

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

N° 101

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de DERMATO-VENEREOLOGIE)

par

Anne-Sophie FROT

Née le 29/02/1980 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 08/01/2008

**INTERET DE LA BIOPSIE OSTEOMEDULLAIRE
SYSTEMATIQUE DANS LES LYMPHOMES CUTANES B PRIMITIFS :
ETUDE RETROSPECTIVE SUR 62 PATIENTS.**

Présidente : Madame le Professeur DRENO

Directrice de thèse : Madame le Professeur DRENO

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION.....	8
II. CLASSIFICATION DES LYMPHOMES CUTANÉS B.....	9
II-A : Rappel sur le lymphocyte B.....	9
II-B : Historique.....	11
II-C : Classification actuelle(WHO-EORTC).....	15
1- Lymphome cutané B centro-folliculaire.....	15
◦clinique.....	16
◦pronostic.....	17
◦histologie.....	17
◦étude immunophénotypique.....	20
◦étude génotypique.....	21
◦traitement.....	21
2- Lymphome cutané B diffus à grandes cellules, de type jambe.....	21
◦clinique.....	21
◦pronostic.....	22
◦histologie.....	23
◦étude immunophénotypique.....	25
◦étude génotypique.....	25
◦traitement.....	25
3- Lymphome cutané B des zones marginales.....	25
◦clinique.....	26
◦pronostic.....	27
◦histologie.....	27
◦étude immunophénotypique.....	28
◦étude génotypique.....	29
◦traitement.....	29
4- Autres lymphomes cutanés B à grandes cellules.....	30
5- Lymphomes intra-vasculaires.....	30
III. PRISE EN CHARGE D'UN LYMPHOME CUTANÉ B.....	31

III-A : Bilan initial d'un lymphome cutané B.....	31
III-B : Grandes lignes thérapeutiques.....	32
IV. ETUDE RETROSPECTIVE.....	34
IV-A-Matériels et méthodes.....	34
IV-B-Objectifs de l'étude.....	35
IV-C-Résultats.....	37
I-objectif principal : pourcentage de BOM positive.....	37
II-analyse des différents critères.....	38
1-répartition histologiques des 62 lymphomes.....	38
2-âge.....	38
âge et sous-type histologique.....	39
âge et sexe.....	39
3-sexe.....	40
sexe et sous-type histologique.....	40
4- lésions cutanées.....	40
nombre de lésions cutanées en fonction du sous-type histologique.....	41
siège des lésions et sous-types histologiques.....	42
5-atteinte ganglionnaire initiale.....	43
6-atteinte viscérale initiale.....	43
7-analyse biologique.....	44
taux de lymphocytes du sang circulant et sous-type histologique.....	44
analyse du phénotype des lymphocytes B du sang circulant et sous-type histologique.....	45
8-analyse des lymphocytes cutanés tumoraux.....	46
phénotype des lymphocytes B cutanés tumoraux et sous-type histologique.....	46
réarrangement de gène B.....	49
réarrangement de gène T.....	49
9-évolution.....	49
durée de suivi.....	49
nombre de décès.....	50
nombre de rechute.....	53

rechute et sous-type histologique.....	53
durée de suivi sans rechute.....	53
survie sans rechute et sous-type histologique.....	54
siège de la rechute.....	56
siège de la rechute et sous-type histologique.....	57
survie en fonction du nombre de lésions.....	57

V. INTERPRETATION DES RESULTATS.....59

1-étude de la fréquence d'une atteinte médullaire initiale.....	59
2- Répartition des sexes entre les sous-types histologiques.....	61.
3- Age et sous-type histologique.....	62
4- étude des différents sous-types histologiques.....	63
5- résultat du scanner.....	64
6-phénotype des lymphocytes B de biopsie cutanée.....	65
7-réarrangement de gène B et T dans la peau.....	66
8- taux de lymphocytes du sang circulant et sous-types histologiques.....	66
9-nombre de lésions cutanées et localisation.....	67
10-rechute, survie.....	68
11-Survie globale, décès.....	70
12-étude détaillée des 8 cas de lymphome systémique.....	71

VI. DISCUSSION.....75

VII. CONCLUSION.....75

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....77

I- INTRODUCTION

Les lymphomes cutanés primitifs sont un groupe de maladies rares, pour lesquelles il existe peu de données épidémiologiques. L'incidence de ces lymphomes cutanés primitifs serait de l'ordre de 10 cas par an et par million d'habitants environ.

Les lymphomes cutanés correspondent à une prolifération le plus souvent clonale de lymphocytes dans la peau. Ils sont dits primitifs lorsqu'ils sont uniquement localisés au niveau cutané sans atteinte systémique (ganglionnaire ni médullaire).

Les lymphomes cutanés B primitifs présentent des caractéristiques cliniques, pronostiques et thérapeutiques différentes des lymphomes systémiques.

L'originalité de ces lymphomes cutanés primitifs a donc justifié la création de leur propre classification WHO/EORTC [1]. On y distingue les lymphomes cutanés T primitifs, les plus fréquents (représentant environ 2/3 des lymphomes primitivement cutanés) [2,3] ; des lymphomes cutanés B primitifs.

Ces lymphomes cutanés B ont été subdivisés en différents sous-types selon des critères histologiques qui seront détaillés ultérieurement.

Dans la suite de notre thèse, nous nous focaliserons plus particulièrement sur les lymphomes cutanés B primitifs.

Nous avons réalisé une étude rétrospective incluant soixante-deux patients, pour lesquels le lymphome cutané B a été révélé par des lésions cutanées. Pour affirmer sa nature primitive, un bilan d'extension doit être réalisé ; comprenant à ce jour une biopsie ostéomédullaire. Notre objectif a été alors de déterminer si le maintien de la BOM se justifiait et donc de voir quel était le pourcentage de lymphomes B systémiques (BOM positive) qui était révélé par une atteinte cutanée.

II - CLASSIFICATION DES DIFFÉRENTS TYPES DE LYMPHOMES CUTANÉS B [1]

II-A : Rappel sur le lymphocyte B

Les lymphocytes comprennent trois grandes familles fonctionnelles pouvant être reconnues par des antigènes membranaires différents : les lymphocytes B (de « Bone marrow »), les lymphocytes T (de « thymus ») et les lymphocytes NK.

Les lymphocytes B effectuent donc leur différenciation dans la moelle osseuse. Les plasmocytes correspondant à l'étape finale de la maturation de la lignée B et synthétisent les immunoglobulines.

Le lymphocyte B assure ainsi plusieurs fonctions; d'une part la synthèse et la sécrétion des anticorps, d'autre part la présentation de certains antigènes aux lymphocytes T et la modulation de la réponse immunitaire.

Le lymphocyte B exprime à sa surface plusieurs marqueurs : CD19, CD20, CD21 +/- CD23 et CD25.

Commentaire sur Bcl2

Bcl2 est une protéine antiapoptotique. Sa sur-expression est associée à un mauvais pronostic dans les lymphomes à grandes cellules B non cutanés et cutanés.[4,5,6]

Bcl2 est exprimée par la majorité des lymphocytes B normaux non centro-folliculaires, dans les lymphomes folliculaires systémiques. Son marquage est cytoplasmique.

Son expression est considérée comme positive si sa proportion est supérieure à 50%.

Commentaire sur Bcl-6

Bcl-6 est un marqueur des lymphocytes B des centres germinatifs. Il est exprimé dans la majorité des lymphomes cutanés à grandes cellules des jambes et dans les lymphomes cutanés centro-folliculaires.[7]. Son expression n'aurait pas d'impact sur le pronostic.

Commentaire sur MUM-1/IRF4

Il s'agit d'un facteur de transcription jouant un rôle majeur dans la différenciation lymphocytaire. Dans un tissu lymphoïde normal, il est exprimé surtout par les plasmocytes et certains lymphocytes B des centres germinatifs.

Dans les lymphomes cutanés, il est exprimé dans les lymphomes à grandes cellules des jambes, et en général négatif dans les lymphomes centro-folliculaires.

Commentaire sur CD19, CD20 et CD22 [8]

CD19 est exprimé sur l'ensemble des cellules de la lignée B à l'exception des plasmocytes. Il fait partie d'un complexe multimoléculaire impliqué dans l'activation des lymphocytes B. Il est associé à CD21 (autre marqueur des lymphocytes B).

CD20 serait un canal ionique. Cet antigène est exprimé par la majorité des lymphocytes B matures normaux, et absent des plasmocytes.

CD22 est impliqué dans les interactions B-T. Un autre marqueur caractéristique des cellules B est le CD79.

Dans le ganglion, les lymphocytes B sont présents dans le follicule primaire, en l'absence de stimulation antigénique. Sous l'influence d'une stimulation antigénique, un follicule lymphoïde secondaire se forme avec un centre germinatif et une couronne appelée manteau folliculaire. Les lymphocytes B vont ainsi migrer du manteau folliculaire vers le centre germinatif, pour se transformer en centroblaste et centrocyte, puis se différencier en lymphocytes B mémoires et plasmocytes, dans un territoire situé en périphérie du manteau, appelé zone marginale.

Les lymphomes B périphériques peuvent ainsi dériver :

- de cellules B matures n'ayant pas traversé le centre germinatif, cellule B dite naïve ; il s'agit principalement de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome à cellules du manteau.
- de cellules centrofolliculaires comme le lymphome folliculaire, une majorité de lymphomes à grandes cellules B, le lymphome de Burkitt
- de cellules de la zone marginale comme les lymphomes de la zone marginale de type MALT et une partie des lymphomes diffus à grandes cellules B.

La prolifération de lymphocytes B dans la peau correspond à une situation pathologique.

Les raisons pour lesquelles les lymphocytes B migrent dans la peau et prolifèrent dans certains cas ne sont pas connues de façon claire. Des facteurs infectieux, immunologiques et génétiques sont mis en avant. Des cas de lymphomes cutanés B, notamment de lymphomes des zones marginales, après infection par *Borrelia Burgdorferi* ont été décrits.[9,10]. Des guérisons après un traitement antibiotique adapté sont rapportées [10]. Ainsi, certains agents infectieux joueraient le rôle de stimulus antigénique favorisant le transfert et la prolifération à la peau de lymphocytes B.

Cette prolifération étant non épithéliotrope, peut avoir une origine primitivement cutanée ou bien peut résulter d'une localisation cutanée secondaire d'un lymphome ganglionnaire.

La difficulté diagnostique tient au fait que, parfois, des localisations cutanées secondaires sont symptomatiques avant que l'on ne découvre des adénopathies profondes.

Par convention, on ne parle de lymphome cutané primitif que lorsque le bilan d'extension est négatif au moment du diagnostic de lymphome et le reste durant les six mois suivants. Dans le cas contraire, on parle de lymphome cutanéoganglionnaire d'emblée si le lymphome cutané apparaît en même temps que le lymphome ganglionnaire ; ou de lymphome cutané secondaire si le lymphome cutané survient après le lymphome ganglionnaire.

Le pronostic des lymphomes cutanés primitifs étant souvent bien meilleur que celui des lymphomes systémiques, il est important d'en faire la distinction ; afin d'éviter des traitements agressifs inutiles.[11,12]

II-B : Historique [13,14]

Les lymphomes cutanés B correspondent à une entité récente.

Ainsi, au début des années 1970, les seuls types de lymphomes bien définis étaient le mycosis fongoïde (MF), le syndrome de Sézary et la papulose lymphomatoïde. Les autres lymphomes cutanés qui ne correspondaient pas aux entités précédentes étaient considérés comme des manifestations de lymphome systémiques et traitées comme tels.

En 1975, Edelson introduit le terme de lymphome cutané T. Puis, à la fin des années 1970, avec l'utilisation d'anticorps monoclonaux permettant de distinguer les lymphocytes T et B dans les biopsies cutanées, apparaît la distinction de lymphomes cutanés B et T.

Epidémiologie

Les lymphomes cutanés sont rares, leur incidence est estimée à 10 nouveaux cas par an et par million d'habitants.

Les lymphomes cutanés B représentent environ 25% des lymphomes cutanés.[15,11,3]

Ainsi, une étude réalisée aux Pays-Bas, sur une revue de 626 patients présentant un lymphome cutané primitif de 1986 à 1994, retrouvait 18,8% de lymphomes cutanés B [11]. Une autre étude, française, unicentrique de 203 patients de 1997 à 2003, retrouvait un résultat similaire de 24,1% [3].

Une étude américaine[4], portant sur une série de 755 patients américains, présentant un lymphome cutané primitif (vus entre 1995 et 1998 dans 3 centres hospitaliers Philadelphie, New York, San Francisco) rapporte un résultat beaucoup plus faible de 4,5% de lymphome B.

Cette différence de répartition entre lymphome B et T pourrait être expliquée par des facteurs environnementaux, notamment infectieux différents. D'autres explications, comme le classement plus fréquent des pseudolymphomes en lymphomes B en Europe et le suivi plus fréquent des lymphomes B par les hématologues aux Etats-Unis, sont proposées.

Dans tous les cas, de nouvelles études sont nécessaires pour confirmer ou non ces chiffres.

Leur classification a évolué au fil des années, avec de nombreuses discussions et controverses quant à la meilleure classification.

Ainsi, durant ces cinquante dernières années, 14 classifications différentes des lymphomes ont été proposées. Cela a conduit à certaines disparités, notamment dans les années 1980, quand les Européens continuaient d'appliquer la classification de Kiel, alors que les Etats-Unis avaient largement adopté la « Working Formulation ». Pourtant, comme cette dernière classification ne distinguait pas les lymphomes T et B, ce manque de consensus incitait le groupe d'étude internationale des lymphomes à proposer une nouvelle classification : en 1994 la REAL classification (Revised European-American classification of Lymphomas neoplasms). Cette classification prenait en compte cette fois-ci les caractéristiques cliniques et l'issue des différents lymphomes. Pourtant, cette REAL classification (bien adaptée aux lymphomes systémiques) ne prenait pas en compte certaines entités spécifiquement cutanées, ni le fait que les lymphomes cutanés primitifs n'aient pas le même pronostic que leur équivalent ganglionnaire.

De ce fait, en 1997 l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) proposait une nouvelle classification comprenant une classification spécifique pour les lymphomes cutanés B et T. Cette nouvelle classification, prenant en compte les particularités des

lymphomes cutanés primitifs, est mieux adaptée à la demande des cliniciens. Elle permet ainsi de proposer un traitement plus adéquat aux patients.

Classification EORTC pour les lymphomes cutanés B primitifs :[11]

- évolution indolente :
 - lymphome cutané primitif centro-folliculaire
 - lymphome cutané primitif des zones marginales
- évolution intermédiaire :
 - lymphome cutané primitif à grandes cellules des jambes
- entités provisoires :
 - lymphome B intravasculaire
 - plasmocytomes

Puis est créée, en 2001, la WHO classification (World Health Organisation), classification mondiale des lymphomes et leucémies, reprenant les différentes classifications précédentes dont la REAL classification et l'EORTC. [16] . Cette nouvelle classification des lymphomes représentant la première classification consensuelle mondiale, devant dorénavant servir de référence pour toutes classifications. Cette WHO classification a repris en grande partie les entités définies par l'EORTC ; surtout pour les lymphomes cutanés T (MF, Sézary, papulose lymphomatoïde et lymphome cutané anaplasique à grandes cellules).

Par contre, les lymphomes cutanés B sont classés dans le groupe des lymphomes B extra-ganglionnaires, sans précision pour leur origine cutanée primitive.

Ainsi, dans la WHO, parmi les proliférations à cellules B :

- leucémies/lymphomes lymphoblastiques B
- leucémie lymphoïde chronique (LLC)/ lymphomes lymphocytiques)
- leucémie prolymphocytaire B
- lymphome lymphoplasmocytaire
- lymphome splénique de la zone marginale
- *lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale de type MALT*
- lymphome ganglionnaire de la zone marginale
- *lymphome folliculaire*
- lymphome du manteau
- *lymphome diffus à grandes cellules*
- lymphome de Burkitt

On constate ainsi que la classification ne fait pas la distinction entre les lymphomes folliculaires cutané et ganglionnaire, bien que la prise en charge ne soit pas la même en pratique entre un lymphome folliculaire primitivement cutané et l'atteinte cutanée secondaire d'un lymphome folliculaire systémique. De même pour les lymphomes diffus à grandes cellules, la WHO n'individualisant pas l'entité « lymphome à grandes cellules des membres inférieurs ».

Les lymphomes cutanés B, n'étant pas une entité à part entière dans la WHO classification ; on comprend bien pourquoi elle n'est pas utilisée par les dermatologues. Ceux-ci continuant à appliquer celle proposée par l'EORTC.[2]

En 2005, une classification spécifique des lymphomes cutanés, la WHO/EORTC classification, est créée. Celle-ci résulte d'une mise en commun de la classification des lymphomes cutanés de l'EORTC et de la classification des lymphomes ganglionnaires de la WHO.

Dans la WHO-EORTC, les lymphomes cutanés B sont différenciés en :

- les lymphomes cutanés B des zones marginales (type MALT)
- les lymphomes cutanés des centres folliculaires
- les lymphomes cutanés B à grandes cellules des jambes
- les lymphomes cutanés B à grandes cellules, d'autres sites
- les lymphomes cutanés B intravasculaires *
- la granulomatose lymphomatoïde *
- LLC *
- les lymphomes du manteau *
- les lymphomes de Burkitt *

* ces entités correspondent à des lymphomes extra cutanés pour lesquels l'atteinte cutanée secondaire est fréquente.

II-C : CLASSIFICATION ACTUELLE WHO-EORTC

1- lymphomes cutanés à cellules centro-folliculaires

Il s'agit d'une prolifération anormale dans la peau de cellules entrant habituellement dans la constitution des centres des follicules lymphoïdes (centrocytes et centroblastes) ; ces derniers étant habituellement absents dans la peau.

Synonymes dans les autres classifications

WHO/EORTC (2005): primary cutaneous follicle center lymphoma (PCFCL)

WHO (2001): follicle center lymphoma

REAL (1997): follicle center lymphoma, follicular

EORTC (1997): primary cutaneous follicle center cell lymphoma

Les lymphomes cutanés des centres folliculaires sont avec les lymphomes des zones marginales les types les plus fréquents de lymphomes cutanés B.

Clinique :

Les lésions cutanées se présentent sous forme de nodules ou tumeurs rouge violacé, à surface lisse et brillante. La lésion peut être isolée ou entourée de lésions papuleuses plus petites.

Ces nodules sont localisés le plus souvent à la tête ou au tronc (dos) ; à la différence des lymphomes des zones marginales (plus souvent situés aux extrémités).

L'atteinte extra-cutanée (surtout ganglionnaire) est rare.



Photo1



Photo 2

Pronostic :

Leur évolution est lente, le plus souvent bénigne.

Le taux de survie à cinq ans est supérieur à 90%, à la différence des lymphomes centro-folliculaires ganglionnaires.

En l'absence de traitement, les lésions augmentent de taille progressivement sur plusieurs années. L'atteinte extra-cutanée est inhabituelle, mais les récives cutanées sont fréquentes (40 à 50% des cas).

Histologie [1,17,11,18,19] :

L'examen microscopique met en évidence un infiltrat nodulaire ou diffus du derme superficiel, composé de petits ou de grands centrocytes à noyau clivé, de centroblastes et d'un nombre variable de lymphocytes T réactifs.

La cellule la plus caractéristique de ce lymphome est le centrocyte clivé, qui est un lymphocyte de grande taille avec un noyau allongé, dépourvu de nucléole. Les centroblastes ont eux, des noyaux ronds avec une chromatine claire et des petits nucléoles périphériques.

Il existe trois architectures différentes : nodulaire (ou folliculaire) pure, diffuse pure et mixte.

Dans les formes nodulaires, les follicules néoplasiques présentent certaines caractéristiques permettant de les différencier de follicules réactionnels.

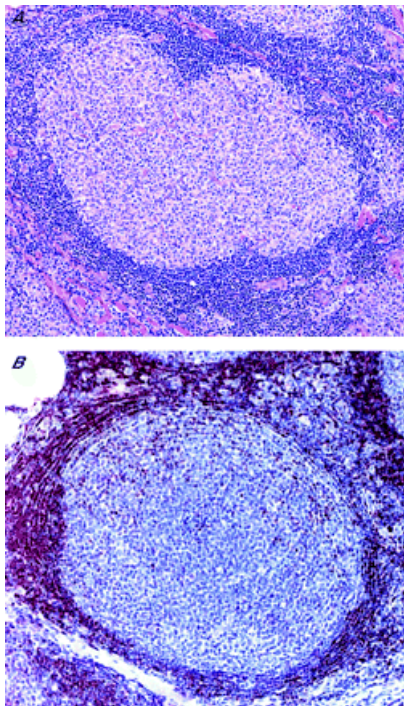
Ainsi, ces follicules néoplasiques présentent-ils une zone du manteau réduite ou absente (normalement bien individualisée) ; et l'on observe moins de « corps tingibles » dans le cytoplasme des macrophages.

Ces « corps tingibles » correspondent à des corps d'apoptose. Ils traduisent le processus normal de maturation des lymphocytes B dans les centres germinatifs (avec expansion et sélection négative des cellules).

Un infiltrat de lymphocytes T associé est souvent retrouvé, surtout dans les lésions précoces et de petite taille.

Dans les formes « diffuses », caractérisé par la prédominance de grands centrocytes ; il peut être difficile de trancher entre un lymphome des centres folliculaires et un lymphome diffus à grandes cellules. (On observe plutôt des centrocytes clivés dans les lymphomes centrofolliculaires et des centroblastes (cellules nucléolées) dans les lymphomes diffus à grandes cellules)).

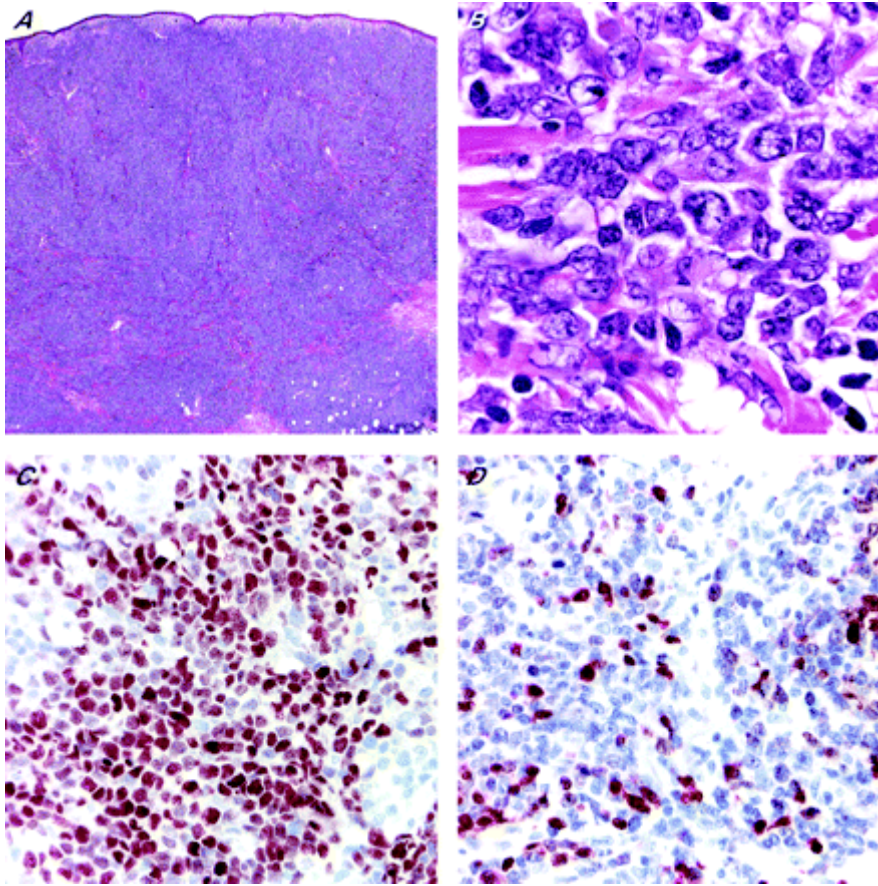
L'immunophénotypage permet d'en faire la distinction. *cf infra*



Lymphome centrofolliculaire, de structure folliculaire

(A) follicule atypique avec diminution de macrophages à corps tingibles

(B) négativité de Bcl-2 du follicule lymphoïde



Lymphome centro-folliculaire,

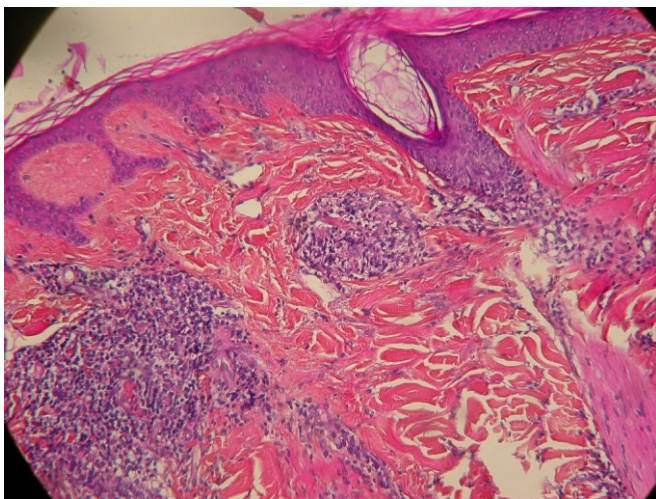
diffus. (photos issues de l'article 18)

(A) infiltrat lymphoïde diffus, dense sans structure folliculaire

(B) prédominance de grandes cellules clivées

(C) positivité de Bcl-6

(D) marquage de MUM-1 par une minorité de cellules



histologie de la lésion du front (cf. photo2)

Etude immunophénotypique[17,9,18] :

On retrouve l'expression des marqueurs de cellules B tels que CD19+, CD20+, CD22+,CD79+.

Les cellules tumorales expriment aussi bcl-6, par contre sont négatives pour bcl-2 le plus souvent. L'absence d'expression de bcl-2 est un argument pour un lymphome folliculaire primitivement cutané, par comparaison avec un lymphome folliculaire avec localisations cutanées secondaires où l'expression de Bcl2 est habituelle.

L'antigène MUM/IRF4, n'est pas exprimé ; à la différence des lymphomes B diffus à grandes cellules.

Par ailleurs, les cellules tumorales n'expriment pas CD5 ni CD43 (marqueur LT).

La positivité de marqueurs spécifiques des cellules dendritiques (CD21, CD23) dans les follicules est un argument supplémentaire pour prouver la différenciation centrofolliculaire (surtout en cas d'architecture diffuse).

Ainsi, au plan histologique, le diagnostic différentiel avec un lymphome B à grandes cellules de type jambe repose :

- sur l'architecture : plus souvent nodulaire avec renforcements périannexiels que dans le type jambe où l'architecture est souvent plus diffuse.

- sur la cytologie : les grandes cellules rondes (immunoblastiques ou centroblastiques) sont rares.

De plus, on peut s'aider de l'étude immunohistochimique pour permettre ce diagnostic différentiel (en utilisant les marqueurs bcl2, bcl6, Mum/IRF4, CD21).

- Ainsi, la négativité du bcl2 est en faveur du diagnostic de lymphome B centrofolliculaire primitif cutané (bcl2 négatif dans 80% des cas environ) ; contrairement à leur homologue ganglionnaire.

- la positivité du bcl6 est en faveur du lymphome centrofolliculaire (mais certains lymphomes B à grandes cellules de type jambe sont aussi bcl6+)

A noter que dans l'étude de Hallermann et coll.[6] ; l'expression de bcl6 dans les lymphomes B cutanés primitifs à grandes cellules (incluant les lymphomes centrofolliculaires à prédominance de grandes cellules et les lymphomes à grandes cellules) était un facteur de bon pronostic.

- la positivité du CD21, mettant en évidence un réseau folliculaire dendritique est aussi en faveur du diagnostic de lymphome centro-folliculaire

- et la négativité du facteur de transcription Mum 1/IRF4.

Etude génotypique :

L'étude génotypique met en évidence le plus souvent le caractère monoclonal de cette prolifération B (réarrangement des gènes d'immunoglobulines).

Le réarrangement du gène bcl2 est le plus souvent négatif, de même que la translocation chromosomique t(14 ;18) (à la différence des lymphomes folliculaires systémiques).

Traitement :

La radiothérapie est le traitement de choix en cas de lésions localisées et peu nombreuses ; même en cas de récurrence.

En cas d'atteinte multifocale, une chimiothérapie à base d'anthracycline est indiquée.

L'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab) peut aussi être discutée.

2- lymphomes cutanés B à grandes cellules de « type jambe »

Synonymes dans les autres classifications

WHO/EORTC (2005): cutaneous diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

WHO (2001): diffuse large B-cell lymphoma

REAL (1997): diffuse large B-cell lymphoma

EORTC (1997): primary cutaneous large B-cell lymphoma of the leg (PCLBCL)

Clinique :

Les lymphomes B à grandes cellules primitifs cutanés affectent surtout des sujets âgés, avec une prédominance féminine.

Cliniquement, il s'agit de nodules rougeâtres parfois ulcérés ou de placards infiltrés, de croissance rapide. Ces tumeurs sont localisées aux membres inférieurs le plus souvent.

Rarement, on peut observer d'autres lésions à distance.



Photo3

Pronostic :

Ce type de lymphome cutané B est de mauvais pronostic. La survie à 5 ans est de 55 % seulement en moyenne. Les atteintes extra cutanées sont plus fréquentes.

Les facteurs de mauvais pronostic retrouvés dans plusieurs études sont : l'âge avancé, la présence de lésions cutanées multiples au moment du diagnostic [6], la localisation aux membres inférieurs et l'expression de Bcl2[5,20].

Cependant, une étude récente autrichienne (Kodama de 2005) rétrospective de 1960 à 2004 portant sur 93 cas de lymphomes cutanés à grandes cellules retrouvait des résultats contradictoires. Ainsi, le nombre de lésions n'avait pas de valeur pronostique.[7] (pas d'incidence sur la survie globale et la survie sans rechute). Par contre, « un âge élevé », « la localisation aux membres inférieurs » et l'expression de Bcl2 et deMUM1 » étaient associés à un mauvais pronostic.

Une récente étude (Hallerman et coll.)[6] retrouvait un autre facteur de mauvais pronostic à savoir l'ulcération des lésions.

Histologie :

L'examen microscopique met en évidence un infiltrat massif du derme moyen et profond par des cellules tumorales à noyaux arrondis de grande taille (plus de 50%) : centroblastes (cellules B provenant des centres germinatifs et correspondant à l'histologie à de grandes cellules avec un noyau rond ou ovale et plusieurs petits nucléoles collés à la membrane nucléaire) et immunoblastes (cellules B d'origine périphérique, correspondant à l'histologie à de grandes cellules avec un noyau rond et un ou plusieurs grands nucléoles centraux) ; regroupés en plaques confluentes avec une architecture diffuse.

Les mitoses sont nombreuses.

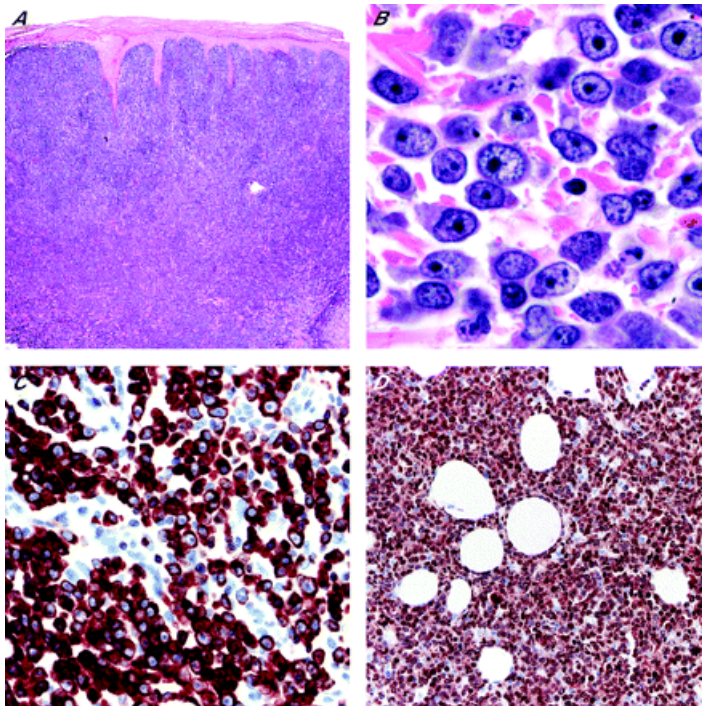
Les cellules non tumorales lymphocytaires T ou B sont en générales très minoritaires.

L'épiderme peut être ulcéré mais il n'existe pas d'épidermotropisme.

Les structures annexielles sont souvent détruites.

La classification WHO-EORTC distingue 2 entités :

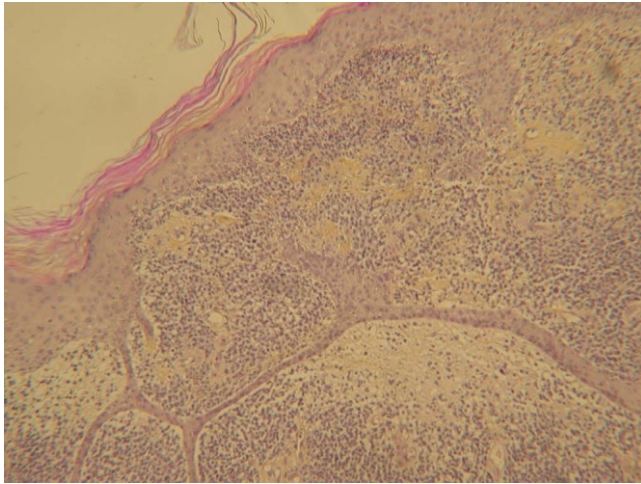
- les lymphomes diffus à grandes cellules, de type jambe (le plus fréquent)
- les lymphomes diffus à grandes cellules, autres



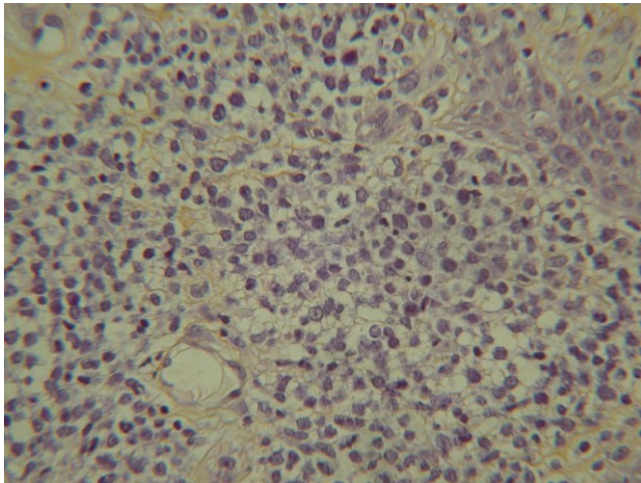
lymphome B diffus à grandes cellules, de type jambe

- (A) *infiltrat dense et diffus de cellules lymphoïdes*
- (B) *prédominance d'immunoblastes (grandes cellules rondes)*
- (C) *positivité de Bcl-2 par toutes les cellules tumorales*
- (D) *positivité de MUM-1*

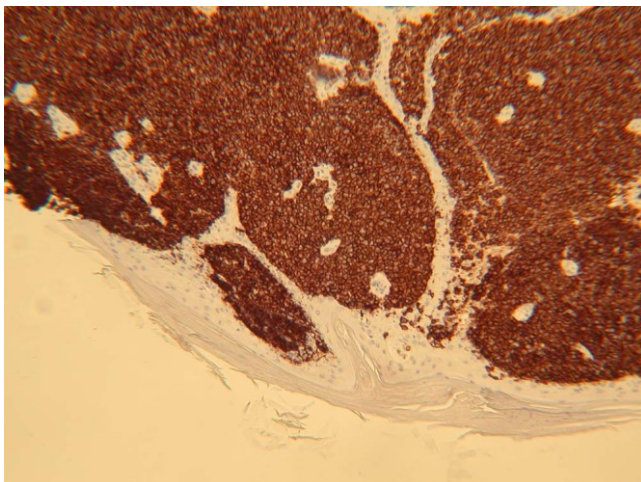
histologie et immunomarquage des nodules de la photo 3



prolifération lymphocytaire dermique



faite de grandes cellules



immunomarquage CD20+

Immunophénotypage [17,9,18] :

Les cellules expriment les marqueurs B (CD19+, CD20+, CD22+ et CD79a+) ; le CD10 est généralement négatif.

L'expression de Bcl2 par la majorité de ces cellules (à la différence des lymphomes des centres folliculaires) et de MUM-1/IRF4 est une caractéristique importante de ce type de lymphome [7], indépendamment de la localisation, permettant la distinction avec les lymphomes des centres folliculaires avec une architecture diffuse.(« diffuse growth pattern »)

L'expression de bcl-6 est souvent positive (positive également dans les lymphomes B centrofolliculaires, mais négative dans les lymphomes cutanés B des zones marginales).

Etude génotypique :

L'étude génotypique retrouve un réarrangement clonal des gènes codant pour les immunoglobulines.

Etude génétique :

On ne retrouve pas de translocation t (14 ;18) dans les lymphomes cutanés B diffus à grandes cellules, à la différence des lymphomes B à grandes cellules cutanés secondaires.

Traitement :

Ce type de lymphome devrait être traité comme les lymphomes systémiques à grandes cellules B par une chimiothérapie à base d'anthracyclines.

Dans le cas d'une tumeur unique de petite taille, la radiothérapie peut quelquefois être proposée.

La place des anticorps anti-CD20 (rituximab) reste à définir.

3- Lymphomes cutanés B primitifs des zones marginales

Synonymes dans les autres classifications :

WHO/EORTC (2005) MZL: cutaneous marginal zone B-cell lymphoma

WHO (2001): extranodal marginal zone lymphoma of MALT type

REAL (1997) : extranodal marginal zone B-cell lymphoma

EORTC (1997) : primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma (PCMZL)

Ce type de lymphome cutané B était aussi dénommé immunocytome primitif cutané.

Son incidence est discutée, avec une fréquence très variable selon les études et les régions géographiques mondiales.

Ces lymphomes seraient l'équivalent dans la peau des lymphomes digestifs du MALT (mucosal-associated lymphoma tissue). En effet, le tissu lymphoïde se rencontre d'une part dans les organes lymphoïdes centraux (moelle osseuse et thymus), d'autre part dans les organes lymphoïdes périphériques encapsulés (ganglions lymphatiques et rate) ou non encapsulés (présents de façon diffuse dans les muqueuses de l'organisme en particulier digestives, bronchiques).

Clinique :

Les lésions cutanées se présentent sous forme de papules ou de nodules tumoraux, rouge violacés, souvent entourés d'une couronne érythémateuse.

Elles touchent plus volontiers les extrémités (surtout les bras) ou le tronc. L'ulcération est rare.

La présentation multifocale est fréquente (à la différence des lymphomes des centres folliculaires).

Les lésions cutanées ont souvent tendance à récidiver. Mais la dissémination extra-cutanée est rare.

On peut parfois observer une disparition spontanée des lésions cutanées.

De nombreux cas d'association à *Borrelia burgdorferi* ont été décrits. Dans les pays où l'infection à *Borrelia burgdorferi* est endémique, la présence d'ADN de *Borrelia* dans les lésions est retrouvée dans 20% des cas environ.



Photo 4

Pronostic :

Le pronostic est excellent. La survie à 5 ans est de 95 à 100%.

Histologie : [18]

Ce lymphome est d'architecture le plus souvent nodulaire, infiltre le derme et parfois l'hypoderme. Il est souvent séparé de l'épiderme par une grenz-zone.

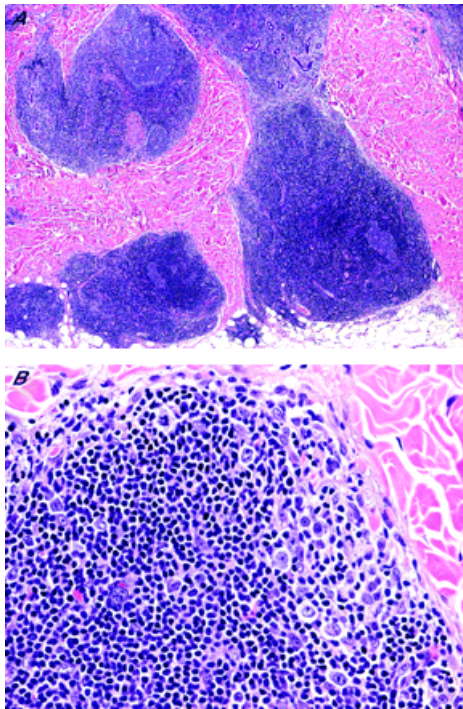
Dans la majorité des cas, les lymphocytes B tumoraux ne représentent qu'une petite partie de l'infiltrat cellulaire, constitué en majorité de lymphocytes T réactifs et de lymphocytes B (avec souvent la formation de centres germinatifs réactionnels).

La population cellulaire tumorale B est généralement polymorphe, comportant des cellules de petite taille de morphologie différente (cellules des zones marginales, cellules lymphoplasmocytoïdes et plasmocytes). Les cellules des zones marginales ont un cytoplasme abondant et pâle, un noyau légèrement irrégulier avec une chromatine moyennement dispersée et des nucléoles très discrets.

Ces cellules tumorales sont souvent situées en périphérie de grands nodules constitués de lymphocytes réactifs, responsables de l'aspect caractéristique biphasique. (le centre de l'infiltrat étant plus foncé, la périphérie plus claire).

Présence de follicules contenant des centres germinatifs réactionnels entourés d'une zone du manteau épaissie composée de petites cellules de type centrocytique atteignant les zones péri et inter folliculaires.

Les centres germinatifs avec une zone du manteau sont souvent retrouvés dans les lésions précoces, mais dans les formes évoluées sont envahis par les cellules tumorales. Dans les centres folliculaires colonisés, on ne retrouve plus la démarcation entre la zone du manteau et les centres germinatifs ; la composition cellulaire est différente avec des cellules des zones marginales mais aussi des centrocytes et centroblastes.



Lymphome B des zones marginales

(A) grands nodules lymphoïdes avec des centres germinatifs

(B) cellules des zones marginales avec de gros noyaux, un cytoplasme clair, situées en périphérie des nodules

Immunophénotypage[17] :

Les cellules tumorales B des zones marginales (autour des centres germinatifs et des zones interfolliculaires) expriment le CD19, CD20, CD22 et CD79a et bcl-2.

(Rappel : bcl2 + dans les lymphomes cutanés des zones marginales, dans les lymphomes cutanés B à grandes cellules, mais négatif dans les lymphomes cutanés B centrofolliculaires).

Elles n'expriment pas bcl-6 (ce qui peut être utile pour la distinction des lymphomes centrofolliculaires) ; ni CD5 ni CD10 (CD5 est normalement présent sur toutes les cellules T, et peut être exprimé sur certains lymphocytes B notamment dans le cadre des leucémies lymphoïdes chroniques.)

On retrouve souvent des cellules T CD 3+ réactives.

(Le marquage avec anti-CD21 révèle des réseaux réguliers ou irréguliers de cellules dendritiques folliculaires correspondant aux follicules colonisés.)

Etude génotypique :

Une monotypie d'expression d'une des deux chaînes légères d'immunoglobulines est un élément important du diagnostic.

Etude génétique : à la différence des lymphomes gastriques de type MALT, on ne retrouve pas la translocation t (11;18).

Traitement :

La radiothérapie ou l'excision chirurgicale sont les traitements de choix en cas de lésion unique ou de quelques lésions.

En cas d'atteinte multifocale, une chimiothérapie type chlorambucil ou des injections sous-cutanées ou intra-lésionnelles d'IFN alpha donnant des réponses complètes chez 50 % des patients. Les anticorps anti-CD20 (rituximab) donnent aussi de très bons résultats.

Pour les cas associés à une infection à *Borrelia burgdorferi*, une antibiothérapie de première intention doit être réalisée.

NB : il existe une forme à prédominance de plasmocytes prenant l'aspect de « **plasmocytome** » cutané. Actuellement, la plupart des auteurs s'accordent pour ne plus parler de plasmocytome cutané mais de « variante riche en plasmocytes » de lymphome des zones marginales cutanées. Ces plasmocytomes cutanés primitifs sont très rares (représentent 4% des plasmocytomes extramédullaires) ; et sont donc caractérisés par une prolifération clonale de plasmocytes dans le derme, sans myélome sous-jacent.

L'aspect clinique est celui d'un nodule unique de couleur rouge violacé ou couleur peau normale, ou plus rarement de plaques érythémateuses infiltrées.

Le pronostic est excellent.

4- Autres Lymphomes cutanés B à grandes cellules, autres types

Ce groupe comprend les autres lymphomes composés de grandes cellules B transformées ne présentant pas les caractéristiques des lymphomes cutanés B à grandes cellules des jambes, notamment l'absence d'expression de Bcl2 [18].

5 - lymphomes B intravasculaires (ou angiotropes)

Synonymes dans les autres classifications :

WHO/EORTC (2005): intravascular large B-cell lymphoma (IVL)

WHO (2001): intravascular large B-cell lymphoma (IV-LBL)

REAL (1997): diffuse large B-cell lymphoma

EORTC (1997) : intravascular large B-cell lymphoma (provisional entity)

Le lymphome intra-vasculaire est une entité rare, correspondant à un lymphome de haute malignité avec souvent une atteinte systémique. La peau et le système nerveux sont les 2 sites les plus souvent atteints initialement.

Il se présente cliniquement par un érythème télangiectasique, des plaques infiltrées livédoïdes, ou parfois d'une panniculite plus ou moins ulcérée. Les membres inférieurs et le tronc sont les localisations les plus fréquentes.

Le pronostic est défavorable en général.

A l'histologie, on retrouve de grandes cellules lymphoïdes B remplissant les vaisseaux dermiques et hypodermiques ; parfois avec une accumulation extravasculaire de ces cellules atypiques.

Certains lymphomes extra-cutanés (en général ganglionnaires) peuvent avoir une expression cutanée. Il n'existe pas d'arguments cliniques morphologiques permettant de faire la distinction entre un lymphome cutané primitif ou secondaire.

Parmi ces lymphomes cutanés secondaires, on peut citer les localisations cutanées secondaires de leucémie lymphoïde chronique, et de lymphomes lymphoblastiques et immunoblastiques.

Les lésions cutanées de LLC sont caractérisées par un infiltrat dense et homogène de petits lymphocytes. Le diagnostic peut être confirmé en immunohistochimie par l'expression d'un phénotype aberrant CD20+/CD5+/CD43+.

Les lymphomes lymphoblastiques et immunoblastiques n'appartiennent pas à la classification de l'EORTC car ils sont le plus souvent ont d'emblée cutanéoganglionnaire ou secondairement cutanés ; avec un pronostic beaucoup plus réservé, rejoignant celui des lymphomes ganglionnaires de même type histologique.

III. PRISE EN CHARGE D'UN LYMPHOME CUTANÉ B.

III-A : Bilan initial d'un lymphome cutané B

La localisation initiale d'un lymphome est considérée comme un élément majeur de l'évolution et du pronostic. Ainsi, le groupe européen d'étude des lymphomes cutanés a proposé une classification adaptée aux lymphomes cutanés. L'intérêt majeur d'une classification propre aux lymphomes primitivement cutanés est la reconnaissance d'entités dont le pronostic est favorable et qui ne doivent pas être traitées aussi agressivement que les lymphomes ayant le même aspect histologique et immunophénotypique, mais ayant un point de départ ganglionnaire.

Le diagnostic de lymphome cutané nécessite avant d'être posé, une confrontation clinique histologique, immunohistochimique. [21]

Devant une suspicion de lymphome cutané, plusieurs prélèvements cutanés doivent être effectués : un examen histologique standard, un immunomarquage (avec des anticorps anti-CD20, CD3 ; essentiel pour distinguer les lymphocytes T,B, des cellules non lymphoïdes.) et une étude du réarrangement de gène B et T.

La mise en évidence d'une prolifération monoclonale (réarrangement monoclonal des gènes codant pour les immunoglobulines pour les lymphocytes B, ou des gènes codant pour les récepteurs T des lymphocytes T) est un argument fort pour le caractère malin de la prolifération lymphocytaire.

Il convient, d'éliminer ensuite un lymphome systémique en vérifiant l'absence d'atteinte ganglionnaire ou médullaire. Ainsi, lors du bilan initial, est réalisé :
un examen clinique complet de toutes les aires ganglionnaires, la recherche d'une hépatosplénomégalie ;
un bilan biologique NFS
un scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche d'adénopathies profondes
et une biopsie ostéo-médullaire.

Selon la définition de l'EORTC[11], le diagnostic de lymphome cutané primitif ne peut être posé uniquement si le bilan d'extension est négatif au moment du diagnostic et après 6 mois de suivi. Ce délai de 6 mois est remis en cause par plusieurs auteurs[5], pour deux principales raisons : d'une part, qu'il est difficile lors du diagnostic d'attendre 6 mois (pour poser un diagnostic définitif) et de proposer un traitement au patient ; et d'autre part, qu'en cas de forme agressive, certains lymphomes cutanés peuvent présenter une dissémination systémique en moins de 6 mois.

III-B : GRANDES LIGNES THÉRAPEUTIQUES [22]

Différents traitements sont proposés en fonction du type histologique, et du nombre de lésions cutanées.

Ainsi, la chirurgie et la radiothérapie restent les traitements standard des formes cutanées localisées de bon pronostic.

L'interféron- α peut être une alternative en cas d'atteinte cutanée diffuse.

Dans les formes agressives de mauvais pronostic, une polychimiothérapie est nécessaire.

De nouveaux traitements semblent toutefois présenter de bons résultats comme les anticorps anti-CD20 (rituximab).

Dans un premier temps, nous listerons les différents traitements à disposition ; puis les appliquerons aux différents types de lymphomes cutanés.

La **chirurgie** est indiquée en cas de lésion unique. Elle peut parfois être associée à une radiothérapie.

La **radiothérapie** est un traitement de première intention de référence devant la présence de plusieurs lésions cutanées. La dose totale délivrée est habituellement de 20 à 30 Gray. Elle permet une disparition totale des lésions, mais les rechutes sont fréquentes.

L'**interféron-α** peut être employé en cas de lésions cutanées étendues sur plusieurs zones. Ce traitement immuno-modulateur et anti-tumoral est alors utilisé aux doses de 3 à 9 millions d'unités/semaine par voie sous cutanée. L'interféron peut aussi être injecté directement en intra-lésionnel ou péri-lésionnel dans le cas d'un petit nombre de lésions à traiter.

La **chimiothérapie** est indiquée uniquement dans les formes agressives de mauvais pronostic comme les lymphomes cutanés à grandes cellules. Il s'agit en général d'une polychimiothérapie type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone).

L'usage des **biothérapies** s'est développé ces dernières années. Ainsi, le rituximab[23, 24], anticorps monoclonal anti-CD20, a été proposé avec de bons résultats dans les lymphomes ganglionnaires B puis les lymphomes cutanés B. Il apparaît comme une alternative thérapeutique intéressante dans les cas de lymphome B avec atteinte cutanée résistant aux traitements conventionnels (radiothérapie ou chimiothérapie) ou en rechute malgré ces traitements. Le rituximab est administré soit en perfusions intra-veineuse une fois par semaine pendant 4 semaines à la dose de 375mg/m² ; soit en intra-lésionnel (pour un nombre de lésions à traiter inférieur ou égal à 4) 3 fois pendant 1 semaine. Ce traitement est à renouveler toutes les 3 semaines en cas de persistance de lésions. Ce traitement est habituellement bien supporté. Les principaux effets secondaires reportés sont une fièvre, des nausées ou des céphalées, surtout lors de la première perfusion. Plus rarement, peut survenir des réactions anaphylactiques. A noter une déplétion totale et transitoire des lymphocytes B du sang circulant durant 4 mois environ après un traitement par rituximab. L'inconvénient majeur est le prix très élevé de ce produit.

Pour synthétiser, les schémas thérapeutiques en fonction des différents lymphomes cutanés primitifs :

⇒**Pour les lymphomes cutanés primitifs des zones marginales :**

- radiothérapie en première intention
- ou chirurgie en cas de lésion unique

- si une infection à *Borrelia burgdorferi* est associée : antibiothérapie par tétracyclines
- en cas d'atteinte diffuse, chimiothérapie, interféron, ou rituximab

⇒ **Pour les lymphomes cutanés primitifs centrofolliculaires :**

- première ligne : radiothérapie ou chirurgie
- si atteinte cutanée diffuse, ou rechute après radiothérapie :
interféron ou rituximab ; plus rarement chimiothérapie type CHOP

⇒ **Pour les lymphomes cutanés primitifs à grandes cellules des jambes :**

- si faible nombre de lésions chez un sujet âgé : radiothérapie, +/- rituximab en intralésionnel en cas de rechute
- sinon, en première ligne polychimiothérapie (CHOP) ; ou rituximab IV en alternative chez les sujets âgés ; ou association CHOP et rituximab

⇒ **Pour les lymphomes B intravasculaires :**

- polychimiothérapie en première intention
- en deuxième ligne : rituximab +/- chimiothérapie

IV- ETUDE RETROSPECTIVE

IV-A-OBJECTIFS DE L'ETUDE :

PRINCIPAL : discuter l'intérêt de la BOM systématique dans le diagnostic des lymphomes cutanés B primitifs. Pour cela, étudier le pourcentage de lymphomes B systémiques découverts après la réalisation d'un bilan d'extension initial devant des lésions cutanées de lymphome B, révélatrices d'un lymphome cutané B.

SECONDAIRES :

- 1- étudier les caractéristiques spécifiques des lymphomes cutanés B systémiques avec lésions cutanées révélatrices
- 2- les spécificités de chacun des sous-type histologique des lymphomes cutanés B primitifs sans lésions systémiques (classification WHO-EORTC)

Notamment pour ces 2 catégories :

- leurs caractéristiques cliniques : âge des patients, leur sexe, le site d'atteinte cutanée, l'existence ou non d'une rechute, et la localisation de cette rechute, la durée de survie sans rechute, la survenue d'un décès
- leurs caractéristiques immunohistochimiques (sur biopsie cutanée) : fréquence d'expression des différents marqueurs B (CD19, 20, 21, 22) in situ dans les lésions cutanées
- leurs caractéristiques biologiques : taux de lymphocytes du sang circulant, expression phénotypique
- et l'association éventuelle de ces critères avec les différents sous-types histologiques
- l' évolution : existence ou non d'une rechute cutanée ou systémique, localisation de cette rechute, durée de survie sans rechute, survenue d'un décès

IV-B-MATERIELS ET METHODES

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

- critères cliniques et histologiques :

- *patients présentant une ou plusieurs lésions cutanées révélatrices et évocatrices d'un lymphome cutané B et motivant la consultation
- *correspondant à l'histologie à des lésions de lymphome B
- *et ayant bénéficié d'une biopsie ostéo-médullaire et d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien lors du bilan d'extension initial.
- *les patients inclus étaient suivis de la date du diagnostic jusqu'à la date de dernière nouvelle (date de la dernière consultation ou date de décès)

⇒POPULATION

62 patients, suivis dans le service d'oncodermatologie, ont été inclus du 01/01/1993 au 09/10/2006.

Chez l'ensemble des 62 patients, ont été réalisés :

⇒ Examen clinique complet notamment cutanéoganglionnaire

⇒ Des biopsies cutanées des lésions

- pour examen histologique avec colorations standard

- pour étude immunohistochimique

- pour étude du réarrangement de gène B et T (disponibles chez 35 et 16 patients respectivement)

⇒ Une biopsie ostéo-médullaire

⇒ Un scanner thoraco-abdomino-pelvien

⇒ Un bilan biologique avec notamment une numération formule sanguine, immunophénotypage des lymphocytes du sang circulant

METHODES

1- L'étude **immunohistochimique** sur coupes congelées a utilisé des anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes lymphocytaires B (CD19, CD20, CD21, CD22) et contre la protéine Bcl2. La technique d'immunomarquage a été réalisée sur coupes congelées. Dans un premier temps, les coupes sont décongelées à température ambiante puis trempées pendant 15 minutes dans du TBS. Un anticorps primaire, préalablement dilué, est ensuite déposé sur les lames et laissé en contact 30 minutes, à température ambiante et sous atmosphère humide. Après rinçage au TBS pendant 10 minutes, les lames sont incubées avec un anticorps secondaire biotinylé pendant 30 minutes. Après un nouveau rinçage au TBS, un complexe biotine-streptavidine est déposé et laissé en contact avec la biopsie pendant 30 minutes, afin d'amplifier le signal. Après un dernier rinçage au TBS, on dépose le substrat AEC sur la biopsie pendant 2 à 3 minutes et on visualise la réaction au microscope. La réaction est stoppée dans un bain d'eau distillée dès l'apparition d'une coloration rouge. Puis on effectue une contre-coloration à l'Hémalun de Mayer, aussitôt rincée à l'eau distillée.

2- Pour l'**étude du réarrangement de gène T**, on utilise la technique PCR par amplification des séquences V γ et J γ des gènes réarrangés du TCR- γ des lymphocytes. Après décongélation, les biopsies cutanées sont coupées en petits fragments, placées dans des tubes puis mises en contact, dans une étuve à 42°C, pendant une nuit, avec deux réactifs : 400 microl de tampon de lyse et 60 microl de protéinase K. Puis on rajoute 800 microl de phénol-chloroforme et, après centrifugation, on obtient deux phases. On récupère les 400 microl de la phase supérieure à laquelle on rajoute 400 microl de chloroforme, puis, après une nouvelle centrifugation et obtention de deux nouvelles phases ; on récupère à nouveau la phase supérieure. On ajoute

ensuite 1 ml d'éthanol absolu à la phase supérieure puis du TE20.1. On obtient ainsi un précipité correspondant à l'ADN que l'on dose au spectromètre à 260 nm. Une PCR est ensuite réalisée sur cet ADN. Le réarrangement de gènes est ensuite effectué par migration sur gel acrylamide. 30 microl de produit PCR (ADN amplifié) sont mis en contact avec 8 microl de bleu de séquence puis sont déposés dans des puits sur le gel d'acrylamide. Les fragments d'ADN migrent du – vers le +. La migration doit durer de 5h30 à 6h.

3- Pour l'étude du réarrangement de gène des chaînes lourdes des lymphocytes B, les prélèvements cutanés étaient adressés au laboratoire d'immunologie du CHU Henri-Mondor à Créteil. 2 PCR sont utilisées ; PCR FR1 et FR2 Biomed. Dans les tubes à PCR, on introduit de l'eau, l'ADN, puis un mélange réactionnel. Après une brève centrifugation des tubes, ceux-ci sont placés sur le bloc du GeneAmp 9700 PERKIN ELMER CETUS. Plusieurs cycles de chauffage à différentes températures sont effectués. Puis, le produit de PCR fluorescent est séparé par migration.

ANALYSE STATISTIQUE

Pour l'**analyse statistique**, les tests utilisés pour effectuer les analyses bivariées étaient :

- pour comparer 2 moyennes : le test t de Student si ses conditions de validité étaient respectées, sinon le test non paramétrique de Mann-Whitney.
- Pour comparer plus de 2 moyennes : une analyse de variance à 1 facteur
- Pour comparer 2 ou plusieurs pourcentages : le test du chi-2 si les effectifs théoriques étaient suffisamment élevés, sinon le test de Fisher (2 pourcentages) ou un test du chi-2 avec simulations de p (plus de 2 pourcentages)
- Pour étudier la relation entre 2 variables quantitatives : le test de nullité du coefficient de corrélation de Pearson si ses conditions de validité étaient respectées, sinon le test de corrélation des rangs de Spearman.

Tous les tests ont été réalisés avec un seuil de première espèce de 5%.

IV-C-RESULTATS

I-Objectif principal : pourcentage de BOM positive

La biopsie ostéo-médullaire a été réalisée chez 62 patients.

Elle est revenue positive chez 8 patients/62 (12,9%). Le résultat était donc négatif chez 54 patients/62 (87,1%).

II-Analyse des différents critères

Les résultats sont présentés successivement pour la population globale étudiée puis les différentes sous populations.

Les patients avec BOM positive sont appelés lymphomes systémiques dans la suite de la présentation des résultats

1-Répartition histologique des 62 lymphomes

Parmi les 54 patients avec une BOM négative ;
la répartition selon les différents sous types de lymphomes cutanés B était la suivante :

- 37 lymphomes centrofolliculaires/ 54 (68,5%)
- 16 lymphomes à grandes cellules/ 54 (29,6%)
- 1 lymphome des zones marginales (1,9 %).

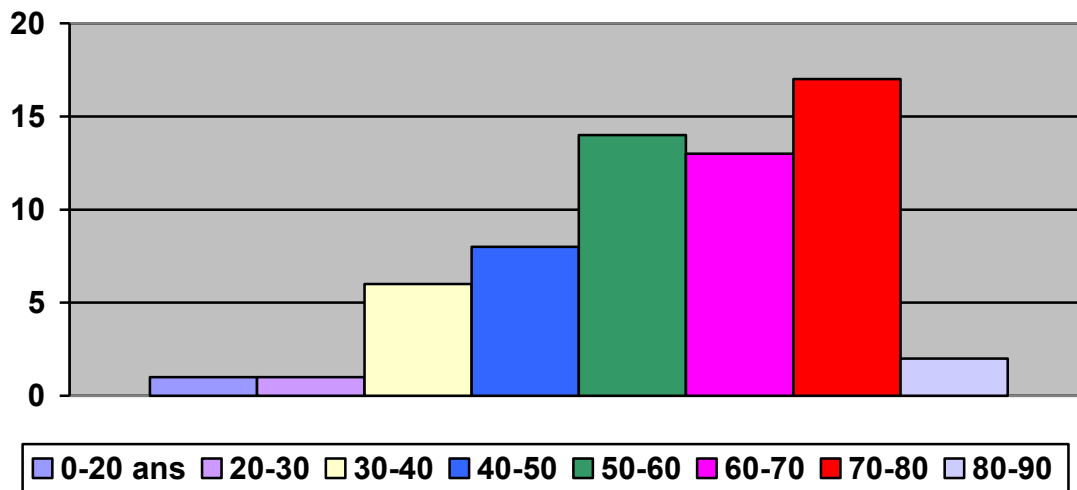
Parmi les 8 patients avec une BOM positive ; la répartition était :

- 5 lymphomes folliculaires non hodgkiniens/8 (dont un finalement classé lymphome lymphocytaire)
- 1 lymphome des zones marginales
- 1 lymphome diffus à grandes cellules
- 1 lymphome B de type histologique impossible à préciser

2-Âge

La moyenne d'âge des 62 patients au moment du diagnostic, indépendamment du sexe, était de 60 ans avec des extrêmes allant de 19 à 84 ans.

La répartition selon les âges était la suivante :



Age et sexe

La moyenne d'âge au moment du diagnostic était par sexe de 60,9 ans chez les femmes et de 58,2 ans chez les hommes.

Age et sous-type histologique

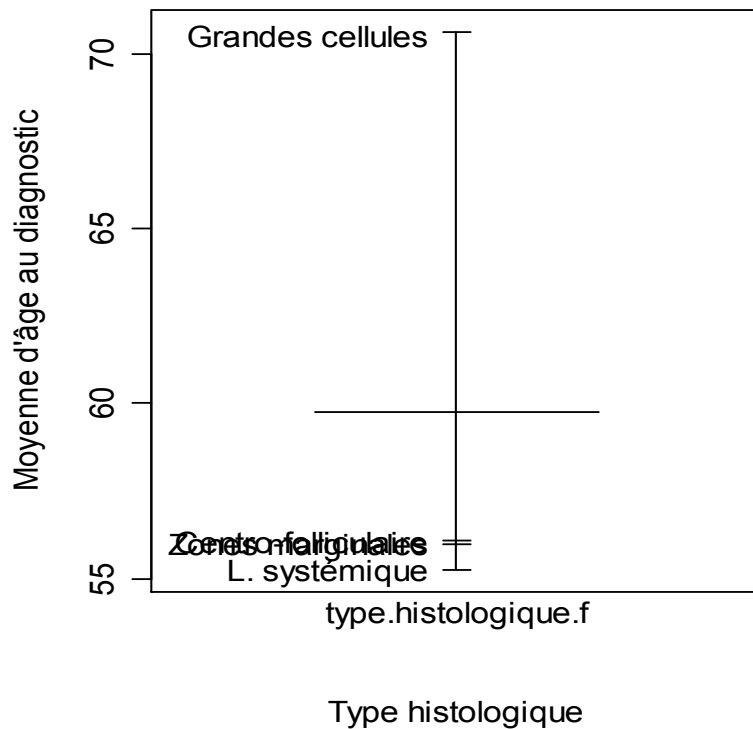
Pour les lymphomes systémiques, la moyenne d'âge était de 55,25ans.

Pour les lymphomes centro-folliculaires, la moyenne d'âge était de 56,11ans.

Pour les lymphomes des zones marginales, la moyenne d'âge était de 56 ans.

Pour les lymphomes à grandes cellules, de 70,63ans.

Age et sous-type histologique



3-Sexe

Il s'agissait de 28 hommes (45,2%) et 34 femmes (54,8%).

Sexe et sous-type histologique

Pour les lymphomes systémiques, on retrouvait 5 femmes et 3 hommes.

Pour les lymphomes centro-folliculaires, on retrouvait 20 femmes et 17 hommes.

Pour les lymphomes à grandes cellules, on retrouvait 8 femmes et 8 hommes ;

Pour les lymphomes des zones marginales, on retrouvait 1 femme.

4- lésions cutanées

Tous types de lymphomes cutanés B confondus, l'étude du nombre de lésions cutanées retrouvait :

- dans 27 cas/62 (43,5%) : une lésion cutanée unique

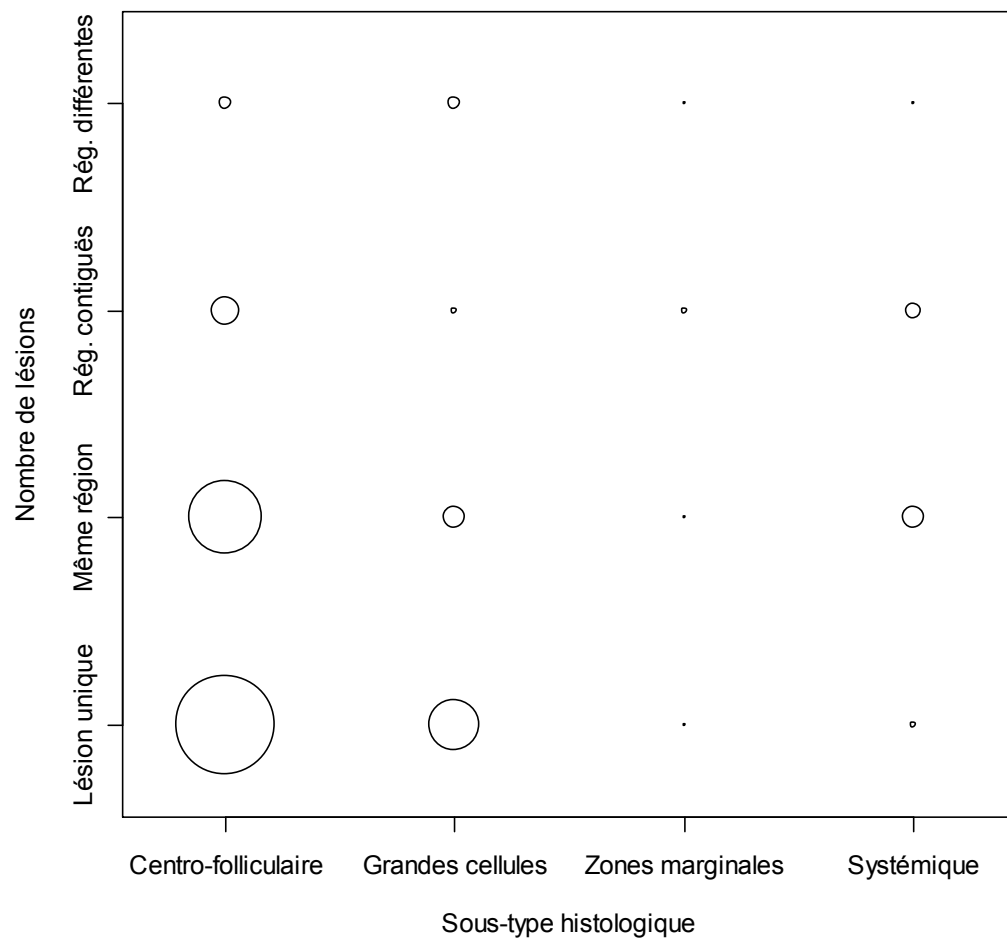
- dans 35 cas/62 (56,5%) : plusieurs lésions cutanées réparties
 - dans 21 cas/35 (60%) : dans une même région
 - dans 10 cas/35 (28,6%) : dans 2 régions contiguës
 - dans 4 cas/35 (11,4%) : dans 2 régions différentes

Nombre de lésions cutanées et sous-type histologique

- pour les lymphomes systémiques B, 1 patient présentait une lésion cutanée unique
7 patients présentaient plusieurs lésions cutanées
- pour les lymphomes centro-folliculaires, 17 patients présentaient une lésion cutanée unique
20 patients présentaient plusieurs lésions cutanées
- pour les lymphomes à grandes cellules, 9 patients présentaient une lésion cutanée unique
7 patients présentaient plusieurs lésions cutanées
- Pour les lymphomes des zones marginales, 0 patients présentaient une lésion cutanée unique
1 patient présentait plusieurs lésions cutanées

Figure 1 – Représentation graphique du nombre de lésions et de leur localisation en fonction du sous-type histologique

Interprétation : La taille des cercles est proportionnelle aux effectifs correspondants.



Siège des lésions et sous-type histologique

-pour les lymphomes B systémiques, on relevait ;

- 5 localisations au niveau de la tête et du cou ;
- 4 localisations au niveau du thorax et de l'abdomen
- 3 localisations au niveau du dos et des fesses
- 0 localisations aux membres supérieurs
- 0 localisations aux membres inférieurs.

-pour les lymphomes centro-folliculaires, on relevait :

- 12 localisations au niveau de la tête et du cou ;
- 8 localisations au niveau du thorax et de l'abdomen
- 14 localisations au niveau du dos et des fesses
- 7 localisations aux membres supérieurs

4 localisations aux membres inférieurs

-pour les lymphomes à grandes cellules, on relevait :

- 2 localisations au niveau de la tête et du cou ;
- 2 localisations au niveau du thorax et de l'abdomen
- 0 localisations au niveau du dos et des fesses
- 3 localisations aux membres supérieurs
- 12 localisations aux membres inférieurs

-pour les lymphomes cutanés des zones marginales, on relevait :

- 0 localisations au niveau de la tête et du cou ;
- 1 localisation au niveau du thorax et de l'abdomen
- 0 localisations au niveau du dos et des fesses
- 0 localisations aux membres supérieurs
- 1 localisation aux membres inférieurs

5- atteinte ganglionnaire initiale

4 patients/62 (6,5%) présentaient une atteinte ganglionnaire (adénopathies cliniquement palpables et confirmées histologiquement) initiale.

Ces 4 patients appartenaient tous au groupe des lymphomes systémiques, par définition.

6- atteinte viscérale initiale

4 patients/62 (6,5%) présentaient des adénopathies profondes, lors du bilan d'extension initial.

Ces 4 patients appartenaient au groupe des lymphomes systémiques B avec BOM positive. A

noter, que ces 4 patients présentaient également des adénopathies périphériques.

Dans ces 4 cas, il s'agissait de lymphomes non hodgkiniens de type folliculaire. L'atteinte ganglionnaire profonde consistait en :

- un ganglion latéro-aortique gauche de 14 mm (patient A)
- des adénopathies hilaires bilatérales (patient C)
- des adénopathies latéro-trachéales, latéro-aortiques, rétropéritonéales et iliaques (patient D)
- une coulée médiastinale inférieure et rétro-aortique (patient H).

7-analyse biologique

taux de lymphocytes du sang circulant et sous-types histologiques

Tous types de lymphomes confondus, le taux moyen de lymphocytes était de 1787/mm³.

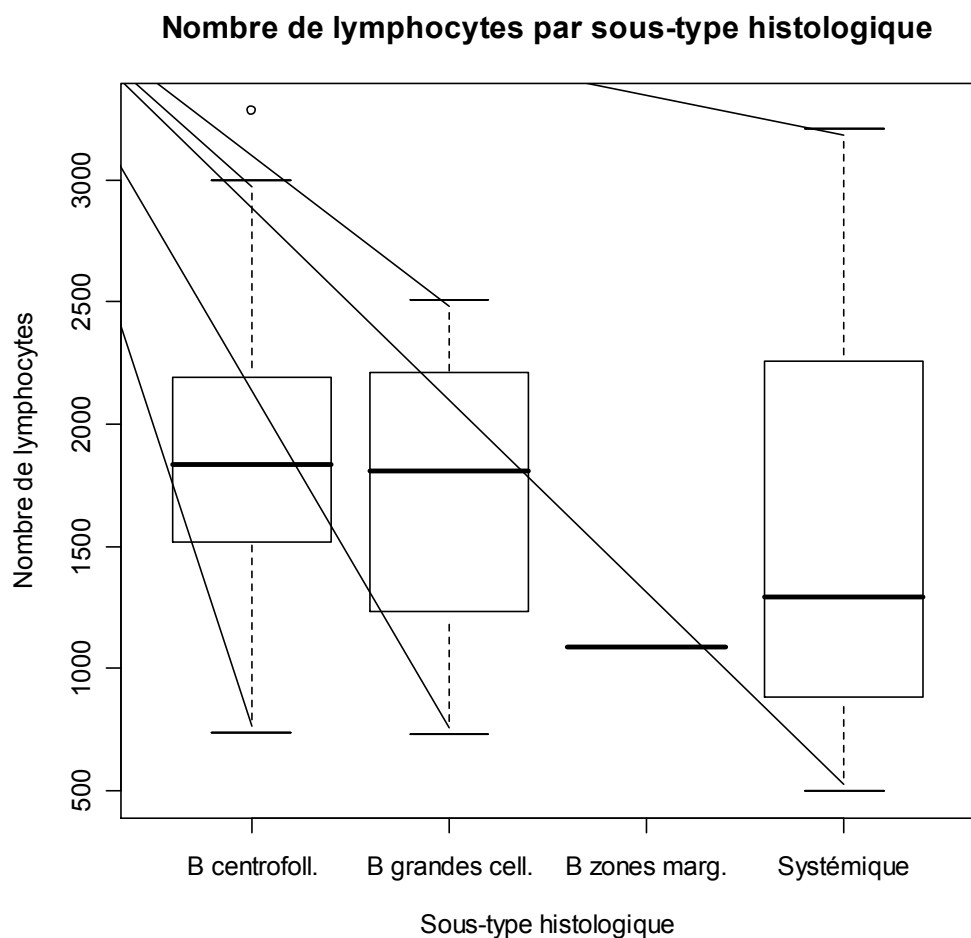
-Pour les lymphomes systémiques, un taux de 1668/mm³

-Pour les lymphomes cutanés B centrofolliculaires, on retrouvait un taux moyen de lymphocytes de : 1813/mm³

-Pour les lymphomes cutanés B à grandes cellules, on retrouvait un taux de 1779/mm³

-Pour les lymphomes cutanés B des zones marginales, un taux de 1900/mm³

Figure 2 – Représentation graphique en boîte à moustache du nombre de lymphocytes totaux pour chaque sous-type histologique



Les représentations en boîtes à moustache permettent de comparer visuellement à la fois la médiane et la dispersion dans les différents sous-groupes :

- le trait gras central représente la médiane,
- les côtés horizontaux des boîtes représentent le premier et le troisième quartiles,
- les traits horizontaux les plus éloignés : le minimum et le maximum.

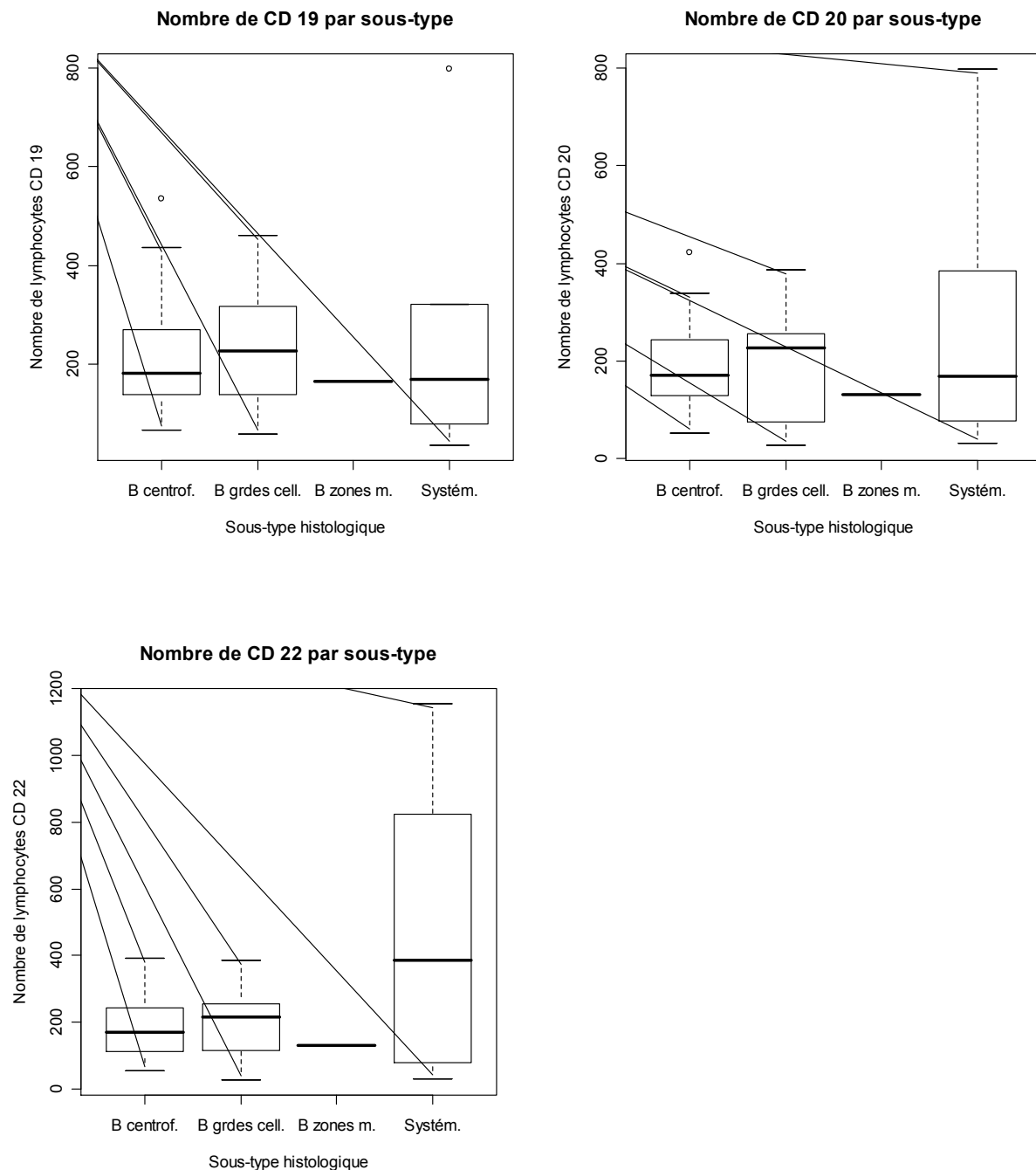
analyse du phénotype des lymphocytes B du sang circulant et sous-type histologiques

Quel que soit le type de lymphome B, tous les lymphocytes B du sang circulant exprimaient le CD19, CD20 et CD22.

En étudiant le nombre absolu de lymphocytes exprimant le CD19,CD20 et CD22 dans chaque sous type histologique, on retrouvait :

	L. cutané B centrofolliculaire	L. cutané B à grandes cellules	L. cutané B des zones marginales	L. systémique
Nombre moyen de CD 19 en mm ³	207	231	164	280
Nombre moyen de CD 20 en mm ³	185	197	131	292
Nombre moyen de CD 22 en mm ³	184	201	131	494

Figure 3 – Représentation graphique en boîte à moustache du nombre de lymphocytes totaux pour chaque sous-type histologique



8-analyse des lymphocytes cutanés tumoraux

phénotype des lymphocytes B cutanés tumoraux et sous-type histologique

En étudiant l'expression des différents phénotypes des lymphocytes B cutanés, tous types de lymphome confondus, on retrouvait :

Tableau 1 – Phénotypes des lymphocytes B de biopsie de peau (n = 62)

	N (%)	N (%)*
CD19 ; CD20 ; CD21 ; CD22	7 (11.3)	7 (12.3)
CD19 ; CD20 ; CD22	5 (8.1)	5 (8.77)
CD19 ; CD20	1 (1.61)	1 (1.75)
CD20	13 (17.7)	13 (22.8)
CD20 ; CD21 ; CD22	6 (9.7)	6 (10.5)
CD20 ; CD22	23 (37.1)	23 (40.4)
CD22	2 (3.2)	2 (3.5)
NA	5 (8.1)	-

*pourcentage des données complètes

Tableau 2 – Fréquence d'expression de chaque marqueur en pourcentage des données complètes (n = 57)

	Oui N (%)	Non N(%)
CD19	13 (22.8)	44 (77.2)
CD20	55 (96.5)	2 (3.5)
CD21	13 (22.8)	44 (77.2)
CD22	43 (75.4)	14 (24.6)
bcl2+	10 (17.5)	47 (82.5)

Tableau 3 – Répartition des phénotypes par sous-type histologique

	L. cutané B centrofolliculaire N =32	L. cutané B à grandes cellules N =16	L. cutané B des zones marginales N =1	L. systémique N =8
CD19 ; CD20 ; CD21 ; CD22	4	0	0	3
CD19 ; CD20 ; CD22	3	2	0	0
CD19 ; CD20	0	1	0	0
CD20	5	6	0	2
CD20 ; CD21 ; CD22	3	0	1	2
CD20 ; CD22	16	6	0	1
CD22	1	1	0	0

Dans le tableau suivant chaque marqueur est compté dans chaque sous-type histologique.

Tableau 3 – Répartition des marqueurs par sous-type histologique

	L. cutané B centrofolliculaire N=32	L. cutané B à grandes cellules N=16	L. cutané B des zones marginales N=1	L. systémique N=8
CD19 (n = 13)	8/32 (25%)	2/16 (12,5%)	0/1	3/8 (37,5%)
CD20 (n = 55)	32/32 (100%)	14/16 (87,5%)	1/1	8/8 (100%)
CD21 (n = 13)	7/32 (21,9%)	0/16 (0%)	1/1	5/8 (62,5%)
CD22 (n = 43)	27/32 (84,4%)	11/16 (68,7%)	1/1	4/8 (50%)
bcl2+ (n = 10)	1/32 (3,1%)	5/16 (31,2%)	0/1	4/8 (50%)

Tableau 5-Répartition des marqueurs pour les lymphomes systémiques et les L. primitifs

	L. cutanés primitifs N=49	L.systémiques N=8
CD19 (n=13)	10 (20,4%)	3 (37,5%)
CD20 (n=55)	47 (95,9%)	8 (100%)
CD21 (n=13)	8 (16,3%)	5 (62,5%)
CD22 (n=43)	37 (75,5%)	6 (75%)

Réarrangement de gène B dans la peau

L'étude du réarrangement de gène B dans la peau était disponible chez 41/62 patients. (66,1%)

Une monoclonalité B était retrouvée dans 31 cas/ 41. (75,6%)

Le réarrangement de gène B était négatif dans 10 cas/ 41. (24,4%)

En fonction des sous-types histologiques, une monoclonalité B était retrouvée dans :

-60% des lymphomes systémiques (3 cas sur 5 ; 3 données manquantes)

-78,3% des lymphomes B primitifs centro-folliculaires (18 cas sur 23 ; 14 données manquantes)

-75% des lymphomes B primitifs à grandes cellules (9 cas sur 12 ; 4 données manquantes)

-100% des lymphomes B primitifs des zones marginales (1 seul cas).

Réarrangement de gène T dans la peau

L'étude du réarrangement de gène T dans la peau était disponible dans 16 cas/62 patients uniquement. (25,8%).

Le réarrangement de gène T était négatif dans tous les cas étudiés.

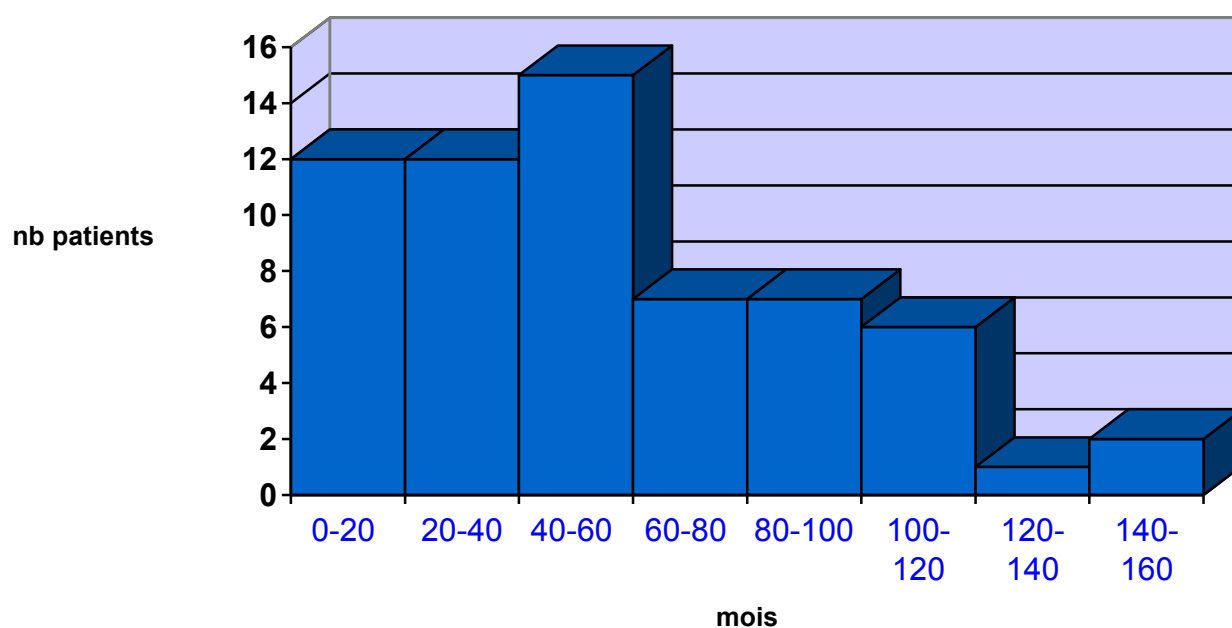
9-évolution

durée de suivi

La durée médiane de suivi était de 53 mois.

La durée de suivi la plus courte était de 47 jours, la durée de suivi la plus longue de 13 ans.

Le diagramme suivant représente la durée de suivi de chaque patient



nombre de décès

8 décès ont été recensés parmi les 62 patients. (12,9%)

Parmi le groupe des lymphomes cutanés B primitifs, 6 patients/54 sont décédés des suites de l'évolution systémique de leur lymphome (11,1%).

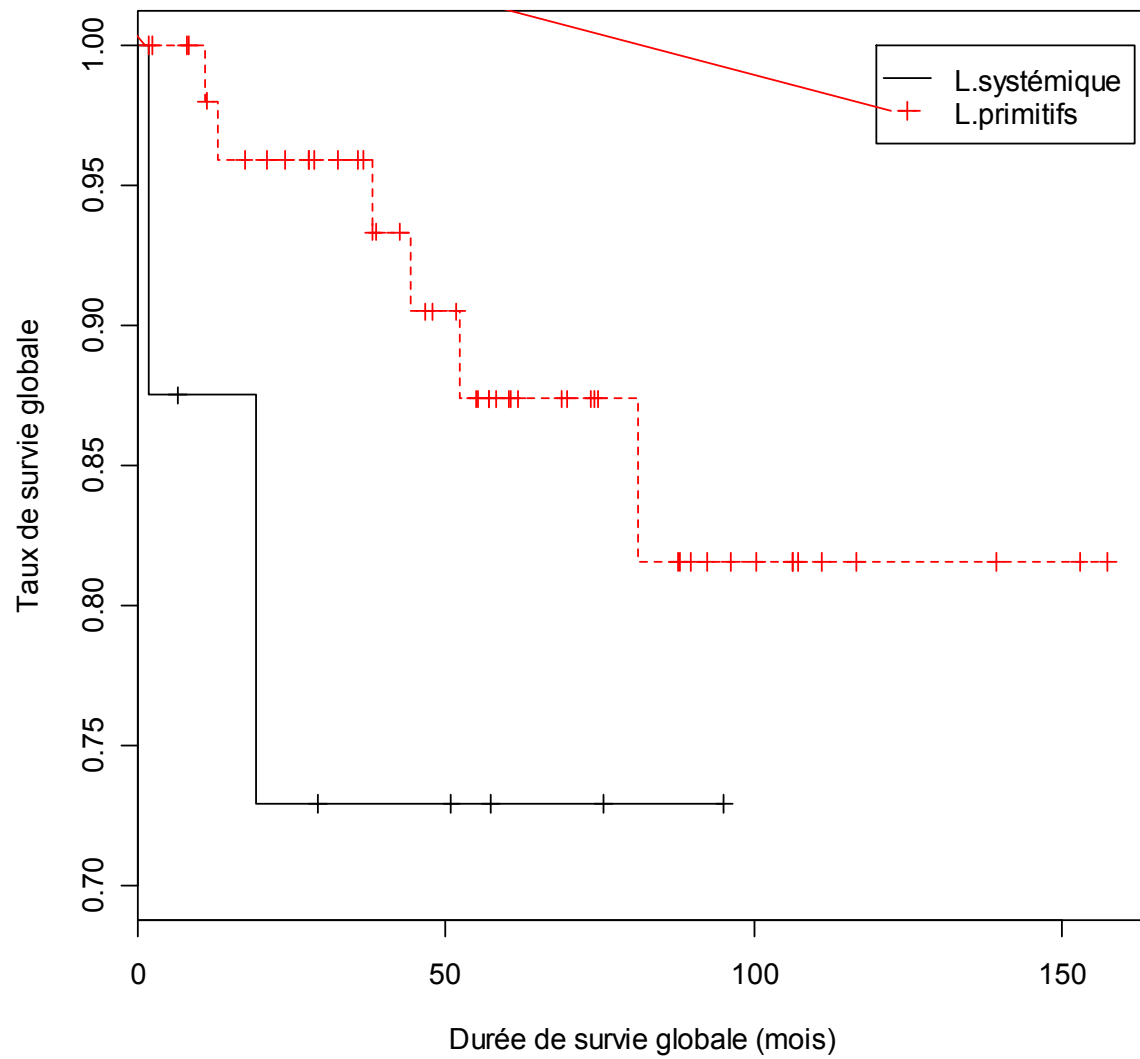
Pour ces 6 patients, il s'agissait toujours d'un lymphome cutané B primitif à grandes cellules.

Parmi le groupe des lymphomes systémiques B avec localisation cutanée secondaire ; 2 patients/8 sont décédés (25%).

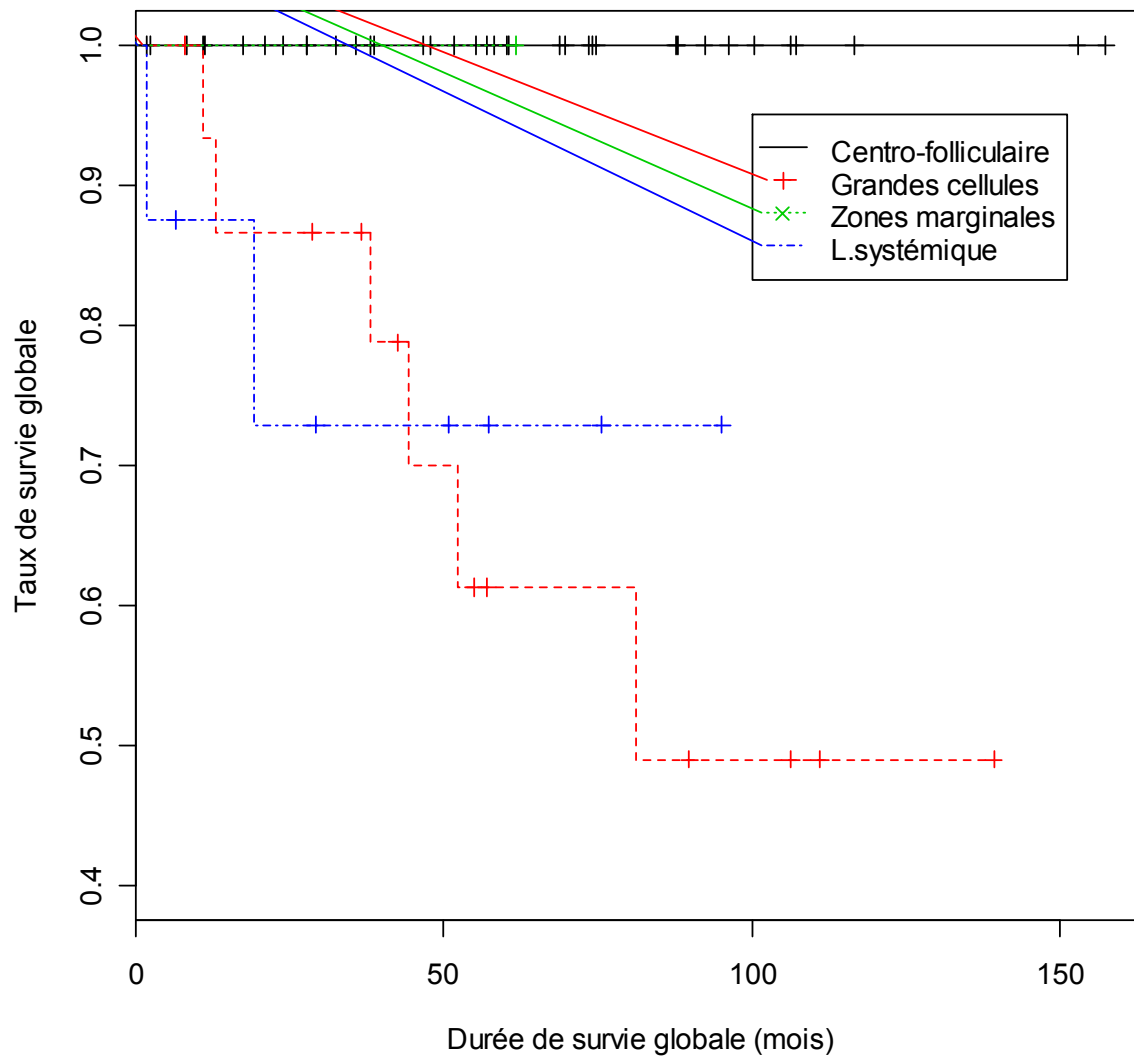
Le taux de survie globale à 5 ans était de :

- 73% pour les lymphomes systémiques
- 87% pour les lymphomes primitifs

Courbes de survie globale



Courbes de survie globale



Le taux de survie globale à 5 ans était de :

- 100% pour les lymphomes centro-folliculaires
- 100% pour le lymphome des zones marginales
- 61% pour les lymphomes à grandes cellules

Le taux de survie globale à 10 ans était de :

- 100% pour les L.centrofolliculaires
- 49% pour les lymphomes à grandes cellules

Le temps de suivi était insuffisant pour calculer le taux de survie globale pour les lymphomes systémiques et le lymphome des zones marginales à 10 ans.

Rechutes

36 patients/60 ont présenté une rechute de leur lymphome. (60%)

nb : les 2 patients encore en cours de traitement (première ligne) ont été exclus de ce calcul

Rechute et sous-type histologique

Parmi les lymphomes cutanés B primitifs, 34 patients/54 ont rechuté. (63%)

Parmi les lymphomes systémiques B d'emblée, 2 patients/6 ont rechuté (33%) ;

2 autres étaient toujours en cours de traitement à la fin de notre étude (pas de guérison).

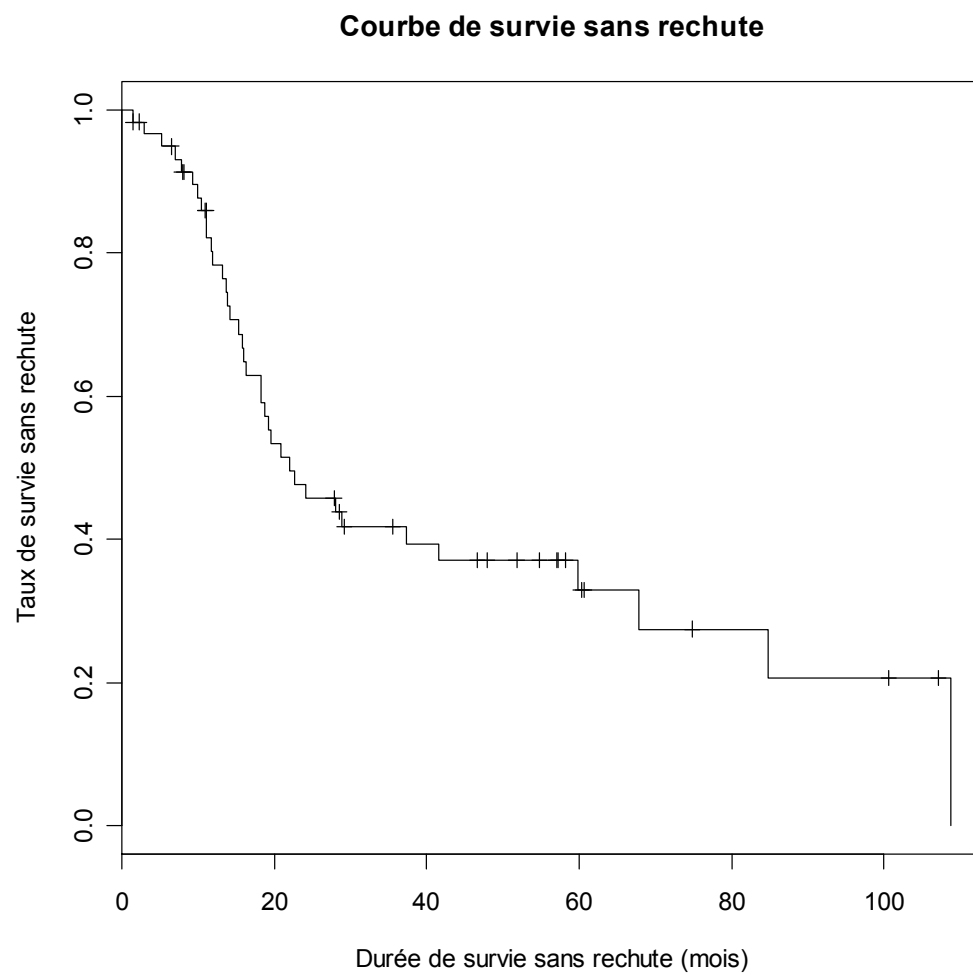
Pour les lymphomes cutanés B primitifs, on notait :

- 20 rechutes parmi les 37 patients (54%) ayant présenté un lymphome centro-folliculaire
- 13 rechutes parmi les 16 patients (81%) ayant présenté un lymphome à grandes cellules
- 1 rechute (100%) chez le patient ayant présenté un lymphome des zones marginales

Durée de survie sans rechute

La durée médiane de survie sans rechute était de 22 mois. Le minimum était de 47 jours, le maximum de 9 ans.

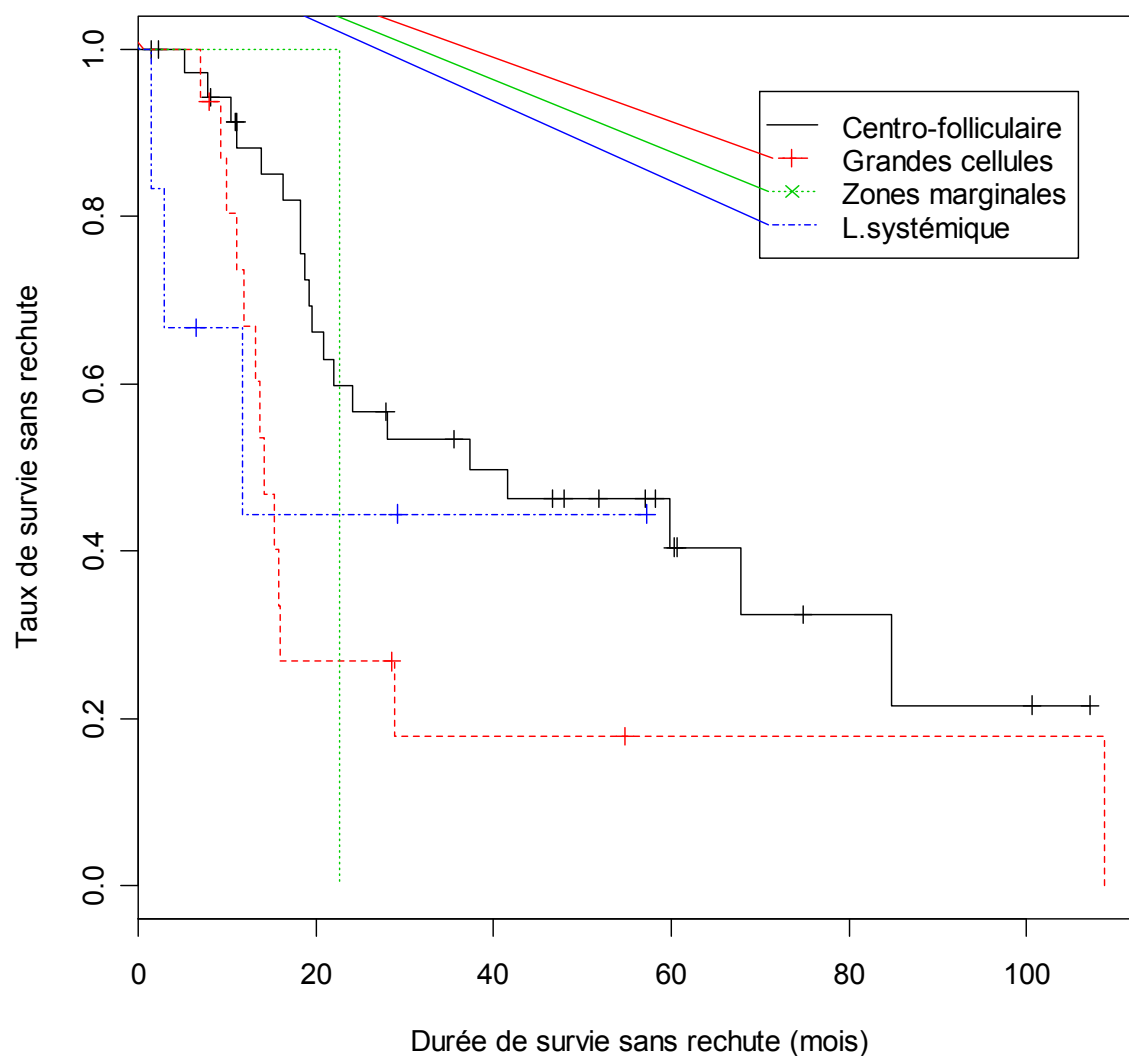
Figure 4 – Courbe de Kaplan Meier de la survie sans rechute



survie sans rechute et sous-type histologique

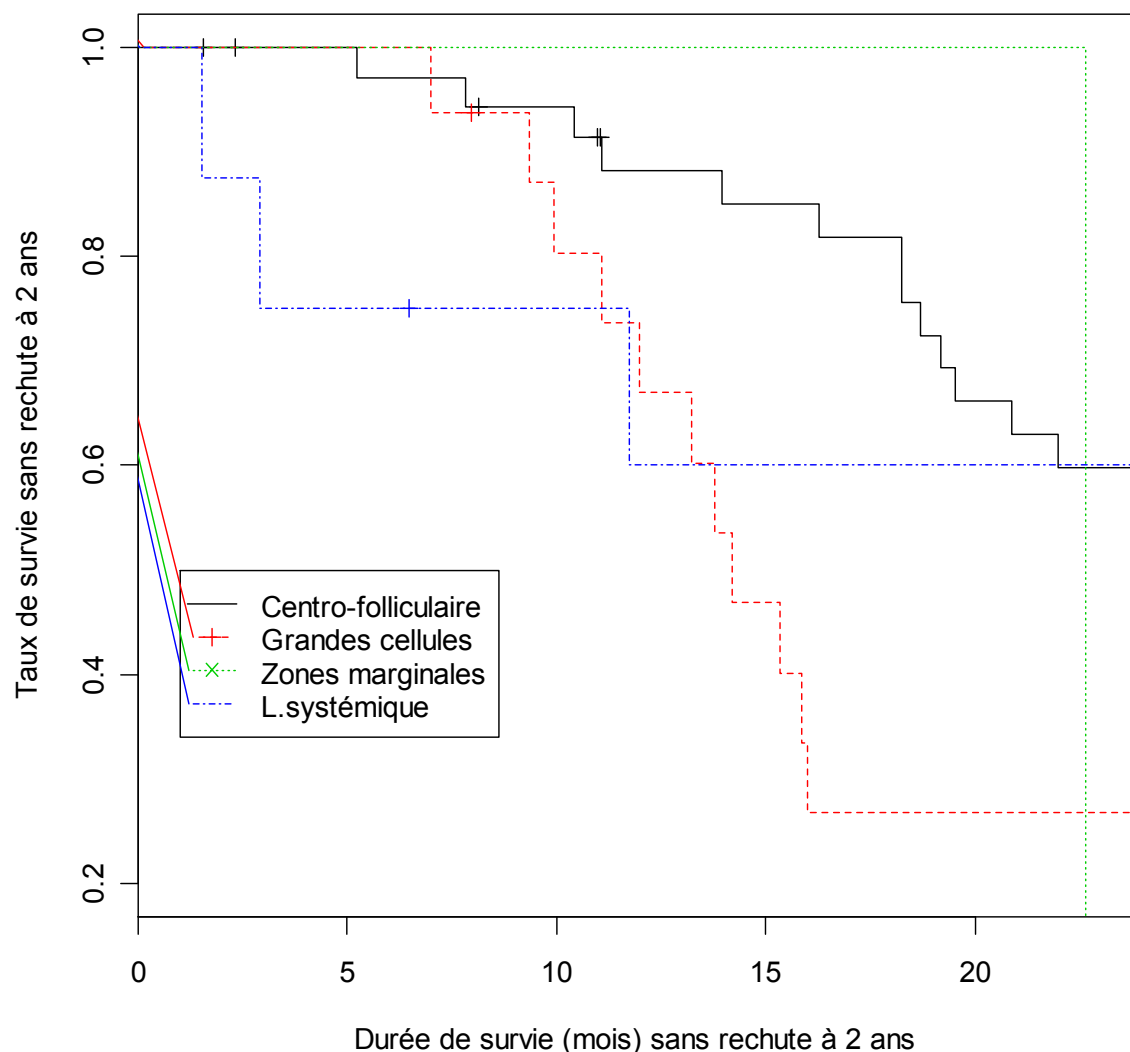
Figure 5 – Courbes de survie sans rechute en fonction du sous-type histologique

Courbes de survie sans rechute



Le taux de rechute à 5 ans était de 55% pour les lymphomes centrofolliculaires
 Et de 82% pour les lymphomes à grandes cellules.
 Les durées de suivi étaient insuffisantes pour les autres sous-types histologiques.

Courbe de survie sans rechute à 2 ans



Le taux de rechute à 2 ans était de 27% pour les lymphomes centrofolliculaires ; de 72% pour les lymphomes à grandes cellules ; de 100% pour le lymphome des zones marginales (non interprétable du fait de son caractère unique) ; et de 27% pour les lymphomes systémiques.

Siège de la rechute

Parmi les 36 patients ayant présenté une rechute,

31 patients/36 (86,1%) ont présenté une rechute uniquement cutanée.

2 patients/36 (5,6 %) ont présenté une rechute cutanée et ganglionnaire.

3 patients/36 (8,3%) ont présenté une rechute uniquement ganglionnaire.

Siège de la rechute et sous-type histologique

Pour les 2 patients ayant présenté un lymphome systémique B et ayant rechuté; le siège de la rechute était cutané dans les 2 cas.

Pour les 34 patients ayant présenté un lymphome cutané B primitif et ayant rechuté :

- pour les 20 patients ayant présenté un lymphome centro-folliculaire et ayant rechuté ;

le siège de la rechute était cutané dans 17 cas/20

le siège de la rechute était ganglionnaire uniquement dans 1 cas /20

le siège de la rechute était cutané et ganglionnaire dans 2 cas/20

- pour les 13 patients ayant présenté un lymphome à grandes cellules et ayant rechuté ;

le siège de la rechute était cutané dans 11 cas/13

le siège de la rechute était ganglionnaire uniquement dans 2 cas /13

le siège de la rechute était cutané et ganglionnaire dans 0 cas

- pour le patient ayant présenté un lymphome des zones marginales et ayant rechuté ;

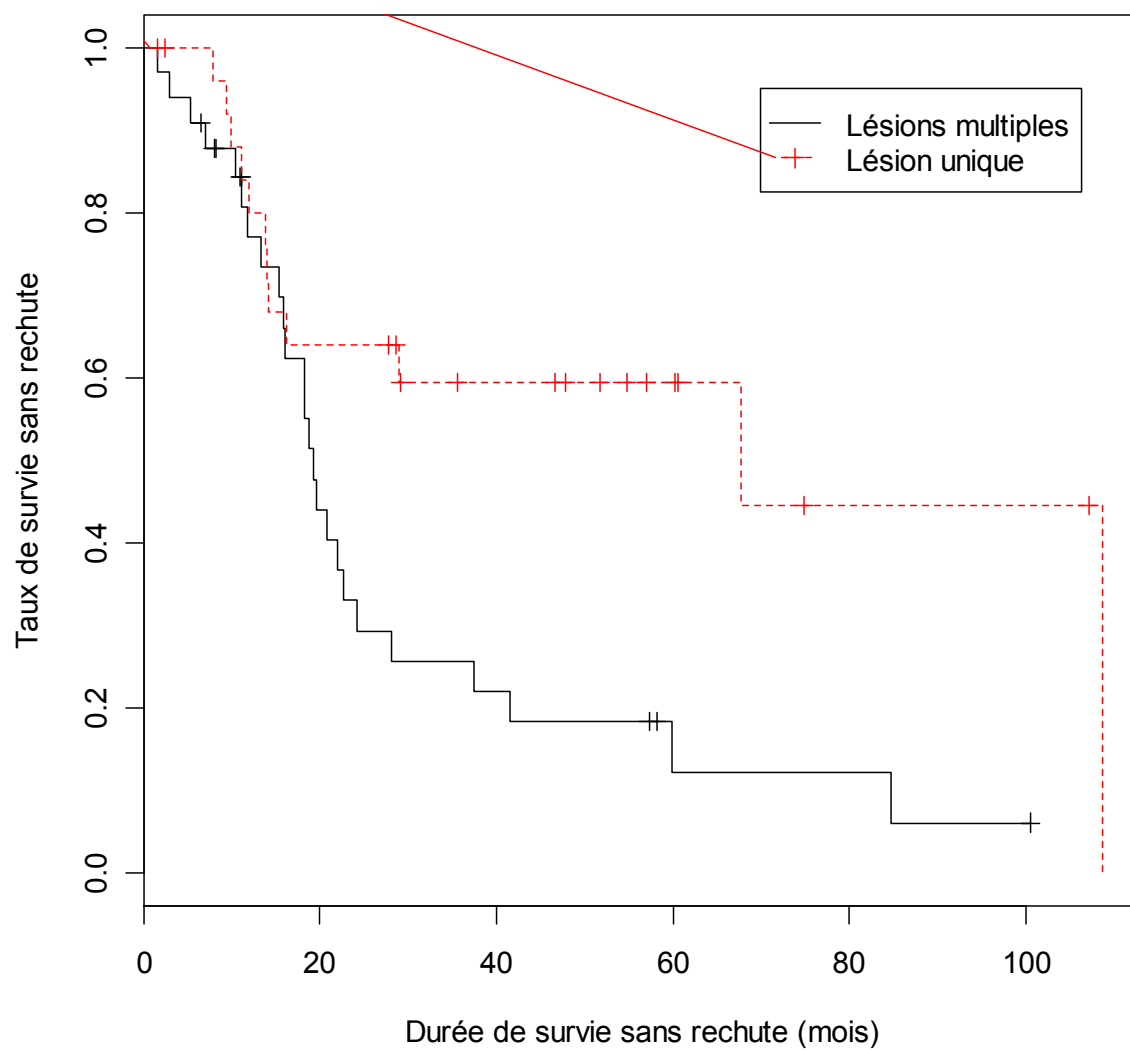
le siège de la rechute était cutané

Survie en fonction du nombre de lésions

Tous types de lymphomes confondus, on observait :

- en cas de lésion unique, 12 cas de rechute ou décès/27
- en cas de lésions multiples, 25 cas de rechute ou décès/36

Courbes de survie sans rechute



Interprétations des résultats

1-étude de la fréquence d'une atteinte médullaire initiale

La réalisation de la biopsie ostéomédullaire systématique, devant des lésions cutanées de lymphome B, a permis de diagnostiquer dans 8 cas sur 62 (soit 12,9%) un lymphome systémique d'emblée. Sur ces 8 patients, 4 présentaient aussi des adénopathies superficielles et profondes ; ce qui aurait conduit à la réalisation d'une BOM de façon systématique. **Au total, dans 4 cas/62 (6,4%), la BOM systématique sans signe d'appel à l'examen clinique, a révélé un lymphome B systémique.**

Chez les 41 patients présentant une histologie cutanée de lymphome folliculaire ; La réalisation du bilan d'extension permettait de diagnostiquer 4 lymphomes « systémiques » et 37 lymphomes cutanés primitifs « centro-folliculaires ». En effet, la réalisation systématique d'une BOM, lors du bilan d'extension initial, révélait dans 4 cas un envahissement médullaire. Parmi ces 4 patients, 3 présentaient des adénopathies suspectes palpables, traduisant l'existence d'une atteinte systémique. Dans ces 3 cas, la réalisation d'une biopsie médullaire était logique et nécessaire.

Par contre, pour un seul patient sur les 38 présentant des lésions cutanées de lymphome folliculaire avec un examen clinique normal ; la BOM est revenue positive (faible envahissement). Soit un pourcentage de 2,6% de BOM positive pour l'ensemble des lymphomes folliculaires cutanés isolés. Ce patient présentait plusieurs lésions cutanées situées dans une même région.

La réalisation systématique d'une BOM dans le cadre de lymphomes centrofolliculaires avec une ou un faible nombre de lésions peut donc se discuter. D'autant plus, que dans le seul cas avec un envahissement médullaire, la conduite thérapeutique n'était pas modifiée. En effet, la patiente bénéficiait d'une radiothérapie seule localisée ; après avis des hématologues compte tenu de la faible masse tumorale et de l'âge. Un traitement systémique par anti-CD20 n'était effectué que dans un deuxième temps, lors d'une récurrence cutanée.

Chez les 17 patients présentant un lymphome B à grandes cellules, la BOM était positive dans un seul cas ; soit 5,8%. Le patient, avec une BOM positive, présentait des adénopathies cliniques.

La réalisation d'une biopsie ostéomédullaire, dans le cadre des lymphomes B cutanés, permet de classer le lymphome en cutané primitif ou en lymphome systémique. Mais, l'enjeu dans le lymphome à grandes cellules classé comme lymphomes de haut grade de malignité, n'est pas le même que dans les lymphomes centro-folliculaires, classés en bas grade de malignité. En effet, le traitement des lymphomes cutanés B à grandes cellules repose essentiellement sur rituximab + CHOP. Dans le cas de lésions cutanées très localisées avec un bilan d'extension négatif, y compris la BOM peut se discuter le rituximab seul. C'est ce qui justifie l'intérêt de la biopsie osseuse dans cette forme de lymphome B.

Ce faible pourcentage d'atteinte médullaire dans les lymphomes B à grandes cellules (5,8%) dans notre étude ; diffère de celui d'une autre étude française (multicentrique de Grange et coll. de 1994[5]). Cette étude retrouvait une atteinte extra-cutanée (ganglionnaire ou médullaire) lors du bilan initial (scanner et biopsie ostéomédullaire) dans 14/94 cas de lymphome B à grandes cellules; soit un pourcentage de 14,9%. Il est toutefois difficile de comparer car il s'agit d'un pourcentage global (sans précision du pourcentage de BOM et de TDM positif).

Chez les 2 patients présentant un lymphome des zones marginales, la biopsie ostéo-médullaire était positive dans un cas, soit dans 50% des cas. Cet effectif est trop petit pour pouvoir en tirer des conclusions.

La proportion de lymphomes systémiques B de révélation cutanée est mal connue. La plupart des études publiées ne traitent que des lymphomes B cutanés primitifs, après exclusion des éventuels lymphomes B systémiques découverts lors du bilan d'extension initial.

Dans la littérature, peu d'études discutent de l'intérêt de la réalisation ou non de la biopsie ostéomédullaire.

Une étude française (celle de Wejroch [25], publiée en 2004) avait soulevé la question de la réalisation systématique de la BOM devant des lésions cutanées de lymphome B centrofolliculaires ou d'immunocytomes (correspondant aux lymphomes B de bon pronostic). En effet, sur 23 cas de lymphomes B à révélation cutanée ; la BOM était normale dans 21 cas/22.

La biopsie médullaire n'était positive que dans un cas, permettant de diagnostiquer un lymphome malin non hodgkinien B de faible grade de malignité avec lésions cutanées secondaires.

L'histologie des lésions cutanées de ce cas n'était pas précisée, de même que le traitement.

Une étude japonaise (Yasukawa et coll [26] rétrospective de 1994 à 2004) ; retrouvait une proportion de 70% de lymphomes B secondaires. Parmi 20 lymphomes B à expression cutanée : 6 étaient cutanés « purs » et les 14 autres correspondaient à des lymphomes B systémiques à expression cutanée secondaire (dont 11 un lymphome B à grandes cellules, 2 un lymphome folliculaire et 1 un lymphome inclassable).

Cette étude présentait un faible effectif et ne précisait pas l'histologie des lymphomes B primitifs.

2- Répartition des sexes entre les sous-types histologiques

Sur l'ensemble des 62 patients, le sex ratio homme/femme était de 0,82.

Pour les 54 cas de lymphomes cutanés B primitifs, le sex ratio H/F était de 0,86.

Selon le sous-type histologique, on ne montrait pas de différence significative de répartition des hommes et des femmes. ($p=0,9325$)

Ce résultat diffère de ceux rapportés dans la littérature, où les hommes semblent plus souvent touchés que les femmes, ceci quelque soit le sous-type histologique.

L'étude de Wejroch [25] retrouvait un sex ratio H/F de 1,8 ; et celle de Santucci en 1991[12] retrouvait sur une série de 83 patients présentant un lymphome cutané B primitif un sex ratio H/F de 1,6. De même, dans la large étude rétrospective de Zinzani et coll [27] de 467 patients présentant un lymphome cutané B primitif, le sex ratio H/F (tous types confondus) était de 1,5 (de 1,56 pour les lymphomes des zones marginales, de 1,05 pour les lymphomes centrofolliculaires et de 1,1 pour les lymphomes à grandes cellules)

Seule, l'étude autrichienne de Fink-Puches et coll de 2002[2], portant sur 147 lymphomes cutanés B primitifs retrouvait une prédominance de femmes pour les lymphomes centrofolliculaires; et pour les lymphomes à grandes cellules des jambes (sex ratio H/F :0,76/1). Seuls, les lymphomes cutanés des zones marginales présentaient une prédominance masculine (sex ratio H/F : 1,69/1).

3- Age et sous-type histologique

L'âge moyen des malades au moment du diagnostic était de 60 ans. Ce résultat est comparable à ceux rapportés dans la littérature ; notamment celle de Zinzani et coll portant sur l'étude de 467 patients présentant un lymphome cutané B primitif [25,12,27].

Dans notre étude, la moyenne d'âge des patients, au moment du diagnostic de lymphome, apparaît significativement différente selon le sous-type histologique. ($p=0,005941$).

Ainsi, les patients présentant un lymphome cutané B à grandes cellules sont sensiblement plus âgés comparés aux autres sous-types histologiques.

L'âge au diagnostic des patients présentant un lymphome systémique B est sensiblement identique à celui des lymphomes cutanés primitifs centro-folliculaires et des zones marginales. Ces résultats sont concordant avec ceux retrouvés dans la littérature [2,6, 27].

Fink-Puches et coll, en 2002[2], dans une large étude rétrospective de 147 patients présentant un lymphome cutané B primitif, retrouvait un âge moyen de 70,6 ans pour les lymphomes B à grandes cellules (de même que dans notre étude) ; de 58,1 ans pour les lymphomes B centro-folliculaires (56,1 dans notre étude) ; de 51,3 ans pour les lymphomes B des zones marginales (56 ans dans notre étude).

Dans l'étude française portant sur 66 cas de lymphomes cutanés B à grandes cellules, l'âge moyen était de 76 ans.

Dans l'étude de Hallermann de 2007[6] , (Allemagne) ; portant sur 35 patients (21 patients avec un lymphome cutané primitif centrofolliculaire et 14 patients avec un lymphome cutané primitif à grandes cellules, de type des membres inférieurs ; cette étude retrouvait une différence significative concernant la moyenne d'âge entre les deux sous types histologiques.

Pour les lymphomes à grandes cellules des jambes, celle-ci était de 69,9 ans versus 65,6 ans pour les lymphomes centro-folliculaires

Au seuil 5%, l'étude ne montre pas de différence significative entre l'âge des hommes et des femmes.

4- étude des différents sous-types histologiques

Notre étude retrouvait une forte proportion de lymphomes centrofolliculaires (59,7% de l'ensemble des lymphomes cutanés primitifs ou secondaires ; et 68,5% des lymphomes cutanés B primitifs)

Ces résultats sont superposables à ceux rapportés par une autre étude française unicentrique rétrospective.

Celle-ci (à Reims entre 1987 et 2001) [25] portait sur 23 cas de lymphomes B à révélation cutanée. La répartition était de 58% de lymphomes centrofolliculaires (14/23) ; 12% de lymphomes à grandes cellules (3/23) ; 8% d'immunocytomes (2/23) et 28% (4/23) de lymphomes cutanés B secondaires (à un lymphome du grêle, à un lymphome endonasal, et à 2 lymphomes systémiques).

Par contre, dans notre étude, la proportion de lymphomes des zones marginales était très faible, en comparaison à d'autres études [2,3,27] ; notamment une autre étude française unicentrique (réalisée à Créteil entre 1997 et 2003) [3] . Celle-ci portait sur 49 lymphomes B cutanés primitifs, et retrouvait 20% de lymphomes des zones marginales (10 patients/49) et une très faible proportion de lymphomes à grandes cellules des jambes (4% soit 2 patients/49 versus dans notre étude).

De même, dans l'étude rétrospective italienne de Zinzani et coll [27], qui portait sur 467 patients présentant un lymphome cutané B primitif (entre 1980 et 2003) ; la répartition des sous-types histologiques selon la classification WHO-EORTC était de : 56,7% de lymphome centrofolliculaire, de 31,4% de lymphome des zones marginales et de 10,9% de lymphome à grandes cellules de jambe.

Dans l'étude rétrospective autrichienne de Fink-Puches et coll de 2002[2], il s'agissait d'une large série rétrospective de 556 patients suivis pour un lymphome cutané primitif à Graz entre 1960 et 1999.

Selon la classification de l'EORTC, cette étude retrouvait :

- 60 patients/147 soit 40,8% de lymphomes cutanés primitifs centro-folliculaires ;
- 62 patients/147 soit 42,2% de lymphomes cutanés des zones marginales ;
- 23 patients/147 soit 15,6% de lymphomes cutanés à grandes cellules des jambes ;
- 2 patients/ 147 soit 1,3% de plasmocytomes (désormais classés dans les lymphomes cutanés des zones marginales selon la classification WHO/EORTC.)

Selon les études,

la proportion de lymphomes centro-folliculaires varie de **40,8%**(60/147)[2] à **73%**(36/49)[3]

la proportion de lymphome à grandes cellules varie de **4%** (2/49)[3] à **15,6%**(23 /147)[2]

la proportion d'immunocytomes varie de **10%** [11](12/118) à **42,2%** (151/467)[2].

On constate donc que la proportion de lymphomes des zones marginales est très variable d'une étude à l'autre. L'association à l'infection par *Borrelia burgdorferi* pourrait expliquer en partie ces importantes variations. D'autres infections bactériennes ou virales sont probablement impliquées dans la genèse de ce lymphome.

Dans l'étude de Wejroch [25], sur 23 cas de lymphomes B à révélation cutanée ; la BOM était normale dans 21 cas/22.

Parmi ces 23 lymphomes, 28% (4/23) de lymphomes cutanés B secondaires (à un lymphome du grêle, à un lymphome endonasal, et à 2 lymphomes systémiques). L'article ne précisait pas le mode de découverte de cette atteinte systémique (à priori diagnostic sur l'imagerie).

5- résultat du scanner

Il est recommandé, devant la présence de lésions cutanées B, de réaliser un scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche d'adénopathies profondes. Leur présence classant alors le lymphome en lymphome systémique.

Dans notre étude, les 4 patients présentant une atteinte ganglionnaire profonde, avaient tous également des adénopathies superficielles. De même, on ne retrouvait pas d'adénopathies profondes au TDM chez les 4 autres patients présentant un lymphome systémique sans adénopathies superficielles palpées ; de même chez les 58 patients présentant un lymphome B cutané primitif.

Bien que notre population soit trop petite, on peut se poser la question de l'intérêt de la réalisation systématique du scanner en l'absence d'adénopathies superficielles.

Dans l'étude rétrospective de Wejroch[25] portant sur 23 lymphomes B à révélation cutanée (dont 4 lymphomes B secondaires); l'imagerie réalisée dans 22 cas/23 montrait dans 2 cas une splénomégalie en rapport avec un infarctus splénique ou avec une localisation splénique de lymphome. Il n'est pas précisé si ces 2 patients présentaient ou non des adénopathies superficielles.

L'autre intérêt éventuel de la réalisation d'un scanner est de découvrir une autre pathologie néoplasique, permettant ainsi une prise en charge plus précoce.

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence d'autres néoplasies associées après la réalisation d'une imagerie.

Ceci est un argument supplémentaire pour ne pas réaliser de façon systématique un bilan scannographique en l'absence de signe clinique d'appel (adénopathies, splénomégalie) dans les lymphomes cutanés B de bon pronostic.

Dans l'étude de Wejroch et coll [25] portant sur 23 lymphomes B à expression cutanée ; il est intéressant de noter la découverte pour 5 malades/23 d'une seconde néoplasie (un cas de mélanome, 3 cas d'adénocarcinome prostatique, un cas de lymphome testiculaire). Dans ces 5 cas, leur découverte était clinique.

6-phénotype des lymphocytes B de biopsie cutanée

Pour les 57 cas où l'immunomarquage était disponible, le phénotype des lymphocytes B le plus souvent retrouvé était CD20+ ; CD22+ (23/57cas soit 40,4%).

En étudiant la fréquence d'expression de chaque marqueur ; on mettait en évidence l'expression quasi permanente du CD20 (96,5%), suivie par celle du CD22 (75,4%). L'expression du CD19 ou du CD21 était nettement moins fréquente (22,8% dans les 2 cas).

En comparant le pourcentage d'expression de chaque marqueur entre les lymphomes cutanés primitifs (en regroupant les L. centro-folliculaires, les L. à grandes cellules et les L. des zones marginales) et les lymphomes systémiques ; on mettait en évidence une différence de répartition statistiquement significative du CD21. ($p < 0.001$).

Ainsi, le CD21 semble souvent exprimé dans les lymphomes systémiques versus les lymphomes cutanés primitifs. (62,5% pour les lymphomes systémiques versus 16,3% pour les lymphomes centrofolliculaires). En ce qui concerne l'expression de bcl2 ; ce marqueur était exprimé dans la moitié des lymphomes systémiques (4cas/8) ; et dans 31% des lymphomes B à grandes cellules. Par contre, Bcl2 n'était pas exprimé dans les lymphomes centro-folliculaires (1 cas/32).

La protéine Bcl2 est plus souvent exprimée dans les lymphomes à grandes cellules que dans les centrofolliculaires, comme rapporté dans plusieurs études [7,20]. Dans l'étude française portant sur 66 cas de lymphomes cutanés B à grandes cellules, Bcl-2 était exprimée dans 85% des cas [20].

Par contre dans notre étude, parmi les 5 patients présentant un lymphome cutané B à grandes cellules Bcl2+, on notait dans les 5 cas une rechute et un « seul » décès. Parallèlement, on notait 5 décès /11 patients présentant un lymphome B à grandes cellules Bcl2-. Ce résultat est plutôt

discordant par rapport à ceux rapportés dans d'autres études [5,20] ; où l'expression de Bcl2 est associée à un mauvais pronostic.

L'expression prédominante de CD20 explique que le rituximab (anticorps anti-CD20) puisse être proposé avec de bons résultats dans les lymphomes B. Récemment, un nouvel anticorps anti-CD22 (epratuzumab) a montré des résultats encourageants (essais thérapeutiques) dans des lymphomes systémiques [28].

7-réarrangement de gène B et T dans la peau

Un clone B a été retrouvé dans 29 cas/35 (82,9%). Ce résultat est nettement supérieur à celui rapporté par Wejroch[25], de 2 cas de clone B/12 (16,6%), d'un cas de double clone B/T. Par contre, nous n'avons pas retrouvé de clone T dans la peau chez les 16 patients où cette recherche avait été réalisée.

Il faut souligner que les études de clonalité des infiltrats lymphocytaires B sont d'interprétation délicate du fait des difficultés techniques liées aux gènes étudiés. En effet, l'existence de mutations ponctuelles, non prévisibles, rend aléatoire son amplificabilité par PCR (la PCR ne permettant pas d'amplifier tous les réarrangements VDJ existants, peut sélectivement ne pas amplifier une population tumorale effectivement présente.) Toutes histologies confondues, la clonalité de la population tumorale peut être démontrée dans 60% des lymphomes cutanés B. Seule une réponse positive a un intérêt diagnostique.

8- taux de lymphocytes du sang circulant et sous-types histologiques

Le taux moyen de lymphocytes du sang circulant chez l'ensemble des patients de 1787/mm³ appartenait à la normale.

On ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les taux de lymphocytes du sang circulant selon le sous-type histologique ($p=0,9445$).

Les différentes études sur les lymphomes cutanés B retrouvées dans la littérature ne mentionnent pas d'anomalies du taux de lymphocytes du sang circulant ; mais sans préciser l'existence ou non de taux différents selon les sous-types histologiques.

Dans notre étude, l'analyse du nombre de lymphocytes du sang circulant de phénotype CD19, CD20 et CD22 selon les sous-types histologiques mettait en évidence pour les lymphomes systémiques (en comparaison aux lymphomes cutanés B primitifs), un taux de lymphocytes de phénotype CD22 plus élevé ($p=4,29.10^{-5}$). Le test utilisé était une régression de Poisson (avec introduction d'un paramètre de surdispersion), au seuil de 5%.

Ceci n'a, à notre connaissance pas été rapporté dans la littérature.

9-nombre de lésions cutanées et localisation

Tous types de lymphomes confondus, la proportion de patients présentant une ou plusieurs lésions étaient identiques (27 patients avec une seule lésion versus 35 avec plusieurs lésions). En étudiant chaque sous-type histologique, on ne montrait pas de différence significative du caractère unique/multiple des lésions entre les sous-types histologiques ($p=0,13$). Pourtant, du fait d'un faible effectif, cette absence de différence est à nuancer. Ainsi, dans les 8 cas de lymphome systémique, 7 patients présentaient des lésions multiples. Notre impression, au regard de cette étude, est que les lymphomes systémiques B à expression cutanée présentent plusieurs lésions cutanées plutôt qu'une seule lésion.

D'autre part, pour l'ensemble des lymphomes ; en cas de lésions multiples, celles –ci étaient plus souvent situées dans une même région ou dans des régions contigues que disséminées.

Par ailleurs, dans l'étude de Hallermann, [6], ceux-ci retrouvaient des présentations cliniques différentes selon le sous type histologique. Les patients avec un lymphome centrofolliculaire présentaient une localisation unique dans 93% ; à la différence des patients avec un lymphome à grandes cellules, de type des membres inférieurs, qui présentaient plus souvent des lésions cutanées multiples (61%),

Ces résultats étaient un peu plus nuancés dans l'étude italienne de Zinzani et coll. Ainsi, le pourcentage de lésion unique était légèrement inférieur pour les lymphomes centro-folliculaires (57%). Il était de 58,3% pour les lymphomes des zones marginales et de 33% pour les lymphomes à grandes cellules.

En étudiant le siège des lésions en fonction des sous-types histologiques, on mettait en évidence :

- une différence significative du pourcentage de lésions présentes sur le dos et les fesses en fonction du sous-type histologique ($p<0,05$). Les lymphomes cutanés centro-folliculaires semblent plus souvent localisés au niveau du dos et des fesses, par rapport aux autres sous-types histologiques, au seuil de 5%.

- une différence significative du pourcentage de lésions présentes sur les membres inférieurs en fonction du sous-type histologique ($p<0,001$). Les lymphomes cutanés à grandes cellules étaient

plus souvent localisés aux membres inférieurs, par rapport aux autres lymphomes. Les lymphomes centro-folliculaires n'étaient que très rarement localisés à ce niveau (4 cas/37 soit %), et les 8 cas de lymphome systémiques n'étaient pas localisés aux membres inférieurs. Ce résultat est comparable à l'étude italienne de Zinzani et coll.[27], qui retrouvait une localisation aux membres inférieurs dans 88% des lymphomes B à grandes cellules versus 3,4% pour les lymphomes centrofolliculaires et 6% pour les lymphomes des zones marginales.

-par contre, on ne montrait pas de différence significative du pourcentage de lésions présentes sur la zone « membre supérieur », la zone « thorax, abdomen » et la zone « tête et cou » selon le sous-type histologique.($p=0,6$; $p=0,053$; $p=0,076$ respectivement).

Dans l'étude de Hallermann, [6], ceux-ci retrouvent des présentations cliniques différentes selon le sous type histologique. Les patients avec un lymphome centrofolliculaire présentent plus souvent une localisation unique (93%), non ulcérée (100%), au niveau de la tête (64%). A la différence des patients avec un lymphome à grandes cellules, de type des membres inférieurs, qui présentent plus souvent des lésions cutanées multiples (61%), des membres inférieurs(76%), et ulcérées dans 14% des cas.

10-rechute, survie

Le taux de rechute était relativement élevé (60%) (36/60 patients en excluant les 2 patients présentant un lymphome systémique qui n'étaient pas encore en rémission à la fin de notre étude) ; avec une durée médiane de survie de 53 mois.

Pour les lymphomes systémiques, le taux de rechute était de 33%(2/6) avec une médiane de suivi de 40mois. Ce résultat ne tient pas compte de 2 autres patients qui étaient toujours en cours de traitement à la fin de l'étude.

Il était de 60,7% pour les lymphomes cutanés B primitifs (34/54) ; avec une durée médiane de suivi de 55 mois.

Parmi ces lymphomes cutanés B primitifs ; le taux de rechute sur la durée globale de l'étude était de :

54% pour les lymphomes cutanés centro-folliculaire (20/37)

81,2% pour les lymphomes cutanés à grandes cellules (13/16)

100% pour le lymphome des zones marginales (1/1) (difficilement interprétable étant donné le caractère unique de ce patient)

Le taux de rechute à 5 ans était de 55% pour les lymphomes centro-folliculaires, et de 82% pour les lymphomes à grandes cellules.

Malgré un taux de rechute plus élevé parmi les patients présentant un lymphome cutané B à grandes cellules ; le test statistique ne mettait pas en évidence de différence significative du taux de rechute selon le sous-type histologique ($p=0,13$).

Ces taux de rechute sont plus élevés que ceux rapportés dans l'étude de Zinzani et coll[27] ; qui retrouvait un taux de rechute de 46,7% pour les lymphomes cutanés B primitifs , avec une médiane de suivi de 12,5 ans !. (Par ailleurs, la probabilité de rechute était plus élevée durant la première année (15%).)

(plus précisément ; de 46,5% de rechute pour les centro-folliculaires, de 44,4% pour les lymphomes des zones marginales, de 54,8% pour les lymphomes à grandes cellules des jambes). Cette différence n'était pas non plus significative.

En étudiant la courbe de survie sans rechute, on notait un nombre de rechute important les deux premières années de suivi, pour les lymphomes primitifs et secondaires. Ce nombre de rechute était plus important pour les lymphomes primitifs à grandes cellules.

Le siège de la rechute, tous types de lymphomes confondus, était cutané dans la majorité des cas (86,1%). Ce chiffre est comparable à celui de Zinzani et coll.[27].

Dans notre étude, on retrouvait un taux de survie sans rechute à 5 ans (60mois) de 35%.(55% à 5 ans dans l'étude de Zinzani)

En prenant comme critère « lésion unique ou multiple » au moment du diagnostic, les patients présentaient un taux de survie sans rechute meilleur en cas de lésion unique qu'en cas de lésions multiples ($p<0,01$).

Ainsi, le taux de survie sans rechute à 5 ans était de 60% en cas de lésion unique et seulement de 20% en cas de lésions multiples.

Ce résultat était aussi retrouvé dans l'étude de Zinzani et coll [27] retrouvait que la présence d'une seule lésion cutanée était associée à un meilleur taux de survie sans rechute, tous types de lymphomes cutanés B primitifs confondus.

Notre étude ne semblait pas mettre en évidence un siège de rechute particulier (cutané ou ganglionnaire) selon le sous-type histologique ($p=0,61$).

La médiane du temps de survie sans rechute était de 21,98 mois. En étudiant la courbe de survie sans rechute, on notait une forte diminution de la survie sans rechute pendant les deux premières années du suivi, tous types de lymphomes confondus.

De plus, on notait une nette différence de survie entre les lymphomes centro-folliculaires et les lymphomes B à grandes cellules. Les lymphomes centro-folliculaires avaient un taux de survie sans rechute bien meilleur que les patients atteints de lymphome cutané B à grandes cellules, bien visible à 2ans.

Notre étude retrouve donc une évolution nettement moins favorable en cas de lymphome B primitif à grandes cellules, comparativement aux autres lymphomes cutanés B primitifs (lymphomes centro-folliculaires et lymphomes des zones marginales). Ce résultat est superposable à ceux déjà publiés [11,6,20]. Willemze et coll. [11] dans une étude rétrospective portant sur 118 patients néerlandais présentant un lymphome cutané B primitif retrouvait des taux de survie spécifique à 5 ans 97% pour les lymphomes centro-folliculaires, de 100% pour les immunocytomes et de 58% pour les lymphomes à grandes cellules des jambes.

Dans l'étude de Zinzani et coll, les lymphomes B primitifs à grandes cellules présentaient des taux de dissémination extra-cutanée plus élevés, et un taux de survie plus court.(73,1% à 5 ans versus 96,6% à 5 ans pour les lymphomes des zones marginales et de 96,1% pour les lymphomes centro-folliculaires).

Des taux de survie spécifiques à 5 ans encore plus faibles de 41% pour les lymphomes cutanés B à grandes cellules sont rapportés par le groupe français des lymphomes cutanés [20].

11-Survie globale, décès

Dans notre étude, la survie globale à 5 ans des lymphomes systémiques était de 73%.

La survie globale à 5 ans des lymphomes cutanés B primitifs était de 87%.

(avec un taux de survie globale de 100% pour les lymphomes centro-folliculaires et les lymphomes des zones marginales ; et de 61% pour les lymphomes B à grandes cellules)

Ces résultats sont comparables à deux grandes études rétrospectives :

La première, autrichienne [2], réalisée à Graz entre 1960 et 1999, portant sur 147 lymphomes cutanés B primitifs, qui retrouvait :

- un taux de survie à 5 ans de 94% pour les lymphomes cutanés primitifs centro-folliculaires (60 patients)
- un taux de survie à 5 ans de 98% pour les lymphomes cutanés des zones marginales (64 patients)
- un taux de survie à 5 ans de 58% pour les lymphomes cutanés à grandes cellules (23 patients)

La seconde, néerlandaise (entre 1986 et 1994)[11] portait sur 118 patients présentant un lymphome cutané B primitif. Le taux de survie à 5 ans était de :

- 97 % pour les lymphomes centrofolliculaires (84 patients)
- 58% pour les lymphomes primitifs à grandes cellules des jambes (18 patients)
- 100% pour les lymphomes des zones marginales (12 patients)
- 50% pour les lymphomes B intravasculaires (4 patients)

Dans l'étude de Zinzani[27], la survie globale était de 94% à 5 ans et de 85% à 10 ans.

Les facteurs associés de façon statistiquement significative à un mauvais pronostic étaient le sous type « lymphome à grandes cellules des jambes », un âge supérieur à 55 ans, la localisation aux membres inférieurs, la présence de plusieurs lésions cutanées.

12-étude détaillée des 8 cas de lymphome systémique

Parmi les huit patients pour lesquels la biopsie ostéomédullaire est revenue positive :

Pour le patient A ;

Il s'agissait d'une femme de 51 ans, présentant plusieurs lésions cutanées au niveau de la tête, du thorax et du dos. Elle présentait par ailleurs une atteinte ganglionnaire superficielle (axillaire gauche) et profonde (ganglion latéro aortique gauche de 14 mm au scanner).

L'histologie d'une lésion cutanée et de l'adénopathie axillaire gauche était celle d'un lymphome folliculaire.

La biopsie ostéo-médullaire retrouvait un envahissement médullaire focal.

Un traitement par 10 cures de mini CHVP et interféron permettait une rémission partielle (persistance d'un envahissement médullaire focal minime) ; qui se maintenait 3 ans après la fin du traitement.

Pour le patient B ;

Il s'agissait d'une femme de 61 ans, présentant une seule lésion cutanée située au niveau du dos. Il n'y avait pas d'atteinte ganglionnaire.

L'histologie d'une lésion cutanée était celle d'un lymphome centrofolliculaire.

La réalisation d'une biopsie ostéomédullaire a permis de mettre en évidence une infiltration médullaire interstitielle focale par un processus lymphopathique à petites cellules permettant de poser finalement le diagnostic d'une localisation cutanée d'un lymphome lymphocytaire.

Une abstention thérapeutique a été décidée en raison de l'absence d'atteinte ganglionnaire de la normalité de la formule sanguine.

Après l'exérèse chirurgicale de sa localisation cutanée unique et après 29 mois de suivi, la patiente était toujours en rémission.

Pour le patient C ;

Il s'agissait d'un homme de 73 ans, présentant plusieurs lésions cutanées nodulaires, érythémato-violacées du thorax, de l'abdomen et du visage (mandibule gauche) ; associées à plusieurs adénopathies superficielles : (sous mandibulaires gauches, sous-claviculaires bilatérales) et profondes (adénopathies hilaires bilatérales).

L'histologie d'une lésion cutanée et d'une adénopathie correspondait à un lymphome diffus à grandes cellules de phénotype B.

La biopsie ostéo-médullaire retrouvait un envahissement médullaire de ce lymphome systémique.

Le patient décédait rapidement, son mauvais état général ne lui permettant pas de supporter un traitement systémique.

Pour le patient D ;

Il s'agissait d'un homme de 38 ans, présentant plusieurs lésions cutanées nodulaires au niveau du thorax. Il présentait aussi une polyadénopathie superficielle et profonde (adénopathies latéro-trachéales, latéro-aortiques, rétro-péritonéales et iliaques).

L'histologie d'une lésion cutanée et d'une adénopathie concluait à un lymphome non hodgkinien folliculaire.

La biopsie ostéo-médullaire retrouvait un envahissement médullaire de ce lymphome.

Le patient bénéficiait d'une chimiothérapie puis d'une autogreffe de moëlle osseuse, ce qui

permettait une rémission persistante après sept ans de suivi.

Pour le patient E ;

Il s'agissait d'un homme de 71 ans, présentant plusieurs lésions cutanées au niveau de la tête et du dos. Il ne présentait pas d'adénopathies.

La biopsie cutanée était celle d'un lymphome B (pas de précision du sous-type histologique).

La biopsie ostéo-médullaire retrouvait un envahissement médullaire de ce lymphome, associé à la découverte fortuite d'un syndrome myélodysplasique. En raison d'une pancytopénie, le patient bénéficiait d'une chimiothérapie (6 cures de mini CHOP) et d'une radiothérapie. Ce traitement permettait une courte rémission. Le patient présentait une récurrence médullaire (pancytopénie) quelques mois plus tard et décédait rapidement. En raison d'une altération importante de son état général, il ne recevait pas de chimiothérapie ; et décédait rapidement.

Pour le patient F ;

Il s'agissait d'une femme de 53 ans, présentant plusieurs lésions cutanées au niveau de la tête (papules érythémateuses de localisation fronto-pariétales droites). Elle ne présentait pas d'adénopathies superficielles ni profondes.

L'histologie était celle d'un lymphome folliculaire.

La biopsie ostéomédullaire retrouvait 2 îlots lymphoïdes correspondant très vraisemblablement à l'atteinte médullaire d'un lymphome systémique.

La patiente était traitée par radiothérapie seule dans un premier temps ; en raison du faible infiltrat médullaire sans répercussion biologique. La patiente présentait un an plus tard une récurrence cutanée. Un traitement par 4 injections d'anticorps anti-CD20 (Mabthera®) permettait une rémission pendant 6 ans. Dernièrement, (après la date de la fin de notre étude), la patiente présentait de nouveau une récurrence cutanée. Après avis auprès des hématologues, en raison de l'absence d'adénopathies cliniques et au scanner ; il était décidé de ne pas réaliser de biopsie ostéo-médullaire. Un traitement par 4 nouvelles injections de Mabthera® était décidé.

Pour le patient G ;

Il s'agissait d'un homme de 34 ans, présentant plusieurs lésions cutanées au niveau de la tête (temporales gauches), et du dos (7 lésions). Il ne présentait pas d'adénopathies.

L'histologie était celle d'un lymphome B des zones marginales.

La biopsie ostéomédullaire retrouvait un large îlot lymphoïde paratrabéculaire en faveur d'une localisation médullaire.

Le patient était traité par radiothérapie ce qui permettait la disparition des lésions cutanées.

Le patient était toujours en rémission cutanée 6 ans après.

En ce qui concerne l'atteinte médullaire ; en raison de l'absence de modification de l'hémogramme, de l'absence d'adénopathies périphériques et de splénomégalie, et de l'absence de récurrence, une abstention thérapeutique était décidée.

Pour le patient H ;

Il s'agissait d'un homme de 61 ans, présentant plusieurs lésions cutanées violacées du cuir chevelu. Il existait une atteinte ganglionnaire superficielle (adénopathie sus claviculaire droite), et profonde (coulée médiastinale inférieure gauche).

L'histologie (cutanée et ganglionnaire) était celle d'un lymphome B centro-folliculaire.

La biopsie ostéomédullaire retrouvait un envahissement par le processus lymphomateux.

Le patient était traité par l'association d'une chimiothérapie type CHOP et des anticorps anti-CD20 (rituximab). A la fin de notre étude, soit une durée de suivi de 6 mois, le patient présentait une très bonne réponse partielle.(disparition des lésions cutanées, disparition de l'adénopathie superficielle, normalisation de la biopsie ostéomédullaire et diminution de plus de 75% de la masse médiastinale.)

VI- DISCUSSION

Le bilan initial des lymphomes B à révélation cutanée comporte le plus souvent une biopsie ostéo-médullaire, afin d'éliminer la possibilité d'un lymphome B systémique.

Pourtant, la question de sa réalisation systématique se pose. En effet, la dissémination extra-cutanée de ces lymphomes cutanés est rare.

Déjà, une étude française avait soumis la question de la réalisation systématique de la BOM dans les lymphomes cutanés B de bon pronostic comme les lymphomes centrofolliculaires.

Dans notre étude, 8 patients sur 62 avaient une BOM positive (soit 12,9%).

Parmi ces 8 patients, 4 avaient des adénopathies dépistées à l'examen clinique. Il semble donc que l'identification d'adénopathies justifie la BOM.

De même, parmi les 8 patients ; 1 présentait une pancytopenie. La BOM reste indispensable pour l'exploration de ces anomalies (patient E).

Les 3 autres patients avec une BOM positive, ne présentaient ni adénopathies ni anomalies biologiques. La découverte de cet envahissement médullaire n'a pourtant pas modifié la prise en charge thérapeutique chez 2 patients. Il s'agissait d'un lymphome centro-folliculaire et d'un lymphome des zones marginales traités par radiothérapie seule dans un premier temps.

Le troisième cas était celui d'une patiente (B) ne présentant qu'une seule lésion cutanée évocatrice de lymphome centro-folliculaire. La BOM a permis de conclure à un lymphome lymphocytaire avec localisation cutanée pour lequel une abstention thérapeutique était proposée.

VII- CONCLUSION

Grâce à toutes les études menées par les groupes lymphomes de plusieurs équipes de dermatologie (européennes et américaines) ; l'entité des lymphomes cutanés primitifs B a pu être individualisée. Ce sous type de lymphome B présente un pronostic bien meilleur que les lymphomes systémiques, et donc une prise charge et un traitement spécifique.

Le bilan d'extension initial pourrait être plus simplifié dans certains cas.

Ainsi, au regard de cette étude, la BOM ne semble pas indispensable pour certains sous-types de lymphomes cutanés de bon pronostic : à savoir les lymphomes centro-folliculaires et des zones marginales. Pour ces 2 types de lymphomes cutanés B, si l'on ne découvre pas d'adénopathies

cliniques ni de splénomégalie, et que la NFS revient normale, lors du bilan initial, l'intérêt de la BOM paraît discutable.

En effet, la découverte d'un envahissement médullaire souvent minime ne modifie pas la prise en charge thérapeutique qui aurait été proposée en cas de lésions cutanées isolées (radiothérapie ou chirurgie). Il convient par contre de faire, par la suite, un suivi régulier notamment de la NFS afin de dépister l'apparition d'une pancytopenie. Ce qui nécessiterait alors un traitement plus agressif.

Ceci permet d'éviter aux patients un geste invasif et peu agréable même avec l'aide d'une sédation.

De plus, dans ce même contexte, la réalisation d'un scanner ne semble pas indispensable. En effet, dans notre étude, celui était toujours négatif s'il n'y avait pas d'adénopathies périphériques.

Une étude à plus grande échelle, sur d'autres centres, serait intéressante afin de confirmer ou non ces propositions.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105:3768-85.
- [2] Fink-Puches R, Zenahlik P, Bäck B, Smolle J, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous lymphomas : applicability of current classification schemes (EORTC, WHO) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood*.2002 ;99 :800-805
- [3] Bouaziz JD, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné E, Wechsler J, Bagot M. Relative frequency and survival of patients with primary cutaneous lymphomas : data from a single-centre study of 203 patients. *Br J of Dermatol* 2006; 154, 1206-07
- [4] Zackheim HS, Vonderheid EC, Ramsay DL, LeBoit PE, Rothfleisch J, Kashani-Sabet M. Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:793-6.
- [5] Grange F, PetrellaT, Beylot-Barry M,et al. Bcl-2 protein expression is the strongest independant prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Blood* 2004; 103:3662-68
- [6] Hallermann C, Niermann C, Fischer RJ, Schulze HJ. New prognostic relevant factors in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(4) :588-97.
- [7] Kodama K, Massone C, Chott A, Metze D, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous large B-cell lymphomas : clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood* 2005;106:2491-2497
- [8] Revillard. *Immunologie* 1995
- [9] Pimpinelli N. New aspects in the biology of cutaneous B-cell lymphomas. *J Cutan Pathol* 2006; 33 (Suppl. 1):6-9.

- [10] Bogle MA, Riddle CC, Triana EM, Jones D, Duvic M. Primary cutaneous B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:479-84.
- [11] Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 1997; 90:354-371
- [12] Santucci M, Pimpinelli N, Arganini L. Primary cutaneous B-cell lymphoma: a unique type of low-grade lymphoma. Clinicopathologic and immunologic study of 83 cases. *Cancer*.1991 ; 67 :2311-26
- [13] Willemze R, Meijer C. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas : the best guide to good clinical management. *Am J Dermatopathol* 1999; 21:265-273
- [14] Wechsler J. Intérêt de la nouvelle classification des lymphomes cutanés primitifs élaborée par le groupe de l'EORTC. *Ann Pathol*.1998; 4:315-323.
- [15] Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous B-cell lymphomas: then and now. *J Cutan Pathol* 2006; 33(Suppl.1):1-5
- [16] Russell-Jones R. WHO classification of hematopoietic and lymphoid tissues: implications for dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jan; 48(1):93-102.
- [17] Burg G, and all. WHO/ EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol* 2005; 32:647-674
- [18] Cerroni L. Lymphoproliferative lesions of the skin. *J Clin Pathol* 2006; 59:813-826.
- [19] Ortonne N. Lymphomes B centro-folliculaires cutanés primitifs. *Ann Dermatol Venereol* 2007 ;134 :701-3.
- [20] Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, et coll. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Arch Dermatol*.2007; 143(9):1144-1150.

- [21] Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:325-57
- [22] Dreno B. Standard and new treatments in cutaneous B-cell lymphomas. *J Cutan Pathol* 2006;33(Suppl.1) :47-51.
- [23] Fink-Puches R, Wolf IH, Zalaudek I, Kerl H, Cerroni L. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphoma with rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:847-853.
- [24] Viguier M, Bachelez H, Brice P, Rivet J, Dubertret L. Cutaneous B-cell lymphoma treatment with rituximab: two cases. *Ann Dermatol Venereol* 2002 ;129 :1152-5
- [25] Wejroch M.P, Cornillet P, Perceau G, Durlach A, Bernard P. Fréquence des cancers associés dans les lymphomes cutanés. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:339-45.
- [26] Yasukawa K, Kato N, Kodama K, Hamasaka A, Hatz H. The spectrum of cutaneous lymphomas in Japan: a study of 62 cases based on the WHO Classification. *J Cutan Pathol* 2006; 33:487-491.
- [27] Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N and coll. Pronostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian study group for cutaneous lymphomas. *J Clin Oncol.*2006; 24:1376-1382.
- [28] Leonard JP, Goldenberg DM. Preclinical and clinical evaluation of epratuzumab (anti-CD22 IgG) in B-cell malignancies. *Oncogene.*2007; 26(25):3704-13.
- [29] Cerroni L, and all. Primary cutaneous follicle center cell lymphoma with follicular growth pattern. *Blood.*2000; 95:3922-3928
- [30] Grange F, Bagot M. Pronostic des lymphomes cutanés primitifs. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129:30-40

NOM : FROT PRENOM : ANNE-SOPHIE

Titre de thèse : Intérêt de la Biopsie Ostéomédullaire systématique dans les lymphomes cutanés B primitifs : étude rétrospective sur 62 patients.

RESUME

Les lymphomes cutanés B sont une entité rare. Ils présentent des caractéristiques cliniques, pronostiques et thérapeutiques différentes des lymphomes systémiques, ce qui a justifié la création d'une classification propre aux lymphomes cutanés primitifs, la WHO-EORTC.

Le bilan d'extension initial afin d'éliminer une atteinte systémique comprend un scanner thoraco-abdomino-pelvien ainsi qu'une biopsie ostéomédullaire.

A travers cette étude rétrospective de 62 patients se présentant initialement avec des lésions cutanées de lymphome B ; nous avons voulu montrer que dans les cas de lymphome de bon pronostic (lymphome B cutané centro-folliculaire et lymphome cutané des zones marginales) ; la BOM ne paraît pas indispensable. En effet, si l'on ne retrouve pas d'adénopathies cliniques et que la NFS est normale ; la BOM est quasiment toujours normale.

MOTS-CLES

- Lymphome cutané B primitif
- Lymphome cutané B primitif centro-folliculaire
- Lymphome cutané B primitif à grandes cellules
- Lymphome cutané B primitif des zones marginales
- Biopsie ostéomédullaire