



UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES

Année 2007

Thèse N° 004/07

# LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS (RAPPORT D'UN CAS RARE DE LYMPHOME CUTANE B CENTROFOLLICULAIRE DIFFUS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/02/2007

PAR

Mlle. Bourasse Jihane

Né le 13/04/1981 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Lymphomes cutanés primitifs – Classification – Lymphome cutané B primitif  
centrofolliculaire – Rituximab

JURY

Mme. Amarti Riffi Afaf	PRESIDENT
Professeur d'Anatomie pathologique	
Mme. Mernissi Fatima Zahra	RAPPORTEUR
Professeur de Dermatologie	
Mme. Bono Wafaa	JUGES
Professeur de Médecine interne	
Mr. Ouidi Abdellatif	
Professeur d'ORL et de chirurgie cervico-faciale	
Mr. El Abkari Mohammed	
Professeur de Gastro-entérologie	



Université Sidi Mohamed Ben Abdellah  
Faculté de médecine et de pharmacie de Fès

DOYEN HONORAIRE

Pr. MAAOUNI ABDELAZIZ.

ADMINISTRATION

Doyen

Pr. MY HASSAN FARIH.

*Vice doyen chargé des affaires pédagogiques*

Pr. ELAMINE ELALAMI MOHAMED NOUREDDINE

Vice doyen chargé de la recherche

Pr. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI

Secrétaire général

Pr. LAHRICHI ANISSA

# Liste des enseignants

## Professeurs de l'enseignement supérieur

AIT TALEB KHALID	Chirurgie Générale
AMARTI RIFFI AFAF	Anatomie pathologique
AMEZIANE LOTFI	Traumatologie-orthopédie
BANANI ABDELAZIZ	Gynécologie Obstétrique
BENJELLOUN MOHAMED CHAKIB	Pneumo-phtisiologie
BOUHARROU ABDELHAK	Pédiatrie
CHAKOUR KHALID	Anatomie
CHAOUI EL FAIZ MOHAMMED	Neurochirurgie
CHERKAOUI MALKI MOHAMMED	Radiologie
EL ALAMI EL AMINE MOHAMED NOUR-DINE	ORL
FARIH MOULAY HASSAN	Urologie
HIDA MOUSTAPHA	Pédiatrie
IBRAHIMI SIDI ADIL	Gastro-entérologie
KANJAA NABIL	Anesthésie réanimation
MELHOUF MY ABDELILAH	Gynécologie Obstétrique
NEJJARI CHAKIB	Epidémiologie clinique
TAHRI HICHAM	Ophthalmologie
ZTOT SAMIR	Cardiologie

## Professeurs agrégés

AKOUDAD HAFID	Cardiologie
ATMANI SAMIR	Pédiatrie
BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI	Neurologie
BONO WAFAA	Médecine interne

<b>BOUABDALLAH YOUSSEF</b>	<b>Chirurgie pédiatrique</b>
<b>BOUGUERN HAKIMA</b>	<b>Gynécologie Obstétrique</b>
<b>BOUTAYEB FAWZI</b>	<b>Traumatologie-orthopédie</b>
<b>CHAARA HEKMAT</b>	<b>Gynécologie Obstétrique</b>
<b>EL ABKARI MOHAMMED</b>	<b>Gastro-entérologie</b>
<b>EL BIAZE MOHAMMED</b>	<b>Pneumo-phtisiologie</b>
<b>EL FASSI MOHAMMED JAMAL</b>	<b>Urologie</b>
<b>ELMRINI ABDELMAJID</b>	<b>Traumatologie-orthopédie</b>
<b>HARANDOU MUSTAPHA</b>	<b>Anesthésie réanimation</b>
<b>KHATOUF MOHAMMED</b>	<b>Anesthésie réanimation</b>
<b>MAZAZ KHALID</b>	<b>Chirurgie Générale</b>
<b>MERNISSI FATIMA ZAHRA</b>	<b>Dermatologie</b>
<b>OUDIDI ABDELLATIF</b>	<b>ORL</b>
<b>TIZNITI SIHAM</b>	<b>Radiologie</b>

## Professeurs assistants

AFIFI MY ABDRAHMAN	Chirurgie pédiatrique
AMARA BOUCHRA	Pneumo-phtisiologie
AMRANI HASSANI MONCEF	Hématologie Biologique
BENAJAH DAFR-ALLAH	Gastro-entérologie
BENNANI BAHIA	Microbiologie
BOUARHROUM ABDELLATIF	Chirurgie Vasculaire Périphérique
BOUCHIKHI CHEHRAZED	Gynécologie Obstétrique
BOUJRAF SAID	Biophysique
CHABIR RACHIDA	Physiologie
CHAOUKI SANA	Pédiatrie
CHIKRI MOHAMED	Biochimie
DAOUDI ABDELKRIM	Anatomie
EL ARQAM LARBI	Pédiatrie
ER-RASFA MOURAD	Pharmacologie
FILALI ANSARY NADIA	Médecine interne
HARZY TAOUFIK	Rhumatologie
HASSOUNI KHALID	Radiothérapie
LAHRICHI ANISSA	Chimie
LOUCHI ABDELLATIF	Chirurgie Générale
MESSOUAK OUAFAE	Neurologie
MIKOU OUAFAE	Dermatologie
MUSTAPHA MAHMOUD	Microbiologie
OUSADDEN ABDELMALEK	Chirurgie Générale
RAMMOUZ ISMAIL	Psychiatrie
SQALLI HOUSSAINI NADIA	Radiologie

## Enseignants missionnaires

<b>F. FERNET</b>	<b>Médecine du travail</b>
<b>L. DUBOURG</b>	<b>Physiologie</b>
<b>M. LHERITIER</b>	<b>Histologie</b>
<b>P. BRINGUIER</b>	<b>Biologie Cellulaire</b>
<b>Y. ROSSETTI</b>	<b>Physiologie</b>
<b>F. TARGE</b>	<b>Embryologie</b>
<b>F. DE MONBRISON</b>	<b>Parasitologie</b>
<b>G. BRICCA</b>	<b>Pharmacologie</b>
<b>J. GAUTHEY</b>	<b>Français Médical</b>
<b>L. BENALI</b>	<b>Médecine légale</b>
<b>M. MARIE-CARDINE</b>	<b>Psychologie Médicale</b>
<b>R. ITTI</b>	<b>Biophysique</b>
<b>S. TIGAUD</b>	<b>Microbiologie Bactériologie</b>
<b>J. TROUILLAS</b>	<b>Embryologie</b>
<b>Y. MOREL</b>	<b>Biochimie</b>

**JE DEDIE CETTE THESE**

## A MES PARENTS

Pour votre amour...

Pour tous vos sacrifices et soutien pour parfaire ma formation...

Pour tous l'éducation et l'enseignement que vous m'avez transmis...

Que ce modeste travail soit pour vous un témoignage de ma profonde affection de mon profond respect et de mon éternelle reconnaissance. Bien qu'aucune dédicace ne saura exprimer ma considération, ma reconnaissance et mon grand amour pour vous.

Avec tous mes souhaits de bonne santé et de longue vie.



A MES SŒURS ET MON FRERE :

Ouafae mon exemple du courage que Dieu la bénisse et ses enfants  
Ouassim et Lina.

Najoua, son époux Mohamed et leurs enfants Lamisse et Mamoune.

Ouadie, sa femme Kamar et leurs enfants Oussama et Ahlam

Je vous dédie cette thèse, en vous remerciant pour votre soutien. Que ce modeste travail soit le témoignage du grand amour que j'ai pour vous et l'expression de mes sentiments les plus profonds.

Puisse ce travail être le reflet de notre fraternité sincère, et de nos beaux souvenirs communs.

Je vous souhaite un avenir plein de bonheur et de prospérité.

À LA MEMOIRE DE MES GRANDS PARENTS :

El Galia, Fatma, Ahmad, et Mohammed

Que Dieu vous accorde sa miséricorde.

A MES TANTES :

Ma tante Achoucha, je lui souhaite un bon rétablissement, une bonne santé et une longue vie.

Ma tante fatima que Dieu la bénisse

Ma tante Rhimo que Dieu la bénisse et la protège et son mari

Ma tante Zohra, je lui souhaite une bonne santé et bonheur

Ma tante Hadda que Dieu la bénisse

Ma tante Fatima

A MON ONCLE : Ahmad et son épouse Badia

Veillez trouver ici l'expression de mes nobles sentiments

TOUS MES COUSINES ET COUSINS :

Zineb et Kamal

Hanane, son mari Abd Ali et ses filles Imane, Houda, Nada et Chaymae

Oiniss

Houria, son époux et leurs enfants Sofia, Adam, Lina

Hakim, Ahmad, Hassan, Hasna et Hamza

Oumkaltoum, Ali, Mohammed, Abdessalam, Latifa, Aziza, Soumayya et leurs enfants

Rachida et ses enfants Hanane, Mounia, Fedoua, Houda, Omar, Adil et Othmane

Naima et son mari Mohammed et leurs enfants

Abdelwahed, son épouse et ses enfants

Rajae, son mari et ses enfants

Houria, son mari Al Amine et ses enfants

Abderrahim, Abdellah, Khalid, leurs épouses et leurs enfants

Malika, son époux et ses enfants

Touria, Drissia

En témoignage de mes sentiments fraternels et chers que j'ai pour vous, je vous souhaite succès et bonheur

A TOUTE LA FAMILLE

AU DOCTEUR B. TARIK

A MES AMIS :

Mon amie et ma sœur Asmae, son mari, sa famille, et son futur nouveau-né

Docteur G. Najoua

Docteur B. Bayane

Docteur C. Imane

Docteur B. Kawtar

Docteur K. Najate

Docteur H. Nawfal

Docteur N. Mouad

Docteur B. Mouhcine

Docteur A. Safa

Docteur H. Mounia

Docteur Hind

Ma voisine et amie Houria, son mari Saïd et leurs enfants

Fatima zohra, son mari et ses deux enfants

À TOUS CEUX DONT L'AMITIE M'EST CHERE

Veillez trouver ici l'expression de mon affection que j'ai pour Vous.

À TOUS MES MAITRES DE L'ENSEIGNEMENT primaire, de l'enseignement secondaire et de l'enseignement supérieur à la faculté de médecine de Fès

A TOUS CEUX QUI ONT PARTICIPE A MA FORMATION parmi le personnel médical et paramédical du CHU Hassan II à fès, de l'hôpital Ibn Al Khatib à Fès et de l'hôpital de Sefrou

AU PROFESSEUR PHILLIPE SAIAG, chef de service de Dermatologie à l'hôpital Ambroise Paré à Paris, qui m'a fait aimé la dermatologie ainsi qu'à tous les médecins attachés et le personnel du même service

AU PROFESSEUR YVES OZIER, chef de service d'Anesthésie-réanimation chirurgicale à l'hôpital Cochin à Paris, et à toute l'équipe médicale de ce service

A TOUS LE PERSONNEL ADMINISTRATIF DE LA FACULTE DE MEDECINE DE FES

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect et ma reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DE JURY

MADAME LE PROFESSEUR A. AMARTI RIFFI.

Professeur et chef de service d'Anatomie Pathologique au CHU Hassan II à Fès.

En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur.

Le privilège que nous avons eu en bénéficiant de votre enseignement clair et précis et vos qualités humaines constituent pour nous un guide de référence et un exemple à suivre.

Veillez trouver en ce travail l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

MADAME F. MERNISSI.

Professeur et chef de service de Dermatologie au CHU Hassan II.

Vous nous avez fait l'honneur de nous guider dans ce travail avec bienveillance et rigueur. Votre attachement au travail bien fait et au style du raisonnement médical, a attiré notre attention.

Nous vous prions de voir dans cette thèse, l'expression de notre estime et de notre reconnaissance

## A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MADAME LE PROFESSEUR W. BONO.

Professeur et chef de service de Médecine Interne au CHU Hassan II.

Nous vous sommes infiniment reconnaissant d'avoir accepté aimablement de juger ce travail.

Nous gardons un très bon souvenir de vous. Nous avons pu, au cours des stages passés sous votre direction, apprécier vos qualités humaines, votre savoir-faire et vos compétences scientifiques.

Qu'il nous soit permis de vous témoigner ici nos remerciements les plus sincères et notre parfaite considération.



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. OUDIDI

PROFESSEUR D'ORL ET DE CHIRURGIE CERVICO-FACIALE.

Vous nous faites l'honneur, d'accepter avec une très grande amabilité de siéger dans notre jury de thèse.

Nous avons gardé un bon souvenir du stage de la 6ème année d'externat dans votre service et ce pour votre compétence et votre bon sens.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. EL ABKARI.

Professeur de gastro-entérologie.

Vous nous faites un grand honneur de juger cette thèse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre estime et de notre considération.

AU DOCTEUR O. MIKOU

Professeur-assistant de Dermatologie au CHU Hassan II

Nous avons gardé un bon souvenir du stage d'externe dans votre service.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et notre respect.

## SOMMAIRE

Introduction .....	1
PREMIERE PARTIE : ETUDE THEORIQUE	3
Historique.....	4
Classifications.....	7
Pathogénie.....	15
I. Pathogénie des lymphomes cutanés T primitifs.....	16
II. Pathogénie des lymphomes cutanés B primitifs.....	16
Lymphomes cutanés T primitifs	19
<u>I.</u> Mycosis fongoïde .....	20
<u>II.</u> Formes cliniques de mycosis fongoïde et lymphomes apparentés.....	26
1. Mycosis fongoïde épithéliotrope.....	26
1.1. Mycosis fongoïde folliculotrope .....	26
1.2. Lymphome pagétoïde.....	27
2. Chalazodermie granulomateuse.....	29
III. Syndrome de Sézary.....	30
IV. Leucémie/lymphome T à HTLV1 de l'adulte.....	32
V. Lymphoproliférations cutanées CD30+.....	34
1. Lymphomes anaplasiques cutanés primitifs à grandes Cellules.....	34
2. Papulose lymphomatoïde.....	35
VI. Lymphomes T sous cutanés à type panniculite.....	37
/II. Lymphome cutané primitif à cellule NK/T de « type nasal ».....	38
'III. Entités provisoires : lymphomes cutanés primitifs périphériques.....	40
1. Lymphome T CD8+épidermotrope agressif.....	40
2. Lymphome cutané T gamma/delta.....	41
3. Lymphome cutané primitif pléomorphe CD4+ à cellules petites et moyenne .....	42
Les proliférations de précurseurs hématologiques : hémato-dermie CD4+ CD56+ (Leucémie/lymphome à cellules dendritiques plasmocytoides)	45



## LISTE DES ABREVIATIONS

ADCC	: Antibody-dependent-cellular cytotoxicity
ALK	: Anaplasique lymphoma kinase
BOM	: Biopsie ostéomédulaire
CAVOP	: Cycophosphamide-Adriamycine-Vindésine-vincristine-Prednisone
CBP	: Cyclophosphamide-Bléomycine-Prednisone
CD	: Clusters of differentiation
CDC	: Complement dependent cytotoxicity
CHOP	: Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisone
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CLA	: Cutaneous lymphocyte antigen
CTCL	: Cutaneous T cell lymphoma
CVBP	: Cyclophosphamide-Vindésine-Bléomycine-Prednisone
CVP	: Cyclophosphamide-vindésine-Prednisone
EBV	: Epstein barr virus
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
Ex	: Exemple
Fig	: Figure
HOP	: Doxorubicine-vincristine-prednisone
HTLV-1	: Human T-cell leukemia virus 1
Ig	: Immunoglobuline
IRF4	: Interferon regulatory factor 4
ISCL	: International society of cutaneous lymphoma
LB	: Lymphocyte B
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

LM : Lymphome du manteau

MALT : Mucosa associated lymphoid tissue

Min : Minute

MF : Mycosis fongoïde

MUM1 : Multiple myeloma

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR : Polymerase chain reaction

PUVA : Psoralène + ultra-violet type A

REAL : Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm

SALT : Skin associated lymphoid tissue

TCR : T cell receptor

TDM : Tomodensitométrie

TIA-1 : T cell intracellular antigen 1

UI : Unité Internationale

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

WHO : World health organisation

# INTRODUCTION



Les lymphomes cutanés primitifs sont définis comme une prolifération lymphocytaire à point de départ cutané, sans envahissement ganglionnaire, médullaire ou viscéral au moment du diagnostic [1].

