5.400

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

B-U LIMOGES SANTE
D 106 032966 8

ANNEE 1996

THESE N° 173/1

LYMPHOMES CUTANES B PRIMITIFS

UNIVERSITE de LIMOGES
Section Médecine Pharmacie
SCD

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 26 novembre 1996

PAR

Alain COMBEAU

né le 27 janvier 1967 à Angoulême (Charente)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BONNETBLANC Jean-Marie	President
Monsieur le Professeur BERNARD Philippe	Juge
Madame le Professeur BORDESSOULE Dominique	Juge
Monsieur le Professeur LABROUSSE François	Juge
Monsieur le Docteur CLAVERE Pierre	Membre invité

EX. 1

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1996

THESE N° 13

LYMPHOMES CUTANES B PRIMITIFS

UNIVERSITE de LIMOGES
Section Médecine Pharmacie
SCD

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 26 novembre 1996

PAR

Alain COMBEAU

né le 27 janvier 1967 à Angoulême (Charente)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BONNETBLANC Jean-Marie	President
Monsieur le Professeur BERNARD Philippe	Juge
Madame le Professeur BORDESSOULE Dominique	Juge
Monsieur le Professeur LABROUSSE François	Juge
Monsieur le Docteur CLAVERE Pierre	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE

.../...

LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis	3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

Je dédie cette thèse,

A Marie-Claude,

Pour ton aide et tes encouragements permanents,

A mes parents,

Pour votre soutien tout au long de mes études,
A qui je dois ce que je suis,

A mon frère, avec toute mon affection,

A toute ma famille,

A tous mes amis.

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur BONNETBLANC
Professeur des Universités de Dermatologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous avez fait l'honneur de présider cette thèse et de guider ce travail. Nous vous sommes très reconnaissants de votre disponibilité et de la qualité de votre enseignement de la Dermatologie au cours de nos passages dans votre Service. Veuillez y trouver l'expression de notre admiration et de notre plus grand respect.

A nos Juges,

Monsieur le Professeur BERNARD
Professeur des Universités de Dermatologie
Médecin des Hôpitaux

Nous vous sommes reconnaissants de siéger parmi les juges de ce travail.
Nous vous remercions de la qualité de l'enseignement dont nous avons bénéficié tout au long de notre internat.

Madame le Professeur BORDESSOULE
Professeur des Universités d'Hématologie et Transfusion
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur LABROUSSE
Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique
Praticien Hospitalier

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.
Nous vous en remercions très sincèrement.

A notre membre invité,

Monsieur le Docteur CLAVERE
Praticien Hospitalier

Nous sommes particulièrement heureux de vous compter dans notre jury.

Nous voulons également remercier,

Tout le personnel du Service de Dermatologie pour leur collaboration,

Tout le personnel de Cancérologie pour leur accueil chaleureux.

PLAN

I. INTRODUCTION p. 10
II. CLASSIFICATION DES LYMPHOMES CUTANES p. 12
A. FORMULATION INTERNATIONALE A USAGE CLINIQUE p. 13
B. CLASSIFICATION DE KIEL ACTUALISEE p. 15
C. CLASSIFICATION DE L'EORTC p. 15
D. CLASSIFICATION DES LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS ADAPTEE DE WILLEMZE p. 15
E. PERSPECTIVES p. 16
III. MATERIELS ET METHODES p. 20
A. BILAN D'EXTENSION p. 20
B. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE p. 21
C. ETUDE HISTOCHIMIQUE p. 21
IV. OBSERVATIONS p. 24
V. ANALYSE DES OBSERVATIONS p. 46
A. RESULTATS CLINIQUES p. 46
B. RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES p. 48
C. RESULTATS IMMUNOHISTOCHIMIQUES p. 49
D. TRAITEMENT p. 50
E. EVOLUTION - PRONOSTIC p. 51
VI. ANALYSE DE LA LITTERATURE p. 53
A.ASPECTS CLINIQUES p. 54
B. CARACTERES ANATOMOPATHOLOGIQUES p. 55
C. CARACTERES IMMUNOHISTOCHIMIQUES p. 60
D. BIOLOGIE MOLECULAIRE p. 64
E. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL p. 66

F. CONCEPTIONS ACTUELLES p. 73
G. TRAITEMENT p. 74
H. EVOLUTION - PRONOSTIC p. 84
VII. CONCLUSION p. 87
VIII. BIBLIOGRAPHIE p. 88

I. INTRODUCTION

Les lymphomes cutanés représentent un groupe hétérogène de maladies lymphoprolifératives malignes ; la grande majorité (65 %) de ces lymphomes cutanés sont des lymphomes épidermotropes de type T, en particulier le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary qui sont très bien décrits dans la littérature.

Les données de la littérature sur les lymphomes cutanés non épidermotropes sont peu nombreuses et surtout hétérogènes ; en effet beaucoup d'études mélangent les lymphomes T et B ou des lymphomes primitivement cutanés et des localisations secondaires à des lymphomes ganglionnaires ou viscéraux (6, 11, 17, 21, 39).

Pendant longtemps, dans la littérature européenne, ces lymphomes non épidermotropes étaient appelés infiltrat monomorphe néoplasique ou réticulose maligne ou réticulosarcome. De plus ils étaient généralement considérés comme les manifestations secondaires d'un lymphome systémique et leur pronostic était considéré comme mauvais.

Avec l'utilisation des anticorps monoclonaux et les études immunohistochimiques dans le diagnostic et la classification des lymphomes cutanés, il apparaît que ces lymphomes sont des proliférations clonales de lymphocytes B ou T à différents stades de maturation au niveau cutané.

Notre étude porte sur les lymphomes cutanés B primitifs (LCBP). La fréquence est variable suivant les auteurs, allant de 10 % pour Willemze et coll (83) jusqu'à 25 % des lymphomes cutanés pour Burg et coll (13). Les formes primitives sont plus fréquentes que les formes secondaires. 41 à 85 % des lymphomes cutanés en dehors du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary sont des lymphomes B (6, 63).

Nous rapportons 11 observations de LCBP diagnostiqués entre Juin 87 et Décembre 95.

Ces LCBP posent plusieurs problèmes :

- nosologiques : les termes désignant ces lymphomes dérivent des classifications des lymphomes ganglionnaires non Hodgkiniens, où ils persistent des termes donnés par les cliniciens tel la réticulose de Crosti ;

- diagnostiques : il est parfois difficile de différencier une prolifération maligne d'un infiltrat lymphocytaire bénin ;

- thérapeutiques et de prise en charge : ces lymphomes atteignent surtout le sujet âgé et les formes diffuses nécessitent parfois des traitements lourds ; de plus il est nécessaire de définir un schéma de surveillance car les récidives sont fréquentes.

II. CLASSIFICATION DES LYMPHOMES CUTANES

Historiquement, les premières observations de lymphomes cutanés ont été identifiées comme des lymphosarcomes, ou réticulosarcomes ou lymphomes folliculaires. Parmi les lymphomes cutanés de type T, le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary sont très bien connus des dermatologues. D'autres lymphomes cutanés non épidermotropes ont été décrits par la suite nécessitant une classification.

Au fur et à mesure du développement de nouvelles techniques d'identification cellulaire, plusieurs classifications ont été utilisées pour ces maladies lymphoprolifératives. Depuis l'utilisation des anticorps monoclonaux pour caractériser le phénotype des lymphocytes, il apparaît 2 groupes de lymphomes cutanés : les lymphomes T et les lymphomes B. Il faut distinguer les lymphomes primitivement cutanés et les lymphomes avec atteinte cutanée secondaire. Cette diversité de lymphomes cutanés rend nécessaire l'établissement de classification permettant une corrélation anatomo-clinique et histo-pronostique. De plus elle doit faire l'objet de confrontation et de consensus.

Jusqu'à présent en routine les classifications les plus couramment utilisées sont la classification actualisée de Kiel et la Formulation Internationale à usage clinique , mais ces deux classifications ont été élaborées à partir de séries de lymphomes ganglionnaires.

A) FORMULATION INTERNATIONALE A USAGE CLINIQUE.

Cette classification a été établie en 1982 sur de grandes séries de lymphomes ganglionnaires (66). C'est une classification histo-pronostique qui repose sur des critères morphologiques sans référence au phénotype. Une corrélation a été faite sur de grandes séries entre l'examen anatomopathologique ganglionnaire et l'évolution clinique (tableau I).

Les lymphomes B cutanés incluent les lymphomes centro-folliculaire, lymphocytique, diffus à petites cellules, diffus mixte, diffus à grandes cellules, immunoblastique, diffus à petites cellules non clivées.

L'application de cette classification aux lymphomes cutanés en particulier B pose un problème car elle ne tient pas compte du phénotype. Le diagnostic histologique repose sur des critères morphologiques (taille des cellules tumorales) et architecturaux (infiltrat folliculaire ou diffus), mais souvent l'infiltrat cutané est diffus constitué de lymphocytes B et de lymphocytes T réactionnels mêlés à la prolifération tumorale (32, 87).

TABLEAU I : FORMULATION INTERNATIONALE A USAGE CLINIQUE

Lymphomes de faible malignité

* lymphomes à petits lymphocytes
  leucémie lymphoïde chronique
  lymphome lymphoplasmocytoïde

* lymphome folliculaire à prédominance de petites cellules clivées

* lymphome folliculaire mixte, à petites et grandes cellules

Lymphomes de malignité intermédiaire

* lymphome folliculaire à prédominance de grandes cellules
* lymphome diffus à petites cellules clivées
* lymphome diffus mixte à petites et grandes cellules
* lymphome diffus à grandes cellules clivées ou non clivées

Lymphomes de haute malignité

* lymphome à grandes cellules immunoblastiques
  plasmocytoïde
  cellules claires
  polymorphe
  composants épithélioïde

* lymphome lymphoblastique
  cellules à noyaux convolutés
  cellules à noyaux non convolutés

* lymphome à petites cellules non clivées
  Burkitt
  type Burkitt

Divers

* lymphome composite
* mycosis fongoïde
* lymphome histiocytique
* plasmocytome extra-médullaire
* lymphomes inclassables
* autres

B) CLASSIFICATION DE KIEL ACTUALISEE.

Elle a été établie par des anatomopathologistes européens, elle est la plus utilisée en Europe pour la classification des lymphomes cutanés (73). Elle tient compte du phénotype. La corrélation histo-pronostique ne s'applique pas toujours aux LCBP. Plusieurs études ont montré que les LCBP ont un meilleur pronostic que les lymphomes ganglionnaires de type B pour un aspect morphologique identique (65, 67, 83) (tableau II).

C) CLASSIFICATION DE L'EORTC.

Il s'agit d'une proposition de classification fondée sur le fait que certains types de lymphomes B cutanés sont habituellement primitifs tandis que d'autres sont le plus souvent secondairement cutanés. Elle met à part les types rares et inclassables (tableau III).

D) CLASSIFICATION DES LYMPHOMES PRIMITIFS CUTANES ADAPTEE DE WILLEMZE (85, 86, 87).

Les différences clinique, biologique et pronostique entre les lymphomes primitivement cutanés et les lymphomes ganglionnaires histologiquement identiques avec ou sans atteinte cutanée font qu'il est nécessaire d'utiliser une classification séparée pour les lymphomes cutanés. Cette classification est fondée sur la combinaison de critères cliniques, histologiques et immunophénotypiques. Elle distingue les lymphomes primitifs cutanés B et T.

Dans ces deux groupes, trois catégories sont individualisées : lymphome de bas grade de malignité, lymphome de haut grade de malignité, lymphome de malignité indéterminée. Les termes de bas grade et de haut grade de malignité ne sont pas fondés sur la taille des cellules mais sur les aspects cliniques et pronostiques (tableau IV)

E) PERSPECTIVES

Récemment, une classification internationale des lymphomes a été proposée en tenant compte à la fois des lymphomes non Hodgkiniens, des leucémies et des différents types de maladie de Hodgkin (38). Mais elle est plus compliquée et ne tient pas compte des caractères spécifiques des lymphomes cutanés primitifs.

La rareté et la diversité des lymphomes primitivement cutanés en dehors du mycosis fongoïde demandent de développer des groupes de travail multicentriques nationaux et internationaux afin de constituer des registres bien documentés de malades, d'étudier leurs caractéristiques, de constituer des groupes homogènes et d'envisager une classification histo-pronostique adaptée aux lymphomes cutanés.

TABLEAU II : CLASSIFICATION DE KIEL ACTUALISEE

LYMPHOME B	LYMPHOME T
Faible malignité	**Faible malignité**
Lymphocytique	Lymphocytique
leucémie lymphoïde chronique	leucémie lymphoïde chronique
leucémie prolymphocytaire	leucémie prolymphocytaire
leucémie à tricholeucocytes	Petites cellules cérébriformes
Lymphoplasmocytaire	mycosis fongoïde
immunocytome	syndrôme de Sézary
Plasmocytaire	Lymphoépithélioïde (lymphome de Lennert)
Centroblasto-centrocytique	Angio immunoblastique
folliculaire +/- diffus	Lymphomes des zones T
diffus	Pléomorphe à petites et cellules (HTLV 1+/-)
Haute malignité	**Haute malignité**
Centroblastique	Pléomorphe à cellules moyennes et grandes (HTLV 1+/-)
Immunoblastique	Immunoblastique (HTLV 1+/-)
Anaplasique à grandes cellules	Anaplasique à grandes cellules
Lymphome de Burkitt	Lymphoblastique
Lymphoblastique	
Formes rares	**Formes rares**

TABLEAU III :

Proposition de classification des

Lymphomes B cutanés selon l'EORTC

Lymphomes B primitivement cutanés Immunocytome Plasmocytome Lymphome folliculaire Lymphome B immunoblastique
Lymphomes B secondairement cutanés Leucémie/lymphome B lymphoblastique Leucémie lymphoïde chronique B
Types rares et inclassables Lymphome B intravasculaire
En attente Lymphome du manteau Lymphome B des zones marginales Lymphome B monocytoïde

TABLEAU IV : Classification des lymphomes cutanés primitifs proposée par WILLEMZE ET AL

Lymphome T
Faible malignité Mycosis fongoïde Variantes de mycosis fongoïde mucinose folliculaire associée à un mycosis fongoïde lymphome pagétoïde chalazodermie granulomateuse Syndrome de Sézary Prolifération lymphocytaires CD 30 + lymphome cutané à grandes cellules CD 30 + papulose lymphomatoïde formes frontières Haute malignité Pléomorphe à grandes cellules CD 30 - Immunoblastique CD 30 - Malignité indéterminée Pléomorphe à cellules petites et moyennes Angiocentrique Lymphomes CD8 + Autres
Lymphomes B
Faible malignité Lymphome centro folliculaire Immunocytome Malignité indéterminée Plasmocytome Immunoblastique Lymphome B intravasculaire Lymphome du manteau Autres

II. MATERIELS ET METHODES.

Onze malades porteurs d'un LCBP sont étudiés rétrospectivement. Ils ont été vus et suivis dans le service de Dermatologie du CHRU Dupuytren à LIMOGES.

Les critères d'inclusion dans cette étude étaient :

1) - Lymphome strictement localisé à la peau.

2) - Diagnostic anatomopathologique de lymphome cutané non épidermotrope .

3) - Etude immunohistochimique réalisée chez chaque malade permettant le diagnostic de lymphome B.

Les lames de biopsies cutanées ont été revues par les anatomopathologistes.

1) BILAN D'EXTENSION.

Les onze malades ont eu un bilan d'extension à la recherche d'une localisation extra cutanée du lymphome.

Ce bilan d'extension comprenait :

- des examens biologiques : numération formule sanguine, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique, électrophorèse et immunoélectrophorèse des protides sériques, un dosage pondéral des immunoglobulines, recherche d'une protéinurie.

- des examens d'imagerie : radiographie du thorax, échographie abdomino-pelvienne, tomodensitométrie abdomino-pelvienne.

