

**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE: 2017

THESE N°: 05

**LES LYMPHOMES B CUTANES : A PROPOS
DE 08 CAS AU CHU IBN SINA DE RABAT ET
REVUE DE LA LITTERATURE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Melle Farah El Hadadi

Née le 02 Décembre 1991 à Bruxelles (Belgique)

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES: Lymphomes cutanés B primitifs_ Zone Marginale_
Centrofolliculaire_ Grandes cellules type membre inférieur_ Intravasculaire.**

JURY

Mr H. ERRIHANI

Professeur d'Oncologie médicale

Mr B. HASSAM

Professeur de Dermatologie-Vénérologie

Mr A. JAHID

Professeur d'Anatomie pathologique

Mr A. MSRAR

Professeur d'Hématologie biologique



PRESIDENT

RAPPORTEUR

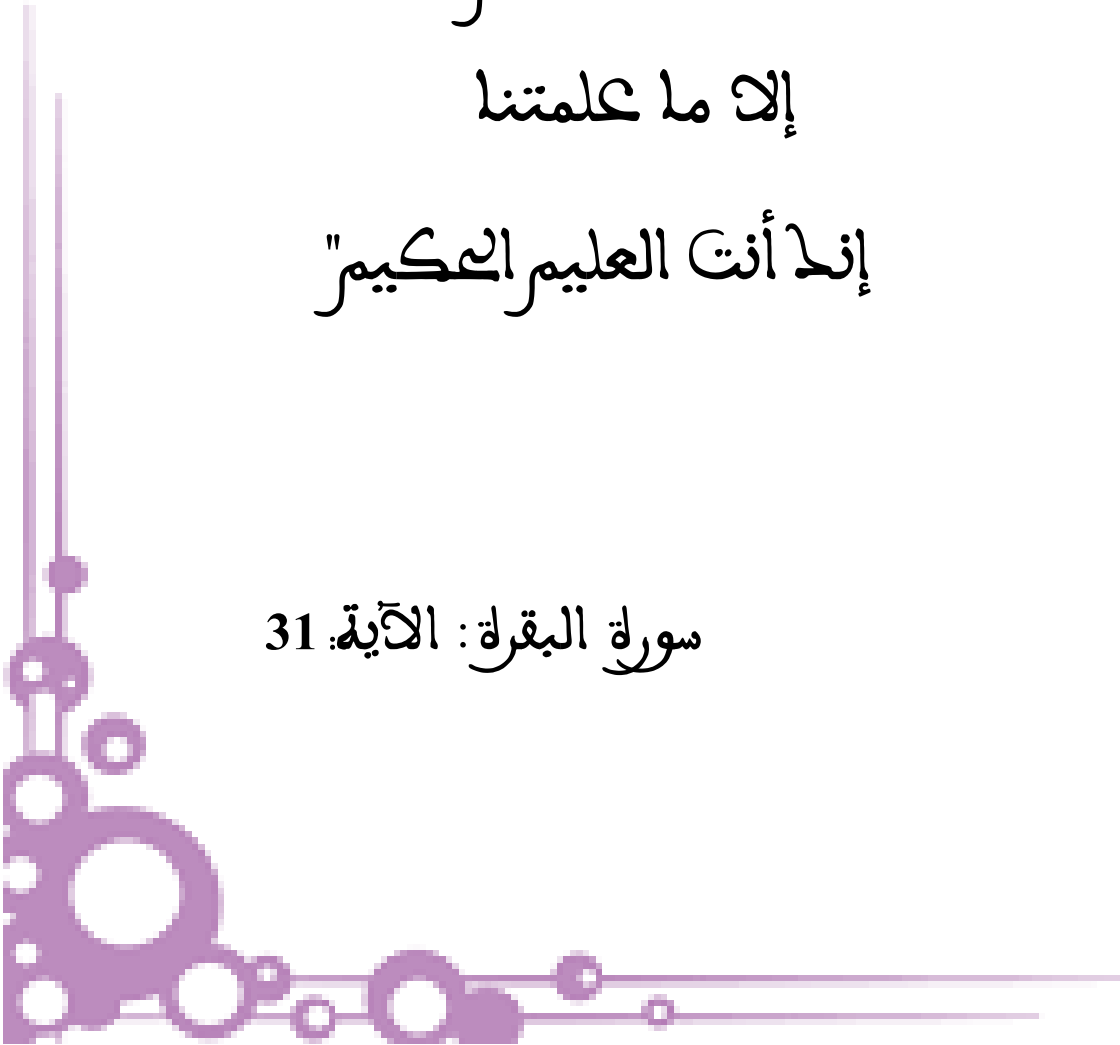
JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العزيز الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31





UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNANOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufik DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAFFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badreddine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIK BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Moncef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

*Après avoir rendu grâce à ALLAH le tout Puissant,
le Miséricordieux; ainsi qu'à son prophète Mohamed, paix et salut sur lui.*

*Par la grâce et la bonté de Dieu qui a toujours guidé nos pas
et qui nous a donné la chance et la force d'étudier et d'en arriver là.*

Je dédie cette thèse....



*À ces milliers de patients qui, pour une question de distance
ou de retard de soins adéquats ou une question de moyens financiers, n'ont
pu accéder aux soins appropriés et partant, ont payé de leur vie ;
À toutes celles et à tous ceux, arrachés à l'affection de leurs parents,
proches, amis et collaborateurs du fait de cancer ;
Aux orphelins, veuves, veufs et parents des victimes de cancer.*

A mes Parents

Tout au long de ma vie vous m'avez épaulée, guidée et judicieusement conseillée et pour cela je vous serai éternellement reconnaissante. Vous m'avez appris à affronter les difficultés et non à les fuir.

Vous avez toujours été pour moi des parents exemplaires, et c'est au nom de toutes ces belles choses que je vous remercie ainsi que pour les sacrifices que vous avez consentis pour moi.

A mon Père

Qui a sacrifié sa vie pour mon éducation, mon bonheur et mon bien-être.

A ma Mère

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

Maman chérie, merci pour tous les sourires et l'amour que tu m'as toujours donné, merci d'être toujours là pour moi dans les moments difficiles et de m'aider à me relever quand je tombe. Merci pour les encouragements perpétuels, tes bénédictions et tes prières quotidiennes.

*Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et prospérité.
Qu'Il vous garde longtemps près de nous pour bénéficier
davantage de vos enseignements.*

A ma sœur : Amel El Hadadi

Pour Toi, chère grande Sœur, qui occupe une place unique dans ma vie, je voudrais à travers cette dédicace confirmer toute l'importance que tu as à mes yeux. Notre enfance a passé bien vite, nos chemins se sont éloignés mais jamais nos cœurs.

J'aimerais te remercier pour toutes ces paroles d'encouragement que tu as su prononcer et du soutien extraordinaire que tu m'as offert.

Puisse Allah te guider et illuminer ton chemin, qu'il soit parsemé de chance, de réussite, d'éclats de joie, qu'Il te préserve toi, ton cher époux et ta petite fille chérie Mayssa.

Je T'aime.

A ma petite nièce chérie : Mayssa

Je suis très fière d'être ta tante. Le jour de ta naissance, tu m'as emplis de bonheur et d'espoir.

Que Dieu te garde et que les anges de bercent.

A mes Grands-Parents et à Tita Habiba

Vous avez été un symbole de courage, de bonté pour moi.

Je vous remercie pour toutes vos prières, votre soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que vous m'avez toujours porté; que le Seigneur vous garde aussi longtemps auprès de nous.

A tous mes Oncles et à toutes mes Tantes

*Samira Bouhjar, Hafida Bouhjar, Ahmed Bouhjar,
Farida Bouhjar, Lahouari Bouhjar, Aziza Ayachi,
Said Mtlassi, Saida Benaissa*

*Je vous remercie pour tous vos conseils, votre soutien,
votre amitié et votre bonne humeur ! J'espère que ce travail
sera le témoignage de mon amour et de mon respect.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité,
à vous et à vos petites familles. Qu'ALLAH vous bénisse et vous protège.*

A tous mes Cousins et Cousines

*Abdenour Bouhjar, Louisa et Meryem Chikar, Youness,
Yassine et Inès Bouhjar, Yasmine Mtlassi, Yanis Bouhjar,
Sabah El Hadadi et spécialement Hakim Bouhjar*

*Malgré la distance nous resterons toujours liés par des liens forts
d'amour et d'amitié, merci pour le soutien à tout moment ; que Dieu vous
comble de bonheur et de réussite.*

Aux familles

Famille Ouahid

*Vous m'avez toujours marquée beaucoup de considération et d'affection. Je vous dédie ce travail et spécialement à **Salma Ouahid** : je te remercie chère amie, notre amitié est une histoire sacrée, elle est plus qu'une fraternité ! nous en avons partagé de moments ensemble, des épreuves, des voyages, des fous rires, des histoires partagées et des discussions sans fin ! J'espère que d'ici quelques années, nous pourrons faire un bilan de notre amitié et se rappeler de tous ces moments.*

Famille Agadr et Rah

Je vous prie de trouver dans ce travail ma reconnaissance pour tous vos conseils, vos encouragements. Je vous remercie tous et spécifiquement Aziza Agadr : à toi mon amie, tu as toujours su comment me motiver, me remonter le moral, et surtout m'accompagner dans toutes les étapes de ma vie. Tu me permets d'avancer et de m'améliorer et ce depuis les années passées ensemble au lycée Madariss Maria. Je saisis cette occasion pour t'exprimer toute ma reconnaissance.

La famille El Gouraini et Cherkaoui

*Je vous remercie pour tous ces dîners, ces petites fêtes et réunions de familles organisées
A toi Nisrine El Gouraini même si nous sommes loin l'une de l'autre désormais, cela n'a aucune importance. Nous sommes et nous resterons toujours de meilleures amies. Jamais j'oublierai nos rires, nos petites aventures au Lycée, Si nos rencontres et nos échanges me manquent, sache que je pense toujours à toi. Je te souhaite une longue vie pleine de joie, à toi et à ta petite fille Sara Louise Chapman.*

Famille El Ghallabi

Merci pour votre accueil, à toi Zineb El Ghallabi, ton amitié est une véritable chance. Tu étais toujours là quand j'avais besoin, tu es bien plus qu'une simple amie pour moi ; tu es l'amie avec qui j'ai envie de partager mes bonheurs et qui saura se réjouir pour moi avec sincérité et sans arrière-pensées tu m'es devenue une personne importante et irremplaçable. Merci pour tout.

Famille Mhamdi

Merci pour votre hospitalité et votre accueil . Merci à toi ma chérie Zineb, j'ai souvent eu besoin de ton aide et de ton soutien : à chaque fois tu as su répondre présente, Notre amitié est forte et nécessaire et ce depuis le collège. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi. Mais j'insiste quand même pour te dire merci pour toute cette tendresse, cette gentillesse, ton énergie positive, et tes conseils si précieux.

Tous mes amies et amis

*Ihssane Amrani, Rim Aghchmi, Samhae Moussahel,
Imane Bouslihim, Ichrak Agadr, Aida Zkik, Nourhene Nouni, Hakim
Berrada, Vincent Othman Khalil, Ayoub Eddahri*

Je suis très fière d'avoir fait votre connaissance. Merci encore pour les peines qu'on a eues à partager et pour les bons moments passés ensemble. Je vous souhaite énormément de succès dans vos carrières respectives.

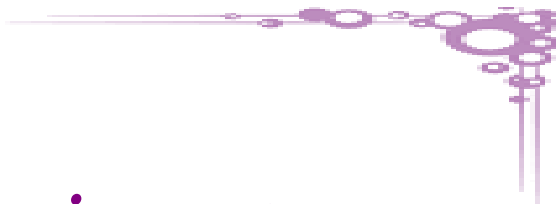
Que Dieu vous garde.

Ahmed Khatouti

Je pense à toi dans ces moments difficiles, toujours souriant, tu m'as appris de nombreuses vertus : courage, la persévérance, le pardon .Qu'Allah te guérisse et te soulage, qu'Il t'accorde patience et santé.

A tous Ceux et à toutes Celles que j'ai omis de citer :

Que ce travail soit le témoignage des bons moments que nous avons passé ensemble. J'espère pour vous une vie pleine de bonheur



Remerciements

A notre Maître et Directeur de Thèse

Monsieur Hassam Badreddine

Professeur de Dermatologie- Vénérologie

Hôpital Avicenne Rabat

*Je vous suis redevable à plus d'un titre : vous m'avez orientée,
encouragée et soutenue tout au long de ma recherche mais également
durant mon stage de 6e année dans le service de Dermatologie-A- dont vous
aviez la direction.*

*Vos qualités pédagogiques et professionnelles
sont connues et reconnues. L'art avec lequel vous transmettez
les connaissances et vos qualités humaines font de vous le maître auquel
veulent ressembler vos élèves que nous sommes.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de ma sincère
reconnaissance et de mon profond respect.*

À notre Maître et Président de Thèse

Mr Errihani Hassan

Professeur d'Oncologie Médicale

Institut Nationale d'Oncologie

*Très cher Maître, la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations
prouve votre générosité et votre modestie.*

*Veillez recevoir, très cher Professeur, l'expression
de mon profond respect et de ma grande estime.*

A notre Maître et Juge de thèse

Mr Jahid Ahmed

Professeur d'Anatomie Pathologique

Hôpital Avicenne Rabat

*Je vous remercie vivement pour avoir accepté de siéger
au sein du Jury de thèse et de prendre le temps de participer
aux travaux du Jury.*

*Veillez trouver ici, cher Professeur, le témoignage
de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.*

A notre Maître et Juge de Thèse

Mr Msrar Azlarab

Professeur d'Hématologie Biologique

Hôpital Avicenne Rabat

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites
en siégeant dans ce jury.*

*Votre compétence, votre disponibilité ainsi que vos grandes qualités humaines
et professionnelles ont toujours suscité en nous une grande estime.*

*Veillez trouver ici, cher Maître,
le témoignage de mon profond respect.*

Au Dr Majda Raiss,

Médecin spécialiste en Dermatologie –Vénérologie

*Je vous remercie pour l'accueil que vous m'avez réservé
au Centre de Santé El Wifaq. Votre expérience
du terrain m'a été profitable. J'ai beaucoup appris sur le plan pratique
durant mon stage et vous en suis reconnaissante.
Je saisis cette occasion pour vous exprimer toute ma gratitude.*

Au Dr Salma Salim

Médecin spécialiste en Dermatologie -Vénérologie

*Mes chaleureux remerciements pour votre soutien
et vos précieux conseils.
Tous mes vœux de bonheur à l'occasion de la naissance
de votre enfant. Qu'il vous comble de joie.*

A tout le Personnel du service

de Dermatologie CHU Avicenne Rabat

*Votre collaboration franche et sans limite m'a été d'un apport inestimable,
Merci pour tout, je vous serai toujours très reconnaissante.*

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	1
II. MATERIEL ET METHODES... ..	5
▪ Présentation des cas cliniques	7
III. RESULTATS	41
IV. DISCUSSION.....	63
1. Données épidémiologiques	64
2. Rappel histologique de la peau... ..	68
3. Classification.....	77
▪ Historique et évolution des concepts classification OMS/EORTC.....	77
▪ Classification actualisée de l'OMS 2008.....	83
4. Etiopathogénie des lymphomes cutanés B	86
▪ Physiopathologie.....	86
▪ Facteurs favorisants	90
5. Formes cliniques :	94
▪ LC B de la zone marginale	95
▪ LCP B centrofolliculaire	101
▪ LCP B diffus à grandes cellules:	106
- LCB à grandes cellules type jambe	106
- Granulomatose lymphomatoïde	108
▪ LCP B à grandes cellules type autres	114
- Intravasculaire	114
- A grandes cellules anaplasiques ou plasmoblastiques	120
- Riche en lymphocytes T et histiocytes.....	120
- A grandes cellules anaplasiques CD30+	120
▪ Lymphome du manteau.....	121
▪ Plasmocytome cutané primitif.....	123
6. Diagnostic positif	126
▪ Enquête anamnétique	126
▪ Clinique	127

▪ Paraclinique	127
- Histologie	127
- Immunohistochimie	129
- Cytométrie de Flux	130
- Biologie moléculaire.....	131
▪ Aspects histologiques, immunophénotypiques et moléculaires de chaque type de lymphomes cutanés B	134
7. Bilan d'extension.....	159
▪ Clinique.....	160
▪ Paraclinique.....	161
▪ Recommandations du GFELC pour chaque type de lymphome.....	167
8. Diagnostic différentiel.....	172
▪ Pseudolymphomes B cutanés	172
- Diagnostics positif et différentiel.....	173
- Etiologies	176
▪ Autres dermatoses.....	189
9. Traitement	198
▪ Moyens thérapeutiques	200
▪ Recommandations thérapeutiques du GFELC selon chaque type de lymphomes	210
▪ Recommandations thérapeutiques régionales du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine	214
10. Pronostic	216
11. Suivi.....	222
V. CONCLUSION	224
VI. RESUME	227
VII. ANNEXES	231
VIII. BIBLIOGRAPHIE.....	242

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP : Adénopathies.

BCL : B Cell Lymphoma.

BCR : Récepteur des cellules B.

BOM: Biopsie Ostéo-Médullaire

CHOP: Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisone

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

COP: Cyclophosphamide, Oncovin, Prédnisone.

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigènes.

CRP: Protéine Réactive C.

DFS : Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand.

EBV: Epstein Barr Virus

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

EPP: Electrophorèse des protéines plasmatiques

FISH: Fluorescence In Situ Hybridization.

FOGD: Fibroscopie oeso-gastro-duodénale.

GB: Globules blancs

GFELC: Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés

GL : Granulomatose lymphomatoïde

HB: Hémoglobine

HTLV-1: Human T-Lymphotropic Virus-1

Ig: Immunoglobuline.

INO: Institut National d'Oncologie

IRF 4: Interferon Regulation Factor 4

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

ISCL: International Society for Cutaneous Lymphoma

LBIV: Lymphome B intravasculaire cutané

LCB CF : Lymphomes Cutanés B Centrofolliculaire

LCB MI : Lymphomes cutanés B type Membre inférieur

LCB ZM : Lymphomes Cutanés B de la Zone Marginale

LCB: Lymphomes Cutanés B

LCP: Lymphomes Cutanés Primitifs

LCPB: Lymphomes Cutanés Primitifs B

LCPT : Lymphomes Cutanés Primitifs T

LCT: Lymphomes Cutanés T

LDH : Lactate déshydrogénase

LET : Lupus Erythémateux Tumidus.

LIV : Lymphome Intravasculaire

LMNH : Lymphomes Malins Non Hodgkinien

MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue

MF: Mycosis Fongoïde

MI: Membre Inférieur

MS : Membre supérieur

MUM: Multiple Myeloma

NCCN : National Comprehensive Cancer Network.

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PCP : Plasmocytome cutané primitif

PCR : Polymerase Chain Reaction

PET scan : Positron Emission Topography

PLQ : Plaquettes

RC : Rémission complète

R-CHOP : Rituximab, Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisone

R-CVP : Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone.

RP : Rémission partielle

SAM : Syndrome d'Activation Macrophagique

SNC : Système Nerveux Central.

TDM : Tomodensitométrie

VS: Vitesse de sédimentation.

WHO: World Health Organization.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Lymphome B de la zone marginale (collection du service de Dermatologie A Avicenne-Rabat-)	34
Figure 2: Nodule érythémateux siégeant au niveau de la joue gauche évoquant un LCB ZM (collection du service de Dermatologie A Avicenne-Rabat-).....	35
Figure 3: Lymphome B de la zone marginale (collection du service de Dermatologie A Avicenne-Rabat-).....	36
Figure 4: Lymphome B centrofolliculaire au niveau du dos (Collection du service Dermatologie A, Avicenne –Rabat-).....	37
Figure 5: Lymphome B à grandes cellules type membre inférieur au niveau du dos (collection du service de Dermatologie A-Avicenne- Rabat).....	38
Figure 6: Lymphome B à grandes cellules type jambe (Collection du service de Dermatologie A Avicenne-Rabat).....	39
Figure 7: Lymphome B à grandes cellules type Intravasculaire (Collection du service de Dermatologie A CHU Avicenne- Rabat).....	40
Figure 8: Coupe histologique de la peau.	74
Figure 9 : Coupe histologique montrant les différentes couches de l'épiderme.	75
Figure 10: Coupe histologique du derme.....	76
Figure 11 :	
A) Lymphome B cutané de la zone marginale chez un patient de 73 ans	98
B) Lymphome B cutané de la zone marginale localisé au niveau du nez.	99
C) Lymphome B cutané de la zone marginale localisé au niveau du dos (collection du service Dermatologie A, Avicenne –Rabat).	100

Figure 12 :

A) Lymphome cutané B centrofolliculaire chez un homme de 41 ans localisé au niveau du scalp.103

B) Lymphome B cutané centrofolliculaire localisé au niveau fronto-pariétal.104

Figure 13 : Lymphome B cutané centrofolliculaire chez un sujet de 55 ans (collection du service Dermatologie A, Avicenne –Rabat-).105

Figure 14: Lymphome B cutané à grandes cellules type MI.111

Figure 15 : Lymphome B cutané type Jambe survenant sur un site de brûlure.112

Figure 16 : Lymphome B cutané type Jambe survenant sur ulcère de jambe chez un homme de 97 ans.112

Figure 17: Spectre clinique des lésions cutanées dans la granulomatose lymphomatoïde.113

Figure 18 : Lymphome B cutané intravasculaire sur la cuisse gauche.118

Figure 19: LBIV chez une patiente de 79 ans au niveau du tronc et de l'abdomen.119

Figure 20: Lymphome du manteau à localisation cutanée122

Figure 21 : 1er cas de plasmocytome cutané primitif décrit au Brésil chez une femme de 87 ans.125

Figure 22 A et B: Aspect histologique du lymphome de la zone marginale.137

Figure 23 A et B Aspect histologique du LCB centrofolliculaire.141-142

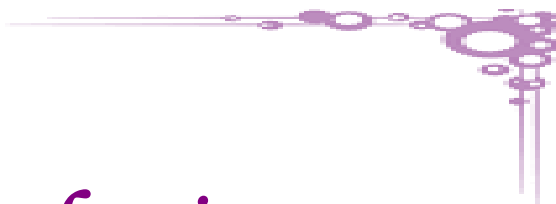
Figure 24 A et B: Aspects histologiques et immunohistochimiques du LCB à grandes cellules type MI.145-146

Figure 25 : Vaisseaux dilatés remplis de grandes cellules tumorales B, pouvant causer une occlusion du vaisseau dans le derme et l'hypoderme (LCB intravasculaire).149

Figure 26: Aspect histologique de la granulomatose lymphoïde.	152
Figure 27 : Aspect anatomopathologique du lymphome du manteau.	155
Figure 28 : Aspect anatomopathologique du plasmocytome cutané primitif.	156
Figure 29: Pseudolymphome cutané chez une femme de 75 ans localisé au niveau de la joue.	184
Figure 30 : Pseudolymphome cutané chez une femme de 75 ans localisé au niveau de la joue.	185
Figure 31 : Lymphocytome Borrélien localisé au niveau de l'oreille.	186
Figure 32 : Pseudolymphome cutané chez une femme de 48 ans localisé au niveau du 3ème orteil suite une piqûre d'insecte.	187
Figure 33: Pseudolymphome B cutané développé sur un tatouage chez un homme de 30 ans.	188
Figure 34 : Rhinophyma chez un patient avec un LCB primitif de la zone marginale. ..	193
Figure 35: Masse tumorale érythémateuse et infiltrative au niveau nasolabiale gauche et de la joue gauche, chez une femme de 65 ans évoquant un érysipèle.	194
Figure 36: Lésion érythémateuse infiltré au niveau du menton, chez une fille de 11 ans évoquant une Sarcoïdose.....	195
Figure 37 : Lupus timudus, chez un homme asiatique de 20 ans.....	196
Figure 38 : Dermatofibrosarcome de Darier Ferrand.	197

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Caractéristiques épidémiologiques de chaque type de LCB selon la littérature.	67
Tableau 2: Comparaison des classifications EORTC, Kiel et REAL, d'après Willemze et al.	80
Tableau 3: Lymphomes et hémopathies de présentation cutanée primitive selon la classification OMS-EORTC 2005, fréquence et survie estimée D'après Willemze et Massone.....	83
Tableau 4: Principaux lymphomes et hémopathies de présentation habituellement ou fréquemment cutanée primitive, extraits de la classification OMS 2008.....	84
Tableau 5: Aspect morphologique des infiltrats lymphocytaires pour le diagnostic de lymphome B cutané.	157
Tableau 6: Marqueurs d'intérêt et profils phénotypiques des LCB.	158
Tableau 7: Stadification EORTC/ISCL des lymphomes cutanés non MF/SS.	171
Tableau 8: Arguments en faveur d'un pseudo-lymphome ou d'un LCB.	183



Introduction

Les lymphomes cutanés regroupent un ensemble hétérogène de lymphomes B ou T correspondant tantôt à des entités spécifiquement cutanées primitives, tantôt à des lymphomes « systémiques » avec atteinte cutanée parfois révélatrice. Ils représentent la deuxième localisation la plus fréquente des lymphomes extra-ganglionnaires après les lymphomes digestifs. [1]

Les lymphomes cutanés primitifs (LCP) sont des proliférations clonales de lymphocytes matures d'origine B ou T, à point de départ cutané, sans atteinte extra-cutanée au moment du diagnostic. Ils constituent une entité très variée par leurs caractéristiques moléculaires, phénotypiques, cliniques, histologiques et pronostiques. Leurs diagnostics reposent sur une confrontation anatomo-clinique, parfois complétée par des études immunophénotypiques.

Les LCP sont divisés en trois grands groupes : les lymphomes cutanés T et NK, les lymphomes cutanés B, et la prolifération de précurseurs hématologiques.

Les lymphomes cutanés B comprennent quatre sous-types, ils doivent être reconnus pour faire l'objet de traitements adaptés, l'utilisation des classifications récentes a facilité leur identification, il s'agit des :

- Lymphomes cutanés B centrolliculaires à petites cellules de bon pronostic.
- Lymphomes cutanés B de la zone marginale à petites cellules de bon pronostic.
- Lymphomes cutanés B diffus à grandes cellules de pronostic intermédiaire.
- Lymphomes cutanés B diffus à grandes cellules, type autre (intravasculaire par ex .) de mauvais pronostic.

En Europe, les lymphomes cutanés B représentent 20 à 25% de tous les LCP [2], ils sont rares aux Etats-Unis, et encore plus rares en Afrique [3][4]. En effet, une faible notification des cas et des difficultés de diagnostic contribuent à expliquer cette rareté vu que la conjonction de données cliniques, histologiques, immunohistochimiques et

d'immuno-phénotypage est difficile à obtenir. Les causes de ces variations d'incidences entre les différents continents ne sont pas connues, et pourraient correspondre à des facteurs génétiques et /ou environnementaux encore mal identifiés.

En 2005, une classification commune de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) /European Organization for Research and Treatment Cancer (EORTC) a été proposée permettant une définition consensuelle des types de lymphomes cutanés qui restaient l'objet de controverses [5].

Ainsi, ces dernières années, des groupes de travail et de dialogues constructifs entre les spécialistes en dermatologie, anatomopathologie, hématologie et oncologie médicale se sont établis pour définir le spectre morphologique et clinique de chaque entité, et faciliter leur prise en charge ce qui a conduit à adopter une nouvelle classification: la classification de l'OMS en 2008 qui tient compte des particularités anatomocliniques, évolutives et pronostiques des lymphomes cutanés primitifs.

La compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la physiopathologie de ces lymphomes grâce à l'application des techniques de séquençage en profondeur devrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblées dans un futur proche, et donc révolutionner le pronostic.

L'intérêt de notre étude est double :

- D'une part, elle contribuera à initier l'élaboration d'un registre des lymphomes B cutanés primitifs dans la mesure où, au Maroc, il n'existe pas de tel registre permettant d'évaluer avec précision leur taux de prévalence et d'incidence réelle.
- D'autre part, elle permettrait une meilleure prise en charge et un suivi amélioré du patient.

Les objectifs de notre étude sont de :

- Souligner les particularités sémiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques des lymphomes B cutanés ;
- Rapporter l'expérience du service de Dermatologie A du CHU IBN SINA de Rabat ;
- Mener une réflexion critique, à travers nos cas, en comparant nos résultats aux principales séries de la littérature.
- Evaluer nos prises en charge diagnostiques et thérapeutiques par rapport aux recommandations actuelles dans la perspective de les améliorer.

Le résultat de ce travail bien que non représentatif à l'échelle nationale permettraient d'élaborer un profil épidémiologique de ces tumeurs, de soulever la difficulté de prise en charge et de suivi.



Matériels et Méthodes

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 06 ans (Janvier 2010 à Décembre 2016) réalisée au service de Dermatologie A du CHU IBN SINA de RABAT, dans laquelle ont été repertoriés 08 cas de lymphomes cutanés B primitifs.

Pour l'élaboration de ce travail nous nous sommes basés sur :

- Les registres du service de Dermatologie Vénérologie A
- Les dossiers cliniques d'hospitalisations des malades.
- Les registres du service d'oncologie médicale à l'INO.
- Les dossiers du service d'oncologie médicale .

Les critères d'inclusions nécessaires pour retenir les patients étaient les suivants :

- Patients présentant une ou plusieurs lésions cutanées révélatrices et évocatrices d'un LCB et motivant la consultation ;
- Le diagnostic histologique et immunohistochimique de lymphome B cutané ;
- Un bilan d'extension comportant un examen des aires ganglionnaires, radiographie pulmonaire, échographie des aires ganglionnaires , TDM TAP et une BOM ;
- Localisation strictement cutanée au moment du diagnostic.
- Certains patients inclus étaient suivis de la date du diagnostic jusqu'à la date de la dernière nouvelle (dernière consultation ou décès). Et d'autres dont le diagnostic de LCB a uniquement été posé.

Les critères d'exclusions sont :

Nous avons exclu de notre étude les lymphomes cutanés B secondaires.

PRESENTATION DES CAS CLINIQUES

NB : voir tableau résumant les différentes observations (annexe I).

OBSERVATION N°1

Identité

Il s'agit de Mme **B. M**, âgée de 58 ans, mariée, mère de 5 enfants, habitant Rabat, femme au foyer, affiliée à la CNSS.

Motif d'hospitalisation

Bilan d'extension d'un lymphome B cutané de la zone marginale.

Antécédents

Suivie pour insuffisance veineuse chronique sous bas de contention.

Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie remonte à 11 ans par l'installation de lésions papulonodulaires en plaques siégeant au niveau du dos, légèrement prurigineuses vue par divers médecins généralistes et mise sous traitement symptomatique (antihistaminiques et émollients) sans amélioration, avec apparition de lésions similaires au niveau de la racine de la cuisse gauche et de la joue gauche ce qui a motivé la patiente à consulter dans notre formation où elle a bénéficié d'une biopsie cutanée en faveur d'un « **lymphome B cutané de la zone marginale** » d'où son hospitalisation pour prise en charge.

Examen général

- Poids= 79kg pour une taille de 1m63.
- Bon état hémodynamique, eupnéique au repos.
- Conjonctives normo colorées

Examen clinique

Examen cutanéomuqueux

- **Peau** : lésions papulonodulaires érythémateuses au niveau du dos, de la racine de la cuisse gauche et de la joue gauche en plaques avec quelques lésions de grattage.
- **Muqueuses et phanères** : RAS

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Examens paracliniques

Bilan biologique

NFS : HB= 13,9 g/dl
GB= 8930/mm³
PQ= 331.000/mm³

Bilan inflammatoire : VS= 20mm, CRP= négative

Marqueurs de la masse tumorale : (LDH, B2microglobuline, Acide urique):
normaux

Bilan histologique

Une deuxième biopsie cutanée a été effectuée, en faveur d'un : « **Lymphome B cutané de la zone marginale** ».

Bilan d'extension

Radiographie thoracique : sans anomalies

Echographie des aires ganglionnaires : ADP inguinales et axillaires infracentimétriques d'allure inflammatoires.

TDM TAP : absence de localisations secondaires.

BOM : absence d'infiltration lymphomateuse.

Traitement

Patiente a été transféré à l'INO le **19/01/15** où elle a bénéficié d'une polychimiothérapie :

MiniCHOP (cyclophosphamide-adriamycine-vincristine-prednisone).

Evolution

- **20/05/2015 au 02/09/15:** bonne évolution, avec disparition des lésions au niveau du dos, avec cependant une persistance de la lésion au niveau de la joue gauche.
- **13/01/16 :** patiente a été réhospitalisée pour apparition de nouvelles lésions au niveau de la joue gauche, mise sous monochimiothérapie à base de Chlorambucil 6cp/j x 5j par mois et sous corticoïdes à raison de 40 mg/j.

OBSERVATION N°2

Identité

Il s'agit de Mr **D.H**, âgé de 69 ans, marié, père de 02 enfants, originaire et habitant Khouribga, sans profession, non mutualiste.

Motif d'hospitalisation

Mise au point diagnostique et thérapeutique d'un lymphome B indolent.

Antécédents

Personnels

- Appedicectomie en 1974.
- Opéré pour goître multihétéronodulaire colloïde en 2007 (thyroïdectomie totale avec à l'étude anatomopathologique : absence de signes de malignité).
- Tabagisme chronique à raison de 49 paquets/années.
- Ethylisme sevré en 2003.

Familiaux

Syndrome coronarien chez les frères et les neveux.

Histoire de la maladie

Ancien patient du service, ayant été hospitalisé en 2003, pour nodules du visage et du tronc dont la biopsie était en faveur d'un LCB zone marginale (CD20 +, Bcl2+,CD30-, anti CD3+) , il a été adressé en hématologie au CHU IBN ROCHD de Casablanca où il a reçu un traitement à base de COP, avec bonne évolution (disparition de la quasi-totalité des nodules cutanés) jusqu'à 2008 où il a été perdu de vue .

En 2011, le patient consulte pour persistance d'un nodule sous cutané de la cuisse droite et de douleurs au niveau des membres inférieurs à type de fourmillements sans autres signes associés.

Examen général trouve un patient normotendu, eupnéique au repos, apyrétique.

Examen clinique

Examen cutanéomuqueux

▪ **Peau :**

- Une lésion maculeuse infiltrée de la joue gauche évoquant une anéodermie.
- Un nodule profond mobile par rapport au plan superficiel et adhérent au plan profond de 3cm environ de diamètre indolore, siégeant au niveau de la face latérale de la cuisse droite
- Une kératose séborrhéique géante, siégeant au niveau de la face postérieure de l'épaule droite
- Un lipome de l'épaule gauche, ovalaire de consistance molle, faisant 7 cm.

▪ **Muqueuses :**

- Buccale : mauvais état bucco-dentaire
- Génitale : présence d'un processus hémorroïdaire externe

▪ **Phanères :**

- Aspect bombé des ongles
- Cuir chevelu : RAS

Examen des aires ganglionnaires

Présence de deux ADP de la chaîne spirale droite, l'une de 0,5 cm et l'autre de 0,7cm environ de grand axe, mobiles indolores et non inflammatoires.

Examen neurologique

Marche normale.

Au niveau du membre supérieur: la sensibilité et la motricité sont conservées.

L'examen des deux membres inférieurs trouve une anesthésie en chaussette superficielle et profonde sans déficit moteur.

Examens paracliniques

Bilan biologique

NFS : HB= 15,6 g/dl

GB= 9900/mm³

PQ= 205.000/mm³

Ionogramme, bilan hépatique et rénal: normaux

Bilan inflammatoire : VS= 4mm

CRP= 4mg /l

EPP= normale

Marqueurs de la masse tumorale :

LDH =276 UI/L (125-243) élevée, **Acide urique** =37 mg/l (normal)

Bilan d'extension

Radiographie thoracique trouve :

- ✓ Poumon longiligne
- ✓ Petite surélévation de la partie interne de la coupole diaphragmatique droite
- ✓ Rectitude de l'arc moyen gauche faisant évoquer une HTAP ou un poumon cardiaque.

Echographie abdominopelvienne trouve une stéatose hépatique.

TDM TAP : les surrénales sont augmentées de taille, hypodenses probablement en faveur d'une infiltration lymphomateuse.

BOM : moelle de richesse normale, absence de signes de malignité.

Traitement

- Biopsie exérèse du nodule sous cutané de la cuisse droite et de l'épaule gauche dont étude anatomopathologique était en faveur d'un lipome, dans les deux cas.
- Adressé au CHU de Casablanca (mis sous COP).

Evolution

2003-2008 : bonne évolution sous COP, disparition de la quasi-totalité des nodules, et persistance du nodule de la cuisse droite.

2008-2011 : perdu de vue.

2011 : biopsie exérèse du nodule de la cuisse droite puis adressé au CHU de Casablanca où il a bénéficié d'une COP.

2011-2016 : perdu de vue

2016 : devant l'aggravation du nodule de la joue gauche (anétodermie), un rendez-vous de biopsie cutanée a été donné.

OBSERVATION N°3

Identité

Il s'agit de Mme **H.M**, âgée de 46 ans habitant Rabat, commerçante, mère de trois enfants, affiliée à la CNSS.

Motif d'hospitalisation

Patiente admise le 18/12/2014 pour bilan d'extension d'un lymphome B cutané centrofolliculaire.

Antécédents

Opérée pour des varices des membres inférieurs en 2003

Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie remonte à 06 ans par l'installation de lésions papulo-nodulaires siégeant au niveau du dos, sans autres signes associés avec une conservation de l'état général.

L'évolution a été marquée par l'apparition de nouvelles lésions identiques aux précédentes et devenues douloureuses, ce qui a motivé la patiente à consulter dans notre formation, une biopsie cutanée a été réalisée objectivant un « lymphome cutané B centrofolliculaire ».

Examen général trouve une patiente avec un bon état hémodynamique et respiratoire, un IMC à 22,6 kg/m².

Examen clinique

Examen cutanéomuqueux

- **Peau :**
 - Plaques érythémateuses infiltrées au niveau du dos

- Multiples nodules <1cm de diamètres, de couleurs rouges, peu violacés dans la partie supérieure du dos
- Télangiectasies au niveau du visage
- **Muqueuses** : RAS (pas d'ulcération, ni d'érosion).
- **Phanères** : RAS

Le reste de l'examen notamment : ganglionnaire, abdominal, et neurologique était sans particularité.

Examens paracliniques

Bilan biologique

NFS : HB= 13,3 g/dl
 GB= 6300/mm³
 PQ= 239.000/mm³

Bilan inflammatoire : VS= 30mm la 1^{ère} H

CRP= 6mg/l

EPP= normale

Marqueurs de la masse tumorale :

- LDH normale à 184UI/L
- B2 microglobuline= 2mg/l (normale)

Sérologie Borréliose : négative

Bilan histologique

Histologie :

- Présence d'un processus prolifératif fait de cellules lymphoïdes clivées, centriolées.
- Quelques cellules de grandes tailles ovoïdes, lobulés avec un renforcement périannexiel et périvasculaire.

Immunohistochimie :

Forte expression de CD 20, Bcl2, et de Bcl 6

- **Lymphome B cutané centrofolliculaire.**

Bilan d'extension

Radiographie thoracique : sans anomalies

Echographie des aires ganglionnaires : ADP inguinales bilatérales

BOM : absence d'infiltration lymphomateuse.

TDM TAP : petits ganglions inguinaux bilatéraux, le plus grand mesure 7mm à droite, 10mm à gauche à petit axe.

PET SCAN objectivant :

- Une ADP latérotrachéale hypermétabolique suspecte de malignité.
- Des processus lésionnels cutanés hypermétaboliques multiples du haut du dos.

Traitement

Polychimiothérapie : protocole CHOP

Suivi ultérieur

Patiente perdue de vue.

OBSERVATION N°4

Identité

Il s'agit de Mr **F.M**, âgé de 56 ans, marié, père de 5 enfants, originaire de Ouazzane, exerçant la profession de Maçon, payant.

Motif d'hospitalisation

Bilan d'extension d'un lymphome B cutané à grandes cellules au niveau du dos.

Antécédents

HTA sous Inhibiteur calcique, 5mg : 1 gél/j depuis 5ans.

Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie remonte à 3 ans par l'installation d'une lésion papuleuse au niveau du dos, prurigineuse augmentant progressivement de taille

20 jours après, le patient rapporte une douleur dorsale d'allure inflammatoire ce qui l'a motivé à consulter chez un médecin généraliste mis sous AINS sans amélioration.

Il consulte alors dans notre formation où une biopsie cutanée a été faite en faveur d'un « lymphome cutané B à grande cellules type jambe » d'où son hospitalisation pour prise en charge.

Examen à l'admission

Trouve un patient avec un bon état hémodynamique, un IMC à 18 kg/m².

Examen clinique

Examen cutanéomuqueux

- **Peau** : multiples lésions papulonodulaires érythémato-violacées confluentes en plaques siégeant au niveau du haut du dos, douloureuses à la palpation, prurigineuses.
- **Muqueuses** : RAS (pas d'ulcération, ni d'érosion).
- **Phanères** : pachyonychie au niveau des orteils.

Examens des aires ganglionnaires

ADP axillaires bilatérales infra-centimétriques.

ADP sous maxillaire (dte) infra-centimétrique.

Examens paracliniques

Bilan biologique

NFS : HB= 15,9 g/dl
GB : 9900 /mm³
PQ= 365.000/mm³

Bilan inflammatoire : VS= 217mm/h

CRP= 262 mg/l

EPP= Syndrome inflammatoire important avec
hypoalbuminémie

Ferritinémie = 17609 ng/ml (norme : 12-300ng/ml)

Marqueurs de la masse tumorale :

B2microglobuline, acide urique = normal

LDH =867 UI/L élevée (190-430 norme)

Bilan histologique

- Prolifération tumorale maligne d'allure lymphomateuse constituée de plages diffuses de cellules monotones de grande taille, sans envahissement de l'hypoderme.
- Présence de follicules lymphoïdes T réactionnels.

Complément IHC :

Ces cellules expriment **CD20** et **Bcl2** mais n'expriment pas le **CD10**, le **CD30**.

Le **CD3** marque la population lymphoïde T réactionnelle.

Bilan d'extension

Radiographie thoracique : sans anomalies.

BOM : infiltration lymphocytaire de type B à grandes cellules.

TDM TAP : atteinte lymphomateuse diffuse (Rein / Foie / Os).

Traitement

Polychimiothérapie R-CHOP.

Suivi ultérieur

Patient perdu de vue.

OBSERVATION N°5

Identité

Il s'agit de Mr **K.H**, âgé de 57 ans, marié et père de 3 enfants, originaire et habitant Salé, enseignant d'écologie à l'Ecole Royale Forestière, Mutualiste (CNOPS)

Motif d'hospitalisation

Bilan d'extension d'un lymphome cutané B à grandes cellules, type autres.

Antécédents

- HTA et dyslipidémie sous régime et traitement symptomatique.
- Cardiopathie ischémique traitée par angioplastie, sous traitement symptomatique.
- Tabagisme chronique (1 paquet/jr) sevré il y a 30 ans.
- Notion d'alcoolisme occasionnel sevré il y a 30 ans.

Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie remonte à 30 ans par l'installation de lésions érythémateuses asymptomatiques sur la face externe de la cuisse droite s'étendent localement depuis 1 an, sans signes d'appels extra cutanés. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

Face à cette symptomatologie le patient consulte chez un dermatologue au privé et a bénéficié d'un traitement local, sans amélioration. Il consulte alors dans notre formation: où une biopsie cutanée a été réalisée dont l'histologie et IHC étaient en faveur d'un lymphome cutané B à grandes cellules, type autres

Examen général trouve un bon état hémodynamique, IMC à 18 kg/m² ;

Examen clinique

Examen cutanéomuqueux

▪ **Peau :**

Plusieurs papules et plaques érythémateuses de consistance ferme avec une base légèrement infiltrée situées sur le pli inguinal droit et débordant sur la face antérieure de la cuisse droite ainsi que sur la face externe de la cuisse et de la fesse homolatérales, sans ulcérations ni nécrose ni signes de surinfection.

▪ **Muqueuses et phanères : RAS**

Examens des aires ganglionnaires

- Une adénopathie inguinale faisant 1 cm de grand axe, ferme, indolore, mobile par rapport aux deux plans (superficiel, profond).

Examens paracliniques

Bilan biologique

NFS : HB= 14,9 g/dl

GB : 9500 /mm³ (PNN=3960 /mm³ et Lymphocytes à 3810/mm³)

PQ= 273.000/mm³

Bilan inflammatoire : VS= 5mm/H, la 1^{ère} H

EPP= normale

Marqueurs de la masse tumorale :

B2microglobuline= 2 mg/l , Acide urique = 69mg /l (norme : 30-50mg/l)

LDH =162 UI/L (190-430 norme)

Bilan histologique

Relecture de la biopsie cutanée : confirmation du lymphome cutané B à grandes cellules, type autres.

Complément IHC : forte expression de **CD20**, faible de **CD10** et de **MUM1**, pas d'expression de **CD3**, ni de **CD30**, ni de **Bcl2**

Bilan d'extension

Radiographie thoracique : sans anomalies

Échographie des aires ganglionnaires: normale

TDM TAP : normale, sauf

- Au niveau thoracique : présence de micronodules pulmonaires évoquant une broncho-alvéolite du tabagique.
- Au niveau abdominal : présence de trois kystes rénaux droits corticaux simples.

BOM : absence d'infiltration lymphomateuse ;

Traitement

- Polychimiothérapie type R-CHOP (rituximab+cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) (selon le service d'Hématologie de Rabat du CHU IBN SINA).
 - Avis de Pr. MARTINE BAGOT: Radiothérapie soit le rituximab seul.
- Patient a été mis sous rituximab seul.

OBSERVATION N°6

Identité

Il s'agit de Mr **K. M**, âgé de 46 ans, célibataire, originaire et habitant Taounat, menuisier, non mutualiste.

Motif d'hospitalisation

Patient hospitalisé le 15/03/2011 pour bilan d'extension d'un lymphome cutané B type jambe.

Antécédents

- Tabagisme chronique à raison de 10 paquets/années sevré il y a 03 mois.
- Notion d'éthylisme occasionnel sevré il y a 03 mois

Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie remonte à 06 mois par l'apparition d'un nodule sous cutané au niveau du cuir chevelu d'environ 1 cm de diamètre, augmentant rapidement de volume pour atteindre 5 cm, indolore et de couleur érythémateuse. Le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement de 12 kg en 02 mois et d'asthénie, ce qui a motivé le patient à consulter dans notre formation où une biopsie cutanée a été réalisée, dont le résultat était en faveur d'un lymphome cutané B agressif à grandes cellules, d'où son hospitalisation pour bilan d'extension.

Examen général :

Patient normotendu, eupnéique au repos, IMC à 23,5 kg/m²

Examen clinique

Examen cutané-muqueux

▪ **Peau :**

Deux lésions nodulaires juxtaposées siégeant au niveau du cuir chevelu (dont la plus grande mesure 4 cm de diamètre à grand axe), fixes par rapport au plan superficiel et profond de couleurs érythémateuses surmontées par endroits par des squames adhérents.

▪ **Muqueuses:** RAS

▪ **Phanères :**

- **Cuir chevelu :** alopecie androgéno-génétique.

- **Ongles :** RAS

Examens des aires ganglionnaires

Aires ganglionnaires sont libres

Examen de la thyroïde

Thyroïde augmentée de volume de façon hétérogène intéressant les deux lobes de la thyroïde.

Examens paracliniques

Bilan biologique :

NFS : HB= 15,3 g/dl

GB : 10 .500 /mm³

PQ= 157.000/mm³

Bilan inflammatoire :

- VS= 3mm/H , la 1^{ère} H
- CRP= 6,7 mg/l
- EPP= sub normale (albumine = 40,1 g/dl, protides totaux= 60 g /l)

Bilan thyroïdien : TSH us= 0,3µui/ml T 3= 3,51 pg/ml T4= 1,02 ng/dl

➔ Euthyroïdie

Marqueurs de la masse tumorale : (normaux)

- B2microglobuline= 2 mg/l
- acide urique = 34mg/l
- LDH = 200UI /L
- PSA = 0,54 ng/ml

Bilan histologique

L'examen histologique montre :

- Un infiltrat fait de tissu lymphoïde dense constitué d'éléments de taille moyenne, aux noyaux hyper chromatiques.
- Présence de quelques plasmocytes.
- Pas d'épidermotropisme.

Immunohistochimie:

- Forte expression du CD20, Bcl2
- Pas d'expression de CD3, ni de CD30.

Bilan d'extension

- **Radiographie thoracique :** sans anomalies

- **Échographie des aires ganglionnaires:** absence d'adénopathies au niveau cervical, axillaire, inguinal.
- **Echographie thyroïdienne :** Glande thyroïde augmentée de taille de façon hétérogène par la présence de micronodules ➔ Aspect en faveur d'un goitre multihétéronodulaire.
- **TDM TAP :**
 - Nodule partiellement calcifié lobaire inférieur gauche,
 - Micronodule calcifié lobaire supérieur droit,
 - Ganglion à centre graisseux axillaire gauche,
 - Ganglion ovalaire axillaire droit mesurant 1,2 mm,
 - Microganglion latéro aortique
- **TDM cérébrale :** Infiltration des parties molles sous giales pariéto-occipitales se rehaussant après injection de produit de contraste mesurant 11x55x53 mm, arrivant au contact de la corticale sans lyse nettement visible.
- **BOM :** normale

Traitement

Mis sous polychimiothérapie : protocole R-CHOP : rituximab associé aux (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone)

Suivi ultérieur

Patient perdu de vue.

OBSERVATION N°7

Identité

Il s'agit de **Mr Z.R**, âgé de 41 ans, marié, père de 3 enfants, habitant Rabat, originaire de SAFI, fonctionnaire, mutualiste.

Motif d'hospitalisation

Bilan d'extension de plusieurs masses tumorales au niveau du dos dont la biopsie a révélé un lymphome B cutané type membre inférieur.

Antécédents

Toxiques : Tabagisme chronique à raison de 20 PA sevré il y a 3ans.

Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie remonte à 03 ans par l'installation d'un nodule au niveau du dos indolore non prurigineux augmentant progressivement de taille. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

5 mois plus tard, il consulte chez un médecin généraliste et bénéficie d'un traitement antibiotique et d'un traitement local sans amélioration,

L'évolution a été marquée par l'apparition d'autres lésions similaires, ce qui l'a motivé de consulter dans notre formation où une biopsie a été faite, dont le résultat était en faveur d'un lymphome B à grandes cellules CD20+ d'où son hospitalisation pour un bilan d'extension.

L'examen général trouve:

Un patient avec un bon état hémodynamique et respiratoire, des conjonctives normo colorées.

Examen clinique

Examen cutanéomuqueux

- **Peau :**
 - Présence de 03 nodules sous cutanés indolores, mobiles par rapport au plan profond, de 01cm de diamètre au niveau de la région sous scapulaire gauche.
 - Au niveau du dos : présence de tumeurs de tailles différentes avec un grand axe 03 de cm, de surface mamelonnée, érythémateuses violines fixes par rapport au plan superficiel, mobiles par rapport au plan profond
- **Muqueuses et phanères :** RAS

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

Examens paracliniques

Bilan biologique

NFS: HB= 16,7g/l

Plq: 212000 /mm³

GB: 8350/mm³

Bilan inflammatoire : CRP= 6mg/l VS= 2mm la 1^{ère} heure

Ionogramme sanguin: Normal

Les marqueurs tumoraux de la masse:

LDH (263UI/l), **B2microglobuline** (2 mg/l), **Ac.urique**(76mg/l) ➔ normaux

Bilan histologique

Biopsie cutanée : Prolifération tumorale faite de cellules lymphoïdes intéressant le derme et descendant jusqu'au plan profond de ce dernier, sans épidermotropisme.

IHC : Les cellules tumorales sont CD20+, CD3-, CD5-, CD 30-. Elles expriment le CD 10 et fortement le Bcl2.

➔ Lymphome B cutané à grandes cellules type membre inférieur.

Bilans d'extension

- **Radiographie thoracique :** sans anomalies
- **Echographies des aires ganglionnaires:**
- Présence d'ADPs axillaires et inguinales infra centimétriques
- **BOM:** Pas d'infiltrat médullaire.
- **TDM TAP:** Présence de plusieurs nodules parenchymateux au niveau thoracique non suspects Présence d'une ADP latéro-aortique et coelio-mésenterique (8mm) ainsi que des ADP inguinales

Traitement

Patient candidat à une polychimiothérapie associé au Rituximab R-CHOP : 8 cures espacées de 21 jours.

Suivi ultérieur

Patient perdu de vue.

OBSERVATION N°8

Identité

Il s'agit de **Mr B.L**, âgé de 65 ans, célibataire, originaire et habitant Témara au centre d'accueil social de Aîn Atiq.

Motif d'hospitalisation

Patient hospitalisé pour prise en charge d'un lymphœdème du membre inférieur droit.

Les antécédents et le début de la symptomatologie ainsi que son évolution sont difficiles à préciser vu les propos imprécis avancés par le patient.

L'Examen à l'admission trouve :

- Un patient avec un bon état hémodynamique, eupéique au repos, apyrétique.