Ils sont de deux types, selon l'origine lymphocytaire T ou B.

Les lymphomes cutanés T ou B primitifs sont définis par une prolifération cutanée primitive monoclonale de lymphocytes T ou B atypiques. Les lymphomes cutanés B primitifs sont beaucoup plus rares.

Les lymphomes cutanés primitifs ont pour la plupart un pronostic plus favorable et ne nécessitant pas des traitements agressifs en comparaison avec les lymphomes systémiques présentant le même aspect histologique [2].

Cette constatation est à la base du développement de classifications particulières pour les lymphomes cutanés primitifs, faite sur le type T ou B.

Dans notre travail nous nous attacherons à décrire l'aspect clinique, anatomopathologique, génotypique et pronostique, ainsi que les différents moyens thérapeutiques des lymphomes cutanés primitifs. Une deuxième partie sera consacrée à la présentation clinique d'une forme rare de lymphome cutané B primitif de type centrofolliculaire diffus colligée au service de Dermatologie du CHU Hassan II de Fès.

# PREMIERE PARTIE

## Etude théorique des lymphomes cutanés primitifs

# 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 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 mononuclées 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 [1]. Il s'agit d'une classification fondée sur une combinaison de critères cliniques, histologiques et immunohistologiques, 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 (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.

# CLASSIFICATIONS

La classification des lymphomes cutanés primitifs donne lieu a un débat qui a débuté il y a plus d'un siècle.

Il paraît intéressant et nécessaire de restituer en parallèle l'évolution de la classification des lymphomes malins au cours du siècle passé corrélée à l'évolution des pensées et des techniques scientifiques.

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 I) [8].

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

Tableau I. Classification de KIEL [3].

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 [9] (Revised European-American Classification of Lymphoid neoplasm) a été proposée pour tenter d'uniformiser au plan international la conception des lymphomes.

Néoplasmes à cellules B	Néoplasme à cellules T
<p><u>Néoplasme des précurseurs B :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémie / lymphome lymphoblastique des précurseurs B</li> </ul>	<p><u>Néoplasme des précurseurs T :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémie / lymphome lymphoblastique des précurseurs T</li> </ul>
<p><u>Néoplasmes des cellules B périphériques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LLC B / leucémie prolymphocytaire / lymphome à petites cellules lymphocytaires</li> <li>• Lymphome lymphoplasmocytoïde / immunocytome</li> <li>• Lymphome à cellules du manteau</li> <li>• Lymphome centro-folliculaire / folliculaire</li> <li>• Lymphome des cellules B de la zone marginale</li> <li>• Lymphome de la zone marginale splénique (entité provisoire)</li> <li>• Leucémie à tricholeucocytes</li> <li>• Plasmocytome / myélome plasmocytaire</li> <li>• Lymphome diffus à grandes cellules B</li> <li>• Lymphome de burkittlymphome à cellules B de haut grade, Burkitt-like (entité provisoire)</li> </ul>	<p><u>Néoplasme des cellules T et NK périphériques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LLC T leucémie prolymphocytaire</li> <li>• Leucémie à grands lymphocytes granuleux</li> <li>• Mycosis fongoïde / syndrome de Sézary</li> <li>• Lymphome des cellules T périphériques</li> <li>• Lymphome angioimmunoblastique T</li> <li>• Lymphome angiocentrique</li> <li>• Lymphome à cellules T intestinal</li> <li>• Leucémie / lymphome des cellules T de l'adulte (HTLV1+)</li> <li>• Lymphome à grandes cellules anaplasiques (CD30+)</li> <li>• Lymphome à grandes cellules anaplasiques, hodgkin-like</li> </ul>

Tableau II. Classification de la REAL [9].

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 III) qui ne s'applique qu'aux lymphomes cutanés primitifs à l'exclusion des localisations secondaires de lymphomes dont le pronostic est très différent [10].

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

Tableau III. Classification EORTC des lymphomes cutanés (Willemze blood 1997) [10].

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 [11] (WHO) des tumeurs lymphoïdes en 2001, 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 lymphomes cutanés (tableau IV) [12].

## 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 ( $\alpha/\beta$ )
- Lymphome T/NK extranodal, de type nasal
- Lymphomes T cutanés périphériques (entités provisoires)
  - Lymphome cutané agressif épidermotrope CD8+
  - Lymphomes cutanés  $\gamma/\delta$
  - Lymphome pléiomorphe à cellules petites et moyennes CD4+

## Lymphomes 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 IV. Classification WHO-EORTC des lymphomes cutanés (d'après Willemze et al. Blood 2005) [12].

La classification WHO-EORTC est basée sur une combinaison de critères cliniques, histologiques, immunohistochimiques et génétiques. Elle présente l'avantage d'apporter d'éléments pronostiques ayant un intérêt pratique pour la prise en charge d'un lymphome cutané primitif.

Classification WHO-EORTC	Nombre de cas	Fréquence %*	Taux de survie à 5ans
<b>Lymphomes cutanés T primitifs</b>			
<b>Indolents</b>			
Mycosis fongoïde	800	44	88
MF folliculotrope	86	4	80
Lymphome pagétoïde	14	< 1	100
Chalazodermie granulomateuse	4	< 1	100
Lymphome anaplasique à grandes cellules	146	8	95
Papulose lymphomatoïde	236	12	100
Lymphome T sous-cutané ( $\alpha/\beta$ )	18	1	82
Lymphome pléiomorphe à cellules petites et moyennes CD4 +	39	2	75
<b>Agressifs</b>			
Syndrome de Sézary	52	3	24
Lymphome T/NK extranodal, de type nasal	7	<1	0
Lymphome cutané agressif épidermotrope CD8+	14	< 1	18
Lymphomes cutanés $\gamma/\delta$	13	< 1	0
Lymphomes T cutanés périphériques, autres	47	2	16
<b>Lymphome cutané B primitifs</b>			
<b>Indolents</b>			
Lymphome cutané de la zone marginale	127	7	99
Lymphome cutané des centres folliculaires	207	11	95
<b>Intermédiaires</b>			
Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur	85	4	55
Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres	4	<1	50
Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire	6	<1	65

**Tableau V.** Fréquence relative et pronostic des lymphomes cutanés primitifs classés selon la classification WHO-EORTC [12].

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

# PATHOGENIE

## I. Pathogénie des lymphomes cutanés T primitifs :

Les causes et les étapes de la pathogénie des lymphomes cutanés primitifs sont encore mal élucidées.

De nombreux travaux visant à rechercher une cause environnementale [13-14] (facteurs biologiques ou toxiques) ou une cause virale, pour certains lymphomes cutanés primitifs, surtout des rétrovirus du type HTLV-1 et le virus d'Epstein Barr en raison des profondes similitudes cliniques et histopathologiques. Ces travaux ont conduit à des résultats tellement contradictoires, qu'actuellement ces hypothèses sont provisoirement abandonnées [15].

Par ailleurs, 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 [16-17], 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) [18] et l'activité élevée de télomérase [19] ont été impliquées pour jouer un rôle dans la pathogénie des LCTP.

## II. Pathogénie des lymphomes cutanés B primitifs :

La plupart des lymphomes humains sont de type B (95%) [20], cependant dans la peau la situation semble être inversée, avec une fréquence de 20% des lymphomes cutanés B primitifs contre une fréquence de 80% des lymphomes cutanés T primitifs [12]. 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 [21], et seules les glandes sudoripares et sébacées sont IgA sécrétants [22]. 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) [23].

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 [23].

Par ailleurs, la possibilité qu'une combinaison à des facteurs étiologiques (infectieux, immunologique, et génétique), peut jouer un rôle dans le développement de LCBP [23].

Plusieurs agents infectieux ont été étudiés. En Europe, les infections chroniques à *Borrelia burgdorferi* (maladie de Lyme) semblent être impliquées dans la pathogénie de certains types de lymphomes cutanés B primitifs [24]. En fait, des séquences d'ADN spécifiques du *Borrelia burgdorferi* ont été mises en évidence chez une minorité significative de LCBP dans des régions européennes endémiques [24]. Ces résultats n'ont pas été confirmés dans les études aux Etats-Unis [25], ni en Asie [26].

Récemment, l'analyse moléculaire de LCBP a montré la diversité des mutations somatiques, ces données soutiennent l'hypothèse d'un processus d'induction antigénique [27].

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 [28]. 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) [29]. 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 [30-31]. 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) [31] 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 LCBP.

# LYMPHOMES CUTANES T PRIMITIFS

Il s'agit en fait d'un groupe hétérogène constitué de différentes entités réalisant des tableaux cliniques, histologiques, immunohistologiques et évolutifs très différents. Les lymphomes cutanés T primitifs sont les plus fréquents et représentent 75 à 80% des lymphomes cutanés primitifs.

### I. Mycosis fongoïde (MF) :

#### *Définition :*

Le mycosis fongoïde est un lymphome cutané T primitif épidermotrope, caractérisé par une prolifération lymphocytaire T de petites à moyennes cellules à noyaux cérébriforme [12].

#### *Epidémiologie :*

Bien que le mycosis fongoïde soit le lymphome cutané le plus fréquent (44% des lymphomes cutanés primitifs) (tableau V) [10], il demeure une maladie rare (environ 3 nouveaux cas par an et par million d'habitants).

Une prédominance masculine est signalée dans la plupart des études [33] (1.6-2/1).

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 [34].

#### *Clinique [1]:*

L'aspect clinique est corrélé au stade T de la classification TNM :

Ø Stade T1 : il existe des macules érythémateuses et des plaques non infiltrées (fig. 1), bien limitées, parfois finement squameuses, couvrant moins de 10% de la surface corporelle. A ce stade, il n'y a jamais d'atteinte ganglionnaire.

Ø Stade T2 : les plaques couvrent plus de 10% de la surface corporelle et peuvent être infiltrées (fig. 2). Des adénopathies sont parfois palpables, mais correspondent plus souvent à une lymphadénopathie réactionnelle qu'à un envahissement tumoral.

Ø Stade T3 : il existe des tumeurs cutanées (fig. 3) (associées en règle à de plaques) et l'envahissement ganglionnaire est fréquent.

Ø Stade T4 : il est défini par une érythrodermie (éruption érythémateuse généralisée « plus de 90 % de la surface corporelle » dont la gravité et l'évolution sont prolongées).

Les stades T3 et T4 peuvent se compliquer d'une atteinte viscérale.

#### *Histopathologie [1-12-35] :*

Dans le mycosis fongoïde, l'infiltrat est caractérisé par sa topographie et par sa composition. Il a une situation dermique superficielle et il forme une bande continue sous-épidermique à limite inférieure nette avec exocytose dans le corps muqueux, où les cellules sont isolées les unes des autres ou réparties en fils indiennes ou groupées en thèque : c'est alors l'aspect classique des « microabcès » de Pautrier (fig.1), dans lesquels les cellules mononuclées, situées dans l'épiderme, sont entourées d'un halo clair.

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 mononuclées au noyau hyperchromatique et de forme irrégulière, dites cellules « atypiques ».

Le caractère atypique de ces cellules (irrégularité de forme et hyperchromatisme de noyau) et leur épidermotropisme sont les deux arguments fondamentaux du diagnostic histologique.

La présence de grandes cellules à noyau dystrophique signe la transformation du mycosis fongoïde en lymphome à grandes cellules.

#### *Immunophénotype :*

Les cellules tumorales ont dans la majorité des cas un phénotype de lymphocytes T mémoires CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-.

L'expression des protéines cytotoxiques (T-cell intracellular antigen-1[TIA-1], granzyme B) par les cellules néoplasiques est détectée dans 10% des plaques du mycosis fongoïde et en particulier en cas de transformation blastique [36].

*Génotype :*

Présence d'une population monoclonale T avec des réarrangements du gène TCR (récepteur à l'antigène des lymphocytes T) [37].

Plusieurs aberrations ont été décrites en particulier dans les stades avancés. La délétion du chromosome 10q et des mutations des gènes suppresseurs P15, P16, et P53 ont été retrouvées [37].

*Pronostic :*

Le pronostic dépend principalement du stade tumoral [38]. Au stade T1 (cas le plus fréquent), le mycosis fongoïde est un lymphome d'excellent pronostic, les taux de survie spécifiques à 5 et 10 ans sont de 100% [12]. Au stade T2 les taux de survie à 5 et 10 ans sont d'environ 95 et 85% [12]. Au stade T3 (tumeurs) et T4 (érythrodermie), le pronostic chute, avec des taux de survie à 5 ans voisins de 50 % toutes formes confondues [12]. Le pronostic est défavorable en cas de transformation en lymphome T à grandes cellules.

*Traitement :*

Moyens :

Moyens locaux [39]:

- Dermocorticoïdes : ils semblent agir sur l'inhibition de l'expression de molécules lymphocytaires de liaison diminuant par la suite d'adhésion intercellulaire. On peut utiliser les dermocorticoïdes en application biquotidienne. Il est recommandé d'utiliser des dermocorticoïdes d'activité très forte et d'avoir éventuellement recours aux pansements occlusifs.
- Chimiothérapie locale : par application de moutardes azotées chlorméthine « CARYOLYSINE® » ou d'agents alkylants carmustine « BICNU® ».

ces produits ne sont pas commercialisés au Maroc.

- Photothérapie : aux UVA et/ou UVB.

La photothérapie UVB à spectre étroit de type TL01 a récemment montré son efficacité chez une série de malades atteints de MF [40]. Son potentiel carcinogène est encore mal connu, mais théoriquement moindre que celui de la PUVA-thérapie, et il s'agit sans doute d'une alternative intéressante [40]

- PUVA-thérapie : qui associe une prise orale du 8-méthoxy-psoralène et une irradiation UVA.
- Electronthérapie superficielle totale a avantageusement remplacé les techniques d'irradiation corporelle totale par radiothérapie superficielle [35].

Les doses étant de l'ordre de 30 à 35 Gy. La profondeur de pénétration des électrons varie de quelques millimètres à 1 cm selon leur énergie [40].

- Photophérèse (photo-chimiothérapie extracorporelle) : ce traitement, disponible dans un nombre réduit de centres hospitaliers, repose sur une irradiation UVA des lymphocytes du sang en présence de psoralène dans un circuit extracorporel, les cellules irradiées étant ensuite réinjectées [40].
- Interféron alpha et autres cytokines (ex. Interleukine12) : administrés par des injections sous cutanées ils ont une action anti-proliférative et immunomodulatrice.
- Rétinoïdes : Bexarotène gel.
- Anti récepteur cytotoxique de fusion protéique (ex. DAB389IL2, denileukin deftitox) est de plus en plus utilisé [12-39].

#### Moyens généraux :

- Les molécules les plus utilisées sont le Cyclophosphamide (ENDOXAN®), la Doxorubicine (ADRIAMYCINE®), la Vincristine (ONCOVIN®), la Bléomycine (BLEOMYCIN®) et le Méthotrexate (METHOTREXATE®).

#### Indications [35-41] :

Il n'existe pas de schéma thérapeutique précisément établi.

- Stades I et II : les moyens locaux sont largement indiqués.

- Dermocorticoïdes :

Une étude prospective a évalué l'efficacité des dermocorticoïdes de la classe I à III chez 72 patients présentant un MF, la rémission complète a été obtenue dans 63% des patients au stade T1 et 25% au stade T2.

- Photothérapie :

Avec la PUVA-thérapie, une rémission complète est obtenue dans environ 70 % des cas au stade I et 50 % au stade II.

- Chimiothérapie locale :

Avec les badigeons de méchloréthamine (CARYOLYSINE®), une rémission complète est obtenue chez 75 % des malades avec lésions non infiltrées et chez 50 % de ceux avec lésions infiltrées. Alors qu'avec la carmustine (BICNU®), le délai de réponse est plus court qu'avec la CARYOLYSINE®, avec des taux de rémissions complètes identiques et des rémissions plus longues.