- un myélogramme et une biopsie ostéo-médullaire.

De plus tous les malades ont eu des sérologies virales comprenant : une sérologie VIH, HTLV1, et une sérologie de borréliose.

2) ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE.

Les biopsies cutanées étaient fixées dans du liquide de Bouin et incluses en paraffine, et analysées par microscopie optique courante. Les colorations utilisées étaient l'hémateïne éosine safran (HES) et l'acide périodique de Schiff (PAS).

3) ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE.

Les marquages immunohistochimiques utilisant différents anticorps monoclonaux étaient réalisés sur des coupes congelées ou sur des coupes déparaffinées. Ces anticorps monoclonaux marquaient différentes sous-populations lymphocytaires.

La liste des anticorps monoclonaux utilisés sur coupes congelées ou sur coupes en paraffine est donnée dans les tableaux V et VI.

TABLEAU V : Panel des anticorps monoclonaux utilisés sur coupes congelées

ANTICORPS	CLUSTER DE DIFFERENCIATION	SPECIFICITE	SOURCE
OKT 3	CD 3	Lymphocytes T matures	DAKO
OKT 4	CD 4	Lymphocytes T auxiliaires	DAKO
OKT 8	CD 8	Lymphocytes T cytoxiques suppresseurs	Immunoteck
Leu 1	CD 5	Population T et sous population B	DAKO
Leu 9	CD 7	Antigène associés aux cellules T	DAKO
CD19	CD 19	Population pan-B	DAKO
CD20	CD 20	Population pan B	DAKO
CD22	CD22	Population pan B	DAKO
Anti-kappa	---	Chaîne légère kappa	DAKO
Anti-lambda	---	Chaîne légère lambda	DAKO

TABLEAU VI : Panel des anticorps utilisés sur les coupes déparaffinées

ANTICORPS	CLUSTER DE DIFFERENCIATION	SPECIFICITE	SOURCE
LCA	CD 45	Antigène communs aux lymphocytes	DAKO
CD 3	CD 3	Lymphocytes T matures	DAKO
UCHL 1	CD 45 RO	Lymphocytes T	DAKO
L 26	CD 20	Population pan B	DAKO
MB 2	---	Population pan B	Biotest
BCL 2	---	Population pan B	DAKO
DBB 42	---	Population pan B	Immunoteck
Anti-Kappa	---	Chaîne légère kappa	DAKO
Anti-lambda	---	Chaîne légère lambda	DAKO

L'étude sur coupes congelées était effectuée chez les 11 malades et sur coupes déparaffinées chez 10 malades. De plus il était recherché chez 10 malades une expression monoclonale d'une chaîne légère d'immunoglobuline par utilisation d'un anticorps anti-lambda et anti-kappa ; cette recherche était effectuée sur coupes congelées et/ou sur coupes déparaffinées.

Sur coupes congelées, les anticorps monoclonaux étaient révélés par coloration à la phosphatase alcaline, c'est à dire par utilisation d'un complexe phosphatase alcaline phosphatase alcaline (technique APAAP).

Les coupes déparaffinées étaient incubées avec des anticorps monoclonaux puis révélés par coloration à la peroxydase selon la technique immunoperoxydase indirecte en 3 étapes.

III. OBSERVATIONS

A) OBSERVATION N°1

Un homme , âgé de 79 ans, présentait depuis juin 1987 des lésions nodulaires du coude droit augmentant progressivement de volume. En septembre 1987, apparaissaient des lésions cervicales. Il était hospitalisé dans le Service de Dermatologie du CHRU de Limoges en mai 1988 en raison de l'ulcération des nodules.

Ses antécédents étaient un diabète non insulino-dépendant depuis 1983, une hypertension artérielle, une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire et un accident vasculaire cérébral ischémique

Son traitement comprenait : altizine et spironolactone (Aldactazine*), amiodarone (Cordarone*), metformine (Glucophage retard*) et lévodopa (Modopar 62,5*).

1) CLINIQUE

Sur la face latérale gauche du cou, il existait 3 nodules infiltrés, inflammatoires et ulcérés respectivement de 2,5 sur 5 cms, de 2 sur 3 cms et de 3 cms de diamètre ; il existait 3 autres nodules de 1 cm de diamètre situés respectivement sur le bord externe du bras droit, le coude gauche et l'épaule gauche.

Les aires ganglionnaires étaient libres et le reste de l'examen clinique était normal en dehors d'une tachyarythmie.

2) ANATOMOPATHOLOGIE

La biopsie cutanée d'un nodule du bras montait, sous un épithélium normal, un infiltrat nodulaire du derme moyen et profond constitué de petits lymphocytes. Cet infiltrat s'étendait jusqu'à l'hypoderme.

3) IMMUNOHISTOCHIMIE

L'étude a été effectuée sur coupes congelées. Le CD22 marquait les petites cellules du nodule et quelques cellules réactionnelles étaient marquées par CD8 et CD4

On avait une restriction isotypique de chaîne légère lambda.

4) EVOLUTION

Le bilan d'extension était négatif. Avant la mise en route de tout traitement, ce malade décédait durant son hospitalisation d'un arrêt cardiaque sur bloc auriculo-ventriculaire complet.

B) OBSERVATION N° 2

Une femme âgée de 83 ans, aux antécédents d'appendicectomie, de cholécystectomie et d'occlusion intestinale sur bride, présentait en mars 1992 une macule érythémateuse devenant papulo-nodulaire du mollet gauche, amenant à consulter un dermatologue en juin 1992.

Son traitement comprenait : almitrine (Duxil*), ifenprodil (Vadilex*), trimébutine (Débridat*).

1) CLINIQUE

On observait une lésion nodulaire rouge sombre, infiltrée, non douloureuse de 3 sur 6 cms du mollet gauche.

Les aires ganglionnaires étaient libres et le reste de l'examen clinique était normal.

2) ANATOMOPATHOLOGIE

Sous un épiderme normal et un derme papillaire libre, on observait une prolifération tumorale du derme moyen et profond s'étendant jusqu'à l'hypoderme constituée de cellules lymphoïdes de petite taille et de grande taille. Ces cellules lymphoïdes avaient un noyau encoché et étaient fortement nucléolées.

3) IMMUNOHISTOCHIMIE

Sur coupes déparaffinées, les marquages avec MB2 et DBB42 étaient fortement positifs sur les cellules tumorales. Le marquage par l'UCHL1 était positif sur de rares cellules réactionnelles.

De plus on mettait en évidence une monotypie de chaîne légère kappa.

4) TRAITEMENT

Devant un bilan d'extension négatif, il était décidé d'une radiothérapie externe par électrons de 7 Mev délivrée en juin 1992 avec une dose totale de 40 Grays.

Ce traitement permettait une régression complète de la lésion.

5) EVOLUTION

En décembre 1992, (6 mois après la fin de la radiothérapie) apparaissait une récidive localisée à la face externe de la jambe gauche, une nouvelle irradiation était réalisée.

En juillet 1993, apparaissait une deuxième récidive en limite du champ d'irradiation précédent, une radiothérapie par électronthérapie de 6 Mev permettait une régression complète des lésions.

En novembre 1993, la troisième récidive avait un aspect clinique différent avec de multiples plaques et nodules de toute la jambe gauche ; il existait une seule lésion sur la face interne de la cuisse gauche, le bilan d'extension était toujours négatif.

Devant l'étendue des lésions, il était décidé d'une chimiothérapie associant étoposide (Vepéside*) 100 mg/jour de J1 à J15 et interféron alpha 2a recombinant (Roféron-A*) 3 millions UI 2 fois/semaine avec un rythme J1-J28. 8 cures de chimiothérapie étaient réalisées avec une tolérance hématologique médiocre ; 2 épisodes de neutropénie fébrile nécessitaient une réduction des doses d'étoposide et d'interféron.

Le traitement permettait une régression partielle des lésions et une radiothérapie complémentaire était délivrée en octobre 1994 sur les lésions restantes de la face interne de la cuisse gauche et de la cheville gauche, avec une dose totale de 45 Grays.

En octobre 1995, une 4ème récidive survenait sous la forme d'une lésion unique de la face interne de la cuisse gauche en limite du champ d'irradiation précédent ; cette lésion unique était traitée par radiothérapie avec une dose totale de 40 Grays

Depuis décembre 1995, il n'existait pas de récidive ; cette patiente avait une surveillance clinique régulière avec consultation dermatologique tous les 3 mois.

C) OBSERVATION N° 3

Une femme âgée de 84 ans était hospitalisée devant l'apparition en janvier 1992 de 3 nodules du visage augmentant de volume.

Cette malade avait des antécédents d'ulcère gastrique d'hypertension artérielle et d'angor. Elle prenait les médicaments suivants : amiodarone (Cordarone*), trinitrine (Nitriderm* 10 mg), nitrazépam (Mogadon*), furosémide (Lasilix* 20mg), fénofibrate (Lipanthyl*), floctafénine (Idarac*).

1) CLINIQUE

Sur le visage, il existait 3 nodules cutanés :

- une lésion de la pommette gauche érythémato-violacée infiltrée, de 2,2 cms de diamètre.

- 2 lésions de 1 cm de diamètre mandibulaire et paranasal gauche.

Les aires ganglionnaires étaient libres, le reste de l'examen clinique était normal.

2) ANATOMOPATHOLOGIE

Dans le derme, on retrouvait une prolifération lymphoïde constituée de cellules de taille moyenne à grande

3) IMMUNOHISTOCHIMIE

Sur coupes congelées, les marquages avec CD19 et CD22 étaient très positifs. Les lymphocytes réactionnels étaient marquées par CD3, CD4, CD5, CD7 et CD8.

On avait une monotypie de type chaîne légère lambda sur de nombreuses cellules.

Sur coupes déparaffinées, les marquages avec MB2 et DBB42 étaient positifs et l'UCHL1 était positif sur les petits lymphocytes.

4) TRAITEMENT - EVOLUTION

Après un bilan d'extension négatif et après la réalisation de la biopsie cutanée, on voyait apparaître un affaissement spontané des lésions.

En avril 1992, il ne persistait qu'une macule arrondie de couleur violacée non infiltrée.

Depuis, avec une surveillance clinique régulière, il n'était apparu aucune récidive.

4) OBSERVATION N° 4

Une femme, âgée de 46 ans, avait des antécédents d'hypertension artérielle et de carcinome mammaire droit en 1990 traitée par mastectomie et curage ganglionnaire.

En septembre 1992, apparaissaient deux lésions tumorales préauriculaire droite nécessitant une consultation dermatologique en décembre 1992.

Son traitement habituel comprenait : altizine et spironolactone (Aldactazine*), naftidrofuryl (Gevatran *), tamoxifène (Nolvadex*).

1) CLINIQUE

Il existait 2 lésions tumorales pré-tragienne droite papulo-nodulaire infiltrées, érythémato-violacée d'1 cm de diamètre environ. La cicatrice de mastectomie était correcte sans nodule de perméation.

Les aires ganglionnaires étaient libres et le reste de l'examen clinique était normal.

2) ANATOMOPATHOLOGIE

Le prélèvement était revêtu par un épiderme peu épais avec horizontalisation de la basale. Il existait une prolifération tumorale constituée par des éléments lymphocytaires s'étendant dans le derme papillaire et moyen et dans l'hypoderme. Cet infiltrat était constitué d'éléments de grandes tailles avec des noyaux fortement nucléolés.

3) IMMUNOHISTOCHIMIE

L'étude ne portait que sur des coupes déparaffinées. Les anticorps DBB42 et MB2 marquaient les grandes cellules ; et l'anticorps UCHL1 était positif sur quelques lymphocytes T.

Une monotypie de chaîne légère kappa était trouvée.

4) TRAITEMENT - EVOLUTION

Après un bilan d'extension négatif, il était décidé d'une chimiothérapie selon le protocole CHOP; il était réalisé 3 cures permettant une régression complète et une radiothérapie complémentaire était réalisée délivrant 45 Grays.

Depuis la fin du traitement (mars 1993), il n'existait pas de récidive.

E) OBSERVATION N° 5

En mars 1989, un homme âgé de 64 ans aux antécédents d'hypertension artérielle, d'angor, de polypectomie colique présentait deux nodules de la face externe du bras droit. Un examen anatomopathologique d'une biopsie cutanée montrait un infiltrat lymphocytaire à prédominance de lymphocytes T et quelques lymphocytes B ; le diagnostic retenu était celui d'un infiltrat de Jessner-Kanoff et une corticothérapie locale de niveau I permettait une régression complète des lésions.

En janvier 1992, apparaissait un nodule de l'épaule gauche de 1 cm de diamètre, puis 1 an plus tard une efflorescence de nodules des 2 épaules.

Le traitement de ce malade comprenait : acébutolol (Sectral*), mononitrate d'isosorbide (Monicor 20 LP*), altizine et spironolactone (Aldactazine*), aspirine (Aspégic*), fénofibrate (Lipanthyl*).

1) CLINIQUE

En janvier 1993, il existait 6 nodules érythémateux infiltrés des deux épaules de 0,8 à 1 cm de diamètre. Les aires ganglionnaires étaient libres, le reste de l'examen clinique était normal.

2) ANATOMOPATHOLOGIE

- Examen anatomopathologique de mars 1989 : l'épiderme était le siège d'une discrète hyperkératose de surface.

Dans le derme, il existait un infiltrat cellulaire très dense formant des nodules autour des vaisseaux. Cet infiltrat, constitué d'éléments lymphocytaires mêlés à quelques histiocytes et à de rares plasmocytes, était localisé dans le derme papillaire moyen et profond et dans l'hypoderme.

- Examen anatomopathologique de janvier 1993 : Le prélèvement était revêtu par un épiderme orthokératosique, il existait une prolifération lymphocytaire du derme moyen et profond respectant le derme papillaire. Cet infiltrat était constitué par des éléments lymphoïdes de petite taille, monomorphe, peu nucléolés.

3) IMMUNOHISTOCHIMIE

- Etude immunohistochimique sur coupes congelées de mars 1989 : les anticorps CD3, CD4, CD8 marquaient plus de 50 % des cellules de l'infiltrat ; le CD22 marquait quelques cellules, on avait une prédominance de cellules lymphoïde T avec présence de quelques lymphocytes B. Cet aspect était compatible avec un infiltrat de Jessner-Kanoff. Il n'existait pas de monotypie de chaîne légère.

- Examen immunohistochimique de janvier 1993 :

- Sur coupes en congélation, le CD19 et le CD22 marquaient très fortement les petits lymphocytes ; il s'y associait un fort marquage CD3, CD4, CD5 sur les lymphocytes réactionnels au sein de l'infiltrat tumorale.

- Sur coupes déparaffinées, le DBB42 et le MB2 étaient fortement positifs sur les petits lymphocytes, le marquage avec UCHL1 et LN1 était faible sur de rares lymphocytes.

On ne retrouvait pas de monotypie de chaîne légère.

4) TRAITEMENT - EVOLUTION

Le bilan d'extension était négatif. Devant l'absence de monotypie, li n'existait pas de certitude diagnostique de lymphome malin. Un traitement d'épreuve par Thalidomide 100 mg/j était entrepris pendant 6 mois permettant une régression complète des lésions. Depuis juin 1993, ce malade ne présentait pas de récidive.

F) OBSERVATION N° 6

En juin 1992, une femme âgée de 75 ans présentait des maculo-papules violacées du membre inférieur droit. Ces lésions augmentaient progressivement de volume et devenaient nodulaires amenant la patiente à consulter un dermatologue en juin 1993.

Ses antécédents étaient : une bronchopathie obstructive sur asthme, une hypertension artérielle, un syndrome dépressif, une ovariectomie pour kyste.

Son traitement comprenait : zolpidem (Stilnox*), clomipramine (Anafranil*), alprazolam (Xanax*), oméprazole (Mopral*), spironolactone (Aldactone*), théophylline (Armophylline*).

1) CLINIQUE

Il existait de multiples lésions nodulaires de 1 à 3 cms de diamètre, érythémato-violacées de la jambe droite. Les aires ganglionnaires étaient libres et le reste de l'examen clinique était normal.

2) ANATOMOPATHOLOGIE

Le prélèvement était revêtu d'un épiderme orthokératosique. Dans le derme, il existait un infiltrat constitué d'éléments lymphocytaires de grande taille fortement nucléolés correspondant à des centroblastes mêlés à des immunoblastes. Cet infiltrat était séparé de l'épiderme par un banc de derme sain, et s'étendait jusqu'au derme profond.

3) IMMUNOHISTOCHIMIE

Sur coupes congelées, le CD19 et le CD22 étaient positifs sur les grandes cellules. Les anticorps anti-CD3, CD4, CD5, CD7 et CD8 étaient positifs sur les petits lymphocytes T réactionnels.

Sur coupes déparaffinées, le DBB42 et le L 26 marquaient les grandes cellules et l' UCHL 1 était positif sur les petits lymphocytes.

On ne retrouvait pas de monotypie de chaîne légère.

4) TRAITEMENT - EVOLUTION

Après un bilan d'extension normal, et vu l'étendue des lésions, il était décidé d'un traitement général par chlorambucil (Chloraminophène*) 12 mg/j pendant 3 mois permettant une régression partielle, avec une tolérance hématologique médiocre, nécessitant l'arrêt du traitement. Un relais était pris par une chimiothérapie associant étoposide (Vépéside*) 100 mg/jour de J1 à J15 et interféron alpha 2a recombinant (Roféron A*) 3 millions UI deux fois par semaine avec un rythme J1-J28.

Après 6 cures, nous obtenions une régression complète des lésions La tolérance clinique était excellente mais la tolérance hématologique médiocre avec deux épisodes de neutropénie grade IV.

Deux mois après l'arrêt du traitement, on avait une récidive avec des lésions nodulaires de la jambe droite nécessitant une radiothérapie par électrons de 6 Mev délivrant 40 grays de février 1995 à mars 1995. Nous obtenions une régression des lésions avec persistance de macules violacées cicatricielles. Depuis mars 1995, il n'existait pas de récidive.

6) OBSERVATION N° 7

Un homme âgé de 56 ans présentait, depuis juin 1993, deux lésions nodulaires au niveau du dos et du thorax. En février 1994, une biopsie cutanée était réalisée au niveau de la lésion du dos permettant de porter le diagnostic de lymphome B cutané. Ce malade avait comme antécédent un angor

1) CLINIQUE

Il existait une lésion nodulaire infiltrée du dos de 0,5 cm de diamètre et une autre lésion thoracique droite de 2 cms de diamètre. Les aires ganglionnaires étaient libres et le reste de l'examen clinique était normal.

2) ANATOMOPATHOLOGIE

Le prélèvement, réalisé sur la lésion du dos, montrait sous un épithélium malpighien hyperplasique une infiltration lymphoïde dermique monomorphe faite de petites cellules. Cette prolifération siégeait dans le derme superficiel et s'étendait dans le derme moyen et profond où elle formait des nodules, cet infiltrat était séparé de l'épiderme par une bande de derme sain.

3) IMMUNOHISTOCHIMIE

Les marquages avec CD19, CD20, CD22, sur coupes congelées, étaient positifs sur les cellules tumorales et les marquages CD3, CD4, CD8 étaient positifs sur de petits lymphocytes réactionnels.

Il n'existait pas de monotypie de chaîne légère.

4) TRAITEMENT - EVOLUTION

Le bilan d'extension était négatif. Devant le volume tumoral important, un traitement par Thalidomide 100 mg/jour était entrepris pendant 4 mois permettant une régression partielle du nodule thoracique. Le nodule du dos s'était affaissé après la biopsie cutanée.

Il était réalisé l'exérèse du reliquat tumoral. L'examen histologique de la pièce opératoire montrait sous un épiderme normal une prolifération nodulaire dans le derme moyen et profond constitué d'éléments lymphoïdes de petite taille mêlés à quelques gros et peu nombreux lymphocytes au centre des nodules.

L'étude immunohistochimique sur coupes en paraffine montrait un marquage des cellules tumorales par le L26 et le DBB42 et un marquage des petits lymphocytes réactionnels par l'UCHL1 et le CD3. Il n'était pas retrouvé de monotypie de chaîne légère.

Depuis juin 1994, ce malade ne présentait pas de récidive.

H) OBSERVATION N° 8

Une femme, âgée de 76 ans, aux antécédents d'hystérectomie totale et de cure d'une hernie inguinale consultait dans le service de Dermatologie en septembre 1993 pour un nodule d'apparition récente de la face postérieure de la cheville droite.

L'examen histologique et immunohistochimique d'une biopsie cutanée concluait à un granulome inflammatoire. Une corticothérapie locale de niveau I sous occlusif permettait une régression complète de la lésion.

En juin 1994 apparaissait un second nodule postéro-interne de la cheville droite à côté de la cicatrice de la première lésion.

Son traitement comportait : loprazolam (Havlane*), progestérone (Normogestrone*).

1) CLINIQUE

Au niveau de la face postéro-interne de la cheville droite, existait un nodule de 2 cms sur 3 cms érythémato-violacé infiltré et à côté on notait une lésion cicatricielle pigmentée correspondant à la première lésion.

Les aires ganglionnaires étaient libres et le reste de l'examen clinique était normal.

2) ANATOMOPATHOLOGIE

- Aspect anatomopathologique de la biopsie cutanée de septembre 1993 : il existait une intense réaction inflammatoire s'étendant sur toute la hauteur du prélèvement, l'infiltrat était polymorphe à prédominance d'éléments lymphoplasmocytaires mêlés à de nombreux histiocytes ainsi qu'à des cellules géantes macrophagiques. Cette réaction inflammatoire ne prenait pas d'arrangement nodulaire et il n'existait pas de corps étranger.

- Aspect anatomopathologique de la biopsie cutanée de juin 1994 : l'épiderme était aminci, il existait au niveau du derme papillaire moyen et profond une prolifération cellulaire lymphoïde constituée d'éléments souvent volumineux, parfois bien nucléolés. A ces cellules volumineuses se mêlaient quelques lymphocytes de petite taille, il n'existait pas d'ébauche de centres clairs germinatifs. Au sein de la lésion, on notait quelques mitoses et des nécroses monocellulaires.

3) IMMUNOHISTOCHIMIE

- Etude sur coupes en paraffine en septembre 1993 : le CD3 et l'UCHL1 marquaient de nombreux petits éléments lymphocytaires et le MB2 et le DBB42 marquaient aussi des petits lymphocytes, l'infiltrat était mixte polymorphe.

- En juin 1994, l'étude immunohistochimique était effectuée sur des coupes congelées et sur coupes en paraffine.

Sur coupes congelées, le CD19, le CD20 et le CD22 marquaient les grandes cellules tumorales, les petits lymphocytes étaient marqués par le CD3, le CD4 et surtout le CD8. Il n'était pas retrouvé de monotypie de chaîne légère.

Sur coupes en paraffine, le LCA était positif sur toute la population tumorale, le CD3 et l'UCHL1 marquaient les petits lymphocytes. Le BCL2, le MB2 et le L26 marquaient les grandes cellules tumorales.

4) TRAITEMENT - EVOLUTION

Le bilan d'extension s'avérait normal. Devant cette lésion unique, il était décidé d'une radiothérapie par électrons de 6 Mev délivrant 40 Grays au total permettant une régression complète de la lésion. Depuis août 1994, il n'était pas apparu de récidive.

I) OBSERVATION N° 9

1) CLINIQUE

Une femme, âgée de 49 ans, sans antécédent particulier, présentait en juin 1994 une lésion tumorale étiquetée "kyste" du thorax dont il était réalisé l'exérèse sans examen histologique.

Un mois plus tard, il apparaissait une lésion nodulaire de 1 cm de diamètre violacée infiltrée présternale autour de la cicatrice. Les aires ganglionnaires étaient libres et le reste de l'examen clinique était normal.

2) ANATOMOPATHOLOGIE

Sous un épiderme normal, il existait un infiltrat volumineux nodulaire atteignant le derme profond, constitué de lymphocytes de petite taille ; le derme superficiel était préservé.

3) IMMUNOHISTOCHIMIE

Sur coupes congelées, le CD19, le CD20 et le CD22 marquaient les cellules tumorales des nodules et le CD3, le CD4 et le CD8 marquaient de nombreux petits lymphocytes T mêlés à la prolifération tumorale.

Sur coupes en paraffine, de nombreuses cellules étaient marquées par le MB2 et le DBB42 et les marquages avec CD3 et UCHL1 étaient positifs sur quelques lymphocytes T .

Il existait une monotypie de chaîne légère lambda.

4) TRAITEMENT - EVOLUTION

Après un bilan d'extension normal, il était réalisé une radiothérapie par électrons de 6 Mev délivrant 40 Grays au total permettant une régression complète de la lésion. Depuis novembre 1994, il n'était apparu aucune récidive.

J) OBSERVATION N° 10

Une femme, âgée de 63 ans, avait des antécédents de syndrome dépressif, d'hémithyroïdectomie droite sur adénome et d'hypertension artérielle.

Son traitement comportait : bisoprolol (Detensiel*), buspirone (Buspar*), lévothyroxine (Levothyrox* 50µg).

En juin 1994, il apparaissait une petite lésion nodulaire de la joue droite augmentant progressivement de volume amenant la patiente à consulter un dermatologue qui réalisait une biopsie cutanée en novembre 1994.

1) CLINIQUE

Sur la joue droite, il existait une lésion nodulaire non inflammatoire, infiltrée de 2 cms sur 1,5 cm. Les aires ganglionnaires étaient libres. L'examen de la cavité buccale et l'examen laryngé ne mettait pas en évidence de prolifération tumorale. Le reste de l'examen clinique était normal.

2) ANATOMOPATHOLOGIE

Sous un épiderme normal, on observait dans le derme moyen et profond une prolifération de cellules lymphoïdes formant de gros nodules. Cet infiltrat était constitué de petites cellules

3) IMMUNOHISTOCHIMIE

Sur coupes en congélation, les petites cellules tumorales étaient marquées par le CD20 et le CD22. Les marquages avec CD3, CD4 et CD8 étaient positifs sur quelques lymphocytes T réactionnels.

On mettait en évidence l'expression d'une monotypie avec la chaîne légère lambda.

Sur coupes en paraffine, le L26 et le DBB42 marquaient très fortement l'infiltrat lymphocytaire. Le marquage avec UCHL1 était positif sur quelques éléments isolés de la réaction lymphoïde et sur la partie superficielle de l'infiltrat.

4) TRAITEMENT - EVOLUTION

Le bilan d'extension était négatif.

Une radiothérapie avec des électrons de 4 Mev était délivrée sur la lésion avec une dose totale de 40 grays permettant une régression complète de la lésion.

Depuis décembre 1994, il n'était apparu aucune récidive.

K) OBSERVATION N° 11

Une femme, âgée de 83 ans, avait des antécédents d'artériopathie des membres inférieurs, de coxarthrose bilatérale invalidante, de phlébite et d'embolie pulmonaire.

Son traitement comportait : naftidrofuryl (Praxilène*). En décembre 1994, il apparaissait des lésions nodulaires de la jambe gauche. En février 1995, la patiente était hospitalisée à l'hôpital de Tulle.

1) CLINIQUE

La jambe gauche était le siège de multiples lésions tumorales érythémato-violacées prédominant à la face antérieure et latéro interne. Les lésions ne dépassaient pas le genou.

Les aires ganglionnaires étaient libres et le reste de l'examen clinique était normal.

2) ANATOMOPATHOLOGIE

L'examen anatomopathologique d'une biopsie cutanée montrait, sous un épiderme et un derme superficiel normal, un infiltrat massif et dense constitué de grands éléments à noyaux basophiles fortement nucléolés, avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé et des mitoses abondantes, correspondant à des centroblastes.

3) IMMUNOHISTOCHIMIE

L'étude n'était réalisée que sur des coupes en paraffine. Les marquages avec MB2 et DBB42 étaient fortement positifs sur les grandes cellules. Il n'existait pas de marquage avec CD3, CD4 et CD8.

Une monotypie de chaîne légère n'avait pas été recherchée.

4) TRAITEMENT-EVOLUTION

Le bilan d'extension était normal. Une radiothérapie par cobalt était réalisée sur toute la jambe gauche délivrant au total 40 Grays et avec un renforcement jusqu'à 50 Grays sur les lésions les plus volumineuses du tiers supérieur antérieur et latéro-interne de la jambe gauche. Ce traitement permettait une régression partielle des lésions et un traitement général associant chlorambucil (Chloraminophène*) 2 mg par jour de J1 à J15 et prednisolone (Solupred*) 5 mg par jour de J1 à J15 avec un rythme J1-J28 était décidé en relais de la radiothérapie.

IV. ANALYSE DES OBSERVATIONS

A) RESULTATS CLINIQUES.

Sur 11 patients, on avait 3 hommes et 8 femmes avec un sexe ratio de 0,375. La moyenne d'âge des patients au moment du diagnostic est de 68, 72 ans avec des extrêmes de 46 à 84 ans. On notait de plus que 6 patients sur 11 ont plus de 70 ans.

Tous les malades présentaient une à plusieurs lésions nodulaires érythémato-violacées plus ou moins infiltrées. Il existait des lésions ulcérées dans le cas n° 1. Dans 10 cas sur 11, les lésions sont circonscrites à une région anatomique avec une localisation préférentielle aux membres inférieurs (4) et au visage (3).

Le délai moyen entre l'apparition des lésions et le diagnostic de lymphome cutané était de 9,27 mois avec des extrêmes allant de 1 mois à 45 mois.

Les caractéristiques cliniques de tous les malades sont résumées dans le tableau VII.

TABLEAU VII : CARACTERISTIQUES CLINIQUES

Cas	Age	Sexe	Localisations	Nombre de lésions	Délai diagnostique (mois)
1	79	M	cou, membres supérieurs	6	11
2	83	F	jambe, cuisse gauche	1	3
3	84	F	visage	3	2
4	46	F	visage	2	4
5	64	M	épaules	6	45
6	75	F	jambe	multiples	11
7	54	M	thorax, dos	2	8
8	76	F	jambe	1	10
9	49	F	thorax	1	1
10	63	F	visage	1	5
11	83	F	jambe	multiples	2

B) RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES.

Nous avons utilisé la classification histologique à usage clinique et la classification de Kiel actualisée pour classer ces LCBP.

Selon la formulation internationale à usage clinique :

3 cas étaient des lymphomes de faible malignité : 3 lymphomes folliculaires à petites cellules (cas n° 7, 9, 10)

8 cas étaient de malignité intermédiaire avec un lymphome folliculaire à grandes cellules (cas n° 1), deux lymphomes diffus à petites cellules (cas n° 3, 5), un lymphome diffus mixte (cas n° 2) et 4 lymphomes diffus à grandes cellules (cas n° 4, 6, 8, 11).

Selon la classification de Kiel actualisée, 9 lymphomes étaient classés en lymphome de faible malignité avec 7 lymphomes centroblasto-centrocytique folliculaires ou diffus (cas n° 1, 2, 4, 7, 8, 9, 10) et 2 lymphomes centrocytiques (cas n° 3, 5). Deux cas étaient classés en lymphome de haut grade de malignité avec un aspect centroblastique (cas n° 6, 11).

Le niveau de l'infiltrat dans le derme et/ou dans l'hypoderme n'était pas corrélé au degré de malignité. Dans tous les prélèvements cutanés analysés, il existait une bande superficielle de derme sain sous l'épiderme, plus ou moins épaisse. L'épaisseur de ce derme sain n'est pas corrélée au degré de malignité. Cette zone de derme sain entre l'épiderme et l'infiltrat lymphocytaire est appelée grenz zone dans la littérature anglosaxonne.

Dans 3 cas de lymphomes diffus à petites et grandes cellules (cas n° 3, 5, 8), il existait une importante population de petits lymphocytes T réactionnels mêlés à l'infiltrat. Pour les lymphomes nodulaires, les lymphocytes réactionnels étaient situés autour du nodule ou dans le derme superficiel, sauf dans le cas n° 9 où les cellules réactionnelles étaient mêlées aux lymphocytes B tumoraux, ceci était associé cliniquement à une croissance rapide de la tumeur (récidive < 1 mois).

C) RESULTATS IMMUNOHISTOCHIMIQUES.

Les études immunohistochimiques permettaient de déterminer la nature des lymphocytes de l'infiltrat, B ou T. Dans tous les cas, les lymphocytes tumoraux exprimaient les antigènes CD19, CD20 et CD22, antigènes spécifiques des lymphocytes B.

La recherche d'une expression monoclonale d'une chaîne légère d'immunoglobuline était effectuée dans 10 cas. On retrouvait l'expression d'une chaîne légère d'immunoglobuline dans 6 cas avec 4 monotypies de chaîne lambda et 2 monotypies de chaîne kappa.

Les cellules réactionnelles exprimaient des marqueurs T avec un rapport variable CD 4/CD 8. Dans le cas n° 10, on avait une nette prédominance des lymphocytes CD 8+.

Il n'était pas recherché d'expression d'oncoprotéines p53 et bcl2.

Nous n'avions pas fait d'étude de réarrangement des chaînes d'immunoglobuline.

D) TRAITEMENT.

Seulement neuf malades étaient traités soit par radiothérapie seule soit par radiothérapie associée à une chimiothérapie. En effet, un malade (cas n° 1) décédait avant la mise en route d'un traitement. On observait un régression spontanée dans le cas n° 3 sans récidive depuis avril 1992.

Deux malades (cas n° 5 , n° 7) étaient traités par Thalidomide permettant une régression totale ou partielle des lésions.

La radiothérapie exclusive était utilisée pour des lésions uniques (cas n° 2, 8, 9, 10, 11), avec 4 réponses complètes et une réponse partielle pour le cas n° 11 une chimiothérapie par chlorambucil.

L'association radiothérapie et polychimiothérapie selon un protocole CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone) était utilisée en première intention dans un seul cas (n° 4) avec une réponse complète.

Deux patientes, devant des lésions étendues, étaient traitées par association d'étoposide et d'interféron. Dans le cas n° 6, ce protocole était entrepris devant des lésions très étendues du membre inférieur et devant l'impossibilité technique de réaliser une irradiation. Chez l'autre malade (cas n° 2), ce traitement était effectué en deuxième intention devant une récidive sous la forme de multiples lésions. Ce traitement permettait d'obtenir des réponses complètes avec une bonne tolérance clinique et une tolérance hématologique moyenne.

D'autres drogues cytotoxiques étaient utilisées comme le chlorambucil ou le cyclophosphamide en monochimiothérapie, en particulier dans le cas n° 11 où la radiothérapie n'avait donné qu'une réponse partielle.

E) EVOLUTION - PRONOSTIC.

Dix malades sur onze étaient vivants à la fin de l'étude. Le décès du malade
n° 1 n'était pas dû au lymphome cutané mais était d'origine cardiaque. La survie moyenne était de 30,8 mois (14 - 48 mois) en excluant le malade n° 1.

Deux malades, qui après le traitement initial avait une rémission complète, présentaient une rechute. Les rechutes étaient cutanées et il n'existait pas de dissémination extracutanée. Des biopsies cutanées faites lors des récidives montraient un aspect anatomopathologique identique. Dans le cas n° 2, la rechute survenait 6 mois après la fin de la première irradiation. Les récidives suivantes survenaient plutôt après l'irradiation : ces récidives siégeaient toujours en limite du champ d'irradiation. Dans le cas n° 6, la récidive survenait 2 mois après la fin du traitement associant étoposide et interféron. On remarquait que ces récidives survenaient chez deux femmes âgées avec des lésions localisées aux membres inférieurs.

Les résultats des traitements et de l'évolution de ces onze LCBP sont résumés dans le tableau VIII.

TABLEAU VIII : TRAITEMENT ET EVOLUTION

Cas	Age/sexe	Traitement initial	Réponse	Intervalle libre (mois)	Survie (mois)
1	79/M	-	-	-	-
2	83/F	RT*	RC	6	48
3	84/F	-	RC spontanée	-	50
4	46/F	CHOP** + RT*	RC	-	39
5	64/M	Thalidomide	RC	-	38
6	75/F	Vepe + IFN ***	RC	2	34
7	54/M	Thalidomide + chirurgie	RC	-	27
8	76/F	RT*	RC	-	22
9	49/F	RT*	RC	-	20
10	63/F	RT*	RC	-	16
11	83/F	RT*	RP	-	14

* RT : radiothérapie externe
** CHOP : cyclophosphamide, adriamycine, oncovin, prednisone
*** étoposide associé à l'interféron alpha 2a

VI. ANALYSE DE LA LITTERATURE

Les LCBP comprennent un large spectre de prolifération maligne reflétant les différents stades de maturation allant du pré B lymphocyte au lymphocyte B différencié ou au plasmocyte. Les différents sous types morphologiques et fonctionnels décrit pour les lymphomes B ganglionnaires sont trouvés dans la peau.

Ce type de lymphome est sous représenté dans la littérature par rapport aux lymphomes cutanés T. Les LCBP ont comme caractères essentiels leur bonne réponse au traitement local et leur bon pronostic. Avec les études immunohistochimiques et l'analyse de l'ADN, il est maintenant sûr que la restriction monoclonal d'une chaîne légère d'immunoglobuline est un élément diagnostique important (60, 63, 81, 84).

Les différents sous-types de lymphomes cutanés B ne peuvent pas être différenciés sur la base des aspects cliniques des lésions cutanées. C'est pourquoi nous détaillons ces aspects cliniques, et nous différençons les différents types de LCBP par des critères histologiques et histochimiques.

A) ASPECTS CLINIQUES.

Les LCBP atteignent le plus souvent des hommes avec un sexe ratio H/F voisin de 1.6 (16, 63, 67) ce caractère n'est pas retrouvé dans une série de lymphomes à grandes cellules (40, 41). L'âge moyen de survenue se situe entre 55 et 65 ans mais avec des extrêmes très éloignées : 22-88 ans pour Santucci (67) et 16-90 ans pour Joly (39). dans notre série, nous avons une prédominance féminine et un moyenne d'âge un peu plus élevé que dans la littérature.

La présentation clinique est homogène. Il s'agit de plaques de nodules ou de tumeurs de taille, de nombre et d'âge variable. Ces lésions ont une couleur rouge violacé et parfois une surface brillante et mamelonnée (6, 8, 26, 31, 39, 46, 56, 89).

La localisation de ces lésions est variable. Le plus souvent elles sont circonscrites à une aire anatomique : 86 % des cas dans la série de 83 patients de Santucci (67), 84,2 % pour Giannotti (34,35).

Dans l'analyse de 83 observations, Santucci trouve une localisation préférentielle au niveau du dos (44,6 %) et au niveau de la tête (25,3 %) (67). Ces résultats sont retrouvés dans d'autres séries (13,17).

Il est plus rare que les lésions cutanées ou sous cutanées atteignent simultanément plusieurs sites anatomiques non contigus : 15,8 % dans la série de Gianotti (34) et 13,3 % dans la série de Santucci (67).

Dans la 2 série française de lymphomes cutanés autres que le mycosis fongoïde, les résultats cliniques sont identiques avec une localisation préférentielle au tronc et à la tête (39, 41).

La réticulose de Crosti a un aspect clinique particulier sous la forme d'un nodule unique érythémato-violacé sur une plaque érythémateuse, à la surface mamelonnée localisée au niveau du dos (7, 29).

Il existe souvent un retard au diagnostic lorsqu'il existe une lésion unique ; le délai diagnostic peut aller de 1-2 mois jusqu'à 10 ans (54, 56, 67). Lorsqu'il existe plusieurs lésions tumorales ou nodulaires, l'évolution est plus rapide avec un délai diagnostique inférieur à 3 mois chez la plupart des malades (39, 40, 58).

Ces lésions cutanées sont très rarement ulcérées et ne sont pas prurigineuses. Il n'existe jamais de symptômes de type "B" c'est à dire fièvre, sueurs, altération de l'état général.

B) CARACTERES ANATOMOPATHOLOGIQUES.

1) LYMPHOMES CENTRO-FOLLICULAIRES.

Le plus fréquent sous-type de LCBP est dérivé de la prolifération des cellules des centres germinatifs et représente 40 à 45 % des lymphomes cutanés B et 90 % des LCBP (15, 82).

Histologiquement, les LCBP centro-folliculaires correspondent à la prolifération de cellules tumorales ayant les caractères des lymphocytes B normalement trouvés dans les centres germinatifs. Les centres folliculaires réactionnels contiennent deux types de lymphocytes B en plus des macrophages :

- les centroblastes : cellules de moyenne à grande taille avec un noyau vésiculeux et un ou plusieurs nucléoles et à cytoplasme basophile

- les centrocytes : cellules dérivées des centroblastes, de petite taille à noyau irrégulier, sans nucléole et au cytoplasme peu abondant.

L'aspect et la taille des cellules prédominantes définissent deux types principaux : les lymphomes à grandes cellules comportant plus de 50 % de grandes cellules et à l'opposé, les lymphomes à petites cellules clivées comportant plus de 75 % de petites cellules clivées. En fait il existe souvent des types intermédiaires.

Ces aspects correspondent dans la classification de la Formulation Internationale à Usage Clinique aux lymphomes centrocytiques, aux lymphomes centroblasto-centrocytiques à petites cellules, à grandes cellules ou mixte.

Dans la classification de Kiel actualisée, il s'agit des lymphomes centroblasto-centrocytiques et centroblastiques.

L'infiltrat cellulaire est localisé dans le derme moyen et profond avec parfois atteinte de l'hypoderme. L'infiltrat est toujours séparé de l'épiderme par une bande de derme sain appelé grenz zone.

Santucci (67) distingue plusieurs aspects histopathologiques suivant l'âge et la taille des lésions. Il définit différents types de lésions :

- les lésions jeunes : datant de moins de 3 mois,
- les lésions anciennes : datant de plus de 12 mois,
- les lésions d'âge intermédiaire : entre 3 et 12 mois et
- les lésions à croissance rapide , qui ont doublé de volume en moins d'un mois quel que soit leur âge.

Il trouve une corrélation clinico-histologique :

- Pour les lésions jeunes : l'infiltrat est nodulaire ou mixte (nodulaire plus ou moins diffus) généralement limité au derme superficiel et moyen. Il contient un mélange de centroblastes et de centrocytes et quelques lymphocytes T réactionnels en périphérie. Il existe toujours des cellules de taille intermédiaire de type centrocytique ressemblant aux cellules de la zone marginale ou du manteau. Cet aspect évoque le lymphome associé aux muqueuses (MALT B) (35) et le lymphome du manteau (33).

- Pour les lésions anciennes et plus volumineuses : l'infiltrat est diffus ou mixte constitué de cellules néoplasiques de grande taille ressemblant à des centroblastes accompagnés généralement de petits lymphocytes réactionnels et d'un nombre variable de cellules lymphoplasmocytaires et de plasmocytes. Ces aspects ressemblent à ceux observés dans les lymphomes atteignant les muqueuses, en particulier la muqueuse gastrique, les lymphomes MALT B (35).

- Pour les lésions à croissance rapide sous la forme de nodule ou de tumeur : l'infiltrat, constitué de cellules de grande taille, est diffus localisé dans tout le derme avec absence de cellules dendritiques et peu de lymphocytes réactionnels.

- Pour les lésions d'âge intermédiaire, il existe une prédominance de grandes cellules (>50% des cellules de l'infiltrat) et l'infiltrat atteint tout le derme, voir l'hypoderme. Il existe toujours de nombreux lymphocytes réactionnels.

Au total, le lymphome à petites cellules clivées représente le type le plus fréquent lorsque les lésions sont récentes (79 %). Le lymphome à grandes cellules est observé plus souvent lorsque les lésions sont d'âge intermédiaire (54 %) ou anciennes (82 %). Lorsque les lésions sont volumineuses à croissance rapide, la prolifération est quasiment toujours à grandes cellules (96 %) (67).

L'infiltrat de lymphocytes T réactionnels est variable, on le trouve le plus souvent dans les lésions récentes et les lésions à croissance rapide ; ces petits lymphocytes réactionnels peuvent représenter plus de 50 % du total des cellules lymphoïdes, pouvant être responsable de diagnostic erroné de pseudo-lymphome surtout s'il s'agit de lymphomes à petites cellules (40, 41, 42, 90).

Les lymphomes cutanés B à cellules multilobées sont inclus parmi les lymphomes centro-folliculaires. Ils se caractérisent par la présence au sein de l'infiltrat de 30 à 50 % de cellules multilobées c'est à dire des cellules à noyaux volumineux constitués de plusieurs lobes (23, 70, 77, 83).

Les récidives de LCBP ont des aspects histologiques identiques aux lésions primitives.

2) LYMPHOME LYMPHOCYTIQUE

ou lymphome à petits lymphocytes selon la Formulation Internationale à Usage Clinique. Il représente 7 % des lymphomes cutanés. L'infiltrat est constitué de petits lymphocytes à chromatine dense. Il n'y a pas de formation de centres germinaux. Le lymphome lymphocytique cutané primitif est extrêmement rare et l'atteinte cutanée est le plus souvent secondaire.

Les leucémies lymphoïdes chroniques B ont fréquemment des localisations cutanées (20 %) (14). C'est pourquoi ce type de lymphome est inclus parmi les lymphomes B secondairement cutané dans la classification de l'EORTC.

3) LYMPHOMES B PRODUISANT UNE IMMUNOGLOBULINE

Il s'agit du lymphome immunoblastique et de l'immunocytome.

Le lymphome immunoblastique est caractérisé par un infiltrat diffus de tout le derme et parfois de l'hypoderme. Les immunoblastes sont des grandes cellules à cytoplasme basophile, au noyau rond ou légèrement irrégulier, contenant un nucléole central (14).

L'immunocytome cutané primaire est caractérisé par un infiltrat dense nodulaire du derme. L'infiltrat est séparé de l'épiderme par une bande superficielle de derme sain (grenz zone). Il est composé d'un nombre variable de petits lymphocytes, de cellules lymphoplasmocytaires et de plasmocytes typiques. Les plasmocytes ou les cellules lymphoplasmocytaires monotypiques sont habituellement situés en périphérie de l'infiltrat nodulaire, la partie centrale étant occupé par de petits lymphocytes (63, 65). Cet aspect est caractéristique de l'immunocytome cutané primitif. Dans les formes secondaires, l'infiltrat est diffus et les cellules lymphoplasmocytaires sont dispersées dans l'infiltrat.

4) AUTRES TYPES DE LYMPHOME B CUTANE INCLASSABLE.

- Lymphome intravasculaire ou lymphome angiotrope : ce type de lymphome, anciennement appelé "angio-endothéliomatose maligne" est une variété rare de lymphome cutané, caractérisé par une prolifération primitivement intravasculaire, dans le derme et l'hypoderme qui est constituée de grandes cellules mononucléées atypiques, au rapport nucléo-cytoplasmique élevé. Ces cellules expriment le phénotype B (65).

- Plasmocytome cutané primitif : les plasmocytomes primitivement cutanés sont tout à fait rares et représentent 3 à 12 % des plasmocytomes extra-médullaires. Il correspond à une prolifération monomorphe de plasmocytes bien différenciés (28 bis, 84).

B) ASPECTS IMMUNOHISTOCHIMIQUES.

1) LYMPHOME CENTRO-FOLLICULAIRE

Les LCBP sont caractérisés par l'expression monoclonale d'une immunoglobuline ou d'une chaîne légère d'immunoglobuline et par l'expression des antigènes de type B c'est à dire CD 19, CD 20 et CD 22 ou par la perte d'expression d'un des antigènes pan-B. L'expression monotypique d'une chaîne légère d'immunoglobuline n'est pas constante. Ceci est un élément rendant le diagnostic de lymphome B difficile quand elle n'existe pas.

Dans une série de 83 patients, Santucci et coll trouvent une restriction monoclonale de chaîne légère kappa dans 63 % des cas et lambda dans 18 % des cas, donc 19 % des cas n'expriment pas de chaîne légère (67). Dans les principales séries des lymphomes B cutanés rapportées dans la littérature, on note une prédominance de l'expression monoclonale d'une chaîne légère kappa (21,39, 40, 83).

Il existe fréquemment un "bruit de fond" lors du marquage des chaînes légères et il est nécessaire de comparer les images obtenues avec les anticorps anti-lambda et anti-kappa pour déterminer le caractère monotypique (40).

L'étude immunohistochimique doit porter si possible sur des coupes congelées où l'expression des antigènes spécifiques des lymphocytes B (CD 19, CD 20 et CD 22) est plus spécifique.

Sur coupes déparaffinées, les anticorps spécifiques des lymphocytes B sont le MB 2, le DBB 42 et le LN 1 ; le diagnostic de certitude de lymphome B est plus difficile à porter (4, 19, 28).

Comme pour les aspects histopathologiques, dans la série de 83 cas de Santucci et coll (67), il est défini 3 types immunohistochimiques selon l'âge et la taille des lésions :

- Pour les lésions récentes dans le derme réticulaire, l'infiltrat est constitué d'amas nodulaire de lymphocytes B et de cellules dendritiques avec peu de lymphocytes T réactionnels. En dehors de ces ébauches de centres germinatifs, la population de lymphocytes T est plus importante, ces lymphocytes T expriment l'antigène CD 25. Les lymphocytes B tumoraux expriment une chaîne légère d'Ig dans 90 % des cas.

- Pour les lésions d'âge intermédiaire et les lésions peu volumineuses, les cellules dendritiques CD 1a + et les lymphocytes T réactionnels sont mêlés à la prolifération de lymphocytes B sans compartiment distinct. Il existe quelques cellules B éparses exprimant CD 71 et Ki-67. On a une expression monoclonale d'une Ig dans 61 % des cas.

- Pour les lésions tumorales anciennes: les lymphocytes B de grande taille représentent la plus grande majorité des cellules de l'infiltrat et n'expriment pas de chaîne légère d'Ig dans 57 % des cas. La majorité des lymphocytes B expriment les antigènes CD 71 et Ki 67. Les cellules dendritiques et les lymphocytes T sont rares et épars.

La population réactionnelle de lymphocytes T exprime le plus souvent l'antigène CD 4 que l'antigène CD 8 avec un rapport CD 4/CD 8 de 1.1 à 1.3 (67).

Cette population lymphoïde réactionnelle peut représenter plus de 50 % de la population lymphoïde totale (21). Sur 38 cas de lymphomes B cutanés rapportés par Charlotte et coll (21), 12 cas ont une population réactionnelle plus importante que la population lymphoïde tumorale.

De plus, les lymphocytes B tumoraux n'expriment pas les antigènes CD 5 et CD 10 comme dans les lymphomes B ganglionnaires (44, 64, 67). Cette absence d'expression de CD5 et CD10 est en faveur d'une pathogénie différente, et certains auteurs pensent que ces cellules néoplasiques dérivent des cellules de la zone marginale et ne sont pas d'origine centro-folliculaire (67, 69, 70).

Plusieurs études ont documenté la présence d'altération du gène p53 et/ou l'expression de p53 dans des lymphomes agressifs et de haute malignité. Le gène p53 est un oncogène suppresseur récessif localisé sur le bras court du chromosome 17 (17p13). Dans une série de 12 cas de LCBP, Beylot-Barry et coll (9) montrent une hyperexpression de p53 dans 5 des 6 lymphomes de haute malignité (3 lymphomes centroblastiques, 2 immunoblastiques associés au VIH) et l'absence d'expression de p53 dans les lymphomes B cutanés de faible malignité. Cette hyperexpression est corrélée au risque d'extension extracutanée du lymphome.

Il n'existe pas d'étude de biologie moléculaire sur la corrélation entre l'hyperexpression de p53 et l'altération du gène de p53 dans les lymphomes cutanés. Cette expression de p53 plus fréquente dans les lymphomes cutanés associés à une infection à VIH ou au virus d'Epstein-Bar (EBV) fait évoquer une interaction entre le virus et l'oncoprotéine p53 (9).

2) AUTRES LYMPHOMES B CUTANES PRIMITIFS

- Immunocytome : il existe une expression monoclonale d'une immunoglobuline intracytoplasmique des cellules lymphoplasmocytaires ou plasmocytaires. Ces cellules monoclonales sont CD20- et CD22-. Au centre de l'infiltrat nodulaire, on trouve des lymphocytes T réactionnels et un nombre variable de lymphocytes B polyclonaux CD20+ et CD22+ (63).

- Lymphome intravasculaire : les cellules tumorales intravasculaire expriment une immunoglobuline monoclonale de type Ig M et les antigènes CD20 et CD22. Il existe de rares cas de lymphome intravasculaire de phénotype T (65).

- Plasmocytome cutané primitif : les plasmocytes expriment un seul type de chaîne légère intracytoplasmique. Il n'existe pas de différence avec les plasmocytomes cutanés secondaires (28 bis).

D) BIOLOGIE MOLECULAIRE

La démonstration d'une expression monotypique d'une chaîne légère d'immunoglobuline est considérée comme un indicateur de malignité et permettrait de différencier les infiltrats lymphoïdes bénins des lymphomes B (60).

De récentes études ont démontré que l'analyse du réarrangement des gènes d'immunoglobuline par Southern blot ou par PCR permet de détecter une population clonale de cellules B (3).

L'immunoglobuline a une composition génique particulière, les différentes parties V, D et J des protéines constitutives de l'immunoglobuline (chaînes lourdes et chaînes légères) sont codées par des régions éloignées les unes des autres du même gène. Le gène en cause doit alors subir un "réarrangement" (un rapprochement) au hasard avec délétion chromosomique quand le lymphocyte immature "choisit" de former telle ou telle chaîne entre les diverses versions de V, D et J disponibles. Ce fonctionnement génique implique que tous les lymphocytes souches auront des réarrangements différents et que si les lymphocytes d'un infiltrat ont le même réarrangement sur une chaîne donnée, il sont obligatoirement issus du même lymphocyte souche et l'infiltrat est monoclonal.

Par des techniques de biologie moléculaire on peut détecter cette population clonale. La sensibilité de ces techniques est variable : le Southern blot permet de détecter un clone représentant 5 % de l'infiltrat, la PCR un clone représentant 0,1 à 1 % de l'infiltrat.

Un réarrangement des gènes de l'immunoglobuline est constamment retrouvé en cas de lymphome B cutané secondaire ; en revanche il est inconstant dans les lymphomes B cutanés primitifs. Dans la série de Rijlaarsdam et coll (63), ce réarrangement n'est trouvé que dans 2/3 des cas. Dans la série d'Alaibac et coll (2), 9 cas sur 20 n'ont pas de réarrangement de gènes d'immunoglobuline.

Il existe plusieurs explications à cette absence de réarrangement :

- le matériel utilisé pour l'analyse de l'ADN n'est pas représentatif.

- du fait du nombre important de lymphocytes T réactionnels (81), le nombre de cellules clonales de l'échantillon est insuffisant.

- la délétion ou la mutation du gène d'immunoglobuline peut être associée à l'absence d'expression d'immmunoglobuline de surface.

Mais monoclonalité ne signifie pas malignité et il a été rapporté plusieurs observations de réarrangement de gènes d'immunoglobuline dans des pseudolymphomes B (37, 62, 92).

Plusieurs études n'ont pas détectées dans les lymphomes cutanés B primitifs de translocation interchromosomiale 14, 18 [t (14, 18)], alors que la t (14, 18) apparaît dans 10 à 40 % des lymphomes ganglionnaires non hodgkiniens de haute malignité (24, 80, 91).

Cerroni (20) a détecté par PCR une t (14, 18) dans un cas (7.1 %) sur 14 lymphomes cutanés primitifs contre 37.5 % des cas de lymphomes cutanés secondaires.

Cette t (14, 18) est parfois corrélée à l'expression de l'oncoprotéine bcl 2. La surexpression de bcl 2 est trouvé dans 5 cas (11.9 %) sur 42 lymphomes cutanés B primitifs. Elle n'est pas corrélée à un type particulier de lymphome B, de faible ou de haute malignité (1, 20).

E) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

Le diagnostic différentiel des lymphomes cutanés secondaires ou primitifs est le pseudolymphome ou l'hyperplasie cutanée lymphoïde bénigne. La distinction entre une hyperplasie lymphoïde bénigne et un lymphome malin peut être difficile si elle est basée seulement sur des aspects cliniques et histologiques. Avec l'apport de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire, on essaie d'apporter des éléments permettant d'étayer le diagnostic de lymphome malin.

1) CLINIQUE.

Classiquement, le pseudolymphome cutané se présente sous la forme d'une lésion nodulaire unique localisée préférentiellement au tronc, à la tête (12, 27).

En fait, Rijlaarsdam comparant une série de lymphomes cutanés et d'hyperplasies lymphoïdes cutanées bénignes ne trouve pas de différence sur les aspects cliniques, l'âge moyen des patients et la localisation des lésions. Un infiltrat bénin peut se présenter sous la forme de multiples lésions papulo-nodulaires ou de plaques érythémato-papuleuses (61). Les lésions sont le plus souvent circonscrites à une région anatomique. Un seul élément n'est pas observé au niveau des lésions bénignes, c'est la couronne érythémateuse autour de la tumeur habituellement observée dans le lymphome de Crosti.

En fait, aucun élément clinique, même lorsqu'il est inhabituel comme la régression spontanée, ne permet de trancher entre un pseudolymphome et un lymphome malin.

2) ANATOMOPATHOLOGIE.

Les critères histologiques différenciant un lymphome malin cutané d'un infiltrat bénin dérivent de la classique étude d'Evans et coll (27). Deux éléments sont essentiels : l'aspect architectural et la composition de l'infiltrat.

- aspect architectural : l'infiltrat est nodulaire sans épidermotropisme, localisé dans le derme superficiel. Il apparaît souvent des follicules typiques séparés de l'épiderme par une bande de lymphocytes (10, 12, 27). Mais Pimpinelli et coll trouvent des follicules lymphoïdes typiques chez 10% des patients avec un LCBP (57).

- composition de l'infiltrat : l'infiltrat est polymorphe constitué de petits lymphocytes, de plasmocytes, de macrophages contenant des corps polychromes (débris nucléaires donnant un aspect en ciel étoilé), d'histiocytes et d'éosinophiles (27, 45, 49, 67). Les parois des vaisseaux sont épaissis par des cellules endothéliales turgescentes. Il n'y a pas d'atteinte des follicules pileux ni des annexes. L'épiderme est généralement hyperplasique, acanthosique, parfois papillomateux.

En fait ces critères classiques ont été pris en défaut par une étude récente de Rijlaarsdam (60, 61) qui a comparé deux groupes : un avec des hyperplasies lymphoïdes bénignes et un avec des lymphomes cutanés B. Il n'a pas trouvé de critère histologique certain permettant de différencier un infiltrat bénin d'un lymphome cutané. Dans 5 cas sur 22 pseudolymphomes, l'infiltrat est diffus monomorphe, aspect semblable à celui observé dans un lymphome cutané.

L'index apoptotique, défini par le pourcentage de corps apoptotique parmi les cellules lymphoïdes dénombrées dans le champ du microscope, serait un bon indice histologique de différenciation entre une hyperplasie lymphoïde cutanée diffuse (non folliculaire) et un LCBP diffus. Cet index serait plus élevé dans ce dernier. A l'inverse, dans les formes folliculaires, les index mitotique et apoptotique sont plus importants dans les centres germinatifs réactionnels que dans les lymphomes (50).

3) IMMUNOHISTOCHIMIE.

La présence de cellules B polytypiques est considérée comme caractéristique des hyperplasies lymphoïdes bénignes. L'infiltrat est composé de cellules exprimant les deux types de chaîne légère d'immunoglobuline.

Il existe de plus une importante population lymphoïde réactionnelle de type T avec un rapport variable CD 4/CD 8 (49, 55). La prévalence de lymphocytes T CD8 + peut être en faveur d' une hyperplasie lymphoïde bénigne (67, 76). Les cellules B dans le cas d'une prolifération bénigne expriment peu l'antigène Ki 67. La prolifération cellulaire B ébauche des centres germinatifs avec 10 à 20 % des cellules exprimant l'antigène Ki 67 (43, 49).

L'expression de CD 5 n'existe pas dans les zones d'amas de cellules B et est restreinte aux lymphocytes T.

4) BIOLOGIE MOLECULAIRE.

Il n'existe pas d'expression de l'oncogène bcl 2 associée à une translocation 14 ; 18 (1, 20). L'étude par Southern blot ou par amplification génique in vitro (PCR) permet d'affirmer la présence d'un composant monoclonal B au sein de l'infiltrat. Mais comme nous l'avons déjà souligné monoclonalité n'est pas synonyme de malignité. En effet des réarrangements monoclonaux d'immunoglobuline ont été rapporté dans plusieurs cas d'hyperplasie lymphoïde bénigne présentant en immunohistochimie une prolifération lymphoïde polyclonale (36, 61, 62, 92).

Wood et coll (92), avec un suivi sur le long terme, ont montré que un des patients sur cinq où une population monoclonale avait été identifiée, a évolué vers un lymphome cutané 11 ans après le diagnostic d'hyperplasie lymphoïde.

La signification clinique de ces observations de réarrangement clonal de gène d'immunoglobuline dans des infiltrats lymphoïdes histologiquement bénins et en immunohistochimie polyclonaux et l'utilité clinique des analyses génotypiques continuent à être débattues (53). Les études longitudinales sur une longue période doivent être réalisées pour voir quelle proportion d'infiltrat bénin évolue vers un lymphome cutané.

Nous rapportons dans le tableau IX les caractères différentiels entre un lymphome cutané B et un pseudolymphome

TABLEAU IX : CRITERES DE DIFFERENCIATION ENTRE UN LYMPHOME CUTANE B ET UN PSEUDO LYMPHOME CUTANE B

	LYMPHOME CUTANE B	PSEUDOLYMPHOME CUTANE B
LESIONS	Souvent multiples, plaques, nodules, tumeurs multilobulées	Souvent unique, nodules, petites tumeurs
HISTOLOGIE	Infiltrat nodulaire ou diffus du derme moyen ou inférieur, monophome avec rares macrophages et éosinophiles	Infiltrat polymporphe avec macrophage et éosinophiles
PHENOTYPE	Antigènes pan - B présents ou déficience d'un ou plusieurs Ag Expression monotypique d'une chaîne légère d'Ig	Antigènes pan - B présents, nombreux lymphocytes T CD4+ et CD 8 + Expression polytypique des cellules du centre germinatif
GENOTYPE	Réarrangement des chaînes légères d'Ig	Absence habituelle de réarrangement

5) ETIOLOGIES.

Les pseudolymphomes B sont dus à de nombreux stimuli et le plus fréquemment observé est le lymphocytome cutané borrélien.

- Lymphocytome cutané borrélien (= lymphadenosis benigna cutis de Bäfverstedt) : cliniquement, il se caractérise par des nodules fermes de couleur rouge ou brun localisés à la face et au cou. La tumeur est unique le plus souvent (2/3 des cas). Histologiquement il s'agit d'un pseudolymphome B folliculaire. La sérologie de Lyme (Borrelia Burgdoferi) est d'interprétation difficile. Un titre élevé ne doit pas exclure le diagnostic de lymphome cutané. Une récente publication rapporte 4 cas de lymphome B cutané avec une infection chronique à Borrelia burgdorferi (30). La mise en évidence du spirochète par PCR dans les lésions est difficile.

- Traumatismes, injection d'antigènes (désensibilisation, vaccination), acupuncture, tatouages, cicatrices de zona, médicaments (5, 61, 64, 71) sont les autres étiologies de pseudolymphome cutané B.

- Infiltrat lymphocytique bénin de Jessner-Kanof : histologiquement, l'infiltrat est dense périvasculaire et périannexiel pouvant atteindre les follicules pileux. Ce type d'infiltrat est retrouvé dans les lésions récentes de lymphome cutané B mais l'immunohistochimie distingue assez facilement ces deux entités. L'infiltrat de Jessner-Kanof est composé de lymphocytes T CD 4 + en grande majorité et les lymphocytes B sont rares. Si l'infiltrat B est important, il est polyclonal (67, 78).

F) CONCEPTIONS ACTUELLES SUR LES LCBP

Récemment, certains auteurs dont les chefs de file sont Slater et Giannotti tendent à rapprocher les LCBP de type centro-folliculaire des lymphomes issus du "tissu lymphoïde associé aux muqueuses " (MALT) (35, 68, 69, 70).Il existe plusieurs caractéristiques semblables entre les LCBP et les lymphomes gastriques en particulier :

- la faible tendance à la dissémination ganglionnaire ou viscérale
- le bon pronostic
- des images histologiques comparables : présence de lésions lymphoépithéliales et de lymphocytes B de type centrocytique ou centrocyte-like ; les lésions lymphoépithéliales ne sont pas toujours présentes comme dans les lymphomes gastriques (48, 69).
- des caractères immunohistochimiques communs : absence d'expression des antigènes CD 5 et CD 10
- des caryotypes communs : absence de t (14, 18) et de réarrangement du gène bcl 2.

Slater (69) propose une séquence physiopathologique des LCBP comparable à celle décrite pour les lymphomes du MALT. Pour le lymphome gastrique, la séquence physiopathologique suivante est décrite : infection à helicobacter pylori, gastrite folliculaire puis lymphome. Il propose l'hypothèse physiopathologique suivante : stimulation antigènique (par exemple infection à Borrelia burgdoferi), acquisition d'éléments B lymphoïdes cutanés (SALT acquis), hyperplasie lymphoïde cutanée puis lymphome cutané.

Cet auteur propose à partir de ce schéma trois sous-types histologiques de lymphome suivant l'origine des lymphocytes B :

- cellules d'origine de la zone marginale : lymphome à cellules marginales (type MALT)
- cellules provenant du manteau : lymphome du manteau
- cellules centro-folliculaires : lymphome centro-folliculaire

Mais, d'autres auteurs ne sont pas d'accord avec la distinction de ces sous-types de LCBP, en particulier le groupe de travail hollandais sur les lymphomes cutanés considère que 90 % des LCBP sont d'origine centro-folliculaire (88). De plus il n'a a été rapporté que des atteintes cutanées secondaires des lymphomes du manteau (33). Dans ce contexte, il est difficile d'envisager une pathogénie claire de ces lymphomes, mais il n'en demeure pas moins qu'ils se distinguent des lymphomes ganglionnaires de même type histologique et des atteintes cutanées secondaires des lymphomes ganglionnaires.

G) TRAITEMENT

Le choix du traitement des lymphomes B cutanés primitifs est fonction du nombre de lésions cutanées, du grade de malignité et du stade de la maladie.

Selon la classification de Ann Arbor, les lymphomes cutanés B sont classés en :

- Stade I E : atteinte cutanée isolée
- Stade II : atteinte cutanée avec atteinte ganglionnaire du même côté du diaphragme

- Stade III : atteinte cutanée avec atteinte ganglionnaire pas du même côté du diaphragme

- Stade IV : atteinte cutanée avec atteinte viscérale.

Mais Burg et coll (13) proposent une autre classification clinique des lymphomes cutanés B, en effet un lymphome classé stade IV avec une atteinte cutanée primitive a un meilleur pronostic qu'un lymphome de même stade avec une atteinte cutanée secondaire. Cette classification est une combinaison de la classification de Ann Arbor et de la classification TNM :

- Stade I : atteinte cutanée isolée

IA : lésion cutanée unique

IB : lésions cutanées multiples limitées à une aire de drainage lymphatique

IC : lésions cutanées multiples disséminées

ID : lésion (s) sous-cutanée (s)

- Stade II : atteinte cutanée avec atteinte ganglionnaire

IIA : lésion cutanée unique ou multiple limitée à un territoire de drainage lymphatique avec atteinte ganglionnaire du même côté du diaphragme

IIB : lésions cutanées disséminées avec atteinte ganglionnaire du même côté du diaphragme

IIC : lésions sous-cutanées avec atteinte ganglionnaire du même côté du diaphragme

- Stade III : lésions cutanées avec atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme

- Stade IV : lésions cutanées avec atteinte viscérale

Différentes thérapeutiques sont utilisées : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie. Ces différents traitements peuvent être combinés entre eux.

1) CHIRURGIE.

Elle s'adresse aux lésions uniques sans atteinte extracutanée. Santucci et coll (67) ont traité 9 LCBP sur 83 par chirurgie seule avec 6 réponses complètes et une seule rechute à 6 mois, mais nous ne savons pas quel était le type de lymphome traité. Ce résultat favorable de la chirurgie n'est pas retrouvé dans d'autres études comprenant un plus petit nombre de malades. Sur 46 malades avec une tumeur unique rapportés par Joly et coll (41), 8 sont traités par chirurgie seule avec une réponse complète mais avec 5 rechutes. Dans d'autres études, il existe constamment une rechute après la chirurgie (7, 83).

En fait, le traitement chirurgical n'est pas codifié, il n'a pas été défini de marges d'exérèse et on ne sait pas si les résultats sont différents en fonction du degré de malignité et de la localisation de la lésion.

Une radiothérapie peut compléter l'exérèse chirurgicale, cette association permet d'obtenir des réponses complètes mais le taux de récidives n'est pas abaissé (57, 67).

On peut réaliser l'exérèse d'un reliquat tumoral restant après l'irradiation d'une volumineuse lésion, mais ce geste est rarement nécessaire car les lymphomes cutanés B sont très radiosensibles.

2) LA RADIOTHERAPIE.

La radiothérapie est le traitement de choix, de première intention, des LCBP sans atteinte extracutanée. Elle est indiquée pour des lésions cutanées uniques ou multiples localisées à une aire anatomique (56 bis, 67, 93).

Dans la série de 83 LCBP rapportée par Santucci et coll (67), tous les malades (44) traités par radiothérapie ont une réponse complète, mais 29 % ont une récidive survenant de 5 mois à 3 ans après la fin de l'irradiation. Willemze et coll (83) étudient 19 lymphomes B centro-folliculaires ; 12 sont irradiés avec 10 réponses complètes sans récidive avec un recul de 73 mois à 5 mois, les 2 autres malades ont une réponse complète mais une récidive survient respectivement en 6 et 12 mois. Dans ces 2 cas, les lésions étaient situées aux membres inférieurs chez des sujets âgés (83 et 84 ans).

Pimpinelli et coll observent un taux de récidive plus important dans une série de 11 lymphomes B centro-folliculaires traités initialement par radiothérapie. 6 malades sur 11 ont une récidive survenant de 6 à 23 mois après la fin de l'irradiation (intervalle libre moyen de 15.5 mois) (57). Une des récidives est associée à une atteinte ganglionnaire, les autres cas ont des récidives strictement cutanées, localisées à côté de la zone irradiée. Ces récidives sont traitées par une nouvelle radiothérapie ou par une chimiothérapie avec une réponse complète.

Dans la série de 54 lymphomes cutanés primitifs à grandes et moyennes cellules de Joly et coll, bien qu'elle mêle des lymphomes B et T, on individualise 45 LCBP et 25 malades sont traités par radiothérapie seule avec 44 % de récidives avec un intervalle libre moyen de 26.9 mois. Sur ces 46 lymphomes, on note une forte proportion (32) de lymphomes centroblastiques (haut grade de malignité), mais on ne sait pas quels types histologiques sont traités par radiothérapie (39, 41).

Dans une série de 31 lymphomes cutanés B stade IE traités par radiothérapie seule, Piccino et coll (56 bis) obtiennent une rémission complète dans tous les cas. Le taux de récidives est de 67.8 % avec un intervalle libre moyen de 6 mois et ces récidives sont strictement cutanées et situées en périphérie de la zone irradiée dans 81 % des cas.

Notre étude montre 2 cas avec des récidives multiples en périphérie du territoire irradiée, il s'agit de lymphomes mixte ou à grandes cellules localisées aux membres inférieurs chez des sujets âgés.

Au total, la radiothérapie permet d'obtenir des rémissions complètes mais le taux de récidive est supérieur à 50 %. Ce taux de récidive est très variable suivant les séries, ces récidives sont le plus souvent strictement cutanées. Cette diversité des résultats a plusieurs explications :

- le taux de récidives est fonction du type histologique. Elles sont plus fréquentes pour les lymphomes mixtes ou à grandes cellules que pour les lymphomes à petites cellules.

- dans toutes les séries, il n'est pas recherché de corrélation entre le type histologique et le taux de récidive sauf Joly et coll (40) qui montrent un taux de récidive de 64 % pour les lymphomes à grandes cellules contre 16 % pour les lymphomes à petites cellules mais il n'est pas fait de distinction entre les lymphomes B et T.

- les récidives sont plus fréquentes pour les lésions situées aux membres inférieurs (40, 83). Pour les lésions situées dans le dos, on a des résultats contradictoires avec un taux de récidive de 40 % pour Santucci (67) et de 75 % pour Berti (7).

Les récidives sont traitées soit par une nouvelle irradiation pour les lésions situées dans une aire anatomique, soit par une chimiothérapie si les lésions sont disséminées ou si elles apparaissent dans un territoire déjà irradié ou si ce territoire est difficile à irradier.

En conclusion, on peut proposer comme traitement de première intention la radiothérapie quelle soit conventionnelle ou par électrons pour les lésions cutanées localisées à une aire anatomique comme le suggère l'étude de Manganoni et coll (47), le protocole thérapeutique est le suivant :

- Utilisation de champs larges.

- Energie délivrée de 2 grays par jour avec une dose totale de 40 grays.

- Durée du traitement : 4 semaines.

3) LA CHIMIOTHERAPIE.

Ce traitement s'adresse aux lymphomes cutanés B stade IE avec des lésions cutanés multiples disséminées et aux lymphomes B stade IV.

Il s'agit soit d'une monochimiothérapie, soit de polychimiothérapie.

a) La monochimiothérapie

Elle utilise des agents alkylants c'est à dire le chlorambucil ou le cyclophosphamide associé à une corticothérapie générale. Elle s'adresse aux lymphomes de bas grade de malignité ou de malignité intermédiaire et est indiquée chez des sujets âgés au terrain fragilisé.

Dans la série de 52 lymphomes cutanés en dehors du mycosis fongoïde rapportée par Joly et coll, 7 sont traités par monochimiothérapie (cyclophosphamide ou chlorambucil). Trois ont une réponse complète sans récidive avec une durée moyenne de suivi de 46,7 mois et 4 ont une rémission partielle. Ces 7 lymphomes étaient en stade IV et les 4 lymphomes en rémission partielle étaient de malignité intermédiaire (39).

Récemment, Rijlaarsdam et coll (62 bis) rapportent des résultats favorables avec l'utilisation de l'étoposide en monothérapie dans les lymphomes cutanés à grandes cellules. L'étoposide est utilisé soit en première intention soit pour les récidives après radiothérapie, la tolérance hématologique est moyenne nécessitant une réduction des doses et le nombre de patients traités est faible.

Des études complémentaires sont nécessaires avec un plus grand nombre de patients et en distinguant les lymphomes cutanés B et T. Il semble que ce soit une alternative intéressante pour les sujets âgés, mais il est nécessaire d'effectuer une étude comparative avec les agents alkylants.

b) La polychimiothérapie.

Les protocoles utilisés dans les lymphomes B cutanés primitifs dérivent des protocoles utilisés dans les lymphomes ganglionnaires :

- CHOP : le plus classique comprenant cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone.
- Variantes du CHOP : CHOP + bléomycine, COP sans anthracyclines.
- MACOP-B : méthotrexate, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, bléomycine et prednisone.
- VEPA : vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine, prednisone associée ou non à la bléomycine ou au méthotrexate.
- ACVB : doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisolone.

Le protocole le plus utilisé est le CHOP +/- associé à la bléomycine. Ces protocoles sont rarement utilisés de première intention pour les lymphomes cutanés B primitifs stade IE, 6 % des cas pour Santucci (67).

Dans une étude japonaise comparant les lymphomes B cutanés japonais et la série de Santucci de 83 lymphomes, on remarque que la chimiothérapie est beaucoup plus utilisée au Japon (51 %) mais le nombre de lymphomes de malignité intermédiaire et de haut grade de malignité est plus nombreux (65%) (75).

Les résultats sont favorables avec en moyenne 75 % de réponses complètes, si on considère seulement les lymphomes cutanés B stade IE, les résultats sont meilleurs allant de 90 à 100 % de réponses complètes (39, 41, 52, 67, 83).

En fait la chimiothérapie est le plus souvent associée à la radiothérapie. Elle complète la radiothérapie pour les lymphomes de haut grade de malignité. Pour les lésions cutanées disséminées, elle peut encadrer une radiothérapie en plusieurs champs. Il n'existe pas de protocole thérapeutique bien défini.

4) IMMUNOTHERAPIE.

L'utilisation de l'interféron alpha 2a recombinant est bien documentée pour les lymphomes cutanés T, en particulier le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary.

Il n'existe pas de séries de LCBP traités par interféron. Dans la série de 83 lymphomes cutanés B primitifs de Santucci (67), seulement 2 malades sont traités par interféron seul avec une rémission complète sans récidive pour un des deux cas.

Dans notre étude de 11 cas, 2 malades sont traités par association d'étoposide et d'interféron. Les résultats sont favorables avec obtention d'une réponse complète ; mais les deux malades ont présenté une récidive respectivement 2 mois et 6 mois après la fin du traitement.

La tolérance clinique a été excellente avec des doses faibles d'interféron mais la tolérance hématologique moyenne.

La place de l'immunothérapie est à définir dans la stratégie thérapeutique des lymphomes cutanés B et elle semble réservée aux récidives des lymphomes de haut grade de malignité.

5) INDICATIONS THERAPEUTIQUES.

On peut proposer le schéma thérapeutique suivant pour les LCBP stade IE :

- lésions localisées de bas grade de malignité : radiothérapie seule selon un champ large avec une dose totale de 40 à 45 grays.
- lésions localisées de haut grade de malignité : radiothérapie associée à une chimiothérapie dont le protocole est à discuter suivant l'âge et le terrain du patient.
- lésions disséminées : chimiothérapie initiale associée à une radiothérapie en plusieurs champs et chimiothérapie de verrouillage.

Pour les lymphomes B cutanés stade IV, une chimiothérapie générale s'impose.

H) PRONOSTIC.

Le pronostic des lymphomes cutanés B primitifs reste très controversé et les résultats sont variables suivant les auteurs : il apparaît comme bon pour les séries récentes (7, 39, 57, 67, 83) et plus mauvais pour d'autres (40, 41). Sur 133 LCBP, seul 4 décès sont rapportés (7, 67, 83).

En fait le pronostic est variable suivant les séries du fait de l'hétérogénéité des lymphomes B rapportés ; en effet certaines études mêlent des lymphomes B cutanés stade IE et stade IV (39, 40, 41, 74) et d'autres ne s'intéressant qu'aux LCBP (57, 67, 83).

Les LCBP se caractérisent par la rareté des dissémination extracutanées. Dans la série de Santucci et coll (67), sur 65 lymphomes avec une durée moyenne de suivi de 36 mois (6 à 100 mois), 2 seulement ont présenté une atteinte extracutanée, dont un est décédé de sa maladie. Dans cette série 3 autres malades sont décédés d'une cause non liée à leur maladie.

Les principaux facteurs pronostiques qui apparaissent le plus souvent sont (79) :

- le type histologique
- la taille de la lésion
- le siège de la lésion

1) LE TYPE HISTOLOGIQUE

Les lymphomes de bas grade de malignité à petites cellules ont un très bon pronostic avec dans toutes les séries un taux de survie de 100 % à 5 ans. Le pronostic des lymphomes B cutanés à grandes cellules est de 85 % de survie à cinq ans pour Joly et coll sans différence significative entre les lymphomes centroblasto-centrocytiques (de malignité intermédiaire) et les lymphomes centroblastiques (de haut grade de malignité) (39, 41). Santucci et Willemze ne trouvent pas de différence de pronostic entre les sous-types histologiques de LCBP (67, 82).

2) LA MASSE TUMORALE

La masse tumorale en elle-même n'est pas un facteur pronostique essentiel, c'est le caractère localisé ou disséminé des lésions qui apparaît comme le facteur pronostique le plus important. Les malades avec une lésion unique ou localisée à une aire anatomique ont un pronostic plus favorable, le taux de survie à 5 ans pour des lésions localisées est de 85 % contre 45 % si les lésions sont disséminées (41, 51, 59, 67).

3) LE SIEGE DES LESIONS

Ce facteur pronostique ressort de la série de Willemze et coll (83). Les LCBP localisés au tronc et à la tête ont un meilleur pronostic que ceux localisés aux membres inférieurs.

Dans cette série de 19 LCBP, 3 femmes âgées sur quatre avec des lésions aux membres inférieurs sont décédées mais un seul décès est imputable au lymphome. Santucci et coll (67) ne trouve pas de corrélation entre le pronostic et les modalités thérapeutiques, le site des lésions ou l'âge des malades.

Dans notre série, les récidives sont survenues chez 2 femmes âgées avec des lésions aux membres inférieurs.

En conclusion, le pronostic des LCBP est excellent avec rarement de manifestations extra-cutanées. Mais il existe un potentiel important de récidive pour les lymphomes de malignité intermédiaire et de haut grade de malignité. Il est rapporté de rares cas de mycosis fongoïde succédant à un lymphome non Hodgkinien B qu'il soit cutanée pure ou ganglionnaire (18, 25). C'est pourquoi, tous ces éléments font qu'il est nécessaire de définir un schéma de surveillance clinique et paraclinique pour dépister les récidives cutanées et les éventuelles atteintes extra-cutanées, ou un autre type de lymphome. Dans la littérature, il n'apparaît pas de surveillance claire.

VII CONCLUSION

Les LCBP représentent un groupe homogène de part leurs aspects cliniques et d'autre part par leur bon pronostic bien qu'il existe différents sous-types histologiques.

Le pronostic relativement bon et la faible tendance à la dissémination viscérale et ganglionnaire de ces lymphomes a incité plusieurs auteurs à les différencier des lymphomes B ganglionnaires et à les rapprocher des lymphomes issus du "tissu lymphoïde associé aux muqueuses" (MALT).

Le diagnostic différentiel avec les pseudolymphomes est parfois difficile et nécessite l'utilisation de techniques de biologie moléculaire qui ne résout pas tous les problèmes.

Slater (69) a proposé l'hypothèse d'une séquence lésionnelle : stimulation antigénique, acquisition d'éléments B lymphoïde cutanés ("acquired B skin associated lymphoid tissue" ou SALT acquis), hyperplasie lymphoïde cutanée puis LCBP.

Le traitement repose sur la radiothérapie soit exclusive pour les formes localisées, soit associée à une chimiothérapie pour les formes diffuses. Les lymphomes à grandes cellules localisés aux membres inférieurs ont un potentiel de récidive plus important et nécessite une combinaison de radiothérapie et de chimiothérapie. Mais ces formes atteignent le plus souvent des sujet âgés qui tolèrent moins bien une polychimiothérapie type CHOP. En première intention, une radiothérapie seule suffit-elle ? ou faut-il l'associer à une monochimiothérapie ? Une étude randomisée semble nécessaire pour définir un protocole thérapeutique.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1 - Aisenberg AC, Wilkes BM, Jacobson JO. The bcl-2 gene is rearranged in many diffuse B-cell lymphomas. Blood 1988 ; 71 : 969 - 72.

2 - Alaibac M, Paradiso A, De Lena M, Mori M, Santucci M, Pimpinelli N. Detection of clonality in cutaneous B-cell lymphomas by polymerase chain reaction gene amplification. Eur J Dermatol 1995 ; 8 : 741 - 2.

3 - Arnold A, Cosman J, Bakhshi. Immunoglobulin gene rearrangements as unique clonal markers in human lymphoid neoplasms. N Engl J Med 1983 ; 309 : 1593 - 9.

4 - Beljaards RC, Meijer CJLM, Scheffer E, Van der Valk P, Willemze R. Differential diagnosis of cutaneous large cell lymphomas using monoclonal antibodies reactive in paraffin-embedded skin biopsy specimens. Am J Dermatopath 1991 ; 13 : 342 - 9.

5 - Bernstein H, Schupach J, Ackerman A. Cutaneous pseudolymphoma resulting from antigen injections. Arch Dermatol 1974 ; 110 : 756 - 7.

6 - Berroggain F, Vergier B, De Mascarel A. Lymphomes cutanés : étude rétrospective de 91 cas (1983 - 1992), diagnostic, facteurs pronostiques. Nouv Dermatol 1994 ; 131 : 9.

7 - Berti E, Alessi E, Caputo R, Gianotti R, Delia D, Vezzoni P. Reticulohistiocytoma of the dorsum. J Am Acad Dermatol 1988 ; 19 : 259 - 72.

8 - Berti E, Randi P, Gitto R, Caputo R. Primary cutaneous B-cell lymphomas. J Invest Dermatol 1991 ; 96 : 1017.

9 - Beylot-Barry M, Vergier B, De Mascarel A, Beylot C, Merlio JP. p53 oncoprotein expression in cutaneous lymphoproliferations. Arch Dermatol 1995 ; 131 : 1019-24.

10 - Brodell RT, Santa Cruz DJ. Cutaneous pseudo-lymphomas. Dermatol Clin 1985 ; 3 : 689.

11 - Burg G, Braun - Falco O, Hoffmann - Fezer G, Rodt H, Schmoeckel C. Patterns of cutaneous lymphomas. Dermatologica 1978 ; 157 : 282 - 91.

12 - Burg G, Kerl H, Schmoeckel C. Differenciation between malignant B-cell lymphomas and pseudolymphomas of the skin. J Dermatol Surg Oncol 1984 ; 10 : 271 - 5.

13 - Burg G, Kerl H, Przybilla B, Braun-Falco O. Some statistical data, diagnosis and staging of cutaneous B-cell lymphomas. J Dermatol Surg Oncol 1984 ; 10 : 256 - 62.

14 - Burg G, Kaudewitz P, Klepzig K, Przybilla B, Braun - Falco O. Cutaneous B-cell lymphoma. Dermatol Clin 1985 ; 3 : 689 - 704.

15 - Burg G, Dummer R, Kerl H. Classification of cutaneous lymphomas. Dermatol Clin 1994 ; 12 : 213 - 7.

16 - Burg G, Schmid MH, Küng E, Dommann S, Dummer R. Semimalignant ("pseudolymphomatous") cutaneous B-cell lymphomas. Dermatol Clin 1994 ; 12 : 399 - 407.

17 - Burke JS, Hoppe RT, Cibull ML, Dorfman RF. Cutaneous malignant lymphoma. A pathologic study of 50 cases with clinical analysis of 37. Cancer 1981 ; 47 : 300 - 10.

18 - Castanet J, Lacour JP, Taillan B, Perrin C, Fuzibet JG, Ortonne JP. Mycosis fongoïde survenant au cours d'un lymphome B. Ann Dermatol Venereol 1992 ; 119 : 205 - 8.

19 - Cerroni L, Smolle J, Soyer HP, Martinez-Aparicio A, Kerl H. Immunophenotyping of cutaneous lymphoïd infiltrates in frozen and paraffin-embedded tissue sections : a comparative study. J Am Acad Dermatol 1990 ; 22 : 405 - 13.

20 - Cerroni L, Volkenandt M, Rieger E, Soyer HP, Kerl H. Bcl-2 protein expression and correlation with the interchromosomal 14 ; 18 translocation in cutaneous lymphomas and pseudolymphomas. J Invest Dermatol 1994 ; 102 : 231 - 5.

21 - Charlotte F, Wechsler J, Joly P, Bagot M, Lessana - Leibowitch M, Gaulard P, Zafrani ES. Non epidermotropic cutaneous lymphomas. A histopathological and immunohistological study of 52 cases. Arch Pathol Lab Med 1994 ; 118 : 56 - 63.

22 - Chimenti S, Calveri S. Isolated B-cell lymphomas of the skin. J Dermatol Surg Oncol 1984 ; 10 : 271 - 5.

23 - De la Torre C, Rodriguez T, Cruces MJ, Alvarez A, Yebra MT. A Cutaneous multilobated B-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 1993 ; 29 : 359 - 62.

24 - Delia D, Borello MG, Berti E, Pierrotti MA, Biassoni D, Gianotti R, Alessi A, Pizetti MG, Caputo R, Della Porta G. Clonal immunoglobulin gene rearrangements and normal T-cell receptor, bcl-2, and c myc genes in primary cutaneous B-cell lymphomas. Cancer Res 1989 ; 49 : 901 - 5.

25 - Dereure O, Basset - Seguin N, Guilhou JJ. Mycosis fongoïde succédant à un lymphome non-hodgkinien cutané B. Ann Dermatol Venereol 1993 ; 120 : 625 - 7.

26 - Esche BA, Fitzpatrick PJ. Cutaneous malignant lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986 ; 12 : 2111 - 5.

27 - Evans HL, Winkelman RK, Banks PM. Differential diagnosis of malignant and benign cutaneous lymphoïd infiltrates. Cancer 1979 ; 44 : 699 - 717.

28 - Faure P, Chittal S, Gorgult B, Caverivière P, Brousset P, Viraben R, Mazerolles C, Delsol G. Immunohistochemical profile of cutaneous B-cell lymphoma on cryostat and paraffin sections. Am J Dermatopathol 1990 ; 12 : 122 - 33.

28 bis - Fayol J, Bernard P, Bordessoule D, Vire O, Malinvaud G, Bonnetblanc JM. Localisations cutanées spécifiques au cours du myelome multiple et de la macroglobulinémie de Waldenström. Ann Dermatol Venereol 1985 ; 112 : 509 - 16.

29 - Gamby T, Chandon JP, Dor JF, Dor AM, Lebreuil G, Mongin M, Privat Y. La réticulose de Crosti. A propos de 3 cas dont un avec étude ultrastructurale. Ann Dermatol Venereol 1978 ; 105 : 821 - 30.

30 - Garbe C, Stein H, Dienemann D, Orfanos C. Borrelia burgdoferi associated cutaneous B cell lymphoma : clinical and immunohistologic characterization of four cases. J Am Acad Dermatol 1991 : 24 ; 584 - 90.

31 - Garcia CF, Weiss LM. Warnke RA, Wood GS. Cutaneous follicular lymphoma. Am J Surg Pathol 1986 ; 10 : 454 - 63.

32 - Garvin AJ. The histopathologic classification of cutaneous lymphomas. Dermatol Clin 1985 ; 3 : 587 - 91.

33 - Geerts ML, Busschots AM. Mantle-cell lymphomas of the skin. Dermatol Clin 1994 ; 12 : 409 - 15.

34 - Gianotti R, Montaputo C. Morphometric study of primary cutaneous germinal center cell lymphomas. Cancer 1992 : 70 ; 1905 - 10.

35 - Gianotti R, Santucci M. Skin-associated lymphoid tissue (SALT) related B-cell lymphoma (primary cutaneous B-cell lymphoma). Arch Dermatol 1993 ; 129 : 353 - 5.

36 - Hammer E, Sangueza O, Swanjindar P, White CR, Braziel RM. Immunophenotypic and genotypic analysis in cutaneous lymphoïd hyperplasias. J Am Acad Dermatol 1993 ; 28 : 426 - 33.

37 -Hanno R, Mitchel A, Nelson M. Cutaneous B-cell lymphoma. Diagnostic use of monoclonal antibodies. J Am Acad Dermatol 1985 ; 13 : 373 - 7.

38 - Harris NL, Jaffe ES, Stein H. A revised European - American classification of lymphoïd neoplasms a proposals from the international Lymphoma Study Group. Blood 1994 ; 84 : 1361 - 92.

39 - Joly P, Charlotte F, Leibowitch M, Haioun C, Wechsler J, Dreyfus F, Escande JP, Revuz J, Reyes F, Varet B, Bagot M. Cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides : follow - up study of 52 patients. J Clin Oncol 1991 ; 9 : 1994 - 2001.

40 - Joly P, Charlotte F, Leibowitch M, Haioun C, Wechsler J, Dreyfus F, Escande JP, Revuz J, Bagot M. Lymphomes primitivement cutanés en dehors du mycosis fongoïde. Ann Dermatol Venereol 1992 ; 119 : 457 - 62.

41 - Joly P, Vasseur E, Esteve E, Leibowitch M, Tilly H, Vaillant L, Wechsler J, Thomine E, Muret A, Dreyfus F, Colombat Ph, Laurent Ph, Bagot M. Primary cutaneous medium and large cell lymphomas other than mycosis fungoides. An immunohistological and follow-up study on 54 cases. Br J Dermatol 1995 ; 132 : 506 - 12.

42 - Kerl H, Burg G. Histomorphology and cytomorphology of cutaneous B-cell lymphomas. J Dermatol Surg Oncol 1984 ; 10 : 266 - 70.

43 - Knowles M, Halper JP, Jakobiec FA. The immunologic characterization of 40 extranodal lymphoïd infiltrates : usefulness in distinguishing between benign pseudolymphoma and malignant lymphoma. Cancer 1982 ; 49 : 2321 - 35.

44 - Kurtin PJ, Dicaudon DJ, Habermann TM. Primary cutaneous large cell lymphomas. Morphologic, immunophenotypic and clinical features of 20 cases. Am J Surg Pathol 1994 ; 18 : 1183 - 91.

45 - Mac Donald DM. Histopathological differenciation of benign and malignant cutaneous lymphocytic infiltrates. Br J Dermatol 1982 ; 107 : 715 - 08.

46 -Mac Nutt NS, Balin AK, Placek E. B-cell lymphoma. J Dermatol Surg Oncol 1989 ; 15 : 716 - 20.

47 - Manganoni AM, Morrica B, Pasolini G, Calzavara G, Braga D, Facchetti F, Gavazoni R. Proposal of a therapeutic protocol in Crosti's lymphoma. Ital Dermatol Venereol 1989 ; 124 : 21 - 3.

48 - Mayou SC, Cotter FE, Norton AJ, Davies CL, Munro DD. A cutaneous B-cell lymphoma of novel immunophenotype. Br J Dermatol 1991 ; 125 : 373 - 6.

49 - Medeiros LJ, Picker LJ, Abel EA, Hu CH, Hoppe RT, Warnke RA, Wood GS. Cutaneous lymphoïd hyperplasia. Immunologic characteristics and assessment of criteria recently proposed as diagnostic of malignant lymphoma. J Am Acad Dermatol 1989 ; 21 : 929 - 42.

50 - Miracco C, Spira D, Santopietro R, Sforza V, Leoncini L, Pacenti L, De Santi MM, Lio R, Luzi P, Tosi P, Kraft R, Cottier H. Apoptic index : discriminant feature for the differenciation of cutaneous diffuse malignant follicular center cell lymphomas from lymphoïd hyperplasia. J Invest Dermatol 1993 ; 100 : 699 - 704.

51 - Nagatani T, Migazawa M, Matsuzuki T, Hayakawa H, Iemoto G, Kim ST, Baba N, Miyamoto H, Nakajima H, Katakura H. Cutaneous B-cell lymphoma : a clinical, pathological and immunohistochimical study. Clin Exp Dermatol 1993 ; 18 : 530 - 6.

52 - Nagatani T, Miyazawa M, Matsuzaki T, Huyakawa H, Iemoto G, Kim ST, Baba N, Suziyama A, Aihara M, Miyamoto H, Nakajima H, Katakura H. A case of cutaneous B-cell lymphoma treated successfully with MACOP-B. J Dermatol 1993 ; 20 : 40 -4.

53 - Owen RA, Norton AJ. Cutaneous pseudolymphoma and primary B-cell lymphoma of skin : two disorders or a pathological continuum. J Pathol 1991 ; 163 : 169.

54 - Payne R, Thomas RHM, Black MM. Crosti's indolent lymphoma and persistent superficial dermatitis. Clin Exp Dermatol 1986 ; 9 : 303 - 8.

55 - Payne CM, Grogan TM, Lynch PJ. An ultrastructural morphometric and immunohistochemical analysis of cutaneous lymphomas and benign lymphocytic infiltrates of skin. Arch Dermatol 1986 ; 122 : 1139 - 54.

56 - Patterson JW. Lymphomas. Dermatol Clin 1992 ; 10 : 235 - 51.

56 bis - Piccino R, Caccialanza M, Berti E, Baldini L. Radiotherapy of cutaneous B cell lymphomas : our experience in 31 cases. Int Radiat Oncol Biol Phys 1993 ; 27 : 385 - 9.

57 - Pimpinelli N, Santucci M, Bosi A, Moretti S, Vallecchi V, Messori A, Gianotti B. Primary cutaneous follicular centre-cell lymphoma : a lymphoproliferative disease with favourable prognosis. Clin Exp Dermatol 1989 ; 14 : 12 - 9.

58 - Pimpinelli N, Santucci M, Bosi A, Carli P, Paglierani M, Moretti S, Giannotti B. Primary cutaneous follicular centre cell lymphoma : clinical and histological aspects. Curr Prob Dermatol 1990 ; 19 : 203 - 20.

59 - Ralfkiaer E, Saati TA, Booq J, Delsol G, Gutter KC, Mason DY. Immunocytochemical characterisation of cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides. J Clin Pathol 1986 ; 39 : 553 - 63.

60 - Rijlaarsdam JU, Meijer CJLM, Willemze R. Differentiation between lymphadenosis benigna cutis and primary cutaneous follicular center cell lymphomas. A comparative clinicopathologic study of 57 patients. Cancer 1990 ; 65 : 2301 - 6.

61 - Rijlaaarsdam JU, Meijer CJLM, Willemze R. Lymphadenosis benigna cutis versus primary cutaneous B-cell lymphomas of follicular center cell origin. Curr Prob Dermatol 1990 ; 19 : 189 - 95.

62 - Rijlaarsdam JU, Bakels V, Van Oostveen JW, Gordijn RJL, Geerts ML, Meijer CJLM, Willemze R. Demonstration of clonal immunoglobulin gene rearrangements in cutaneous B-cell lymphomas and pseudo B-cell lymphomas : differential diagnostic and pathogenetic aspects. J Invest Dermatol 1992 ; 99 : 749 - 54.

62 bis - Rijlaarsdam JU, Huijgens PC, Beljaards RC, Bakels V, Willemze R. Oral etoposide in the treatment of cutaneous large-cell lymphomas. A preliminary report of four cases. Br J Dermatol 1992 ; 127 : 524 - 8.

63 - Rijlaarsdam JU, Van der Putte SCJ, Berti E. Cutaneous immunocytomas. A clinicopathologic study of 26 cases. Histopathology 1993 ; 23 : 117 - 25.

64 - Rijlaarsdam JU, Willemze R. Diagnostic et classification des pseudo-lymphomes cutanés. Ann Dermatol Venereol 1993 ; 120 : 100 - 6.

65 - Rijlaarsdam JU, Willemze R. Primary cutaneous B-cell lymphomas. Leukemia Lymphoma 1994 ; 14 : 213-8.

66 - Rosenberg SA, Berard CW, Brown BW. National Cancer Institute sponsored study of classification of non Hodgkin's lymphomas : summary and description of a working formulation for clinical usage. Cancer 1982 ; 49 : 2112 - 35.

67 - Santucci M, Pimpinelli N, Arganini L. Primary cutaneous B-cell lymphoma : a unique type of low grade lymphomas : clinicopathologic and immunologic study of 83 cases. Cancer 1991 ; 67 : 2311 - 26.

68 - Slater DN. Cutaneous lymphoproliferative disorders : an assessment of recent investigative techniques. Br J Dermatol 1991 ; 124 : 309 - 23.

69 - Slater DN. MALT and SALT : the clue to cutaneous B-cell lymphoproliferative disease. Br J Dermatol 1994 ; 131 : 557 - 61.

70 - Slater DN. Cutaneous B-cell lymphoproliferative disease : a centenary celebration classification. J Pathol 1994 ; 172 : 301 - 5.

71 - Smolle J, Torne R, Soyer HP, Kerl H. Immunohistochemical classification of cutaneous pseudolymphomas : delineation of distinct patterns. J Cutan Pathol 1990 ; 17 : 149.

72 - Spier CM, Grogan TM, Lippman SM, Slymen DJ, Rybski JA, Miller TP. The aberrancy of immunophenotype and immunoglobulin status as indicators of prognosis in B-cell diffuse large cell lymphoma. Am J Pathol 1988 ; 133 : 118 - 26.

73 - Stansfield AG, Diebold J, Kapanci Y, Kelenyi G, Lennert K, Mioduzewska O, Noel H, Rilke F, Sundstrom L, Van Unnik JAM, Wright DH. Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet 1988 ; i : 292 - 3.

74 - Sterry W, Kruger GRF, Steigleder GK. Skin involvement of malignant B-cell lymphomas. J Dermatol Surg Oncol 1984 ; 10 : 276 - 7.

75 - Tanaka M, Ichinohasama R, Iwasaki M, Sato M, Tagani H. Primary cutaneous B-cell lymphomas in Japan. J Am Acad Dermatol 1994 ; 31 : 54 - 60.

76 - Torne R, Roura M, Umbert P. Generalized cutaneous B-cell pseudolymphoma : report of a case studied by immunohistochemistry. Am J Dermatopathol 1989 ; 11 : 544 - 8.

77 - Vaillant L, De Muret A, Monegier du Sorbier C. A primary cutaneous multilobed B-cell lymphoma. Clin Exp Dermatol 1992 ; 17 : 270 - 2.

78 - Van Hale HM, Winkelmann RK. Nodular lymphoid disease of the head and neck : lymphocytoma cutis, benign lymphocytic infiltrate of Jessner and their distinction from malignant lymphoma. J Am Acad Dermatol 1985 ; 12 : 455 - 61.

79 - Watsky K, Longley BJ, Dvoretzky I. Primary cutaneous B-cell lymphoma. Diagnosis, treatment and prognosis. J Dermatol Surg Oncol 1992 ; 18 : 951 - 4.

80 - Weiss LM, Warnke RA, Sklar J, Cleary ML. Molecular analysis of the t (14 : 18) chromosomal translocation in malignant lymphomas. N Engl J Med 1987 ; 317 : 1185 - 9.

81 - Willemze R, De Graaff - Reitsma CB, Van Vloten WA, Meijer CJLM. The cell population of cutaneous B-cell lymphomas. Br J Dermatol 1983 ; 108 : 395 - 409.

82 - Willemze R, Meijer CJLM, Scheffer E, Kluin PM, Van Vloten WA, Toonstra J, Van der Putte SCJ. Diffuse large cell lymphomas of follicular center cell origin presenting in the skin. Am J Pathol 1987 ; 126 : 325 - 33.

83 - Willemze R, Meijer CJLM, Sentis HJ, Scheffer E, Van Vloten WA, Tounstra J, Van der Putte SCJ. Primary cutaneous large cell lymphomas of follicular center cell origin. J Am Acad Dermatol 1987 ; 16 : 518 - 26.

84 - Willemze R. Primary cutaneous large cell lymphomas of B-cell type. In : Rook A, Wilkinson DK, Ebling FJG et al. (eds). Textbook of Dermatology, 5 th ed. Boston : Blackwell Scientific. 1992 : 368 - 73.

85 - Willemze R, Beljaards RC, Meijer CJLM. Classification of primary cutaneous T-cell lymphomas. Histopathology 1994 ; 24 : 405 - 15.

86 - Willemze R, Beljaards RC, Meijer CJLM. Classification of primary cutaneous lymphomas. Dermatologica 1994 ; 189 (suppl 2) : 8 - 15.

87 - Willemze R. New concepts in the classification of cutaneous lymphomas. Arch Dermatol 1995 ; 131 : 1077 - 80.

88 - Willemze R, Rijlaarsdam JU, Meijer CJLM. Are most primary cutaneous B-cell lymphomas marginal cell lymphomas ? Br J Dermatol 1995 ; 133 : 950 - 4.

89 - Winkel CS, Grant - Kels JM. Cutaneous B-cell lymphoma : an unusual presentation. Arch Dermatol 1987 ; 133 : 1362 - 7.

90 - Winkelmann RK, Dabski K. Large cell lymphocytoma : follow-up, immunopathology studies and comparison to cutaneous follicular and Crosti's lymphoma. Arch Dermatol Res 1987 ; 279 : 581 - 7.

91 - Wood GS, Burke JS, Horning S, Doggert RS, Levy R, Warnke RA. The immunologic and clinicopathologic heterogeneity of cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides. Blood 1983 ; 62 : 464 - 72.

92 - Wood GS, Ngan BY, Tung R, Hoffman TE, Abel EA, Hoppe RT, Warnke RA, Cleary ML, Sklar J. Clonal rearrangement of immunoglobulin genes and progression to B-cell lymphoma in cutaneous lymphoïd hyperplasia. Am J Pathol 1984 ; 135 : 13 - 9.

93 - Zemtsov A, Camisa C. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphoma with local radiotherapy. Cutis 1990 ; 45 : 435 - 8.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION p. 10
II. CLASSIFICATION DES LYMPHOMES CUTANES p. 12
A) FORMULATION INTERNATIONALE A USAGE CLINIQUE p. 13
B) CLASSIFICATION DE KIEL ACTUALISEE p. 15
C) CLASSIFICATION DE L'EORTC p. 15
D) CLASSIFICATION DES LYMPHOMES PRIMITIFS p. 15
CUTANES ADAPTEE DE WILLEMZE p. 15
E) PERSPECTIVES p. 16
III. MATERIELS ET METHODES p. 20
A) BILAN D'EXTENSION p. 21
B) ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE p. 21
C) ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE p. 21
IV. OBSERVATIONS p. 24
A) OBSERVATION N°1 p. 24
1) Clinique p. 24
2) Anatomopathologie p. 25
3) Immunohistochimie p. 25
4) Evolution p. 25
B) OBSERVATION N°2 p. 26
1) Clinique p. 26
2) Anatomopathologie p. 26
3) Immunohistochimie p. 27
4) Traitement p. 27
5) Evolution p. 27

C) OBSERVATION N°3 p. 28
1) Clinique p. 29
2) Anatomopathologie p. 29
3) Immunohistochimie p. 29
4) Traitement - Evolution p. 30
D) OBSERVATION N°4 p. 30
1) Clinique p. 31
2) Anatomopathologie p. 31
3) Immunohistochimie p. 31
4) Traitement - Evolution p. 32
D) OBSERVATION N°5 p. 32
1) Clinique p. 33
2) Anatomopathologie p. 33
3) Immunohistochimie p. 34
4) Traitement - Evolution p. 34
D) OBSERVATION N°6 p. 34
1) Clinique p. 34
2) Anatomopathologie p. 35
3) Immunohistochimie p. 35
4) Traitement - Evolution p. 36
D) OBSERVATION N°7 p. 36
1) Clinique p. 37
2) Anatomopathologie p. 37
3) Immunohistochimie p. 37
4) Traitement - Evolution p. 38
D) OBSERVATION N°8 p. 38
1) Clinique p. 38
2) Anatomopathologie p. 39

3) Immunohistochimie p. 39
4) Traitement - Evolution p. 40
D) OBSERVATION N°9 p. 40
1) Clinique p. 40
2) Anatomopathologie p. 41
3) Immunohistochimie p. 41
4) Traitement - Evolution p. 41
D) OBSERVATION N°10 p. 42
1) Clinique p. 42
2) Anatomopathologie p. 42
3) Immunohistochimie p. 43
4) Traitement - Evolution p. 43
D) OBSERVATION N°11 p. 43
1) Clinique p. 44
2) Anatomopathologie p. 44
3) Immunohistochimie p. 44
4) Traitement - Evolution p. 45
V. ANALYSE DES OBSERVATIONS p. 46
A) RESULTATS CLINIQUES p. 46
B) RESULTAS ANATOMOPATHOLOGIQUES p. 48
C) RESULTATS IMMUNOHISTOCHIMIQUES p. 49
D) TRAITEMENT p. 50
E) EVOLUTION - PRONOSTIC p. 51
VI. ANALYSE DE LA LITTERATURE p. 53
A) ASPECTS CLINIQUES p. 54
B) CARACTERES ANATOMOPATHOLOGIQUES p. 55
1) Lymphome centro-folliculaire p. 55
2) Lymphome lymphocytique p. 59

3) Lymphomes B produisant une immunoglobuline p. 59
4) Autres types de lymphomes cutanés B inclassables p. 60
C) CARACTERES IMMUNOHISTOCHIMIQUES p. 60
1) Lymphome centro-folliculaire p. 60
2) Autres LCBP p. 63
D) BIOLOGIE MOLECULAIRE p. 64
E) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL p. 66
1) Clinique p. 66
2) Anatomopathologie p. 67
3) Immunohistochimie p. 69
4) Biologie moléculaire p. 69
5) Etiologies p. 72
F) CONCEPTIONS ACTUELLES p. 73
G) TRAITEMENT p. 74
1) Chirurgie p. 76
2) Radiothérapie p. 77
3) Chimiothérapie p. 80
a) Monochimiothérapie p. 80
b) Polychimiothérapie p. 81
4) Immunothérapie p. 82
5)Indications thérapeutiques p. 83
H) PRONOSTIC p. 84
1) Le type histologique p. 85
2) La masse tumorale p. 85
3) Le siège des lésions p. 86
VII. CONCLUSION p. 87
VIII. BIBLIOGRAPHIE p. 88

TABLE DES MATIERES DES TABLEAUX

TABLEAU I p. 14
TABLEAU II p. 17
TABLEAU III p. 18
TABLEAU IV p. 19
TABLEAU V p. 22
TABLEAU VI p. 22
TABLEAU VII p. 47
TABLEAU VIII p. 52
TABLEAU IX p. 71

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 73

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Nous rapportons onze observations de lymphomes cutanés B primitifs. Ils se présentent sous la forme de tumeur unique ou de tumeurs multiples localisées à une aire anatomique quelque soit le type histologique. Le pronostic est bon avec un seul décès non lié au lymphome.

L'analyse de la littérature montre que les LCBP ont un bon pronostic, mais le taux de récidive est important pour les formes à grandes cellules. Le diagnostic différentiel se pose avec les hyperplasies lymphoïdes bénignes. Les techniques d'immunomarquage et de biologie moléculaire permettent d'affirmer le caractère malin de l'infiltrat. Le traitement repose sur la radiothérapie seule pour les formes localisées et sur une combinaison radio-chimiothérapie pour les formes disséminées.

MOTS CLES :

- Lymphome cutané
- Lymphome cutané B primitif
- Pseudolymphome
- Radiothérapie
- Chimiothérapie