Examen clinique

Examen cutanéomuqueux

- ✓ Lymphœdème du membre inférieur droit s'étendant du pli de l'aîne jusqu'au pied droit (avec œdème scrotal), indolore, ne prenant pas le godet, effaçant les reliefs osseux de la cheville, avec un comblement des espaces rétromalléolaires donnant un aspect de « jambe en poteau ».
- ✓ Signe de Stemmer: positif.
- ✓ Présence d'une masse tumorale en regard de l'aîne droite, avec deux ulcérations à fond fibrineux, d'environ 2 cm de diamètre.
- ✓ Pachydermie importante de tous les téguments du membre inférieur droit.
- ✓ Intertrigo interorteils dans tous les espaces inter orteils.

Examen des aires ganglionnaires trouve des polyadénopathies :

- ✓ Jugulocarotidiennes : 2 à droites, 3 à gauches.
- ✓ Inguinales et axillaires bilatérales, dont la plus grande mesure 3cm de diamètre, indolores.

Conclusion

Patient âgé de 65 ans, hospitalisé pour prise en charge d'un lymphœdème du membre inférieur droit au stade d'éléphantiasis, associé à une tumeur inguinale droite et des poly ADP (jugulo- carotidiennes, axillaires et inguinales).

Diagnostics à évoquer

- ✓ Angiosarcome T sur lymphœdème.
- ✓ Lymphogiosarcome
- ✓ Lymphome cutané B ou T.
- ✓ Lymphœdème acquis secondaire d'origine infectieuse: Erysipèle, Filariose lymphatique
- ✓ Lymphœdème congénital primaire.

Examens paracliniques

Bilan biologique

NFS: **HB= 8,6g/dl**
PLQ =236 .000 /mm³
GB= 7190/mm³

Ionogramme sanguin: normal

Bilan inflammatoire

VS= 130mm la 1^{ère} H.

CRP = 41,80 mg/l.

EPP= Sd inflammatoire (hypoprotidémie, et hypoalbuminémie à 25, 7 g/l)

Ferritine = 170 ng/ml (15- 300)

Marqueurs tumoraux:

LDH= 312 UI/L élevée (125 - 243) ;

B2microglobuline= 10 mg/l élevée (0,97 - 2 ,64).

Bilan histologique

Aspect et profil immunohistochimique en faveur d'un LNH cutané B diffus à grandes cellules B de type jambe.

Bilan d'extension

Radiographie thoracique : sans anomalies.

Echodoppler du membre inférieur droit :

- Grosse masse inguinale droite suspecte, avec ADP inguinales, extension dans les bourses, sans envahissement vasculaire.
- Axes artériels et veineux perméables.

Echographies des aires ganglionnaires : ADP cervicales et axillaires bilatérales

TDM TAP: Aspect en faveur d'une atteinte lymphomateuse sous diaphragmatique.

Biopsie ganglionnaire (ADP axillaire):

Histologiquement : Le parenchyme ganglionnaire est infiltré par une prolifération tumorale lymphoïde d'architecture diffuse, elle est faite de cellules de taille moyenne, hyper chromatiques, à noyau augmenté de taille incurvé.

IHC : Les cellules tumorales expriment fortement le **CD20**, l'**Ac anti CD3** marque les lymphocytes T réactionnels.

➔ **Lymphome B cutané diffus à grandes cellules.**

BOM: infiltration médullaire par un processus lymphomateux à grandes cellules de phénotype B.

Diagnostic retenu

- Lymphome B diffus à grandes cellules avec localisations secondaires.
- Lymphome B cutané secondaire (stade IV de la classification d'Ann Arbor) sur lymphoedème du membre inférieur droit.

Traitement

Patient adressé à l'INO pour R-CHOP.

Suivi ultérieur

Décès du malade 2 mois plus tard.



Figure 1: Lymphome B de la zone marginale : lésions papulonodulaires au niveau du dos (obs 1 : collection du service de Dermatologie A -Avicenne-Rabat-)



Figure 2 : Nodule érythémateux siégeant au niveau de la joue gauche, évoquant un LCB de la zone marginale (obs1 : collection du service de Dermatologie A -Avicenne-Rabat-)



Figure 3: Lymphome B de la zone marginale : lésion maculeuse infiltrée
(obs2 : collection du service de Dermatologie A Avicenne-Rabat-).



Figure 4: Lymphome B centrofolliculaire au niveau du dos
(obs3: collection du service Dermatologie A, Avicenne –Rabat-).

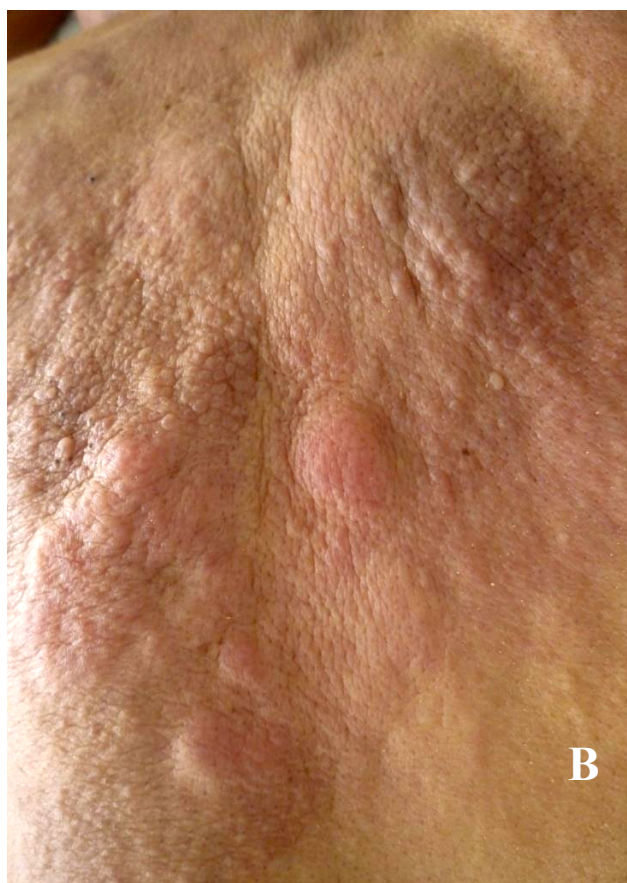


Figure 5 A et B: Lymphome B à grandes cellules type MI: lésions papulonodulaires érythémato-violacées confluentes en plaques siégeant au niveau du haut du dos (obs 4 : collection du service de Dermatologie A -Avicenne-Rabat-).

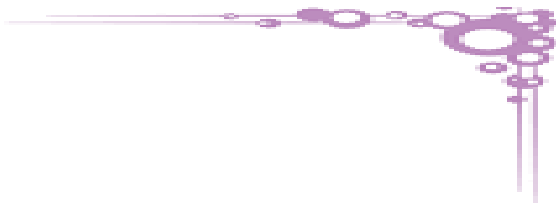


Figure 6: Lymphome B à grandes cellules type jambe: tumeurs de tailles variables, de surface mamelonnées, érythémateuses (obs 7 : Collection du service de Dermatologie A Avicenne-Rabat-).



Figure 7 A ; B : Lymphome B à grandes cellules type Intravasculaire: multiples papules érythémateuses à base légèrement infiltrée situées sur le pli inguinal droit et sur la face antéro-externe de la cuisse droite

**Figure C : Aspect dermatoscopique
(obs 5 : Collection du service de Dermatologie A - Avicenne- Rabat-).**



Résultats

I/ DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1-Prévalence

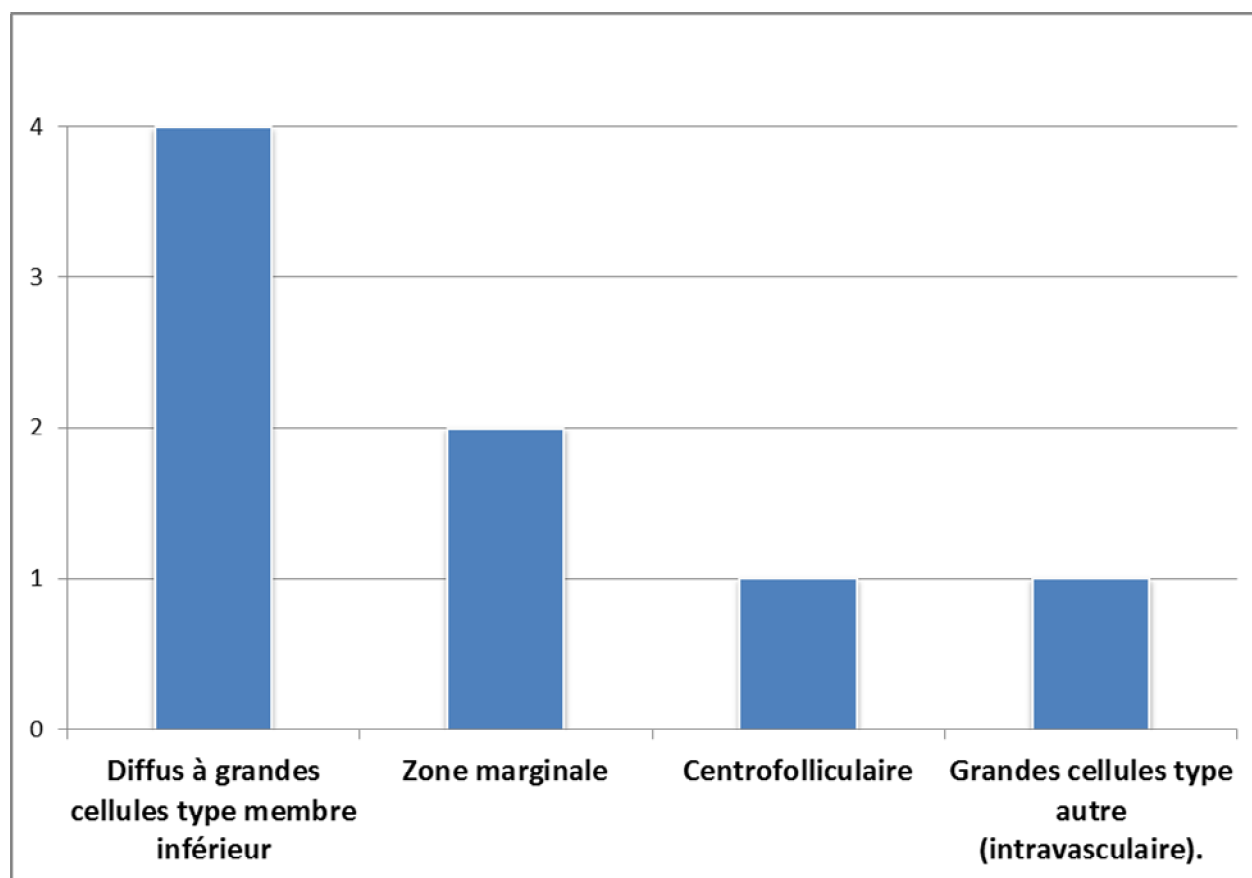
Notre étude a colligé 8 cas de LCB primitifs dont :

4 cas de LCB diffus à grandes cellules type membre inférieur.

2 cas de LCB de la zone marginale.

1 cas de LCB centrofolliculaire.

1 cas de LCB à grandes cellules type autre (intravasculaire).

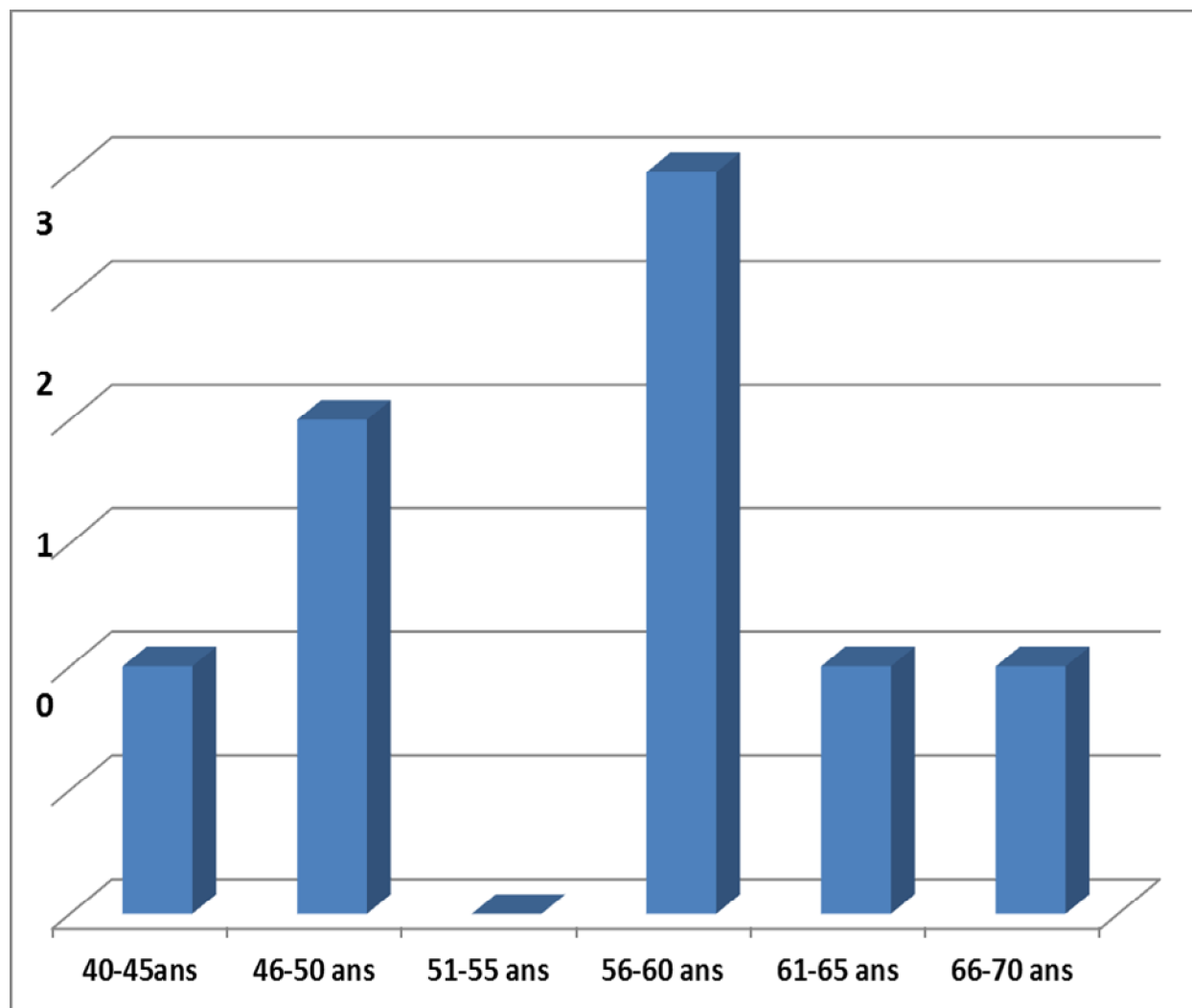


Graphique montrant la répartition des différents types de LCB.

2-Age

La moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 56 ans avec des âges extrêmes allant de 41 ans à 69 ans.

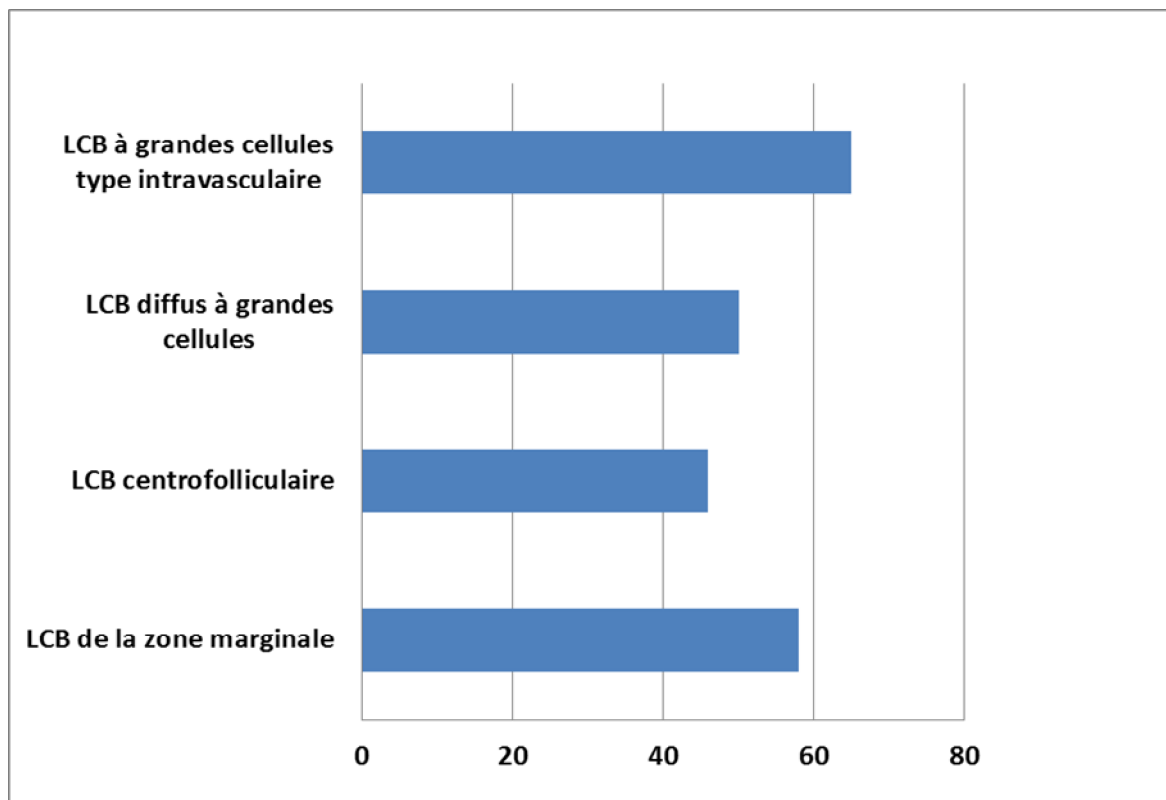
La moyenne d'âge chez les hommes était de 56 ans tandis que chez les femmes, elle était de 52 ans.



Graphique montrant le nombre de cas de LCB par tranche d'âge.

Les moyennes d'âge en fonction de chaque type anatomo-clinique:

Type de LCB	Age moyen	Ages extrêmes
LCB de la zone marginale	58 ans	-
LCB centrofolliculaire	46 ans	-
LCB diffus à grandes cellules	50 ans	41 ans – 57 ans
LCB à grandes cellules type intravasculaire	65 ans	-

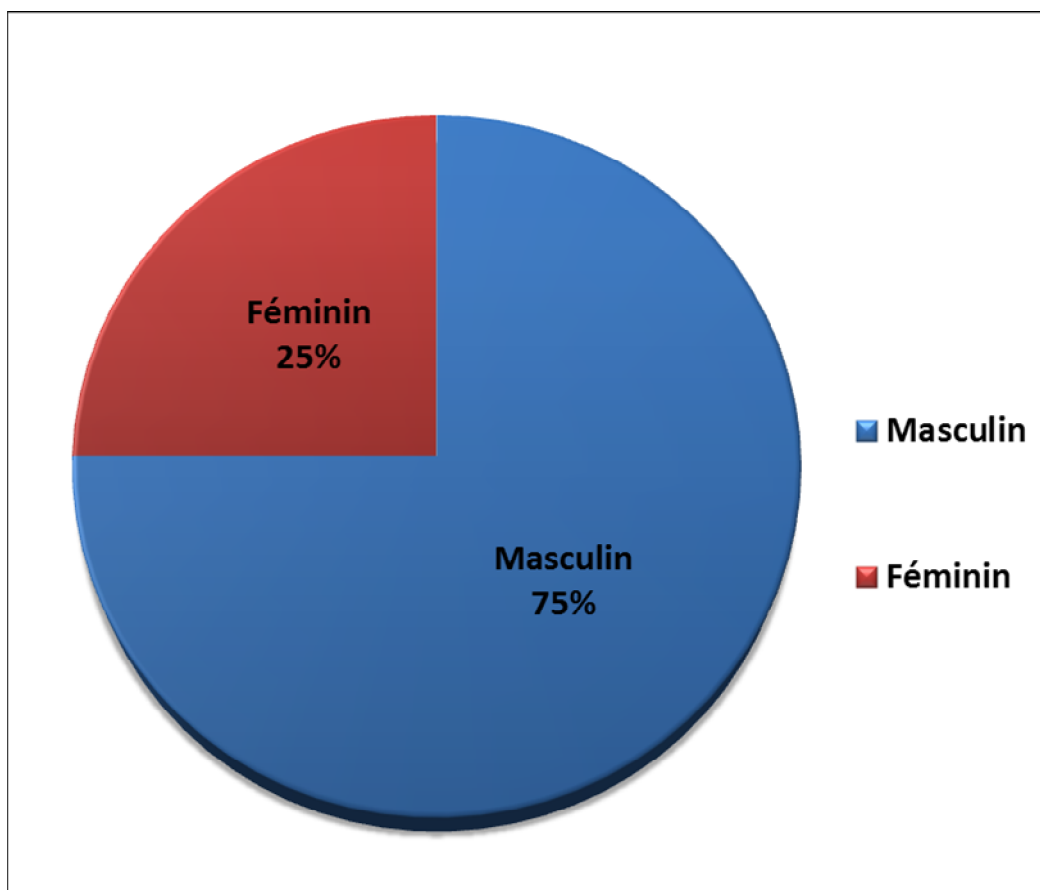


Graphique montrant l'âge moyen en fonction de chaque type anatomo-clinique.

3-Sexe

Notre série représente 8 patients dont 2 femmes soit 25% et 6 hommes soit 75 %.

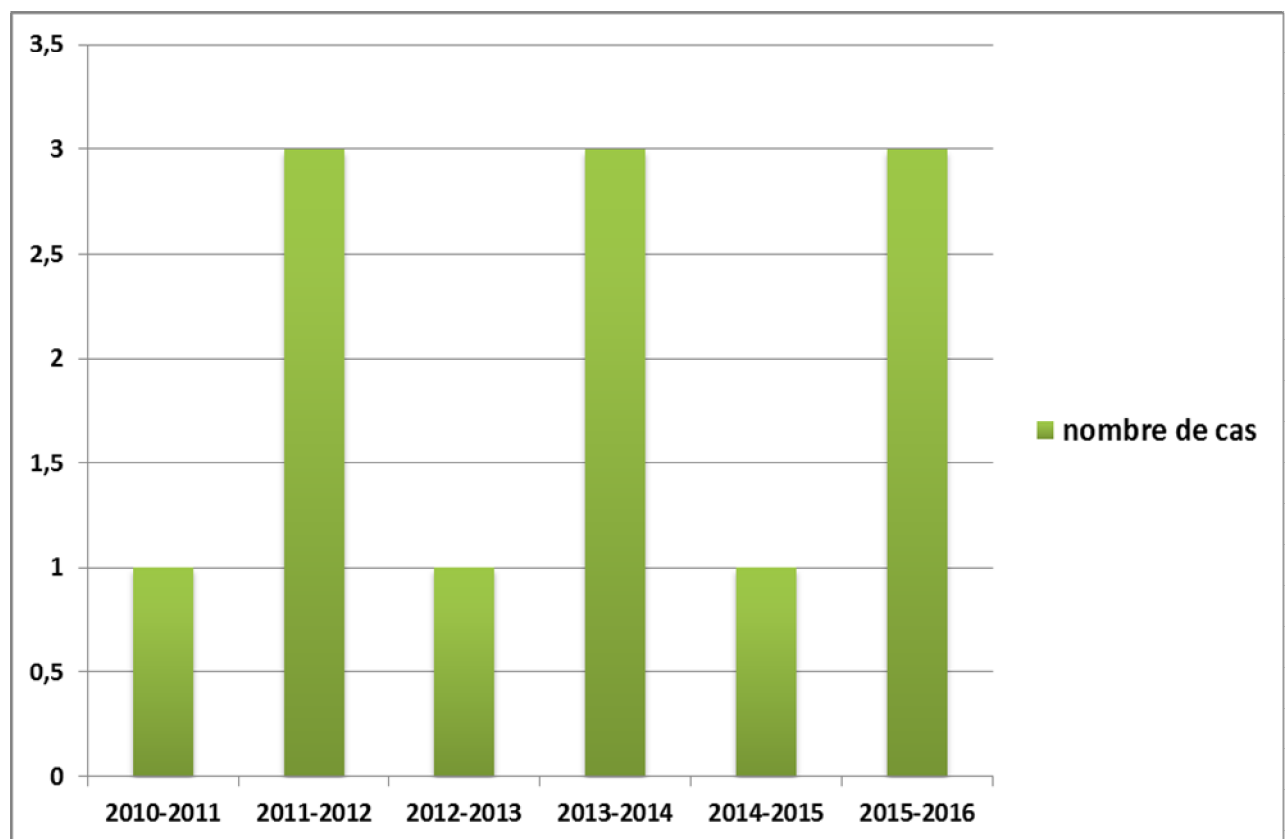
Le sex ratio H/F est de 6/2.



Graphique montrant la répartition de nos patients selon le sexe

4-Répartition annuelle

- Entre 1994 et 2005 le nombre de cas enregistrés au service de Dermatologie A au CHU IBN SINA de Rabat était de 5 cas, soit 10%.
- Entre 2005 et 2010 aucune donnée n'a été retrouvée.
- Entre 2010 et 2016, le nombre de cas est variable selon les années (11 cas au total).

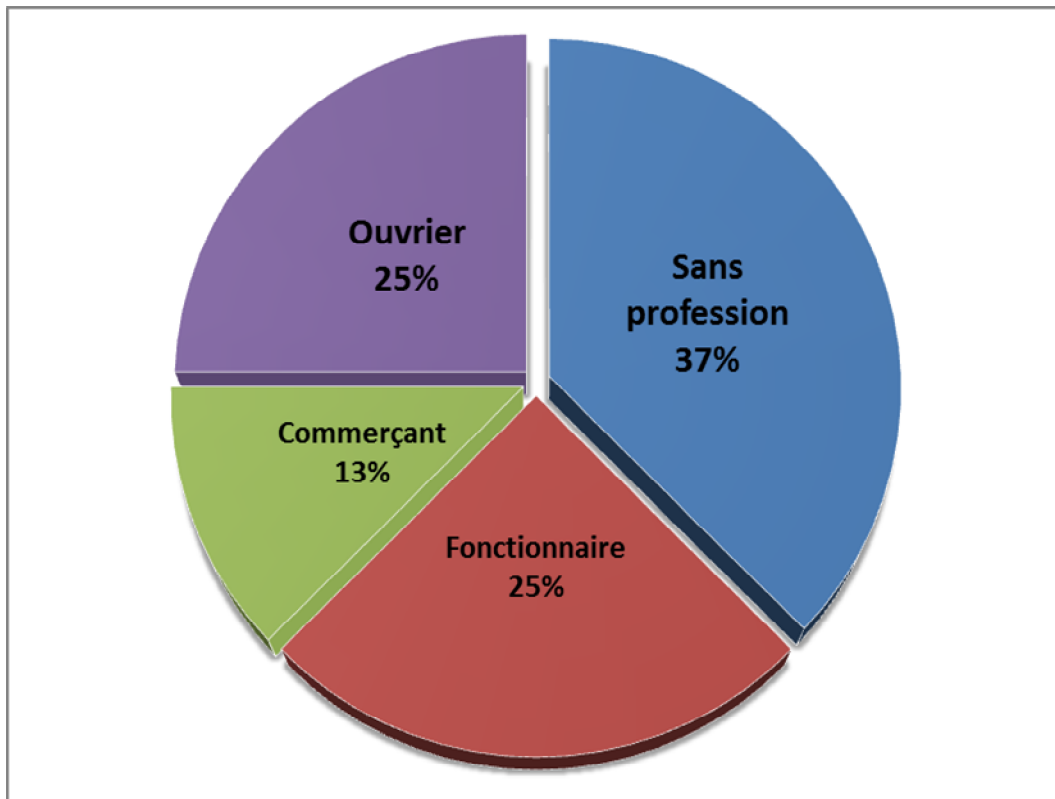


Répartition des lymphomes cutanés B colligés au Service de Dermatologie au CHU
Avicenne à Rabat entre 2010 et 2016.

5-Répartition selon la profession

La profession a été précisée chez 5 malades soit 63%.

Le reste était sans profession soit 37%.



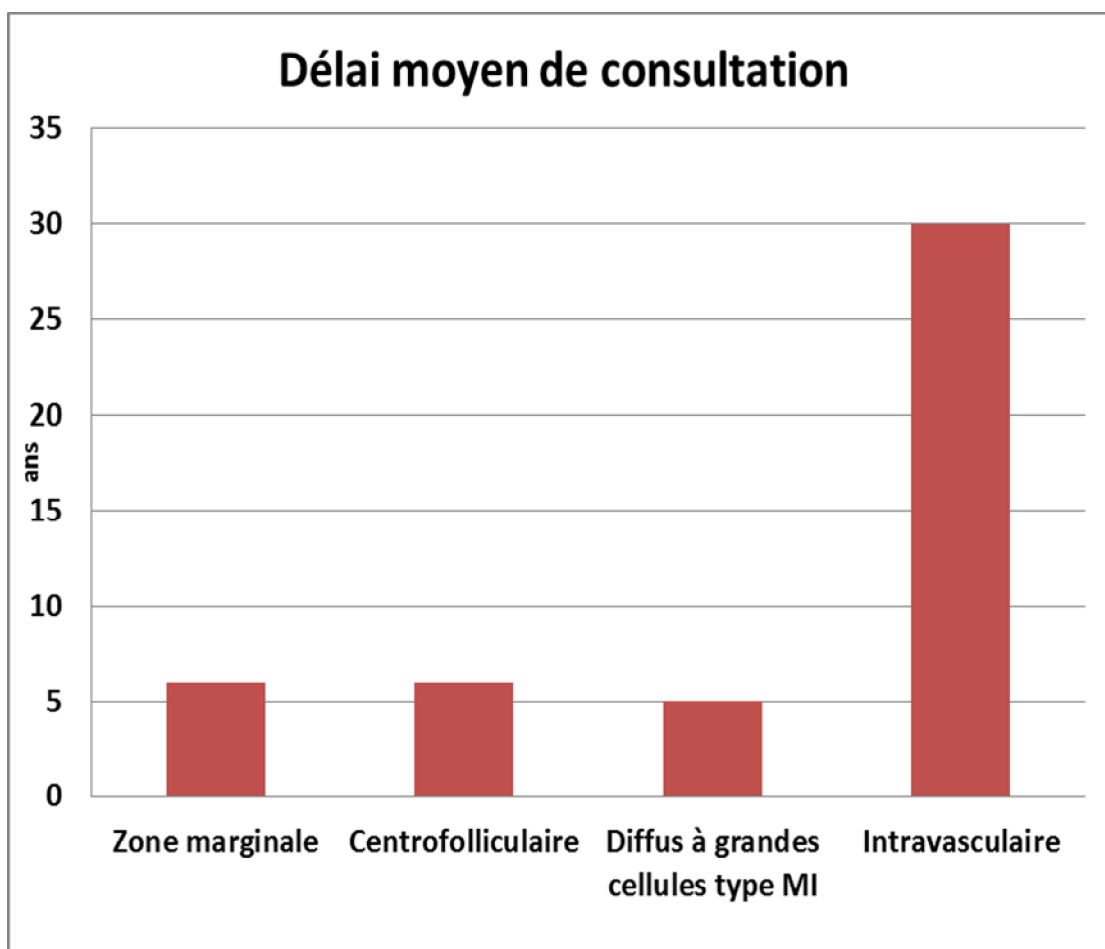
Répartition des lymphomes cutanés B selon la profession.

II/ ASPECTS CLINIQUES

1-Délai de consultation

Le délai moyen de consultation était de 8 mois et 15 jours avec des extrêmes allant de 1 an à 30 ans.

Le délai moyen de consultation en fonction du type histologique était comme suit :



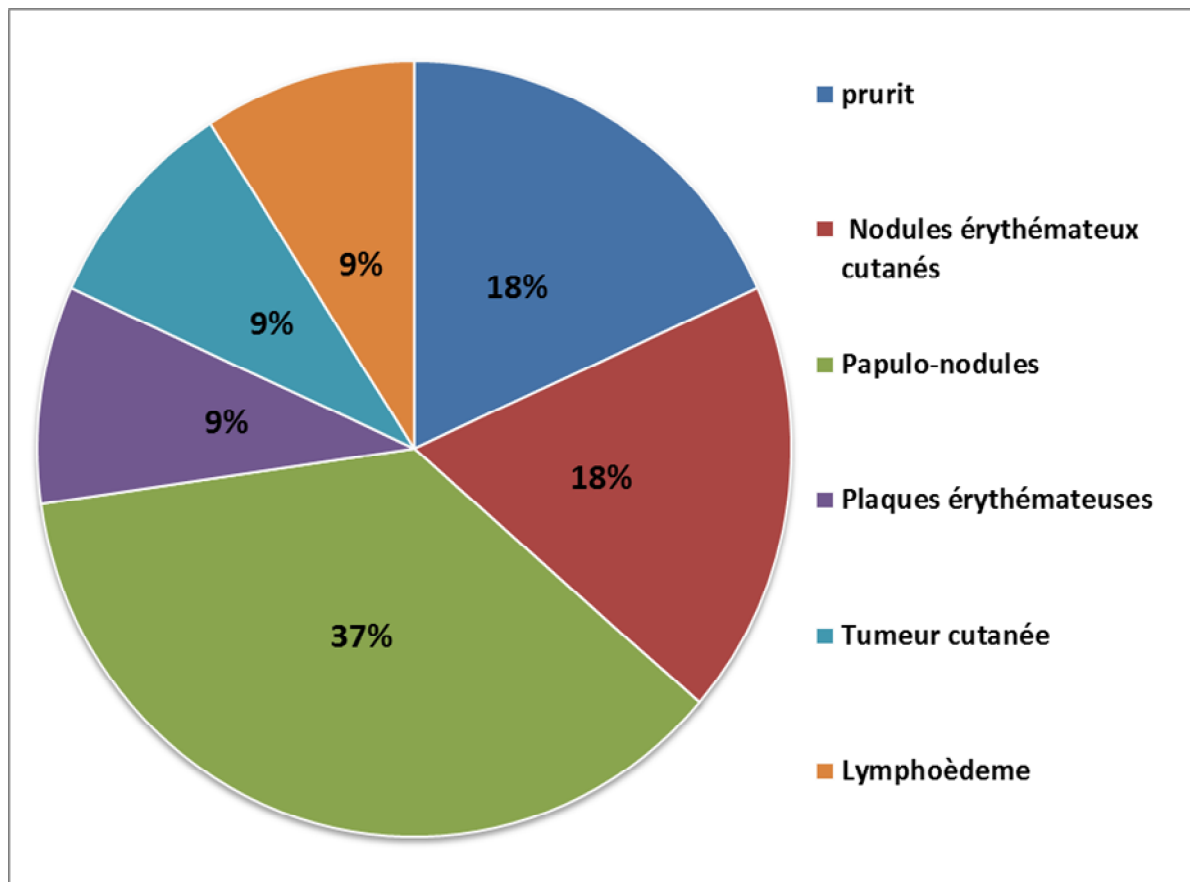
Répartition des lymphomes B cutanés selon le délai moyen de consultation et le type histologique.

2- Motif de consultation

Les différents motifs de consultation étaient les suivants :

- Prurit (2)
- Lésions cutanées :
 - Nodules érythémateux cutanés (2)
 - Papulo-nodules (4)
 - Plaques érythémateuses (1)
 - Tumeur cutanée (1)
 - Lymphoedème (1)

Lésions cutanés	Nombre de cas	Pourcentage
Nodules érythémateux cutanés	(2)	25%
Papulo-nodules	(4)	50%
Plaques érythémateuses	(1)	12,5%
Tumeur cutanée	(1)	12,5%
Lymphoedème	(1)	12 ,5%



Répartition selon le motif de consultation.

3- Antécédents

- Trois patients étaient tabagiques chroniques (en moyenne : 10 PA)
- Deux patientes avaient une insuffisance veineuse chronique.
- Deux patients hypertendus.
- Deux patients ayant comme antécédent un éthylisme sévère.
- Un patient avait une cardiopathie ischémique sous traitement.

III/EXAMEN CLINIQUE

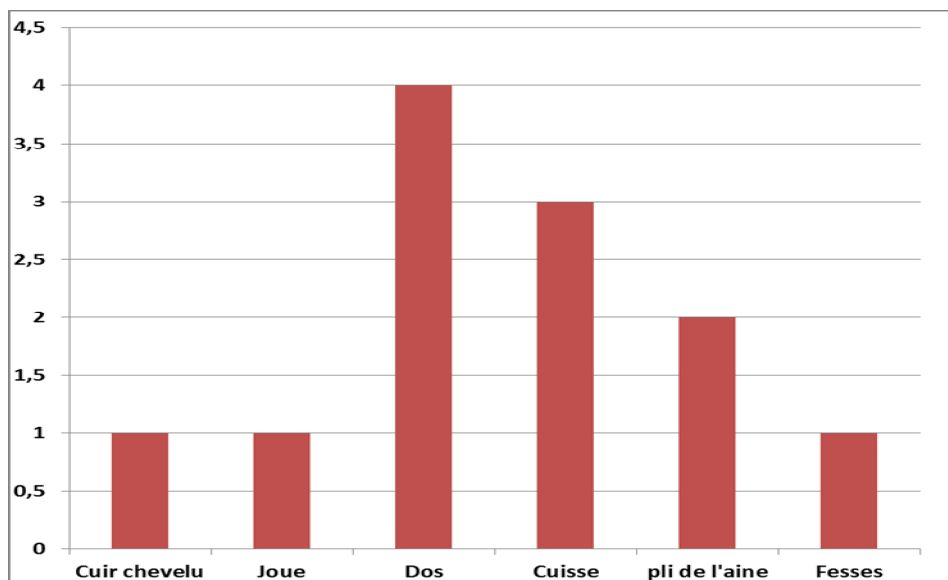
1. Examen dermatologique

Les lésions siégeaient au niveau :

- Dos (4)
- Joue (1)
- Cuisse (3)
- Pli de l'aîne (2)
- Fesse(1)
- Cuir chevelu (1)

Les lésions étaient :

- Isolées dans 12,5 % des cas (1 cas)
- Multiples dans 87,5% des cas (7 cas)

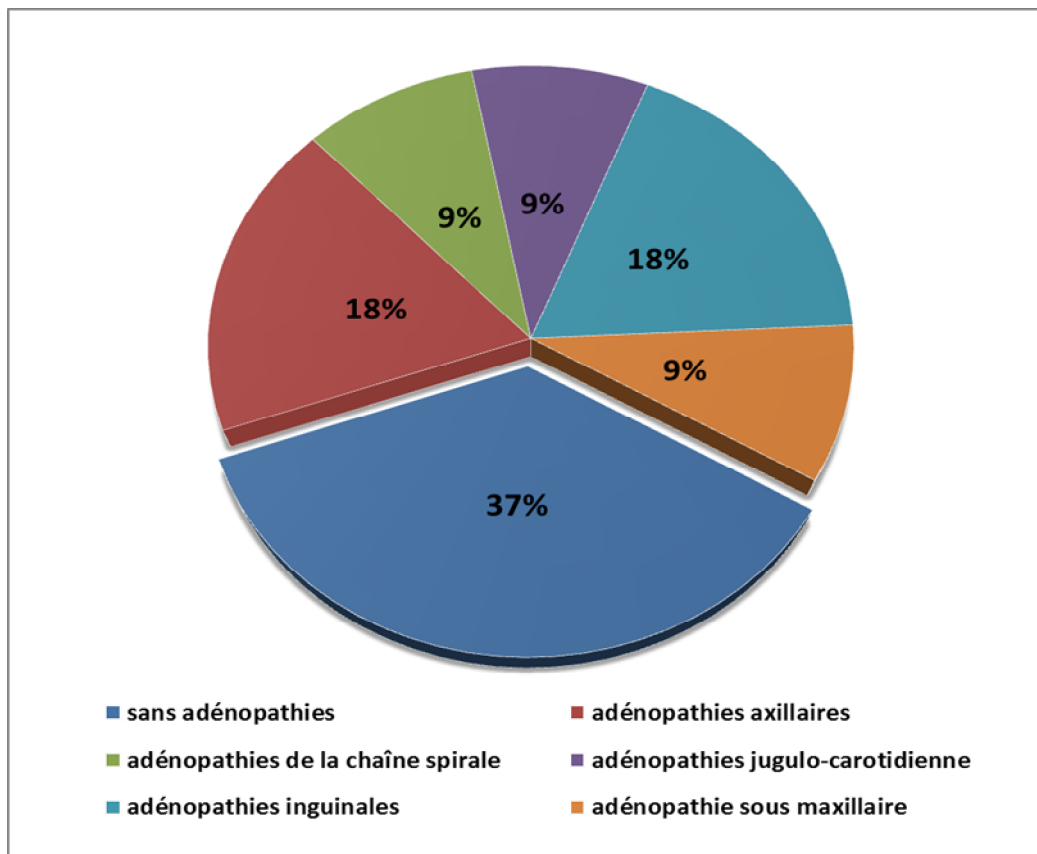


Graphique montrant les différentes localisations des LCB
selon le nombre de cas.

2. Signes associés

2-1 Présence d'adénopathies: a été noté chez 4 patients, dont :

- Polyadénopathies : jugulocarotidiennes (1 cas)
- ADP inguinales et axillaires bilatérales (2 cas).
- ADP de la chaîne spirale (1 cas).
- ADP sous maxillaire (1 cas).



Graphique montrant les différents types d'adénopathies retrouvés à l'examen clinique.

2- 2 D'autres signes physiques ont été retrouvés à l'examen clinique, à savoir :

- Une hypertrophie de la thyroïde (obs 6)
- Une pachyonychie au niveau des orteils (obs 4)
- Un hippocratisme digital (obs 2)
- Une anesthésie en chaussette superficielle et profonde (obs 2)
- Deux ulcérations à fond fibrineux (obs 8)
- Un nodule testiculaire gauche (obs 6)

III/ ETUDE ANATOMOCLINIQUE

Des biopsies cutanées avec études immunohistochimiques ont été réalisées dans 100% des cas.

La biopsie ganglionnaire a été réalisée chez un seul patient (obs 8).

1. Types de lymphomes cutanés B diagnostiqués

L'étude histologique a conclu :

- 4 cas de lymphome cutané B diffus à grandes cellules type membre inférieur.
- 2 cas de lymphome cutané B de la zone marginale.
- 1 cas de lymphome cutané B centrofolliculaire.
- 1 cas de lymphome cutané B type autres (intravasculaire).

2. Nombre de biopsies

Le nombre de biopsies effectué pour retenir le diagnostic de LCB, sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Observations	Nombres de biopsies	Intervalles entre biopsies	Résultats
Obs 1	2	7 ans	Lymphome B cutané de la zone marginale
Obs 2	3	2 ^{ème} biopsie : 4 ans 3 ^{ème} biopsie : 9 ans	Lymphome B cutané de la zone marginale

3. Epidermotropisme et renforcements périannexiels ou périvasculaires

L'infiltration tumorale dermique a été observée dans 100% des cas.

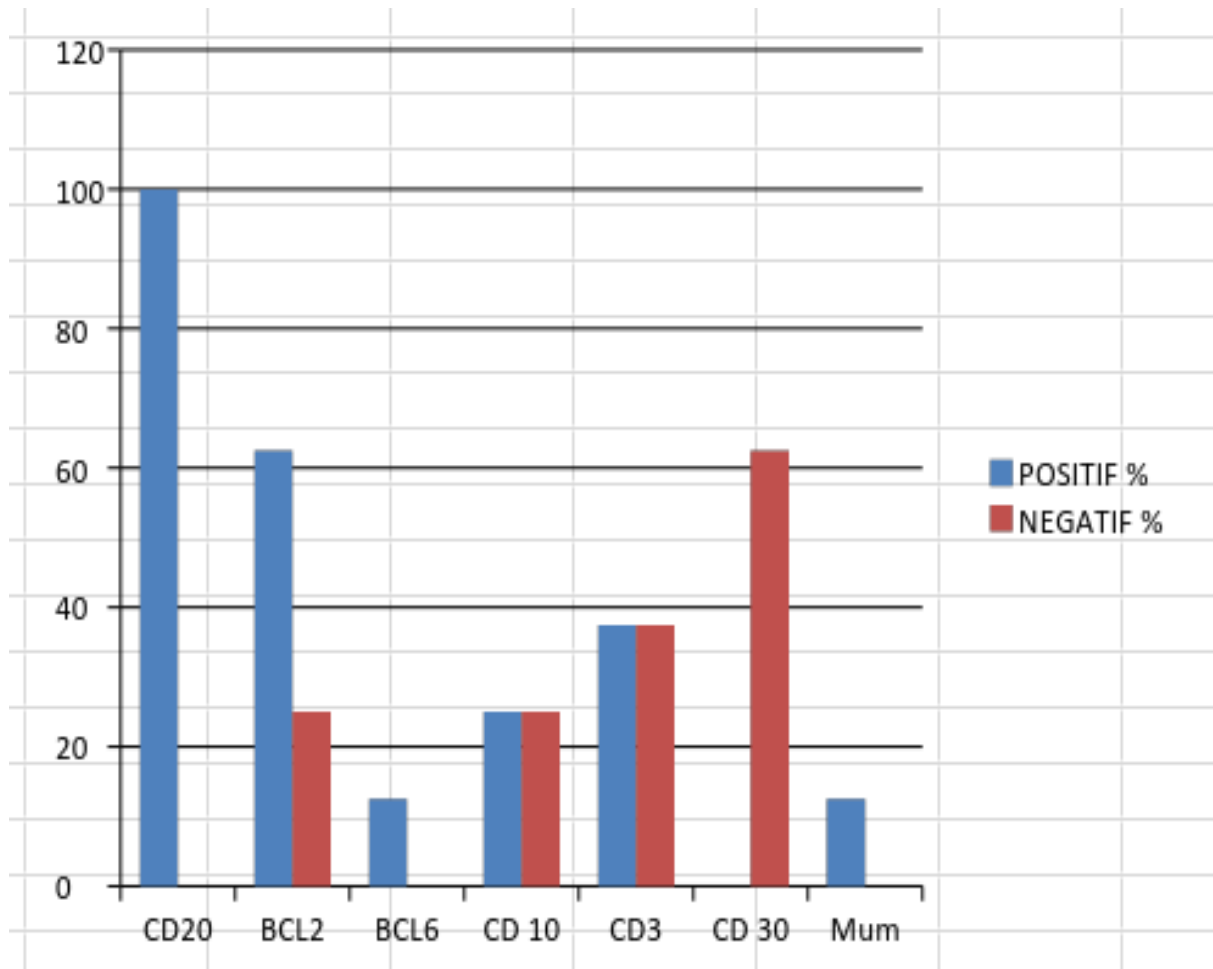
L'épidermotropisme était absent chez tous nos patients.

Les cellules tumorales étaient petites clivées centriolées dans 12,5% des cas.

Le renforcement périannexiels et périvasculaires a été retrouvé dans 25 % des cas. (obs 2 et obs1)

4. Complément IHC

- Le CD20 était positif dans 100% des cas
- Le BCL 2 était positif dans 62,5%, et négatif dans 25% des cas.
- Le BCL6 était positif chez une patiente soit dans 12,5% (obs3).
- Le CD 10 était positif dans 25% et négatif dans 25%,
- Le CD3 était négatif dans 37,5% des cas et positif dans 37,5% des cas
- Le CD 30 était négatif dans 62,5 %.
- Le Mum1 était positif chez 1 patient soit dans 12,5% des cas.



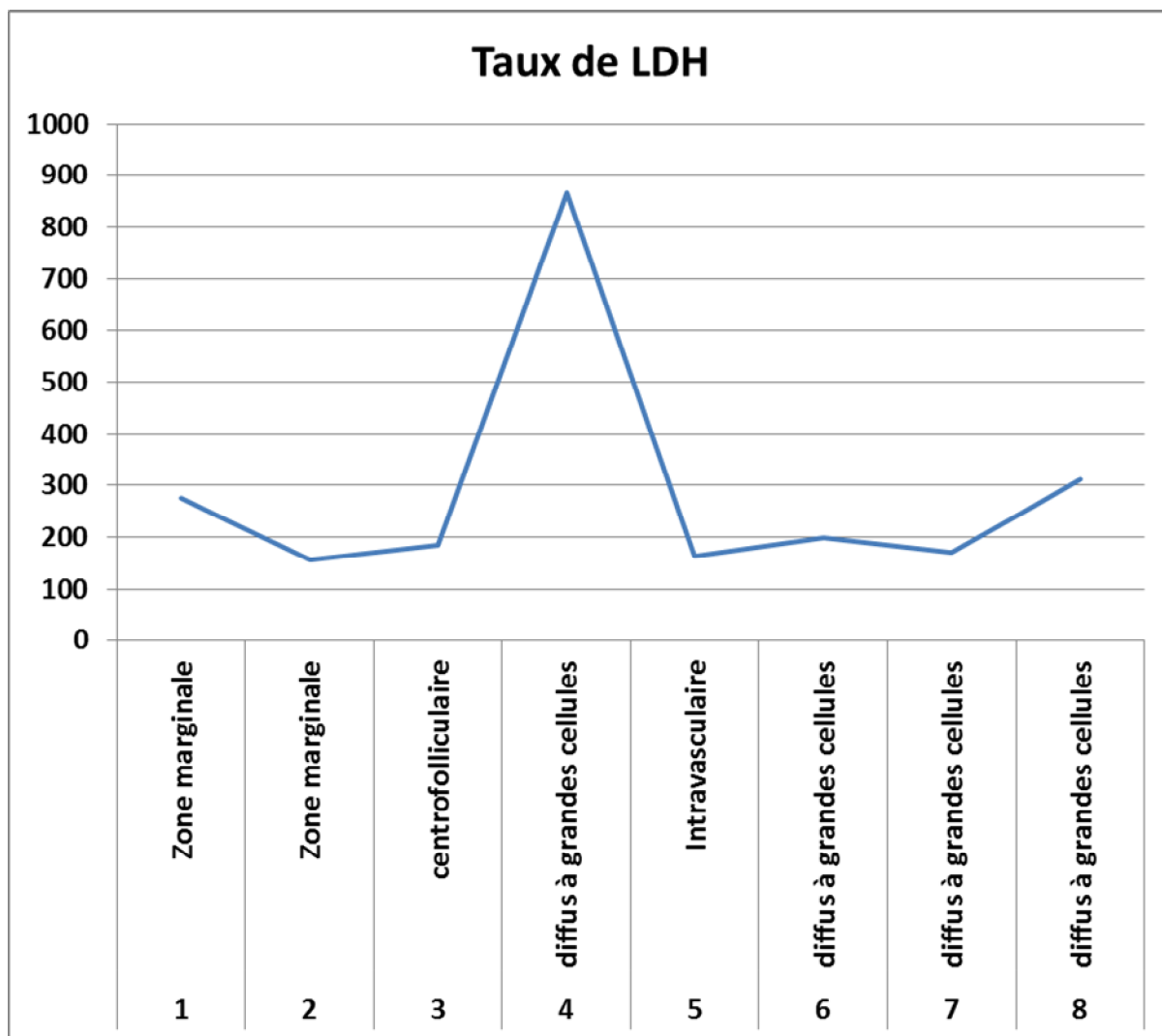
Graphique montrant les résultats d'Immunohistochimie chez nos patients.

IV/ BILAN D'EXTENSION

1. Bilan biologique

Le bilan biologique a été réalisé chez tous nos malades.

- NFS était normale dans 87,5%, et a objectivé une anémie hypochrome microcytaire chez un seul patient (obs 8).
- Le bilan inflammatoire (VS, CRP, EPP) était normal dans 75% des cas, et a objectivé un syndrome inflammatoire important avec hypoalbuminémie chez deux de nos patients soit dans 25% des cas.
- Les marqueurs tumoraux :
 - B2 microglobuline et l'Acide urique se sont révélés négatifs chez tous nos patients, excepté chez un patient où la B2microglobuline était de 10mg/l (obs8).
 - Le taux de LDH était négatif dans 50% des cas, et positif dans le reste : chez 3 cas de LCB diffus à grandes cellules, et négatif chez un seul patient (obs 7).



Taux de LDH en fonction du type histologique chez nos patients

On remarque que le taux de LDH varie pour le même type histologique (il peut être élevé ou normal), il ne peut donc être utilisé comme outil fiable pour déterminer le pronostic.

2. Bilan Radiologique

▪ Radiographie thoracique

Elle a été réalisée dans 100% des cas.

Elle était normale dans tous les cas sauf un cas de lymphome B cutané indolent où il y avait un poumon longiligne, une petite surélévation de la partie interne de la coupole diaphragmatique droite, avec une rectitude de l'arc moyen gauche faisant évoquer une HTAP ou un poumon cardiaque.

▪ TDM thoraco-abdomino-pelvienne

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

Elle était normale dans 2 cas (obs 1 et 5), et dans 6 cas on retrouvait respectivement :

- Présence d'une ADP latéro-aortique et coelio-mésenterique (8mm) ainsi que des ADPs inguinales
- Aspect en faveur d'une atteinte lymphomateuse sous diaphragmatique.
- Petits ganglions inguinaux bilatéraux , le plus grand mesure 7mm à droite, 10mm à gauche à petit axe.
- Surrénales augmentées de taille hypo denses probablement en faveur d'une infiltration lymphomateuse.
- Atteinte lymphomateuse diffuse (Rein /Foie / Os).
- Nodule partiellement calcifié lobaire inférieur gauche, et un ganglion ovalaire axillaire droit.

▪ **Echographie des aires ganglionnaires**

Réalisée chez 75% de nos malades, dans 33% elle était normale, pour le reste, on note :

- La présence d'ADP axillaires et inguinales infra centimétriques
- ADP inguinales et axillaires infracentimétriques d'allure inflammatoires.
- ADP inguinales bilatérales.

▪ **Autres**

- Echodoppler du membre inférieur droit : Grosse masse inguinale droite suspecte, avec ADP inguinales, extension dans les bourses, sans envahissement vasculaire (obs 8).
- Echographie thyroïdienne en faveur d'un goître multihétéronodulaire (obs 6)
- TDM cérébrale: infiltration des parties molles sous giales médianes, se rehaussant après injection de PDC faisant 11x55x53 mm (obs 6).

3. Bilan Histologique

▪ **Biopsie ostéo-médullaire**

Egalement réalisée chez tous nos malades.

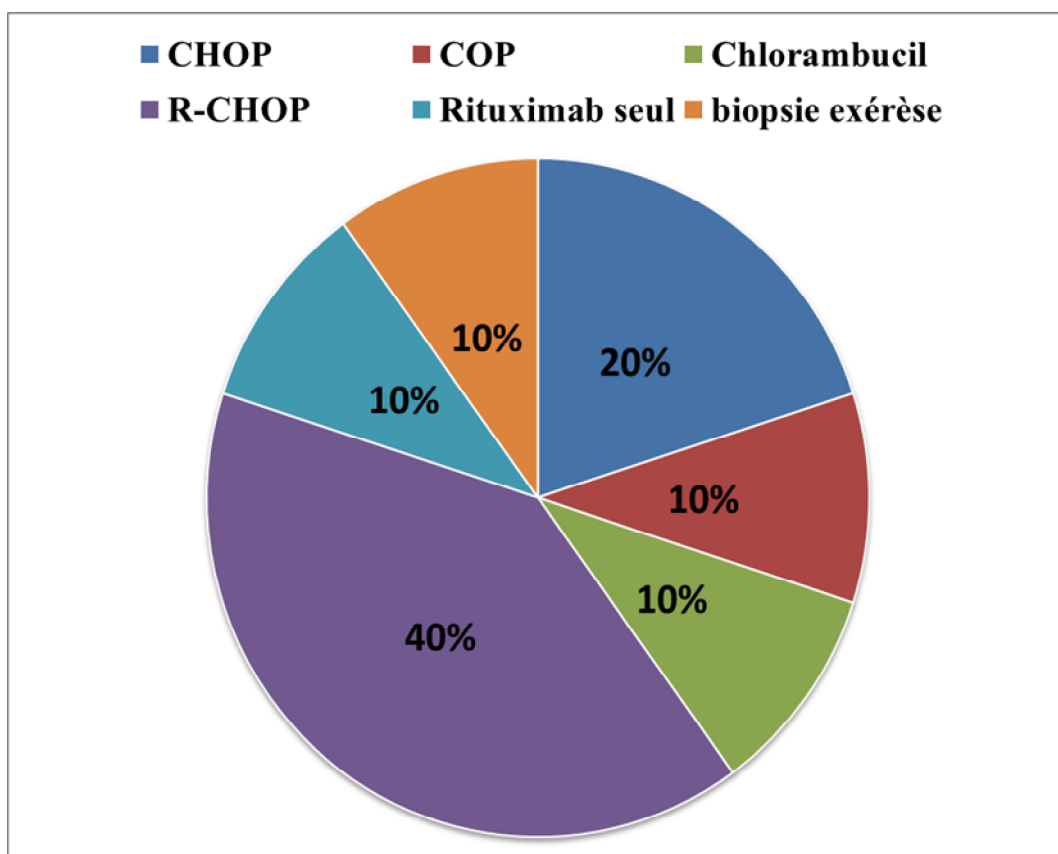
Elle était normale dans 71% des cas et anormale (infiltration médullaire par des grandes cellules type B) chez deux patients soit dans 29 % des cas.

▪ **Biopsie ganglionnaire**

Réalisée chez un seul patient (obs 8), objectivant un Lymphome cutané B à grandes cellules type MI .

V/ TRAITEMENT

- Un seul cas a été traité par COP, puis par chirurgie: exérèse de deux nodules cutanés.
- 4 de nos patients ont été traités par une chimiothérapie type R-CHOP.
- 2 autres par une chimiothérapie type CHOP.
- Un seul patient par Chlorambucil.
- Un seul patient par Rituximab seul.



Graphique montrant les différents types de traitements instaurés à nos patients.

VI/ EVOLUTION

L'évolution des différents cas est reportée dans le tableau suivant :

Obs	Type	Traitement	Recul	Evolution	CAT
Obs1	Zone marginale	Mini CHOP	1 an	Disparition des lésions au niveau du dos et persistance au niveau de la joue gauche	Chlorambucil et corticothérapie
Obs 2	Zone marginale	COP	7 ans	Persistance d'un nodule au niveau de la cuisse droite et aggravation de la lésion au niveau de la joue (anétodermie)	Biopsie exérèse du nodule de la cuisse droite Biopsie cutanée de la joue gauche en cours
Obs 3	Centro folliculaire	CHOP	Perdue de vue	—	—
Obs 4	A grandes cellules	R-CHOP	Perdu de vue	—	—
Obs 5	A grandes cellules type Intravasculaire	Rituximab seul	En cours de suivi	—	—
Obs 6	A grandes cellules type jambe	R-CHOP	Perdu de vue	—	—
Obs 7	A grandes cellules type jambe	R-CHOP	Perdu de vue	-	—
Obs 8	A gdes cellules type jambe	R-CHOP	2 mois	Décès	—

L'évolution était défavorable chez 3 de nos malades soit 38% :

- Avec une persistance et aggravation de lésion chez 2 de nos patients (obs 1 et 2) après avoir été traités respectivement par polychimiothérapie CHOP et COP :
 - o Dans l'obs 1: devant la persistance d'une lésion au niveau de la joue gauche, une monochimiothérapie a été instaurée à base de Chlorambucil, ainsi qu'un traitement à base de corticoïdes.
 - o Dans l'obs 2 :
- Devant la persistance du nodule de la cuisse droite, une biopsie exérèse a été réalisée en faveur d'un lipome.
- Devant l'aggravation de la lésion au niveau de la joue un RDV de biopsie a été demandé.
- Un décès 2 mois après l'instauration d'une polychimiothérapie R-CHOP (obs 8) : il s'agissait d'un patient présentant un lymphome B diffus à grandes cellules avec localisations secondaires (atteinte lymphomateuse diffuse sous diaphragmatique) stade IV de la classification d'Ann Arbor sur lymphœdème du membre inférieur droit.

Le reste, soit 50 % a été perdu de vue.

Un seul patient diagnostiqué en 2016 d'un lymphome cutané B intravasculaire primitif a été mis sous rituximab, et est en cours de suivi.



Discussion



EPIDEMIOLOGIE

En l'absence d'études systématiques et exhaustives, les données épidémiologiques concernant les LCBP sont rares, les principales informations disponibles proviennent d'études américaines reposant sur de larges populations issues de registre de cancer. Aucune donnée de prévalence n'est disponible. En revanche, l'incidence des LCP est en augmentation :

1. Fréquence

- Selon une étude réalisée par *Smith et al* entre 1973 et 2001. Le taux d'incidence des LCB ajusté selon l'âge était de 3,9 par un million d'habitants. Cette étude a également suggéré que les taux d'incidence augmentent régulièrement avec l'âge au moment du diagnostic de 0,09 par million chez les patients <30 ans à 10,8 par million chez les patients âgés ≥ 80 ans, ce qui rejoint une étude publiée par le *Journal of Investigative Dermatology* entre 1973 et 2010 qui a objectivé une nette augmentation de l'incidence annuelle des lymphomes de 0,65 par un million d'hab en 1973-1980 à 3,92 en 2006-2010. [6,7]

- Aux Etats-Unis, l'incidence annuelle était estimée à 1,14 /100000 habitants, en hausse également comparé aux anciens registres. [6]
- En France : deux grandes études ont été réalisées :

La 1^{ère} étude a publié les données du registre du Doubs entre 1980 et 2003. Dans ce département, l'incidence moyenne annuelle des LCP était de 0,42 /100 .000 hab, dont 82% était de type T, et 18% de type B (le LCB centrofolliculaire représentait 9%) [8].

Dans la 2^{ème} étude, l'incidence annuelle dans le registre Aquitain des lymphomes entre 2003 et 2007 était de 10,6 /1000000 habitants (maximum de 12,4/1000000hab en Gironde, et minimum 3/1000000 pour le Lot et Garrone), selon cette étude, cette variabilité peut s'expliquer en partie par la difficulté d'accès aux soins dans la région. [9]

- **En Afrique**, peu de données sont disponibles chez le sujet noir africain, aucune donnée d'incidence n'est disponible. Cependant une étude transversale a été réalisée sur des cas observés en milieu hospitalier entre 1985 et 1996 en Côte d'Ivoire objectivant 19 cas de lymphomes cutanés dont 63% étaient des LCP T, le reste était des lymphomes secondaires, aucune donnée à propos des LCB primitifs n'a été retrouvée. [4]

- **Au Maroc**, une étude rétrospective, de janvier 1988 à avril 2014 au service de dermatologie de Casablanca conjointement avec le service d'hématologie, a trouvé 190 cas sur 25 ans dont 23,7% de lymphomes cutanés B, une autre étude faite à Rabat en 1998 a montré une prévalence de 0,32 /100000 hab [10].

2. Age et sexe

- Selon l'étude de **Smith et al**, le sex ratio hommes-femmes était de 1,4/1 pour l'ensemble des lymphomes cutanés B.
- Pour les LCB centrofolliculaires et de la zone marginale, ils se manifestent généralement dans les populations d'âge moyen entre 53 et 58 ans avec un sex ratio de 1,4 et 2,1 respectivement. Tandis que les LCB à grandes cellules surviennent à un âge médian de plus de 70 ans, avec un sex ratio de 0,5.
- Dans l'étude française réalisée au **Doubs**, l'âge médian du diagnostic était de 67 ans (20 à 101 ans) avec un sex ratio de 1,15 (38 hommes pour 33 femmes).
- Une Etude rétrospective colligée entre 1993 à 2011 réalisée chez cinq patients atteints de LCB au CHU **Sfax à Tunis** a mis en évidence un sex

ratio de 4, avec un âge moyen de diagnostic de 51 ans (31 ans à 65 ans) [11].

- Selon l'étude autrichienne de **Fink et Puhes et coll** de 2002 portant sur 147 LCB, une prédominance de femmes pour les LCB centrofolliculaire et les LCB grandes cellules a été notifiée, le sex ratio H/F était de 0,76/1. Seuls les LCB ZM présentaient une prédominance masculine (sex ratio H/F 1,69/1) [12].
- Dans une étude rétrospective de 105 cas de lymphomes cutanés réalisée au CHU de Grenoble entre 1997 et 2008, l'âge moyen de diagnostic était de 56 ans :

Les formes indolentes (CF et ZM) représentaient 80 % des LCB, et touchaient plus les hommes que les femmes (sex ratio respectif est de 2.1 et 1.8). L'âge médian au moment du diagnostic était respectivement de 53 et 58 ans.

Le LCB type jambe, quant à lui, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 78 ans.

Pour les autres types de lymphomes cutanés B notamment le LCB intravasculaire, il concerne les patients âgés (70 ans) et n'a pas de prédominance de sexe [13].

- Dans notre étude le sex ratio H/F était de 6/2 et l'âge médian au moment du diagnostic était de 55 ans.

3. Race

Les LCB ont tendance à apparaître chez la race blanche non espagnole, de phototype clair, mais il est à noter qu'aucune des différences géographiques ou ethniques importantes incriminées dans la survenue des LCB primitifs n'a été rapportée dans la littérature examinée [14].

Tableau 1:Caractéristiques épidémiologiques pour chaque type de LCB selon la littérature :

Lymphomes cutanés B					
	Zone marginale	Centro-folliculaire	A grandes cellules type MI	Intra-vasculaire	Plasmocytome cutané primitif
Incidence	-	-	-	moins de 1 cas/million d'hab	-
Age médian	55 ans	60 ans	76 ans	70ans (39 ans-90 ans)	77 ans (16-88)
Sex ratio Hommes / Femmes	2/1 certains cas chez enfant	2/1	1/6	1	4/1
Facteurs déclenchants ou environnement aux	-	-	Troubles trophiques Lymphoedème chronique Cicatrice Brûlure Ulcère veineux	-Aucun facteur de risque n'a été identifié	(Rares) - Lymphoedème chronique - Greffe d'organes
Associations possibles	Infection Borrélienne association au SAPL (rare)	Très rarement infection borrélienne	-	SAM dans la forme asiatique	- HSV (rares) - EBV (rares)

RAPPEL HISTOLOGIQUE DE LA PEAU

La peau est l'enveloppe du corps. Elle est en continuité avec les muqueuses recouvrant les cavités naturelles de l'organisme. C'est le plus gros organe de l'être humain, représentant 1/3 du poids de l'organisme et une surface exposée d'environ 2 m² chez un adulte, recouverte d'environ cinq millions de follicules pilo-sébacés et de trois millions de glandes sudoripares eccrines avec un PH entre 4,2 et 6,1.

Les annexes cutanées comprennent d'une part, les phanères (poils et ongles) et d'autre part, les glandes sébacées et sudoripares.

Sa structure est complexe : Elle se subdivise en 4 régions superposées qui sont de la superficie vers la profondeur : l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme (**figure 8**).

L'épiderme

L'épiderme est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et orthokératosique. Il est avasculaire mais contient des terminaisons nerveuses sensibles. Il est normalement constitué de 4 types cellulaires (la présence d'autres types cellulaires est pathologique) :

1. Les kératinocytes

Représentent 80% des cellules épidermiques. Ce sont eux qui en migrant de la profondeur vers la surface donnent à l'épiderme ses caractéristiques morphologiques, Ils assurent trois grandes fonctions :

- La cohésion de l'épiderme ;
- Une fonction de barrière entre les milieux intérieur et extérieur ;
- La protection contre les radiations lumineuses.

Les kératinocytes se répartissent dans 4 couches qui sont bien visibles en microscopie optique et dénommées de la profondeur à la surface: couche basale, couche spinieuse, couche granuleuse et couche cornée :

- La couche basale ou couche germinative est constituée d'une seule couche de kératinocytes cylindriques, directement en contact avec la jonction dermo-épidermique et de cellules souches qui assurent le renouvellement de l'épiderme

- La couche spinieuse est constituée de plusieurs assises de kératinocytes polygonaux. Leurs contours apparaissent hérissés d'épines qui correspondent aux desmosomes qui accrochent les kératinocytes entre eux.

- La couche granuleuse est constituée de cinq étages de cellules aplaties, à grand axe parallèle à la jonction dermo-épidermique. L'apparition dans le cytoplasme des kératinocytes de granulations basophiles est à l'origine de l'appellation couche granuleuse. Cette couche permet d'éviter essentiellement à l'organisme de se déshydrater et participe également à la formation des futures cellules de couche cornée située au-dessus.

- La couche cornée est constituée de plusieurs assises de cellules aplaties, anucléées, appelées cornéocytes, elle agit comme barrière contre les agressions extérieures.

Les 20% de cellules restantes, invisibles sur les préparations standards, sont dispersées entre les kératinocytes ce sont:

2. Les mélanocytes

Les mélanocytes constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme. Leur fonction est la synthèse des mélanines qui donne à la peau sa "couleur": les phéomélanines étant des pigments jaunes-rouges sous l'action des radiations lumineuses sont carcinogènes. En revanche, les eumélanines, des pigments brun-noirs, ont un rôle photo protecteur.

3. Les cellules de Langerhans

Représentent 3 à 8% des cellules épidermiques. Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, transépithéliales. En effet, ces cellules, produites au niveau des organes hématopoïétiques, migrent vers l'épiderme où elles vont capturer les exo-antigènes, les ré exprimer en surface avec les molécules de classe II du CMH. Elles vont ensuite rejoindre les ganglions lymphatiques où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T CD4+.

4. Les cellules de Merkel

Elles ont des fonctions de mécanorécepteurs et des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques. Elles sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds (**figure 8**).

La jonction dermo-hypodermique

Elle solidarise le derme et l'épiderme et apparaît entre les kératinocytes basaux et le derme papillaire comme une ligne ondulée, fine et homogène où s'alternent les saillies de l'épiderme dans le derme dites "crêtes épidermiques" et les saillies du derme dans l'épiderme dites "papilles dermiques".

La jonction dermo-hypodermique assure trois rôles fondamentaux : l'adhésion de l'épiderme au derme, de barrière sélective et support de la cicatrisation (**figure 9**).

Le derme

Riche en éléments vasculo-nerveux, il sert de sol d'implantation aux annexes cutanées. C'est un tissu de soutien et de nutrition pour l'épiderme, il comporte deux zones : (**figure 10**)

- Le derme superficiel ou papillaire: il correspond à un tissu conjonctif lâche. Il comporte un très fin lacs de fibres collagènes et de fibres élastiques très fines. On y trouve également des veinules, des artérioles et des capillaires sinueux, ainsi que des vaisseaux lymphatiques et de fins rameaux de terminaisons nerveuses.
- Le derme profond ou réticulaire: il est constitué de faisceaux grossiers de collagène, des fibres élastiques allongées, épaisses, de même disposition que les fibres collagènes. On y trouve également des vaisseaux sanguins qui rejoignent les plexus vasculaires avec des vaisseaux de plus gros calibre, situés en profondeur.

Les cellules dermiques sont de deux types:

- Les unes se forment in situ, à savoir les fibroblastes, les histiocytes et quelques rares mastocytes.
- Les autres sont en très petit nombre à l'état normal et sont constituées de cellules sanguines, tels les polynucléaires, les lymphocytes et les plasmocytes.

La population lymphocytaire cutanée normale comprend uniquement des lymphocytes T, qui se répartissent en proportions à peu près égales entre les lymphocytes T suppresseurs/ cytotoxiques CD8+ et les lymphocytes T auxiliaires/ inducteurs CD4+, CD45 RA-, CDw29+. Ces lymphocytes se groupent majoritairement dans le derme papillaire, autour des veinules post-capillaires. Les rares cellules T en situation épidermique appartiennent à la sous-classe suppressive/cytotoxique CD8+.

Par sa richesse en tissu conjonctif, le derme assure une fonction de :

- Transport des métabolites (échanges nutritifs et élimination des déchets) ;

- Réservoir ;
- Cicatrisation (rôle des fibroblastes) ;
- Défense (rôle des macrophages);
- Elasticité, mobilité, amortissement.

L'hypoderme

L'hypoderme est présent partout sauf au niveau des paupières, des oreilles, des organes génitaux externes masculins. Il sépare le derme des plans aponévrotiques ou périostés, ou du tissu cellulo-graisseux sous-cutané. Il est composé d'adipocytes remplis de lipides regroupés en logettes séparés par des travées fibreuses où passent vaisseaux et nerfs ainsi que les mêmes autres constituants du derme. Il assure une protection mécanique et thermique (lutte contre le froid).

A la peau sont annexées des glandes cutanées (les glandes sudoripares et les glandes sébacées) et des phanères (poils et ongles) [15]

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

- Les glandes sébacées: annexées au poil, constituent les follicules pilo-sébacés, se sont des glandes exocrines alvéolaires simples, holocrines qui se développent après la puberté et synthétisent le sébum éliminé dans le canal folliculaire. Elles siègent partout sur la peau sauf sur les paumes des mains et plantes des pieds, les faces latérales doigts et des orteils, le gland, les petites lèvres et la face interne des grandes lèvres.

L'intérêt de ce rappel histologique est de préciser d'une part les différents constituants de la peau afin de reconnaître un infiltrat lymphoïde pathologique (réactionnel ou tumoral), et d'autre part de rechercher la topographie de l'infiltrat (épidermique, dermique, hypodermique), son phénotype, l'état des annexes, l'état des vaisseaux et des fibres de collagène qui constituent des arguments importants pour le diagnostic histologique.

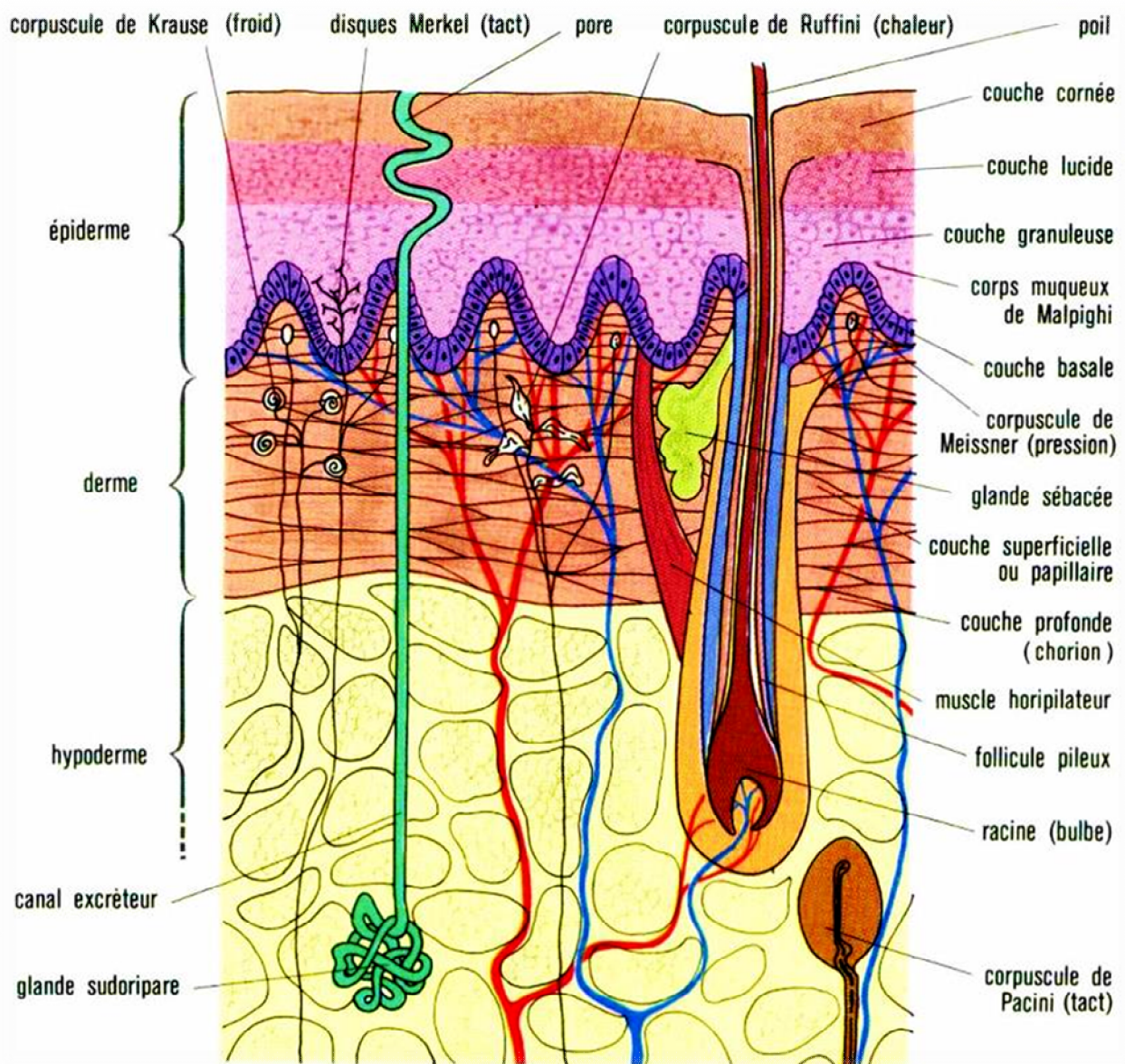


Figure 8: Coupe histologique de la peau [16].

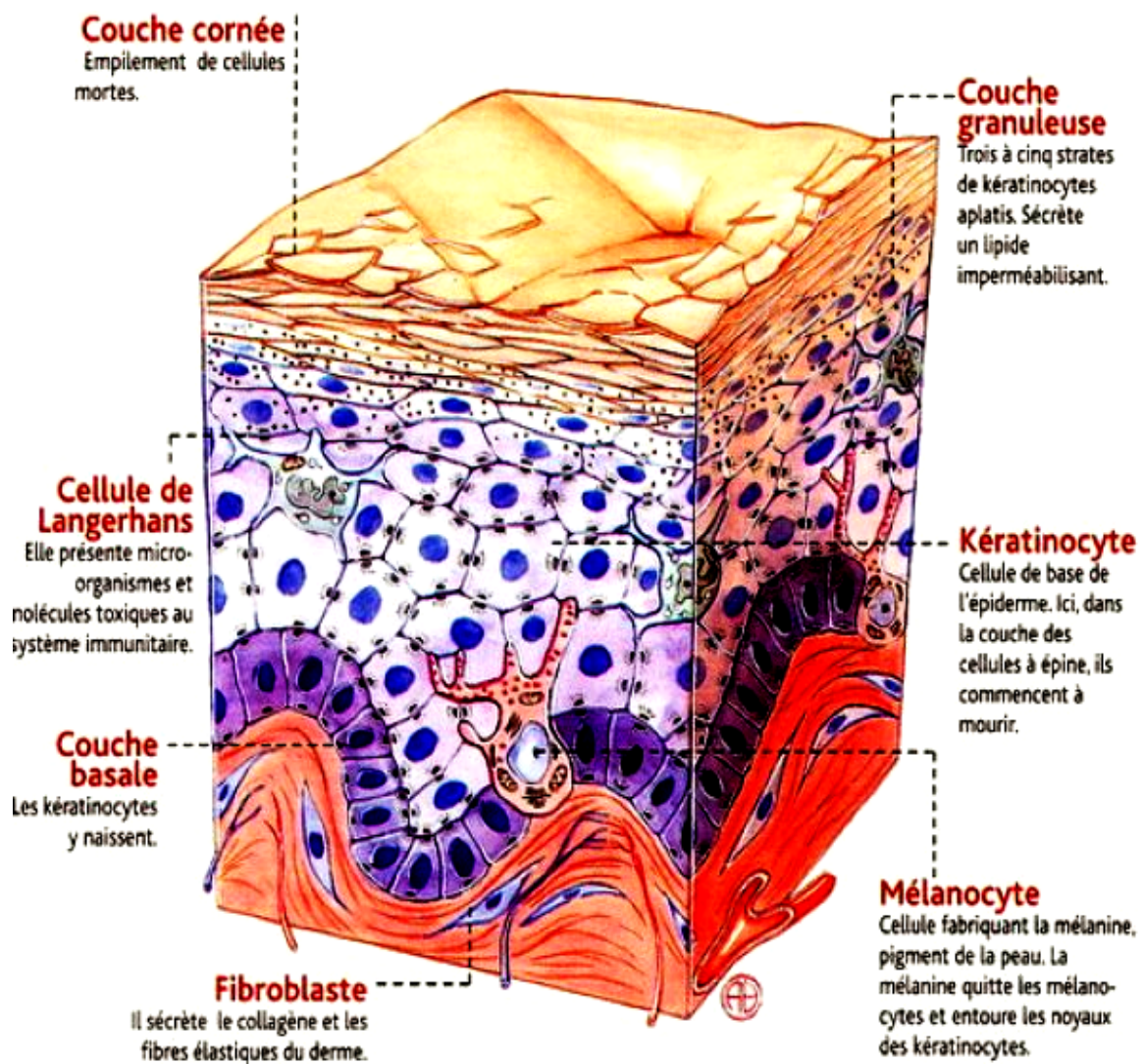


Figure 9: Coupe histologique montrant les différentes couches de l'épiderme [17].

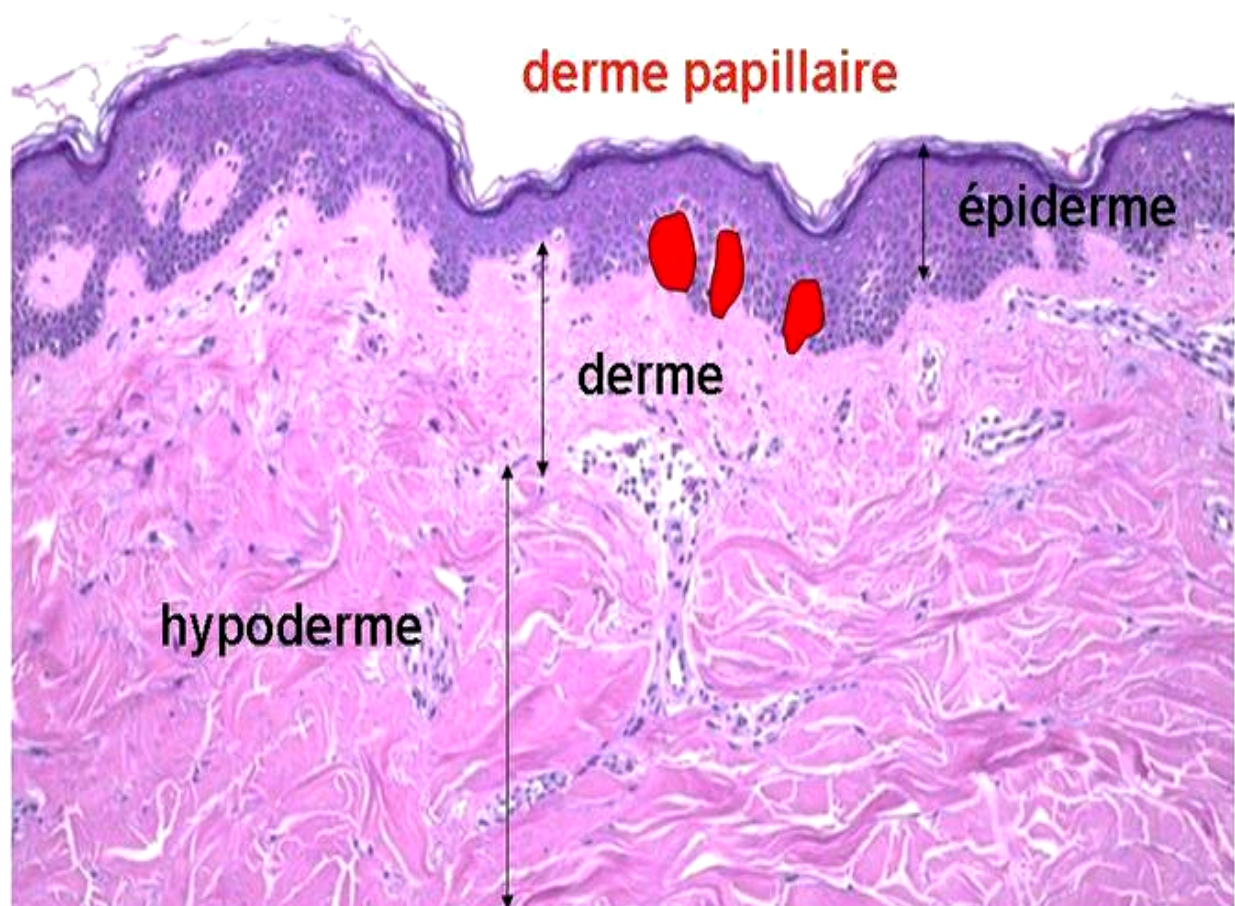


Figure 10: Coupe histologique du derme.[18]

CLASSIFICATION

1. Historique et évolution des concepts classification OMS/EORTC

Au cours des dernières années, les connaissances et les concepts en matière de lymphomes cutanés ont beaucoup évolué. Ces lymphomes étaient auparavant classés en utilisant les classifications établis pour les lymphomes ganglionnaires, que ce soit la classification de Kiel en 1988 [19] ou la classification de la Revised European American Lymphoma (REAL) publiée en 1994 par l'International Lymphoma Study Group.

La classification de Kiel en Europe et de Lukes et Collins aux Etats-Unis a permis de distinguer les proliférations de phénotype B et T et de les classer selon les compartiments cellulaires normaux dont elles sont issues permettant ainsi d'établir un profil pronostic en se basant sur une étude menée sur 350 patients présentant des lymphomes non Hodgkiniens à l'Hôpital Universitaire d'Oulu (Finlande) entre 1964 à 1981 [20].

En 1991, l'International Lymphoma Study Group (ILSG), réunissant des hématopathologistes européens et américains, réussit à rompre le clivage Europe/États-Unis en élaborant la classification de REAL, cette dernière a repris un certain nombre d'entités de la classification de Kiel, en intégrant certaines données cliniques notamment les localisations extra-nodales particulières, la morphologie, le phénotype, le génotype, la cellule d'origine, et les mécanismes moléculaires responsables (translocations spécifiques et dérégulation de gènes cibles). Cependant, bien qu'elle soit bien adaptée aux lymphomes systémiques, elle ne prend pas en compte les entités spécifiquement cutanées.

Par la suite, il est apparu indispensable de distinguer les lymphomes primitivement cutanés des localisations cutanées secondaires de lymphomes d'autre origine. En effet, de nombreuses études ont montré que pour une histologie identique, le siège « cutané isolé » versus « cutané et ganglionnaire » implique dans la plupart des cas une évolution et un pronostic différents: donc une prise en charge distincte [21]. Ainsi, grâce aux techniques de biologie moléculaire, les mécanismes impliqués dans le tropisme cutané des lymphocytes sont de mieux en mieux connus et sembleraient proches de ceux utilisés par les lymphocytes normaux en situation inflammatoire, c'est le cas de l'antigène CLA (Cutaneous Lymphocyte Associated Antigen) généralement exprimé par les lymphocytes lorsqu'ils sont recrutés dans la peau. Cela pourrait suggérer que ces lymphocytes sont développés à partir de sous populations particulières de lymphocytes ayant un tropisme cutané [22].

Or, la mise en évidence des particularités propres aux lymphomes initialement localisés au niveau de la peau et la démonstration de la mauvaise reproductibilité de la classification de Kiel pour ce type de lymphome ont par la suite conduit le groupe d'Etude de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement des Cancers (l'EORTC) en 1997, à proposer une classification mieux adaptée (**tableau 2**).

Classification de Kiel	Classification EORTC 1997	Classification REAL
Lymphomes T		
Petites cellules cérébriformes	Mycosis Fongoïde (MF)	
Non listé	MF avec mucinose folliculaire	Non listé
Non listé	Réticulose Pagétoïde	Non listé
Non listé	<i>Chalazodermie granulomateuse</i>	Non listé
Petites cellules cérébriformes	Syndrome de Sézary	Syndrome de Sézary
Non listé	Papulose lymphomatoïde	Non listé
Lymphome T à grandes cellules anaplasiques (CD30)	Anaplasique	Anaplasique à grandes cellules CD30
Pléomorphe, moyennes et grandes cellules	Pléomorphe	T périphérique
T immunoblastiques	Immunoblastiques	T périphérique
	Lymphomes T à grandes cellules CD30-	T périphérique
Pléomorphe, moyennes et grandes cellules	Pléomorphe à grandes cellules	
T immunoblastiques	immuoblastique	
Pléomorphe, moyennes et petites cellules	<i>Pléomorphe, à moyennes et petites cellules</i>	T périphérique
Non listé	<i>Lymphome T sous cutané</i>	Lymphome T sous cutané
Lymphomes B		

Centrocytique /centroblastique	L .centrolliculaire	L .centrofolliculaire
Centroblastique		Petites cellules
Monomorphe		Mixte, petites et grandes cellules
Polymorphe		Grandes cellules
Multilobé		Diffus à grandes cellules
Centrocytoïde		
Immunocytome	immunocytome	L des zones marginales B
Monocytoïde	L des zones marginales B	extranodal
Plasmocytome	<i>plasmocytome</i>	L diffus à grandes cellules B
L centroblastique	L à grandes cellules B des jambes	L diffus à grandes cellules B
- Monomorphes		
- Polymorphes		
- Multilobé		
- Centrocytoïde		
LB immunoblastique		
Non listé	<i>L intravasculaire à grandes cellules B</i>	Non listé

Tableau 2 - Comparaison des classifications EORTC, Kiel et REAL, d'après Willemze et al ;(les entités jugées provisoires apparaissent en italique) [21].

Par la suite, plusieurs réunions de consensus ont récemment permis de proposer une classification de l'OMS-EORTC en 2005 visant à proposer une définition commune des types de lymphomes et à unifier les différents concepts. Les travaux ont abouti aux conclusions suivantes :

- Des entités provisoires, telles : le Mycosis Fongoïde granulomateux, le lymphome T pléomorphe à petites et moyennes cellules (dans les lymphomes T cutanés) et le lymphome B intravasculaire (dans les lymphomes B cutanés), ont été validées.
- Les LCB primitifs de la zone marginale appartiennent désormais au spectre des lymphomes B de la zone marginale extra-ganglionnaire envahissant des régions muqueuses appelées MALT (Mucosa Associated Lymphoïde Tissus).
- A côté des LCB de la zone marginale et des LCB centrofolliculaires, le groupe des LCB à grandes cellules type « jambe » initialement considéré comme une sous entité des LCB centrofolliculaire a été reconnu.
- Certaines entités ont totalement disparu, rejoignant le groupe des lymphomes non classés dits NOS (Non Other Specified), comme les lymphomes T à grandes cellules CD30 - et les lymphomes T immunoblastiques. A l'inverse certaines entités sont apparues comme le lymphome T/NK cutané primitif, le lymphome T gamma-delta cutané, et le lymphome T épidermotrope CD8+ agressif (**tableau 3**).

Classification OMS-EORTC	Provisoire	Fréquence (%)	Survie à 5 ans (%)
Lymphomes T cutanés			
Lymphomes indolents :			
Mycosis fongoïde (MF)		44	88
MF pilotrope		4	80
Réticulose pagétoïde (MF type Woringer-Kolopp)		< 1	100
MF granulomateux		< 1	100
Lymphome T cutané à grandes cellules anaplasique		8	100
Papulose lymphomatoïde		12	82
Lymphome T sous cutané à type de panniculite		1	75
Lymphome T cutané pléomorphe à petites et moyennes cellules		2	
Lymphomes agressifs			24
Syndrome de Sézary		3	0
Lymphome NK/T de type nasal cutané primitif		< 1	18
Lymphome T CD8 + agressif cutané primitif	oui	< 1	0
Lymphome T $\gamma\delta$ cutané primitif	oui	< 1	16
Lymphome T cutané non classé	oui	2	
Lymphomes B cutanés			
Lymphomes indolents			
LCB de la zone marginale		7	99
LCB centrofolliculaire		11	95
Lymphomes de pronostic intermédiaire			
LCB diffus à grandes cellules cutané de type jambe		4	55
Lymphome B diffus à grandes cellules cutané de type jambe		< 1	50
LCB intravasculaire		< 1	65

Tableau 3 – *Lymphomes et hémopathies de présentation cutanée primitive selon la classification de l'OMS-EORTC en 2005, fréquence et survie estimée d'après Willemze et Massone [21].*

2. Classification de l'OMS actualisée 2008

En 2008, l'OMS a établi une classification des tumeurs hématopoïétiques, qui réunit toutes les hémopathies sans distinction d'organes, mais qui reconnaît l'existence de nombreux lymphomes de présentation cutanée primitive, on y distingue des entités bien définies dont le diagnostic est basé sur la confrontation de données cliniques, phénotypiques et histologiques et dont le pronostic est connu.

Un des intérêts de cette classification est ainsi de réduire la séparation parfois artificielle entre les lymphomes cutanés primitifs et lymphomes cutanés secondaires tout en gardant des entités dont le recrutement est dermatologique. En effet si certains lymphomes se présentent exclusivement dans la peau alors que d'autres sont toujours extra cutanés au moment du diagnostic, tout en pouvant s'accompagner ultérieurement de localisations secondaires, de nombreuses entités peuvent de façon variable se présenter primitivement ou secondairement dans la peau, c'est le cas des lymphomes B associé au virus EBV (lymphome B du sujet âgé, post-transplantation, associés au VIH par exemple) [21]. **(Tableau 4)**

Lymphomes à cellules T et NK matures	
Lymphomes de bas grade : • Mycosis fongoïde (MF) et variantes : - MF pilotrope - MF pagétoïde - MF chalazodermique • Lymphoprolifération T cutanées CD 30+ : - Papulose lymphomatoïde - Lymphome T anaplasique cutané primitif • Lymphome T sous cutané à type de panniculite (TCR alpha-bêta) • Lymphome T de type hydrovacciniforme	
Lymphomes de haut grade : • Syndrome de Sézary • Leucémie /lymphome T de l'adulte (HTLV-1) • Lymphome T gamma-delta cutané primitif (cutané/sous-cutané) • Lymphome NK/T extraganglionnaire de type nasal	
Entités provisoires • <i>Lymphome T cutané primitif pléomorphe à petites /moyennes cellules</i> • <i>Lymphome T cutané primitif CD8+ cytotoxique épidermotrope agressif</i>	
Lymphomes à cellules B matures	
Lymphomes de bas grade : • Lymphome centrofolliculaire cutané primitif	

• Lymphome B de la zone marginale de type MALT extra ganglionnaire cutané
Lymphomes de haut grade : • Lymphome B diffus à grandes cellules, NOS - Lymphome B diffus à grandes cellules cutané primitif de type jambe - Granulomatose lymphomatoïde • Lymphome B intravasculaire
Syndromes lymphoprolifératifs associés à l'immunodépression
• Syndrome lymphoprolifératif associé à une maladie dysimmunitaire • Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation
Leucémie aiguë myéloïde et hémopathies à précurseurs myéloïdes
Tumeurs à cellules plasmacytoïdes dendritiques blastiques

Tableau 4 - Principaux lymphomes et hémopathies de présentation habituellement ou fréquemment cutanée primitive, extraits de la classification OMS 2008 (les entités jugées provisoires apparaissent en italique)[21].

ETIOPATHOGENIE

I. Physiopathologie

La physiopathologie des lymphomes B cutanés est toujours mal élucidée et la plupart des classifications des lymphomes, sont des classifications histo-génétiques, se basant sur la parenté (morphologique, phénotypique et moléculaire) des cellules néoplasiques B ou T. La connaissance des populations lymphocytaires, en termes de différenciation et de maturation, est donc importante pour pouvoir comprendre les éléments de classification des lymphomes cutanés.

Le lymphocyte B est le support de l'immunité humorale adaptative qui repose sur la présence d'anticorps spécifiques, il est normalement présent dans le sang et dans les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglion lymphatique, formations lymphoïdes associées aux muqueuses MALT) et anormalement présent au niveau de la peau. En effet, certains auteurs 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.

Trois grandes phases marquent la vie d'un lymphocyte B :

- **Première étape**

La lymphopoïèse primaire au sein de la moelle osseuse :

A ce niveau , la cellule souche hématopoïétique (CSH) CD34+ se différencie en progéniteur B puis en précurseur B puis en LB immature sous l'influence de IL-7. Ensuite, un réarrangement de gènes des Immunoglobulines (Igs) des LB, se fait en absence de tout contact avec l'antigène (Ag) parallèlement à l'inactivation ou l'apoptose des cellules ayant une forte affinité avec les Ag du soi, c'est la « tolérance

B centrale », ceci aboutit à la constitution d'une population très hétérogène de lymphocytes B naïfs polyclonaux, chacun d'entre eux synthétisant une molécule d'immunoglobuline différente qu'il utilise comme récepteur de surface:

- **CD79 a** : est le premier à apparaître, il s'agit d'une molécule associée à l'IgM et permettant la transmission du signal antigénique.

Puis secondairement apparaît :

- **CD19** : cet antigène forme un complexe avec les molécules CD21, CD81 et Leu-13, qui modulent la transduction des signaux par le BCR.
- **CD 22** : est une molécule d'adhésion qui interagit avec des hydrates de carbone sialylés. La liaison du CD22 réduit le seuil de signalisation par le BCR.
- **CD20** : molécule de canal calcique, qui apparaît tardivement (présente sur les cellules matures).
- **CD21** : régule les réponses prolifératives B; c'est aussi le récepteur d'une fraction du complément, et de l'EBV.
- **CD23** : ou Fc Epsilon R2, il existe sous deux isoformes :
 - **CD23a** qui est spécifique des cellules B.
 - **CD23b** qui est une molécule inductible sur diverses cellules (B, T, NK, ...); ce récepteur peut être clivé et retrouvé dans le plasma.

La cellule naïve qui a réarrangé les gènes des immunoglobulines exprime un récepteur B de surface d'isotype IgD et /ou IgM.

▪ Deuxième étape

La migration des cellules B par le biais du sang vers les organes lymphoïdes secondaires (rate et ganglions lymphatiques).

▪ Troisième étape

Les lymphocytes B rentrent en contact avec l'antigène présenté par les CPA(cellules folliculaires dendritiques, macrophages) soit directement pour les Ag thymo-indépendants soit indirectement pour les Ag thymo-dépendants en présence de lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ Th2 préalablement sensibilisé à ce même Ag, ce qui entraîne l'activation des lymphocytes B , la perte d'IgD de surface et la migration de la cellule vers un follicule primaire pour générer un centre clair germinatif, c'est la commutation isotypique ou switch).

Cette maturation s'accompagne de changements :

- Morphologiques : cellules centrocytiques puis immunoblastiques et centrocytiques.
- Phénotypique : expression de CD 10, Bcl-6 et perte de l'expression de Bcl-2

Ces changements rendent les cellules sensibles à l'apoptose, ce qui permet à l'organisme de se débarrasser des lymphocytes ayant trop ou pas assez d'affinité pour l'antigène qui leur est présenté dans les centres par les cellules folliculaires dendritiques. Cette maturation permettra de générer une cellule B mémoire ou un plasmocyte sécréteur d'Ig. Ces cellules se regroupent au niveau du follicule dans les zones marginales, avant de recirculer dans l'organisme [21] (**voir schéma ci-dessous**).

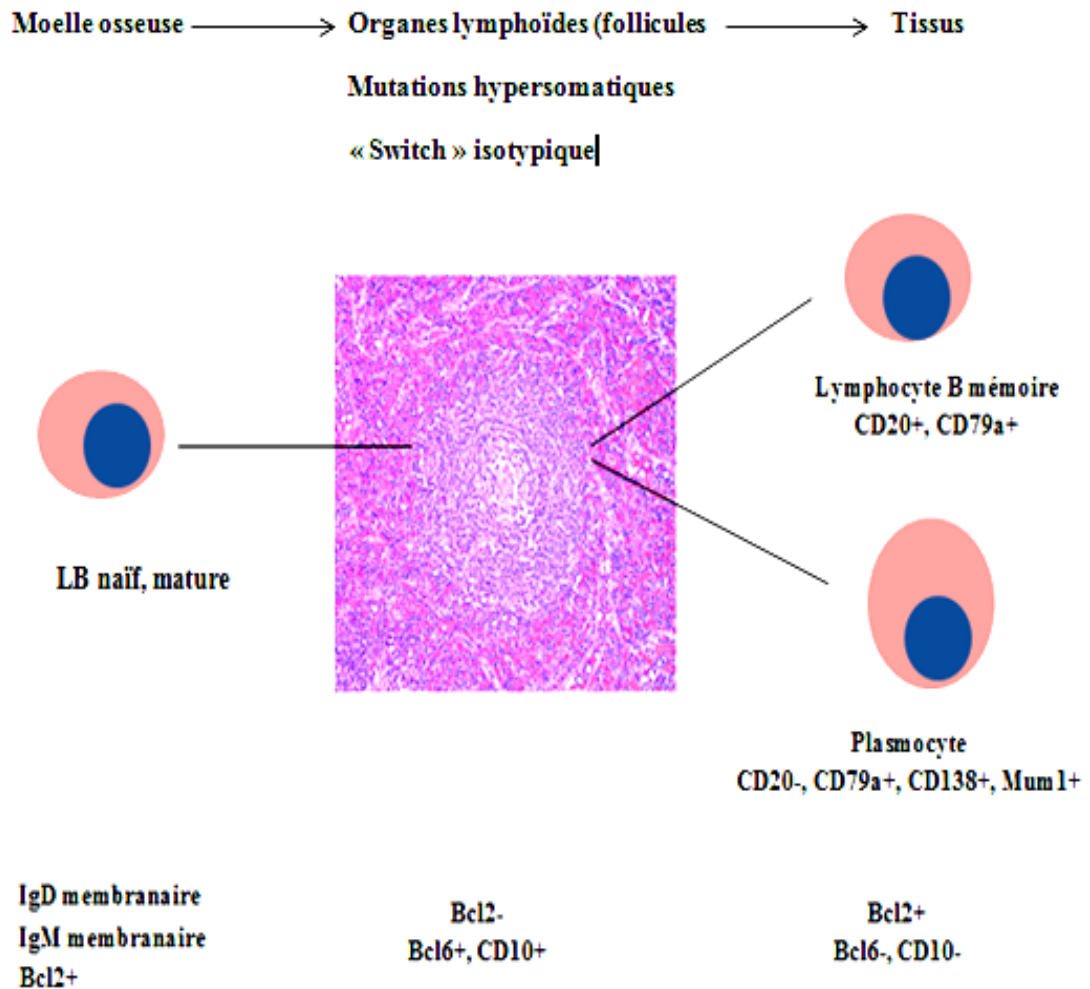


Schéma : montrant la maturation des lymphocytes B, représenté après le stade de production médullaire des cellules B naïves à partir de cellules souches, avec au centre une image histologique illustrant un follicule lymphoïde avec centre germinatif [21].

La transition d'un état pré-néoplasique à un état néoplasique semble être déterminée par un déséquilibre entre la prolifération anarchique des cellules et B et les mécanismes d'apoptose. En effet, l'expansion cellulaire entraîne de nombreux désordres cellulaires à savoir :

- Une dérégulation de la transmission des signaux intracellulaires ;
- La surexpression des oncogènes et/ou l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs.

II. Facteurs favorisants

Les causes responsables de la survenue de lymphomes cutanés B restent encore inconnues. Cependant, les chercheurs mettent en avant la conjugaison de facteurs de risques tels que les patrimoines génétiques et immunologiques et la survenue de maladies infectieuses susceptibles de favoriser la survenue d'un lymphome non Hodgkinien. Ainsi, certaines formes de lymphomes cutanés ont plus de risque de se développer que d'autres.

Parmi les facteurs de risques élucidés :

Facteurs infectieux :

- Des cas ont été publiés montrant l'association d'un lymphome cutané avec une hépatite virale B ou C [23].
- L'EBV (Epstein Barr Virus) a été retrouvé dans les lésions cutanées et des taux élevés d'anticorps anti-EBV ont également été rapportés chez les malades, mais ces réactivations virales pourraient être des phénomènes secondaires.
- En Europe, les infections chroniques à *Borrelia Burgdorferi* semblent être impliquées dans la pathogénie de certains types de lymphomes cutanés B primitifs. Des séquences d'ADN spécifiques du *Borrelia Burgdorferi* ont été

mises en évidence chez une minorité significative de LCBP dans des régions européennes endémiques. Ces résultats n'ont pas été confirmés dans les études aux Etats-Unis ni en Asie [24].

- D'autres infections virales incriminées dans la genèse de LNH ont été décrits dans la littérature à savoir le HHV8 [23].

Immunodépression :

- Les lymphomes cutanés sont plus fréquents chez les personnes présentant un déficit du système immunitaire, notamment les patients immunodéprimés à cause d'une infection par le virus HIV, ou d'un traitement immunodépresseur anti-rejet suite à une greffe d'organe ou suite à une stimulation antigénique chronique par des maladies auto-immunes.

Facteurs inflammatoires :

- Les personnes atteintes de maladies inflammatoires (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde par ex.) impliquant les lymphocytes ont plus de risques de développer un lymphome même si le risque est faible [6].

Facteurs environnementaux et exposition professionnelle :

- D'après certaines études, les personnes exposées dans le cadre d'une activité professionnelle à des produits chimiques tels que les pesticides , les solvants, ou les engrais, présentent également plus de risques de développer un LNH, toutefois, un lien direct entre la survenue de la maladie et ces facteurs de risque n'a pas été formellement démontré jusqu'à présent [25].

Facteurs génétiques :

- Plusieurs anomalies génétiques des facteurs de transcription et des oncogènes tels que BCL2, BCL6, MYC, semblent jouer un rôle dans la pathogénie des lymphomes cutanés B primitifs .

- L'amplification et la surexpression du gène BCL2 a récemment été identifiée, elle sont liées aux gains au niveau du bras long du chromosome 18(18/18q), dans un sous-groupe de lymphomes cutanés B primitifs (à grandes cellules de type membre inférieur) sans mise en évidence de la t(14;18). En effet, Le gène BCL2 code pour une protéine mitochondriale qui inhibe l'apoptose [26].
- 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 [97]. 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.
- 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;q32) impliquant les gènes IGH et FOXP1, ont été rapportés dans une proportion de lymphomes cutanés B primitifs de la zone marginale [103].
- 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.
- Récemment, la présence de la mutation activatrice de MYD88 L265P, a été retrouvée dans 69 % des lymphomes cutanés B type Jambe [27].