- Électronthérapie corporelle totale :

Une rémission complète est obtenue chez 90 % des patients au stade I.

- Rétinoïdes et interféron- $\alpha$  :

Aux stades précoces du mycosis fongoïde, les rétinoïdes donnent 60 % de réponses mais ces réponses sont de courte durée.

Les interférons- $\alpha$  donnent 20 % de rémissions complètes et 40 % de rémissions partielles.

- Stade III :

La monochimiothérapie ou la polychimiothérapie est souvent indiquée. De nombreux protocoles peuvent être utilisés [7] :

CVBP (Cyclophosphamide-Vindésine-Bléomycine-Prednisone).

CHOP (Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisone).

HOP (Doxorubicine-Vincristine-Prednisone).

CAVOP (Cyclophosphamide-Adriamycine-Vindésine-Vincristine-Prednisone).

CVP (Cyclophosphamide-Vindésine-Prednisone).

CBP (Cyclophosphamide-Bléomycine-Prednisone).

- Stade IV :

Malgré une polychimiothérapie les résultats sont décevants.

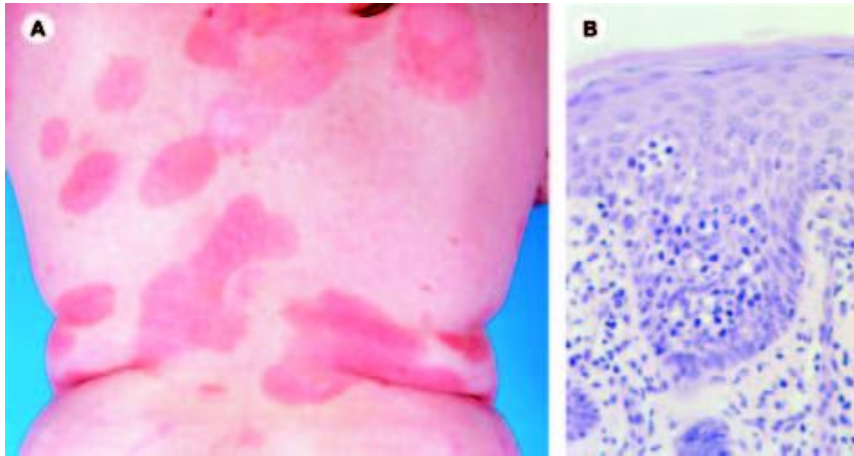


Figure 1. Mycosis fongoïde [12]. (A) des plaques typiques sur le tronc. (B) Infiltration de l'épiderme par des cellules T atypiques avec formation de microabcès de Pautrier.



Figure 2 : Mycosis fongoïde [41].



Figure 3. Mycosis fongoïde stade tumoral [41].



## II. Formes cliniques de mycosis fongoïde et lymphomes apparentés :

Il existe des formes cliniques de mycosis fongoïde ayant le même pronostic que le mycosis fongoïde classique, comme le mycosis fongoïde hypopigmenté ou bulleux. La classification OMS-EORTC distingue trois types de lymphomes apparentés au mycosis fongoïde pouvant avoir un pronostic différent de la forme classique.

### 1. Mycosis fongoïde épithéliotrope :

#### 1. 1. Mycosis fongoïde folliculotrope :

##### *Définition :*

Cette variante est caractérisée le plus souvent par un tropisme particulier de l'infiltrat pour les follicules pileux (MF folliculotrope ou pilotrope) avec ou sans dégénérescence mucineuse [1], et plus rarement par un tropisme pour les glandes sudorales (MF syringotrope).

##### *Clinique [1] :*

Les lésions prédominent souvent sur la tête et le tronc. Le MF folliculotrope se manifeste par des papules folliculaires (fig. 4), kystes, comédons souvent associés à une chute des poils et à un prurit. Le MF syringotrope induit une anhydrose. Les surinfections bactériennes sont fréquentes.

##### *Histopathologie [1] :*

L'infiltrat dermique a une localisation essentiellement périvasculaire et périannexielle avec une infiltration marquée de l'épithélium folliculaire par les cellules de moyenne à grande taille à noyau hyperchromatique et cérébriforme (fig. 2). Cet infiltrat est souvent associé à un dépôt de mucine (dégénérescence mucineuse), coloré en bleu par le bleu Alcian.

##### *Immunophénotype :*

Similaire à celui du mycosis fongoïde

##### *Génotype [1-12]:*

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

*Pronostic :*

Le pronostic des lymphomes folliculotropes est un peu plus défavorable que celui du mycosis fongoïde classique. Le taux de survie à 5ans est de 70-80% (tableau. V) [12].

*Traitement :*

Parce que l'infiltrat dermique est de localisation annexielle et périfolliculaire, le mycosis fongoïde folliculotrope est souvent moins sensible aux thérapeutiques à impact cutané (PUVA-thérapie) que le mycosis fongoïde en plaques. L'électrothérapie corporelle totale [41] et l'association rétinoïde-interféron semblent être les meilleurs traitements [43].

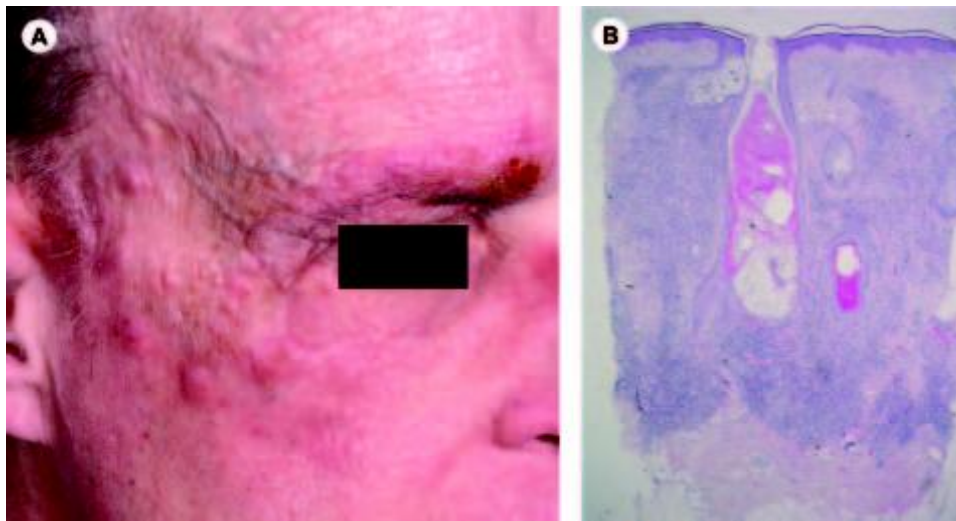


Figure 4. Mycosis fongoïde folliculaire [12]. (A) des plaques infiltrées sur le front et le sourcil droit avec alopécie. (B) infiltrat dermique et des structures pilaires voisines. A noter pas d'épidermotropisme

1.2. Lymphome pagétoïde :

*Définition :*

Autre variante clinique rare de mycosis fongoïde, le lymphome pagétoïde appelé aussi réticulose pagétoïde. Le terme de lymphome pagétoïde ne doit s'appliquer qu'à

la forme localisée (appelée forme de Woringer-Kolopp) [44], la forme généralisée (dite de Ketron-Goodman) se comportant comme un mycosis fongoïde classique.

*Clinique :*

Il s'agit d'une lésion unique (forme de Woringer-kolopp) en plaque érythématosquameuse, hyperkératosique, siégeant le plus souvent sur l'extrémité d'un membre (fig. 5) et d'évolution lentement progressive.

*Histopathologie :*

L'infiltrat est entièrement intraépidermique constitué de cellules, de grande taille, isolées ou disposées en nids ou en amas, d'où le terme de « pagétoïde ».

*Immunophénotype :*

Les cellules tumorales expriment le phénotype CD3+, CD4+, CD8- ou CD3+, CD4-, CD8+. L'antigène CD30 est souvent exprimé [44-45].

*Génotype :*

Un réarrangement clonal du gène du TCR est habituellement détecté.

*Pronostic :*

Le pronostic est excellent.

Il n'a jamais été rapporté de localisations extracutanées. Des récurrences locales après traitement ont toutefois été signalées [1].

*Traitement :*

Il consiste en l'excision chirurgicale, avec une marge d'exérèse de 0.5cm, suivie d'une radiothérapie externe localisée et éventuellement d'une PUVA-thérapie [35].



Figure 5. Lymphome pagétoïde [1].

## 2. Chalazodermie granulomateuse :

### *Définition :*

C'est une affection extrêmement rare. Elle était longtemps considérée comme une maladie auto-immune.

### *Clinique :*

Des zones de peau flasque caractéristiques qui pendent parfois de manière spectaculaire [46]. 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 [46].

### *Histopathologie :*

Typiquement, il existe un infiltrat granulomateux [46] massif du derme et de l'hypoderme, détruisant le tissu élastique, constitué de petits lymphocytes T atypiques à noyau modérément convoluté.

### *Immunophénotype :*

Les cellules atypiques ont le même phénotype que celles du mycosis fongoïde classique [47].

### *Génotype :*

Un réarrangement monoclonal du récepteur T a été démontré [47].

### *Pronostic :*

L'évolution est indolente mais les traitements topiques sont insuffisamment efficaces.

Traitement :

La radiothérapie a été rapportée comme arrêtant la progression de la maladie. L'excision chirurgicale est suivie de récurrences rapides [46].

### III. Syndrome de Sézary :

*Définition :*

Le syndrome de Sézary a été défini par la triade associant une érythrodermie, une polyadénopathie et la présence dans le sang de cellules mononuclées monstrueuses qui porte son nom [35].

Un rapport récent de la société internationale des lymphomes cutanés (ISCL), a établi les critères de recommandations pour le diagnostic du syndrome de Sézary : le nombre des cellules de Sézary dans le sang dépassant 1000cellules/mm<sup>3</sup>, des anomalies immunophénotypiques à savoir le rapport CD4/CD8 des sous-populations lymphocytaires sanguines est supérieur ou au moins égal à 10, la perte d'un ou plusieurs antigènes des lymphocytes T CD2, CD3, CD4 et CD5, ou la mise en évidence dans le sang d'un clone cellulaire T par les techniques de biologie moléculaire ( PCR ou southern blot ) [48].

*Clinique :*

Une érythrodermie sèche (fig. 6) ou oedémateuse à gros plis cutanés, souvent pigmentée, très prurigineuse. Une onychodystrophie, une kératodermie palmoplantaire (fig. 7), une alopecie et polyadénopathie sont souvent retrouvés [49].

*Cellule de Sézary :*

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. 8) [35].

### *Histopathologie :*

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

### *Immunophénotype :*

Les cellules néoplasiques ont le phénotype CD4+, CD8-. La perte du CD7 ou CD26 est souvent retrouvée dans les cellules circulantes de Sézary [48].

### *Génotype :*

Un réarrangement clonal du TCR est retrouvé constamment dans le sang. L'identification du gène JUNB est récemment retrouvée chez certains malades [50].

### *Pronostic :*

Le pronostic est généralement défavorable, avec une médiane de survie entre 2 et 4ans [51]. Le taux de survie à 5ans est approximativement 24% (table V).

### *Traitement :*

Etant donné l'extension systémique du syndrome de Sézary, les traitements à visée externe ne peuvent être envisagés que comme traitements associés. Les traitements usuels sont l'interféron  $\alpha$ , le chlorambucil associé aux corticoïdes, le méthotrexate ou le bexarotène [35].

Des publications récentes chez des patients évoluant malgré plusieurs traitements ont rapporté des réponses avec l'alemtuzumab (anticorps anti-CD52) au prix d'une immunodépression sévère [1].



Figure 6. Erythrodermie de Sézary [35].



Figure 7. Kératodermie palmaire [42].

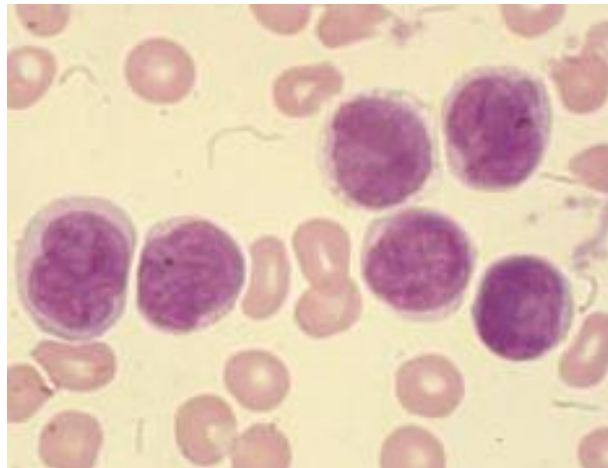


Figure 8. Cellules de Sézary circulantes [35].

#### IV Leucémie / lymphome T à HTLV1 de l'adulte :

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.

*Clinique [1]:*

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. 9). Il existe néanmoins des formes chroniques ou sub-aiguës qui peuvent s'acutiser.

*Histopathologie :*

On trouve un infiltrat épidermotrope constitué de lymphocytes à noyau polylobé.

*Immunophénotype :*

L'expression de CD25 par les cellules tumorales est caractéristique [52].

*Génotype :*

On peut mettre en évidence une intégration clonale du génome du virus HTLV-1 [1-12].

*Pronostic :*

La médiane de survie est de 1 an [12].

*Traitement :*

La chimiothérapie intensive type CHOP est souvent indiquée [53].



Figure 9. Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte [1].



## V. Les lymphoproliférations cutanées CD30+ :

C'est le groupe le plus fréquent après de mycosis fongoïde (30% des lymphomes cutanés primitifs) (tableau V) [12], il comprend le lymphome anaplasique cutané primitif à grande cellule et la papulose lymphomatoïde.

### 1. Le lymphome anaplasique cutané primitif à grande cellule :

#### *Clinique [1-12] :*

Il se manifeste cliniquement par des lésions nodulaires, uniques (fig. 10) ou multiples. Dans 25% des cas, les lésions peuvent régresser spontanément. Contrairement aux lymphomes CD30+ systémiques, ils touchent les adultes (60ans) et rarement les enfants.

#### *Histopathologie :*

Il n'y a pas d'épidermotropisme, mais une hyperplasie épidermique avec un infiltrat neutrophile. Dans le derme, il existe un infiltrat 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.

#### *Immunophénotype :*

Le CD30+ est exprimé par plus de 75%des cellules tumorales. 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].

#### *Génotype :*

Ils ne sont pas associés à la translocation t (2 ; 5) (p23; q35) qui est caractéristique des lymphomes CD30+ systémiques [54].

#### *Pronostic :*

Ils sont relativement indolents, le taux de survie à 10 ans est de 90% [55], contrairement aux lymphomes cutanés CD30+ faisant suite à un mycosis fongoïde et qui correspondent alors à des « MF transformés » dont le pronostic est défavorable.

*Traitement [1]:*

Les lésions isolées non régressives sont traitées par radiothérapie. Les lésions multifocales peuvent être traitées par méthotrexate.

Les récives cutanées sont fréquentes (40 %) mais restent souvent accessibles aux traitements classiques (voir MF).



Figure 10. Lymphome anaplasique à grandes cellules [1].

## 2. La papulose lymphomatoïde [1-12] :

*Clinique :*

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. 11), qui va évoluer vers la nécrose, puis vers la régression spontanée en quelques semaines, laissant une cicatrice dyschromique atrophique.

*Histopathologie :*

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)

*Immunophénotype :*

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+.

*Génotype :*

Un réarrangement clonal du gène du TCR est détecté dans 60 à 70% des lésions [55]. La translocation t (2 ; 5) est absente [54].

*Pronostic :*

Le pronostic est excellent, avec un taux de survie à 5 ans de 100% [1].

*Traitement [1] :*

L'abstention-surveillance est l'attitude recommandée. Les lésions multiples et invalidantes peuvent être traitées par caryolysine locale, PUVAthérapie, ou interféron.



Figure 11. Papulose lymphomatoïde [42].

## VI. Lymphomes T sous cutanés à type de panniculite [1-57]:

D'individualisation récente, ils sont caractérisés par un infiltrat localisé primitivement et essentiellement dans l'hypoderme. Ils sont de type  $\alpha/\beta$ , la forme  $\gamma/\delta$  de pronostic défavorable est exclue de ce groupe selon la dernière classification.

### *Clinique :*

Le tableau clinique est celui d'une panniculite ou hypodermite, avec extension progressive des plaques érythémateuses infiltrées douloureuses et des nodules sous-cutanés (fig. 9), accompagnée parfois de signes généraux notamment une fièvre, en rapport avec un syndrome d'hématophagocytose, qui peut également induire une neutropénie et une thrombopénie.

### *Histopathologie :*

Elle montre un infiltrat hypodermique (fig. 12) constitué de lymphocytes atypiques de taille variable, souvent associés à de nombreux macrophages. Les cellules tumorales entourent les lobules graisseux (fig. 12). Des aspects de nécrose et de cytophagocytose sont parfois associés (fig. 12)

### *Immunophénotype :*

Les cellules tumorales ont un phénotype CD3+, CD4-, CD8+ (fig. 12), elles expriment les marqueurs de cytotoxicité (perforine, granzyme B, TIA-1) ainsi que le récepteur alpha/bêta du récepteur T pour l'antigène.

### *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).

### *Pronostic :*

Récemment des études ont montrés que le pronostic est relativement bon des formes phénotypiques  $\alpha/\beta$ , avec un taux de survie de 80% à 5 ans [12].

### *Traitement :*

Les corticoïdes seuls ou associés au méthotrexate donnent des réponses satisfaisantes [1].

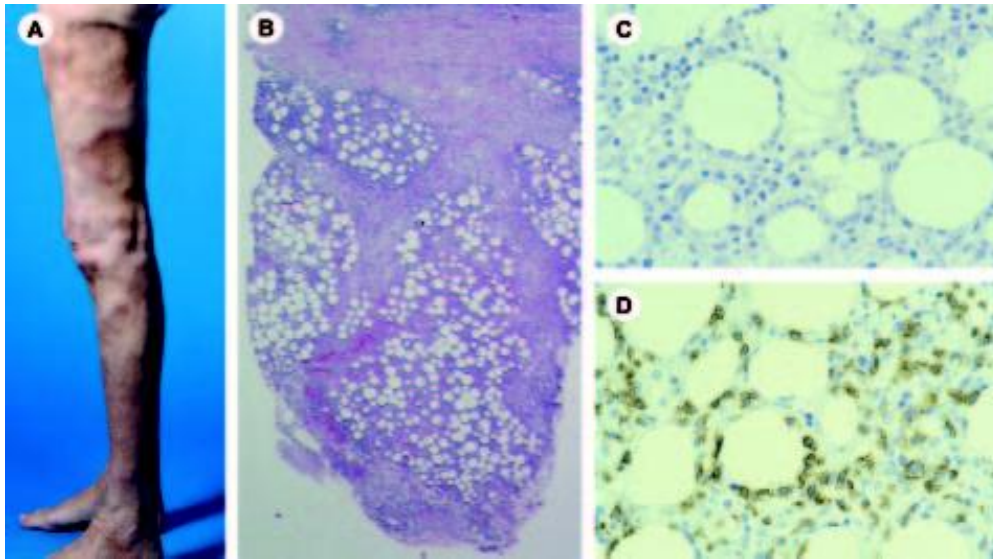


Figure 12. Lymphome T sous cutané à type de panniculite [12]. (A) aspect nodulaire et de la lipodystrophie résiduelle après disparition des lésions cutanées. (B) infiltrat exclusif du tissu sous-cutané ressemblant à un panniculite lobulaire. (C) adipocytes bordés de cellules tumorales. (D) les cellules tumorales avec l'immunomarquage CD8.

### **VII. Lymphome cutané à cellules NK/T de « type nasal » :**

Il représente la 2ème localisation après le naso-pharynx. 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.

#### *Clinique [1] :*

Il touche les adultes avec une prédominance masculine. Les lésions sont des plaques et des tumeurs, souvent ulcérées (fig. 13). Les signes généraux, liés à l'hématophagocytose, sont souvent présents.

#### *Histopathologie :*

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 (fig 13.) et angiodestructeur marqué de cet infiltrat, accompagné parfois d'une nécrose tissulaire extensive [58].

*Immunophénotype :*

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

*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 [59] que de présence des acides nucléiques viraux, et notamment des ARN.

*Pronostic :*

Le pronostic de ce lymphome est globalement défavorable avec une dissémination viscérale rapide. La médiane de survie est estimée à 12 mois [58].

*Traitement :*

La chimiothérapie systémique donne de bonnes réponses initiales mais les rechutes sont rapides [60].

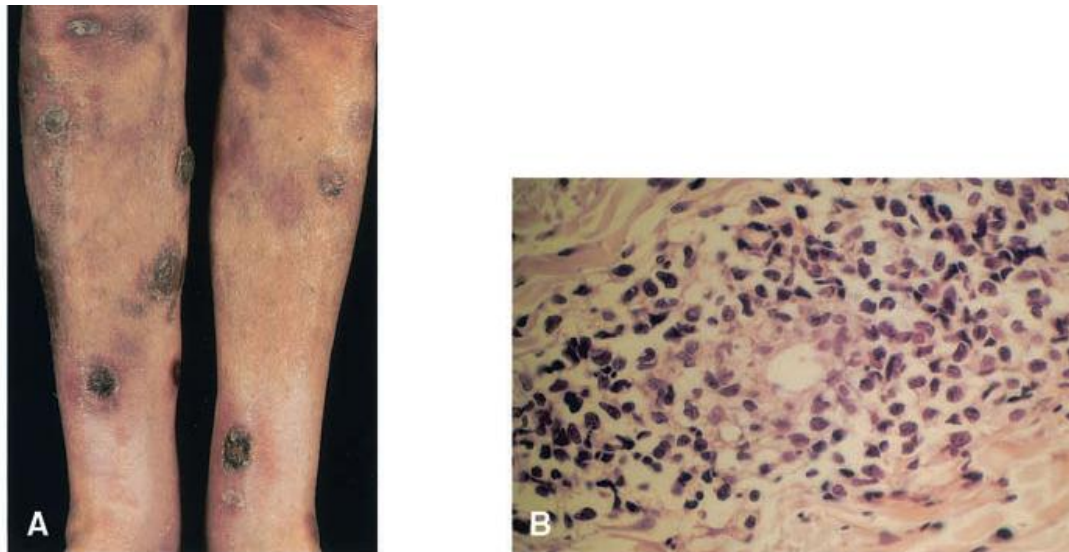


Figure 13. Lymphome cutané à cellules NK/T de type nasal [61]. A. aspect clinique des lésions ulcérées et non ulcérées au niveau des jambes. B, infiltration angiocentrique faite de cellules pléomorphiques de taille moyenne.

### VIII. Entités provisoires : Lymphomes cutanés T primitifs périphériques :

#### 1. Lymphome cutané T CD8+ épidermotrope agressif [1-12-62]:

Ce type de lymphome est caractérisé par une prolifération de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques épidermotropes à comportement clinique agressif [62].

Le diagnostic différentiel 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. La négativité de la sérologie permet d'écartier les lymphomes CD8+ associés à l'infection par le VIH (Virus d'Immunodéficience Humaine).

#### *Clinique :*

Il se manifeste sous la forme de plaques ou nodules diffus (fig. 14), souvent ulcérés, à évolution volontiers bulleuse et /ou hémorragique, apparaissant en quelques semaines.

#### *Histopathologie :*

L'infiltrat est très épidermotrope (fig. 14) et il existe une nécrose importante de l'épiderme et des annexes [62]. Les cellules tumorales sont isolées ou en petits groupes de type thèque, qui s'organise parfois selon un profil pagétoïde. Elles sont de taille importante à moyenne, de type pléomorphe (noyaux de taille irrégulière) ou blastique (noyaux de grande taille).

#### *Immunophénotype :*

Les cellules tumorales expriment CD3+, CD8+, CD4-, avec expression des marqueurs de cytotoxicité (TIA-1 et granzyme B) [63] (fig. 14). Il n'y a pas d'association avec le virus Epstein-Barr (EBV).

#### *Génétique :*

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



### *Pronostic :*

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 [62].

### *Traitement :*

Le traitement ne peut être que systémique avec chimiothérapie notamment de type CHOP.

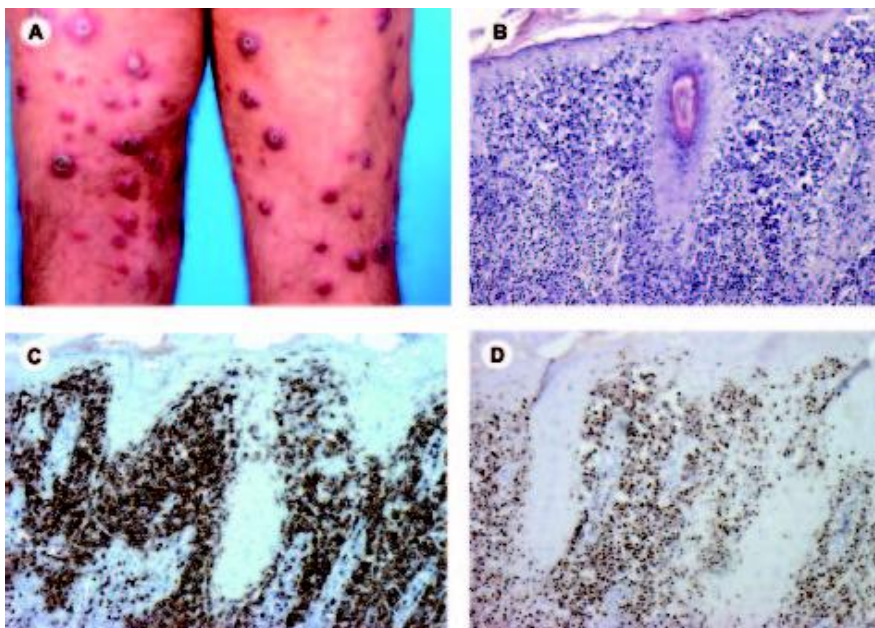


Figure 14. Lymphome cutané T CD8+ épidermotrope agressif [12]. (A) présentation Typique des nodules et des tumeurs avec des ulcérations centrales. (B-D) Epidermotropisme important, et expression CD8 (C) et TIA-1 (D).

## 2. lymphome cutané T gamma/delta :

### *Définition :*

Il est défini par une prolifération clonale de lymphocytes T gamma/delta matures cytotoxiques. La distinction entre lymphome T  $\gamma/\delta$  primitif et secondaire n'est pas très utile vu le pronostic sombre est identique [12].

### *Clinique :*



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 [64].

*Histopathologie :*

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.

*Immunophénotype :*

Les cellules tumorales porte le phénotype caractéristique :  $\beta$ F1-, CD3+, CD2+, CD4-, CD56+, avec une forte cytotoxicité. Sur des coupes à congélation l'expression du TCR-delta est très marquée.

*Génétique :*

Un réarrangement clonal du gène du récepteur T est détecté. Il n'y a pas d'association avec le virus EBV [64].

*Pronostic :*

Ce type de lymphome est très agressif, il est radio et chimio-résistant [57]. Une étude récente, sur 33 patients, a montré une médiane de survie à 15mois [65].

*Traitement :*

Une polychimiothérapie (type CHOP) est toujours indiquée, mais les résultats sont souvent décevants [65].

### 3. Lymphome cutané T primitif pléomorphe CD4+ à cellules petites et moyennes :

*Définition :*

Il est défini par la prédominance des lymphocytes CD4+ de taille petite à moyenne pléomorphiques [12].

### *Clinique :*

Les patients présentent une plaque ou tumeur unique (fig. 15), rarement multiple, au niveau de la face, la nuque, ou du tronc.

### *Histopathologie :*

L'histologie montre un infiltrat dense et diffus du derme et parfois de l'hypoderme, cet infiltrat est polymorphe (fig. 15) et contient des lymphocytes de taille petite à moyenne, parfois associés à quelques lymphocytes de grande taille ( <30 %) [66]. On peut trouver un épidermotropisme réactif modéré des éosinophiles, et des neutrophiles.

### *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 [67].

### *Génétique :*

Un réarrangement clonal, du gène du récepteur T, est présent [68].

### *Pronostic :*

Le pronostic est relativement favorable, il est excellent quand la lésion est unique [67]. En général, le taux de survie à 5ans est estimé à 60-80 % (tableau V.) [67].

### *Traitement :*

L'excision chirurgicale ou la radiothérapie sont indiquées en cas de lésion unique ou localisée. La monochimiothérapie (cyclophosphamide) ou l'interféron alpha semblent donner de bons résultats en cas de lésions multiples [69].

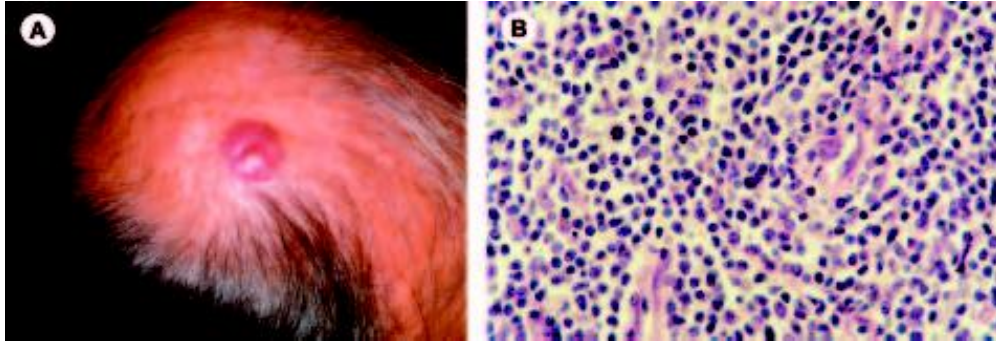


Figure 15. Lymphome cutané T primitif pléomorphe à cellules, petite à moyenne, CD4+ [12]. (A) Présentation avec une tumeur unique sur le cuir chevelu. (B) infiltrat dermique diffus fait de petites cellules T pléomorphes avec quelques blastes.

# PROLIFERATIONS DES PRECURSEURS

## HEMATOLOGIQUES

hématodermie CD4+ CD56+

(leucémie/lymphome à cellules dendritiques  
plasmocytoïdes)

Cette entité a initialement été rapportée sous le terme de lymphome NK ou de lymphome blastique.

On considère actuellement que cette hémato-dermie dérive de précurseurs des cellules dendritiques plasmocytoïdes [70].

*Clinique :*

Les lésions se présentent sous la forme de nodules uniques (fig. 16) ou multiples ou de tumeurs d'extension rapide, avec ou sans localisations extracutanées [57]. La moitié des patients présentent des localisations secondaires ganglionnaires et au niveau de la moelle osseuse, au moment du diagnostic.

*Histopathologie :*

L'infiltrat lymphomateux est diffus (fig. 16), étendu à toute l'épaisseur du derme, avec parfois extension hypodermique. Un caractère angiocentrique et /ou angiodestructeur est souvent observé. Les cellules néoplasiques sont de taille moyenne pléomorphes à noyau ressemblant à celui des lymphoblastes ou des myéloblastes.

*Immunophénotype :*

Les cellules sont d'immunophénotype CD3 - (membranaire et cytoplasmique), CD4+, CD56+ (fig. 13), CD8-, CD45RA+, CD7+/- et CD123+ et TCL1 (ces deux derniers sont caractéristiques aux cellules dendritiques plasmocytoïdes) [70-71].

*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 [12].

*Pronostic :*

L'évolution de ces patients est généralement rapidement défavorable (médiane de survie est de 14 mois) [57-72].

*Traitement :*

Le traitement ne peut être que systémique par chimiothérapie (type lymphome ou leucémie aiguë lymphoblastique). Malgré une réponse initiale généralement favorable, la récurrence est pratiquement inévitable. L'anticorps anti CD123 pourrait représenter une option thérapeutique intéressante [63].

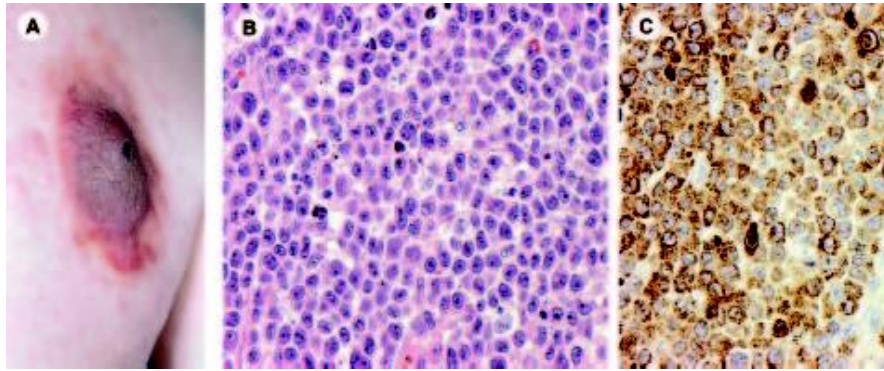


Figure 16. Lymphome hématodermique à cellule CD4+/CD56+ (lymphome blastique à cellule NK) [12]. (A) Présentation avec grande tumeur sur le dos. (B) infiltration Monotone de cellules tumorales de taille moyenne. (C) Les cellules tumorales expriment fortement CD56.

# LYMPHOMES CUTANES 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 lymphoprolifératifs qui doivent être séparés des lymphomes non hodgkiniens B secondairement cutané et des pseudolymphomes cutanés B. Il est défini comme lymphome B provenant de la peau, et ayant un bilan d'extension extracutané négatif au moment du diagnostic. Il représente 20 à 25 % des lymphomes cutanés primitifs [32].

### I. Lymphomes cutanés primitifs centrofolliculaires :

#### *Définition [32]:*

Ce sont des proliférations de cellules, centrocytes et centroblastes, entrant habituellement dans la constitution des centres des follicules lymphoïdes. Ce lymphome représente 11% des lymphomes cutanés primitifs et il est indolent.

#### *Clinique :*

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

L'aspect clinique est constitué de nodules et plaques rouge-violacé, non squameux, indolents, uniques ou multiples, situés principalement sur le tronc (fig. 20) et l'extrémité céphalique (fig. 20) [73]. Des plaques érythémateuses infiltrées peuvent être associées

La forme diffuse des lésions est observée chez une minorité de patients [74-75].

#### *Histopathologie [1-12-76]:*

Elle montre un infiltrat séparé de l'épiderme par une bande de tissu sain (grenz zone), folliculaire ou diffus, constitué de proportions variables de centrocytes et de centroblastes (fig. 20).

L'architecture et la morphologie de l'infiltrat varient en fonction de l'âge et de la croissance des lésions :



- Sur des biopsies d'éléments récents ou de petite taille, on retrouve des infiltrats à regroupements nodulaires perivasculaires et périannexiels. Ils sont constitués principalement de centrocytes avec quelques centroblastes et un infiltrat réactionnel important.

- Dans les lésions anciennes, l'infiltrat est diffus, s'étendant du derme superficiel à l'hypoderme. Les cellules atypiques augmentent en nombre et en taille tandis que l'importance de l'infiltrat réactionnel T diminue. Les lésions, à croissance rapide, comporte souvent un infiltrat monotone composé des grandes cellules centroblastiques, centrocytiques et immunoblastiques.

Les mitoses sont nombreuses.

Contrairement aux lymphomes ganglionnaires, l'évolution n'est pas corrélée aux proportions respectives de cellules de petite taille et de grande taille.

#### *Immunophénotype :*

L'étude immunophénotypique montre une positivité des marqueurs pan B CD20 (fig. 20), CD22 et CD79a. Les cellules tumorales expriment la protéine bcl-6 [77] et elles n'expriment pas le CD5 [12]. Plus rarement, les cellules peuvent exprimer CD10 surtout dans les formes folliculaires [78].

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 [1-78].

#### *Génétique :*

Présence d'un réarrangement clonale des gènes. Des hyper mutations somatiques des gènes des chaînes lourdes et légères ont été mises en évidence [79]. La translocation (14 ; 18), présente dans les lymphomes folliculaires systémiques, n'est pas retrouvée [80]. Une inactivation des gènes suppresseurs p15 et p16 par hyper-

méthylation des promoteurs a été rapportée, respectivement, dans environ 10 % et 30 % de LCPCF [81].

*Pronostic :*

Le pronostic est favorable dans tous les cas quel que soit le pourcentage de grands centrocytes et l'architecture nodulaire ou diffuse [12-78].

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% (tableau V.) [82-83].

Une étude multivariée, du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés, a néanmoins montré que 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 [84-85].

*Traitement :*

1. Moyens :

Radiothérapie :

La dose recommandée est de 30 à 40 Gy. Elle est délivrée en six semaines à raison de 2.5 Gy pour chacun des champs antérieur et postérieur [86].

Rituximab (MABTHERA®) :

C'est un anticorps monoclonal chimérique spécifique pour le CD20 humain (spécifique des lymphocytes B) [87-88]. L'efficacité et la bonne tolérance de cet anticorps ont été un vrai tournant dans la prise en charge des lymphomes et plus particulièrement les lymphomes B non hodgkiniens de type folliculaire.

Il existe trois mécanismes d'action du Rituximab permettant de détruire les LB tumoraux [87-89] :

- L'apoptose (fig. 17).

- La cytotoxicité dépendante du complément ou CDC (complement -dependent cytotoxicity) (fig. 18).

- la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC (antibody-dependent-cellular-cytotoxicity) (fig. 19).

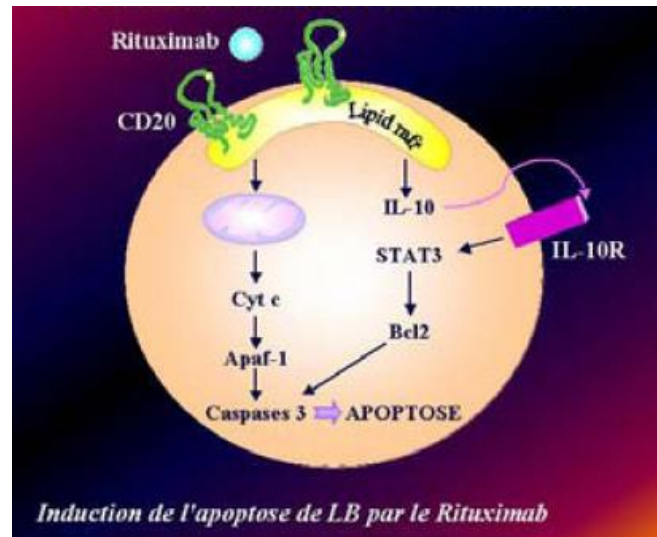


Figure 17. [87].

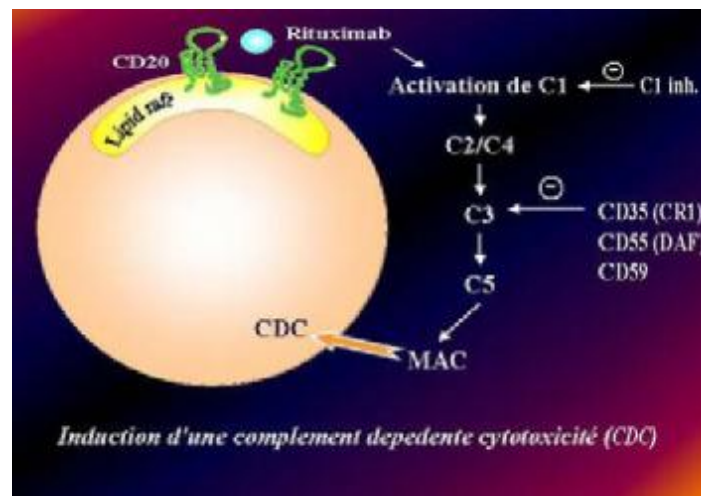


Figure 18. [87].

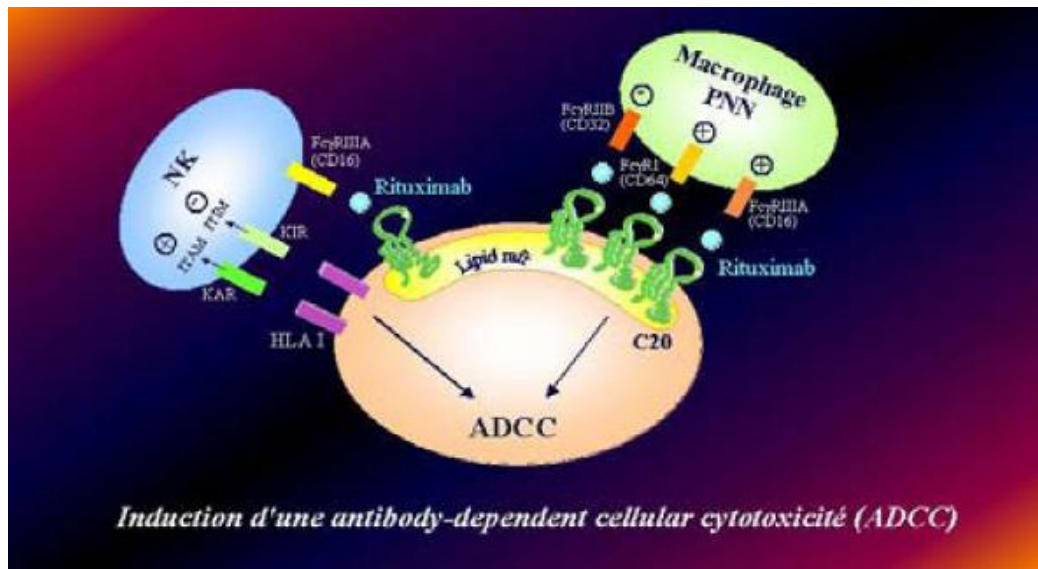


Figure 19. [87].

- Posologie et voie d'administration : utilisé par voie intraveineuse en 4 à 6 cures à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup>. Il peut être utilisé en intralésionnel à raison de 10 mg pour chaque lésion 3 fois par semaine.
- Effets indésirables : globalement la tolérance au Rituximab est bonne.
  - Une intolérance : malaise, fièvre, frissons, céphalées et hypotension, ces symptômes s'améliorent en diminuant le débit de perfusion et ils tendent à disparaître lors des perfusions ultérieures.
  - Réactions allergiques
  - Le risque infectieux semble particulièrement faible.

Polychimiothérapie : les protocoles les plus souvent utilisés sont CHOP ou COP [40].

## 2. Indications :

Le meilleur traitement des formes localisées est la radiothérapie [75-90-86], des rechutes cutanées, observées dans approximativement 20 % de patients, peuvent être aussi bien traitées avec la radiothérapie.

Les formes disséminées peuvent être traités par rituximab [40].

La polychimiothérapie n'est indiquée q'en cas de lésions résistantes, très extensives et/ou avec atteinte extracutanée [75].

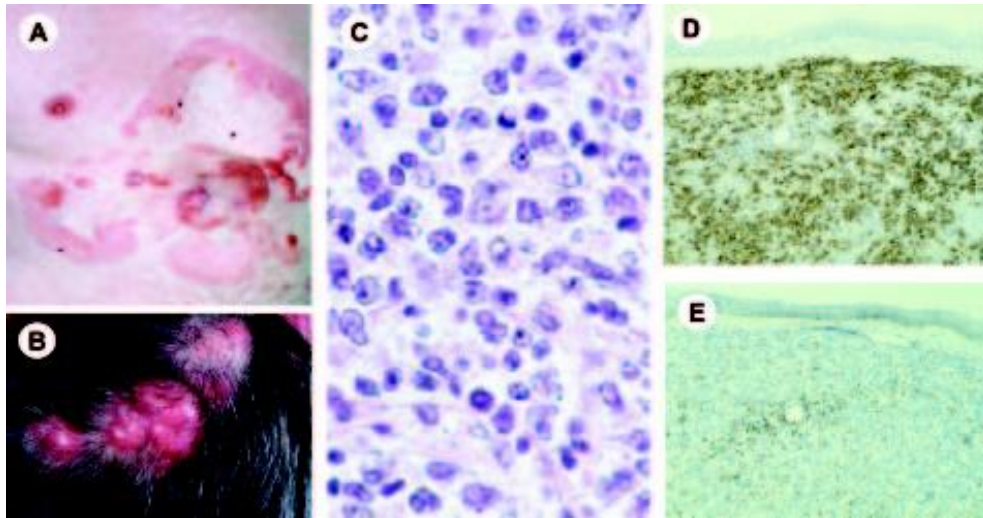


Figure 20. Lymphome cutané primitif centrofolliculaire [12]. (A) la présentation Typique avec tumeurs sur le thorax entourée par des plaques érythémateuses et infiltrées. (B) Présentation avec tumeurs multiples confinées au cuir chevelu. (C) infiltrat dermique diffus fait de centrocytes de grande taille et des cellules multilobées. (D-E) coupes avec les marqueurs CD20 (D) et bcl-2 (E). Bcl-2 est exprimé par les cellules T périvasculaires, mais pas par les cellules néoplasiques B.

## II. lymphome cutané primitif diffus à grandes cellules B, de type membre inférieur:

### *Définition :*

Cette entité (4% des lymphomes cutanés primitifs) apparaît en 1997 dans la classification de l'EORTC sous la rubrique des lymphomes de pronostic intermédiaire, et définit comme un lymphome B cutané primitif avec une prédominance de grandes cellules B (centroblastes et immunoblastes) situé aux membres inférieurs.

### *Clinique :*

Ces lymphomes touchent le sujet âgé de plus de 70 ans dans 80% des cas au moment du diagnostic, la médiane étant de 76ans. Le sex-ratio est nettement en faveur des femmes dans une proportion de 3-4/1 [75]. 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 réalisent cliniquement des tumeurs bourgeonnantes à croissance rapide, parfois ulcérées, localisées ou disséminées (fig. 21-22).

*Histologie :*

L'analyse microscopique retrouve un infiltrat diffus, non-épidermotropique étendu fréquemment à l'hypoderme, constitué de nappes de grandes cellules B aux noyaux arrondies, de type centroblastique et/ou immunoblastique (fig. 21), avec de nombreuses mitoses et peu de petits lymphocytes réactionnels.

*Immunophénotype :*

Les cellules tumorales sont CD20+, CD79a+ et expriment fortement bcl-2 (fig. 21), habituellement bcl-6 et MUM-1/IRF4 (fig. 18), mais pas CD10 [77].

*Génétique :*

La translocation t (14; 18) n'est pas retrouvée, malgré la forte expression de bcl-2 [91]. Une inactivation des gènes suppresseurs p15 et p16 p a été détectée dans une minorité de cas, respectivement, dans 11% et 44% des cas [81].

*Pronostic :*

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 [75]. En analyse multivariée, le nombre de lésions était en outre un facteur de pronostic défavorable indépendant [75].

Les lymphomes de type membre inférieur, situés dans d'autres sites anatomiques, ont également un pronostic réservé.

*Traitement :*

Ce groupe de lymphome doit être traité comme des lymphomes agressifs par polychimiothérapies adaptées à l'âge, éventuellement associés au Rituximab [1].

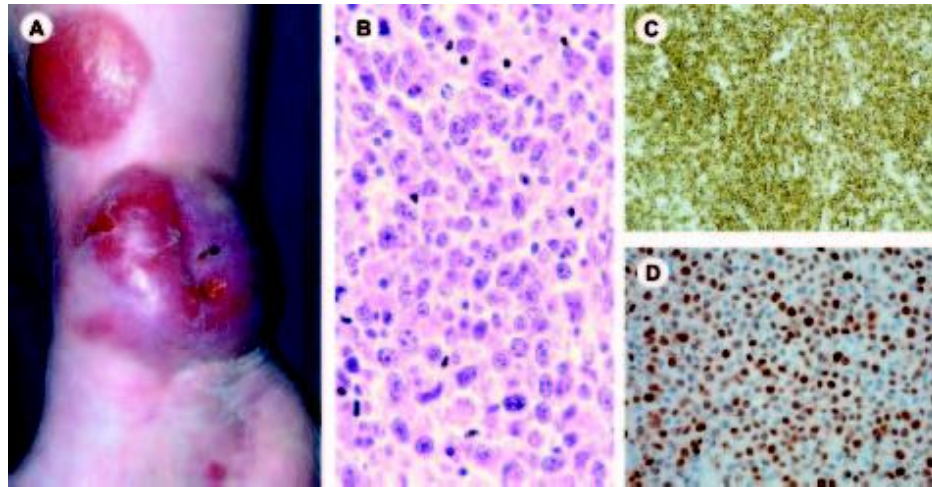


Figure 21. Lymphome cutané primitif B à grande cellule (LCBPGC), de type membre inférieur [12]. (A) présentation Clinique avec des tumeurs multiples sur le membre inférieure droit. (B) prolifération Monotone de centroblastes et immunoblastes (grossissement original x480). (C-D) D'une manière caractéristique, les cellules B néoplasiques expriment fortement bcl-2 (C) et MUM-1/IRF 4 (D).



Figure 22. Lymphome cutané primitif B à grande cellule (LCBPGC), de type membre inférieur [42].

	LCBPCF	LCBPGC, de type membre inférieur
Clinique	<p>Adulte d'âge moyen</p> <p>Localisation : tête et tronc (90%)</p> <p>Lésions multifocales rares</p>	<p>Sujets âgés, prédominance féminine</p> <p>Localisation : membre inférieur (souvent en face des genoux)</p> <p>Autres localisations que les membres inférieurs sont rares (10%)</p>
Histologie	<p>Prédominance des centrocytes souvent de grande taille, surtout dans les lésions diffuses.</p> <p>Centroblastes peuvent être présents</p> <p>Le modèle de croissance peut être folliculaire, folliculaire et diffus, ou diffus</p>	<p>Prédominance de cellules B de moyenne à grande taille, à noyau arrondi hyperchromatique, et nucléoles proéminants ressemblants à des centroblastes et/ou des immunoblastes</p> <p>Le modèle de croissance est diffus</p>
Phénotype	<p>Bcl-2 : -</p> <p>Bcl-6 : +</p> <p>CD10 : -/+</p> <p>MUM-1 : -</p>	<p>Bcl-2 : ++</p> <p>Bcl-6 : +/-</p> <p>CD10 : -</p> <p>MUM-1 : +</p>
Pronostic (Taux de survie à 5ans)	95 %	55 %

**Tableau VI.** Caractéristiques des lymphomes cutanés primitifs centrofolliculaires et des lymphomes cutanés primitifs B à grandes cellules de type membre inférieur [12].



### III. Lymphome cutané primitif de la zone marginale :

#### *Définition [1] :*

Lymphome cutané primitif de la zone marginale (7 % des lymphomes cutanés) est un lymphome indolent rapporté antérieurement sous le nom d'immunocytome. Il appartient au groupe des lymphomes du MALT (mucosa associated lymphoid tissue), lymphomes B extranodaux de la zone marginale atteignant les épithéliums.

#### *Clinique :*

Il se présente sous forme de lésions papuleuses ou nodulaires, le plus souvent multifocales, situées sur le tronc ou les membres (fig. 23). Les lésions peuvent régresser spontanément et/ou évoluer vers un aspect cicatriciel de type anétodermique [92]. Une minorité de cas ont été associés en Europe à une infection à *Borrelia Burgdorferi* [1-78].

#### *Histologie [1]:*

L'examen histologique montre un infiltrat nodulaire ou diffus, non épidermotrope. Cet infiltrat est très polymorphe et comprend de petits lymphocytes, des centrocytes, des cellules lymphoplasmocytaires, des plasmocytes. Il existe souvent des follicules réactionnels.

Les lésions peuvent être cliniquement et histologiquement difficiles à différencier d'un pseudolymphome.

#### *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- [12].

#### *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 [1-78].

*Pronostic :*

Il est excellent avec un taux de survie à 5 ans proche de 100 % [78].

*Traitement :*

Les formes localisées<sup>2</sup>s peuvent être traitées par exérèse ou radiothérapie, et les formes disséminées par chlorambucil. Une antibiothérapie est prescrite en cas de suspicion de borréliose. L'utilisation intralésionnel ou systémique des anticorps anti-CD20 (rituximab) a donné de bons résultats [94].



Figure 23. Lymphome cutané de la zone marginale [1].

IV. Lymphome cutané B diffus à grandes cellules, autres :

Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire :

Ce lymphome extrêmement rare, touchant les sujets âgés, et en fait le plus souvent secondairement cutané, bien qu'il existe des formes limitées à la peau (environ 26 % des cas). L'atteinte cutanée, même secondaire, peut permettre de faire un diagnostic parfois difficile [1].

*Clinique :*

Les lésions cutanées, à type de télangiectasies extensives ou de plaques violacées, sont très évocatrices (fig. 24)

*Histologie :*

Elle montre dans le derme et l'hypoderme des vaisseaux dilatés remplis de grandes cellules tumorales, pouvant causer une occlusion du vaisseau.

*Pronostic :*

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. Les atteintes hépatospléniques et médullaires sont moins fréquentes, et l'atteinte ganglionnaire est rare [95].

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

*Traitement :*

Il repose sur une polychimiothérapie (type CHOP) [1].



Figure 24. Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire [1].

# DEUXIEME PARTIE

## CAS CLINIQUE

# OBSERVATION

### *Histoire de la maladie :*

Il s'agissait de Mme K.R âgée de 40 ans, sans antécédents pathologiques notables, qui présentait depuis le mois de Mai 2004 une éruption, à type de papules et nodules érythémateux très prurigineux au niveau du tronc, s'étant ultérieurement généralisée.

La patiente a été mise sous traitement symptomatique (Bétaméthasone crème et anti-histaminique H1 par voie orale), vu la non amélioration, elle a été hospitalisée (le 27 Janvier 2005) au service de Dermatologie au centre hospitalier universitaire Hassan II à Fès pour prise en charge.

### *Examen physique :*

Ø L'examen à l'admission trouvait une patiente, en bon état général, conjonctives normalement colorées, apyrétique, normotendue à 130 / 70 mmHg, le pouls était à 70 battements/min, le poids était de 75kg.

Ø L'examen dermatologique retrouvait des lésions à type de papules (fig. 25) et de nodules multiples érythémateux et prurigineux siégeant au niveau du visage, le cou, le thorax (fig. 26-27), les faces latérales des cuisses et des jambes. Par endroit les papules confluaient pour former des plaques.

L'examen des muqueuses était sans particularité.

L'examen du cuir chevelu retrouvait des papules du même aspect.

Ø Les aires ganglionnaires étaient libres.

Ø L'examen abdominal ne retrouvait pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.

Ø Le reste de l'examen physique était sans particularité.

### *Examens complémentaires :*

#### L'histopathologie cutanée

Elle a été réalisée dans les services d'anatomopathologie aux CHU « Hassan II » à Fès et celui de Clermont Ferrand en France.

Elle avait montré un infiltrat (fig. 28-29), dermo-hypodermique respectant l'épiderme (grenz zone), diffus et surtout nodulaire à disposition périvasculaire. Deux populations ont été identifiées : des petits lymphocytes réactionnels et, au centre, des plages relativement nodulaires constituées de cellules centrofolliculaires.

L'immunophénotypage :

Il avait retrouvé un phénotype : CD 20+ soulignant la présence des zones folliculaires mais aussi une architecture réticulée (fig. 30), CD10+ faiblement exprimé (fig. 31), BCL 2 - (fig. 32), CD 3+ 40% diffus, CD45 Ro+ (marqueur T) sur une population lymphocytaire T réactionnelle, Kappa et lambda polyclonale sur une légère population plasmocytaire réactionnelle.

Bilan biologique :

- L'hémogramme était normal.
- Bilan inflammatoire (VS, CRP) était normal.
- Bilan hépatique : le taux de LDH élevé à 558 UI/l
- Le bilan rénal était normal.
- Un ionogramme sanguin complet était sans particularité.
- La sérologie borréliose était négative.
- La biopsie ostéo-médullaire (BOM) était normale.

Bilan radiologique :

La radiographie thoracique, l'échographie abdominale, et la TDM thoraco-abdominale et cérébrale étaient normaux.

Au terme du bilan clinique et paraclinique, le diagnostic de lymphome cutané primitif B centrofolliculaire diffus a été retenu.

Traitement :

La patiente avait bénéficié, au service d'oncologie-hématologie à l'hôpital Font Pré à Toulon en France, d'un traitement spécifique selon le protocole CHOP-Rituximab, en six cures à un mois d'intervalle, aux doses suivantes :

- Endoxan : 750 mg /m<sup>2</sup> j1
- Adriablastine : 50 mg/m<sup>2</sup> j1
- Oncovin : 1,4mg/m<sup>2</sup> j1
- Solupred 60mg/m<sup>2</sup> j1 à j5
- Rituximab (MABTHERA®) : 375 mg/m<sup>2</sup>

*Evolution et surveillance :*

L'évolution était très favorable avec disparition complète des lésions cutanées (fig.33-34).

La surveillance était clinique et biologique (hémogramme) chaque mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois.

La patiente est en rémission complète depuis 18mois (dernier contrôle remontait à janvier 2007).



La patiente avant traitement.



Figure 25. Papule



Figure 26.



Figure 27.

Les résultats histologiques et immunohistochimiques de la biopsie cutanée chez la patiente :

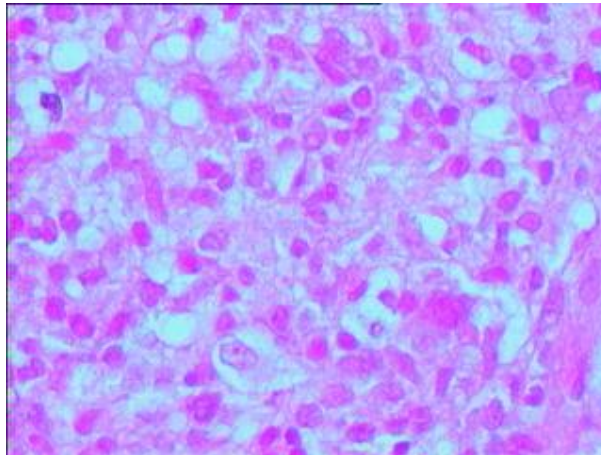


Figure 28.

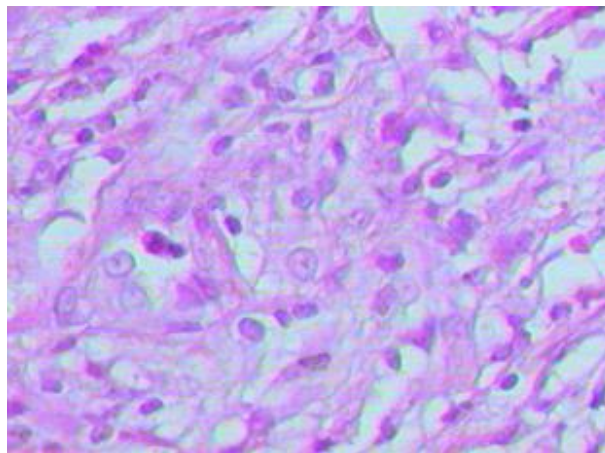


Figure 29.

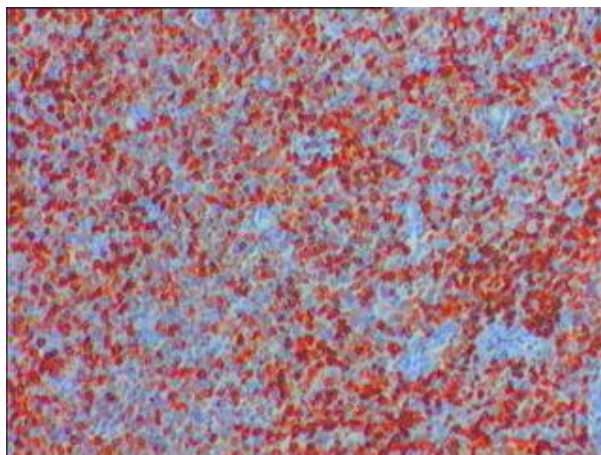


Figure 30.

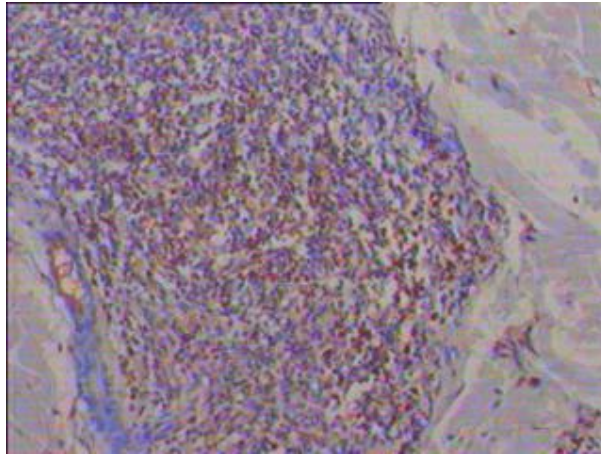


Figure 31.

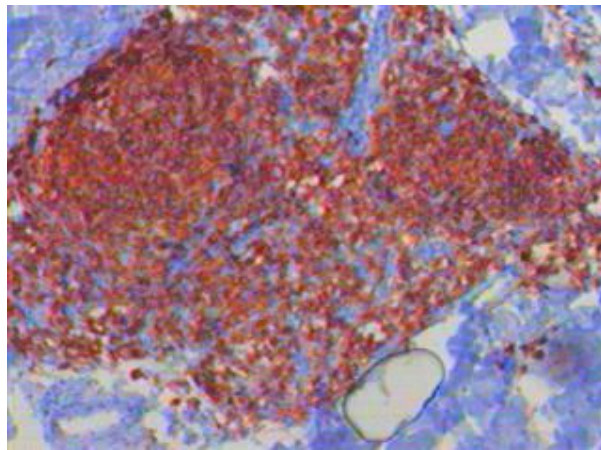


Figure 32.

La patiente après traitement.



Figure 33.



Figure 34.

# DISCUSSION

Les lymphomes cutanés B primitifs centrofolliculaires, entité actuellement bien définie (depuis 1987), ils représentent 11% des lymphomes cutanés primitifs [1-75]. La pathogénie de ce type de lymphomes reste encore mal élucidée. Contrairement à leurs homologues ganglionnaires, les LCBPCF n'expriment pas la protéine anti-apoptotique résultante de la t(14 ;18) [78]. Cependant, des études ont pu mettre en évidence dans certains cas l'inactivation et la mutation des gènes suppresseurs p15, p16, et p53 par mécanismes de délétion ou d'hyperméthylation de la région du promoteur [31-32].

Ils se présentent à type de plaques ou nodules généralement uniques ou localisés situés le plus souvent dans la région cervico-faciale et le tronc [73].

Les formes disséminées étant extrêmement rares [74-75].

En 2003, J.J. Hoefnagel et al. [77] ont rapporté trois cas de LCBCF disséminés sur 24 LCBPCF. En 2006, P. Zinzani et al. [84] ont publié une série de 467 LCBP (durant la période de 1980 à 2002) dont 265 LCBPCF et seulement 32 LCBPCF disséminés. Notre observation constitue le premier cas marocain de LCBPCF dans sa forme disséminée.

Comme dans la forme localisée, le LCBPCF disséminé touche surtout l'adulte d'âge moyen (la cinquième décennie) sans prédominance de sexe.

Sur le plan histologique, l'infiltrat est diffus ou nodulaire intéressant le derme en respectant l'épiderme (grenz zone). Les cellules néoplasiques ont la morphologie des centroblastes et des centroytes. Il s'y associe de nombreux petits lymphocytes T réactionnels [12-76].

Chez notre patiente, l'examen histologique avait retrouvé un infiltrat lymphoïde diffus et nodulaire dermo-hypodermique et respectant l'épiderme.

Deux populations ont été identifiées : des petits lymphocytes réactionnels et, au centre, des plages relativement nodulaires constituées de cellules centrofolliculaires.

Sur le plan immunophénotypique, les cellules néoplasiques B expriment les marqueurs B (CD19, CD20, CD22 et CD79a). Plus rarement, elles peuvent exprimer CD10 surtout dans les formes folliculaires. Une expression monotypique d'une immunoglobuline ou une absence d'expression d'Ig est notée. Contrairement aux lymphomes centrofolliculaires ganglionnaires, ces lymphomes n'expriment pas la protéine bcl-2 [1-12-78].

Ces données concordent avec les résultats immunohistochimiques de notre patiente (CD20+, BCL-2 -, CD10+)

L'étude en biologie moléculaire, non réalisée chez notre patiente, détecte souvent un réarrangement clonal des Ig et contrairement aux lymphomes centrofolliculaires ganglionnaires, ces lymphomes ne sont pas associés à une t (14 ; 18) [80].

Le pronostic des formes localisées des LCBPCF est excellent et la dissémination extracutanée est extrêmement rare [82-83].

Dans le cadre d'un travail multicentrique, F. Grange et al. [75] ont publié une série européenne comportant 97 cas européens de LCBPCF ne siégeant pas aux membres inférieurs. Une dissémination extracutanée est survenue chez 11 de ces malades (11%). Les taux de survie spécifique et relative à 5 ans étaient respectivement de 94 % et 96 %. Les analyses de survie multivariées n'ont identifié qu'un facteur pronostique péjoratif dans ce groupe : il s'agissait de la prédominance (> 50 %) de cellules rondes (centroblastes et/ou immunoblastes) sur les cellules clivées (grands centrocytes).

En 2005, le Groupe Autrichien et Hollandais des Lymphomes Cutanés a publié [6] une série de 1905 cas de lymphomes cutanés primitifs, colligés entre 1986 et 2002, dont 207 LCBPCF et leurs taux de survie à 5ans était d'environ 95% [12]. Par ailleurs, plusieurs études affirment que l'existence de lésions disséminées est associée à un mauvais pronostic [75-84] et c'est le cas chez notre patiente.

Sur le plan thérapeutique, la radiothérapie reste toujours indiquée en cas de lésions uniques ou peu nombreuses et localisées [75-90-86]. Piccinno et al. [96] ont publié en 1993 une étude sur les résultats du traitement par radiothérapie chez 31 cas de LCPCF dont un patient présentait des lésions multiples. La dose médiane administrée était de 30 Gy. Les marges saines des champs d'irradiation étaient de 0.5 à 1 cm et aucune récurrence en bordure de champ d'irradiation n'a été observée. Ils rapportent au cours du suivi un taux de rechute de 68 %.

Dans les rares cas de lésions disséminées ou résistantes à la radiothérapie, le recours à une polychimiothérapie de type CHOP et récemment l'apport de l'anti-CD20 (Rituximab) a révolutionné la prise en charge de ces formes graves [89-40].

En 1996, Rijlaarsdam et al. [97] ont montré dans une étude sur 55 cas que la radiothérapie et la chimiothérapie de type CHOP étaient d'une grande efficacité pour les LCBPCF. Ce traitement n'évite cependant pas de fréquentes récurrences. Les formes localisées bénéficient au mieux de la radiothérapie avec délivrance d'une dose totale de 30 à 40 Gy et le respect de marges de champ au moins égales à 2 cm. En cas d'atteintes multiples une polychimiothérapie de type CHOP était plus efficace que celles de type COP.

Plusieurs études cliniques ont montrés que le Rituximab est efficace chez les malades atteints de lymphomes malins non Hodgkiniens (LNH) centrofolliculaires ganglionnaires avec un taux de réponse globale de 50 % et une bonne tolérance [88].



Cependant, Les études ayant évalué l'efficacité du rituximab dans les lymphomes cutanés B primitifs sont peu nombreuses [88].

Entre 2000 et 2002, seize malades atteints de lymphome cutané B primitif traités par rituximab par voie parentérale ont été rapportés dans la littérature [98-99-100], neuf de ces cas concernaient des LCBPGC, type membre inférieur, tandis qu'il s'agissait pour les autres de LCBP centrofolliculaires (5 cas ayant rechutés après traitements classiques), et de LCBP de la zone marginale (2 cas). On observait un taux de réponse globale de 100 % dans les LCBP centrofolliculaires (réponse complète : 20 %, réponse partielle : 80 %), également trouvé dans les LCBP de la zone marginale (réponse complète : 100 %), tandis que ce taux chutait à 67 % dans les lymphomes à grandes cellules (réponse complète : 11 %, réponse partielle : 56 %) avec 33 % de non répondeurs. Notre patiente avait présenté une forme grave de lymphome cutané B primitif centrofolliculaire, vu l'installation rapide des lésions sur le tout le corps incluant les jambes et l'immunohistochimie CD 10 + plutôt rare, justifiant une poly chimiothérapie (CHOP- Rituximab). L'évolution était spectaculaire avec régression rapide et durable des lésions cutanées et absence jusqu'à ce jour de localisations secondaires.

# CONCLUSION

Les lymphomes cutanés primitifs représentent plusieurs entités nouvellement bien définis par leurs profils cliniques, histologiques, immunohistochimiques et pronostiques, et donc en conséquence leur impact thérapeutique.

Une confrontation clinico-histologique et un bilan d'extension approprié doivent permettre de proposer les options thérapeutiques les plus adaptées, en évitant les traitements inutilement agressifs dans les formes de pronostic favorable.

Notre observation est très particulière du fait de la rareté de la forme disséminée des lymphomes cutanés B primitifs centrofolliculaires et de l'association avec un pronostic défavorable vu l'extension des lésions cutanées et le profil immunohistochimique particulier CD10+, la réponse à la polychimiothérapie et l'immunothérapie anti-CD20 a été spectaculaire.

Les perspectives d'avenir résident dans la recherche de l'expression génique et protéiques des lymphomes cutanés primitifs afin d'une meilleure compréhension du développement de ces lymphomes mais aussi la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques.

# RESUME

Les lymphomes cutanés primitifs sont des lymphomes débutants et prédominants au niveau de la peau.

Ils sont de deux types, T et B, et ils présentent des tableaux cliniques, histologiques, immunohistochimiques et évolutifs très variés.

Leurs profils cliniques et le progrès des techniques d'immunohistochimie et de cytogénétique ont permis l'identification de nouvelles entités ainsi qu'une meilleure approche diagnostique. Par conséquent une nouvelle classification OMS-EORTC des lymphomes cutanés primitifs a été récemment établie, dont l'intérêt pronostique va permettre une prise en charge thérapeutique adéquate de ces malades.

Par ailleurs, d'autres types rares classés comme entités provisoires ne sont inclus à aucun des groupes et leurs facteurs pronostiques restent en grande partie méconnus.

Notre observation a illustré un cas original de lymphome cutané B primitif centrolliculaire d'une part par du fait de sa forme clinique d'emblée disséminée et d'autre part par son profil immunohistochimique particulier (CD10 +) et malheureusement de pronostic défavorable. Sur le plan thérapeutique le Rituximab, un anticorps monoclonal chimérique spécifique pour le CD20 humain induisant l'apoptose des lymphocytes tumoraux, a constitué un vrai tournant dans la prise en charge de ces formes grâce à son efficacité et sa bonne tolérance.

## ملخص

الأورام الجلدية اللمفاوية الأولية هي لمفاويات مبتدئة ومتركزة في الجلد، وهي

نوعان "ب" و "ت". و تحتوي على قائمة سريرية و نسيجية و كيميونسيجية مناعية متنوعة و مختلفة التطور.

إن الخصائص السريرية لهذه الأورام و التطور الملحوظ في مجال التقنيات الكيميائية المناعية وكذلك الجينية قد مكن من تعريف أنواع جديدة لهذه الأورام ، كما مكن من مقارنة تشخيصية أفضل. و على هذا الأساس قامت حديثا المنظمة الأوربية للبحث في معالجة السرطان و منظمة الصحة العالمية بتصنيف جديد للأورام الجلدية اللمفاوية الأولية. إذ أن قيمته من جانب تطور هذه الأورام ستمكن من اختيار العلاج المناسب لكل حالة مرضية على حدة . و مع ذلك بقيت أنواع نادرة مصنفة كأنواع "مؤقتة" مازالت تجهل توقعات تطورها.

ولعل ملاحظتنا الطبية تمثل نموذجا مميزا لورم لمفاوي جلدي أولي جريبي مركزي وذلك من حيث النوع السريري المنتشر مباشرة على جميع أنحاء الجلد من جهة و من حيث النوع الكيميو النسيجي المناعي " س د 10+" من جهة أخرى المعروف بتطوره الخبيث. إلا أن هذا التطور لم يعد خطيرا كما كان من قبل بل تحسن كثيرا بفضل اكتشاف معالجة هذه الحالات بالريتوكسيماب الذي هو مضاد متخصص ل"س د 20" البشري، بحيث يؤدي إلى الموت المبرمج للخلايا السرطانية اللمفاوية "ب". بالإضافة إلى فعاليته فقد أثبت هذا الدواء عدم ظهور أعراض جانبية خطيرة.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bagot M., Grange F. Lymphomes cutanés : apport de la classification Organisation mondiale de la santé (OMS)-European Organisation for research and Treatment of Cancer (EORTC). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-685-A10, 2006.
- [2] Pronostic des lymphomes cutanés primitifs. F GRANGE ; M. BAGOT. Ann Dermatol Venerol 2002 ;129 : 30-40.
- [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 presence de cellules monstreuses dans derme et sang circulant. Bull Soc Fr Dermatol Syph 1938;45:254-60.
- [7] Berti E, Alessi E, Caputo R, et al: Reticulohistiocytoma of the dorsum. J Am Acad Dermatol 19:259-272, 1988.

[8] Stansfeld A G, Diebold ; Noel H et al. Update Kiel classification for lymphomas. Lancet 1988 ; i : 292-293.

[9] Harris NL, Jaffe EJ, Stein H et al.. A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms : a proposal from the International lymphoma Study Group. Blood 1994 ;84 : 1361-1392.

[10] 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.

[11] Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, et al. : World Health Organisation Classification of Neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Am J clin pathol 111 : S8-S12 ; 1999.

[12] Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005; 105:3768-85.

[13] Tuyp E, Burgoyne A, Aitchison T, Mackie R. A case control study of possible causative factors in mycosis fungoides. Arch Dermatol 1987 ; 123 : 196-200.

[14] Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, Abel EA, Adams RM, Nickoloff BJ et al. Mycosis fungoides in relation to environmental exposure and immune response: a case-control study. J Natl Cancer Inst 1989 ; 81 : 1560-1567.



[15] Wood GS, Schaffer JM, Boni R, Dummer R, Burg G, Takeshita M et al. No evidence of HTLV-I proviral integration in lymphoproliferative disorders associated with cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Pathol* 1997 ; 150 : 667-673.

[16] 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.

[17] 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.

[18] van Doorn R, Dijkman R, Vermeer MH et al. 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.

[19] 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.

[20] Kuppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 251-262.

[21] Dummer R, Cozzio A, Urosevic M. Pathogenesis and therapy of cutaneous lymphomas – Progress or impasse? *Exp Dermatol* 2006; 15: 392-400. # 2006 The Authors. Journal compilation # 2006 Blackwell Munksgaard.

[22] J, Mainitz M, Niebauer G. Immunohistochemical demonstration of immunoglobulin A in human sebaceous and sweat glands. *J Invest Dermatol* 1988; 91:13-7.

[23] Santucci 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.

[24] 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.

[25] 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.

[26] 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.

[27] 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.

[28] Mao X, Orchard G, Lillington D M et al. BCL2 and JUNB abnormalities in primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol* 2004; 151: 546-556.

[29] X Mao, M. Bagot et al. BCL2 and JUNB abnormalities in primary cutaneous lymphomas. *British Journal of Dermatology* 2004 ; 151 : 546-556.

[30] Child F J, Scarisbrick 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.

[31] K.Gronbaek et al. Primary cutaneous B-cell Lymphoma : a clinical, histological, phenotypic and genotypic study of 21 cases. *British Journal of Dermatology* 2000 :142 : 913-923.

[32] Rein Willemze et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma : classification and treatment. *Curr Opin Oncol* 18 :425-431. 2006 Lippincott Williams & Wilkins.

[33] Weinstock MA. Epidemiology of mycosis fungoides. *Semin Dermatol* 1994 ; 13 : 154-159.

[34] Zackheim HS, McCalmont TH, Deanovic FW, Odom RB. Mycosis fungoides with onset before 20 years of age. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 36 : 557-562.

[35] Souteyrand P, D'Incan M et Gouyonl. Lymphomes cutanés épidermotropes. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie*, 98-680-A10, 1999, 15p.

[36] Vermeer MH, Geelen FAMJ, Kummer JA, et al. Expression of cytotoxic proteins by neoplastic T-cells in mycosis fungoides is associated with progression from plaque stage to tumor stage disease. *Am J Pathol* 1999;154:1203-1210.

[37] Smoller BR, Santucci M, Wood GS, Whittaker SJ. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003;17:1277-1311.

[38] Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol.* 2003;139:857-866.

[39] Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R. Joint British Association of Dermatologists and UK Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol.* 2003; 149:1095-1107.

[40] *Thérapeutique dermatologique.* Louis Dubertret, S. Aractingi, H.Bachelez, C. Bodemer, O. Chosidow, B. Cribier, P. Joly. Médecine-Sciences Flammarion 2001.

[41] The diagnosis, evaluation, and Treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Helen Y.Kim-james, Michael P. heffernan,MD. Division of Dermatology wasington University School of Medicine St Louis, Missouri. *Curr probl Dermatol,* November/December 2001.

[42] Collection d'images du service de Dermatologie.

[43] 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 of the european organization for research and treatment of cancer. *Blood* 1997 ; 90 : 354-371.

[44] Burns MK, Chan LS, Cooper KD. Woringer-Kolopp disease (localized pagetoid reticulosis) or unlesional mycosis fungoides? Arch Dermatol. 1995;131:325-329.

[45] 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.

[46] Le Boit PE. Granulomatous slack skin. Dermatol Clin 1994 ; 12 : 375-389.

[47] Le Boit PE, Beckstead JH, Bond B, Epstein WL, Frieden IJ, Parslow TG. Granulomatous slack skin : clonal rearrangement of the T-cell receptor beta gene is evidence for the lymphoproliferative nature of a cutaneous elastolytic disorder. J Inv Dermatol 1987 ; 89 : 183-186.

[48] Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. J AmAcad Dermatol. 2002; 46:95-106.

[49] Wieselthier JS, Koh HK. Se´zary syndrome: diagnosis, prognosis and critical review of treatment options. J AmAcad Dermatol. 1990;22:381-401.

[50] Mao X, Orchard G, Lillington DM, Russell-Jones R, Young BD, Whittaker SJ. Amplification and overexpression of JUNB is associated with primary cutaneous T-cell lymphomas. Blood. 2003; 101:1513-1519.

[51] Scarisbrick JJ, Whittaker S, Evans AV, et al. Prognostic significance of tumor burden in the blood of patients with erythrodermic primary cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2001;97:624-630.

[52] Setoyama M, Katahira Y, Kanzaki T. Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T-cell leukemia/ lymphoma with cutaneous manifestations: the smouldering type with skin manifestations has a poorer prognosis than previously thought. *J Dermatol*. 1999;26:785-790.

[53] Ali Bazarbachi, David Ghez, Yves Lepelletier, Rihab Nasr, Hugues de Thé, Marwan E El-Sabban, and Olivier Hermine. New therapeutic approaches for adult T-cell leukaemia the *Lancet Oncology* Vol 5 November 2004 <http://oncology.thelancet.com>.

[54] 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.

[55] Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, Harvell JD, Reddy S, Kim YH. CD30<sub>+</sub> cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49:1049-1058.

[56] Weiss L, Wood G, Trela M, Warnke RA, Sklar J. Clonal T-cell populations in lymphomatoid papulosis. *N Engl J Med*. 1986;315:475-479.

[57] Massone C, Chott A, Metzger D, et al. 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.

[58] Natkunam Y, Smoller BR, Zehnder JL, Dorfman RF, Warnke RA. Aggressive cutaneous NK and NK-like T-cell lymphomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 12 cases. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:571-581.

[59] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds). *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, France: ARC Press;2001.

[60] Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJLM, Willemze R. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol.* 2004;15:1097-1108.

[61] Robin Russel-Jones, MA, FRCP, FRCPath London, United Kingdom. *World Health Organisation Classification of hematopietic and lymphoid tissues : Implications for dermatology.* *J Am Acad Dermatol* 2003 ; 48 :93-102.

[62] Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJLM, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity with an aggressive clinical behaviour. *Am J Pathol.* 1999; 155:483-492.

[63] O.Dereure. Lymphomes cutanés à cellules de phénotype NK et /ou cytotoxique. Ann Dermatol Venereol 2004 ;131 :837-41.

[64] Arnulf B, Copie-Bergman C, Delfau-Larue MH, et al. Nonhepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: a subset of cytotoxic lymphomas with mucosal or skin localization. Blood. 1998;91: 1723-1731.

[65] Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, et al. Gammadelta-T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 2003;101:3407-3412.

[66] Beljaards RC, Meijer CJLM, van der Putte SCJ, et al. Primary cutaneous T-cell lymphomas: clinicopathologic features and prognostic parameters of 35 cases other than mycosis fungoides and CD30-positive large cell lymphoma. J Pathol. 1994;172:53-60.

[67] Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM, et al. Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. Blood. 2003;102:2213- 221.

[68] Bakels V, van Oostveen JW, van der Putte CJ, Meijer CJLM, 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.

[69] Friedmann D, Wechsler J, Delfau MH, et al. Primary cutaneous pleomorphic small T-cell lymphoma. Arch Dermatol. 1995;131:1009-1015.



[70] Jacob MC, Chaperot C, Mossuz P, et al. CD4+ CD56+ lineage negative malignancies: a new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells. *Haematologica*. 2003;88:941-955.

[71] Herling M, Teittel MA, Shen RR, Medeiros LJ, Jones D. TCL1 expression in plasmacytoid dendritic cells (DC2s) and the related CD4+ CD56+ blastic tumors of skin. *Blood*. 2003;101:5007-5009.

[72] Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJLM, Willemze R. CD56<sub>-</sub> hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol*. 2004;15:1097-1108.

[73] Willemze R, Meijer CJLM, Sentis HJ, et al. Primary cutaneous large cell lymphomas of follicular center cell origin. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16: 518-526.

[74] Bekkenk M, Vermeer MH, Geerts ML, et al. Treatment of multifocal primary cutaneous B-cell lymphoma: guidelines of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *J Clin Oncol*. 1999;17:2471-2478.

[75] Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol*. 2001;19:3602-3610.

[76] M. Santucci, N. Pimpinelli. Primary cutaneous B-cell lymphomas. Current concepts. I. *Haematologica* 2004 ; 89(11) :November 2004.

[77] 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.

[78] D.N.Slater. 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.

[79] Gellrich S, Rutz S, Golembowski S, et al. Primary cutaneous follicle center cell lymphomas and large B-cell lymphomas of the leg descend from germinal center cells: a single cell polymerase chain reaction analysis. *J Invest Dermatol.* 2001; 117:1512-1520.

[80] Kim BK, Surti U, Pandya AG, Swerdlow SH. Primary and secondary cutaneous diffuse large Bcell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2003;27:356- 364.

[81] Child FJ, Scarisbrick JJ, Calonje E, Orchard G, Russell-Jones R, Whittaker SJ. Inactivation of tumor suppressor genes p15(INK4b) and p16(INK4a) in primary cutaneous B cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2002;118:941-948.

[82] Grange F, Hedelin G, Joly P, et al. Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sezary syndrome: the French study group on cutaneous lymphomas. *Blood.* 1999;93:3637-3642.

[83] Fink-Puches R, Zenahlik P, Bañick B, Smolle J, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (EORTC, WHO)

based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood*. 2002;99:800-805.

[84] Pier Luigi Zinzani, Pietro Quaglino, Nicola Pimpinelli, Emilio Berti and Al. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma : The italian study group for cutaneous lymphomas. *Journal of Clinical Oncology* volume 24. Number 9. March 20 2006.

[85] Grange F, Petrella T, Beylot-Barry M, et al. Bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Blood*. 2004;103:3662- 3668.

[86] Y.M. Kirova, Y. Piedbois, Q. Pan, L. Guo, J.P. Le Bourgeois. Radiothérapie des lymphomes cutanés. *Cancer/Radiother* 1999 ; 3 : 105-11.

[87] Sibilia J et sordet C. Le Rituximab : une biothérapie originale dans les maladies autoimmunes. *Encyclopédie Orphanet*. Avril 2004.

[88] M. Viguier, H. Bachelez, P. Brice, J. Rivet, L. Dubertret. Lymphomes cutanés B traités par rituximab : deux cas. *Ann Dermatol Venereol* 2002 ;129 :1152-5.

[89] Maria T. fierro, MD et al. Systemic therapy with cyclophosphamide and anti-CD20 antibody ( rituximab) in relapsed primary cutaneous B-cell lymphoma : A report of 7 cases. *J Am Acad Dermatol* Volume 49. Number 2.

- [90] Hans Teodor Eich, MD et al. Long-term efficacy, curative potential, and prognostic factors of radiotherapy in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Int. J. Radiation Oncology biol. Phys.*, Vol55, No. 4, pp. 899-906, 2003.
- [91] Goodlad JR, Krajewski AS, Batstone PJ, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: prognostic significance and clinicopathologic subtypes. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:1538-1545.
- [92] Jubert C, Cosnes A, Clerici T, Gaulard P, Andre P, Revuz J, et al. Sjogren's syndrome and cutaneous B cell lymphoma revealed by anetoderma. *Arthritis Rheum* 1993;36:133-4.
- [93] Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, Cerroni L, Stolte M, Ott G, et al. T(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood* 2003;101:2335-9.
- [94] Soda R, Constanzo A, Cantonetti M, Orlandi A, Bianchi L, Chimenti S. Systemic therapy of primary cutaneous B-cell lymphoma, marginal zone type, with rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody. *Acta Derm Venereol.* 2001;81: 207-208.
- [95] 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.
- [96] Piccinno R, Caccia Lanza M, Berti E, Baldini L. Radiotherapy of cutaneous B-cell lymphoma : our experience in 31 cases. *Int J Radiat Oncol. Biol Phys*,27:385-389.1993.

[97] Rijlaarsdam JU, Toonstra J, Meijer OWM, Noordijk EM, Wilemze R. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas of follicle center cell origin: a clinical follow-up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1996;14:549 ,555.

[98] Sabroe RA, Child FJ, Woolford AJ, Spittle MF, Russell-Jones R. Rituximab in cutaneous B-cell lymphoma ; a report of two cases. *Br J Dermatol* 2000;143:157-61.

[99] HeinzerlingLM, Urbanek M, Funk JO, Peker S, Bleck O, Neuber K et al. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (Rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. *Cancer* 2000;89:1835-44.

[100] Gellrich S, Mucbe JM, Pelzer K, AudringH, Sterry W. Der Anti-CD20-Antikörper bei primär kutanen B-Zell-Lymphomen. Erste Erfahrungen in der dermatologischen Anwendung. *Hautarzt* 2001;52:205-10.

# GLOSSAIRE

Apoptose :(Grec: apopiptein = tomber de) processus actif d'autodestruction par fragmentation de certaines cellules (lymphocytes) aboutissant à leur phagocytose.cette mort cellulaire, contrairement à la nécrose, n'est pas consécutive à une agression mais génétiquement programmée.

CD : Clusters of Differentiation (classes de différenciation)

Terme définissant des antigènes de surface des lymphocytes (reconnus grâce à des anticorps monoclonaux) et qui caractérisent des étapes de la différenciation dans les organes centraux et, éventuellement, des fonctions de ces cellules. Ainsi :

L'antigène CD3 associé au récepteur pour l'antigène des lymphocytes T.

L'antigène CD4 présent sur tous les lymphocytes T-auxiliaires (Th).

L'antigène CD8 présent sur les lymphocytes T cytotoxiques (Tc) et T suppresseurs (Ts).

CD4 et CD8 contribuent à unir les cellules T aux cellules présentatrices de l'antigène

L'antigène CD21 présent sur tous les lymphocytes B.

Cellules dendritiques : les cellules dendritiques initient la réponse immune en présentant les antigènes aux lymphocytes T. D'autres cellules tels les lymphocytes B et les macrophages sont capables d'assurer cette tâche, moins efficacement, et les cellules dendritiques sont les seules capables d'activer les lymphocytes T dits "naïfs". Elles sont situées en périphérie, dans les épithéliums (ex: cellules de Langerhans des épithéliums malpighiens et respiratoires) ou dans l'interstitium des viscères. Elles captent les antigènes, les internalisent et les apprêtent (c'est-à-dire les découpent en petits peptides). Pendant ce temps, elles migrent dans les zones T des organes lymphoïdes secondaires, où elles présentent les déterminants antigéniques aux

lymphocytes T grâce aux molécules de classe II du CMH. Dans le paracortex des ganglions lymphatiques, ces cellules sont appelées cellules dendritiques interdigitées. Les cellules dendritiques expriment à leur surface DR et, pour les cellules de Langerhans, CD1a.

Cellules de Langerhans : font partie du groupe des cellules dendritiques. Elles dérivent des cellules souches hématopoïétiques situées dans la moelle osseuse et sont présentes dans tous les épithéliums pavimenteux stratifiés des mammifères. Les cellules de Langerhans initient et propagent les réponses immunes dirigées contre les antigènes appliqués sur la peau. Elles sont capables d'ingérer des particules étrangères, y compris des micro-organismes. Après avoir capté l'antigène, les cellules de Langerhans activées quittent l'épiderme et gagnent les ganglions lymphatiques satellites où elles présentent les déterminants antigéniques aux lymphocytes T. Plusieurs marqueurs immunocytochimiques permettent de les identifier (CD1a par exemple).

Centoblastes - centrocytes :

Les lymphocytes B des follicules primaires de la corticale, centrés par des cellules dendritiques folliculaires, sont stimulés par l'Ag, et recevant les signaux costimulants des T, prolifèrent pour donner les centoblastes. Une partie de ces cellules gagne la médullaire où elle donne des plasmocytes. L'autre donne les centrocytes. Les follicules sont devenus secondaires avec formation des centres germinatifs, tout en repoussant les lymphocytes de ces follicules à la périphérie où ils constituent alors le manteau

Clone : ensemble de cellules dérivées d'une seule cellule initiale et possédant donc la même constitution génétique.

**Cytotoxicité** : un phénomène immunologique conduisant à la destruction d'une cellule cible vivante. Il existe 2 types de lésions aboutissant à la lyse cellulaire, Le premier ou nécrose se situent au niveau de la membrane cytoplasmique de la cible. Le second type de lésions correspond à l'apoptose où l'atteinte initiale est nucléaire.

**Derme** : un tissu conjonctif habituellement lâche en périphérie et plus dense (fibreuse) en profondeur. Il contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et des terminaisons nerveuses sensitives libres et corpusculaires, ainsi que diverses annexes cutanées dérivées de l'épiderme et plongeant dans le derme

**Epiderme** : la couche la plus superficielle de la peau, c'est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé dans la constitution duquel entrent 4 populations cellulaires différentes : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres.

**Epidermotropisme** : tendance aux lymphocytes à s'accumuler dans l'épiderme souvent près de la couche basale.

**Hypoderme** : Continuant le derme vers la profondeur, l'hypoderme est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé qui, selon les conditions de nutrition et les régions de la peau, contient plus ou moins de tissu adipeux.

**Immunoblaste** : grand lymphocyte semblable à un centroblaste, morphologiquement, le nucléole peut être plus basophile plus grand. Il peut exprimer des Ig.

**Interleukine IL** : cytokine sécrétée par de nombreuses cellules (macrophages, lymphocytes, cellules épithéliales, cellules endothéliales...) qui stimulent d'autres cellules intervenant dans la réponse immunitaire

**Lymphocytes B** : sont des lymphocytes capables de synthétiser des immunoglobulines, qu'ils expriment à leur surface sous la forme d'un complexe: le récepteur des cellules B



(BcR). Lorsqu'ils sont stimulés, ils peuvent se différencier en plasmocytes qui sécrètent les immunoglobulines. Les lymphocytes B expriment des marqueurs qui permettent de les identifier en immunohistochimie. Il s'agit notamment des immunoglobulines membranaires et du CD79a qui s'associent pour former le BcR, également de DR (molécule de classe II du CMH) et de CD20.

Lymphocytes NK (natural killer) : sont des lymphocytes ayant une activité cytotoxique spontanée, sans sensibilisation préalable. Ils se distinguent également des deux autres lignées lymphoïdes par l'absence de réarrangement des gènes des immunoglobulines et du TcR. Les lymphocytes NK expriment des marqueurs qui permettent de les identifier en immunohistochimie. Il s'agit notamment de CD56. Certains autres marqueurs sont communs avec la lignée T: CD2, CD7.

Lymphocytes T : sont des lymphocytes exprimant le récepteur des cellules T (TcR). Ils se différencient dans le thymus, ou en périphérie, comme par exemple dans le tube digestif. Il existe deux populations de lymphocytes T: les lymphocytes T exprimant le CD4 qui sont dits auxiliaires car leur rôle principal consiste à favoriser les fonctions effectrices des lymphocytes B ou des lymphocytes T cytotoxiques et les lymphocytes T exprimant le CD8 qui sont dits cytotoxiques car ils sont capables de lyser les cellules reconnues grâce à leur TcR. Les lymphocytes T expriment des marqueurs qui permettent de les identifier en immunohistochimie. Il s'agit notamment du complexe  $\alpha\beta$  ou du complexe  $\gamma\delta$  qui s'associe aux différentes chaînes du CD3 pour former le TcR, et également des CD2, CD4, CD5, CD7, CD8. Lorsqu'ils sont activés, les lymphocytes T peuvent exprimer DR et CD25. Les lymphocytes T dits "mémoire" expriment généralement CD45RO.

## Macrophages

C'est la forme la plus mature des monocytes. Ces derniers, en passant du torrent circulatoire dans les tissus, deviennent des macrophages. Ils ont pour principale fonction la déterision par phagocytose. Ils expriment, entre autres, CD68, CD4 et DR.

MALT : [mucosa-associated lymphoid tissue] tissu lymphoïde particulier dans les muqueuses.

Oncogène : gène intervenant dans le contrôle de la prolifération cellulaire et capable de provoquer un processus de cancérisation.

Plasmocyte : variété de cellule lymphoïde qui se rencontre rarement dans le sang circulant. On le trouve dans la moelle osseuse et surtout dans le tissu lymphoïde. Il dérive du lymphocyte B et joue un rôle essentiel dans l'immunité humorale.



جامعة سيدي محمد بن عبد الله  
كلية الطب و الصيدلة بفاس

أطروحة رقم 07/004

سنة 2007

الأورام الجلدية اللمفاوية الأولية  
(نقل حالة نادرة لورم لمفاوي جلدي أولي جريبي مركزي  
منتشر على جميع أنحاء الجلد)

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم الخميس 2007/02/15

من طرف

الآنسة بوراص جهان  
المزداة في 13 أبريل 1981 بفاس

نيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

أورام جلدية لمفاوية أولية - تصنيف - ورم لمفاوي جلدي أولي جريبي مركزي - ريتوكسيماب

اللجنة

الرئيس	..... السيدة عمارتي ريفي عفاف
	أستاذة في التشريح المرضي
المشرف	..... السيدة المرنيسي فاطمة الزهراء
	أستاذة في أمراض الجلد
أعضاء اللجنة	..... السيدة بونو وفاء
	أستاذة في الطب الداخلي
	..... السيد أويدي عبد اللطيف
	أستاذ في جراحة الأذن الأنف والحنجرة
	..... السيد العبقري محمد
	أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي