomégalies en amas) et, à l'histologie, agrégats de lymphocytes atypiques (noyaux cérébriformes) mais respect de l'architecture globale du ganglion
	N2a	Absence de clone T dominant en PCR
	N2b	Présence d'un clone T dominant en PCR
	N3	Adénomégalie superficielle palpable (> 1,5 cm ou fixée, irrégulière ou plusieurs adénomégalies en amas) et, à l'histologie, destruction partielle ou complète de l'architecture ganglionnaire avec présence de nombreuses cellules atypiques, qu'il y ait ou non un clone T dominant en PCR
M(métastases)	M0	Absence d'atteinte viscérale
	M1	Atteinte viscérale
B	B0	Moins de 5 % des lymphocytes circulants sont des cellules de Sézary
	B0a	Absence de clone T dominant en PCR
	B0b	Présence d'un clone T dominant en PCR
	B1	Plus de 5 % des lymphocytes circulants sont des cellules de Sézary mais leur nombre n'excède pas 1 000/ μ L
	B1a	Absence de clone T dominant en PCR
	B1b	Présence d'un clone T dominant en PCR
	B2	Présence d'un clone T dominant en PCR et :
		- soit plus de 1 000 cellules de Sézary/ μ L
		- soit un des deux critères suivants : $CD4/CD8 \geq 10$ ou perte de l'expression d'une molécule à la surface des lymphocytes circulants ($CD4+/CD7- \geq 40\%$, $CD4+/CD26- \geq 30\%$)

Tableau 17 : Classification en stades du mycosis fongoïde et des lymphomes T érythrodermiques [68]

Stades	T	N	M	B
IA	1	0	0	0-1
IB	2	0	0	0-1
IIA	1-2	0-2	0	0-1
IIB	3	0-2	0	0-1
III	4	0-2	0	0-1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

2- Classification des lymphomes cutanés autres que le mycosis fongoïde et les lymphomes T érythrodermiques:

Cette classification repose sur l'analyse clinique de la peau, sur l'examen des aires ganglionnaire complété, éventuellement, par un examen anatomo-pathologique et sur la recherche de localisations viscérales. La classification de l'atteinte cutanée repose sur le nombre et la taille des lésions ainsi que sur leur répartition à la surface cutanée (tableau 18) [110].

Tableau 18 – Classification TNMB des lymphomes cutanés autres que le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary [110]

T1	Lésion cutanée unique
T1a	Lésion de diamètre inférieur à 5 cm
T1b	Lésion de diamètre supérieur à 5 cm
T2	Atteinte cutanée régionale (affectant un ou deux secteur(s) cutané(s) contigu(s))
T2a	Lésions cutanées réparties sur une aire de moins de 15 cm de diamètre
T2b	Lésions cutanées réparties sur une aire de diamètre compris entre 15 et 30 cm
T2c	Lésions cutanées réparties sur une aire de plus de 30 cm de diamètre
T3	Atteinte cutanée généralisée
T3a	Lésions cutanées multiples affectant deux secteurs cutanés non contigus
T3b	Lésions cutanées multiples affectant trois secteurs cutanés ou plus
N0	Absence d'adénomégalie palpable ou absence d'envahissement histologique ganglionnaire
N1	Atteinte exclusive d'une aire ganglionnaire superficielle qui draine un secteur cutané actuellement ou antérieurement atteint
N2	Atteinte de deux ou plus aires ganglionnaires superficielles ou bien atteinte d'une aire ganglionnaire qui ne draine pas de secteur cutané actuellement ou antérieurement atteint
N3	Atteinte d'un ganglion profond (uniquement pour le suivi évolutif des patients)
M0	Absence d'atteinte viscérale (hors ganglion profond)
M1	Présence d'une atteinte viscérale (hors ganglion profond)

X. PRONOSTIC:

Contrairement aux lymphomes systémiques, le pronostic des lymphomes cutanés primitifs est bon dans la majorité des cas, à l'exception de certaines formes plus agressives.

1- Les lymphomes T cutanés:

1-1 Mycosis fongoïde classique:

Le pronostic dépend principalement du stade tumoral [1,47]:

- Au stade T1 (cas le plus fréquent), le mycosis fongoïde est un lymphome d'excellent pronostic qui n'altère pas l'espérance de vie des malades. À ce stade, les taux de survie spécifiques à 5 et 10 ans sont de 100 % et les taux d'évolution vers un stade plus avancé sont de 5 % à 5 ans et de 10 % à 10 ans.
- Au stade T2, les taux de survie à 5 et 10 ans sont d'environ 95 et 85 % et le risque d'évolution vers un stade plus avancé est de 20 % à 5 ans et de 30 à 40 % à 10 ans.
- Aux stades T3 (tumeurs) et T4 (érythrodermie), le pronostic chute, avec des taux de survie à 5 ans voisins de 50 % toutes formes confondues.
- Autres facteurs de mauvais pronostic [109]:

Age > 60 ans

Taux des LDH élevé

Taux élevé des récepteurs solubles de l'interleukine 2

Pourcentage diminué des lymphocytes CD8 dans la tumeur

Clonalité T détectée par la PCR au niveau de l'infiltrat cutané

Clones T identiques au niveau de la peau et au niveau du sang

Clonalité T dans les ganglions dermatopathiques

1-2 Variantes du MF[1,47] :

a- Le mycosis fongoïde pilotropé

Le taux de survie à 5 ans de 30 patients inclus dans le groupe néerlandais d'étude des lymphomes cutanés est de 70 %. Le MF pilotropé avec mucinose est globalement de plus mauvais pronostic que le MF pilotropé sans mucine

b- Lymphome pagétoïde

Le pronostic est excellent. Il n'a jamais été rapporté de localisations extracutanées. Des récurrences locales après traitement ont toutefois été signalées. Le décès en rapport avec la maladie n'ayant jamais été rapporté, le concept de « lymphome cutané bénin » a été introduit.

c- Chalazodermie granulomateuse:

Les taux de survie sont difficilement chiffrables, étant donné le peu de cas rapportés dans la littérature ; la plupart des malades semblent avoir une évolution indolente.

1-3 Syndrome de Sézary:

Le taux de survie à 5 ans de 12 patients inclus dans le groupe néerlandais d'étude des lymphomes cutanés est de 11 %. Les risques essentiels pour ces patients sont ceux de transformation de leur lymphome en un lymphome anaplasique, d'évolution fatale par dégradation de l'état général, d'une décompensation d'affections associées (insuffisance cardiaque...), d'une septicémie[47].

Dans le syndrome de Sézary, les facteurs pronostiques importants sont l'âge des malades lors de la survenue de l'érythrodermie, le stade TNM de la maladie et l'existence ou non d'un envahissement sanguin. Kim et al ont, en effet, montré que les patients de moins de 65 ans ont un pronostic plus favorable que ceux de 65 ans ou plus. Un délai de plus de 10 ans avant le diagnostic s'associe à un pronostic plus favorable. Le stade ganglionnaire (N de TNM) est corrélé de façon significative avec le taux de survie : les malades de stade III ont un pronostic plus favorable que ceux de stade IV [1].

Enfin, les malades ayant un syndrome de Sézary ont un plus mauvais pronostic que ceux ayant un mycosis fongoïde érythrodermique avec peu ou pas de cellules de Sézary circulantes (nombre de cellules de Sézary < 5 % des lymphocytes circulants).

1-4 Leucémie / lymphome T à HTLV1 de l'adulte

La médiane de survie est de 1 an [47].

1-5 Le lymphome anaplasique cutané primitif à grande cellule:

Ils sont relativement indolents, le taux de survie à 10 ans est de 90%, contrairement aux lymphomes cutanés CD30+ faisant suite à un mycosis fongoïde et qui correspondent alors à des « MF transformés » dont le pronostic est défavorable [1].

1-6 La papulose lymphomatoïde:

Le pronostic est excellent, avec un taux de survie à 5 ans de 100% [47].

1-7 Lymphomes T sous cutanés à type de panniculite:

Récemment des études ont montré que le pronostic est relativement bon des formes phénotypiques α/β , avec un taux de survie de 80% à 5 ans [47].

1-8 Lymphome cutané à cellules NK/T de « type nasal »:

Le pronostic de ce lymphome est globalement défavorable avec une dissémination viscérale rapide. La médiane de survie est estimée à 12 mois [47].

1-9 Lymphome cutané T CD8+ épidermotrope agressif:

Le pronostic est défavorable avec une dissémination rapide, notamment aux poumons, au système nerveux central, au foie, à la cavité buccale, aux testicules, mais en général pas aux ganglions lymphatiques. La médiane de survie est estimée à 32 mois [47].

1-10 Lymphome cutané T gamma/delta:

Ce type de lymphome est très agressif, il est radio et chimio-résistant. Une étude récente, sur 33 patients, a montré une médiane de survie à 15 mois [47].

1-11 Lymphome cutané T primitif pléomorphe CD4+ à cellules petites et moyennes:

Le pronostic est relativement favorable, il est excellent quand la lésion est unique. En général, le taux de survie à 5 ans est estimé à 60-80 % [47].

2- Hématodermie CD4+ CD56+ (leucémie/lymphome à cellules dendritiques plasmocytoïdes)

L'évolution de ces patients est généralement rapidement défavorable (médiane de survie est de 14 mois) [1, 47].

3- Les lymphomes de type B

Les lymphomes cutanés de type B sont globalement de bon pronostic en absence d'atteinte systémique associée.

3-1 Lymphomes cutanés primitifs centrofolliculaires

Le pronostic est favorable dans tous les cas quel que soit le pourcentage de grands centrocytes et l'architecture nodulaire ou diffuse. Le taux de survie à 5ans, déterminé par le Groupe d'Etude Autrichien et Hollandais sur 1905 cas de lymphomes cutanés primitifs colligés entre 1986 et 2002, est d'environ 95% [1,47].

Une étude multivariée, du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés, a néanmoins montré que la localisation au niveau de la jambe, le caractère disséminé des lésions cutanées ou une forte expression de bcl-2 dans les cas de lymphome diffus avec une proportion importante de grandes cellules sont des facteurs indépendants de mauvais pronostic, avec un taux de survie à 5 ans de 41 % en cas de bcl-2 positif versus 89 % en cas de bcl-2 négatif [109].

3-2 Lymphome cutané primitif diffus à grandes cellules B, de type membre inférieur:

Dans une étude multicentrique, la survie à 5ans des lymphomes à grandes cellules des membres inférieurs était de 52%, contre 94% pour les lymphomes centrofolliculaires. En analyse multivariée, le nombre de lésions était en outre un facteur de pronostic défavorable indépendant. Les lymphomes de type membre inférieur, situés dans d'autres sites anatomiques, ont également un pronostic réservé [109].

3-3 Lymphome cutané primitif de la zone marginale :

Il est excellent avec un taux de survie à 5 ans proche de 100 %.

3-4 Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire

Le pronostic est défavorable, même si les formes purement cutanées lors du diagnostic sont souvent moins rapidement agressives [1,109].

XI. LYMPHOMES CUTANÉS ET CANCERS ASSOCIES

Bien que la découverte fortuite d'un cancer associé lors du bilan initial d'un lymphome ne dépasse pas en fréquence celle attendue dans la population générale du même âge, l'association lymphome cutané – cancer mérite d'être discutée, en particulier pour les lymphomes cutanés T épidermotropes [111].

Dans une étude rétrospective de 86 cas conduite par M.P. Wejroch et al, une association temporelle cancer – lymphome T a été signalée dans 10 p. 100 des cas, il s'agissait notamment de 3 cancers prostatiques, un cancer du rein, un mélanome, un cancer du colon, un histocytofibrome malin. Cependant, contrairement à la dermatomyosite [112], on ne peut pas parler de maladie paranéoplasique puisqu'aucun lymphome T n'a guéri avec le traitement du cancer associé. Pour expliquer une association non fortuite cancer – lymphome, Nishikubo et al. ont suggéré la responsabilité de l'environnement ou d'une éventuelle mutation génétique commune aux deux maladies, voire d'un effet immunosuppresseur de la première maladie maligne favorisant le développement de la seconde [113]. Ceci reste bien hypothétique alors qu'il est très probable que les malades ayant un cancer ou un lymphome sont mieux suivis médicalement que la population générale et qu'une deuxième affection néoplasique est plus facilement et plus précocement dépistée au cours d'une surveillance systématique [114]. Ceci explique en grande partie les cas de carcinome cutané ou de mélanome dépistés au cours du suivi du lymphome T cutané.

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomo-pathologiques

En ce qui concerne l'association mélanome – lymphome, deux petites séries rétrospectives ont suggéré une association non fortuite [115,116]. En particulier, Mac Kenna et al. Ont rapporté 7 malades chez qui un mélanome était concomitant ou antérieur à un lymphome malin non hodgkinien et ont évoqué la responsabilité de l'immunodépression, de l'exposition solaire et des modifications génétiques qui en résultaient et favoriseraient le développement de ces deux tumeurs chez un même malade [116]. A ce jour, des études épidémiologiques appropriées manquent pour répondre à la question de la réalité d'une telle association pour les mélanomes concomitants ou antérieurs au lymphome cutané.

Néanmoins, pour les cancers apparaissant après le diagnostic du lymphome, la question du rôle carcinogène et/ou immunosupresseur du traitement du lymphome cutané se doit d'être posée. La survenue ultérieure de cancers cutanés chez des malades atteints de lymphomes cutanés est rapportée à plusieurs reprises dans la littérature, qu'il s'agisse de carcinomes ou de mélanomes [111, 117–125]. Du Vivier et al. ont ainsi montré que l'incidence des cancers épithéliaux était de l'ordre de 10 p. 100 chez des malades traités pour un mycosis fongoïde [119]. Dans une autre étude évaluant l'efficacité et la tolérance de la chlorméthine topique, Vonderheid et al. ont trouvé un risque significativement plus élevé de développer un carcinome cutané pour les malades atteints de mycosis fongoïde et traités par chlorméthine topique [125]. De même qu'Abel et al. [117], ils soulignaient la tendance des carcinomes épidermoïdes à être volontiers plus agressifs et plus métastatiques que dans la population générale. Enfin, Brennan et al. ont montré une augmentation de la fréquence des mélanomes, des cancers des lèvres ou de la langue chez des malades atteints de lymphomes non hodgkinien [118]. Les hypothèses qui permettent d'établir un lien entre les deux pathologies sont d'une part la carcinogénicité des traitements tels que la PUVA thérapie, la chlorméthine topique ou l'électronthérapie corporelle totale, d'autre part l'immunodépression iatrogène. Ces hypothèses sont renforcées par l'apparition de tumeurs dans des zones inhabituelles comme les parties génitales ou chez des malades de phototype élevé sans qu'il n'y ait eu d'exposition toxique (arsenic) ou d'irradiation autre que dans le cadre du traitement. Si le rôle carcinogène de certains traitements du

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomo-pathologiques

lymphome cutané (chimiothérapies locales, PUVA) est très probable dans l'apparition de tumeurs cutanées secondaires, il n'explique pas l'association à des cancers profonds.

Dans la littérature, une incidence élevée de cancers pulmonaires et coliques chez des malades qui avaient un lymphome T cutané a été signalée [122, 126]. Pour Vonderheid et al., l'augmentation significative des cancers du colon chez les malades traités pour un lymphome T cutané ne s'explique pas par un passage systémique de la chlorméthine topique puisque, parallèlement, on n'observe aucun cancer connu pour être secondaire aux alkylants [125].

La part relative des traitements du lymphome cutané et des facteurs génétiques prédisposants nécessite encore des études épidémiologiques et/ou physiopathologiques pour expliquer la survenue de cancers épithéliaux au cours de l'évolution de lymphomes cutanés, principalement les lymphomes T épidermotropes.

XII. CONDUITE A TENIR DEVANT UN INFILTRAT LYMPHOCYTAIRE

CUTANE (fig 53):

La discussion est différente selon la topographie des infiltrats. En effet, les infiltrats du derme superficiel font discuter le mycosis fongoïde (MF) ou le syndrome de Sézary versus certaines dermatoses inflammatoires comme les toxidermies, les dermatoses de contact, les photoallergies...Les infiltrats du derme moyen/profond font discuter par contre, les lymphomes B (lymphome de la zone marginale, lymphome centro-folliculaire) versus les hyperplasies lymphocytaires réactionnelles : piqûres d'insecte, borrélioses, autres hyperplasies post-infectieuses, plus rarement toxidermies [127].

1- Infiltrats du derme superficiel :

En faveur du mycosis fongoïde, on retient [127]:

- a. L'architecture en bande continue sous l'épiderme
- b. L'épidermotropisme : migration de lymphocytes atypiques, sans spongiosis ni nécrose kératinocytaire
- c. La présence de lymphocytes à noyau hyperchromatique et hyperclivé, mieux visibles dans l'épiderme où leur taille dépasse celle du noyau des kératinocytes
- d. En immunohistochimie, le phénotype CD3+, CD8-, CD4+ des lymphocytes intra-épidermiques

Contre le mycosis fongoïde, on retient [127] :

- a. L'œdème du derme papillaire
- b. Les signes épidermiques tels que la spongiosis, la nécrose
- c. La topographie périvasculaire des infiltrats
- d. Une architecture nodulaire
- e. En immunohistochimie : la présence de foyers de lymphocytes B, et de lymphocytes CD8+ intra épidermiques (sauf s'il y a un épidermotropisme exclusif de lymphocytes CD8 qui pourrait être dû à un MF CD8+, forme rare de MF)

Toutefois, aucun de ces arguments n'est formel car il existe des formes atypiques de MF, mais on ne peut accepter plus de 2 caractères atypiques sans risquer de poser un diagnostic de MF par excès.

Dans les formes de début, l'infiltrat est discret, non épidermotrope, sans atypie nucléaire.

Il ne faut pas hésiter à répéter les biopsies pour trouver des aspects plus évocateurs.

2- Infiltrats nodulaires et/ou diffus du derme moyen et profond:

Leur architecture est variable, nodulaire, diffuse, réticulée.

En faveur d'un lymphome B, on retient [127]:

- a. La densité cellulaire, l'absence d'oedème
- b. La prédominance des infiltrats en profondeur (en forme de « poire » plutôt qu'en forme de « cœur » pour les infiltrats réactionnels)
- b. L'absence de signes épidermiques ou pilaires, notamment : hyperplasie épidermique, exocytose, spongiose, kystes pilaires...)
- c. L'absence d'hyperplasie vasculaire
- d. A l'immunohistologie : la prédominance des lymphocytes B sur les lymphocytes T
- e. Notamment la présence de lymphocytes B interstitiels dans les infiltrats réticulés
- f. Le monomorphisme des infiltrats

Quelques signes peuvent être trompeurs :

- a. Des follicules réactifs peuvent se voir dans les lymphomes de la zone marginale
- b. Des plasmocytes observés à la périphérie des infiltrats ou en manchons perivasculaires sont observés dans les lymphomes de la zone marginale et sont une aide au diagnostic car il est parfois possible de montrer leur monotypie en effectuant une révélation des chaînes légères kappa lambda intra-cytoplasmiques.
- c. La présence d'éosinophiles, et d'une atteinte pilaire prédominante doivent faire rechercher une mucinose folliculaire. En effet il peut s'agir d'une forme pilotrope de MF, se traduisant par un ou des nodules prurigineux
- d. Le lymphome T pléomorphe à petites et moyennes cellules ne se distingue des hyperplasies lymphocytaires que par le pléomorphisme du composant cellulaire T et par la mise en évidence d'un clone T majoritaire dans la lésion cutanée.

3- Apport de l'immunohistochimie:

Dans les infiltrats superficiels, l'immunohistochimie (CD3, CD8, CD20) est utile : La mise en évidence de lymphocytes B CD20+ ou de lymphocytes CD8+ prédominants élimine pratiquement un MF [127].

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

Dans les infiltrats du derme moyen et profond, le panel d'anticorps doit comprendre au minimum : CD3, CD20.

Si CD20 est prédominant, il faut compléter par : bcl2, CD10, bcl6

Si l'on voit de nombreux plasmocytes : faire kappa, lambda

Si CD3 est prédominant : faire CD30, CD8, granzyme B

Si granzyme B est positif : faire CD56, HIS-Eber

Si CD30 est prédominant : faire Alk-1

Si CD20 et CD3 sont négatifs : faire CD56, CD4, CD68

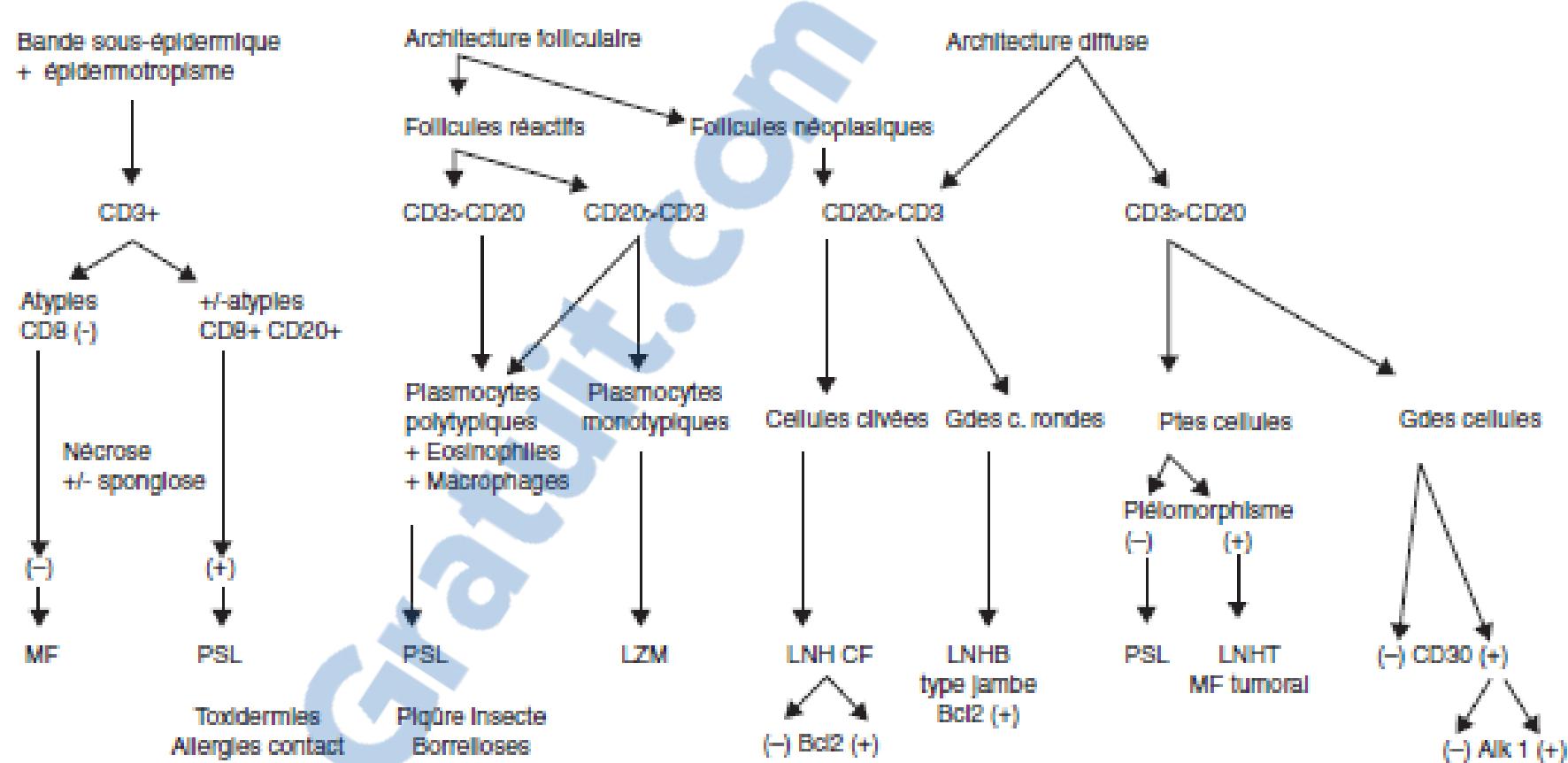
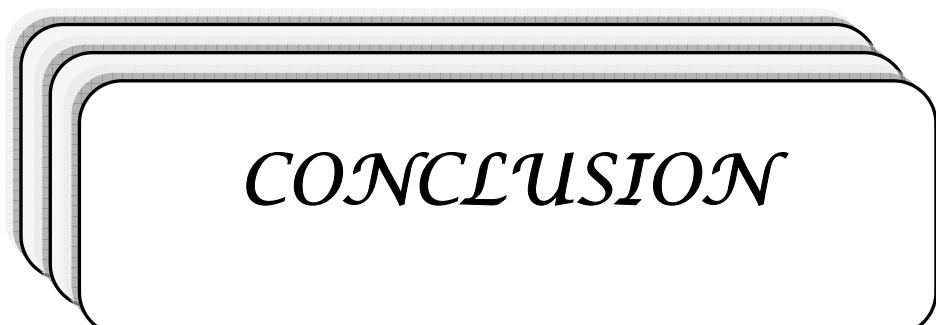


Figure 53: Arbre décisionnel devant un infiltrat lymphocyttaire cutané [127]



CONCLUSION

- ✓ Les lymphomes cutanés primitifs sont des lymphomes rares
- ✓ Ils doivent être différenciés des lymphomes secondairement cutanés surtout que leur prise en charge et leur pronostic sont différents
- ✓ Ils comportent des entités très variables sur les plans, clinique anatomo-pathologique, et évolutif.
- ✓ Ils soulèvent toujours les problèmes les plus ardu斯 aussi bien sur le plan pathogénique, que diagnostique
- ✓ Leur diagnostic requiert une confrontation étroite entre les données cliniques, histologiques, immunohistochimiques et moléculaires.
- ✓ De ce fait, une collaboration interdisciplinaire incluant les anatomo-pathologistes, les dermatologues et les hématologues semble impérative.
- ✓ D'autres études notamment prospectives, incluant un nombre plus important de lymphomes cutanés sont indispensables pour dresser le profil anatomo-pathologique des lymphomes cutanés primitifs de notre région.



ANNEXES

Annexe 1 :

FICHE D'EXPLOITATION LES LYMPHOMES CUTANÉS

SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE, CHU MED VI, MARRAKECH

N° Dossier :

I) Identité

- Age :
- Profession:
- Origine : urbaine rurale NP
- Niveau socio-économique : bas moyen NP
- Race : noire blanche NP

II) ATCDs

- Personnels :
 - Médicaux :
 - Tabagisme : oui non NP
 - Alcoolisme : oui non NP
 - Prise médicamenteuse : oui non NP
 - Irradiation : oui non NP
 - Cancer : oui non NP
si oui, le (s) quel (s)
 - Autres :
 - Chirurgicaux :
- Familiaux :
 - Cancer : oui non NP
Si oui, le (s) quel (s)
 - Autres:

III) Clinique

- Motif de consultation :
- Histoire de la maladie :
 - Délai de la 1^{ère} consultation :

Les lymphomes cutanés : Aspects anatomopathologiques

- Début des lésions :
- Prurit : oui non NP

- Signes associés :
 - ❖ Extra-dermatologiques :
 - ❖ Généraux :

- Examen clinique :
 - Ex général :
 - ❖ Etat général : bon mauvais NP
 - ❖ Poids :
 - ❖ Taille :
 - Ex dermatologique :
 - ❖ Ex de la peau :
 - Inspection:
 - Type de lésion :
 - Plaque érythémato-squameuse
 - Erythrodermie
 - si nodule, couleur:
 - Autres
 - Siège :
 - Nombre : unique multiple
 - Distribution : localisée diffuse
 - Etendue / surface corporelle (%):
 - Palpation :
 - Caractère infiltrant : oui non NP
 - ❖ Ex des muqueuses:
 - ❖ Ex des phanères :
 - Le reste de l'examen somatique :
 - ❖ Examen des aires ganglionnaires :

- ❖ Examen abdominal :
- ❖ Examen pleuro pulmonaire :
- ❖ Examen neurologique :
- ❖ Examen ostéoarticulaire :
- ❖ Examen cardiovasculaire :
- ❖ Autres :

IV) Paraclinique:

- Etude anatomopathologique :
 - ❖ Matériel d'étude :
 - Biopsie cutanée
 - Biopsie ganglionnaire
 - Frottis sanguin
 - ❖ Macroscopie :
 - Mensurations :
 - Caractéristiques :
 - Aspect :
 - Consistance :
 - ❖ Histopathologie :
 - Architecture :
 - Topographie :
 - Epidermotropisme :
 - Etat de l'épiderme :
 - Etat des annexes :
 - Mucinose folliculaire :
 - Etat de la paroi vasculaire :
 - Cytologie :
 - Taille:
 - Noyau:
 - Cytoplasme:
 - Mitose:

-Nécrose:

❖ Immunohistochimie :

Marqueurs du lymphome T :

-CD1 <input type="checkbox"/>	-CD2 <input type="checkbox"/>	-CD3 <input type="checkbox"/>	-CD4 <input type="checkbox"/>
-CD5 <input type="checkbox"/>	-CD7 <input type="checkbox"/>	-CD8 <input type="checkbox"/>	-CD13 <input type="checkbox"/>
-CD15 <input type="checkbox"/>	-CD25 <input type="checkbox"/>	-CD29 <input type="checkbox"/>	-CD30 <input type="checkbox"/>
-CD45 <input type="checkbox"/>	-ALK <input type="checkbox"/>	-CLA <input type="checkbox"/>	

Marqueurs du lymphome B :

-CD19 <input type="checkbox"/>	-CD20 <input type="checkbox"/>	- CD22 <input type="checkbox"/>	- CD79a <input type="checkbox"/>
--------------------------------	--------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

Autres :

❖ Etude génétique :

❖ Frottis sanguin :

V) Diagnostic retenu :

VI) Bilan d'extension :

- Biopsie ganglionnaire:
- Bilan biologique :
 - ❖ NFS :
 - ❖ LDH:
 - ❖ Bilan hépatique:
 - ❖ Bilan rénal:
 - ❖ Bilan phosphocalcique:
 - ❖ Electrophorèse des protéines:
 - ❖ Autres :
- Rx thorax:
- Echographie abdominale:
- TDM thoracique :
- TDM abdominale :
- Biopsie ostéo-medullaire :
- Autres:

VII) Stadification TNM:



RESUMES

Résumé

Les lymphomes cutanés primitifs (LCPS) correspondent, selon la classification de la WHO-EORTC publiée en 2005, à des lymphomes de phénotype T ou B localisés au niveau de la peau sans atteinte extra-cutanée évidente au moment du diagnostic. Leur incidence est estimée à 1/100000 par an. Le but de notre étude est de déterminer le profil anatomo-pathologique des LCPs et mettre le point sur les problèmes de diagnostic différentiel avec une revue de la littérature. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech, sur une période de 8 ans. Il s'agit 20 patients présentant un LCP. L'âge moyen de nos patients était de 57,67 ans avec des extrêmes allant de 22 à 85 ans. La prédominance était masculine soit 75%. Le premier motif de consultation était les nodules cutanés (42,85%). La corrélation anatomo-clinique a conclus à 14 cas de lymphomes T cutanés primitifs (11 mycosis fongoïde, 2 syndrome de sézary et 1 lymphome T anaplasique à grandes cellules CD30+) et à 6 cas de lymphomes B cutanés primitifs. Le frottis sanguin a confirmé le diagnostic du syndrome de sézary dans les deux cas. Le diagnostic différentiel s'est posé dans 10 cas. Il s'agissait d'un cas de mycosis fongoïde versus/ papulose lymphomatoïde, de 2 cas syndromes de sézary versus/ mycosis fongoïde érythrodermique, le lymphome cutané T anaplasique à grandes cellules et les 6 lymphomes B diffus à grandes cellules versus/ lymphome secondaire. La biopsie ganglionnaire était positive chez 5 patients (25%). Une biopsie ostéomédullaire était infiltrée dans 3 cas (15%). La radiographie pulmonaire était normale dans tous les cas. L'échographie abdominale réalisée chez 15 patients (75%), était normale. La TDM thoraco-abdominale réalisée chez 11 patients (55%), était normale dans tous ces cas. Le diagnostic des lymphomes cutanés primitifs nécessite une confrontation étroite entre les données cliniques, histologiques, immunohistochimiques et moléculaires.

Abstract

Primary cutaneous lymphomas, as classified by WHO-EORTC published in 2005, refers to cutaneous T-cell lymphomas and cutaneous B-cell lymphomas that present in the skin with no evidence of extracutaneous disease at the time of diagnosis. Their incidence is estimated to 1 / 100000 per year. The aim of our study is to determine the pathological profile of primary cutaneous lymphomas supported in our service, and the problems in differential diagnosis with a review of the literature. This is a retrospective study conducted at University Hospital Mohammed VI Marrakech, over a period of 8 years. Our study included 20 patients with primary cutaneous lymphoma. The average age of our patients was 57, 67 years with extremes ranging from 22 to 85 years with a male predominance (75%). The first reason for consultation was the cutaneous nodules (42.85%). The anatomo-clinical correlation revealed 14 cases of cutaneous T cell lymphomas (11 mycosis fungoides, 2 Sezary syndrome, and 1 anaplastic large cell lymphoma) and 1 cases diffuse large cell lymphoma. The blood smear confirmed the diagnosis of Sezary syndrome in both cases. The differential diagnosis was noted in 10 cases (50 %). The lymph node biopsy was positive in 5 patients (25 %). A bone marrow biopsy was infiltrated in 3 cases (15 %). Chest radiography was normal in all cases. Abdominal ultrasound performed in 15 patients (75 %), was normal in all cases. The thoraco-abdominal CT performed in 11 patients (55%), was normal in all these cases. Primary cutaneous lymphomaS diagnosis requires a close confrontation between the clinical, histological, immunohistochemical and molecular data.

100.000 1

2009 2002

20

85

22

57.67

(75%)

14

(42.85%)

6 (

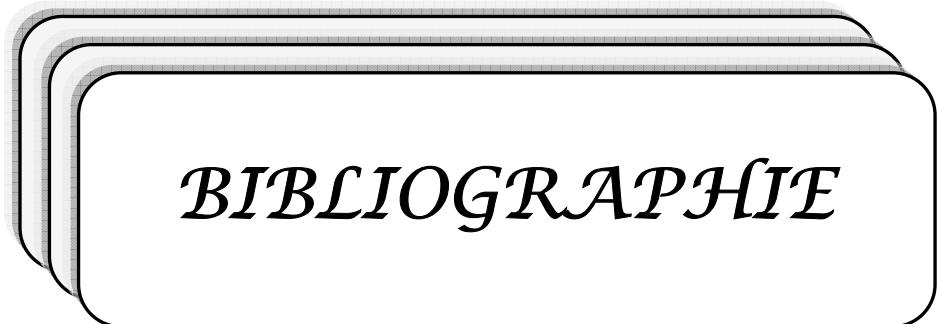
11)

(50%)

10

3

5



BIBLIOGRAPHIE

- 1- **Rein W, Elaine S. Jaffe, Gunter B, Lorenzo C, Emilio B et al.**
WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas.
BLOOD, 15 MAY 2005 _ VOLUME 105, N 10
 - 2- **Guenter B, Werner K, Andreas C.**
Cutaneous Lymphomas
Current Problems in dermatology , Volume 9 Number 5 September/October 1997
 - 3- **Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R.**
Mycosis fungoides and Sézary syndrome.
Blood 1996; 88:2385-409.
 - 4- **Hoppe RT.**
Mycosis fungoides and the Sézary syndrome: pathology, staging, and treatment.
Curr Probl Cancer 1990; 295-361
 - 5- **Besnier E, Hallopeau H.**
On the erythroderma of mycosisfungoides.
J Cut Gen Urin Dis 1892 ; 10 : 453.
 - 6- **Sézary A, Bouvrain Y.**
Erythrodermie avec présence de cellules monstrueuses dans derme et sang circulant.
Bull Soc Fr Dermatol Syph 1938;45:254-60.
 - 7- **Berti E, Alessi E, Caputo R.**
Reticulohistiocytoma of the dorsum.
J Am Acad Dermatol 19:259-272, 1988
 - 8- **Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S et al.**
EORTC Classification for Primary Cutaneous Lymphomas: A Proposal From the Cutaneous Lymphoma Study Group f the European Organization for Research and Treatment of Cancer.
Blood, Vol. 90 No. 1 (July 1), 1997: pp. 354-371
 - 9- **Wheater PR, Young B, Heath JH.**
Histologie fonctionnelle.
Traduction de la 4 ème édition anglaise par pierre valdile, Harcourt publisher 2000
-

- 10- **Cribier B, Grosshans E.**
Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires.
Encycl Méd Chir, *Dermatologie*, 98-085-A-10, 2002, 16 p
- 11- **Bagot M, Grange F.**
Lymphomes cutanés : apport de la classification Organisation mondiale de la santé (OMS)-European Organization for research and Treatment of Cancer (EORTC).
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98- 685-A10, 2006
- 12- **Criscione VD, Weinstock MA.**
Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973–2002.
Arch Dermatol 2007;143: 854–9.
- 13- **Melissa A, Christy C, Riddle M, Duvic M.**
Primary cutaneous B-cell lymphoma.
J Am Acad Dermatol 2005;53:479–84
- 14- **Russano de Paiva G, Laurent C, Lamant L, Delsol G, Brousset P.**
Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens.
Hématologie [13-013-A-20], 2009.
- 15- **Ezine S, Bach JF.**
Physiologie et différenciation des cellules lymphoïdes.
Hématologie – 13-013-A-10, 1993
- 16- **Nickoloff BJ, Wrone-Smith T.**
Adhesion molecules and inflammatory cell migration pathways in the skin.
Skin immune system (SIS). New York : CRC Press, 1997 : 365–376
- 17- **Sarris AH, Esgleyes-Ribot T, Crow M, Broxmeyer HE, Karasavvas N, Pugh W et al.** Cytokine loops involving interferon- γ and IP-10, a cytokine chemotactic for CD4+ lymphocytes: an explanation for the epidermotropism of cutaneous T-cell lymphoma
Blood 1995 ; 85 : 651–658
- 18- **Karenko L, Sarna S, Kahkonen M, Ranki A.**
Chromosomal abnormalities in relation to clinical disease in patients with cutaneous T-cell lymphoma: a 5-year follow-up study.
Br J Dermatol 2003: 148: 55–64.
- 19- **Rubben A, Kempf W, Kadin M E, Zimmermann D R, Burg G.**
-

Multilineage progression of genetically unstable tumor subclones in cutaneous T-cell lymphoma.

Exp Dermatol 2004; 13: 472-483

20- **van Doorn R, Dijkman R, Vermeer MH.**

Aberrant expression of the tyrosine kinase receptor EphA4 and the transcription factor twist in Sezary syndrome identified by gene expression analysis.

Cancer Res 2004; 64:5578-5586.

21- **Wu K, Lund M, Bang K, Thestrup-Pedersen K.**

Telomerase activity and telomere length in lymphocytes from patients with cutaneous T-cell lymphoma.

Cancer 1999; 86: 1056-1063

22- **Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL.**

Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins.

J Immunol. 1986 Apr 1;136(7):2348-57.

23- **Mosmann TR, Sad S.**

The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more.

Immunol Today. 1996 Mar;17(3):138-46

24- **Dummer R, Willers J, Kamarashev J, Urosevic M, Döbbeling U, Burg G.**

Pathogenesis of cutaneous lymphomas.

Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 2001 (1085-5629

25- **Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC**

Detection and isolation of type C retrovirus particles form fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma.

Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77: 7415-7419

26- **Hall WW, Liu CR, Schneewind O.**

Deleted HTLV-1 provirus in blood and cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides.

Science 1991; 253: 317-320

- 27- **Dreno B, Fleishman M, Celerier P, Bureau B, Litoux P**
Epstein-Barr viral genome in cutaneous lesions from patients with mycosis fungoïdes and Sezary syndrome.
J Invest Dermatol 1992 ; 98
- 28- **Lee PY, Charley M, Tharp M.**
Possible role of Epstein-Barr virus infection in cutaneous T-cell lymphomas.
J Invest Dermatol 1990 ; 95 : 309-312
- 29- **Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E.**
AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco
JAMA 261 (1989), pp. 719-724
- 30- **Newton R.**
Solar ultraviolet radiation is not a major cause of primary cutaneous non-Hodgkin's lymphoma.
BMJ 1997;314:1483 (17 May)
- 31- **Zachariae H, Søgaard H.**
Plutonium-induced mycosis fungoïdes and parapsoriasis en plaques--a new entity?
Curr Probl Dermatol. 1990;19:81-9.
- 32- **Tuyp E.⁽¹⁾ ; Burgoyne A; Aitchison T; Mackie R.**
A case-control study of possible causative factors in mycosis fungoïdes.
Archives of dermatology 1987, vol. 123, n°2, pp. 196-200
- 33- **Morales MM, Olsen J, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, Wingren G et al.**
Are alcohol intake and smoking associated with mycosis fungoïdes?
A European multicentre case-control study.
Eur J Cancer. 2001 Feb;37(3):392-7.
- 34- **Wohly, Tur E.**
Environmental risk factors for mycosis fungoïdes.
Curr Probl Dermatol 2007;35:52-64
- 35- **Dummer R, Cozzio A, Urosevic M.**
Pathogenesis and therapy of cutaneous lymphomas – Progress or impasse?
Exp Dermatol 2006: 15: 392-400.
-

- 36- **J, Mainitz M, Niebauer G.**
Immunohistochemical demonstration of immunoglobulin A in human sebaceous and sweat glands.
J Invest Dermatol 1988; 91:13-7.
- 37- **Santuucci M, Pimpinelli N, Arganini L.**
Primary cutaneous B-cell lymphoma: a unique type of low-grade lymphoma. Clinicopathologic and immunologic study of 83 cases.
Cancer 1991; 67:2311-26
- 38- **Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, Ling C, MacKenzie C, Christie I, et al.** Primary cutaneous B-cell lymphoma and *Borrelia burgdorferi* infection in patients from the Highlands of Scotland.
Am J Surg Pathol 2000;24:1279-85.
- 39- **Wood GS, Kamath NV, Guitart J, Heald P, Kohler S, Smoller BR, et al.**
Absence of *Borrelia burgdorferi* DNA in cutaneous B-cell lymphomas from the United States.
J Cutan Pathol 2001;28:5027.
- 40- **Li C, Inagaki H, Kuo T, Hu S, Okabe M, Eimoto T.**
Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. A molecular and clinicopathologic study of 24 Asian cases.
Am J Surg Pathol 2003;27:1061-9
- 41- **Gellrich S, Rutz S, Golembowski S, Jacobs C, von Zimmermann M, Lorenz P, et al.**
Primary cutaneous follicle center cell lymphomas and large B cell lymphoma of the leg descend from germinal center B-cells: a single cell polymerase chain reaction analysis.
J Invest Dermatol 2001;117:1512-20.
- 42- **Mao X, Orchard G, Lillington D M.**
BCL2 and JUNB abnormalities in primary cutaneous lymphomas.
Br J Dermatol 2004; 151: 546-556.
- 43- **Mao X, Bagot M.**
BCL2 and JUNB abnormalities in primary cutaneous lymphomas.
British Journal of Dermatology 2004 ; 151 : 546-556.
- 44- **Child F J, Scarsbrick J J, Calonje E, Orchard G, Russell-Jones R, Whittaker S J.**
Inactivation of tumor suppressor genes p15(INK4b) and p16(INK4a) in primary cutaneous B cell lymphoma.
-

- J Invest Dermatol 2002; 118: 941-948.*
- 45- Gronbaek K.**
Primary cutaneous B-cell Lymphoma : a clinical, histological, phenotypic and genotypic study of 21 cases.
British Journal of Dermatology 2000 :142 : 913-923.
- 46- LeBoit P, Günter B, Weedon D, Sarasin A.**
Pathology and Genetics of Skin Tumours. *IARCPress Lyon, 2006*
- 47- Wechsler S, Ortonne N, Petrella T, Vergier B.**
Lymphomes cutanés primitifs.
Annales de pathologie 2007, 27. 284-286
- 48- M. BEYLOT-BARRY.**
Définition, classification, diagnostic clinique et histologique des lymphomes T cutanés.
Ann Dermatol Venereol 2005;132:5S5-10
- 49- Dréno B, Bureau B, Stalder JF, Litoux P.**
MY7 monoclonal antibody for diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma
Arch Dermatol 1990;126: 1454-6.
- 50- Sansfeld A.G., Diebold J., Noel H.**
Updated Kiel classification for lymphomas.
Lancet 1988 1 : 292-293
- 51- Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H.**
A revised European-American classification of lymphoid neoplasms : a proposal from the international lymphoma study group.
Blood 1994. 84 : 1361-1392
- 52- Willemze R, Kerl H, Sterry W et al.**
EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: A proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
Blood 1997; 90: 354d371.
- 53- Jaffe, ES, Harris, NL, Stein, H, Vardiman, JW.**
World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues
IARC Press, Lyon 2001.
-

- 54- **Swerdlow, SH, Campo, E, Harris, NL, et al. (Eds).**
World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues
IARC Press, Lyon 2008
- 55- **Verret JL, Rousselet MC, Peria P.**
Mycosis fongoïde unilésionnel en plaque, trois observations.
Ann Dermatol Vénéréol 1997 ; 124 : 527-530
- 56- **Robert C, Moulouquet I, Baudot N, Flageul V, Dubertret L.**
Hypopigmented mycosis fungoides in a light-skinned woman.
Br J Dermatol 1998 ; 138 : 341-343
- 57- **Hannah M, Jacyk WK.**
Palmoplantar hyperkeratotic plaque – Hyperkeratotic mycosis fungoides restricted to the palms and soles.
Arch Dermatol 1998 ; 134 : 1021
- 58- **Lipsker D, Cribier B, Heid E, Grosshans E.**
Les capillarités purpuriques et pigmentaires sont parfois des états prélymphomateux.
Ann Dermatol Vénéréol 1998 ; 125 (suppl 3) : S30-S31
- 59- **Souteyrand P, Incan M, Gouyon I.**
Lymphomes cutanés épidermotropes.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie, 98-680-A-10, 1999, 15 p.
- 60- **Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R.**
Mycosis fungoides and Sézary syndrome.
Blood 1996 ; 88 : 2385-2409
- 61- **Peris K, Fargnoli MC, Berardelli A, Crecco M, Tomaselli R, Chimenti S.**
Peripheral nervous system involvement in a patient with large T-cell lymphoma arising from a preexisting mycosis fungoides.
Br J Dermatol 1998 ; 138 : 299-301
- 62- **Verret JL, Rousselet MC, Peria P.**
Mycosis fongoïde unilésionnel en plaque, trois observations.
Ann Dermatol Vénéréol 1997 ; 124 : 527-530
- 63- **Bagot M.**
Lymphomes T cutanés.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-680-A-10, 2008.
-

- 64- **Cerroni L, Rieger E, Hödl S, Kerl H.**
Clinicopathologic and immunologic features associated with transformation of mycosis fungoides to large-cell lymphoma.
Am J Surg Pathol 1992 ; 16 : 543-552
- 65- **Smith NP.**
Histologic criteria for early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma.
Dermatol Clin 1994 ; 12 : 315-322
- 66- **Izban KF, Hsi ED, Alkan S.**
Immunohistochemical analysis of mycosis fungoides on paraffin-embedded tissue sections.
Mod Pathol 1998 ; 11 : 978-982
- 67- **Wood GS, Tung RM, Haeffner AC, Crooks CF, Liao S, Orozco R et al.**
Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements in early mycosis fungoides/Sézary syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis (PCR / DGGE).
J Invest Dermatol 2004 ; 103 : 34-41
- 68- **Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R et al**
Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC).
BLOOD, 15 september 2007 – volume 110, number 6
- 69- **Souteyrand P, D'Incan M.**
Drug-induced mycosis fungoides-like lesions.
Curr Probl Dermatol 1990 ; 19 : 176-182
- 70- **Bakels V, Van Oostveen JW, Van Der Putte SCJ, Meijer CJ, Willemze R.** Immunophenotyping and gene rearrangement analysis provide additional criteria to differentiate between cutaneous T cell lymphomas and pseudo T cell lymphomas.
Am J Pathol 1997 ; 150 : 1941-1949
- 71- **Chamaillard M.**
Lymphomes cutanés T pilotropes avec ou sans mucine : un profil évolutif distinct ? (étude multicentrique du GFELC).
Thèse n°3033, Université Bordeaux 2, Victor Segalen, 2005.
-

- 72- **Vergier B.**
Pilotropic cutaneous T-cell lymphoma without mucinosis. A variant of mycosis fungoides?
French Study Group of Cutaneous Lymphoma.
Arch Dermatol. 1996 Jun; 132(6): 683-7.
- 73- **Burns MK, Chan LS, Cooper KD.**
Woringer-Kolopp disease (localized pagetoid reticulosis) or unilesional mycosis fungoides? An analysis of eight cases with benign disease.
Arch Dermatol 1995 ; 131 : 325-329
- 74- **Haghghi B, Smoller BR, LeBoit PE, Warnke RA, Sander CA, Kohler S.**
Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular and clinicopathologic study.
Mod Pathol. 2000;13:502-510
- 75- **LeBoit PE.**
Granulomatous slack skin.
Dermatol Clin 1994;12:375-89.
- 76- **LarocheL, AdamsD, HeudesAM, Kalis B, LéonardF, Belaïch S et al.**
Neuropathies périphériques dans le syndrome de Sézary.
Journées dermatologiques de Paris, 1993 : T1
- 77- **Kamarachev J, Burg G, Kempf W, HessSchmid M, Dummer R.**
Comparative analysis of histological and immunohistological features in mycosis fungoides and Sézary syndrome.
J Cutan Pathol 1998 ; 25 : 407-412
- 78- **Vonderheid E, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L, et al.**
Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the international society for cutaneous lymphomas.
J Am Acad Dermatol 2002;46:95-106.
- 79- **DeCouteau JF, Butmarc JR, Kinney MC, Kadin ME.**
The t(2;5) chromosomal translocation is not a common feature of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: comparison with anaplastic large cell lymphoma of nodal origin.
Blood. 1996;87:3437-3441
-

- 80- **Benkken M, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC, et al.**
Primary and secondary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders : long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group.
Blood 2000; 95 : 3653-61.
- 81- **Takeshita M, Imayama S, Oshiro Y.**
Clinicopathologic analysis of 22 cases of subcutaneous panniculitis-like CD56- and CD56+ lymphoma and review of 44 other reported cases.
Am J Clin Pathol 2004; 121: 408-16.
- 82- **Marzano AV, Berti E, Paulli M, Caputo R.**
Cytophagocytic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma.
Arch Dermatol 2000; 136: 889-96.
- 83- **Magro CM, Crowson AN, Kovatich AJ, Burns F.**
Lupus profundus, indeterminate lymphocytic lobular panniculitis and subcutaneous T-cell lymphoma : a spectrum of subcuticular T-cell lymphoid dyscrasia.
J Cutan Pathol 2001; 28: 235-47.
- 84- **Jacob MC, Chaperot C, Mossuz P.**
CD4+ CD56+ lineage negative malignancies: a new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells.
Haematologica. 2003;88:941-955
- 85- **Massone C, Chott A, Metze D.**
Subcutaneous, blastic natural killer (NK), NK/T-cell and other cytotoxic lymphomas of the skin: a morphologic, immunophenotypic and molecular study of 50 patients.
Am J Surg Pathol. 2004;28:719-735
- 86- **Shiman M, Marchione R, Ricotti C, Romanelli P.**
CD4+/CD56+ Hematodermic neoplasm (plasmacytoid dendritic cell tumor).
Dermatology Online Journal 14 (11): 5
- 87- **Willemze R, Meijer CJLM, Sentis HJ.**
Primary cutaneous large cell lymphomas of follicular center cell origin.
J Am Acad Dermatol. 1987;16: 518-526.

- 88- **Bekkenk M, Vermeer MH, Geerts ML.**
Treatment of multifocal primary cutaneous B-cell lymphoma: guidelines of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group.
J Clin Oncol. 1999;17:2471-2478.
- 89- **Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J.**
Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study.
J Clin Oncol. 2001; 19:3602- 3610.
- 90- **Oortonne N .**
Lymphomes B centrofolliculaires cutanés primitifs.
Ann Dermatol Venereol 2007;134:701-3
- 91- **Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Janssen PM, Fleuren GJ, Meijer CJLM, Willemze R.**
Bcl-2, Bcl-6 and CD10 expression in cutaneous B-cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance.
Br J Dermatol. 2003;149:1183-1191
- 92- **Slater DN.**
The new World Health Organisation-European Organisation for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas : a practical marriage of two giants.
British journal of Dermatology 2005 153, pp874-880
- 93- **Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J.**
Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study.
J Clin Oncol. 2001;19:3602-10.
- 94- **Grange F, Petrella T, Beylot-Barry M.**
Bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas.
Blood. 2004;103:3662-8.
- 95- **Kodama K, Massone C, Chott A et al.**
Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients.
Blood. 2005;106:2491-7.
-

- 96- **Aboulafia DM.**
Primary cutaneous large B-cell lymphoma of the legs: a distinct clinical pathologic entity treated with CD20 monoclonal antibody (rituximab).
Am J Clin Oncol. 2001;24:237-40.
- 97- **Vergier B, Belaud-Rotureau MA, Benassy MN et al.**
Neoplastic cells do not carry bcl2-JH rearrangements detected in a subset of primary cutaneous follicle center B-cell lymphomas.
Am J Surg Pathol. 2004;28:748-55.
- 98- **Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K.**
Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling.
Blood. 2005;105:3671-8.
- 99- **Dijkman R, Tensen CP, Jordanova ES.**
Array-based comparative genomic hybridization analysis reveals recurrent chromosomal alterations and prognostic parameters in primary cutaneous large B-cell lymphoma.
J Clin Oncol. 2006;24:296-305.
- 100- **Li C, Inagaki H, Kuo TT, Hu S, Okabe M, Eimoto T.**
Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a molecular and clinicopathologic study of 24 Asian cases.
Am J Surg Pathol 2003;27:1061-9.
- 101- **De la Fouchardiere A, Balme B, Chouvet B, Sebban C, Perrot H, Claudy A, et al.** Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a report of 9 cases.
J Am Acad Dermatol 1999;41:181-8.
- 102- **Cerroni L, Signoretti S, Hofler G, Annessi G, Putz B, Lackinger E, et al.**
Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a recently described entity of low-grade malignant cutaneous B-cell lymphoma.
Am J Surg Pathol 1997;21: 1307-15
- 103- **Bailey EM, Ferry JA, Harris NL, Mihm Jr MC, Jacobson JO, Duncan LM.**
Marginal zone lymphoma (low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type) of skin and subcutaneous tissue: a study of 15 patients.
Am J Surg Pathol 1996;20:1011-23.
-

- 104- **Servitje O, Gallardo F, Estrach T, Pujol RM, Blanco A, Fernandez-Sevilla A, et al.** Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a clinical, histopathological, immunophenotypic and molecular genetic study of 22 cases.
Br J Dermatol 2002;147:1147–58.
- 105- **Bathelier E, Thomas L, Balme B, Coiffier B, Berger F.**
Lymphome cutané de la zone marginale : étude histologique et immuno-phénotypique de 49 cas.
Annales de dermatologie et de vénérérologie (2008)
- 106- **Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A, et al.** International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the ‘cutaneous variant’.
Br J Haematol 2004;127:173–83
- 107- **Ries S, Barr R, LeBoit P, McCalmont T.**
Cutaneous Sarcomatoid B-Cell Lymphoma.
Am J Dermatopathol Volume 29, Number 1, February 2007
- 108- **Wejroch M, Cornillet P, Perceau G, Durlach A.**
Fréquence des cancers associés dans les lymphomes cutanés, Etude rétrospective de 86 cas.
Ann Dermatol Venereol 2004;131:339–45
- 109- **Willemze R, Jaffe ES, Burg G.**
Cutaneous Lymphoma.
Curr Probl Cancer 2008;32:43–87.
- 110- **Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al.**
TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides
and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC).
Blood 2007;110(2):479–84.
- 111- **Scarisbrick JJ, Child FJ, Evans AV, Fraser-Andrews EA, Spittle M, Russell-Jones R.**
Secondary malignant neoplasms in 71 patients with Sezary syndrome.
Arch Dermatol 1999;135:1381–5.
-

- 112- **Bernard P, Bonnetblanc JM.**
Dermatomyositis and malignancy.
J Invest Dermatol 1993;100:128s-132s
- 113- **Nishikubo CY, Kunkel LA, Figlin R, Belldegrun A, Rosen P, Elashoff R et al.**
An association between renal cell carcinoma and lymphoid malignancies. A case series of eight patients.
Cancer 1996;78:2421-6.
- 114- **Tsao H, Kwitkiwski K, Sober AJ.**
A single-institution case series of patients with cutaneous melanoma and non-Hodgkin's lymphoma.
J Am Acad Dermatol 2002;46:55-61.
- 115- **Goggins WB, Finkelstein DM, Tsao H.**
Evidence for an association between cutaneous melanoma and non-Hodgkin lymphoma.
Cancer 2001;91:874-80.
- 116- **McKenna DB, Doherty VR, McLaren KM, Hunter JA.**
Malignant melanoma and lymphoproliferative malignancy : is there a shared aetiology ?
Br J Dermatol 2000;143:171-3.
- 117- **Abel EA, Sendagorta E, Hoppe RT.**
Cutaneous malignancies and metastatic squamous cell carcinoma following topical therapies for mycosis fongoides.
J Am Acad Dermatol 1986;14:1029-38.
- 118- **Brennan P, Coates M, Armstrong B, Colin D, Boffetta P.**
Second primary neoplasms following non-Hodgkin's lymphoma in New South Wales, Australia.
Br J Cancer 2000;82:1344-7.
- 119- **Du Vivier A, Vonderheid EC, Van Scott EJ, Urbach F.**
Mycosis fongoides, nitrogen mustard and skin cancer.
Br J Dermatol 1978;99:61-3.
- 120- **Kantor AF, Curtis RE, Vonderheid EC, van Scott EJ, Fraumeni JF Jr.**
Risk of second malignancy after cutaneous T-cell lymphoma.
Cancer 1989;63: 1612-5.
-

- 121- **Lee LA, Fritz KA, Golitz L, Fritz TJ, Weston WL.**
Second cutaneous malignancies in patients with mycosis fungoides treated with topical nitrogen mustard.
J Am Acad Dermatol 1982;7:590-8.
- 122- **Reseghetti A, Tribbia G, Locati F, Naldi L, Marchesi L.**
Cutaneous malignant melanoma appearing during photochemotherapy of mycosis fungoides.
Dermatology 1994;189:75-7.
- 123- **Soong V, Lee PC, Kissel RB, Sams WM Jr, Tyring SK.**
Fatal malignant melanoma associated with a completely regressed primary melanoma in a patient with cutaneous T-cell lymphoma.
Arch Dermatol 1987;123:1270-2.
- 124- **Vakeva L, Pukkala E, Ranki A.**
Increased risk of secondary cancers in patients with primary cutaneous T cell lymphoma.
J Invest Dermatol 2000;115:62-5.
- 125- **Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, Shrager L, Micaily B, Van Scott EJ.**
Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma.
J Am Acad Dermatol 1989;20:416-28.
- 126- **Flindt-Hansen H, Brandrup F.**
Malignant melanoma associated with mycosis fungoides.
Dermatologica 1984;169:167-8.
- 127- **Wechsler, Philippe Courville, Nicolas Ortonne, Tony Petrella, Béatrice Vergier.**
Lymphomes cutanés primitifs.
Ann Pathol 2007 ; 27 : 284 - 286
-