Facteurs médicamenteux :

- L'apparition d'un lymphome cutané B a également été décrite chez des patients atteints d'arthrite rhumatoïde, traités par méthotrexate. En effet, cet anti métabolite constitue un puissant immunosuppresseur, favorisant ainsi la lymphoprolifération [28] .
- Un risque augmenté de carcinomes cutanés sous « anti TNF alpha » a également été rapporté. En effet, dix cas de lymphomes cutanés, avec imputabilité possible mais non certaine, chez des patients traités par anti-TNF ont été décrits dans la littérature, un cas de LCB CF associé à une arthrite juvénile chronique traitée par Etanercept pendant 10 ans, a également été décrit. Bien que le rhumatisme inflammatoire sois lui-même un facteur de risque possible dans la survenue de lymphome, l'utilisation de l'anti TNF alpha reste suspecte et nécessite la réalisation d'investigations ultérieures [29].

FORMES CLINIQUES

Les lymphomes B cutanés primitifs forment un groupe hétérogène de proliférations lymphoïdes débutant dans la peau, restant au cours du temps exclusivement localisés à la peau, ils représentent 20 à 25 % des lymphomes cutanés en Europe, sont plus rares aux Etats-Unis (actuellement en croissance, selon une étude américaine: l'incidence des lymphomes cutanés a augmenté de 5.0/1000000 entre 1980-1982 à 12.7/1000000 entre 2004-2005) [30].

Bien que leurs mécanismes physiopathologiques restent ambigus, l'origine semble être multifactorielle et leurs genèse implique des mécanismes immunologiques, environnementaux (infections virales et bactériennes).

D'après *Querfeld*, l'incidence des lymphomes cutanés B a nettement augmenté ces dernières années probablement en raison du développement des techniques immunophénotypiques et immunogénotypiques [31].

Les LCBP se distinguent des localisations cutanées des lymphomes ganglionnaires ou systémiques par leurs caractéristiques anatomocliniques et par la négativité du bilan d'extension approprié au moment du diagnostic confortée par des spécificités immunophénotypiques et moléculaires.

Selon la dernière classification de l'OMS-EORTC, les LCBP sont de 4 types:

- Lymphome cutané de la zone marginale.
- Lymphome cutané centrofolliculaire.
- Lymphome cutané diffus à grandes cellules :
 - LCB diffus à grandes cellules type MI.
 - Granulomatose lymphomatoïde.
- Lymphome cutané diffus à grandes cellules, type autres :

- Lymphome B diffus à grandes cellules Intravasculaire.
- Lymphomes cutanés B diffus à grandes cellules plasmoblastiques.
- Lymphomes cutanés B riches en lymphocytes T et histiocytes.
- Lymphomes cutanés B à grandes cellules anaplasiques CD 30+.

Bien que les manifestations cliniques sont insuffisantes vu la diversité des lésions élémentaires et des diagnostics différentiels pour poser le diagnostic de LCBP, la localisation des lésions peut quant à elle nous orienter plus ou moins vers le type de lymphome.

Les LCB à petites cellules (centrofolliculaire et de la zone marginale) sont les plus fréquents et de meilleur pronostic, contrairement aux LCB à grandes cellules (type jambe de pronostic intermédiaire, LCB intravasculaire très rare et habituellement grave). D'autres lymphoproliférations B ont été décrites, mais sont très rares : c'est le cas du plasmocytome cutané primitif, et de la granulomatose lymphomatoïde à localisation cutanée primitive, le lymphome du manteau primitif extrêmement rare.

1. Lymphome cutané de la zone marginale

C'est la deuxième forme la plus fréquente des LCBP (25 % des LCP primitif) [32] et s'apparente à une variété de LNH développés à partir du MALT. En effet, le tissu lymphoïde se rencontre d'une part, dans les organes lymphoïdes centraux (moelle osseuse et thymus) et d'autre part, dans les organes lymphoïdes périphériques encapsulés (ganglion et rate) et non encapsulés (répartis de façon diffuse dans les muqueuses de l'organisme en particulier bronchiques et digestives).

Ce type de lymphome survient habituellement chez des sujets d'âge moyen (55ans), avec une prédominance masculine (sex ratio deux hommes pour une femme). Quelques cas ont été décrits chez l'enfant [33].

C'est un lymphome indolent, d'évolution chronique, qui évolue dans la majorité des cas favorablement sous traitement, voire en l'absence de traitement. Composé de petits LB d'allure centrocytique, de cellules lymphoplasmocytaires et de plasmocytes, anciennement regroupés sous le nom d'« Immunocytome » siégeant typiquement dans les zones marginales des follicules lymphoïdes et les régions interfolliculaires.

Cliniquement, ce sont des lésions papuleuses, nodulaires ou des plaques érythémateuses violacées, généralement uniques mais peuvent être multiples, le plus souvent de siège multifocal (tronc et tête dans 46 % des cas, bras et jambes dans 17 % des cas) [34]. Elles peuvent régresser spontanément et/ou évoluer vers un aspect cicatriciel de type anétodermique, les rechutes cutanées sont fréquentes d'autant plus que les lésions sont multifocales au diagnostic. **(Figure 11 A, B, C).**

Nos patients présentaient des lésions papulonodulaires érythémateuses infiltrées au niveau de la joue, cuisse et la partie supérieure du dos. L'évolution vers un aspect d'anétodermie a été notée chez un seul patient (obs 2).

Des rechutes ont été notées chez nos deux patients (obs 1, obs 2) après un recul de 1 an et 7 ans respectivement.

L'atteinte extra cutanée est cependant extrêmement rare : dans la série de *Haefnagel et al*, 24 patients (48 %) rechutent au niveau cutané et seuls deux patients présentent une localisation extra cutanée. Par ailleurs, l'état général est conservé et les signes témoignant d'une atteinte systémique sont absents.

L'association à une infection Borrélienne (infection cutanée due à une bactérie *Borrelia Burgodorferi* responsable de la maladie de Lyme transmise par piquê de tique) a été décrite dans une minorité de cas européens mais n'a jamais été rapportée aux USA. Cette association a été démontrée dans une étude publiée par l'*American Journal of Surgical Pathology* en 2000. En effet, les auteurs ont cherché la présence de B.Burgodorferi dans 20 cas de LCBP dans les régions montagneuses en Ecosse (région endémique de la maladie de Lyme). Grâce aux techniques de biologie moléculaire (PCR), l'ADN de la bactérie spirochète a été retrouvé dans 7 des 20 cas de lymphomes (cinq sur 12 LCB de la zone marginale, un sur cinq LCB centrofolliculaire, un des trois LCB à grandes cellules type jambe) [35].



Figure 11A: Lymphome B cutané de la zone marginale chez un patient de 73 ans [36].



Figure 11B : Lymphome B cutané de la zone marginale
localisé au niveau du nez.[37]



Figure 11C : Lymphome B cutané de la zone marginale localisé au niveau du dos
(collection du service Dermatologie A, Avicenne –Rabat-).

2. Lymphome cutané B centrofolliculaire

Les Lymphomes cutanés centrofolliculaires (LCB CF) sont des proliférations cutanées de cellules néoplasiques provenant des centres germinaux des follicules lymphoïdes et contribuent à environ 10% des LCB. Ils sont constitués de centrocytes (petites et grandes cellules clivées) et d'une proportion variable de centroblastes (grandes cellules non clivées aux volumineux nucléoles).

Les LCB CF diffèrent des lymphomes cutanés centrofolliculaires ganglionnaires par leurs caractéristiques cliniques, histologiques, moléculaires et leurs pronostics.

Comme les LCB-ZM, ils ont un excellent pronostic, avec un taux de survie de cinq ans dans plus de 90 % des cas. Comme il s'agit d'un lymphome indolent, une abstention thérapeutique est parfois proposée.

Ce type de lymphome survient habituellement chez des sujets adultes d'âge moyen (60 ans au moment du diagnostic) avec une prédominance masculine [38, 39].

Cliniquement, il s'agit de nodules voire même de tumeurs brunes, bleues rougeâtres à surface lisse et brillante ou de plaques infiltrées d'aspect arciformes, rarement ulcérées, siégeant le plus souvent au niveau de l'extrémité céphalique (cuir chevelu, front), cou dans 40% des cas, tronc (40%), jambes (10%) (**figure 12 A; B / figure 13**) à noter qu'il existe au niveau du dos une variante à extension centrifuge anciennement appelée « Reticulohistiocytoma of the dorsum ou lymphome de Crosti » décrit la première fois en **1951** par **Crosti**. Son étude a porté sur 7 patients présentant de multiples nodules et plaques asymptomatiques au niveau du dos et de la face latérale du thorax dont l'évolution a été marquée par l'augmentation du volume et du nombre des lésions et par l'apparition de localisations viscérales secondaires [40].

Les lésions multifocales sont rares, sans implications pronostiques, elles sont uniques dans 50% des cas.

Les récurrences cutanées sont de 40 à 50%, et l'extension extra cutanée est rare survenant chez 10,5 % des LCB CF de la série de *Senff et al* [123].

L'association à une infection Borrélienne est exceptionnelle.

Chez notre patiente (obs 3), le LCB CF se présentait sous forme de lésions papulonodulaires au niveau du dos, la recherche d'une association avec une infection Borrélienne était négative.



A

Figure 12A: Lymphome cutané B centrofolliculaire chez un homme de 41 ans localisé au niveau du scalp [41].



Figure 12B : Lymphome B cutané centrofolliculaire localisé
au niveau fronto-pariétal.[42]



Figure 13: Lymphome B cutané centrofolliculaire chez un sujet de 55 ans
(collection du service Dermatologie A, Avicenne –Rabat-).

3. Lymphome cutané diffus à grandes cellules

3.1 Lymphome cutané à grandes cellules type membre inférieur

Ce sont des lymphomes définis comme des proliférations diffuses, constituées de nappes de grandes cellules B aux noyaux arrondis, de centroblastes et /ou d'immunoblastes [2].

Ils sont très rares et représentent 4% des LCP. Ce type de lymphome décrit en 1996 par *Vermeer et al*, touche essentiellement les sujets âgés (moyenne d'âge : 76 ans), avec une prédominance féminine (sex ratio: 3-4 femmes /1 homme selon la classification de l'EORTC, et seulement 1,4 /1 dans l'article de l'EORTC portant sur une série de 145 cas de lymphomes malins) [43]

Dans notre étude, tous nos patients étaient de sexe masculin.

La survenue plus rare de tumeurs identiques dans d'autres sièges anatomiques (extrémité céphalique ou tronc) comparée à la forme clinique la plus fréquente qui touche les membres inférieurs justifie la terminologie élargie de LCB type MI retenue dans la classification de l'OMS/EORTC.

Sur le plan clinique, les LCB type MI réalisent typiquement des papulo-nodules bourgeonnants ou des tumeurs uniques ou multiples à croissance rapide, de couleur rouge violacée ou ecchymotique, souvent ulcérées, localisées ou disséminées. L'état général peut être altéré (**figure 14**). [44]

L'altération de l'état général a été retrouvée chez un seul patient (obs8), un amaigrissement chiffré de 12kg chez un seul patient (obs 6) témoignant du caractère agressif du lymphome.

Ces lésions peuvent être unies ou bilatérales, dans la série de *Koolama et al* : 80% des lésions étaient localisées au niveau des jambes de façon bilatérale, toutefois une atteinte du tronc ou du membre supérieur est possible [45].

Trois de nos patients sur quatre présentaient une localisation autre que le membre inférieur (deux présentaient des lésions papulonodulaires au niveau du dos, le troisième avait trois nodules au niveau du cuir chevelu).

Dans une étude récente intéressant 35 patients ayant des lymphomes cutanés B à grandes cellules, *Hallermann et al* ont identifié plusieurs facteurs de mauvais pronostic dont : la localisation aux membres inférieurs, la multiplicité des lésions cutanées, l'existence d'ulcérations et l'expression de Bcl2 [46].

Deux de ces facteurs ont été individualisés chez deux de nos patients à savoir : l'expression de Bcl2, ainsi que la multiplicité des lésions (obs 4 et 7); la présence d'ulcérations a été retrouvée chez un seul patient (obs 8).

Les facteurs favorisant le développement de ces tumeurs sur les membres inférieurs sont mal connus. Toutefois, de nombreux liens de causalité entre le lymphome B cutané à grandes cellules type jambe et des étiologies tels : des agents infectieux (EBV, HTLV1, B.Burgdorferi), chimiques ou encore traumatiques, un lymphœdème chronique, ou d'autres facteurs vasculaires, ont été proposés :

- Il a été décrit sur un ulcère chronique du membre inférieur d'origine mixte avec une insuffisance veineuse sévère et une artérite (**figure 16**), suggérant le rôle respectif des phénomènes vasculaires (stase lymphatique et insuffisance veineuse chronique), d'immunosuppression locale ou de stimulation antigénique permanente de la région [45].
- Il est à noter qu'une présentation clinique trompeuse simulant un ulcère veineux a également été décrite [47,49].

- Un phénomène de Koebner par les soins locaux quotidiens de l'ulcère sous-jacent, pourrait être évoqué.
- Chez un de nos patients, le LCB type jambe a été révélé par un lymphœdème du membre inférieur droit au stade d'éléphantiasis (obs 8).
- De rares cas de lymphomes cutanés développés sur le site d'une ancienne cicatrice de brûlure au niveau de la jambe avec greffe cutanée ont été décrits (**figure 15**), rappelant un cas de lymphome cutané B monomérique développé huit ans après une greffe de recouvrement sur une nécrose post-traumatique, décrite par *Marquart-Elbaz et al.* [48]

Le siège du lymphome sur la jambe greffée laisse supposer un rôle du traumatisme dans sa survenue, comme cela a été suggéré pour un lymphome cutané B sur moignon d'amputation.

En effet, la diminution des réponses immunitaires locales au niveau du site de brûlure a probablement provoquer une hyperplasie lymphocytaire aboutissant à terme au développement d'un lymphome, la brûlure étant décrite comme un site immunologique privilégié car la cicatrice empêcherait l'immuno-surveillance naturelle.

3.2 Granulomatose lymphomatoïde :

Il s'agit d'une entité très rare: 600 cas ont été rapportés depuis sa description par *Liebow* en 1972 [50]. A prédominance masculine (sex-ratio 2/1), ce type de lymphome touche les adultes entre 40 et 60 ans et survient surtout chez le sujet immunodéprimé.

Actuellement, la GL est considérée comme une entité clinicopathologique unique dans la catégorie des « autres lymphomes B à grandes cellules ».

La présentation clinique est extrêmement polymorphe, volontiers systémique, puisqu'elle a une prédilection pour trois organes : la peau, les poumons et le système nerveux central. Le plus souvent associée à l'EBV.

Les premiers signes généraux associent une altération de l'état général, fièvre, sueurs nocturnes et perte de poids.

Les manifestations pulmonaires sont : (dans 90 % des cas) une toux et une dyspnée, il peut s'y associer une douleur thoracique ou une hémoptysie. Les explorations radiologiques objectivent de multiples nodules parenchymateux pulmonaires ou plus rarement un infiltrat réticulé ou nodulaire.

Les manifestations cutanées sont présentes dans 30 à 50 % des cas. Le plus souvent, il s'agit de nodules brun-pourpres cutanés ou sous-cutanés, pouvant évoluer vers l'ulcération (15 % des cas). Des papules érythémateuses et des plaques indurées bien délimitées sont fréquemment associées, suggérant qu'il s'agit de différentes phases d'un même processus. Des plaques lichénoïdes avec dépigmentation et dépilation ou alopecie sont également décrites. Le tronc et les extrémités sont le plus souvent touchés; le cou et le visage plus rarement. Les lésions cutanées sont généralement concomitantes à l'atteinte pulmonaire mais peuvent la précéder ou la suivre, parfois de plusieurs années. Très rarement l'atteinte cutanée reste isolée (**figure 17**) [50].

L'atteinte neurologique survient dans environ 30 % des cas: l'atteinte isolée du système nerveux est rare, comme les lésions cutanées, elle précède, accompagne ou suit les lésions pulmonaires. Les manifestations neurologiques sont polymorphes et dépendent du siège et de l'importance des lésions. Il en résulte des tableaux de céphalées, de confusion, d'ataxie, de convulsions, d'atteintes des nerfs crâniens ou de déficits focaux. Des neuropathies périphériques des membres inférieurs à prédominance sensitive ont été également rapportées [50].

L'atteinte rénale est le plus souvent asymptomatique et de découverte fortuite sur des données autopsiques. Dans la cohorte de *Katzenstein et al*, sur 72 autopsies réalisées, le parenchyme rénal était infiltré dans un tiers des cas, sans atteinte du glomérule [51].

Malgré sa nature lymphoproliférative, la GL n'envahit qu'exceptionnellement les tissus lymphatiques, et les biopsies ganglionnaires, osseuses ou spléniques ne contribuent généralement pas au diagnostic car les atteintes ganglionnaires et hépatospléniques sont rares. Cependant, si elles sont présentes, elles doivent faire redouter l'évolution vers un lymphome agressif [52].



Figure 14: Lymphome B cutané à grandes cellules type MI [44].



Figure 15: Lymphome B cutané type Jambe survenant sur un site de brûlure [48].



Figure 16 : Lymphome B cutané type Jambe survenant sur ulcère de jambe chez un homme de 97 ans [49].



Figure 17: Spectre clinique des lésions cutanées dans la granulomatose lymphomatoïde [53].

**A. Papule érythémateuse. B. Multiples nodules dermiques. C. Tumeur dermoépidermique
D. Nodule sous-cutané induré avec ulcération centrale nécrotique. E. Plaque atrophique avec aspect de peau « plissée ». F. Lésion lichénoïde avec zones hypopigmentées**

4. Lymphome cutané à grandes cellules, type autre

Ce groupe comprend les autres types de lymphomes à grandes cellules B transformés, ne présentant pas les caractéristiques des LCB à grandes cellules des membres inférieurs, notamment l'absence d'expression du Bcl2.

4.1 Lymphome cutané intravasculaire (LIV)

Le lymphome cutané intravasculaire est une entité extrêmement rare, correspondant à un lymphome de haute malignité, avec atteinte systémique, il affecte préférentiellement le système nerveux central, le poumon, bien qu'il existe des formes limitées à la peau (environ 26 % des cas) [44].

Le LIV, a été décrit, pour la première fois, à la fin des années **1960** par **Pfelger** et **Tappeiner** sous le terme « endothéliomatose systémique » puis, par la suite, rapporté sous diverses appellations, notamment « angioendothéliomatose maligne », « angioendothéliomatose proliférante systémique », « endothéliose proliférante », « endothéliose néoplasique », « lymphome angiotrope » [21]. Actuellement, il est défini comme une prolifération lymphocytaire maligne, presque toujours de phénotype B, s'effectuant dans la lumière de tous les vaisseaux de moyen et petits calibres à l'exception des vaisseaux lymphatiques. Une extravasation de cellules malignes dans les parenchymes a été rapportée [54].

Il survient chez les sujets âgés (70 ans) avec des âges extrêmes de 39 et 90 ans, le sex ratio est de 1.

Chez les sujets asiatiques, ce type de lymphome est en général très agressif et se manifeste volontiers par une atteinte médullaire et un syndrome hémophagocytaire [55]. Alors que chez les Européens, il est de meilleur pronostic se manifestant essentiellement par une atteinte cutanée longtemps isolée [56].

Son expression clinique est polymorphe, souvent faite de signes généraux peu spécifiques, inconstants à savoir : une fièvre prolongée inexpliquée accompagnée de sueurs nocturnes rebelle aux traitements antipyrétiques, une asthénie progressive, un amaigrissement et parfois une douleur en rapport avec une atteinte spécifique de certains organes (céphalées, douleur abdominale...). Ces signes cliniques sont trompeurs, ce qui explique la difficulté et le retard diagnostique.

Cliniquement, il se présente sur le plan cutané par des plaques infiltrées violines livédoïdes, de nouures dont le caractère hématique est évocateur mais inconstant ou de nodules sous cutanés indurés, violacés, asymptomatiques ou douloureux fréquemment associés à des télangiectasies parfois diffuses et extensives. Dans les séries européennes, l'aspect le plus spectaculaire observé dans moins de 20 % des cas est la présence de télangiectasies arborescentes témoignant de la prolifération endovasculaire dans les vaisseaux du derme [57].

D'autres manifestations cutanées peuvent être révélatrices tel: un purpura palpable[58], des angiomes séniles [59], un aspect de capillarite purpurique extensive, de plaques nécrotiques, un livédo réticulaire, une dyschromie noire maculeuse des membres inférieurs, une panniculite plus au moins ulcérée, un œdème non inflammatoire prenant le godet. [60] (**figures 18, 19**).

Il est important de noter que l'augmentation brutale de la taille ou la modification de l'aspect d'hémangiomes peuvent également révéler la colonisation intravasculaire des cellules B néoplasiques, et donc un LIV.

Les localisations préférentielles de ces lésions, volontiers multiples, sont : les bras, les cuisses, les jambes et le tronc.

Ces lésions cutanées sont présentes chez 40 % des patients [61]. L'atteinte ganglionnaire est absente (puisque ce type de lymphome n'envahit pas les vaisseaux lymphatiques) ainsi que la formation de tumeurs viscérales secondaires.

Un cas de LIV cutané primitif associé à un érysipèle bilatéral chronique a été décrit par *Dandurand M et al* en *France* [62].

Notre patient présentait des lésions papuleuses, ainsi que des plaques érythémateuses infiltrées au niveau de la cuisse et la fesse droite sans autres signes extra-cutanés.

Des signes neuro-psychiques variables, accompagnent l'atteinte cutanée, ils concernent plus de trois quart des patients, à n'importe quel niveau de l'évolution.

Ces signes peuvent précéder les manifestations cutanées et rester isolés ce qui conduit à des erreurs diagnostics, les différents systèmes atteints sont :

- ~ Le système cognitif dans 50 % des cas, se manifestant par une démence ou des troubles du comportement d'installation rapide [63].
- ~ Le système nerveux central, révélé par des déficits sensitivomoteurs à type d'hémi-parésies, tétraplégies, paraplégies, paraparésies, myélopathie et par des signes témoignant d'une souffrance cérébrale (infarctus cérébraux progressifs, crises convulsives, dysarthrie, dyskinésies, akinésie, incoordination motrice) [64].
- ~ Le système nerveux périphérique ainsi que des cas de syndrome de la queue-de cheval (incontinence urinaire, impuissance, constipation....) ont été décrits.

Des tableaux avec myoclonies proches de la maladie de Creutzfeldt –Jakob ont été rapportés [65].

D'autres symptômes peuvent apparaître en fonction de l'organe atteint :

- Au niveau viscéral :

- Un cas de LBIV avec atteinte des glandes surrénales diagnostiqué en post-mortem lors d'une autopsie (biopsie des glandes surrénales) a été rapporté chez une femme de 80 ans présentant une fièvre prolongée, un amaigrissement, avec une anémie hémolytique, une insuffisance rénale et une thrombopénie et dont l'évolution a été marquée par l'apparition d'une hémorragie gastro-intestinale grave, due à la thrombopénie persistante conduisant au décès de la patiente [66] [67].
- Il est à noter que l'atteinte surrénale peut être isolée, ou associée à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ou bien s'intégrer dans le cadre d'une insuffisance pan hypophysaire [68].
- Au niveau pulmonaire des symptômes à type d'hypoxie ou de dyspnée ont été décrits, ainsi que des atteintes digestives (hépatiques et rénales) volontiers infra cliniques sont retrouvés dans 30% des cas [69].
- Un cas a été rapporté chez une patiente afro-américaine présentant une fièvre prolongée avec amaigrissement, mise sous traitement symptomatique sans amélioration, et dont l'évolution a été marquée par l'apparition d'une anémie hémolytique, d'une thrombocytopénie, d'une hépatite chronique. La TDM a objectivé une hépatosplénomégalie, des opacités floues diffuses dans les deux champs pulmonaires. Trois jours plus tard la patiente a présenté un œdème aigue du poumon avec hémorragie intra-alvéolaires au lavage broncho-alvéolaire, et décède suite à un syndrome de détresse respiratoire aiguë. L'autopsie a identifié l'hémorragie alvéolaire diffuse, une congestion rénale bilatérale avec nécrose tubulaire aigue, et c'est l'examen histologique des différents organes qui a permis de poser le diagnostic de LBIV.

- Exceptionnellement, le LBIV peut se présenter sous forme d'une tumeur localisée, orbitaire ou testiculaire [70][71].
- Le LBIV, peut également se révéler au cours une coagulation intravasculaire disséminée [72].

Ces différents aspects cliniques expliquent que dans certaines observations d'autres diagnostics aient pu être initialement évoqués tel une sarcoïdose, une sclérodermie, la maladie de Kaposi, syndrome de Sweet, ou encore une vascularite.

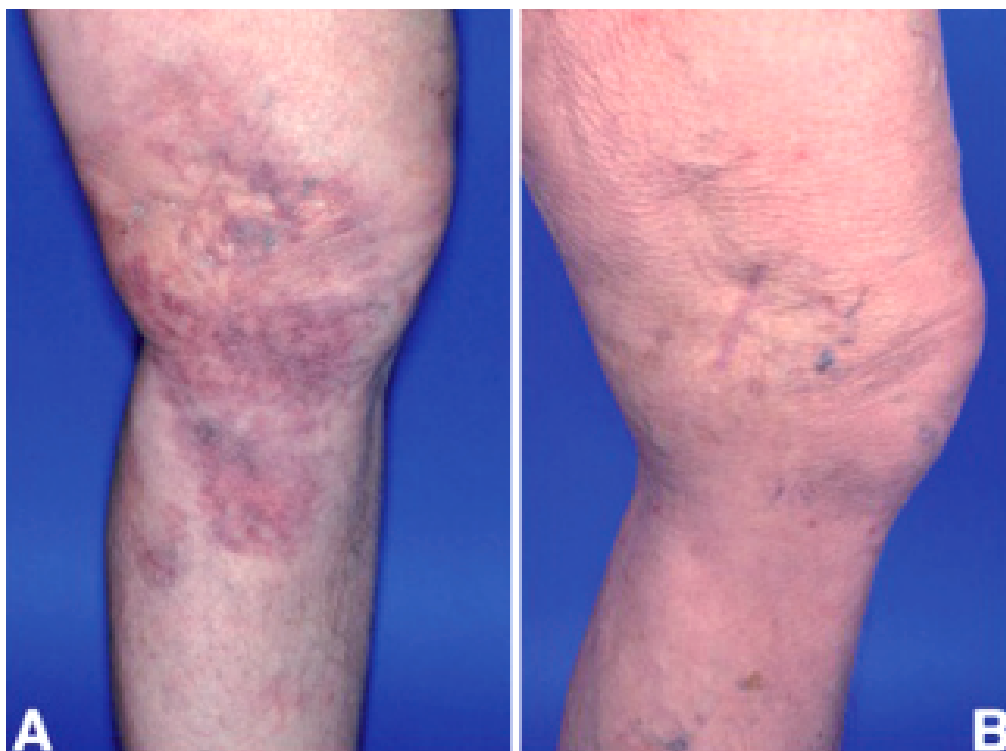


Figure 18 :

- A)** Lymphome B cutané intravasculaire sous forme de: plaque violacée, indurée, hémorragique, et de télangiectasies sur la cuisse médiale gauche.
- B)** Rémission complète après 6 cycles d'une thérapie de combinant de bendamustine et de rituximab [73].



Figure 19: LBIV chez une patiente de 79 ans, sous forme de télangiectasies arborescentes et néo-vascularisation au niveau du tronc et de l'abdomen [74].

4.2 Lymphomes cutanés B diffus à grandes cellules anaplasiques ou plasmoblastiques

Très rares: seuls quelques cas ont été publiés, la localisation au niveau de la cavité buccale est fréquente.

Il s'agit de lymphomes agressifs survenant généralement sur un terrain d'immunodépression (greffes d'organe, patients VIH+). Des associations avec l'EBV ou le HHV8 ont été décrites.

4.3 Lymphomes cutanés B riches en lymphocytes T et histiocytes

Très rares (1-2% des lymphomes, quelques cas dans la littérature), représentent un problème de diagnostic différentiel (infiltrat tumoral pauvre en lymphocytes B néoplasiques).

4.4 Lymphomes cutanés B à grandes cellules anaplasiques CD 30+

Entité très rare également. Ils ne sont pas individualisés comme une entité indépendante, mais leurs caractéristiques semblent être différentes. Une étude rétrospective de 10 cas a révélé que ces lymphomes, qui ont un excellent pronostic, se manifestent habituellement comme des lésions isolées de la peau. Ils affectent les personnes âgées et sont plus fréquents chez les femmes [44].

Le diagnostic est souvent difficile, car les cellules T réactives peuvent prédominer, avec parfois une réaction granulomateuse.

5. Lymphomes du manteau

Individualisé en **1992**, le lymphome de manteau est un lymphome B rare, développé au dépend des lymphocytes B immatures du manteau folliculaire situées en périphérie des centres germinatifs, les cellules expriment la molécule CD5 et, de manière pathognomonique, la translocation t(11,14) qui conduit à l'activation de la cycline D1.

Les formes primitivement et exclusivement cutanées sont exceptionnelles si bien que le lymphome du manteau n'apparaît pas dans la classification de l'OMS-EORTC et leurs découverte doit impérativement faire pratiquer un bilan d'extension [75]. Le lymphome du manteau systémique a un très mauvais pronostic avec une médiane de survie inférieure à 5 ans. En effet, les tumeurs cutanées sont pratiquement toujours associées à des atteintes profondes et s'observent dans 2 à 6 % des lymphomes du manteau systémiques et dans 15% des stades IV.

Sur le plan clinique, étant donné le peu de cas rapportés il est difficile d'identifier une présentation clinique évocatrice du lymphome du manteau primitivement cutané: les lésions ont un aspect commun à toutes les pathologies lymphocytaires infiltratives : plaques, nodules, parfois ulcérés, plus au moins regroupés et de taille variable pouvant dépasser une dizaine de centimètres, dures à la palpation et de couleur rouge de localisation ubiquitaire. C'est la biopsie et les immunomarquages qui conduisent au diagnostic [76].

Dans un article publié par *The Pan African Medical Journal*, un cas de lymphome du manteau à localisation cutanée MAIS secondaire a été diagnostiqué, à HMV à Rabat, chez un patient de 46 ans présentant, des polyadénopathies périphériques (sus claviculaire, jugulaire droites et axillaires) associés à des multiples nodules sous cutanés, siégeant sur les membres supérieurs, inférieurs et sur l'abdomen, de consistance ferme, mesurant 1 à 3 cm de diamètre, le tout évoluant dans un contexte fébrile. L'examen histologique d'un ganglion et d'un nodule cutané, a conclu à un lymphome non hodgkinien à petites cellules dont l'immunophénotypage était positif pour CD5 et CD20 et négatif pour CD23 [77] (**figure 20**).



Figure 20: Lymphome du manteau à localisation cutanée

A : Nodule sous cutané à localisation abdominale.

B : Nodule sous cutané au niveau du bras droit [77].

6. Plasmocytome cutané primitif (PCP)

Le plasmocytome cutané primitif a été décrit la première fois au *Japon*, par *Yashiro* en *1976*, puis par *Kitamura* en *1980*, et depuis il a été décrit de façon plus générale chez toute la population asiatique [78].

Il s'agit d'une tumeur d'origine plasmocytaire de survenue exceptionnelle strictement localisée à la peau, qui peut être généralisée (myélome multiple, leucémie à plasmocytes), ou localisée (au niveau médullaire ou osseux ou encore extra-médullaire).

C'est une tumeur liée à la prolifération clonale de plasmocytes dans le derme, qui peut être unique ou multiple mais strictement localisée à la peau, au moins au moment du diagnostic.

Cliniquement, les plasmocytomes cutanés se présentent sous forme de tumeurs de tailles variables (moins de 1 cm à plusieurs centimètres), rouges violacées, mamelonnées, parfois ulcérées, fermes, indolores, le plus souvent uniques mais des formes multi-lésionnelles ont été rapportées [79][80] (**figure 21**).

Les PCP se localisent préférentiellement sur la face, le tronc et les extrémités.

Des lésions muqueuses spécifiques peuvent s'associer aux tumeurs cutanées au niveau des gencives [81] ou de la muqueuse labiale [82]

Selon la littérature, un cas de plasmocytome cutané primitif au Maroc a été publié par *Hjira et al* en *2013*, à *HMV de Rabat*, il s'agissait d'un patient de 65 ans présentant de nombreuses macules rouges brunes, et plusieurs plaques infiltrées au niveau du tronc, de l'abdomen et des membres supérieurs de façon symétrique, associées à un œdème des membres inférieurs, par ailleurs les aires ganglionnaires étaient libres, le diagnostic fut porté par l'étude anatomopathologique et immunohistochimique, le bilan d'extension à la recherche d'atteinte systémique ou d'un myélome multiple était négatif confirmant le caractère primitif du plasmocytome [83].

Le PCP doit être distingué des plasmocytoses cutanées, qui sont des proliférations plasmocytaires bénignes éventuellement prélymphomateuse, fréquentes chez la population asiatique (une soixantaine de cas ont été publiés) [84]. L'âge de début varie entre 22 et 55 ans avec une légère prédominance masculine. Il s'agit toujours de plaques brun-rouges, localisées principalement sur le tronc, parfois sur la face ou la partie proximale des membres, habituellement non prurigineuses. Les 2/3 des patients ont des adénopathies superficielles riches en plasmocytes, et 9/10 une hypergammaglobulinémie. Le pronostic semble difficile à établir. L'existence d'un infiltrat médullaire est corrélée avec celle des signes systémiques ou d'une extension viscérale. L'évolution est souvent indolente, cependant de rares cas de décès ont été rapportés [84].

Les autres causes de tumeurs plasmocytaires seront éliminées par l'examen histologique : c'est le cas du lymphome cutané de la zone marginale dans sa variante riche en plasmocytes, mais dans ce cas les tumeurs apparaissent dans un contexte d'infection Borrélienne.

Enfin, d'autres diagnostics différentiels à infiltrat dermique riche en plasmocytes peuvent être évoqués tels : les tumeurs sudorales [85] et une syphilis secondaire.



Figure 21 : 1er cas de plasmocytome cutané primitif décrit au Brésil chez une femme de 87 ans, sous forme de papules et plaques érythémateuses violacées disséminées [86].

DIAGNOSTIC POSITIF

Comme il a déjà été précisé plus haut, le lymphome cutané B primitif (LCBP) a été identifié tout récemment comme entité clinique distincte. Cette entité représente un groupe étendu de désordres lympho-prolifératifs qui doit être séparé des lymphomes non hodgkiniens B secondairement cutané et des pseudo-lymphomes cutanés B.

Il se présente sous des formes variées d'une personne à une autre et les signes cutanés ainsi que les symptômes sont souvent trompeurs, similaires à des pathologies bénignes tel un eczéma, une allergie....Leurs diagnostic repose alors sur un faisceau d'arguments :

I. ANAMNESTIQUES

L'interrogatoire permettra de rechercher :

- ✓ La présence de signes fonctionnels dit symptômes B: fièvre, asthénie, perte de poids d'au moins 10% au cours des 6 mois précédents et sudations nocturnes ; pouvant orienter vers un lymphome ganglionnaire ou systémique.
- ✓ La notion de piqûres de tiques ou une activité en zones d'endémie borrélienne.
- ✓ Des prises médicamenteuses, la notion d'exposition à des toxiques.
- ✓ Des piqûres d'arthropodes ou des injections aux sites lésionnels, pouvant orienter vers un pseudo-lymphome.

II. CLINIQUES

L'examen clinique précise le nombre, la topographie, le type des lésions cutanées (nodules tumoraux, papulo-nodules, plaques infiltrées) et leurs extension, la présence d'adénopathies, d'une hépato-splénomégalie, et recherchera un prurit chronique.

A l'issue de l'examen clinique, toute lésion suspecte doit imposer la réalisation d'examens complémentaires.

III. PARACLINIQUES

- Histologie
- Techniques d'immunohistochimie
- Cytométrie de flux
- Biologie moléculaire

1. Histologie

La biopsie cutanée est réalisée au niveau de la zone la plus pathologique en évitant les zones infectées ou nécrosées, elle doit être large « en fuseau » à cheval sur la peau normale et la zone tumorale, ou dans une zone non remaniée de la tumeur, faite de préférence avec le bistouri, plutôt qu'un trépan (ou punch) qui réalise en général des carottes de 4 mm de diamètre.

Elle se fait sous anesthésie locale: xylocaïne 1 à 3 ml ou xylocaïne adrénalinée dans les territoires où il existe un risque de saignement. La biopsie doit être profonde arrivant jusqu'à l'hypoderme selon deux modes de prélèvements :

- La biopsie exérèse : il s'agit d'un prélèvement en monobloc de la lésion en totalité ;

Ou

- Des biopsies(s) en zone(s) représentatives : si lésion volumineuse ou plusieurs lésions.

Le prélèvement doit mesurer au moins 1 cm et doit être fixé au formol 10%, et si forte suspicion de lymphome un deuxième prélèvement est mis dans de l'azote pour une étude immunohistochimique afin de rechercher un réarrangement de gènes en faveur de la monoclonalité.

L'intérêt de la congélation est donc triple [87] :

- Réalisation d'études en immunofluorescence directe ;
- Réalisation de techniques de biologie moléculaire (pathologie tumorale) ;
- Stockage (tumorothèque).

Par la suite il est nécessaire d'acheminer le prélèvement le plus rapidement possible au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique.

La biopsie cutanée permettra de: préciser la topographie de l'infiltrat, le type cellulaire, la présence de critères cytologiques de malignité, l'existence d'épidermotropisme, l'existence d'une agression vis-à-vis des annexes et des fibres de collagène, l'état des parois vasculaires, la présence de follicules lymphoïdes T réactionnels, l'envahissement de l'hypoderme.

Néanmoins, le diagnostic histologique des LCB pose un double problème :

- D'une part, il faut faire le diagnostic différentiel avec un infiltrat inflammatoire ou éventuellement une hémopathie non lymphoïde. En effet, la plupart des pseudolymphomes B se caractérisent par un infiltrat lymphocytaire cutané dont l'aspect peut être très proche des lymphomes , et où la distinction morphologique et phénotypique entre lymphocytes néoplasiques et réactionnels peut être impossible [21].
- D'autre part, il faut classer correctement le lymphome selon le schéma de l'OMS 2008.

2. Etude immunohistochimique

Les progrès techniques récents permettent aujourd'hui de détecter des antigènes cellulaires grâce à des anticorps spécifiques conjugués à une enzyme. Plusieurs méthodes sont disponibles (méthode immunoperoxydase en 3 couches, méthode peroxydase-antiperoxydase, méthode phosphatase-antiphosphatase alcaline).

Les techniques IHC, ont pour objectif de marquer des antigènes protéiques ou glycoprotéiques. Pour cela, les lames sont incubées avec un anticorps (monoclonal ou polyclonal) dont la partie variable est spécifique d'un ou plusieurs épitopes de l'antigène d'intérêt. L'interaction entre cet anticorps primaire et sa cible confère à la technique sa spécificité. La réaction est visualisée grâce à un système moléculaire qui se fixe sur l'anticorps primaire, et dont les capacités d'amplification du signal sont plus ou moins importantes, cette seconde réaction assure la sensibilité de la technique. Dans la mesure où l'analyse porte sur des coupes de tissus, on peut aussi bien détecter des antigènes membranaires qu'intracellulaires, voire nucléaires. Dans le domaine des lymphomes, les molécules de surface sont très utilisées. Elles ont une nomenclature spécifique (dite CD pour cluster of differentiation) [21].

L'immunohistochimie est un outil nécessaire pour le diagnostic des lymphomes cutanés. En effet, l'analyse phénotypique permet de :

- Caractériser la nature lymphoïde de l'infiltrat, notamment de faire le diagnostic différentiel, parfois très difficile sur la morphologie seule, avec une hémopathie myéloïde/monocytaire, en particulier une leucémie myélomonocytaire, une leucémie aigüe myéloïde ou une hémopathie à cellules plasmacytoïdes dendritiques blastiques, grâce aux marqueurs de différenciation lymphoïde myéloïde/monocytaire et plasmacytoïde dendritique ;
- Caractériser la différenciation des lymphocytes néoplasiques : infiltrat de phénotype T ou B avec éventuellement caractérisation d'un phénotype

auxiliaire CD4+ (mycosis fongoïde, syndrome de Sézary) , cytotoxique alpha-béta ou gamma-delta (lymphomes T sous cutanés, lymphome CD8+ épidermotrope agressif) T Helper (lymphome angio-immunoblastique et lymphome T folliculaire / TFH), B centrofolliculaire (lymphomes centrofolliculaires cutanés primitifs et secondaires) ou B matures post germinatif/ activé (lymphomes de la zone marginale, lymphomes B à grandes cellules de type jambe).

- Mettre en évidence des trous phénotypiques, la confirmation d'une monotypie, ainsi que la perte d'expression d'un marqueur physiologique ou l'expression d'un marqueur aberrant permettent de faire suspecter le caractère pathologique de la prolifération.
- Mettre en évidence dans les lymphomes B de bas grade, essentiellement les lymphomes B de la zone marginale, l'expression préférentielle d'une chaîne légère, témoin indirect de la présence in situ d'un clone B (monotypie kappa ou lambda).

3. Cytométrie de flux

Il s'agit d'une technique biologique qui permet d'analyser [21] :

- Les caractéristiques des cellules transportées en milieu liquidiens (à savoir les cellules circulantes dans le sang périphérique et les cellules issues d'une biopsie cutanée).
- Les expressions des molécules membranaires de surface (plus rarement intracellulaires), le plus souvent ; il s'agit de marqueurs de différenciation.
- Confirmer le diagnostic (par ponction-aspiration ganglionnaire ou biopsie cutanée) surtout pour certains cas où il existe un doute diagnostic, mais également la surveillance de l'évolution de la maladie et d'en estimer le pronostic.

Dans le cadre des lymphomes cutanés primitifs, seuls les lymphocytes issus de la circulation sanguine sont étudiés.

L'utilisation de cette technique nécessite trois systèmes :

- a. **Un système fluidique:** qui permet de faire passer des cellules les unes après les autres à plus ou moins une grande vitesse devant une lumière excitatrice ;
- b. **Un système optique:** composé de sources lumineuses excitatrices (rayons lasers) et de divers filtres lumineux ;
- c. **Un système électronique:** il permet d'enregistrer le comportement d'une cellule donnée lorsqu'elle passera devant les sources lumineuses.

Les différents marqueurs de sous populations lymphocytaires évaluées sont :

- CD20 : marqueurs membranaires pan B
- CD5 : pour les lymphocytes CD20+, et le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique.
- CD30...

La technique de cytométrie de flux est plus intéressante pour l'étude des lymphomes T cutanés en calculant le rapport préthérapeutique CD4+/CD8+ dans le syndrome de Sézary par exemple.

4. Biologie moléculaire

Les différentes techniques de biologie moléculaire font actuellement partie intégrante de l'arsenal analytique des infiltrats cutanés lymphocytaires au même titre que l'histologie et les techniques d'immunohistochimie. [21]

Elles sont surtout utilisées dans un but diagnostique en apportant des éléments en faveur du caractère cutané primitif d'un lymphome, mais a un intérêt également dans la stadification, le pronostic ainsi que le suivi des patients sous traitements.

Dans le domaine de la recherche scientifique, elle permettrait de mieux comprendre la physiopathologie de l'oncogenèse moléculaire ce qui permettrait une meilleure prise en charge surtout à un stade précoce.

Les différentes techniques utilisées sont :

▪ **La PCR**

L'amplification en chaîne par polymérase ou la polymerase chain reaction (PCR), est un outil permettant l'amplification génique in vitro d'une séquence d'ADN ou d'ARN reconnue à partir d'amorces spécifiques constituées d'oligonucléotides. Elle repose sur le principe que toutes les cellules issues d'une prolifération clonale vont porter le même réarrangement de gènes des Igs. Ainsi le profil résultant du réarrangement des gènes des Igs peut fournir une signature moléculaire de la cellule tumorale.

La présence d'un clone B dominant au sein d'une lésion suspecte est un argument fort en faveur d'un LCB, mais n'est pas à elle seule suffisante pour poser le diagnostic, car la clonalité n'est pas synonyme de malignité, il est donc impératif de compléter l'analyse de la clonalité par un examen histologique et immunohistochimique.

Dans certaines situations douteuses, la présence d'un clone dominant et net avec extinction du fond polyclonale est alors considéré comme hypothèse « lymphome » même si ce n'est pas une certitude complète à ce stade [21].

La PCR peut également être utilisé pour la recherche de translocations **t(14;18)** et **t(11;14)** à l'aide d'amorces spécifiques de gènes impliqués dans les transcrits de fusions [21].

▪ La FISH

Elle permet de rechercher la présence d'un réarrangement de gènes notamment par translocation entre deux régions chromosomiques précises, un réarrangement qui est plutôt l'apanage d'une forme systémique d'une catégorie précise de lymphome. Cette recherche peut s'effectuer sur les lésions cutanées mais aussi sur les cellules circulantes. Ainsi, une translocation **t (14; 18)** impliquant Bcl2 et IgH sera recherchée dans les lymphomes B cutanés de type centrofolliculaire.

La présence d'un clone dominant sur des cellules circulantes identique au clone sur lésion cutanée est un argument en faveur du caractère systémique primitif ou secondaire mais sa valeur est moins établie que celle d'une translocation qui n'est pratiquement présente que dans une forme systémique. Ce qui pousse à réaliser un bilan d'extension à la recherche d'une atteinte multi viscérale par les différents examens (TDM TAP, BOM etc...).

IV. ASPECTS HISTOLOGIQUES, IMMUNO-HISTOCHIMIQUES ET GENETIQUES POUR CHAQUE TYPE DE LYMPHOMES

1. Lymphome cutané B de la zone marginale

a) Histologie

Le LCB de la zone marginale se présente sous deux principales formes architecturales:

- Soit un infiltrat principalement périvasculaire lymphoplasmocytaire épars ;
- Soit une lésion d'architecture plus tumorale, souvent pluri nodulaire et à renforcement périannexiel épargnant l'épiderme et la partie supérieure du derme formant une « grenz zone », faite de follicules lymphoïdes réactionnelles (cellules T réactionnelles) associés à une hyperplasie plus ou moins marquée de la zone marginale faite de petits lymphocytes à noyaux plus ou moins clivés « centrocytes-like » [31] (**figure 22**). Cependant, **Bailey et al** retrouvent quatre cas sur sept de LCB de la zone marginale infiltrant l'épiderme ou des annexes par des lymphocytes [88].

L'infiltration des annexes a également été retrouvée dans la majorité des cas de **Sevitje et al** [89].

Dans une étude réalisée chez 49 patients par **Bathelier et al** en France, un épidermotropisme est retrouvé dans 8 % des cas [90].

Dans les deux cas, le principal diagnostic différentiel est la distinction avec l'hyperplasie lymphoïde bénigne. En effet il n'est pas rare que le diagnostic de LCB de la zone marginale ne soit fait qu'après plusieurs récives d'une lésion considérée histologiquement jusqu'alors comme pseudo-lymphome. Les éléments en faveur d'un pseudo-lymphome sont les suivants :

- Notion de lésion unique, de stimulation antigénique (médicaments, maladie auto-immune, agent infectieux, tatouage, piquêre d'insecte....) ;
- Infiltration lymphoïde polymorphe B et T avec œdème de macrophages et polynucléaire ;
- Population B poly clonale.

Le second diagnostic différentiel qu'il convient d'éliminer est le LCB centrofolliculaire,

l'infiltrat est nodulaire ou diffus, la population cellulaire néoplasique est faite de centrocytes et de centroblastes en proportion variable avec souvent prédominance de centrocytes de taille petite à moyenne.

Il existe une forme à prédominance de plasmocytes prenant l'aspect de « plasmocytome cutané ». Actuellement, la plupart des auteurs s'accordent pour ne plus parler de plasmocytome cutané mais de « variante riche en plasmocytes » de lymphome des zones marginales cutanées [34].

b) Immunohistochimie

Les renseignements qu'apporte l'immunohistochimie sont précieux et permettent un diagnostic plus précis ; les cellules B de la zone marginale (qu'elles soient normales ou tumorales) ont un phénotype B: CD20+, CD79a+, Bcl-2+, CD5-, CD10-, Bcl-6-, alors que les follicules réactionnels sont CD10+, Bcl-6+, Bcl-2- [91].

La population plasmocytaire exprime le CD 138 et le CD79a et est généralement négative pour le CD20.

Les cellules tumorales montrent une expression monotypique cytoplasmique des chaînes légères Lambda ou Kappa des immunoglobulines, mais elle n'est pas toujours retrouvée (18 cas sur 22 dans l'étude de *Servitje et al*) [91].

Les lymphomes B cutanés de la zone marginale sont morphologiquement différents des lymphomes de type MALT, du fait de l'absence de lésions lymphoépithéliales. Sur le plan phénotypique, une étude récente a démontré que le LCB ZM à différenciation plasmocytaire possédait un profil immunohistochimique d'expression des chaînes lourdes différent des LCB ZM type MALT avec une commutation (ou switch) : expression de IgG (plus rarement IgA) à la place IgM. Cette distinction est assez difficile à mettre en évidence et ne présente pas, à ce jour, d'intérêt pour le patient [92].

c) Génétique

Certains cas présentent la translocation (14;18) (q32;q21)[93], cette translocation juxtapose le gène Bcl-2, présent sur le chromosome 18, et le gène de la chaîne lourde des Ig, présent sur le chromosome 14, entraînant la surexpression de l'oncoprotéine Bcl-2. Il est fortement suggéré que cette translocation est liée à la pathogénèse des lymphomes B, notamment ganglionnaires, en inhibant la mort cellulaire par apoptose.

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 [93].

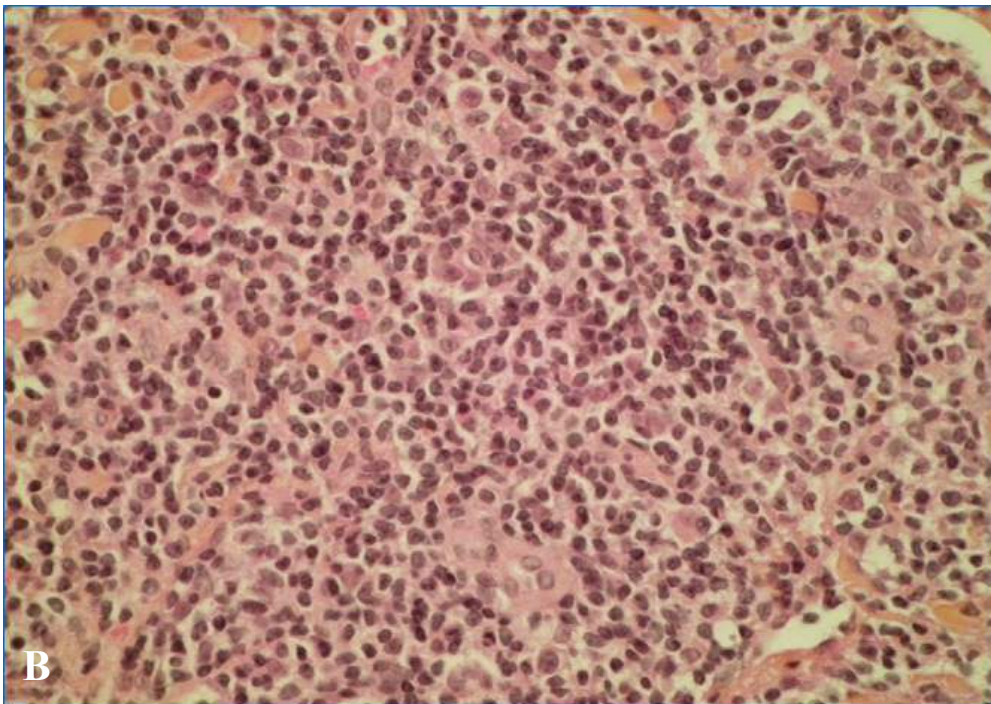
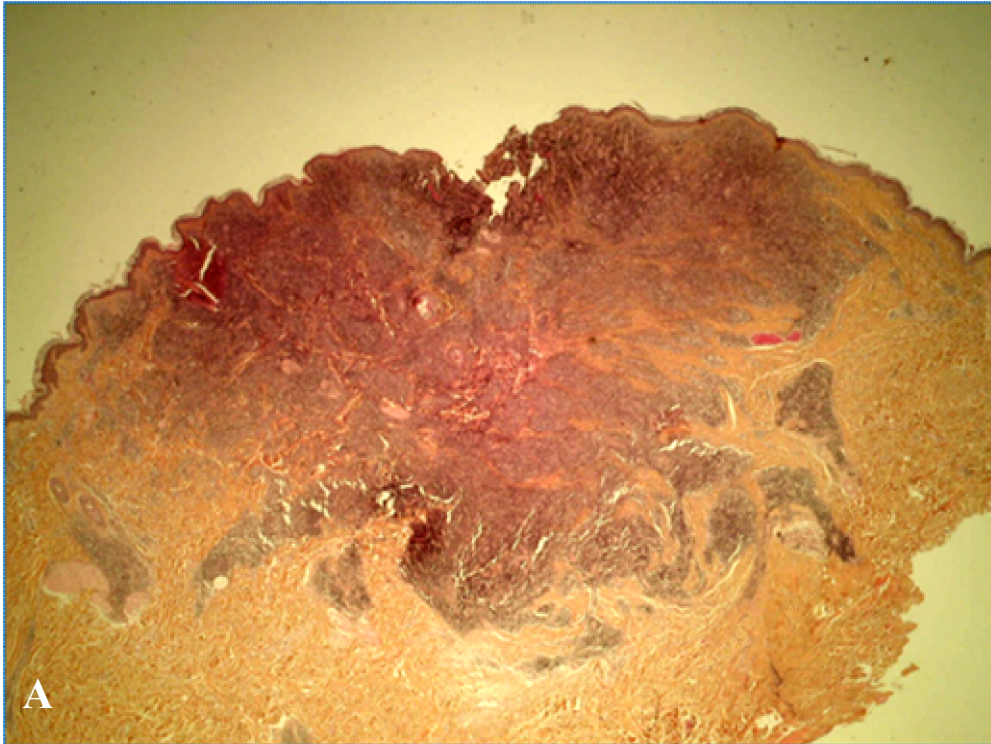


Figure 22 : Aspect histologique du lymphome de la zone marginale
A) Faible grossissement : Infiltrat multinodulaire dense du derme superficiel
B) Fort grossissement : présence de cellules lymphocytaires avec discrètes atypies et des plasmocytes à noyau excentré [94]

2. Lymphomes cutanés primitifs centrofolliculaires

a) Histologie

Comme tous les lymphomes B cutanés, les lymphomes centrofolliculaires épargnent généralement l'épiderme, dont ils sont séparés par une petite bande de tissu sain, folliculaire ou diffus. L'infiltrat peut avoir une architecture totalement ou partiellement nodulaire [34].

Cet élément est alors une aide pour le diagnostic, car les cellules tumorales sont alors généralement regroupées dans les nodules, ce qui permet d'en apprécier la morphologie et le phénotype plus aisément. Contrairement à leurs homonymes ganglionnaires, les LCB CF ont fréquemment une architecture diffuse, formant soit une nappe dense, entourant sans détruire les annexes cutanées, soit des coulées péri-vasculaires et péri-annexielles occupant le derme sur toute sa hauteur. Dans les lésions débutantes, l'infiltrat peut également former des petites coulées disposées entre les faisceaux de collagène situés au niveau du derme [21].

Dans tous les cas, l'infiltrat se compose d'un mélange de grands et petits centrocytes, de grands lymphocytes centroblastiques mêlés à des lymphocytes T réactionnels. La cellule la plus caractéristique de ce lymphome est le grand centrocyte clivé, qui est un lymphocyte de grande taille avec un noyau allongé, volontiers incisé, dépourvu de nucléole. Les centroblastes ont des noyaux ronds avec une chromatine claire et des petits nucléoles périphériques. On note fréquemment dans l'infiltrat des artéfacts d'écrasement cellulaire, qui reflètent en réalité la présence en grand nombre de centrocytes et centroblastes fragiles. Cet élément constitue un argument indirect en faveur du diagnostic (**figure 23A,B**).

Selon la prédominance de petites ou grandes cellules, les problèmes de diagnostic différentiel seront différents :

- En cas de prédominance de grandes cellules, le principal diagnostic différentiel est le LCB à grandes cellules type jambe : dont l'architecture est souvent plus diffuse, l'infiltrat est constitué de plus de 50% par des cellules rondes de type immunoblastes ou centroblastes.

- En cas de prédominance de petits centrocytes, le principal diagnostic différentiel sera avec le LCB de la zone marginale.

Là encore, aucun critère morphologique ne permet de différencier entre une localisation cutanée ou ganglionnaire, et c'est l'immunohistochimie ainsi que l'étude génétique qui permettra de trancher entre ces deux entités [34].

b) Immunohistochimie

La négativité du Bcl2 plaide en faveur d'un lymphome centrofolliculaire cutané primitif, (mais dans 23% il peut être positif) [34]. Sa positivité ainsi que le CD10+ oriente vers une localisation secondaire.

La présence d'un réseau folliculaire dendritique CD 21+ ou CNA 42 est en faveur d'un LCB CF, ainsi qu'un faible taux de prolifération MIB1 et une négativité du facteur de transcription MUM/IRF4. Quelques cas de LCB CF à MUM1+ ont été décrits dans la littérature et seraient de plus mauvais pronostic.

En définitive, les cellules tumorales ont un phénotype : CD20+, CD79+a, Bcl 6+, Bcl 2-, CD5-, CD43-, l'expression CD10 est parfois retrouvée.

Aucune donnée dans la littérature n'a été retrouvée concernant un LCBCF Bcl 2 négatif avec atteinte systémique.[210]

Le Ki67 n'entre habituellement pas en compte dans les facteurs pronostics de ce type de lymphome. Cependant, une étude menée sur les lymphomes malins non Hodgkinien mettait en évidence une survie à 1 an de 18 % pour les patients avec un Ki67 supérieur à 80 %, contre 82 % pour ceux avec un Ki67 inférieur à 80 % [210].

D'autres études doivent être effectuées sur le rôle du Ki67 dans les LBCF cutanés, car ce dernier pourrait nous orienter vers une possible évolution systémique de ce type de lymphome habituellement indolent.

Chez notre patiente (obs 3), le Bcl2 était fortement positif (ce qui rejoint les rares cas décrits dans la littérature soit 23% des cas) ; le Bcl 6 et le CD 20 étaient également positifs.

c) Génétique

La présence d'un réarrangement clonale des gènes ainsi que des hyper mutations somatiques des gènes des chaînes lourdes et légères ont été mise en évidence. La translocation (14;18) présente dans les lymphomes folliculaires systémiques notamment ganglionnaires, n'est pas retrouvée [95][96]. Une inactivation des gènes suppresseurs p15 et p16 par hyper-méthylation des promoteurs a été rapportée, respectivement, dans environ 10 % et 30 % de LCPCF [97]. [90]. Ces deux protéines se lient normalement aux kinases cycline dépendantes et inhibent l'activité kinase entraînant une inactivation fonctionnelle de la protéine du rétinoblastome (pRb). Cette inactivation est généralement associée aux tumeurs agressives mais elle pourrait jouer un rôle dans la progression des tumeurs indolentes [34].

Certains gènes exprimés dans les lymphocytes B des centres germinatifs (en particulier le SPIKNK2) sont retrouvés dans les lymphomes B centrofolliculaires [98].

Au total, il est important de faire la distinction entre LB centrofolliculaire et LB de type jambe en s'aidant de l'examen histologique, l'immunohistochimie et les techniques de biologie moléculaire. Malgré tout, certains cas restent ambigus et difficiles à classer sur des bases purement morphologiques et immunohistochimiques. Il faudra rester prudent avant de classer un LB à grandes cellules clivées en LB centrofolliculaire surtout s'il est Bcl2 intensément positif, Bcl6 négatif et Mum1+ [99][100].

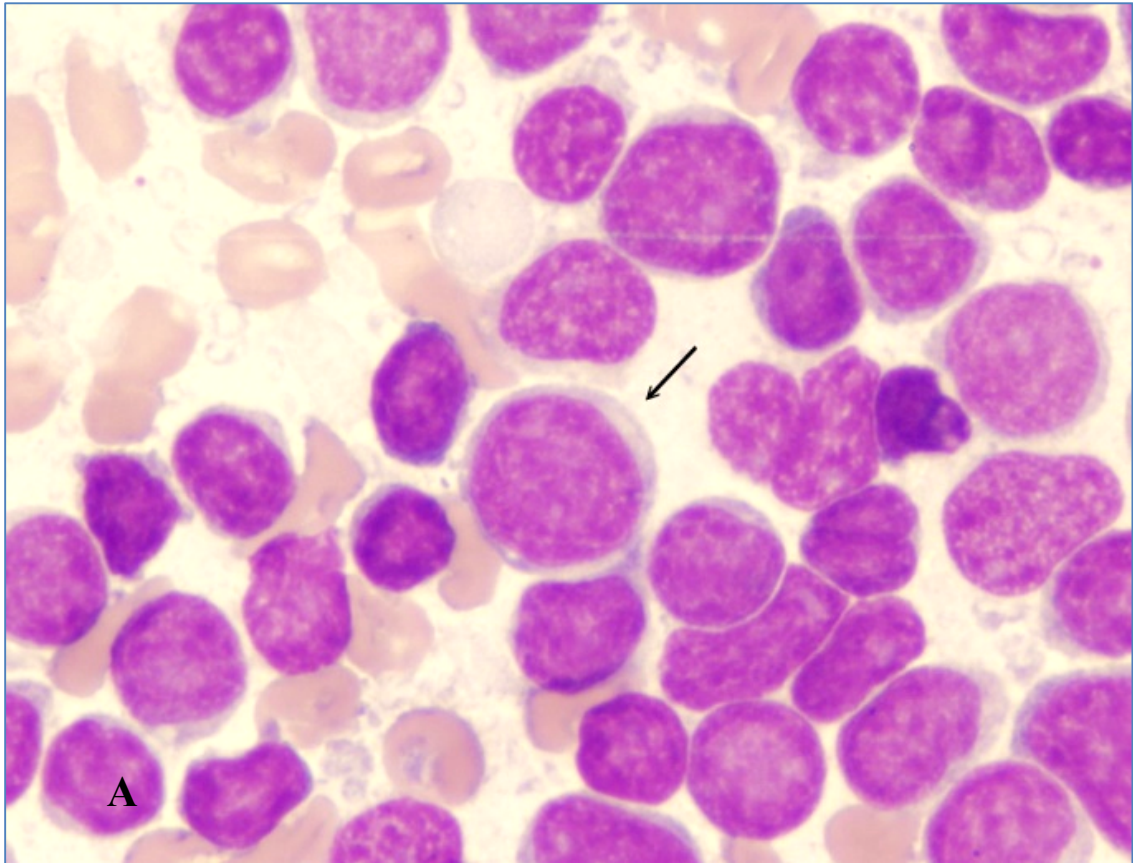


Figure 23A: Aspect histologique du LCB centrofolliculaire : Grand centroblaste à noyau rond /ovale et dont le cytoplasme est gris à bleu clair [6]

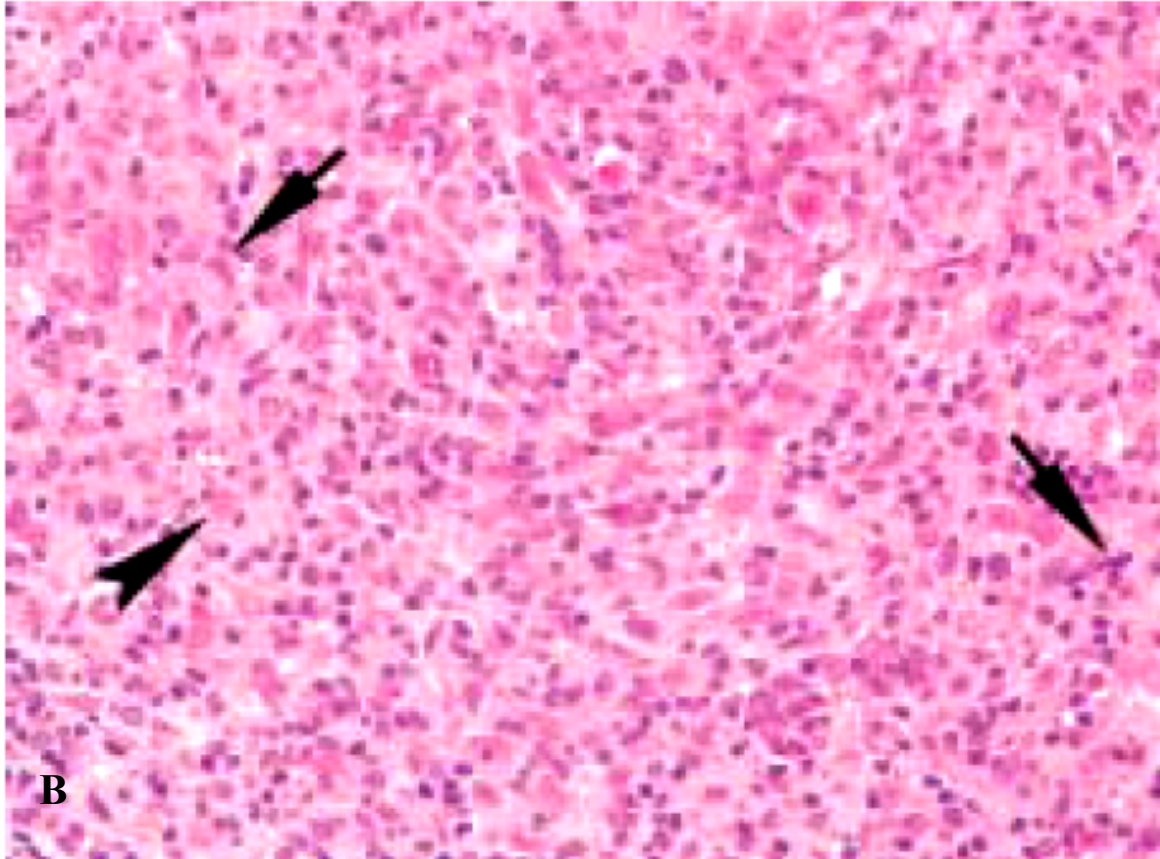


Figure 23B :Aspect histologique du LCB centrofolliculaire sous forme d'infiltrat lymphoïde dense, constitué d'une majorité de grands centrocytes(flèches), et de lymphocytes aux noyaux arrondis, centroblastiques, et de petits lymphocytes (HESx400)[101].

3. Lymphome cutané primitif diffus à grandes cellules B, type membre inférieur

a) Histologie

Les lymphomes B à grandes cellules sont constitués à plus de 50% des cas par une population de cellules rondes monomorphes, de taille moyenne à grande, de type d'immunoblastes (gros nucléole central) ou de centroblastes (gros nucléole périphérique), organisés en plages confluentes. Les mitoses sont le plus souvent nombreuses. Les cellules non tumorales lymphocytaires T ou B réactionnelles sont rares.

L'infiltrat est diffus, profond, étendu jusqu'à l'hypoderme. L'épiderme peut être ulcéré par contre il n'existe pas (ou du moins le plus souvent) d'épidermotropisme. L'histologie ne diffère pas de celle des lymphomes B à grandes cellules ganglionnaires dans ses variantes centroblastiques, centroblastiques polymorphe ou immunoblastiques [100]. **(figure 24A,B)**

Le principal diagnostic différentiel se fait avec le LCB CF comme on l'a déjà cité plus haut, il est donc important de différencier ces deux types de lymphomes car le pronostic diffère (bon pronostic pour les LCB centrofolliculaire et réservé pour les LCB type jambe) ainsi que la prise en charge thérapeutique.

b) Immunohistochimie

Les cellules expriment les marqueurs B (CD 19, CD20, CD22, CD79a). Une franche expression de Bcl2 est retrouvée et fait partie de la définition des lymphomes B cutanés à grandes cellules « type jambe » dans la nouvelle classification de la WHO-EORTC.

Le Bcl6 est exprimé dans 50 à 68 % des cas, tandis que l'expression de CD10 est exceptionnelle (0 à 2%) [102].

Un de nos patients exprimait le CD10 (obs 7).

Le Bcl2, le MUM-1/IRF4 et le FoxP1 sont positifs, cependant l'expression de Bcl2 et MUM-1 peut être négative dans 10% des cas [103].

Chez nos patients, les cellules néoplasiques exprimaient toutes le Bcl 2 et le CD20, ce qui rejoint les données de la littérature.

Afin de lever toute ambiguïté entre les LCB CF et les LCB à grandes cellules type Jambe, et pour faciliter le diagnostic, un algorithme de prise en charge diagnostic a été proposé par *Baylot-Barry et al* (voir annexe 4).

c) Génétique

La translocation t (14; 18) n'est pas retrouvée [102] malgré la forte expression de Bcl-2, qui pourrait être liée à une amplification chromosomique de l'oncogène Bcl2, situé sur le chromosome 18q [104]. Une inactivation des gènes suppresseurs p15 et p16 p a été détectée dans une minorité de cas, respectivement, dans 11% et 44% des cas [104].

Récemment, dans une étude réalisée par *Menguy, Beylot et al*, une mutation MYD88 a été retrouvée dans 80 % des cas chez 8 cas de LCB type Jambe (sur 10). La recherche de cette mutation constitue donc, un outil diagnostique important dans les LCB type Jambe, et permet un diagnostic différentiel avec un LCB CF, puisque cette mutation n'a pas été retrouvée dans ce dernier (9 cas) selon cette étude [27].

Les LCB type jambe ont un profil cytogénétique identique à celui des lymphomes B diffus à grandes cellules survenant en dehors de la peau à savoir un profil de type cellule B activée contrairement aux lymphomes B CF [105].

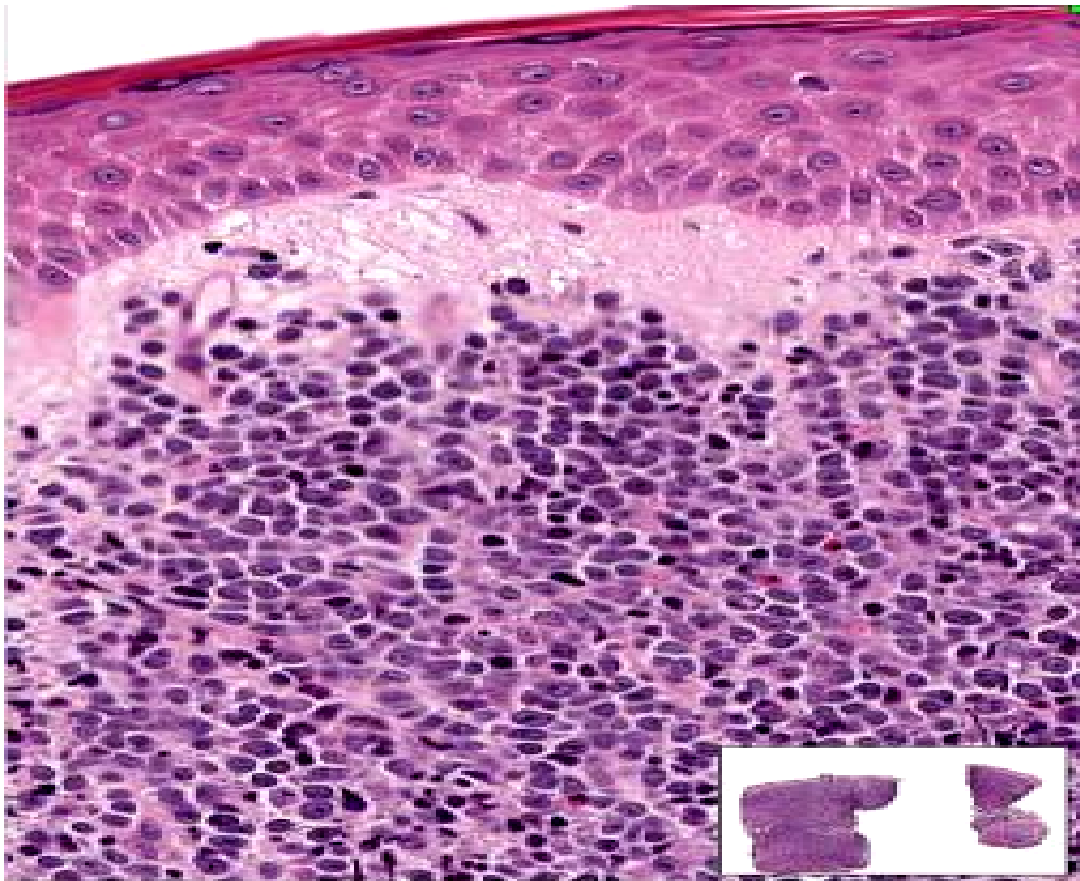


Figure 24A : LCB à grandes cellules type MI, de larges lymphocytes B diffus séparés de l'épiderme par une "grenz zone"[6].

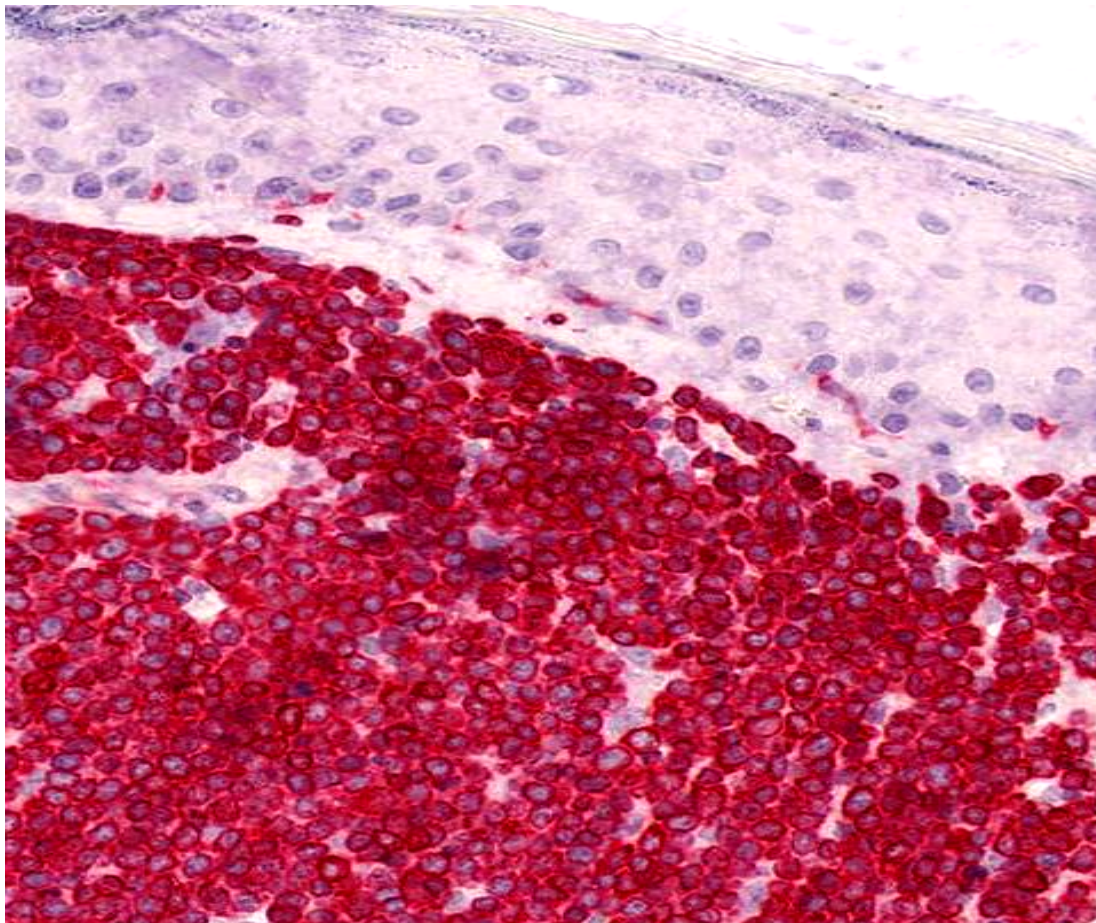


Figure 24 B: LCB à grandes cellules néoplasiques diffuses avec une forte positivité pour le bcl-2 [6].

4. Lymphome cutané diffus à grandes cellules type autres:

- **Intravasculaire**

- a) Histologie**

La biopsie cutanée réalisée « au hasard » (random skin biopsy), suffisamment profonde pour examiner l'hypoderme, même réalisée sur une peau cliniquement normale, a une sensibilité de plus de 83% pour le diagnostic de LIV [106][107]. La biopsie ostéo-médullaire est fréquemment positive, mais c'est la biopsie cutanée qui confirme le diagnostic en montrant un envahissement de la lumière des vaisseaux de petits et moyens calibres artériels ou veineux (mais pas lymphatiques) dilatés par des lymphocytes B. La biopsie est positive dans 30 à 35 % des cas en l'absence de syndrome hémophagocytaire ; et dans trois quarts des cas dans la situation contraire et, ce, quelle que soit l'origine géographique des patients [108].

Il est donc nécessaire de réaliser plusieurs recoupes devant un tableau clinique suspect, pour ne pas passer à côté de ces vaisseaux envahis.

Les cellules qui envahissent ces vaisseaux sont identiques à celles retrouvées dans le LCB type jambe c-à-d les immunoblastes et les centroblastes, elles peuvent causer une occlusion des veinules, des capillaires et des artérioles ou tout simplement se disposer autour des vaisseaux (**figure 25**). Cette prolifération intravasculaire est souvent « pure » et ne s'accompagne pas de modifications épidermiques et/ou dermiques inflammatoires au contact [109].

Quelques rares cas de LIV à phénotype T ont été rapportés tant en Europe, qu'en Asie, et sont associés dans 2/3 des cas à une infection EBV, ils expriment dans 50% des cas les marqueurs NK [110].

b) Immunohistochimie

Les cellules tumorales expriment les marqueurs B (CD10-, Bcl6+ /-, Mum+ et Bcl2+) et peuvent co-exprimer le CD10 ou le CD5. L'expression du CD5 est rapportée dans 22% à 75% des cas [108], à noter qu'il n'y a pas de différence pronostique entre les cas CD5+ et CD5-.

Dans la majorité des cas, il existe une hyper expression de la protéine Bcl-2, avec absence du réarrangement du gène Bcl-2.

Les cellules tumorales chez notre patient exprimaient le CD20, CD10 et le MUM1, avec absence d'expression du Bcl 2.

▪ Lymphomes cutanés B diffus à grandes cellules plasmoblastiques

Les cellules B néoplasiques ont une morphologie plasmoblastique, avec positivité fréquente pour CD38, CD138, MUM1 et EMA (antigène de membrane épithéliale) et absence de l'expression de CD20 et CD79.

▪ Lymphomes cutanés B à grandes cellules anaplasiques CD 30+

Les cellules B néoplasiques ont souvent des caractéristiques immunoblastiques, et sont positifs pour CD20, CD30, CD43 et BCL2, avec infection à EBV fréquente.

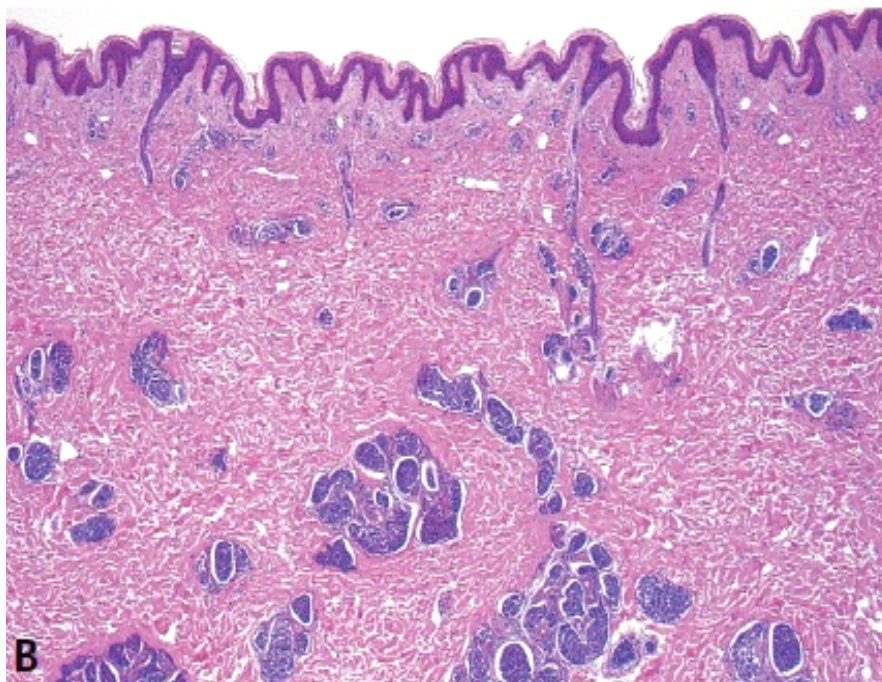
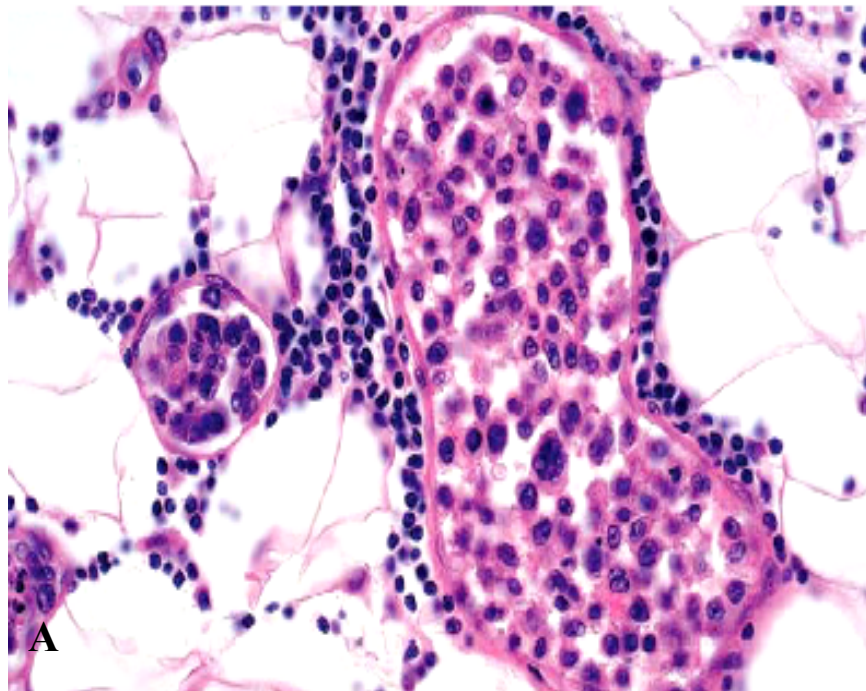


Figure 25 (A,B): Aspect histologique d'un LCB intravasculaire montrant des vaisseaux dilatés par de grandes cellules tumorales B, pouvant causer une occlusion du vasculaire dans le derme et l'hypoderme [111].

5. Granulomatose lymphomatoïde

La nature exacte de la GL a longtemps été débattue. L'infiltrat T réactionnel étant important, la maladie a été considérée à tort comme un lymphome de type T [112].

L'histologie cutanée est corrélée avec la présentation clinique. Ainsi, les lésions nodulaires sont plus souvent le siège d'angiodestruction, de nécrose et d'atypies cellulaires (infiltrat cellulaire mononuclé contenant des lymphocytes B CD20+ atypiques organisés en amas monomorphes au milieu de lymphocytes T CD3+ réactionnels) que les lésions papuleuses, dans lesquelles l'infiltrat de cellules atypiques EBV+ est plus rare. Chez les patients présentant des plaques indurées, l'EBV n'est jamais retrouvé et il n'y a habituellement ni destruction vasculaire, ni nécrose. (**Figure 26**) [51].

Donc, l'EBV n'arrive que rarement à être identifié au sein des cellules tumorales dans les biopsies cutanées, contrairement aux biopsies pulmonaires [112], sa mise en évidence se fait par hybridation *in situ* (FISH).

L'actuelle classification de l'OMS de la maladie retient trois grades histologiques, reposant sur la proportion de lymphocytes B atypiques et le nombre de cellules EBV+ sur les coupes biopsiques: [51]

Grade I :

- Infiltrat cellulaire mononuclé polymorphe contenant de rares grands lymphocytes B CD20+ au milieu de nombreux lymphocytes T CD3+ réactionnels.
- Pas ou peu de nécrose.
- L'ARN de l'EBV peut être absent.

- Grade II :

- Infiltrat cellulaire mononuclé polymorphe contenant des grands lymphocytes B CD20+ atypiques organisés en amas monomorphes au milieu de lymphocytes T CD3+ réactionnels.
 - Il existe souvent plusieurs foyers de nécrose.
 - L'ARN de l'EBV est souvent présent.
- Grade III :
- Nombreux grands lymphocytes B atypiques en nappe associés à des foyers polymorphes de lymphocytes T CD3+ réactionnels et des plages extensives de nécrose.
 - L'ARN de l'EBV est souvent présent dans de nombreuses cellules.

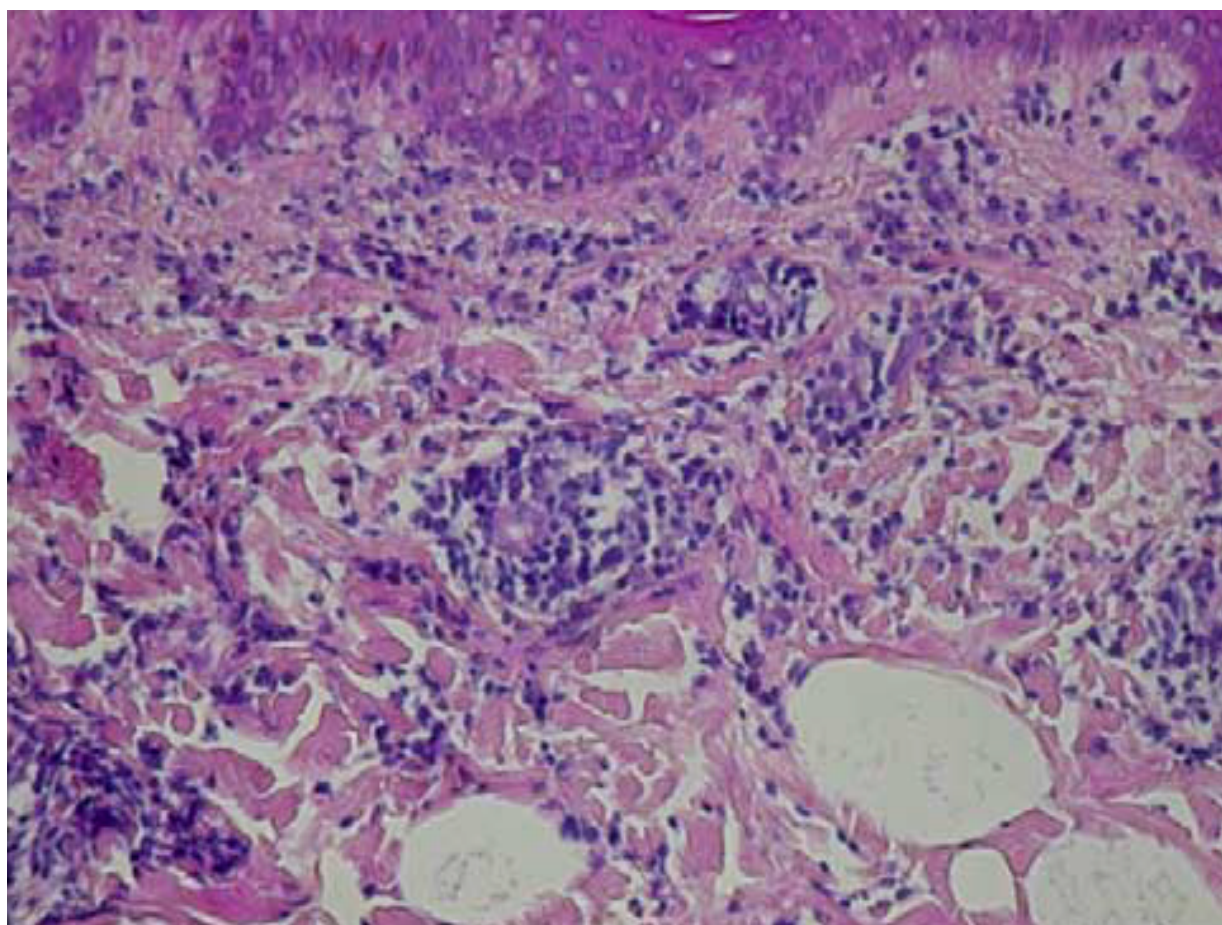


Figure 26: Aspect histologique de la granulomatose lymphomatoïde [112].

6. Lymphomes du manteau

a) Histologie

Dans la forme classique, les localisations cutanées d'un lymphome du manteau, qu'elles soient primitives ou secondaires, réalisent un infiltrat dermique dense et monomorphe constitué de cellules de petite à moyenne taille ; à noyaux irréguliers ou clivés comportant un petit nucléole. Dans la variante blastoïde [113], les cellules sont de grandes tailles avec un gros noyau clivé et un nucléole proéminent, cette variante signe souvent une localisation cutanée secondaire; l'index mitotique est souvent élevé (Figure 27).

C'est le caractère monotone de cette prolifération lymphoïde B à petites/moyennes cellules qui doit faire penser au diagnostic.

b) Immunohistochimie et génétique

Les cellules expriment CD20, CD19 , Bcl2+, CD5+, CD10-, CD23- et surtout l'expression de la cycline D1 qui témoigne de la translocation t (11 ;14) (q13 ;q 32). Cette translocation entre les gènes IgH et cycline D1 (CCND1) est confirmée par technique moléculaire FISH [114].

7. Plasmocytomes cutanés primitifs

a) Histologie

L'infiltrat dermique est dense, diffus ou nodulaire, parfois plus intense autour des vaisseaux et des annexes, séparé de l'épiderme par une « Grenz zone » pouvant envahir l'hypoderme. Il est constitué de plasmocytes plus ou moins matures, des cellules immatures ou plasmoblastiques peuvent également être observées. Des mitoses sont présentes, parfois très nombreuses [115].

Les plasmocytes tumoraux ont un noyau volumineux et moins excentré, une chromatine moins dense et sont aussi caractérisés par des modifications nucléaires et cytoplasmiques de caractère sécrétoire (cellule vacuolaire, inclusions hyalines...) [116].

Selon *Patterson et coll*, deux types d'infiltrats peuvent être distingués : une lésion de type infiltrative et une lésion de type nodulaire [116].

- Le type infiltratif se retrouverait uniquement chez les patients porteurs de plasmocytomes extra-médullaires secondaires. Il peut également représenter une forme plus précoce de l'atteinte cutanée ;

- Le type nodulaire, véritable masse compacte de cellules atypiques, pourrait se voir à la fois dans les deux formes primitives et secondaires.

Des dépôts mucineux ou des dépôts amyloïdes sont exceptionnellement observés dans le PCP et, lorsqu'ils sont présents, ils doivent faire évoquer une forme secondairement cutanée [117] ; ils expriment préférentiellement une chaîne des immunoglobulines et sont clonales dans la plupart des cas. (**Figure 28**)

b) Immunohistochimie

Les cellules tumorales sont : CD20-, CD79+a, CD38+, CD138+.

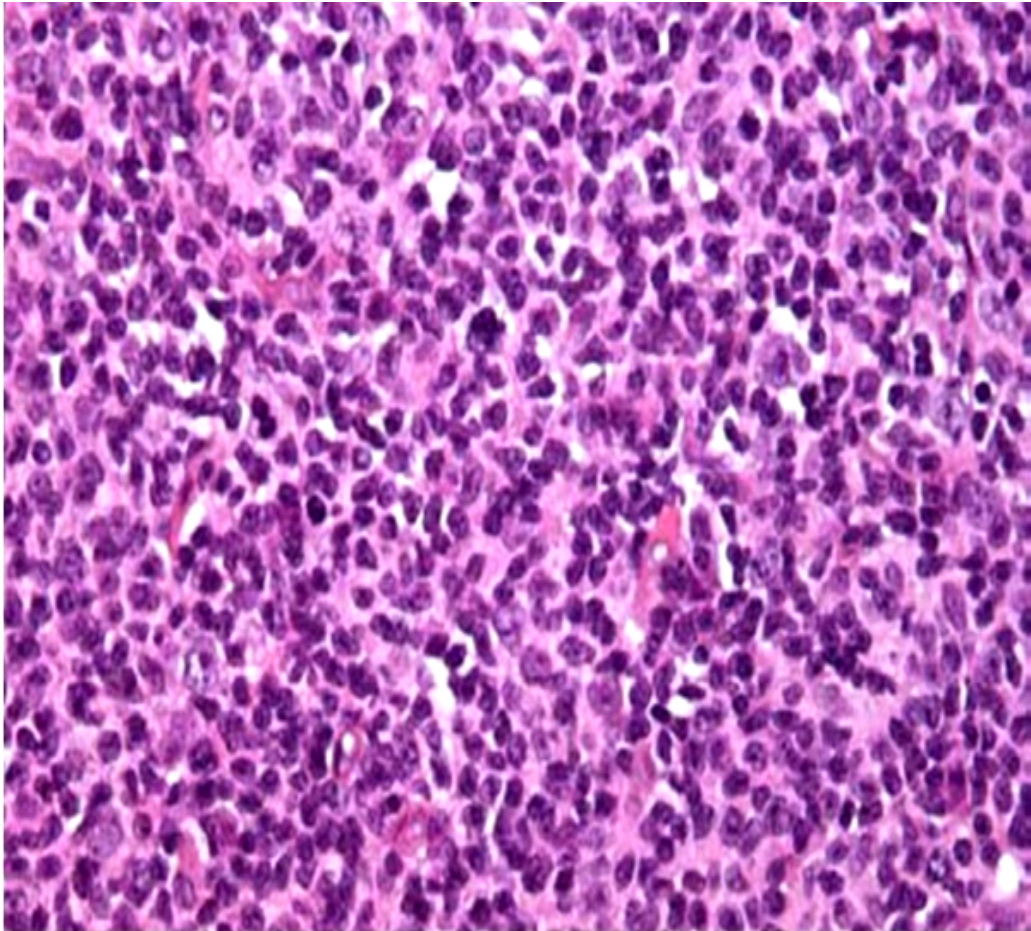


Figure 27: Aspect anatomopathologique du lymphome du manteau [118].

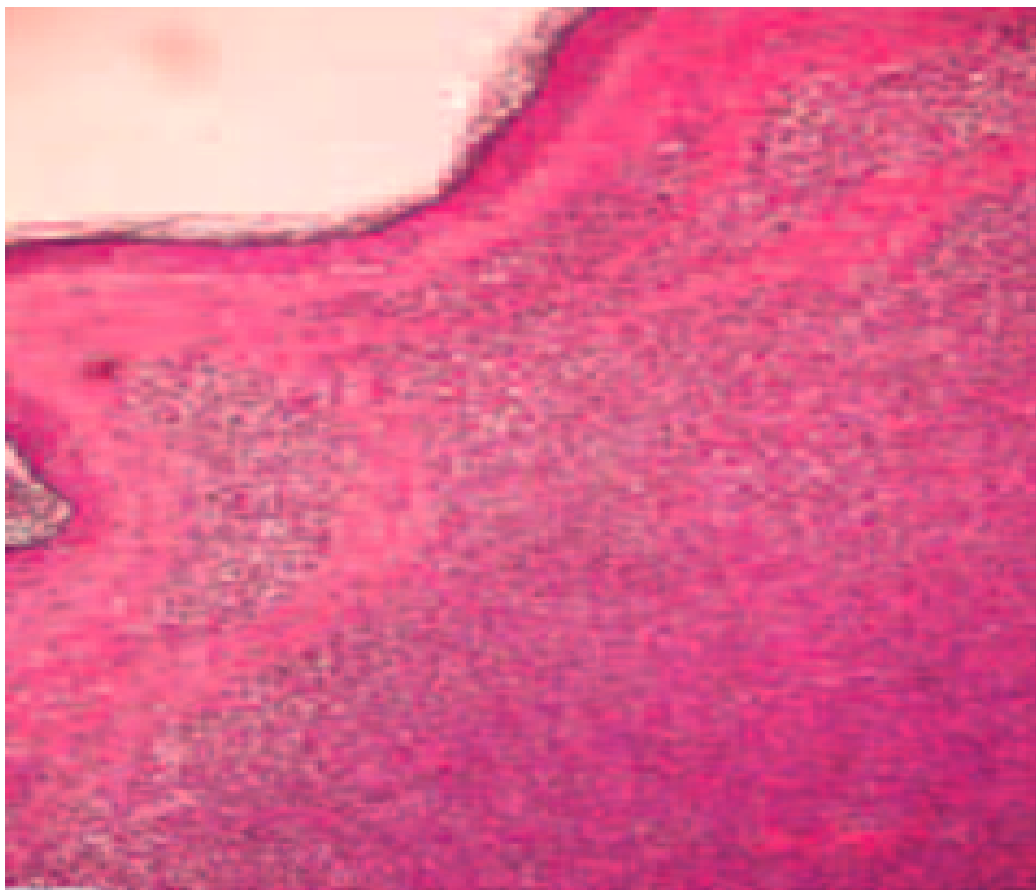


Figure 28: Aspect anatomopathologique du plasmocytome cutané primitif : infiltrat nodulaire dense dermique fait de cellules mononuclées [119].

**Tableau 5: Aspects morphologiques des infiltrats lymphocytaires
pour le diagnostic de lymphome B cutané.**

Lymphomes B cutanés	Architecture	Cytologie	Autres lésions élémentaires
Centrofolliculaire	Infiltrat diffus Infiltrat nodulaire Infiltrat interstitiel	Grandes et petits centrocytes Centroblastes immunoblastes	
Zone marginale	Infiltrat périvasculaire et périannexiel Nappes denses renferment des follicules à centres germinatifs Nappes de plasmocytes au pourtour des infiltrats	Lymphocytes d'aspect normal/plasmocytoides, monocytoides plasmocytes	
A grandes cellules de type jambe	Infiltrat dense et diffus	Grands lymphocytes atypiques nucléolés, immunoblastiques/centroblastiques	
Intravasculaire	Amas vasculaires	Grands lymphocytes atypiques	Télangiectasies néo-angiogenèse, œdème
Granulomatose lymphomatoïde	Infiltrat polymorphe diffus	Grands lymphocytes B Nombreux lymphocytes T réactionnels	Angiodestruction Nécrose
Lymphome du manteau	Infiltrate dermique monomorphe	Petits et moyens lymphocytes B Cellules blastoides	
Plasmocytome cutané primitif	Infiltrat dermique diffus ou nodulaire	Plasmocytes plasmoblastes	Dépôts mucineux Dépôts amyloïdes

Tableau 6 : Marqueurs d'intérêt et profils phénotypiques des LCB

Lymphomes B cutanés	Marqueurs et caractéristiques phénotypiques	Différentiation de cellules néoplasiques
Centrofolliculaire	CD20+ , CD79a+ , Bcl2+/- Bcl6+ , CD10+/- , réseau de CFD CD 23+ , CD21+ , CNA-42+ et marqueurs de prolifération (MiB)	Lymphocytome B centrogerminatif
Zone marginale	CD20+ , CD79a+ , Bcl2+ , Bcl6- , Mum1+ , IgD + /- , Réseau éclaté de CFD CD23+ , CD21+ , CNA- 42+ , et marqueur de prolifération (MiB) Monotypie kappa ou lambda	Lymphocytome B post germinatif
A grandes cellules de type jambe	CD20+ , CD79a+ , Bcl2+++ , Bcl6+/- , Mum1+ , IgM+ , Mib +	Lymphocytome B post germinatif activé
Intravasculaire	CD 20+ , CD5 + , Bcl 2+	?
Granulomatose lymphomatoïde	CD20+ , CD3+ marque la population T réactionnelle	
Lymphome du manteau	CD 20+ , CD19+ , Bcl2+ , CD5+	
Plasmocytome cutané primitif	CD 20- , CD79a+ , CD38+ , CD138+.	—

BILAN D'EXTENSION

Une fois le diagnostic posé par un examen histologique standard, un immunomarquage (avec des anticorps anti-CD20, CD3 ; essentiel pour distinguer les lymphomes B et T des cellules non lymphoïdes) et une étude du réarrangement de gènes B et T, la mise en évidence d'une prolifération monoclonale (réarrangement monoclonal des gènes codant pour les immunoglobulines pour les lymphocytes B) est un argument fort pour le caractère malin de la prolifération lymphocytaire.

Par la suite il est nécessaire d'éliminer une hyperplasie lymphocytaire bénigne et un lymphome systémique. Pour ce fait, des recommandations bien établies concernant l'évaluation initiale ont été élaborées par l'ISCL/EORTC ce qui a permis une évaluation exacte de l'ensemble des atteintes, donc une évaluation des facteurs pronostiques et un choix raisonné de la stratégie thérapeutique.

Selon la définition de l'EORTC [120], le diagnostic de lymphome cutané primitif ne peut être posé que si le bilan d'extension est négatif au moment du diagnostic et après 6 mois de suivi. Ce délai de 6 mois est remis en cause par plusieurs auteurs [2], pour deux principales raisons : d'une part, qu'il est difficile lors du diagnostic d'attendre 6 mois (pour avoir un diagnostic définitif) et de proposer un traitement au patient ; et d'autre part, qu'en cas de forme agressive, certains lymphomes cutanés peuvent présenter une dissémination systémique en moins de 6 mois.

Le bilan initial comporte :

1. Un interrogatoire et un examen clinique complet.
2. Des examens paracliniques.
 - Biologie :

- NFS, ionogramme
- Electrophorèse des protéines
- Dosage LDH, β_2 microglobuline et de l'acide urique
- Sérologie borréliose
- Imagerie :
 - Radiographie thoracique.
 - Echographie abdominale.
 - TDM TAP (thoraco-abdomino-pelvienne) plus ou moins associée à des coupes cervicales s'il existe une atteinte cutanée de cette région.
 - PET SCAN de façon optionnelle.
- Histologie :
 - BOM (biopsie ostéo-médullaire).
 - Biopsie ganglionnaire.

I. CLINIQUE

L'interrogatoire: recherchera des éventuels signes fonctionnels de dissémination tels que des douleurs osseuses, des céphalées, une pesanteur au niveau de l'hypocondre droit, un amaigrissement, une anorexie, une fièvre, une pâleur cutanéomuqueuse ...

L'examen clinique vise à :

- Evaluer l'importance de l'atteinte cutanée (plaques infiltrées ou non, tumeurs, surface cutanée atteinte) et précisera le nombre, le type et la taille de ces lésions, leurs caractères localisés ou diffus ;

- Rechercher des adénopathies satellites et la réalisation d'une cartographie détaillée (siège, taille, mobilité, consistance, nombre). Le plus souvent, il s'agit d'une ADP de taille supérieure ou égale à 1,5 cm, augmentant rapidement de volume, de consistance ferme, fixe, à contours irréguliers.

- Rechercher également des signes en faveur d'une localisation métastatique: douleurs osseuses provoquées, hépatomégalie, une splénomégalie, une ascite, comblement des culs de sac de Douglas, ainsi que signes neurologiques (trouble de la motricité et sensibilité....).

Dans notre série, les anomalies objectivées au niveau de l'examen clinique sont : la présence d'adénopathies (retrouvées dans 63% des cas), des troubles de la sensibilité (obs2), hypertrophie de thyroïde traduisant l'infiltration lymphomateuse de la glande (obs 6).

II. PARACLINIQUE

A. Biologie

- Numération formule sanguine : celle-ci est faite dans l'optique de rechercher une anémie inflammatoire, une pancytopenie en rapport avec un envahissement médullaire, ou encore une thrombopénie.
- Electrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) : en vue d'établir un profil inflammatoire.
- LDH, β 2 microglobuline, acide urique : leur dosage permet d'évaluer la masse tumorale.
- Sérologie borréliose : surtout en zone d'endémie.
- Cytométrie de flux ou PCR : si possible, à la recherche d'une population B sanguine monoclonale.

- Autres (en fonction des signes d'appels): ionogramme, bilan phosphocalcique, bilan hépatique, bilan rénal, sérologie VIH, EBV, HTLV1, bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène)....

Tous nos patients ont bénéficié de ces examens biologiques, une anémie inflammatoire a été retrouvée chez un seul patient (obs 8), le taux de LDH était négatif dans 50% des cas, et positif dans le reste. Le sérodiagnostic des borrélioses a été réalisé chez une patiente (obs 2), avec un résultat négatif.

B.Imagerie

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

- Une radiographie thoracique (de face et de profil)

Celle-ci est réalisée surtout pour rechercher des adénopathies médiastinales, une localisation secondaire parenchymateuse...

- Une échographie abdominale

Dans le but de rechercher des adénopathies profondes, des métastases hépatiques ou spléniques.

- Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne

Elle constitue l'examen de référence, et permet d'évaluer l'envahissement tumoral.

Elle est indiquée devant tous nodules tumoraux suspects à extension rapide avec dégradation de l'état général, et permet de rechercher des adénopathies profondes (essentiellement sous-diaphragmatiques) et une hépatosplénomégalie.

- Un PET scan (Tomographie par Emission de Positons)

Il s'agit d'un scanner couplé avec la mesure de la radioactivité d'un produit ^{18}F -FDG (fluoro-déoxy-glucose) injecté par voie intraveineuse chez un patient à jeûn et qui va être capté par les cellules en forte activité métabolique dont les cellules tumorales.

Le PET-SCAN est utilisé en semi-routine dans les lymphomes B systémiques. Son utilisation est encore très préliminaire dans les lymphomes cutanés (moins de 10 études rapportées). Cependant les résultats sont assez concordants dans ces études. Il n'existe pas d'hypermétabolisme dans les formes précoces de lymphomes cutanés, correspondant plus à une accumulation de cellules par défaut d'apoptose qu'à une hyperprolifération.

Le PET-SCAN permet de détecter des transformations en grandes cellules (hypermétaboliques) dans les formes à risque, de guider les biopsies, et de détecter des localisations extra-cutanées spécifiques (ganglions, moelle osseuse...) [121].

Actuellement, Il est indiqué dans les lymphomes B à risque (récidivant, multifocal, à grandes cellules) [121].

Enfin, le PET-SCAN est plus sensible que le scanner seul (TDM) pour la détection de ganglions pathologiques, il est essentiel pour repérer toutes les localisations lymphomateuses puis ensuite, de surveiller leurs disparitions sous chimiothérapie. C'est un examen indolore et sans risque avec une grande sensibilité et spécificité.

Dans notre étude, un de nos cas a bénéficié d'un PET-SCAN objectivant une ADP latérotachéale, et un processus lésionnel cutané hypermétabolique du haut du dos.

C. Histologie

1) Biopsie ganglionnaire

a- Technique

La biopsie exérèse constitue la technique de référence. La biopsie au Tru-cut et la ponction aspiration à l'aiguille fine présentent des inconvénients (matériel exigü, architecture ganglionnaire non précisée (TNM)). Leur indication est, de ce fait, remise en question.

La biopsie ganglionnaire peut se faire sous anesthésie locale pour les ADP superficielles. Dans le cas contraire, le praticien peut avoir recours à l'anesthésie générale sous contrôle du TEP scan ce qui permet de guider le site du prélèvement.

b- Le choix du ganglion à biopsier

Le choix se portera sur la plus volumineuse adénopathie suspecte drainant le territoire lésionnel. Lorsque plusieurs aires de drainage sont atteintes, cette analyse doit porter, par ordre décroissant de préférence, sur les adénopathies cervicales, les adénopathies axillaires, les adénopathies inguinales.

c- Indications

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

2) Biopsie ostéo-médullaire (BOM)

a- Technique

La biopsie est réalisée au niveau de l'épine iliaque postérieure ou antérieure, mais jamais au niveau du sternum. Elle est effectuée sous anesthésie locale avec une attention particulière sur le périoste, sur une surface suffisamment grande. La biopsie doit être réalisée à 1 cm de l'aspiration, en absence de contre-indications (CIVD, infection cutané localisée, trouble d'hémostase, prise d'anticoagulants).

Le matériel utilisé : un trocart pour biopsie médullaire à usage unique adapté à l'âge et à la morphologie du patient, flacon de liquide pour conservation du prélèvement, xylocaïne à 1 % ou 2 % sans adrénaline, matériel d'asepsie....

b- Indications

L'intérêt de la biopsie de moelle est, encore, discuté. Cet examen est recommandé dans les lymphomes B à haut risque d'extension extra cutanée, c'est-à-dire les lymphomes à pronostic intermédiaire et agressif. En effet, la dissémination extra-cutanée des lymphomes B cutanés est rare ; elle survient dans 3 à 18 % des cas et les localisations secondaires les plus fréquentes sont les ganglions lymphatiques, les os et la moelle osseuse.

Sa réalisation systématique ne se justifie pas en particulier dans les lymphomes B de bas grade histologique, surtout s'ils sont localisés (LBC ZM, LBC CF). Dans l'étude de *Quereux et al*, menée chez 57 patients, la BOM était positive chez seulement 3 patients soit dans 5% des cas [122].

Dans une étude rétrospective réalisée par *Senff et al*, portant sur 275 cas de LCB indolents (82 cas de LCB ZM et 193 de LCB CF), 2 seulement des LCB ZM, soit 2%, et 22 cas de LCB CF, soit 11%, présentaient une infiltration lymphomateuse médullaire. Ce résultat suggère que la BOM devrait faire partie de l'évaluation initiale [123].

La BOM a été réalisée chez 87,5 % de nos malades. Elle était normale dans 71% des cas et anormale (infiltration médullaire par des grandes cellules type B) chez deux patients soit dans 29 % des cas.

D. Ponction lombaire et une imagerie cérébrale

Pour les lymphomes à haut risque d'atteinte cérébrale, en particulier s'il existe des signes d'appels neurologiques tels : des céphalées, des troubles de la sensibilité ou de la motricité....

La fréquence de l'atteinte cérébrale (SNC) lors des LCBP, a été étudiée par *Willemze et al* sur 160 cas de LCB (16 de la ZM, 122 CF, 22 à grandes cellules type MI). Parmi ces cas, 11 ont développé une infiltration lymphomateuse du SNC (dont 4 sur 122 de LCB CF, 7 sur 22 cas de LCB type MI) 30 mois après avoir posé le diagnostic. Le décès est survenu 7 mois plus tard. Ce résultat suggère qu'approximativement 2% des LCB primitifs pourraient développer une atteinte du SNC [124].

Un cas de LCB diffus à grandes cellules type jambe à double localisations atypiques (membre supérieur et extrémité céphalique), a été publié par *Brouillard et al*, chez une femme de 53 ans qui consultait pour des céphalées et une tuméfaction temporale gauche nodulaire. Le bilan d'extension montrait une ostéolyse de l'os temporal en regard de la lésion, avec hypermétabolisme au PET-SCAN sans autres localisations à distance. Par ailleurs, la ponction lombaire était sans particularité [125].

La TDM cérébrale a été réalisée chez un de nos patients (LCB type MI) (obs 6), qui présentait deux lésions nodulaires juxtaposées siégeant au niveau du cuir chevelu (plus exactement, sur la ligne médiane). Cette dernière a objectivé une infiltration des parties molles sous gliales pariéto-occipitales mesurant 11x55x53 mm, se rehaussant après injection de produit de contraste.

III. RECOMMANDATIONS DU GFELC POUR CHAQUE TYPE DE LYMPHOMES CUTANES

1. Le LCB de la zone marginale

Il est utile de réaliser systématiquement en zone d'endémie un sérodiagnostic des borrélioses (éventuellement complété par une recherche de *Borrelia* par PCR dans les lésions), voire pour certains experts, une antibiothérapie d'épreuve.

L'imagerie thoraco-abdomino-pelvienne vise principalement à éliminer une organomégalie ou la présence d'adénopathies profondes.

En l'absence d'éléments évoquant une atteinte systémique, la biopsie médullaire ne semble pas utile car la présence isolée d'une atteinte médullaire (souvent très focale) ne semble modifier ni le taux de survie, ni le traitement des LCBZM [21].

2. Le LCB centrofolliculaire

Une large étude néerlandaise a en effet suggéré que la présence d'une atteinte médullaire isolée aggravait nettement le pronostic par rapport aux formes purement cutanées, diminuant le taux de survie à 5 ans de 90% à 60%. La mise en évidence d'un envahissement médullaire et /ou ganglionnaire exclut a priori le lymphome du champ des lymphomes cutanés B, imposant une prise en charge hématologique [21].

3. Le LCB diffus à grandes cellules type jambe

La démarche diagnostique et le bilan sont les mêmes que pour les autres LBC, mais le diagnostic différentiel avec une hyperplasie lymphocytaire bénigne ne se pose pas compte tenu des caractéristiques cliniques et histologiques évidentes.

La biopsie médullaire, geste invasif, n'est habituellement pas recommandée notamment chez le sujet très âgé. Elle peut être discutée au cas par cas en concertation avec les hématologistes chez les sujets jeunes ou d'âge moyen.

Si les localisations atypiques du LCB type MI (membre supérieur dans 2 à 15 % des cas et extrémité céphalique dans 2 à 18 %) sont rares, l'extension extra cutanée est relativement fréquente (17 à 43 % des cas)[126]; néanmoins, elle touche principalement le système nerveux central et l'atteinte osseuse est beaucoup plus rare [125]. Malgré, les nombreux cas publiés dans la littérature concernant les localisations cérébrales atypiques du LCB type MI, il n'existe pas de consensus pour la réalisation systématique de la TDM cérébrale ou de PET-SCAN.

4. Le LCB de type Intravasculaire

Il existe quelques particularités pour ce type de lymphome, à savoir la présence sur le plan biologique :

- Un Syndrome d'activation macrophagique (SAM) : Il s'agit d'une pathologie rare mais souvent mortelle, définie par des critères cliniques (fièvre, splénomégalie), biologiques (bi- ou pancytopenie, hypofibrinogénémie, hyper-triglycérémie, hyperferritinémie) et cytohistologiques (hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions périphériques). Ces anomalies résultent d'une dérégulation cytokinique et d'une prolifération lymphohistiocytaire bénigne. Parmi les nombreuses étiologies du SAM, nous citons : les déficits génétiques spécifiques de l'enfant, les hémopathies malignes, les cancers solides, les connectivites....

Il est observé -selon les séries- chez 19 à 59 % des patients d'origine asiatique ; il est exceptionnellement rapporté dans les populations européennes et américaines [127]. Il s'observe chez des patients dont le stade d'extension est avancé mais qui, à l'inverse, ont fréquemment moins d'atteintes cutanées ou neurologiques centrales. Il peut s'associer à un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

D'autres anomalies biologiques : sont en règle, liées spécifiquement à l'atteinte de certains organes (insuffisance rénale, cytolyse hépatique et cholestase principalement, cytopénies sanguines), qu'il y ait ou non un syndrome d'activation macrophagique.

- La présence d'un syndrome inflammatoire est très fréquente ainsi que l'élévation du taux sanguin des LDH, qui est quasi constante [128].
- L'analyse de la NFS montre rarement dans 0 à 13% des cas, (surtout si hémophagocytose) la présence de cellules malignes circulantes.
- Dans le LCR, même en présence de symptômes neurologiques, les cellules néoplasiques peuvent être absentes ; seule l'hyperprotéinorachie est fréquente et évocatrice de l'atteinte cérébrale.

5. Le lymphome du manteau

Vu la rareté de la forme primitivement cutanée du lymphome du manteau, un bilan d'extension à la recherche d'une forme systémique s'avère nécessaire. En plus d'une anamnèse et d'un examen clinique, plusieurs examens complémentaires sont recommandés. Les examens doivent comprendre, au minimum, une biologie sanguine (souvent avec un typage lymphocytaire), une double ponction-biopsie de la moelle osseuse avec analyse cytogénétique (FISH), un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste, de même qu'un PET scan. Enfin, une FOGD et une colonoscopie avec biopsies seront réalisées, surtout si le patient présente des symptômes digestifs, alors qu'une ponction lombaire ne sera réalisée que chez les patients avec des symptômes neurologiques [129].

6. Le plasmocytome cutané primitif

La découverte d'une tumeur cutanée d'origine plasmocytaire et sa confirmation sur le plan histologique doit faire rechercher un myélome multiple grâce à de nombreux examens complémentaires tel : un myélogramme, une électrophorèse des protéines sanguines et urinaires voire une immunoélectrophorèse, un ionogramme sanguin et urinaire, une imagerie osseuse et un bilan phosphocalcique.

En définitive, le choix des examens complémentaires est dicté, au moment du diagnostic, par la présence de points d'appels cliniques et modulé en fonction du type de lymphome et de son degré d'extension cutanée, afin de différencier un lymphome B primitivement cutané d'un lymphome B systémique avec atteinte cutanée secondaire.

De ce fait, les recommandations françaises ont proposé un algorithme de prise en charge de lésions cutanées susceptibles d'évoquer cliniquement et/ou histologiquement un lymphome B, (**voir annexe 2**) [21].

Au terme du bilan d'extension, il est nécessaire de classer le lymphome selon la classification TNM. Cette classification est descriptive et permet un regroupement en stade, ce qui orientera ainsi la prise en charge thérapeutique.

Par définition, les LCBP sont limités à la peau et sont donc classés: N0 M0.

Tableau 7 : Stadification EORTC/ISCL des lymphomes cutanés non MF/SS [21].

T : Atteinte cutanée

T1 : Lésion cutanée solitaire

T1 a : Lésion <5cm

T1 b : Lésion >5cm

T2 : Atteinte cutanée régionale : multiples lésions limitées à 1 ou 2 régions contiguës du corps :

T2 a : Surface cutanée atteinte <15 cm

T2 b : >15cm et <30cm

T2 c : >30cm

T3 : Atteinte cutanée généralisée

T3 a : Multiples lésions cutanées touchant deux régions cutanées non contiguës

T3 b : Multiples lésions touchant plus de trois régions du corps

N : Atteinte ganglionnaire

N0 : Absence d'adénopathies clinique ou d'envahissement histologique ganglionnaire

N1 : Atteinte ganglionnaire périphérique dans l'aire ganglionnaire (1adénopathie) de drainage de l'atteinte cutanée

N2 : Atteinte d'au moins 2 adénopathies ou d'au moins une adénopathie en dehors d'une aire ganglionnaire de drainage

N3 : Atteinte d'une adénopathie profonde

M : Métastases

M0 : Absence d'atteinte viscérale

M1 : Atteinte viscérale : doit être documentée histologiquement

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A. LES PSEUDOLYMPHOMES CUTANES B (PLC)

Les pseudolymphomes cutanés ont été rapportés sous diverses appellations:[130]

- Sarcoma cutis par *Kaposi* en 1891
- Lymphocytoma cutis par *Biberstein* en 1923
- Lymphadenosis benigna cutis par *Bärfverstedt* en 1943;
- Pseudolymphome de Spiegler-Fendt par *Lever* en 1967; ou
- Hyperplasie lymphoïde cutanée bénigne par *Caro* et *Helwig* en 1969.

Il s'agit de dermatoses d'évolution bénigne, simulant cliniquement et/ou histologiquement un lymphome cutané primitif et dont l'évolution est constamment favorable. Du fait de son hétérogénéité, le pseudolymphome est source d'ambiguïtés et de confusions et la distinction entre ces deux entités (LCB et PLC) peut être difficile en absence de contexte étiologique évocateur, nécessitant une confrontation anatomo-clinique, un immunophénotypage (perte d'expression de phénotype en cas de lymphome), un réarrangement génique (en sachant que la monoclonalité n'est pas toujours synonyme de malignité).

Selon une étude rétrospective monocentrique menée sur 48 patients, chez qui l'histologie trouvait une lymphoprolifération B cutanée, le diagnostic final retenu était différent du diagnostic posé initialement dans 43 % des cas. En effet, 27 cas de pseudolymphomes ont été retenus (contre 20 lors du diagnostic initial) dont : 7 cas de lymphocytomes Borrélien, 2 cas de pseudolymphomes médicamenteux, 18 cas de pseudolymphomes idiopathiques. Et 15 cas de lymphomes cutanés B (dont 10 cas de LCB centrofolliculaire, 2 cas de LCB de la zone marginale, un cas de LCB à grandes cellules type jambe, 2 cas de LBC (sans autre précision)), et 6 cas de lymphomes systémiques [131].

1. Diagnostic positif et diagnostic différentiel

Les pseudolymphomes cutanés peuvent se voir à tout âge : l'enfant (7% des cas), l'adulte (dans 2% des cas), à n'importe quelle région du corps et peuvent être isolés ou multiples, leurs diagnostics positif et différentiel avec un lymphome peuvent être très difficiles.

Le diagnostic positif est porté sur un faisceau d'arguments cliniques, histologiques, immuno-phénotypiques, génotypiques et évolutifs.

1-1 Clinique

Les tableaux cliniques réalisés par les pseudolymphomes et les lymphomes cutanés peuvent être impossibles à différencier.

La mise en évidence d'une étiologie à l'interrogatoire peut être un argument en faveur du diagnostic de pseudolymphome (piques d'insectes, médicaments, tatouages, infections virales....) ;

Le deuxième argument est la présentation clinique: des lésions de grande taille, ulcérées, d'évolution rapide, ou la présence d'adénopathies font plutôt évoquer un lymphome, tandis qu'une lésion unique, de petite taille et une évolution indolente ou spontanément régressive peut se voir aussi bien dans les pseudolymphomes que dans certains cas de lymphomes (**Figure 29**).

En dehors de la papulose lymphomatoïde (Prolifération lymphocytaire cutanée de cause inconnue pouvant débuter dans l'enfance, caractérisée par une éruption cutanée récurrente faite de papules érythémateuses évoluant vers la nécrose et la guérison spontanée. Il s'agit d'une dermatose bénigne contrastant avec une image histologique maligne comportant un infiltrat dense fait de lymphocytes atypiques) les lésions multiples, disséminées et récidivantes sont également en faveur d'un lymphome [132].

1-2 Histologie

C'est un élément majeur du diagnostic de pseudolymphome et du diagnostic différentiel avec un lymphome. Il est donc important de réaliser une biopsie de bonne qualité et de taille suffisante allant jusqu'au tissu sous-cutané, et de la répéter devant le caractère parfois hétérogène des lésions. En fonction de l'aspect histologique et du type de lymphocytes prédominant au sein de l'infiltrat, on distingue deux types de pseudolymphomes cutanés (PLC) :

- Les PLC de phénotype T dont l'infiltrat peut être soit en bande et superficiel (MF-like), soit nodulaire ;
- Les PLC de phénotype B dont l'infiltrat est le plus souvent nodulaire.

Dans les infiltrats lymphocytaires cutanés à prédominance B, certains signes histologiques sont en faveur du diagnostic de pseudolymphome: **[132] (figure 30)**.

- L'hyperacanthose ;
- Le polymorphisme de l'infiltrat ;
- La présence de cellules géantes ;
- Le respect des annexes ;
- Une prolifération vasculaire.

À l'inverse, les éléments en faveur du diagnostic de lymphome sont :

- Des atypies cytologiques ;
- L'absence de signes épidermiques ;
- Des nappes de plasmocytes ;

- Une infiltration diffuse du derme ou une infiltration de l'hypoderme d'aspect architectural
- La présence de corps de Dutcher (inclusions intranucléaires ou intracellulaires positives à l'acide périodique Schiff).

Les centres germinatifs sont fréquents dans les pseudolymphomes, mais peuvent également être trouvés dans la partie réactionnelle de l'infiltrat d'un authentique lymphome.

1-3 Examens immunohistochimiques

Dans les pseudolymphomes B cutanés, les immunomarquages montrent une majorité de lymphocytes exprimant des antigènes associés aux lymphocytes B (CD20), et une quantité variable de lymphocytes T.

L'élément le plus important pour le diagnostic est le caractère polytypique des lymphocytes B, qui sont constitués d'un mélange de lymphocytes exprimant la chaîne légère kappa et de lymphocytes exprimant la chaîne légère lambda. Cet aspect s'oppose au caractère monotypique des lymphocytes de lymphome B cutané, c'est-à-dire qu'ils expriment tous le même type de chaîne légère. Les immunomarquages représentent donc un élément important de diagnostic différentiel entre lymphomes et pseudolymphomes B cutanés [132].

Le diagnostic différentiel peut néanmoins être difficile avec certains lymphomes cutanés B où la population tumorale est minoritaire et où l'infiltrat T réactionnel est quantitativement important (**voir tableau 8**).

1-4 Études génotypiques

Dans les pseudolymphomes, la recherche d'un clone B en biologie moléculaire est le plus souvent négative.

Cette négativité peut constituer un argument de diagnostic différentiel avec les lymphomes B, dans lesquels un clone est mis en évidence dans la majorité des cas. Cette distinction n'est cependant pas absolue et la présence d'un clone n'est pas synonyme d'évolution maligne. En effet, dans les pseudolymphomes cutanés B, un clone B peut être détecté dans une minorité de cas, avec une évolution prolongée qui reste bénigne.

Cependant, certains cas ont évolué vers d'authentiques lymphomes B. Dans ces cas, il s'agissait probablement dès le début de lymphomes dont le diagnostic était impossible sur les examens anatomopathologiques et immunohistochimiques [133].

2. Etiologies

De nombreuses étiologies ont été reconnues, mais les cas pour lesquels aucune cause ne peut être déterminée sont les plus fréquents. Parmi ces étiologies on cite :

2-1 Lymphocytome Borrélien

C'est une manifestation rare de la maladie de Lyme due à une infection par *Borrelia burgdorferi*, plus fréquente chez l'enfant, elle se voit suite à des piqûres de tiques en zone d'endémie borrélienne, après une période variant de quelques semaines à 10 mois.

Sur le plan clinique, il se présente sous forme de papules ou des nodules érythémateux, uniques ou multiples, parfois associés à un érythème chronique migrant (ECM).

Contrairement à l'ECM, les lésions du lymphocytome sont plus tardives et plus prolongées.[134]

Habituellement, les lésions siègent au niveau du visage, le lobe de l'oreille, l'aréole mammaire chez la femme et le scrotum chez l'homme, ces localisations sont en rapport avec le tropisme du spirochète. Une adénopathie satellite est souvent détectée.

Il a été décrit des associations de lymphocytome Borrélien et d'acrodermatite chronique atrophiante [134][135].

Le diagnostic positif repose sur la notion de piquûre de tique ou d'érythème chronique migrant, la présence d'un nodule rouge-bleuâtre du lobe de l'oreille ou de la région mamelonnaire (**figure 31**), l'histologie d'un lymphocytome cutané bénin, le sérodiagnostic qui est positif dans 70 à 90% cas, et parfois sur le diagnostic direct de la culture ou l'amplification génique in vitro de *B. burgdorferi* par PCR à partir d'une biopsie cutanée [136].

Le traitement repose sur l'administration de Doxycycline ou d'Amoxicilline pendant 14 jours, ou d'Azithromycine pendant 5 jours.

Un début de régression des lésions est rapidement observé mais la régression complète peut nécessiter plusieurs semaines.

2-2 Lymphocytomes secondaires à des tatouages, injections, piquûres d'insectes, zona

Un pseudolymphome cutané B peut être secondaire à des piquûres d'insectes (**figure 32**), des injections réalisées pour des vaccinations ou des protocoles de désensibilisation [137], ou des réactions induites par le percement des lobes des oreilles avec mise en place d'un matériel métallique.

Les lésions réalisent généralement des papules et des nodules érythémateux localisés aux sites d'injection.

Les pseudolymphomes B secondaires à des tatouages surviennent surtout lors de l'utilisation d'encre de couleur rouge, plus rarement de couleur bleue ou verte [138] (**figure 33**).

Dans ces cas, les lésions histologiques comportent souvent des granulomes histiocytaires.

Des lésions de pseudolymphome B ont également été rapportées au site de lésions de zona [139].

2–3 Pseudolymphomes médicamenteux

Le pseudolymphome médicamenteux et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ne doivent pas être confondus. Pour éviter toute confusion, **Revuz et Roujeau** ont proposé en **1996** de remplacer le «syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse» par l'acronyme DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). Depuis, ce terme s'est imposé dans la littérature [140][141].

En effet, la clinique, l'évolution et surtout le pronostic des deux affections sont très différents :

Dans le pseudolymphome médicamenteux, les lésions apparaissent en général au cours de la première année qui suit l'introduction du médicament, mais des délais plus prolongés ont été décrits. Il s'agit le plus souvent de papules, de nodules ou de tumeurs asymptomatiques, unique ou multiples ; par ailleurs, on note l'absence de signes généraux avec une évolution chronique. Tandis que le Dress syndrome réalise un tableau clinique aigu fait de fièvre chiffrée à 40-41°, polyadénopathies, éruption cutanée, insuffisance rénale et hépatique, pneumopathie, hyperéosinophilie, hyperlymphocytose...

Les pseudolymphomes médicamenteux ont habituellement un phénotype T mais quelques cas de pseudolymphomes B ont également été rapportés.

L'examen histologique montre un infiltrat nodulaire constitué d'une majorité de lymphocytes B polytypiques.

Deux grandes classes thérapeutiques sont à l'origine de la majorité de ces PLC médicamenteux [142] :

- Les anticonvulsivants (hydantoïnes, carbamazépine, phénobarbital), et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

- D'autres médicaments ont également été incriminés comme la ciclosporine, l'allopurinol, les phénothiazines, les bêtabloquants, les antidépresseurs, les inhibiteurs calciques etc...[143]

La guérison clinique survient rapidement à l'arrêt du médicament en une à quelques semaines. Cependant la disparition des lésions peut être plus lente, jusqu'à 6 mois, voire être incomplète, nécessitant une surveillance régulière pour vérifier qu'il ne s'agit pas alors d'un véritable lymphome à faible potentiel évolutif, dont l'apparition aurait été favorisée ou accélérée par la prise du médicament. A l'heure actuelle, seules les hydantoïnes ont été associées à l'apparition de vrais lymphomes. Des études rétrospectives ont par ailleurs montré que l'incidence des lymphomes était multipliée par 5 à 10 chez des patients recevant des hydantoïnes par rapport à un groupe contrôle [134][135].

2–4 Angiokératome acral pseudolymphomateux

Parmi les quelques cas rapportés d'angiokératome acral pseudolymphomateux, une minorité a un phénotype B prédominant.

De description récente, il survient surtout chez des enfants entre 2 et 16 ans. Cliniquement, il s'agit d'une éruption unilatérale de papules angiomateuses de 1-5 mm de diamètre, de formes irrégulières, avec une collerette hyperkératosique, de localisation acrale. Certains auteurs pensent que cette entité est une variante des réactions persistantes aux piqûres d'insectes [134].

2–5 Pseudolymphome B idiopathique

C'est le plus fréquent des pseudolymphomes B cutanés, d'évolution chronique. Il touche préférentiellement les femmes (3/1). Pour ce type de pseudolymphome aucune étiologie n'est retrouvée à l'interrogatoire, d'où l'appellation « idiopathique ».

Il réalise des papules, des nodules ou des tumeurs, de couleur rose ou rouge, souvent uniques et localisés, mais parfois multiples, regroupés ou disséminés, ces lésions sont asymptomatiques et siègent surtout à la face (joue, nez, lobe de l'oreille), mais aussi à la poitrine et aux extrémités supérieures. Il existe une forme généralisée à type de miliaires micro-nodulaires (25%). Cependant, la forme localisée est la plus fréquente (75%), et est caractérisée par une lésion nodulaire unique, asymptomatique, de surface lisse, de consistance «pâteuse» ou ferme, pouvant mesurer jusqu'à 4 cm de diamètre, et dont la couleur peut varier de la couleur chair au rouge-brun ou violacé.

Il est à noter que les aires ganglionnaires sont libres et le reste de l'examen clinique est normal [132].

L'histologie montre un infiltrat nodulaire ou diffus limité au derme papillaire ou étendu jusqu'à l'hypoderme, séparé de l'épiderme par une bande de tissu sain, constitué de lymphocytes associés à des quantités variables d'histiocytes, de polynucléaires éosinophiles et de plasmocytes. Des aspects de centres germinatifs sont fréquents, associant des lymphocytes de petite et de grande taille, des macrophages et des cellules dendritiques.

Certains cas posent un problème de diagnostic différentiel très difficile avec un immunocytome.

L'immunomarquage montre une prédominance de lymphocytes B polytypiques, associés à une quantité variable de lymphocytes T.

La recherche d'un clone B en biologie moléculaire est le plus souvent négative, le contraire ne doit pas remettre en cause le diagnostic, qui est porté sur la confrontation des éléments cliniques, histologiques, immunohistochimiques et évolutifs.

Les lésions peuvent régresser spontanément ou récidiver après plusieurs mois ou années. Elles peuvent être traitées par corticoïdes locaux ou intra-lésionnels, exérèse chirurgicale, thalidomide, interféron alpha, cryothérapie ou radiothérapie [132].

En définitive, dans les pseudolymphomes cutanés, les résultats de la biologie moléculaire peuvent constituer un élément supplémentaire pour le diagnostic, mais les données doivent toujours être interprétées en confrontant les éléments de la clinique, de l'examen anatomopathologique, des immunomarquages et de l'évolution.

Les études de réarrangement de gènes ne constituent pas un critère absolu permettant de différencier les pseudolymphomes des lymphomes cutanés vrais, et la découverte d'un clone T ou B ne doit pas faire modifier le diagnostic, mais inciter à une surveillance prolongée du patient.

Quand une cause peut être identifiée, l'éviction de celle-ci ou son traitement entraîne le plus souvent la guérison du PLC.

Pour éviter toute ambiguïté entre PLC et LCB *Levy, Lipsker et al* ont proposé les trois situations suivantes, qui devraient chacune faire l'objet d'une terminologie propre [130]:

- Tableau anatomoclinique, paraclinique ou évolutif est, sans ambiguïté, celui d'une lymphoprolifération maligne : il s'agit d'un lymphome ;
- Tableau anatomoclinique, paraclinique ou évolutif est, sans ambiguïté, celui d'une lymphoprolifération bénigne, dont la cause a pu être déterminée ; dans ce cas, il est conseillé d'avoir recours à une terminologie nosologique précise, à chaque fois que cela est possible (ex: lymphocytome borrélien, hyperplasie lymphoïde post-vaccinale).
- Tableau anatomoclinique, paraclinique ou évolutif ne permet pas de trancher entre le caractère bénin et malin : il s'agit d'une lymphoprolifération de signification pronostique indéterminée ou incertaine. Ce cas de figure devrait conduire les médecins à effectuer un bilan et une surveillance au long cours.

Tableau 8 : Arguments en faveur d'un pseudo-lymphome ou d'un LCB [132]:

Pseudo-lymphome cutané B	Lymphome cutané B
Papulo-nodule de petite taille, souvent unique	Lésions plus importantes +/- ulcérées
Lésion localisée à la face et au cou	Lésions généralisées
Parfois identification d'un agent causal	Pas d'agent causal
Evolution vers la rémission spontanée	Pas de rémission, aggravation
Acanthose prédominante	Peu ou pas d'acanthose
Infiltrat «top heavy»	Infiltrat «bottom heavy»
Infiltrat cellulaire mixte	Infiltrat cellulaire monomorphe
Présence de centres germinatifs	Peu ou pas de centres germinatifs
Pas de nécrose en masse	Parfois nécrose en masse
Prolifération vasculaire	Pas de prolifération vasculaire
Préservation des annexes	Destruction des annexes
Présence de cellules géantes multi nucléées	Pas de cellules géantes multi nucléées
Expression de chaînes légères poly clonales	Expression d'une chaîne légère monoclonale



Figure 29 : Pseudolymphome cutané chez une femme de 75 ans localisé au niveau de la joue [144].

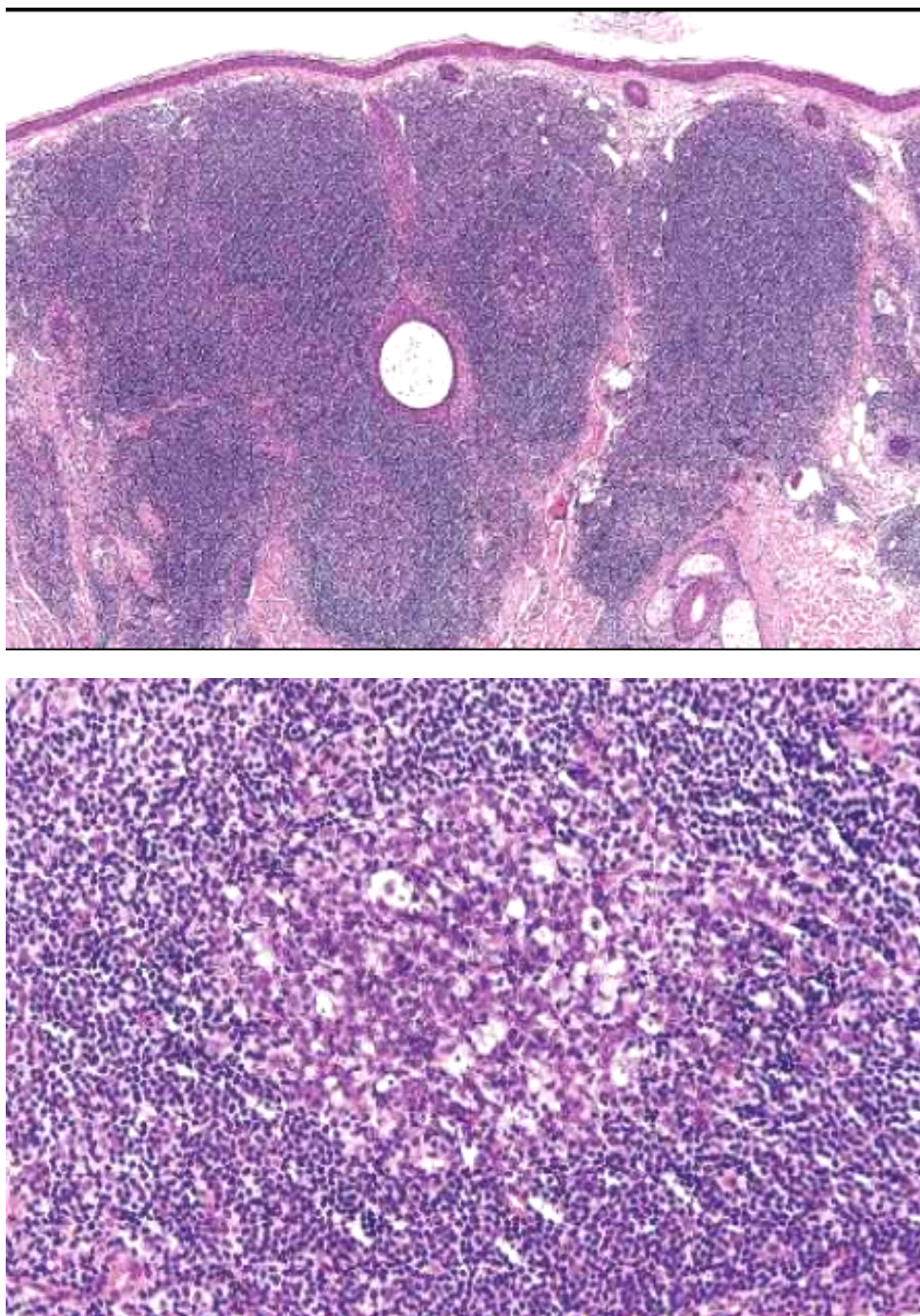


Figure 30 : Aspects anatomopathologiques des pseudolymphomes cutanés [145].



Figure 31: Lymphocytome Borrélien localisé au niveau de l'oreille [144].



Figure 32: Pseudolymphome cutané chez une femme de 48 ans localisé au niveau du 3ème orteil suite une piqûre d'insecte [144].



Figure 33: Pseudolymphome cutané chez un homme de 30 ans développé sur un tatouage [144].

B . AUTRES DERMATOSES

1. Rosacée

La rosacée est une maladie faciale fréquente, touchant principalement des adultes après l'âge de 20 ans à prédominance féminine (ratio femme-homme environ égal à 2). Elle se définit classiquement par la présence d'une triade clinique (érythème, télangiectasies, papules), qui évolue par stade 4 stades cliniques (stade I : bouffées vasomotrices / stade II: érythémato-télangiectasique/ stade III : papulo-pustules / stade IV : rhinohyma).

Cet aspect clinique peut poser un problème de diagnostic différentiel avec un lymphome cutané B. En effet, une étude a été réalisée chez 12 patientes âgées de 30 à 36 ans, présentant une éruption érythémateuse papuleuse faciale (nez, joues, menton ou le front) mimant une rosacée ou un rhinophyma (**figure 34**). Après une corrélation clinique et anatomopathologique, le diagnostic de LCB centrofolliculaire a été confirmé chez 4 patientes, le LCB de la zone marginale chez 6 patientes et une leucémie lymphoïde chronique chez les deux dernières patientes [146].

D'où l'importance de la réalisation d'une biopsie cutanée devant toute lésion atypique ou suspecte de malignité.

2. Erysipèle de la face

Un cas de lymphome B cutané à grandes cellules diagnostiqué en tant qu'érysipèle de la face a été reporté par le *Department of Dermatology Poznan University of Medical Sciences (Pologne)*, il s'agissait d'une femme de 65 ans présentant des plaques érythémateuses au niveau nasolabial gauche, joue gauche ainsi que plusieurs plaques disséminées au niveau de la partie supérieure tronc et des bras (**figure 35**), devant cette symptomatologie, le diagnostic d'érysipèle a été posé.

Cependant, devant l'augmentation du volume de la masse tumorale de la joue gauche et la sensation de brûlure, une IRM a été réalisée objectivant une masse tumorale gauche, la biopsie cutanée ainsi que l'étude immunohistochimique a conclu qu'il s'agissait d'un LCB à grandes cellules [147].

Bien que le diagnostic de LCB type jambe soit une entité assez rare, il est important d'évoquer ce diagnostic devant toute lésion érythémateuse infiltrée d'évolution chronique rebelle aux traitements usuels chez une femme âgée de 50-70 ans.

3. Sarcoïdose

La sarcoïdose peut être révélée par des manifestations cutanées variées, parfois atypiques. Elle peut également être associée à un lymphome malin non hodgkinien (LMNH) à localisation cutanée secondaire. En effet, Les formes pseudotumorales de sarcoïdose sont exceptionnelles et d'aspect clinique trompeur, ces lésions présentent un grand polymorphisme clinique: lésions maculo-papuleuses, plaques, lupus pernio, nodules.

Le diagnostic est alors retenu sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques et après élimination des autres causes de granulome (**figure 36**).

L'apparition d'un lymphome chez un malade aux antécédents de sarcoïdose est un événement rare mais non fortuit, ayant abouti au concept de « syndrome sarcoïdose–lymphome » décrit la première fois en **1986** par **H. Brincke** [148].

Chez les patients atteints de sarcoïdose, l'incidence des lymphomes est multipliée par 5,5 par rapport à la population générale. Leur délai de survenue est d'environ sept ans après la découverte de la sarcoïdose. Il s'agit surtout de maladies de Hodgkin [149].

Plusieurs cas de LCB (notamment LCB à grandes cellules type jambe) associés à une sarcoïdose multi viscérale ont été décrits dans la littérature [150].

Une série danoise rapporte, au cours de la sarcoïdose, une incidence des lymphomes systémiques multipliée par 11 par rapport à la population générale [148].

4. Lupus érythémateux tumidus (LET)

Le lupus érythémateux tumide ou Lupus érythémateux tumidus est une variante rare du lupus érythémateux cutané chronique, qui affecte essentiellement des femmes jeunes [151]. Décrit la première fois par *Erich Hoffman* en 1909 [152]. Il représente 16% de toutes les formes de lupus cutané [153].

Le LET se présente soit sous forme de placards saillants (tumide en latin signifie « bosselé » ou « tuméfié ») non squameux à bord net, œdémateux, de couleur rouge pourpre, soit sous forme de papules érythémateuses de disposition arciformes [154] (**Figure 37**).

Les localisations préférentielles sont les zones photo-exposées comme le visage, le décolleté, le haut du dos, la face d'extension des bras et des épaules.

L'évolution est favorable et les lésions peuvent disparaître spontanément en quelques jours ou quelques semaines ; leur disparition ne laisse pas de cicatrices ou d'atrophies.

Sur le plan histologique, il se présente sous forme d'un infiltrat lymphocytaire assez bien circonscrit du derme superficiel et profond périvasculaire et périannexiel, et dans certains cas, quelques neutrophiles épars sont observés [155].

Cet aspect clinico-histologique trompeur, peut faire évoquer un lymphome cutané B ou un pseudolymphome cutané. En effet, un cas de lupus tumidus diagnostiqué en tant que pseudolymphome cutané a été publié au *Kuwait* par *Ryan T et al*, le renouvellement des biopsies cutanées ainsi que la réalisation d'un bilan d'extension a confirmé le diagnostic de lupus tumidus [156].

5. Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand (DFS)

Le dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand (DFS) décrit par *Darier et Ferrand* en 1924 [157], est un sarcome infiltrant rare du tissu mou, prenant naissance dans le derme, et associé à une translocation chromosomique spécifique t (17; 22).

Le DFS peut apparaître à tout âge, même en période néonatale et durant la petite enfance, mais survient habituellement entre 20 et 50 ans.

Les lésions sont présentes typiquement sous la forme de plaques fibreuses rosées ou violettes-rouges indurées au niveau du tronc, des extrémités proximales, de la tête et du cou. Rarement, la lésion initiale prend l'aspect d'un nodule ferme, d'une plaque atrophique ou d'une lésion sclérodermiiforme. Au bout de plusieurs années, apparaissent un ou plusieurs nodules, enchâssés dans la plaque et saillants (dermatofibrosarcoma protuberans). Peu à peu, cette tumeur, longtemps superficielle, va envahir les plans profonds, s'étendant volontiers le long des fascias [157]. Cet aspect clinique peut prêter confusion avec un lymphome B cutané d'où l'intérêt de l'étude histologique (**figure 38**).

L'évolution de ce sarcome est lente avec une infiltration locale en profondeur et une tendance à une récurrence locale après résection. Cependant, les métastases sont rares. En effet, 85 à 95% des tumeurs sont des lésions de bas grade de malignité, le reste étant des tumeurs fibrosarcomateuses de haut grade.

La chirurgie tient un rôle majeur dans le traitement curatif du DFS. Elle doit répondre à deux impératifs : l'exérèse carcinologique de la tumeur et la réparation de la perte de substance. D'autres traitements (radiothérapie ou chimiothérapie) peuvent être indiqués dans certains cas en complément du traitement chirurgical [158].



Figure 34: Rhinophyma chez un patient avec un LCB primitif de la zone marginale [146].



Figure 35: Masse tumorale érythémateuse et infiltrative au niveau de nasolabiale gauche et de la joue gauche, chez une femme de 65 ans évoquant un érysipèle [147].



Figure 36 : Lésion érythémateuse infiltrée au niveau du menton, chez une fille de 11 ans évoquant une Sarcoïdose [160].



Figure 37 : Lupus timudus, chez un homme asiatique de 20 ans [159].



Figure 38: Dermatofibrosarcome de Darier Ferrand [158].

TRAITEMENT

Jusqu'à la fin de l'an 2007, la prise en charge des lymphomes cutanés B n'avait fait l'objet d'aucunes recommandations et les stratégies thérapeutiques variaient d'un centre à un autre. Malgré l'absence d'études cliniques prospectives et comparatives, des recommandations basées sur une revue de la littérature ont été publiées en 2008 par un groupe d'experts de l'EORTC et ISCL [161].

Cependant devant le souci d'uniformisation et pour éviter que certains patients soient traités de façon trop agressive d'une part, et d'autre part, devant le manque d'essais thérapeutiques pour les LCB contrairement à leurs équivalents ganglionnaire et LCT, ces recommandations ont été reformulées en 2010 par le Groupe Français d'Etudes des Lymphomes Cutanés (GFELC) ; qui s'est appuyé sur de nombreuses études rétrospectives limitées tout en se référant à l'histoire naturelle des LCB et de leur pathogénèse au niveau moléculaire.

L'objectif principal de ces recommandations est triple :

1. Aider à la décision médicale et à la standardiser
2. Guérir si possible, et soulager le patient.
3. Améliorer le pronostic en obtenant une rémission complète tout en préservant la qualité de vie en limitant les effets secondaires liés au traitement et en maintenant un suivi rapproché et régulier du patient.

Récemment, la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* a mis à jour ses recommandations concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique en matière de lymphomes cutanés B primitifs (**voir annexe 5**).

Malgré ces recommandations, il est nécessaire de préciser l'importance de la réalisation de nouvelles études randomisées multicentriques dans le futur avec une mise à jour régulière en fonction des avancées thérapeutiques et l'évolution des connaissances en matière de lymphomes cutanés.

Les différentes réponses thérapeutiques possibles sont :

- **Une rémission complète** : lorsque tous les symptômes de la maladie ont disparu, les chances de survie sont meilleures et la guérison est possible. Toutefois, un suivi médical à long terme est nécessaire.
- **Une guérison**
- **Une rémission partielle** : lorsque le lymphome cutané est traité et que les lésions cutanées ont diminué de moitié.
- **Une maladie stable** : lorsque le lymphome cutané ne s'est pas amélioré après par le traitement sans pour autant évoluer défavorablement.
- **Une récurrence ou rechute de la maladie** : aggravation après une période de rémission complète ou partielle.
- **Une maladie réfractaire** : lorsque le lymphome évolue défavorablement malgré plusieurs traitements successifs.

I. MOYENS THERAPEUTIQUES

Après l'établissement d'un diagnostic de certitude précisant le type de lymphome selon la classification actuelle de l'OMS en 2008, il est nécessaire de réaliser un bilan pré thérapeutique. En effet, il s'agit une étape cruciale de la prise en charge, il doit évaluer précisément les comorbidités du patient, les contre-indications au traitement, en particulier le Rituximab ou la chimiothérapie, l'évaluation de l'état général, du risque infectieux et de la fonction cardiorespiratoire. Une évaluation pluridisciplinaire impliquant des hématologues et/ou des onco-gériatres est utile, en particulier chez les sujets âgés ou fragiles.

Le choix de la méthode thérapeutique de première ou de deuxième ligne est défini de façon individuelle au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et ensuite proposé au patient. Le traitement est déterminé en fonction de plusieurs paramètres (**voir annexe 3**):

- Le type de LCB (LCB ZM, LCB CF, LCB intravasculaire....) ;
- Le type de la lésion, sa localisation, sa taille, son profil histologique et immuno-histochimique.
- Le stade TNM de la maladie ;
- Les traitements effectués et leurs réponses (efficacité, effets indésirables) ;
- Le patient
 - Age
 - Situation géographique, socio-économique et professionnelle
 - ATCD (diabète, pathologie cardiovasculaire...)
 - Degré de gêne éprouvée et l'altération de l'état général

1. Exérèse chirurgicale

Elle est souvent réalisée en première intention en particulier pour les lésions uniques localisées de faible malignité ou lorsque le diagnostic de lymphome n'est pas connu, et a été adressé à un chirurgien pour l'exérèse chirurgicale. Cependant, le risque possible: est la récurrence, surtout si les marges d'exérèse n'ont pas été respectées.

Dans la littérature, 150 cas de LCB traités par chirurgie ont été rapportés il s'agissait le plus souvent de LCB indolents (zone marginale et centrofolliculaire), une rémission complète a été obtenue dans tous les cas soit dans 100 % à une exception près : 40 % de récurrences locales ou l'apparition de nouvelles lésions ont été signalées [161].

L'exérèse chirurgicale peut être combinée à la radiothérapie.

2. Radiothérapie

La radiothérapie est l'examen de référence pour les lésions localisées peu étendues ou généralisées surtout dans les formes indolentes [2]. Les doses classiquement délivrées sont de 30 à 45 Gray, en 3 à 4 semaines avec des marges de 1 à 3 cm. Actuellement la dose totale délivrée recommandée par l'EORTC/ISCL se limite à une dose de 20 à 30 Gray [2].

Une étude réalisée chez 18 patients présentant un LCB de bas grade (10 cas de LCB de la zone marginale et 8 cas de LCB centrofolliculaire), chez qui l'utilisation d'une dose de 4 Gy (en deux fractions) à titre palliatif aurait augmenté le taux de réponse au traitement de 72% pour les LCB centrofolliculaire d'une part, d'une autre part parmi les 44 lésions (plaques ou tumeurs) présentes chez ces patients, seuls 13 ont persisté ou récidivé et ont reçu la même dose de radiothérapie après une médiane de 6.3 mois[162].

Les avantages de la radiothérapie sont donc d'une meilleure efficacité pour les formes indolentes, avec des taux de réponses de 100% pour chaque lésion traitée aux doses classiques, et en contre partie de rares cas récidives locales en zones irradiées ont été décrits[21]. Cependant les limites de la radiothérapie sont : la difficulté d'irradiation en cas de lésions multiples et étendues, une insuffisance de réponse pour les LBC à grandes cellules type MI voire des récidives à distances comme il a déjà été mentionné.

Dans une étude rétrospective réalisée chez 153 patients le taux de récurrence à distance était de 60% pour les LCB ZM et de 29% pour les LCB CF [163], les délais médians de survenue des récidives étaient respectivement de 16 et 12 mois.

3. Antibiothérapie

Une faible proportion de LBC de la zone marginale associée à une infection borélienne ont été traités par antibiothérapie de façon analogue au traitement d'*Helicobacter Pylori* dans le lymphome gastrique de MALT, cependant, des réponses complètes inconstantes (< 50 %) ont été rapportées [164].

L'intérêt d'une antibiothérapie première systématique en zone d'endémie tient aussi toute son efficacité dans les lymphocytomes borréliens qui, dans certaines formes, peuvent être très difficiles à distinguer histologiquement d'authentiques LBC ZM ou LBC CF [165], le traitement fait appel alors à la doxycycline [166].

L'utilisation des céphalosporines pourrait être plus efficace dans les LBC ZM associés à l'infection borélienne et le taux de RC rapporté avec différents antibiotiques (pénicillines, céphalosporine ou tétracyclines) est de 43 % [167].

Le schéma thérapeutique simple est le suivant : Doxycycline 2 ×100 mg/jour ou Amoxicilline 3 ×1 g/jour pendant 2 à 3 semaines (pour l'érythème migrant et le lymphocytome borrélien) ou pendant un mois (pour l'acrodermatite chronique atrophique).

Un cas de LCB associé à une infection par *Borrelia Burgorferi* a été publié indiquant une efficacité supérieure et une meilleure réponse au traitement en associant l'injection intra-lésionnelle d'alpha 2a INF pég et l'antibiothérapie [168].

4. Interféron (INF)

INF est une protéine produite naturellement par l'organisme, ayant des propriétés antivirales, anti tumorales et immunologiques connues depuis plusieurs années.

L'INF peut être administré selon deux modes :

4.1 Injection d'Interféron alpha 2a en intra lésionnelle

L'utilisation de l'INF intra-lésionnelle n'a été rapportée que dans des cas isolés, soit dans un nombre restreint de patients (une quinzaine de cas au total) avec un LCB ZM et LCB CF, ces patients ont été traités par des doses s'étendant de 1 à 6 millions UI, trois fois par semaine en fonction de la taille des lésions. Le taux de réponse complète était élevé, avec un taux de récurrences locales d'approximativement 25% [169].

Dans une étude rétrospective, *Dummer et al* ont traités 21 patients présentant des lymphomes cutanés B et T (3 LCB et 18 LCT) par L'INF γ intra-lésionnelle, avec une bonne tolérance et des rémissions complètes dans environ 50 % des patients, les réponses étaient moins importantes au niveau des lésions non injectées dans environ un tiers de patients. Cette étude a suggéré que l'activation du système immunitaire avec les agents biologiques pourrait être utilisée comme thérapie pour les LCB [170].

Dans l'étude réalisée par *Cozzio et al* chez 8 patients présentant un LCB ZM traités par INF intra lésionnelle à raison de 3 injections par semaine de 3MUI, la régression tumorale était complète après 8 semaines chez tous les patients. Cependant, 2 patients ont rechuté 4 à 12 mois après le traitement et ont bénéficié du même protocole avec une rémission totale [171].

Du fait du petit nombre de cas rapportés et de reculs évolutifs généralement faibles, l'évaluation de ce traitement reste insuffisante.

4.2 Injection sous cutanée d'INF alpha 2a

L'administration d'INF alpha 2a en sous cutanée dans le traitement des LCB est rare, seulement quelques cas ont été rapportés dans la littérature [172].

Dans une étude rétrospective réalisée par *Lima M* chez 6 patients avec un LCB ZM traités par 3 injections sous cutanées à une dose de 3MUI 3 fois par semaine jusqu'à amélioration clinique (environ 6 mois). La rémission complète était de 100 %. Cependant, les rechutes étaient fréquentes et sont survenues dans 50 % des cas : les patients ayant rechuté ont été traités de la même manière avec une nette amélioration et rémission complète [172]

Un cas de LCB CF, traité par INF alpha 2a administré en sous cutané a raison de 4,5 MUI, 3 fois par semaine avec une rémission complète a récemment été publié [173].

5. Le Rituximab

Est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule de surface CD20. Il permet de diminuer de façon substantielle le nombre de lymphocytes B par un effet toxique direct sur ces cellules, il peut être administré de façon systémique ou intra-lésionnelle.

Récemment, des résultats reproductibles ont été rapportés avec le rituximab en monothérapie dans de petites séries de faibles effectifs de LBC ZM ou de LBC CF, comportant au total plus de 60 cas , une réponse complète a été obtenue dans plus de 80 % des cas, avec des schémas d'administrations variables : tant pour la voie d'administration (intra-lésionnelle ou intraveineuse) que pour le nombre d'injections (une à deux injections systémiques jusqu'à six mois de traitement intra-lésionnel, avec le plus souvent quatre perfusions de 375mg/m² à une semaine d'intervalle et dans certains cas jusqu'à huit perfusions) [21].

Dans cette série, des récurrences sont survenues dans près de 50 % des cas après traitement intra-lésionnel, mais moins d'un tiers des cas après traitement systémique. Les malades ne recevaient pas de traitement d'entretien [21].

Dans les LBGC de type MI, seules 8 rémissions complètes ont été observées sur 21 cas rapportés, après quatre à huit perfusions de rituximab. Dans la seule étude ayant évalué le taux de récurrences après une réponse complète ou partielle, tous les malades ont récidivé après un délai médian de 5,25 mois et les faibles reculs évolutifs ne permettaient pas d'évaluer les taux de récurrence ni de survie [174].

Une radio-immunothérapie associant l'Yttrium 90 et l'Ibritumomab Tiuxetan a été récemment administrée après deux perfusions de rituximab à faible dose (250mg/m²) chez huit cas de LBC CF et deux cas de LBC GC type MI, le résultat était une rémission complète à 100%, avec une rechute chez 4 patients après 1 an [175]. Ce résultat met en évidence la bonne réponse des LCB à la radio-immunothérapie, cependant des essais cliniques randomisés évaluant le rôle synergique de Y(90) et le rituximab sont nécessaires.

Comme il a déjà été cité plus haut les voies d'administration du rituximab varient : En effet, la monothérapie systémique a été avec succès employé dans les LCB de faible malignité, puisque ceux-ci expriment l'antigène CD20. De nombreuses études ont été effectuées dans ce sens :

- **Fenot et al** ont rapporté les résultats d'une étude rétrospective avec le rituximab chez 8 patients avec LCB diffus à grandes cellules, le taux de réponse était de 75% chez les patients ayant reçu 4 cures hebdomadaires de rituximab. Cependant, tous les patients ont rechuté, avec une survie saine médiane de 5,3 mois et d'un suivi médian 17,7 mois [176].

- Dans une autre étude, **Valencak et al** ont observé un taux élevé de rémission complète de 87,5% chez des patients avec des LCB indolents (11 CF et 5 ZM) ayant

reçu un traitement de 4 à 6 semaines. Deux patients, ont réalisé une réponse partielle (RP), cinq soit 35% ont rechuté dans les 6 à 37 mois [177].

- **Moralés et al** ont d'abord traité 15 patients atteints de LCB de faible malignité (10 LCB CF, 5 LCB ZM) par une thérapie d'induction de rituximab suivie de thérapie variable d'entretien dans un sous-ensemble de patients. Le taux de réponse objectif était de 87%, avec 60% de rémission complète et 27% de rémission partielle. Tous les patients avec un LCB CF ont montré une réponse complète (80%), pour les 5 autres patients avec LCB ZM, 3 d'entre eux seulement soit 60% ont eu une réponse complète, avec un suivi médian de 36 mois. La durée médiane de la réponse était de 24 mois [178].

Parallèlement aux études réalisées sur l'administration systémique du rituximab, l'administration intra lésionnelle a également été étudiée par plusieurs auteurs:

- **Kyrtsonis et al** ont rapporté que chez deux patients avec des lésions multiples de LCB ZM traités par le rituximab intralésionnel pendant 18 semaines a permis la régression des lésions [179].

- Dans l'étude de **Heinzerling et al** menée chez deux patients présentant un LCB la régression des lésions dans ce cas, était partielle [180].

Les patients dans les deux études n'ont éprouvé aucune réaction défavorable exceptée la douleur au site d'injection [181].

- **Kerl et al** ont rapporté le cas de 8 patients ayant un LCB indolent : Six patients ont reçu le rituximab intra-lésionnel de 10 à 30 mg par lésion, à raison de 3 injections chaque semaine pendant quatre semaines. Deux patients ont reçu le rituximab en IV à une dose de 375 mg/m² une fois chaque semaine pendant 4 semaines consécutives. Le taux de réponse global était de 100%: deux patients traités par rituximab en IV n'ont pas rechuté au cours d'une période complémentaire de 18 à 24 mois, cependant, 4 des

6 patients traités par rituximab en intra-lésionnel ont rechutés (apparition de nouvelles lésions dans un délai moyen de 6 mois après traitement) [182].

La thérapie intra lésionnelle au rituximab a de nombreux avantages, surtout quand il s'agit de lésions localisées ayant une contre-indication à la radiothérapie ou à la chirurgie. Il s'agit d'un traitement non-toxique et efficace pour les lymphomes cutanés B qui mérite l'élaboration de plus grandes études prospectives sur un plus large nombre de patients afin de confirmer la sécurité et l'efficacité de cette approche.

Parmi les avantages de l'injection intra-lésionnelle :

- La bonne tolérance ;
- Le temps rapide d'administration ;
- Faibles doses administrées comparé aux rituximab IV ;
- N'entraîne pas d'atrophies cutanées ni de cicatrices ;
- Pas d'effets systémiques.
- Néanmoins, ce traitement a quelques inconvénients :
 - De rares cas de douleur aux sites d'injection ont été rapportés ;
 - Une hyperthermie et un syndrome grippal ont été rapportés ;
 - Les rechutes sont fréquentes (apparition de nouvelles lésions à des sites identiques ou différents du site initial)
 - Coût élevé.
 - De rares manifestations ont été décrites tel : un prurit, réaction urticarienne, infections bactériennes, réaction lichénoïde, Sd Stevens-Johnson syndrome, dermatose bulleuse [183]...

L'injection IV de rituximab a également quelques effets systémiques secondaires tels : une réaction urticarienne, un choc anaphylactique, une réactivation d'infections virales (hépatite B), arythmies, arthrites et arthralgies [172][175].

6. Monochimiothérapie

Lorsque le lymphome se situe à un stade précoce, il est courant de prescrire un traitement avec un seul médicament de chimiothérapie. Dans ce cas la chimiothérapie présente une bonne efficacité, tout en exposant à moins d'effets indésirables qu'une association médicamenteuse.

Les médicaments les plus fréquemment prescrits sont :

- La doxorubicine liposomale pegylée (Peg-Doxo) (Caelyx ®, Myocet ®)

Appelée également adriamycine ou hydroxydaunorubicine, est un antibiotique cytotoxique anthracyclinique, il peut exercer ses effets antinéoplasiques et toxiques selon plusieurs mécanismes, dont l'inhibition de la topo-isomérase II, l'intercalation avec les polymérase de l'ADN et de l'ARN. Administré par perfusion IV toutes les deux semaines, une échocoeur est réalisée avant le début du traitement pour évaluer la fonction cardiaque.

Dans une série récente de cinq cas (1 LCB ZM, 4 LCB type MI) traités par la doxorubicine liposomale pegylée (Caelyx®) à dose de 20 mg/m², une rémission complète a été obtenue chez tous les malades après 3 mois, l'évolution a été marquée par une récurrence cutanée chez deux patients tandis qu'un décès est survenu chez un seul cas dû au stade avancé de la maladie (LCB type MI) [184].

- Le Chlorambucil

L'utilisation du Chlorambucil a été rapportée dans plusieurs séries [185], avec au total 14 malades traités pour un LBC ZM [2]. Neuf malades ont obtenu une réponse complète (suivie dans trois cas de récurrences, dont un cas avec dissémination extracutanée) et les cinq autres une réponse partielle. D'autres agents comme la fludarabine ou le cyclophosphamide sont parfois utilisés mais les données manquent dans la littérature.

L'association du Chlorambucil avec une corticothérapie de 40mg per os lors de la présence de lésions multifocales, non améliorées par la radiothérapie peut être suggérée [186].

7. Polychimiothérapie

Concernant les LBC indolents (LBC CF et LBC ZM), des données extraites de séries rétrospectives hétérogènes ont été colligées par *Senff et al* pour plus de 130 malades. La plupart avaient des lésions cutanées disséminées et ont reçu des chimiothérapies de type CHOP. Le taux de réponse complète était de 85 %, avec des récurrences rapportées dans environ la moitié des cas soit 48% [187].

Dans les LBCGC type MI, l'utilisation des polychimiothérapies a longtemps été limitée par l'âge souvent très élevé des malades (médiane : 77 ans). L'utilisation large des polychimiothérapies de type CHOP associées au rituximab (R-CHOP) dans les LBCG ganglionnaires et l'expérience acquise par les hématologues pour le traitement des sujets âgés ont conduit récemment à une utilisation plus systématique dans les formes cutanées (LBCGC de type MI) de combinaisons associant le rituximab et des polychimiothérapies adaptées à l'âge et à l'état cardiaque des malades, de type R-CHOP, R-mini-CHOP ou R-CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone). Des données récentes suggèrent que ce type de traitement améliore de façon très significative non seulement les taux de réponse complète mais également les taux de survie. En effet, ces données ont suggérés que pour des patients présentant un LCB type MI, traité par protocole CHOP, le taux de rémission complète était de 81% pour 26 patients, le reste soit 14 patients ont rechuté soit 54% [21].

Une étude récente portant sur 12 patients présentant un LCB type MI traités par R-CHOP a mis en évidence une réponse complète chez 92% of patients (soit 11/12) avec un seul cas de rechute [189].

8. Prise en charge psychologique

Le retentissement psychologique d'un lymphome cutané est étroitement lié au tableau clinique et au pronostic. En effet l'annonce du diagnostic génère habituellement beaucoup d'angoisse et entraîne des répercussions émotionnelles et psychologiques variables d'une personne à une autre et au cours du temps, à la fois dans leur expression et dans leur intensité. D'où l'importance d'une bonne prise en charge psychologique visant à apporter un soutien moral et à informer complètement et précisément le patient sur sa maladie et de lui expliquer l'utilité et le déroulement des examens complémentaires demandés ainsi que les éventuels effets indésirables possibles du traitement.

II. RECOMMANDATIONS DU GFELC SELON CHAQUE TYPE DE LYMPHOMES [21]

1. LCB de la zone marginale

En cas de lésions uniques ou peu nombreuses de taille significative, une radiothérapie (environ 30 Gray) peut être réalisée en première intention. Selon la localisation, une exérèse chirurgicale peut être discutée.

Une abstention thérapeutique, avec simple surveillance ou un éventuel traitement à la demande par des dermocorticoïdes ou radiothérapie à faible dose peut être utilisée en cas de lésions multiples peu évolutives avec faible masse tumorale.

Si lésions sont multiples évolutives ou de masse tumorale plus élevée, un traitement par le chlorambucil (limité à quelques mois) ou rituximab peut être instauré.

En zone d'endémie, la recherche d'une infection borrélienne et une antibiothérapie première peuvent être proposées.

Une de nos patients a été traitée par Mini CHOP, mais vu la récurrence de lésion cutanée au niveau de la joue un traitement à base de Chlorambucil associé à une corticothérapie a été administré.

2. LCB centrofolliculaire

La radiothérapie reste la pierre angulaire du traitement des LCB centrofolliculaires : en cas de lésions uniques, localisées ou peu nombreuses, la dose de 30 Gray est recommandée [169].

En cas de lésions multiples peu évolutives avec faible masse tumorale, une attitude de surveillance et traitement à la demande (dermocorticoïdes par ex) peut être proposée.

Les lésions multiples disséminées, une masse tumorale évolutive ou des lésions étendues du cuir chevelu avec risque alopécique peuvent être traités par des anticorps monoclonaux anti-CD20, administrés par voie systémique ou intra-tumorale [169].

Les poly chimiothérapies, volontiers associées au rituximab (R-CHOP, R-CVP), doivent être réservées aux rares formes progressives échappant aux autres traitements, ainsi que les cas avec extension extra cutanée, ou aux formes (surtout étendues) localisées aux membres inférieurs [169].

Notre patiente a bénéficié d'une polychimiothérapie type CHOP.

3. LCB diffus à grandes cellules type MI

Par analogie avec les lymphomes B à grandes cellules ganglionnaires, les polychimio-thérapies à base d'anthracyclines ou de R-CHOP sont le traitement de référence[169, 187], mais sont souvent insuffisantes et parfois dangereuses pour certaines personnes (état général altéré, âge > 80ans, altération d'une grande fonction vitale cardiaque, rénale, hépatique ou pulmonaire), Une approche au cas par cas consistant à réduire les doses d'anthracyclines (R-mini-CHOP) ou à les supprimer (R-CVP) chez les sujets de plus de 80 ans ou fragiles, permet de limiter les effets secondaires graves, en particulier hématologiques, infectieux et cardiaques [126 ;188].

Une étude rétrospective récente chez 25 malades traités selon ces modalités a montré un taux de réponse complète de 92 % et un taux de survie à trois ans de 87 %, soit une nette amélioration par rapport aux séries historiques [126 ;188].

L'incidence des effets secondaires était de 36 %. Parmi ceux-ci, les neutropénies et leurs complications septiques étaient les plus importants, ce qui a conduit à recommander l'utilisation systématique du G-CSF (*Granulocyte- Colony Stimulating Factor*) dans ce contexte, en accord avec les bonnes pratiques hématologiques chez les sujets âgés [189][190] .

Les données actuelles ne permettent pas de valider la radiothérapie comme traitement de première intention, même en cas de lésion isolée. Son intérêt en cas de lésion unique de très petite taille peut toutefois être discuté au cas par cas car elle empêche rarement les récives.

La place de la doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx®) en monothérapie doit être précisée sur un plus grand nombre de malades.

Tous nos malades ont été traités par R-CHOP.

4. LCB diffus à grandes cellules type Intravasculaire

À l'heure actuelle, il n'y a pas de lignes directrices standards concernant l'approche thérapeutique optimale pour ce type rare de lymphome. Le traitement repose essentiellement sur les polychimiothérapies type CHOP, la radiothérapie, les plasmaphérèses ainsi que les autogreffes de cellules souches ont également été proposées.

Selon un rapport rétrospectif de l'*International Extranodal Lymphoma Study Group* (IELSG) à propos de 35 patients atteints de IVL, 22 ont été traités avec une chimiothérapie (anthracycline chez 18 patients) avec un taux de réponse global de 59% [191].

L'addition du rituximab à la chimiothérapie standard a eu un impact majeur sur le traitement des lymphomes B agressifs. Actuellement, l'immunochimiothérapie soit la combinaison d'une chimiothérapie type CHOP en plus du rituximab est considérée comme la norme d'or pour le traitement des LMNH étant donné que les cellules néoplasiques de l'IVL expriment fortement l'antigène CD20, donc une cible pour une immunothérapie [193][194].

La rémission durable a également été décrite dans un rapport de cas d'IVL disséminée [194].

Notre patient a également été traité par: R-CHOP.

5. Granulomatose lymphomatoïde

Le traitement à base de corticoïdes ou une chimiothérapie (cyclophosphamide) donne de bons résultats.

Des traitements expérimentaux utilisent des antiviraux (IFN alpha 2b, aciclovir).

Le traitement par le rituximab a également été proposé [195].

6. Lymphome du manteau

Le traitement de ce type lymphome repose sur une chimiothérapie combinée à une immunothérapie.

7. Plasmocytome cutané primitif (PCP)

Les deux facteurs pronostiques du PCP sont : d'une part le caractère solitaire ou multiple (les formes multiples étant de moins bon pronostic que les formes solitaires [196][197]), et d'autre part, la taille de la lésion.

Dans les formes solitaires, la guérison est obtenue sans récurrence après exérèse chirurgicale de la lésion. La radiothérapie locale ou l'association chirurgie-radiothérapie locale sont parfois proposées [196][197].

III. RECOMMANDATIONS REGIONALES DU RESEAU DE CANCEROLOGIE D'AQUITAINE[9]

1. LCB de la zone marginale

Pour une lésion unique ou localisée (T1a, T1b, T2a)

- Excision si petite taille ou injection intra-lésionnelle de corticoïdes retardés
- Radiothérapie si > T1a ; 40 Gy délivrés en 20 fractions de 2 Gy par séance à raison de 5 séances/ semaine.

Pour les lésions multiples : discussion en RCP régionale

- Injection intra-lésionnelles de corticoïdes (si petites lésions)
- Radiothérapie multi champs (< 5 champs) 40 Gy délivrés en 20 fractions de 2Gy par séance à raison de 5 séances/semaine.
- Rituximab (4 injections hebdomadaires).

2. LCB centrofolliculaire

Lésion unique ou localisée (T1a, T1b, T2a)

- La radiothérapie est recommandée.

Lésions multiples (>T2a)

- Radiothérapie multichamps (< 5 champs) 40 Gy délivrés en 20 fractions de 2Gy par séances à raison de 5 séances/semaine.
- Rituximab (4 injections hebdomadaires).

1. LCB diffus à grandes cellules type MI

- Rituximab + polychimiothérapie (CHOP/miniCHOP).

En définitive, de nouveaux traitements, tels l'autogreffe des cellules souches combinée au rituximab ainsi que la thérapie génique sont en cours d'évaluation dans les LCB agressifs réfractaires. Les résultats de ces évaluations autorisent à espérer une meilleure prise en charge des patients, avec une rémission complète des symptômes.

PRONOSTIC

Les lymphomes cutanés sont après le mélanome, les néoplasies susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital les plus fréquemment diagnostiquées par le dermatologue.

Le pronostic de ces affections n'a pu être déterminé que ces dernières années en raison de deux difficultés principales : d'une part leur individualisation par rapport aux lymphomes systémiques a été longue. D'une autre part, il s'agit d'entités rares dont peu de centres ont pu colliger des séries suffisantes pour l'élaboration d'études pronostiques informatives.

La connaissance des facteurs pronostiques cliniques, anatomopathologiques, ou immuno-histochimiques des LCP permettrait de :

- Adapter l'intensité des traitements à l'agressivité du lymphome.
- Fournir au malade une information complète et précise sur l'évolution prévisible de leurs maladies.

Le pronostic des lymphomes cutanés B est différent de celui de leurs homologues ganglionnaires, et sont globalement de bon pronostic en absence d'atteinte systémique associée.

De nombreuses études pronostiques ont inclus comme critères : la survie, la réponse au traitement, la durée de rémission ou de récurrence.

On distingue classiquement les formes indolentes de bon pronostic et les formes agressives de mauvais pronostic.

Dans une large série, *Zinzani et coll* montrent le bon pronostic des LCB [198] :

- Le taux de survie globale à 10 ans étant de 85%
- Le taux de rémission complète de 92%
- Le taux de rechute après la première ligne du traitement est de 46,7% (plus précisément de 46,5% de rechutes pour les centrofolliculaires, de 44,4 % pour les lymphomes cutanés de la zone marginale, de 54,8% pour les lymphomes à grandes cellules B type Jambe). Par ailleurs la probabilité de rechutes était plus élevée durant la première année (15%).

Comme il a déjà été précisé plus haut le pronostic varie selon chaque type de lymphomes:

1. Lymphomes cutanés B de la zone marginale

Il s'agit d'un lymphome indolent qui évolue dans la très grande majorité des cas favorablement sous traitement, voire en absence de traitement. Toutefois des récives cutanées bénignes sont fréquentes après le traitement.

Dans une étude rétrospective de 25 cas traités par radiothérapie, le taux de récive a été évalué à 60 % avec un délai médian de 16 mois [199].

La survenue d'une dissémination extra-cutanée, voire d'un décès lié à la maladie est beaucoup plus rare. Les rares extensions extra cutanées sont typiquement précédées d'une transformation en lymphome à grandes cellules [200].

Dans une étude néerlandaise de 71 cas de LCB ZM, une dissémination extra cutanée était observée chez 8,5% des malades et le taux de survie observé à 5 ans était de 98% [201]. La littérature ne fournit pas d'évaluation fiable de la survie à plus long terme.

2. Lymphomes cutanés B centrofolliculaires

Le pronostic de ce type de lymphome à croissance lente est aussi excellent, les récurrences toujours confinées à la peau sont moins fréquentes que les LCB ZM, et mettent rarement en jeu le pronostic vital. Dans une étude rétrospective de 101 cas traités par radiothérapie, le taux de récurrence a été évalué à 29%, avec un délai médian de 12 mois [199].

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% [202].

Les disséminations extra cutanées et les décès liés à la maladie sont rares.

Une étude multivariée, du GFELC a néanmoins montré que la localisation au niveau de la jambe, le caractère disséminé des lésions cutanées ou une forte expression de Bcl-2 dans les cas de lymphome diffus avec une proportion importante de grandes cellules sont des facteurs indépendants de mauvais pronostic, avec un taux de survie à 5 ans de 41 % en cas de Bcl-2 positif versus 89 % en cas de Bcl-2 négatif. L'existence de tumeurs multiples n'affecte pas le bon pronostic [203].

Dans une étude rétrospective de 467 cas de LCB observés et traités dans 11 centres italiens (*Italian Study Group of Cutaneous Lymphomas*) s'étalant sur une période de 24 ans (*de 1980 à 2003*), le taux de LCB CF était de: 56,7 % , celui du LCB ZM de 31,4% , et du LCB diffus à grandes cellules 10,9% , ces patients ont été traités par radio et chimiothérapie, la rémission complète était de 91,1% et les rechutes étaient estimées à 46,5% , la survie de 5 à 10 ans était respectivement de 94 % et de 85% [198].

3. Lymphomes cutanés primitifs diffus à grandes cellules B, type membre inférieur

Il s'agit de lymphomes de malignité intermédiaire, plus sévères que les LBC indolents et semblent nettement liés au stade T de la classification TNM, mais probablement moins agressifs que les lymphomes B diffus à grandes cellules ganglionnaires. Toutefois, leur pronostic est aggravé par leur survenue à un âge moyen de 10 ou 15 ans plus élevé que leurs équivalents ganglionnaires.

Dans une étude multicentrique, la survie à 5 ans des lymphomes à grandes cellules des membres inférieurs était de 52%, contre 94% pour les lymphomes centrofolliculaires [126].

En analyse multivariée d'une série de *Grange et al*, des facteurs de pronostic défavorable ont été identifiés :

- Le nombre de lésions ;
- La localisation dans les autres sites anatomiques (autre que le MI) ;
- La présence de centroblastes et /ou immunoblastes ;
- L'âge des patients a été retrouvé comme facteur pronostique uniquement en analyse uni variée.

Dans une étude française portant sur 60 cas, le taux de survie spécifique à 3 ans était de 43% pour les formes touchant les membres inférieurs, contre 77% en cas de tumeurs intéressant exclusivement d'autres sièges anatomiques [126].

Les LCB type MI peuvent entraîner le décès par dissémination ganglionnaire ou viscérale (fréquente en particulier au niveau cérébral) mais aussi par progression cutanée incontrôlable, entraînant une altération de l'état général ou des complications septiques. Les progrès de l'onco-gériatrie et l'utilisation croissante chez les sujets âgés de combinaisons associant le rituximab et des poly chimiothérapies adaptées à l'âge

semblent avoir récemment amélioré le pronostic des LBC type MI. En effet, dans une étude rétrospective française, le taux de survie à 3 ans chez 25 malades traités par R-CHOP était de 87%, contre 50% chez 47 malades comparables ayant reçu d'autres types de traitements comme une radiothérapie ou de chimiothérapies sans rituximab [188].

4. Lymphomes cutanés B type autres : Intravasculaires (LIV)

Ce type de lymphome s'accompagne le plus souvent d'une atteinte neurologique, de signes généraux et du syndrome d'activation macrophagique (SAM) ce qui conditionne le pronostic.

Malheureusement, pour ce type de lymphome, on ne dispose pas de grandes séries permettant une appréciation précise du pronostic et des facteurs pronostiques. Néanmoins, une grande proportion des cas publiés ont une évolution fatale liée à l'atteinte neurologique initiale ou secondaire. Les rechutes au niveau cérébral surviennent dans 25 % des cas, 1 à 3 ans après le début du traitement selon qu'il y avait ou non des localisations cérébrales au moment du diagnostic. L'introduction du Rituximab dans le traitement des LIV, tout comme les chimiothérapies intrathécales prophylactiques, ne semblent pas avoir amélioré le pronostic cérébral spécifique [204]. Cependant, certaines études ont démontré l'effet spectaculaire et persistant de l'association rituximab-CHOP [205].

Le pronostic apparaît meilleur dans une atteinte isolée cutanée [2].

Selon une étude réalisée sur une série de 35 cas traités par chimiothérapie seule, 54% seulement de rémission complète a été notifiée.

5. Lymphomes cutanés du manteau

Peu de données et d'études ont été faites à propos de ce type de lymphome vu sa rareté. Cependant on sait que le lymphome du manteau systémique a un très mauvais pronostic avec une médiane de survie inférieure à 5 ans.

Les tumeurs cutanées sont pratiquement toujours associées à des atteintes profondes et s'observent dans 2 à 6 % des lymphomes du manteau systémiques et dans 15 % des stades IV [206].

6. Plasmocytomes cutanés primitifs (PCP)

Le pronostic du PCP est meilleur que celui des localisations cutanées de myélome. Les facteurs pronostiques majeurs sont la taille et la présentation clinique (solitaires versus multiples) [207].

Les PCP solitaires sont traités uniquement par chirurgie conservatrice et éventuellement radiothérapie locale et la guérison est obtenue (du moins le plus souvent) sans séquelles [208].

SUIVI

Au cours du suivi, les examens de dépistage d'éventuelles récurrences vont de pair avec un soutien psychologique et social.

Il existe peu de consensus quant au suivi post thérapeutique des lymphomes cutanés B, selon l'ISCL/EORTC, le suivi fait appel à des:

- **Consultations médicales**

Rapprochées dans lesquelles l'examen clinique recherchera une récurrence de lésion cutanée, l'apparition d'adénopathies superficielles ou d'autres signes généraux d'évolutivité (amaigrissement, dépression....) ;

- **Examens biologiques**

La réalisation d'un hémogramme est systématique à un rythme semestriel pendant deux à trois ans ;

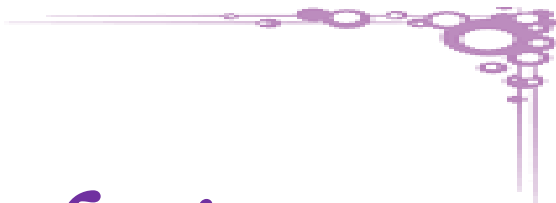
- **Examens radiologiques**

Ils ne sont justifiés qu'en cas de progression ou de modification du tableau clinique et seront guidés par les points d'appel cliniques. Il est par contre nécessaire pour le suivi du LCB type MI, où le risque d'extension extra cutanée est important même après rémission complète. Il n'existe pas de consensus concernant le type d'examen d'imagerie à réaliser, ni le rythme des examens, cependant le PET scan aurait une meilleure spécificité que la TDM pour la détection de la maladie résiduelle extra cutanée après traitement. [209].

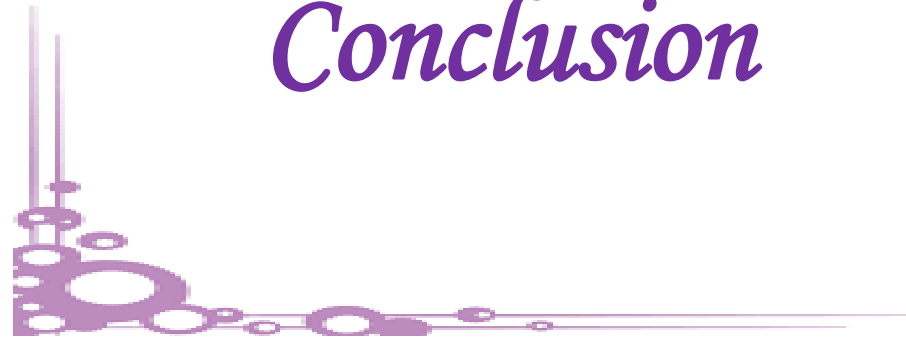
L'objectif du suivi est donc de déceler ces complications ainsi que les conséquences tardives du traitement (chimiothérapie et radiothérapie) et les traiter. Les examens de contrôle et leur fréquence dépendent largement du type de lymphome : ils sont tout d'abord rapprochés – par exemple tous les trois mois – puis progressivement espacés (tous les ans). Ces contrôles annuels sont souvent prescrits à vie :

Pour les lymphomes indolents (zone marginale, et centrofolliculaire) ou stades précoces : le suivi clinique est réalisé tous les 6 à 12 mois.

Pour les lymphomes agressifs ou avancés : suivi clinique toutes les 4 à 6 semaines. [9].



Conclusion



CONCLUSION

Les lymphomes cutanés B forment un groupe de pathologies rares, correspondant à une prolifération clonale de lymphocytes B matures au niveau de la peau. Ils sont dits primitifs lorsqu'ils sont localisés uniquement au niveau cutané sans atteinte systémique (ganglionnaire ou médullaire) au moment du diagnostic.

Ils se présentent sous plusieurs formes cliniques toutes différentes de point de vue sémiologique, histologique, pronostic et thérapeutique. Cependant, quelques entités peuvent prêter confusion à d'autres dermatoses bénignes ou malignes ; c'est le cas des pseudolymphomes B cutanés, ou des hémopathies malignes.

Face à cette situation, un état des lieux s'est avéré nécessaire pour préciser les caractéristiques des lymphomes cutanés B diagnostiqués au service de Dermatologie A au CHU IBN SINA à Rabat, et évaluer nos pratiques cliniques et paracliniques par rapport aux recommandations actuelles.

Notre étude rétrospective a permis de recenser 11 cas (dont 08 ont été étudiés dans ce travail de recherche) pris en charge entre janvier 2010 et novembre 2016. D'une part, cette recherche met en évidence une augmentation du nombre annuel de diagnostics. D'autre part, l'examen de la répartition des lymphomes cutanés B primitifs en différentes entités épidémiologiques, cliniques, histologiques et immunohistochimiques montre, de façon comparable à la littérature, les mêmes traits sémiologiques et profils immunohistochimiques. Toutefois, quelques divergences ont été retrouvées. C'est le cas du lymphome cutané B diffus à grandes cellules qui dans notre série prédomine chez le sexe masculin et se localise dans d'autres régions autres que le membre inférieur.

Beaucoup de points font encore l'objet de discussions et de nouvelles classifications tenant compte des points de vue respectifs des anatomopathologistes, des hématologistes et des dermatologues, sont en cours d'élaboration et seront examinés dans les prochaines réunions internationales de consensus.

Ces perspectives d'avenir résident dans la recherche de l'expression génique et protéique des lymphomes cutanés primitifs ce qui aboutira à une meilleure compréhension du développement de ces lymphomes mais aussi à la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques, permettant d'envisager l'avenir avec optimisme puisque cette démarche multidisciplinaire devrait déboucher sur une meilleure prise en charge du patient.



Résumé



RESUME

Titre : Lymphomes B cutanés à propos de 08 cas au CHU AVICENNE de Rabat et revue de la littérature.

Auteur : Farah El Hadadi

Rapporteur : Pr Badreddine HASSAM

Mots clés : Lymphomes cutanés B primitifs _ Zone marginale _ Grandes cellules type Jambe _ Centrofolliculaire -- Intravasculaire.

Les lymphomes B cutanés sont des entités rares présentant des tableaux cliniques, histologiques, et évolutifs différents des lymphomes systémiques ce qui a justifié la création d'une classification propre aux lymphomes cutanés, la WHO en 2008.

Le but de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif de ces tumeurs. C'est une étude rétrospective de 08 patients, réalisée au service de Dermatologie du CHU Avicenne de Rabat entre 2010 et 2016, l'âge moyen était de 55 ans, le sex ratio H/F était de 6/2, les lésions cutanées les plus fréquentes étaient des papulo-nodules (50%), la biopsie cutanée combinée à l'IHC a permis de poser le diagnostic: histologiquement c'est le LCB type MI qui est le plus fréquent, représentant la moitié des cas répertoriés. Le bilan d'extension recommandé par le GFELC a été réalisé chez tous nos patients, la présence d'ADP a été retrouvée dans 63% des cas. Une fois le diagnostic final retenu nos patients ont tous été classés selon la classification 2008 de l'OMS. Le protocole thérapeutique le plus souvent mis en place était le R-CHOP.

Nous déplorons dans notre série un manque de suivi à long terme des malades du fait de la non compliance aux traitements. En effet 25% ont présenté des récurrences, un décès a été noté chez un patient, le reste soit 50 % ont été perdus de vue. En définitive, le diagnostic des LCBP nécessite une confrontation clinico-histologique et un bilan d'extension complet, justifiant l'utilisation de traitements non agressifs bien tolérés et efficaces.

SUMMARY

Title: Cutaneous B cell Lymphoma: about 08 cases at the University Hospital Ibn Sina of Rabat and a review of the literature.

Author: Farah El Hadadi

Supervisor: Pr Badreddine HASSAM.

Key words : Primary Cutaneous B cell Lymphoma_ Marginal zone_Centrofollicular _ large cells type leg _ Intravascular.

The cutaneous lymphomas B constitute a mixed group of rare entities , that have a clinical, histological and evolutionary presentation different from the systemic lymphomas which justified the creation of a new classification specific to the primitive lymphomas cutaneous, the WHO in 2008.

The goal of our work is to study the profile epidemiologic, clinical, therapeutic and evolutionary of these tumours. It is a retrospective study of 08 patients, carried out of the service of Dermatology of university hospital IBN SINA of Rabat between 2010 and 2016, the median age was 55 years, the sex ratio H/F was of 6/2, the most frequent cutaneous lesions were papules and nodes (50%) the combined cutaneous biopsy and the immunohistochemic investigation made it possible to pose the diagnosis: histologically the CBL of the leg was the most frequent, representing half of the cases indexed in our study. The extension work-up recommended by the GFELC was carried out among all our patients, the presence of ADP was found at 63% of our patients. Once the final diagnosis selected, all our patients were classified according to WHO 2008 classification. The therapeutic protocol generally set up was R-CHOP. We deplore in our series a lack of long-term follow-up of the patients because of noncompliance with the treatments. Indeed, 25% presented cutaneous relapse, a death was noted at only one patient, the rest (50%) were lost sight of the fact. Ultimately, the diagnosis of LCB require a clinico-histological confrontation and a complete extension work-up, justifying the use of well tolerated and effective nonaggressive treatments.

ملخص

العنوان : الأورام الجلدية "ب"، بصدد 08 حالة بالمستشفى الجامعي بالرباط مع استعراض الأدبيات
من طرف : فرح الحدادي

المشرف : ذ بدر الدين حسام

الكلمات الأساسية : اللمفاويات الجلدية ب الأولية ، المنطقة الهامشية ، ورم الخلايا الكبيرة للرجل ، ورم داخل الأوعية الدموية ، لمفاويات المركز الجريبي

تشكل الأورام الجلدية "ب" مجموعة من الكيانات النادرة لها مواصفاتها السريرية والنسجية والمناعية والمسارية الخاصة تجعلها تختلف عن الأورام النظامية وهذا ما برر خلق تصنيف خاص من طرف المنظمة العالمية للصحة في 2008. والهدف من عملنا هو دراسة وبائية مسارية وسريرية وعلاجية لهذه الأورام. إنها عبارة عن دراسة رجعية لـ 08 مرضى أجريت في قسم الأمراض الجلدية في المستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط ما بين 2010 و 2016، كان متوسط اعمار 55 عاما ، كانت نسبة الجنس M/F6/2 ، متوسط الاستشارة الطبية كان 8 أشهر و 15 يوما.

كانت الآفات الجلدية الأكثر شيوعا حطاطات وعقيدات (50%)، خزعة الجلد والدراسة المناعية النسجية ساعدت على إرساء التشخيص وكان النوع الأكثر شيوعا هو : الورم الجلدي للرجل وهو ما يمثل نصف الحالات المبلغ عنها في هذه الدراسة ، ثم إجراء الاختبارات التمهيدية استنادا بما أوصت به GFELC لجميع المرضى تم العثور على تضخم العقد اللمفاوية في 63% لدى مرضانا.

بعدما ترسيخ التشخيص النهائي تم تصنيف جميع مرضانا وفقا لأحدث تصنيف المنظمة العالمية للصحة وكان البرتوكول العلاجي الأكثر تطبيقا هو R- CHOP.

نلاحظ من خلال سلسلتنا هاته عدم وجود مراقبة على المدى الطويل من طرف المرضى بسبب عدم الامتثال للعلاج وبالفعل فـ 25% كانت عبارة عن انتكاسات جلدية ، ووفاة مريض واحد ، والباقي أي 50% تم فقدده ذ.

وفي النهاية ، يجب تشخيص الأورام الجلدي "ب" أمام كل الانحطاطات العقيدات واللوحات الجلدية التسليية المزمنة ودعمه بخزعة الجلد والاختبارات التمهيدية الشاملة، مما يبرر استعمال علاجات غير عدائية ومتقبلة من طرف المريض.



Annexes



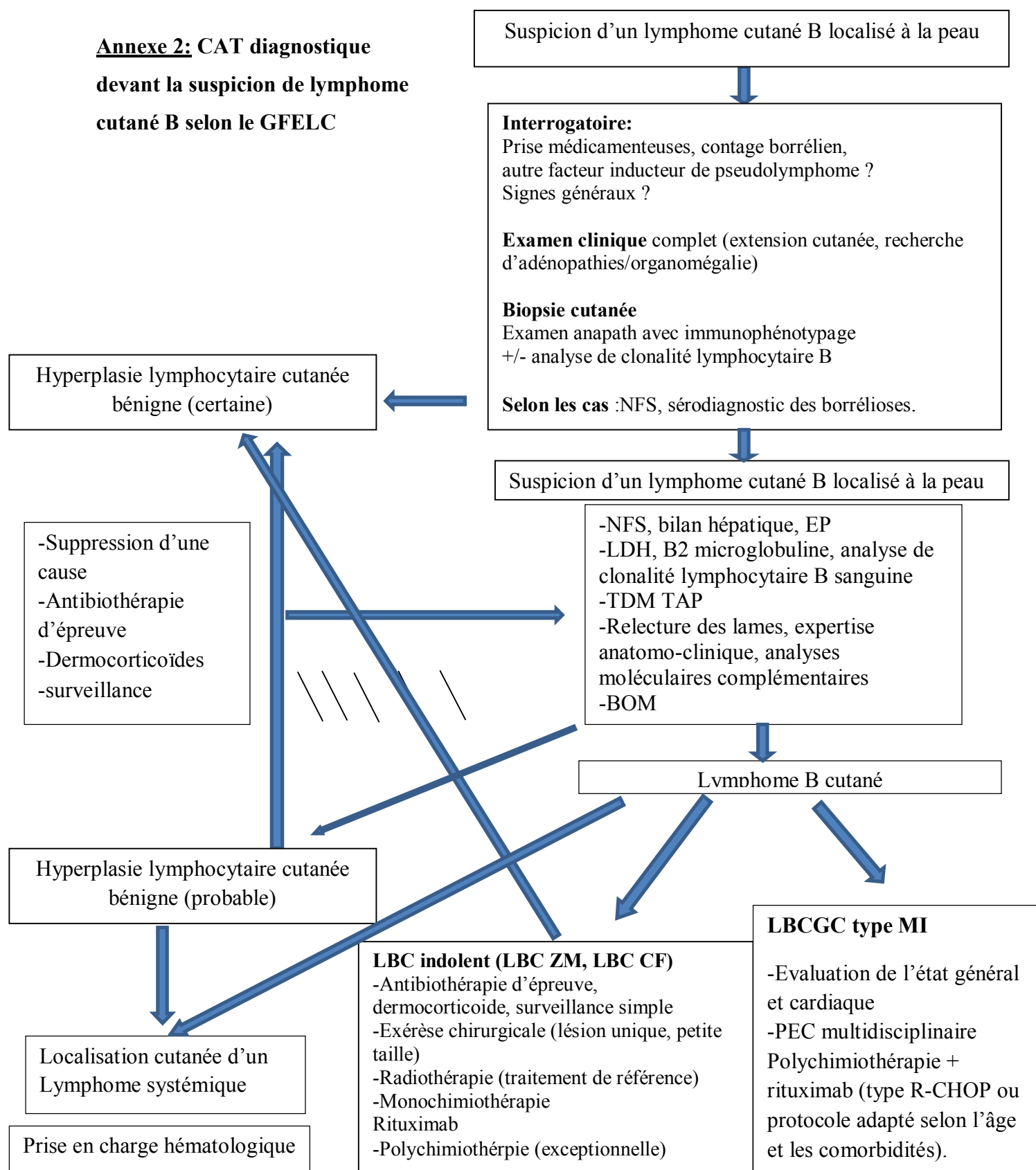
**Annexe 1: Synthèse des observations cliniques des LCB au Service de
Dermatologie A-CHU AVICENNE-Rabat entre 2010 et 2016.**

obs	Age/sexe	Motif de consultation	Examen clinique	Histologie/IHC	Bilan d'extension*	traitement	Evolution
Obs 1	58 ans /F	Lésions Papulo-nodulaires en plaques prurigineuses	Papulo-nodules érythémateux en plaques siègeant au niveau de la joue et cuisse gauche et au niveau du dos	LCB de la zone marginale	RAS	Mini-CHOP puis Chlorambucil	Disparition des lésions au niveau du dos, et de la cuisse gauche Persistance de la lésion au niveau de la joue
Obs 2	69/ H	Nodules érythémateux sous cutanés au niveau de la joue et de la cuisse	- Anétodermie au niveau de la joue gauche. - Nodule profond mobile par rapport au plan superficiel et adhérent au plan profond de 3cm indolore, siègeant au niveau de la face latérale de la cuisse droite - Lipome de l'épaule gauche, ovulaire de consistance molle, faisant 7 cm.	LCB de la zone marginale CD20 + CD30- CD3+	LDH =276 UI/L Rx thoracique : Poumon longiligne Rectitude de l'arc moyen gauche évoquant une HTAP ou un poumon cardiaque. TDM TAP : surrénales augmentées de taille hypo denses probablement en faveur d'une infiltration lymphomateuse.	CHOP Biopsie exérèse du nodule sous cutané de la cuisse droite et du lipome de l'épaule gauche	Aggravation des lésions au niveau de la joue → un RDV a été donné pour biopsie cutanée de la joue
Obs 3	46/ F	Lésions papulo-nodulaires siègeant au niveau du dos, douloureuses devenant de plus en plus nombreuses	- Plaques érythémateuses infiltrées au niveau du dos - Multiples nodules <1cm de diamètres, de couleurs rouges, peu violacés dans la partie supérieure du dos	LCB centrofolliculaire	Echo des aires ganglionnaires : ADP inguinales bilatérales	CHOP	Patiente perdue de vue
		plus nombreuses	la partie supérieure du dos	CD 20+ Bcl2 + Bcl 6 +	TDM TAP : petits ganglions inguinaux bilatéraux, le plus grand mesure 7mm à dte, 10mm à gche à petit axe. PET SCAN : - ADP latéro-trachéale hypermétabolique suspecte de malignité - Processus lésionnels cutanés hypermétaboliques multiples du haut du dos		

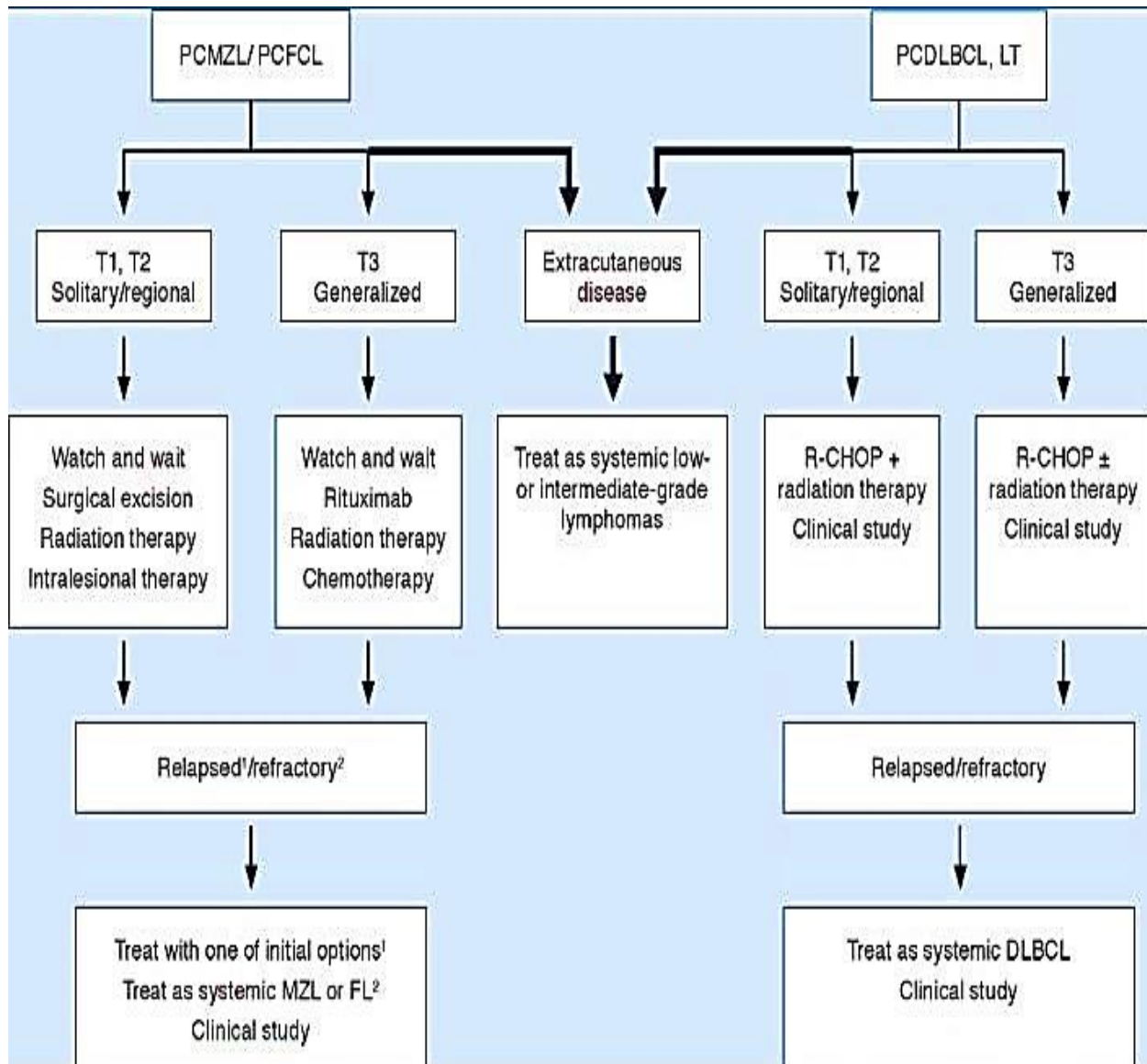
Obs 4	56/H	Lésion papuleuse au niveau du dos, douloureuse, prurigineuse augmentant progressivement de taille	- Multiples Lésions papulonodulaires érythémateux-violacées confluentes en plaques érythémateuses siégeant au niveau du haut du dos, douloureuses à la palpation, prurigineuses - ADP axillaires bilatérales infra centimétriques - ADP sous maxillaire (dte) infra-centimétrique	Lymphome B à grandes cellules CD20 + Bcl2 + CD10 - CD30 - CD3+ (marque la population lymphoïde T réactionnelle)	- EPP : Syndrome inflammatoire important avec hypo albuminémie - Ferritinémie : 17609 ng/ml (norme : 12-300ng/ml) - LDH : 867 UI/L élevée BOM : Infiltration lymphocytaire de type B à grandes cellules TDM TAP : Atteinte lymphomateuse diffuse (Rein / Foie / Os)	R-CHOP	Perdu de vue
Obs 5	57/H	Lésions érythémateuses asymptomatiques sur la face externe de la cuisse droite s'étendent localement depuis 1 an	Plusieurs papules et plaques érythémateuses de consistance ferme avec une base légèrement infiltrée situées sur le pli inguinal droit et débordant sur la face antérieure de la cuisse droite ainsi que sur la face externe de la cuisse et de la fesse homolatérales - Une adénopathie faisant 1 cm de grand axe, ferme, indolore, mobile par rapport aux 2 plans	LCB à grandes cellules type : Intra-vasculaire CD20+ CD10 + MUM1+ CD3- CD30- Bcl2-	RAS	Mis sous : R-CHOP Avis de Pr. MARTIN E BAGOT: radiothérapie soit le rituximab seul.	Mis sous rituximab seul En cours de suivi
Obs 6	56/H	nodule sous cutané au niveau du cuir chevelu d'environ 1 cm de diamètre, augmentant rapidement de volume pour atteindre 5 cm, indolore et de couleur érythémateuse. – Amaigrissement de 12 kg en 02 mois	-Deux lésions nodulaires juxtaposées siégeant au niveau du cuir chevelu dont la plus grande mesure 4 cm de diamètre à grand axe, fixe par rapport au plan superficiel et profond de couleur érythémateuse surmonté par endroits par des squames adhérents.	Lymphome cutané B à grandes cellules type jambe. CD20 + CD3- CD30-	Echo thyroïdienne : Aspect en faveur d'un goitre multihétéronodulaire. TDM TAP : - Nodule partiellement calcifié lobaire inférieur gauche, - Micronodule calcifié lobaire supérieur droit, -Ganglion à centre graisseux axillaire gauche, -Ganglion ovalaire axillaire droit mesurant 1,2 mm, - Microganglion latéro aortique	R-CHOP	Perdu de vue

Obs 7	41/H	-Nodule au niveau du dos indolore non prurigineux augmentant progressivement de taille -Apparition de nouvelles lésions	Présence de 03 nodules sous cutanés indolores, mobiles par /au plan profond, de 1cm au niveau de la région sous scapulaire gauche - Au niveau du dos : présence de tumeurs de tailles différentes avec un grand axe 03 cm, de surface mamelonnée, érythémateuses violines fixes par rapport au plan superficiel, mobiles par rapport au plan profond	LCB diffus à grandes cellules type MI CD20+ CD3- CD5- CD 30- CD 10+ Bcl2 +	Echo des aires ganglionnaires: -Présence d'ADPs axillaires et inguinales infra centimétriques - TDM TAP: Présence de plusieurs nodules parenchymateux au niveau thoracique non suspects Présence d'une ADP latéro-aortique et coelio-mésenterique (8mm) ainsi que des ADPs inguinales	R-CHOP	Perdu de vue
Obs 8	56/H	Lymphœdème du membre inférieur droit	- Lymphœdème du membre inférieur droit s'étendant du pli de l'aîne jusqu'au pied droit (avec œdème scrotal), indolore, ne prenant pas le godet, effaçant les reliefs osseux de la cheville, avec un comblement des espaces rétromalléolaires donnant un aspect de « jambe en poteau ».	LCB diffus à grandes cellules type MI	EPP : Sd inflammatoire (hypoprotidémie, et hypoalbuminémie à 25, 7 g/l) Ferritine : 170ng/ml (15_300) LDH : 312 UI/L élevée (125_243) ; B2microglobuline = 10 mg/l élevée (0,97 - 2 ,64) Echodoppler du MI droit : -Grosse masse inguinale droite suspecte, avec ADP inguinales, extension dans les bourses, sans envahissement vasculaire.	R-CHOP	Décès du malade après 02 mois
			- Signe de Stemmer : + - Présence d'une masse tumorale en regard de l'aîne droite, avec deux ulcérations à fond fibrineux, d'environ 2 cm de diamètre. - Polyadénopathies : Jugulocarotidiennes : 2droites, 3 gauches - Inguinales et axillaires bilatérales, dont la plus grande mesure 3cm de diamètre, indolores		- Echos des aires ganglionnaires : ADP cervicales et axillaires bilatérales - TDM TAP: Aspect en faveur d'une atteinte lymphomateuse sous diaphragmatique - Biopsie ggairre et IHC: LCB à grandes cellules, CD20+, CD3+ - BOM: Infiltration médullaire par un processus lymphomateux à grandes cellules de phénotype B.		

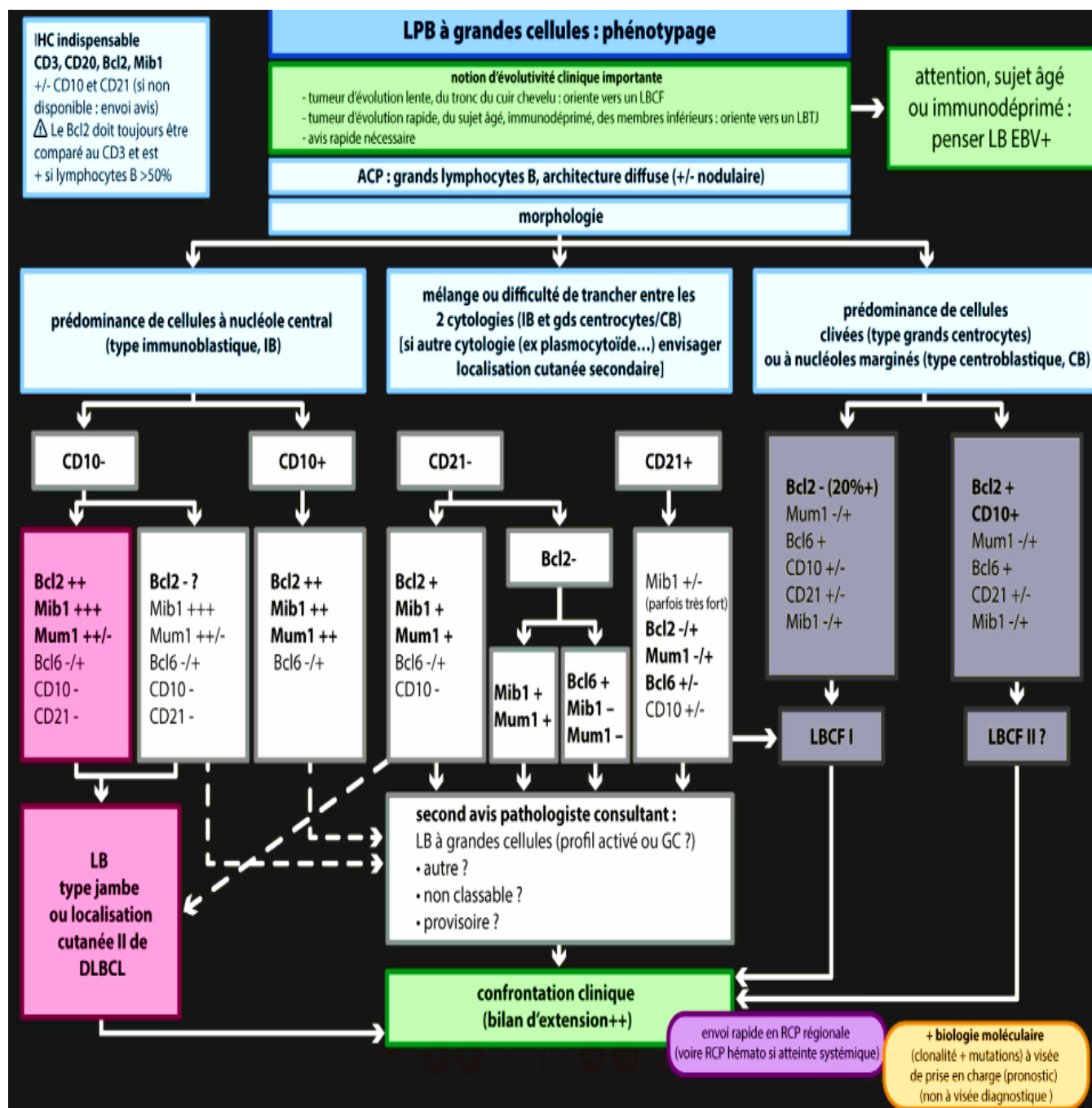
**Annexe 2: CAT diagnostique
devant la suspicion de lymphome
cutané B selon le GFELC**



Annexe 3: Conduite à tenir thérapeutique devant chaque type et stade clinique de lymphomes cutanés B [161]



**Annexe 4: Algorithme « lymphoprolifération B à grandes cellules :
phénotype » [211].**



Annexe 5 : Algorithme de prise en charge diagnostique et thérapeutique des LCB selon la NCCN [212].



NCCN Guidelines Version 1.2016 Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas^a

[NCCN Guidelines Index](#)
[NHL Table of Contents](#)
[Discussion](#)

DIAGNOSIS

ESSENTIAL:

- Review of all slides with at least one paraffin block representative of the tumor should be done by a pathologist with expertise in the diagnosis of primary cutaneous B-cell lymphoma. Rebiopsy if consult material is nondiagnostic.
- Histopathology review of adequate biopsy (punch, incisional, excisional).
- Adequate immunophenotyping to establish diagnosis^{b,c}
 - ▶ IHC panel: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, BCL6, IRF4/MUM1

USEFUL IN CERTAIN CIRCUMSTANCES:

- Additional immunohistochemical studies to establish lymphoma subtype
 - ▶ IHC panel: Ki-67, CD43, CD21, CD23
 - ▶ Cyclin D1, kappa/lambda
 - ▶ Assessment of IgM and IgD expression (to further help in distinguishing PC-DLBCL, leg type from PCFCL)
- Cytogenetics or FISH: t(14;18)
- If adequate biopsy material available, flow cytometry or PCR can be useful in determining B-cell clonality.

WORKUP

ESSENTIAL:^d

- History and physical exam, including complete skin exam
- CBC, differential, comprehensive metabolic panel
- LDH
- Hepatitis B testing^e if rituximab considered
- Contrast-enhanced chest/abdominal/pelvic CT and/or PET-CT scan
- Bone marrow biopsy, if PC-DLBCL, Leg type
- Pregnancy testing in women of child-bearing age (if chemotherapy planned)

USEFUL IN SELECTED CASES:

- Bone marrow biopsy
 - ▶ Consider if PCFCL
 - ▶ Optional if PCMZL
- Peripheral blood flow cytometry, if CBC demonstrates lymphocytosis
- SPEP/quantitative immunoglobulins for PCMZL

[See Initial Therapy for Primary Cutaneous Marginal Zone Lymphoma \(CUTB-2\)](#)

[See Initial Therapy for Primary Cutaneous Follicle Center Lymphoma \(CUTB-2\)](#)

[See Initial Therapy for Primary Cutaneous Diffuse Large B-cell Lymphoma, Leg Type \(CUTB-3\)](#)

PCMZL: Primary Cutaneous Marginal Zone Lymphoma
PCFCL: Primary Cutaneous Follicle Center Lymphoma
PC-DLBCL, Leg type: Primary Cutaneous Diffuse Large B-cell Lymphoma, Leg type

NOTE: A germinal (or follicle) center phenotype and large cells in a skin lesion is not equivalent to DLBCL but is consistent with primary cutaneous germinal/follicle center lymphoma.

^aFor non-cutaneous, see [Nongastric MALT Lymphoma \(NGMLT-1\)](#).

^bSee [Use of Immunophenotyping/Genetic Testing in Differential Diagnosis of Mature B-Cell and NK/T-Cell Neoplasms \(NHODG-A\)](#).

^cTypical immunophenotype: **PC-DLBCL**: CD20+ BCL2+ CD10- BCL6+/- IRF4/MUM1+/-; **PCFCL**: CD20+ BCL2- CD10+/- BCL6+ IRF4/MUM1-; **PCMZL**: CD20+ BCL2+/- CD10- BCL6- IRF4/MUM1+/- cytoplasmic kappa+ or lambda+ in about 40%.

^dRule out drug-induced cutaneous lymphoid hyperplasia.

^eHepatitis B testing is indicated because of the risk of reactivation with immunotherapy + chemotherapy. Tests include hepatitis B surface antigen and core antibody for a patient with no risk factors. For patients with risk factors or previous history of hepatitis B, add e-antigen. If positive, check viral load and consult with gastroenterologist.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

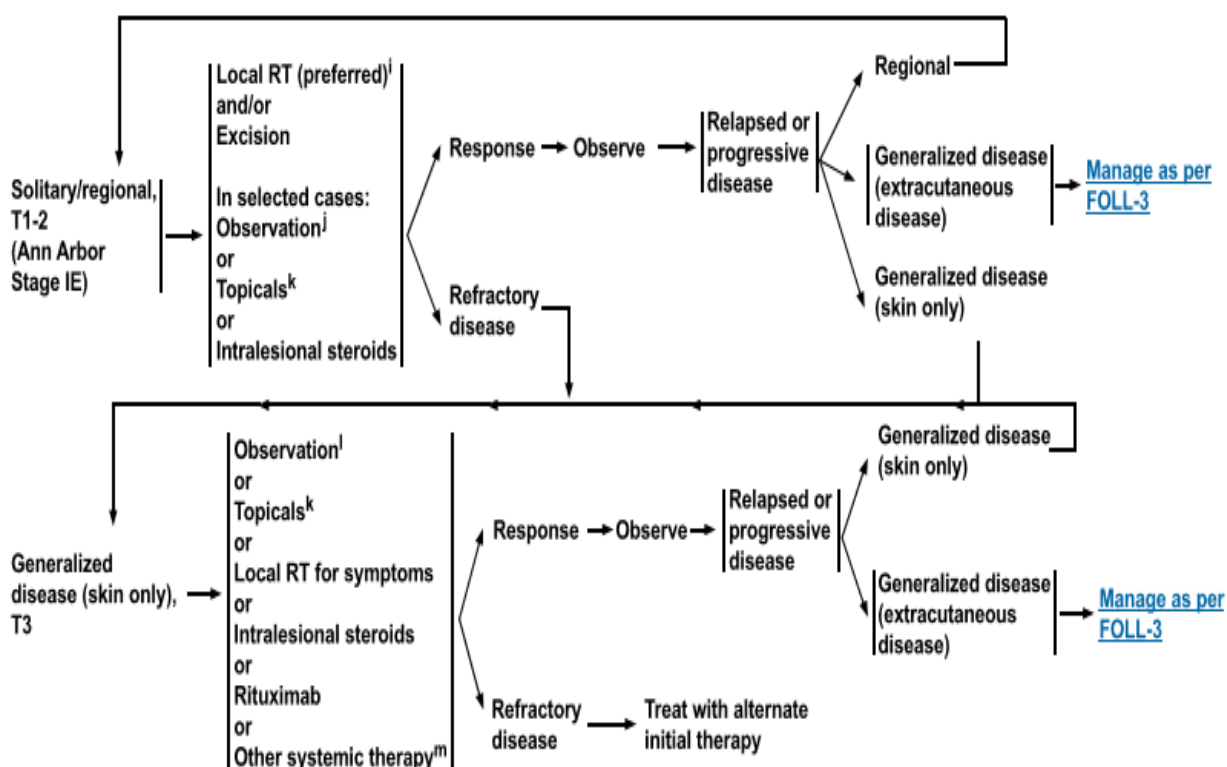
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2016, 11/24/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines[®] and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN[®].

CUTB-1

PRIMARY CUTANEOUS MARGINAL ZONE LYMPHOMA OR FOLLICLE CENTER LYMPHOMA^f
STAGE^g INITIAL THERAPY^h

See monoclonal antibody and
viral reactivation ([NHODG-B](#))



Extracutaneous
disease → [Manage as per FOLL-3](#)

ⁱLocal RT is the preferred initial treatment, but not necessarily the preferred treatment for relapse.

^jWhen RT or surgical treatment is neither feasible nor desired.

^kThere are case reports showing efficacy of topicals, which include steroids, imiquimod, nitrogen mustard, and bexarotene.

^lConsidered appropriate in asymptomatic patients.

^mIn rare circumstances for very extensive or refractory disease, other combination chemotherapy regimens listed in [FOLL-B](#) are used.

^fUnless clinically indicated, additional imaging studies during the course of treatment are not needed.

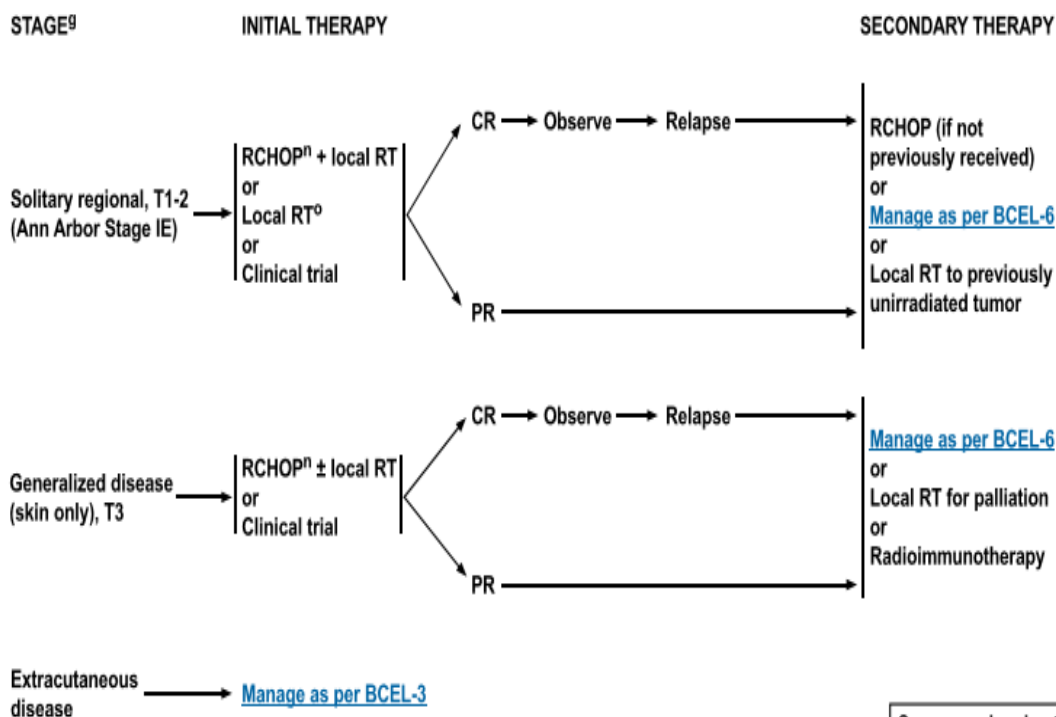
^gSee [TNM Classification of Cutaneous Lymphoma other than MF/SS \(CUTB-A\)](#).

^hSee [Treatment References \(CUTB-B\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PRIMARY CUTANEOUS DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA, LEG TYPE



See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

^gSee [TNM Classification of Cutaneous Lymphoma other than MF/SS \(CUTB-A\)](#).

ⁿFor patients who cannot tolerate anthracyclines, see [BCEL-C](#) for regimens for patients with poor left ventricular function.

^oFor patients not able to tolerate chemotherapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



Bibliographie



- [1] **Turner J, Hughes A, Kricker A, Milliken S et al.**
 Use of the WHO lymphoma classification in a population-based epidemiological study
 Ann Oncol (2004) 15 (4): 631-637.
- [2] **Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al.**
 Classification for cutaneous lymphomas WHO-EORTC
 Blood (2005);105:3768-85.
- [3] **Zackheim HS, Vonderheid EC, Ramsey DL et al**
 Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas.
 J Am Acad Dermatol (2000) 43 (Pt1):793-6
- [4] **Gebryi P, Akab. R , Yoboue P , Djeha D et al**
 Les Lymphomes cutanées en Côte d'Ivoire étude anatomo-clinique de 19 cas.
 Médecine d'Afrique Noire (1999), 46 (11)
- [5] **Willemze R, Kerl H, Sterry W et al**
 EORTC classification for primary cutaneous lymphomas : a proposal from the cutaneous Lymphom Study Group of the European Organization for research and treatment of cancer Blood (1997) 90:354-71
- [6] **Mark P Eid, Mary VK et al,**
 Cutaneous B-Cell Lymphoma
 American Society for Dermatologic Surgery (26 sep 2016).

- [7] **Smith BD1, Smith GL, Cooper DL, Wilson LD et al**
The cutaneous B-cell lymphoma prognostic index: a novel prognostic index derived from a population-based registry.
Journal of Investigative Dermatology advance online publication (oct 2013);2103_393
- [8] **Fournier.E, Algros MP, Humbert P, Danzon .A et al**
Epidémiologie descriptive des lymphomes cutanés primitifs de 1980 à 2003 dans le Doubs (France).
- [9] **www.canceraquitaine.org**
Recommandations régionales au réseau d'Aquitaine de prise en charge des lymphomes cutanés.
- [10] **[http://www.hematologiedz.com/online/uploads/sahts2014/m2/Moundib.%20LN H%20 Casablanca.pdf](http://www.hematologiedz.com/online/uploads/sahts2014/m2/Moundib.%20LN%20Casablanca.pdf)**
- [11] **Hanène Ben Salah MD et al**
Les lymphomes B cutanés primitifs localisés au CHU de Sfax, Tunisie.
Research (avril 2014) 2014;1:686
- [12] **Eder J, Kern A, Moser J, Kitzwögerer M, Sedivy R, Trautinger et al.**
Frequency of primary cutaneous lymphoma variants in Austria: retrospective data from a dermatology referral centre between 2006 and 2013
J Eur Acad Dermatol Venereol(2015 Aug;29) (8):1517-23.
- [13] **Ferreri AJM, Campos E, JF Seymour et al.**
Intravascular lymphoma : clinical presentation, and prognostic factors in a series of 38 cases with special emphasis on the “ cutaneous variant “
Br J Haematol (2004) 127: 173-83

- [14] <http://www.lymphomas.org.uk/printpdf/3449>
Lymphoma Association/Skin lymphomas/B-cell lymphoma (**March 2016**).
- [15] <http://lyonsud.univlyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils>.
- [16] <http://cultureinvitrodepeau-tpe.e-monsite.com/pages/i-caracteristiques-de-la-peau.html>
- [17] **Naoum Salamé et al**
La structure de la peau et les cellules pigmentaires de l'épiderme (**Mai 2016**).
- [18] <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-conjonctif--cours-n-2->.
- [19] **Stansfeld AG, Dieblod J, Noel H et al**
Updated Kiel classification for lymphomas
Lancet (**1988**) 8580:292-3
- [20] **G Blanco et al.**
The Lukes-Collins and Kiel classifications for non-Hodgkin lymphomas: "A retrospective study considering both classifications and their relationships to stage, sex, age, and survival" Anticancer Res (**1986**) 267-279.
- [21] **Bagot M. (dir.)**
Les lymphomes cutanés sous l'égide du Groupe Français d'étude des lymphomes cutanés
Springer-Verlag (**2013**) Paris.
- [22] **Lymphomes malins : lymphomes cutanés, CEDEF (collège des enseignants en dermatologie de France)**
Ann dermatol et vénéréol (**2008**);135S:F160-62.

- [23] **Ould Mostapha M, Slim I, Maaroufi A, Trimech S, et al**
Diabète lipoatrophique, lymphome cutané et hépatite virale B : à propos d'un cas clinique
CHU Farhat Hached de Sousse, Tunisie (2008) 262-3636(08)73073-8
- [24] **Claudia S, Mads M, Lars M, Karin ES, Klaus R et al**
Borrelia infection and risk of non-Hodgkin lymphoma.
Blood (2008) 111:5524-5529:10.1182
- [25] **http://www.cancer-environnement.fr/299-Lymphomes.ce.aspx#Expositions_professionnelles_et_risque_de_lymphomes**
- [26] **Sander CA, Flaig MJ et al**
Morphologic spectrum of cutaneous B-cell lymphomas
Dermatol Clin (1999) ;17:593-99.
- [27] **Menguy S, Pham-Ledard A, Beylot-Barry M et al**
La mutation MYD88 : un outil diagnostique des lymphomes B primitifs cutanés à grandes cellules ?
Ann Dermatol (2015) 10.058
- [28] **Delaleu J , Dereure O, Marc S et al**
Lymphomes cutanés B induits par méthotrexate dans les lymphomes cutanés T érythrodermiques
Ann dermatol (2016) 145.09.170
- [29] **FahmyJ, Bouaziz JD, Bagot M et al**
Lymphome B cutané centro-folliculaire après dix ans de traitement par Etanercept
Ann Dermatol.(2014).09.375

- [30] **Goodlad J.R, Hollowood K.**
Primary cutaneous B-cell lymphoma. Current Diagnostic Pathology(**2001**);7:33-44.
- [31] **Querfeld C, Guitart J, Kuzel T, Rozen S.**
Primary cutaneous lymphomas: a review with current treatment options.
Blood reviews (**2003**);17:131-42.
- [32] **Bathelier E, Thomas L, Balme B, Coiffier B, Berger F, French M et al.**
Lymphome cutané de la zone marginale : étude histologique et immunophénotypique de 49 cas.
Ann Dermatol Vénéréol (**2008**);135:748-52.
- [33] **Hoefnagel JJ, Vermeer MH Jansen PM et al.**
Primary Cutaneous Marginal zone B cell lymphoma : clinical and therapeutic features in 50 cases.
Arch Dermatol (**2005**) 141: 1139-45
- [34] **Séminaire de lames sur les « Lymphomes cutanés »**
Carrefour pathologie (**Novembre 2006**) - Workshop Bilbao.
- [35] **Marilyn M, Kevin L, Claire M et al**
Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma and Borrelia burgdorferi Infection in Patients from the Highlands of Scotland
American Journal of Surgical Pathology (**September 2000**)1279-1285
- [36] **<http://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-424/Lymphomes-B-cutanes-diagnostic-et-prise-en-charge#fig1>**

- [37] **Nahide O, Ozlem S, Yasemin B et al**
Primary Cutaneous B-cell Lymphoma: Subtypes, Treatment and Outcome of 10 Cases.
Acta Dermato-Venereologica, Sweden (8 dec 2010) 10.2340/00015555-1108
- [38] **Santucci M, Pimpinelli N, Arganini L et al**
Primary cutaneous large B cell lymphomas: a unique type of low grade lymphoma: Clinicopathologic and immunologic study of 83 cases.
Cancer (1991). 67: 2311-26
- [39] **Gulia A, Saggini A, Wiesner T et al.**
Clinicopathologic features of early lesions of primary cutaneous follicle center lymphoma, diffuse type : Implications for early diagnosis and treatment .
J Am Acad Dermatol (2011) 65:991-1000
- [40] **Emilio Berti et al**
Reticulohistiocytoma of the dorsum (Crosti's disease) and other b-cell lymphomas seminair in diagnostic pathology vol 8 (May 1991) 82_92.
- [41] **[http://dermaamin.com/site/atlas-of-dermatology/3-c/316-cutaneous-b-cell-lymphoma -.html](http://dermaamin.com/site/atlas-of-dermatology/3-c/316-cutaneous-b-cell-lymphoma-.html)**
- [42] **<http://www.bloodjournal.org/content/112/5/1600?sso-checked=true>**
- [43] **Vermeer M, Geelen F, van Voorst V, Geerts M, van Vloten W, Willemze R.**
Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group.
Arch Dermatol (1996);132(11):1304-8.

- [44] **Bagot M, Grange F.**
Lymphomes cutanés : apport de la classification Organisation mondiale de la santé (OMS)- (EORTC).
EMC (2006) ;98-685-A-10.
- [45] **Cendras J, Sparsa A , Bedane C ,Delage M ,Touati M et al**
Primary cutaneous large B-cell lymphoma in chronic venous leg ulcer; CHU Dupuytren, Limoges
- [46] **Hallermann C, Niermann C, Rudolf-Josef F et al**
New prognostic relevant factors in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas
J Am Acad Dermatol (2007 Apr);56(4):588-97.
- [47] **González-Vela MC, González-Lopez MA, Val-Bernal JF et al**
Cutaneous diffuse large B-cell lymphoma of leg mimicking a chronic venous ulcer
Eur J Dermatol (2007) 17 : 92-3
- [48] **Marquart-Elbaz C, Lipsker D, Cribier B, Meyer M, Heid E.**
Lymphome B cutané à début monomélisque.
Ann Dermatol Venereol (1997);124:633—5
- [49] **Turner EJH, Tsim N , Pawade J , Wolowczyk L, et al**
A case of primary cutaneous B cell lymphoma of the knee
Dermatology Online Journal 15 (7): 6
- [50] **Beatty MW, Toro J, Sorbara L, Stern JB, Pittaluga S, Raffeld M, et al.**
Cutaneous lymphomatoid granulomatosis: correlation of clinical and biologic features.
Am J Surg Pathol (2001);25:1111–20.

- [51] **H. de Boysson, L. Geffray**
Granulomatose lymphomatoïde: mise au point
La Revue de médecine interne 34 (2013) 349–357
- [52] **Katzenstein AL, Carrington CB, Liebow AA.**
Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 152 cases.
Cancer (1979);43:360–73.
- [53] **Beaty MW, Toro J, Sorbara L, Stern JB, Pittaluga S, Raffeld M, et al.**
Cutaneous lymphomatoid granulomatosis: correlation of clinical and biologic features.
Am J Surg Pathol (2001);25:1111–20.
- [54] **Ponzoni M, Ferreri AJM, Campo E et al**
Definition, diagnosis, and management of intravascular large B cell lymphoma :
proposals and perspectives from an international consensus Meeting
J Clin Oncol (1986) 25 :3168-73
- [55] **Murase T, Nakamura S.**
An Asian variant of intravascular lymphomatosis: an updated review of malignant
histiocytosis-like B-cell lymphoma.
Leuk Lymphoma (1999) ;33:459—73
- [56] **Treves TA, Gadoth N, Blumen S, Korczyn AD.**
Intravascular malignant lymphomatosis: a cause of subacute dementia.
Dementia (1995);6:286—93.

- [57] **Vercambres-Darras, Mortier L, Lambert M et al**
Thromboses veineuses récidivantes et télangiectasies arborescentes généralisées révélatrices d'un lymphome intravasculaire
Ann Dermatol Vénérol (2008).135 :397-401
- [58] **Nixon BK, Kussick SJ, Carlon MJ, Rubin BP.**
Intravascular large B-cell lymphoma involving hemangiomas: an unusual presentation of a rare neoplasm.
Mod Pathol (2005);18:1121—6.
- [59] **Motegi S, Tamura A, Takeuchi Y, Ishikawa O.**
Senile angioma-like eruption: a skin manifestation of intravascular large B cell lymphoma.
Dermatology(2004);209:135—7.
- [60] **Munakata S, Hirano S, Yoshiyama Y**
Beneficial effects of CHOP therapy in a case of intravascular large B-cell lymphoma diagnosed by skin biopsy.
Rinsho Shinkeigaku (2000);40:476—9.
- [61] **Rôglin J Bôer A**
Skin manifestations of intravascular lymphoma mimic inflammatory diseases of the skin Br J Dermatol (2007) 157: 16-25
- [62] **Dandurand M, Pallure V, Hakimi S et al**
Lymphome intravasculaire cutané primitif à type d'érysipèle bilatéral : traitement par rituximab.
Ann Dermatol Vénérol (2005) 132-9571.

- [63] **Chapin JE, Davis LE, Kornfeld M, Mandler RN.**
Neurologic manifestations of intravascular lymphomatosis.
Acta Neurol Scand (1995) ;91:494—9
- [64] **Im SH, Lee SY, Kim NH**
Headache as the only presentation of intravascular lymphoma.
Am J Hematol (2008) 48:627-9
- [65] **Askarian F, Xu D**
Adrenal enlargement and insufficiency : a common presentation of intravascular large B cell lymphoma.
Am J hematol (2006), 81:411-3
- [66] **Pekic S Milicevic S, Colovic N et al**
Intravascular large B cell lymphoma as a cause of hypopituitarism : gradual and late reversal of hypopituitarism after long-term remission of lymphoma with immunochemotherapy .
Endocrine (2008 Aug-Dec)34: 11-6
- [67] **Lui PC, Wong GK, Poon WS, Tse GM.**
Intravascular lymphomatosis.
J Clin Pathol (2003);56(6):468—470.
- [68] **Onishi C, Ikejiri, Kawakami K et al.**
Asian variant of intravascular large B cell lymphoma causes patients to frequently develop the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion
Ann Hematol (2011) 90:1293-7

- [69] **Shimada K, Kinoshita T, Naoe, T, Nakamura S**
Presentation and management of intravascular B cell lymphoma
Lancet Oncol (2009) 10: 895-902.
- [70] **Berbos ZJ, Lee MS, Zaldivar RA et al**
Intravascular lymphoma presenting as an orbital mass lesion a case report.
Orbit(2010): 29:91-3
- [71] **Ma X, Liu H**
Intravascular large B cell lymphoma originating in the left epididymis
Ann Haemtoll (2011). 90:107-8
- [72] **Ferreri AJM, Dognini GP, Campo E et al**
Variation in clinical presentation, frequency of hemophagocytosis and clinical behaviour of intravascular lymphoma diagnosed in different geographical regions
Haemtologica (2007) 92:486-92.
- [73] **Anna M, Ingolf F, Karin S, Harald G et al**
Intravascular Large B-cell Lymphoma: Successful Therapy with Bendamustine and Rituximab.
Acta Derm Venereol (2009) 89(4):425-7.
- [74] **Andrzej S, Magdalena K, Marta R, Wojciech R et al**
Cutaneous angiogenesis in patient with intravascular lymphoma (IVL): A case report.
Journal Dermatol Online .(2010 Aug) 15;16(8):2.

- [75] Marti RM, Campo E, Bosch E et al**
Cutaneous lymphocyte antigen (CLA) expression in a lymphoblastoid mantle cell lymphoma presenting with skin lesions. Comparaison with other clinicopathologic presentation of mantle cell lymphomas.
J cut Pathol (2001) 28: 256-64.
- [76] Campola F, Tas E, SÖnmez AA et al**
Cutaneous presentation of mantle cell lymphoma
Acta Dermatol Vernereol (2009), 90: 548-50
- [77] Mohammed Boui, Naoufal Hjira et al.**
Localisation cutanée du lymphome de Manteau.
The Pan African Medical Journal (2013)-10.11604/pamj.2013.16.109.3469
- [78] Honda R, Cerroni L, Tanikawa A et al**
Cutaneous plasmacytosis: report of 6 cases with or without systemic involment
J. Am Acad Dermatol (2013) 68(6),978-985.
- [79] Muscardin LM, Pulsoni A, Cerroni L**
Primary cutaneous Plasmocytoma report of a case with review of the literature,
J Am Acad Dermatol (2000): 43: 962-5
- [80] Fitzhugh VA, Ziegel D, Battacharyya PK**
Multiple primary cutaneous plasmocytomas.
J Clin Pathol (2008) 61:782-3.
- [81] Lou Y, Jin J, Tong X**
A patient of estramedullary cutaneous and gingival plasmacytomas,
Eur J Haematol (2005) 75: 171

- [82] **Zendri E, Venturi C, Ricci R et al**
Primary cutaneous plasmocytomas: a role of triggering stimulus
Clin Exp Dermatol (**2005**) 30:229-31;
- [83] **Hjira N, Baba N**
Cutaneous plasmacytosis: report of a Moroccan case !!
Journal of the Saudi society of Dermatol (**2013**) 10.1016
- [84] **Shimizu S.et coll:**
"Is cutaneous plasmocytosis a distinct clinical entity ?"
J Am Acad Dermatol (**1997 May**);**36:876-80**
- [85] **Tuting T, Bork K**
Primary plasmocytoma of the skin
J Am Acad Dermatol (**1996**). 32-386-9.
- [86] **Thais Lima S; Luciane F, Fernandes F et al**
Plasmocitoma cutâneo primário múltiplo: primeiro caso relatado no Brasil .
An. Bras. Dermatol. (**July/Aug. 2012**) Rio de Janeiro10.1590
- [87] **CEDEF (collège des enseignants en dermatologie de France).**
Lymphomes malins : lymphomes cutanés.
Ann dermatol et vénéréol (**2008**);135S:F160-62.
- [88] **Bailey EM, Ferry JA, Harris NL, Mihm Jr MC, Jacobson JO, Duncan LM.et al**
Marginal zone lymphoma (low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type) of skin and sub-cutaneous tissue: a study of 15 patients.
Am J Surg Pathol (**1996 August**):1011-23.

- [89] **Servitje O, Gallardo F, Estrach T, Pujol RM, Blanco A, Fernandez-Sevilla A, et al.** Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a histopathological, immunophenotypic and molecular genetic study of 22 cases.
Br J Dermatol (2002);147:1147-58.
- [90] **Batheliera, L. Thomasa, B. Balmea, b, B. Coiffierc, F, et al**
Marginal zone B-cell lymphoma affecting the skin: Histological and phenotypic study of 49 cases .
An Bras Dermatol. (2015 Sep-Oct); 90(5): 687–706
- [91] **Servitje O, Gallardo F, Estrach T, Pujol RM, Blanco A, Fernandez-Sevilla A, et al.** Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a clinical , immunophenotypic and molecular genetic study of 22 cases.
Br J Dermatol (2002);147:1147—58
- [92] **Edinger JT, Kant JA, Swerdlow SH**
Cutaneous marginal zone lymphomas have distinctive features and include 2 subsets
Am J Surg Pathol (2010) 34 : 1830_41
- [93] **Streubel B, Lamprecht A, Dierlmann J et al,**
T(14,18) (q32;q21) involving IGH and MALT is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma.
Blood (2003) 101; 2335-9
- [94] **David Slater et al.**
Histopathological aspects of cutaneous lymphoma
J R Soc Med. (2001 Jul); 94(7): 337–340.

[95] Aboulafia DM et al

Primary cutaneous B cell lymphoma of the legs : a distinct clinical pathologic entity treated with CD 20 monoclonal antibody(rituximab) .

Am J Clin Oncol. (2001); 24: 237-40

[96] Vergier B, Belaud-Rotureau MA, bennassy MN et al.

Neoplastic cells do not carry bcl2-JH rearrangements detected in a subset of primary cutaneous follicle center B-cell lymphomas.

Am J surg Pathol.(2004); 28:748-55.

[97] Chlid FJ et al

Inactivation of tumor suppressor genes p15(INK4b) and p16(INK4a) in primary cutaneous B cell lymphoma.

J invest Dermatol, (2002) 118(6) : p 941-8

[98] Vonderheid, EC et al

Long term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma

J Am Acad dermatol, (1989) 20 p 416-28

[99] Sundram U, Kim Y, Mraz-Gernhard S et al

Expression of the bcl-6 and MUM1/IRF4 proteins correlate with overall and disease-specific survival in patients with primary cutaneous B cell- lymphoma: a tissue microarray study.

J Cutan Pathol (2005 Mar) 32:227-34

[100] 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); 103:3662-8

[101] <http://www.dermpedia.org/case/primary-cutaneous-follicle-center-cell-lymphoma?0=redirect%3D0>

[102] Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM et al

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). 149:1183-91

[103] Grange F, 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) 106:2491-7.

[104] Monni O, Joensuu H, Franssila K et al

BCL2 overexpression associated with chromosomal amplification in diffuse large B cell lymphoma.

Blood (1997). 105: 3671-8.

[105] Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K et al

Distinct types of primary cutaneous large B cell lymphoma identified by gene expression profiling .

Blood (2005)105: 3671-8

- [106] **Ferreri AJM, Campos E, JF Seymour et al,**
Intravascular lymphoma: the oncologist's "great imitator"
Oncologist (2004). 11: 496-502
- [107] **Ponzoni M, Ferreri ajm**
Intravascular lymphoma : a neoplasm of "homeless" lymphocytes ?
Hematol Oncol (2006) 24: 105-12
- [108] **Murase T, YamaguchiM, Suzuki R et al**
Intravascular large B cell lymphoma (IVLBCL): a clinicalpathology study of 96 cases with special reference of the immunophenotype heterogeneity of CD
Blood (2007) 109 : 478-85
- [109] **Mastue K,Asada N,Odawara J et al**
Random skin biopsy and bone marrow biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma.
Ann Haematol (2011) 90: 417-21.
- [110] **CerroniL, MassoneC,Kutzner H et al**
Intravascular Large T cell or NK cell lymphoma.
Am Surg Pathol (2008) 32:891-8
- [111] **Roglin J et coll:**
"Lymphome intravasculaire: un grand simulateur."
Br J Dermatol (2007); 57 : 16-25
- [112] **G. Quéreux , A. Brocard , L. Peuvrel et al**
Granulomatose lymphomatoïde de révélation cutanée
Ann Dermatologie et de vénéréologie (2011) 138, 591—596

- [113] **Parrens M, Belaud-Rotaureau MA, Fitoussi O et al,**
Blastoid and common variants of mantle cell lymphoma exhibit distinct immunophenotypic and interphase FISH features.
Histopathology (2006) 48:353-62.
- [114] **Dubus P, Young P, Beylot-Barry M et al,**
Value of interphase FISH for the diagnosis of t(11;14)(q13;q23) on skin lesions of mantle cell lymphoma
Am J Clin Pathol (2002) 118/ 832-41;
- [115] **Tâtting T, Bork K**
Primary Plasmocytoma of the skin,
J Am Acad Dermatol (1996 Feb)32; 386-9;
- [116] **Lorcerie B, Petrella T, Esscalier F et al.**
Plasmocytomes cutanés : revue de la littérature propos d'une observation
Rev Med Interne (1991) ; 12 : 183-186.
- [117] **Muscardin LM, Pulsoni A, Cerroni L**
Primary cutaneous plasmocytoma : a report of a case with review of the literature
J Am Acad Dermatol (2000 Nov) 43: 962-5;
- [118] **Lymphome cutané du manteau primitif à propos d'un cas :**
<http://slideplayer.fr/slide/452192/>
- [119] **Sellami RD, Sassi S,Mrad K, Abbass L et al**
Plasmocytome cutané primitive
Ann Pathol (2007);27:130---2

- [120] **Grange T, 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),103-3662-68.
- [121] **M. Battistella.**
Les lymphomes cutanés aux Journées Dermatologiques de Paris 2010
Ann Dermatologie et de vénéréologie (2011) 138, 1-12.
- [122] **Quereux G, Frot AS, Brocard A, et al.**
Routine bone marrow biopsy in the initial evaluation of primary cutaneous B-cell lymphoma does not appear justified.
Eur J Dermatol (2009);19(3):216-220
- [123] **Senff NJ, Kluin-Nelemans HC, Willemze R.**
Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma.
Br J Haematol (2008) ;142(1):52-56.
- [124] **Bekkenk MW, Postma TJ, Willemze R.**
Frequency of central nervous system involvement in primary cutaneous B-cell lymphoma.
Cancer (2000 Aug)15;89(4):913-9.
- [125] **Brouillard C, Granel-Brocarda C, Montagne K.**
Une présentation atypique de lymphome cutané B primitif à grandes cellules de type jambe.
Ann Dermatologie et de vénéréologie (2011) 138, 601—604

- [126] **Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, Maubec E, Bagot M, Vergier B, et al**
Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases.
Arch Dermatol (2007);143:1144—50.
- [127] **Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, Nakamura S**
Presentation and management of intravascular B-cell lymphoma
Lancet Oncol (2009)10:895-902.
- [128] **Ferreri AJM, Dognini GP, Campo E et al**
Variation in clinical presentation, frequency of hemophagocytosis and clinical behaviour of intravascular lymphoma diagnosed in different geographical regions
Haemtologica (2007). 92:486-92.
- [129] **Jaspers A, Baron F, Bonnet C, De Prijck B, Fassotte M, et al**
Lymphomes du manteau.
Rev Med Liège (2010); 65 : 4 : 171-176
- [130] **Levy E, Godet J, Cribier B et al.**
Le pseudolymphome cutané : une sémantique ambiguë. Enquête auprès des dermatologues et des pathologistes.
Annales de dermatologie et de vénéréologie (2013) 140, 105—111
- [131] **[131] Cribier B, Lipsker L et al**
Lymphoproliférations B cutanées : étude rétrospective d’une série de 48 cas et évolution au long cours
Ann Dermatol Venereol (December 2014).2014.09.370
- [132] **<http://www.medix.free.fr/cours/infiltrats-lymphocytaires-benins.php>**

- [133] **Bagot. M**
Variabilité et limites du diagnostic de pseudolymphome cutané
Ann Dermatologie et de Vénéréologie (2008) 135, 729—730
- [134] **Ploysangam T. et coll. :**
Cutaneous pseudolymphomas.
J. Am. Acad. Dermatol (1998) ; Vol 38 : 6 : 877-905.
- [135] **Rijlaarsdam J. U. et coll. :**
Diagnostic et classification des pseudo-lymphomes cutanés.
Am. Derm. Venerol, (1993) ; 120 : 100-106.
- [136] **Didier Bessis**
Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques :
Dermatologie et médecine, vol. 2.
Edition Springer Paris, (2008).
- [137] **Crocea S, Lhermitte B, Tomasetto B et al**
Pseudolymphome sous-cutané postvaccinal de survenue tardive
Annales de pathologie (2008) 28, 146—1
- [138] **Charlotte GB , Rémy K, Nicolas K et al.**
Hyperplasie lymphoïde chronique (pseudolymphome) sur l'encre rouge de tatouage
Annales de pathologie (2013) 33, 273—277
- [139] **Mathis S, Gil R, Neau JP et al**
Le zona et ses complications neurologiques
Rev Neurol. Paris (2006) ; 162 : 8-9, 879-887

- [140] **Roujeau JC, Stern RS.**
Severe adverse cutaneous reactions to drugs.
N Engl J Med(**1994**) ; 331 : 1272-85.2
- [141] **Callot V, Roujeau JC, et al.**
Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. Two different clinical entities.
Arch Dermatol (**1996**) ; 132 : 1315-21)
- [142] **Rispall P, Lasseurl C, Labouyrie E et al**
Pseudolymphome induit par la carbamazepine. A propos de deux observations.
Rev Med interne (**1995**) 16, 214-218
- [143] **D'Incan M. et coll. :**
Les pseudo-lymphomes cutanés d'origine médicamenteuse.
BEDC (**1997**) ; 5-4 : 133-138.
- [144] **<http://www.dermis.net/dermisroot/fr/22496/diagnose.html>**
- [145] **<http://www.epathologies.com/acad/presentations/staffs/dermato/Lymphomes.pdf>**
- [146] **Barzilai A, Feuerman H, Quaglino P, David M, et al**
Cutaneous B-cell neoplasms mimicking granulomatous rosacea or rhinophyma.
Arch Dermatol (**2012 Jul**);148(7):824-31
- [147] **Ewa TM, Magdalena S, Magdalena CO et al**
A case of diffuse large B-cell lymphoma misdiagnosed as an erysipelas of the face
Postepy Dermatol Alergol (**2013 Aug**); 30(4): 268–270.

[148] Brinker H et al.

The incidence of malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis.

Br J Cancer (1974) ;29:247.

[149] A Duparca, D. Canonne-Courivauda, C. Roseb, C. Creusyc et al

A pseudotumoral cutaneous form of sarcoidosis associated with non-Hodgkin lymphoma

Ann Dermatol Venereol (2009 Jun-Jul);136(6-7):518-21

[150] Caux F, Leroux G, Valerey D et al

Lymphome cutané B diffus à grandes cellules des jambes associé à une sarcoïdose multiviscérale

Ann Dermatol Venereol (2005);132:9S71-9S279

[151] Hsu S, Hwang LY, Ruiz H

« Tumid lupus erythematosus »

Cutis (Mar 2002) ;69(3):227-30

[152] Hoffman et al

Lupus erythematosus tumidus der Gesichtshaut.

Derm Zeitschr (1909); 16: 159-160

[153] Kuhn A, Oslislo C, Ruzicka T, et al

Lupus erythematosus tumidus: a neglected subset of cutaneous lupus erythematosus: Report of 40 cases.

Arch Dermatol (2000 Aug) 136: 1033-4.

- [154] **Zarins A, Smith D, Fahim S et al .**
A Case of Cutaneous B-Cell Lymphoma in Longstanding Systemic Lupus Erythematosus.
J Cutan Med Surg (2016 Jun) pp: 1203475416658001
- [155] **Raud-Nicol C**
Etude comparative entre la maladie de Jessner et Kanof et le Lupus Tumidus.
Thèse de doctorat en Médecine (mai 2006).
- [156] **An unusual case of tumid lupus mimicking pseudolymphoma in a Kuwaiti man with Hyper IgM syndrome.**
74th annual Meeting Washinton, DC. (March 4-8, 2016)
- [157] **<http://www.medix.free.fr/cours/sarcomes-cutanes.php>**
- [158] **http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=31112**
- [159] **<http://www.dermis.net/dermisroot/fr/1269648/image.html>**
- [160] **Sumir K, Ravinder G, Simmi A, Jaskanwal K et al**
Isolated facial cutaneous sarcoidosis.
J Nat Sci Biol Med (2012 Jan-Jun) ; 3(1): 87–89.
- [161] **Sneff NJ, Noordjik EM, Kim YH et al**
EORTC and International Society for cutaneous lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas
Blood (2008)112 :1600-9

- [162] Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH et al**
Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B-cell lymphoma and T-cell lymphoma
Int J Radiat Oncol Biol Phys (2009). 74:154-8
- [163] Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ et al**
Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification.
Arch Dermatol (2007) 143:1520-6
- [164] Roggero E, Zucca E, Mainetti C et al**
Eradication of Borrelia burgdorferi infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin.
Hum Pathol (2000) 31:263-8
- [165] Grange F, Weschsler J, Guillame JC et al**
Borrelia Burgdorferi-associated lymphocytoma cutis simulating a primary cutaneous large B-cell lymphoma
J Am Acad Dermatol (2002) 47: 530-4
- [166] Consensus conference on treatment of infectious diseases :Lyme disease (borreliosis), diagnosis approach, therapy and prevention**
Rev Neurol (2007).163:1273-9
- [167] Wechsler S, Ortonne N, Petrella T, Vergier B.**
Lymphomes cutanés primitifs.
Annales de pathologie (2007);27:284-86

[168] Birgitta K, Gisela B, Dieter M, Thomas A et al

Borrelia burgdorferi—associated primary cutaneous B cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralesional injection of interferon alfa-2a

J Am Acad Dermatol (1997 Feb) ;36:311-4.

[169] Senff N, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al.

EORTC and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas.

Blood (2008);112:1600—9

[170] Dummer R, Eichmüller S, Gellrich S, et al.

Phase II clinical trial of intratumoral application of TG1042 (adenovirus-interferon-gamma) in patients with advanced cutaneous T-cell lymphomas and multilesional cutaneous B-cell lymphomas.

Mol Ther. (2010);18(6):1244–1247.

[171] Cozzio A, Kempf W, Schmid-Meyer R et al

Intra-lesional low-dose interferon alpha2a therapy for primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma.

Leuk Lymphoma (2006 May);47(5):865-9

[172] Lima Margarida

Cutaneous primary B-cell lymphomas: from diagnosis to treatment

Ann Bras Dermatol (2015 Sep-Oct); 90(5): 687–706.

[173] Kavala M, Zindanci I, Sudogan S et al

Primary cutaneous follicle center lymphoma responsive to interferon alfa-2a.

Indian J Dermatol Venereol Leprol (2011 Nov-Dec); 77(6):729

[174] Seker M, Ustaalioglu BBO, Bilici A et al

Eight cycles Rituximab therapy resulted in complete remission in primary cutaneous marginal zone lymphoma

Leuk Res(2010). 34:16-3

[175] Errante D, Bernardi D, Bianco A et al

Rituximab-related urticarial reaction in a patient treated for primary cutaneous B-cell lymphoma

Ann Oncol (2006) 17 (11): 1720-1721.

[176] Fenot M, Quereux G, Brocard A, et al.

Rituximab for primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma-leg type.

Eur J Dermatol (2010) ;20(6):753–757

[177] Valencak J, Weihsengruber F, Rappersberger K, et al.

Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients.

Ann Oncol. (2009);20(2):326–330.

[178] Morales AV, Advani R, Horwitz SM, et al.

Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab. J Am Acad Dermatol. (2008);59(6):953–957.

[179] Kyrtsolis MC, Siakantaris MP, Kalpadakis C, et al.

Favorable outcome of primary cutaneous marginal zone lymphoma treated with intralesional rituximab.

Eur J Haematol (2006);77(4):300–303

- [180] Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, Schmid MH, Burg G.**
Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma.
Arch Dermatol (**Mar 2000**);136(3):374-8.
- [181] Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, et al.**
Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma.
Arch Dermatol (**2000**);136(3):374–378.
- [182] Kerl K, Prins C, Saurat JH, et al.**
Intralesional and intravenous treatment of cutaneous B-cell lymphomas with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab: report and follow-up of eight cases.
Br J Dermatol (**2006**) ;155(6):1197–1200.
- [183] Maillet-Lebel N, Thibeault M et al**
Intralesional rituximab for cutaneous manifestations of systemic B-cell lymphoma
Elsevier Jaad Case Rep. (**2016 Jul**); 2(4): 334–336.
- [184] Pulini S, Rupoli S, Goteri G et al**
Efficacy and safety of pegylated liposomal doxorubicin in primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the commonly used therapies.
Eur J Haematol. (**2009 Mar**) ;82(3):184-93
- [185] Nancy J, Senff, M. Noordijk, Youn H. Kim, Martine B et al**
Cutaneous B -cell lymphoma of nails, pinna and nose treated with chlorambucil
Article in Australasian Journal of Dermatology · (**June 2004**) 10:1440-0960.

[186] Whittaker S.J. et al

Skin Pathway Group – Chlorambucil +/- Prednisolone for Primary Cutaneous B Cell Lymphoma, Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome.

Br J Dermatol (2003) 149(6):1095-1107

[187] Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouab-dallah R, et al.

CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma.

N Eng J Med (2002);346:235—42

[188] Grange F, Maubec E, Bagot M, Beylot-Barry M, Joly P, Dalle S, et al.

Treatment of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas, leg type, with age-adapted combinations of che-motherapies and rituximab.

Arch Dermatol (2009);145:329—30.

[189] Guyot A, Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bagot M.

Combined treatment with rituximab and anthracycline-containing chemotherapy for primary cutaneous large B-cell lymphomas, leg type, in elderly patients.

Arch Dermatol (2010);146: 89—91.

[190] Thieblemont C, Coiffier B.

Lymphoma in older patients.

J Clin Oncol (2007);25:1916—23.

[191] Maria B , Themis K , Dimitra R, Susanna D et al.

Intravasculaire disséminée B-Cell Lymphoma: Caractéristiques clinicopathologiques et Résultat des trois cas traités par Immunochimiothérapie à base d'anthracyclines

[192] Coiffier B, Lepage E, Briere J et al.

CHOP chimiothérapie plus rituximab comparativement à CHOP seul chez les patients âgés atteints de lymphome à grande cellule B diffuse

N Engl J Med (2002); 346:. 235 -242.

[193] Pfreundschuh M, L Trümper, Osterborg A et al.

CHOP-like chimiothérapie plus rituximab versus la chimiothérapie CHOP comme seul chez les jeunes patients avec un bon pronostic , lymphome diffus à grandes cellules B:. Un essai contrôlé randomisé par l'International Trial MabThera (MINT)

Lancet Oncol (2006); 7: 379 -391 .

[194] Bazhenova L, P Higginbottom, Mason A et al

Lymphome J. intravasculaire: un rôle pour un seul agent rituximab

Leuk Lymphoma (2006); 47:. 337 -341.

[195] Foulet-Roge A , M. Plat M, R. Kaswin R, P. Lepic P , Lebas FX

Efficacité du Rituximab au cours d'une granulomatose lymphomatoïde

Revue des Maladies Respiratoires (décembre 2004) 1157-1161

[196] Muscardin LM Pulsoni A.Cerroni L

Primary cutaneous plasmocytoma : report of a case with review of the literature

J Am Dermatol (2000);43:962-5

[197] Patterson JW, Parsons JM, White RM ,Fitzpatrick JE et al

Cutaneous involvement of multiple myeloma and extramedullary plasmocytoma

J Am Acad Dermatol (1988): 19: 879-89

- [198] **Luigi P, Zinzani, Pietro Q,**
Prognostic Factors in Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: The Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas
J Clin Oncol. (2006 Mar) 20;24(9):1376-82
- [199] **Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ, Vermeer MH, Noordijk EM, Willemze R, et al.** Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-Cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification.
Arch Dermatol. (2007);143:1520–1526
- [200] **Gerami P, Wickless SC, Rosen S et al**
Applying the new TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome in primary cutaneous marginal zone lymphoma.
J Am Acad Dermatol (2008) 59: 245-54
- [201] **Senff NJ, Hofnagel JJ, Jansen PM et al**
Reclassification of 300 primary cutaneous B cell lymphomas according to the new WHO-EORTC Classification for cutaneous lymphomas: comparaison with previous classifications and identification of prognostic markers
J clin Oncol (2007) 25: 1581-7.
- [202] **Gianotti R, Montaperto C**
Morphometric study of primary cutaneous germinal center cell lymphomas.
Cancer. (Oct 1992) 1;70:1905-10

[203] Kodama K, Massone C, Chott A et al

Primary cutaneous B cell lymphomas: clinicopathologic features, classification and prognostic factors in a large series of patients.

Blood (2005), 106:2491-7

[204] Shimada K, Murase K, Matsue K et al

Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma : a retrospective analysis in 109 patients.

Cancer (2010) Sci 6 :1480-6)

[205] Fernández M, Ortiz-R , R, Isac M,

Rituximab in the Treatment of Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: A Review

Actas Dermo-Sifiliográficas (June 2014), 10:10-16

[206] Marti RM, Campo E, Bosch F et al

Cutaneous lymphocyte antigen (CLA) expression in a lymphoblastoid mantle cell lymphomas

J Cut Pathol (2001). 28: 256-64

[207] Sellami D, Karima M, Imen A et al

Plasmocytome cutané primitif

Ann de Pathologie Vol 27, N° 2 (Avril 2007) pp. 130-13 .

[208] Miyamoto T, Kobayashi T, Hagari Y, Mihara M.

The value of genotypic analysis in the assessment of cutaneous plasmocytomas.

Br J Dermatol (1997) ; 137 : 418-21.

- [209] **Kuo PH , Mc cleannan BL , Carslon K, Wilson LD, Heald, PW, et al**
FDG-PT,/ CT in the evaluation of cutaneous B cell lymphoma,
Mol imaging Biol (2008); 10: 74_81.
- [210] **Brunet A, Rioli D, Naji M et al**
Rôle du Ki67 dans le pronostic des lymphomes B centrofolliculaires cutanés ?
Ann Dermatol (2015).10.377
- [211] **Laban E, Beyolt-Barry M, Ortonne N et al**
Lymphoproliférations cutanées : proposition d’algorithmes diagnostiques à partir de
l’expérience sur 2 ans des réseaux INCa (LYMPHOPATH et GFELC) sur 2760
lymphoproliférations cutanées.
Ann de pathol (2015) 35-131-147
- [212] **National Comprehensive Cancer Network Guidelines (2016)**
Primary cutaneous B cell lymphomas.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- œ Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- œ Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- œ Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- œ Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- œ Les médecins seront mes frères.*
- œ Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- œ Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- œ Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- œ Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - و أن أحترم أساتذتي و أعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - و أن أمارس مهنتي بوازع من ضميري و شرفي جاعلا صحة مريضني هدفي الأول.
 - و أن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - و أن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف و التقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - و أن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - و أن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - و أن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - و أن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار و مقسما بشرفي.
- و الله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 05

سنة : 2017

اللمفاويات الجلدية "ب"
بصدد 08 حالات بمستشفى ابن سينا بالرباط
مع استعراض الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: فرح الحدادي

المزودة في: 02 دجنبر 1991 ببلجيكا

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: اللمفاويات الجلدية "ب" الأولية – المنطقة الهامشية – ورم الخلايا الكبيرة للرجل – ورم داخل الأوعية الدموية – لمفاويات المركز الجريبي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: حسن الريحاني

أستاذ في الأورام الطبية

مشرف

السيد: بدر الدين حسام

أستاذ في الأمراض الجلدية والتناسلية

السيد: أحمد جاهد

أعضاء

أستاذ في علم التشريح الدقيق

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي