

UNIVERSITE DE NANTES

—
FACULTE DE MEDECINE
—

MENTION TRES HONORABLE

avec félicitations du jury
et proposition au prix de thèses

Année 2003

N° 8904/03

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en DERMATOLOGIE ET VENEROLOGIE

par

Claire TAUGOURDEAU - BERNIER

née le 14 mai 1973 à Orléans

Présentée et soutenue publiquement le 14 février 2003

—
LES MARQUEURS HISTO - BIOLOGIQUES DU PARAPSORIASIS EN PLAQUES
—

Président et Directeur de thèse : Madame le Professeur Brigitte Dréno

Introduction	5
LE PARAPSORIASIS	
I - Historique	7
II - Epidémiologie	11
III - Diagnostic	12
A - Clinique	12
B - Histologie	18
C - Immunomarquage	21
D - Etude du My7	25
E - Réarrangement de gène	27
IV - Evolution	38
V - Traitement	40
VI - Rapports avec le mycosis fongoïde	42
ETUDE	
I - Objectifs	45
II - Patients et méthode	46
III - Résultats	56
A - Clinique	56
B - Histologie	61
C - Immunologie : My7	63
D - Réarrangement de gène dans la peau	64
E - Réarrangement de gène dans le sang	70
DISCUSSION	75
Conclusion	97
Bibliographie	99

INTRODUCTION

Les parapsoriasis ont été décrits par Brocq en 1902 pour réunir un ensemble d'affections cutanées érythématosquameuses, d'évolution chronique et d'étiologie inconnue.

On distingue classiquement deux grandes formes cliniques : le parapsoriasis digitiforme (ou en petites plaques) d'évolution bénigne et le parapsoriasis en grandes plaques pouvant évoluer dans 10 à 30% des cas vers un mycosis fongoïde.

L'histologie est variable, montrant le plus souvent une image non spécifique, mais elle peut retrouver des images de lymphome cutané T épidermotrope en particulier dans les formes en grandes plaques.

Plus récemment, l'étude du réarrangement de gène du récepteur T a permis de retrouver un clone lymphocytaire T, dans la peau et/ou dans le sang de certains patients, incitant des auteurs à considérer le parapsoriasis en plaques comme un mycosis fongoïde in situ.

Dans la littérature, les différents paramètres paracliniques étudiés : l'histologie, l'immunomarquage et le réarrangement de gène sont réalisés sur de petites séries et ne sont pas corrélés entre eux, rendant le cadre nosologique du parapsoriasis mal connu.

Nous avons donc décidé de mener une étude prospective sur une série de 88 patients, consultant à la clinique dermatologique du CHU de Nantes pour une dermatose évoquant cliniquement un parapsoriasis en plaques et nous avons

réalisé pour chacun d'eux un examen histologique, un immunomarquage pour étudier l'expression de l'antigène My7 et une analyse moléculaire du réarrangement de gène du récepteur T dans la peau et dans le sang.

Notre objectif était de préciser les critères diagnostiques du parapsoriasis en plaques et son lien avec les lymphomes cutanés T épidermotropes.

Dans ce but, nous allons d'abord étudier les différents aspects histologiques rencontrés en fonction de la forme clinique.

Puis nous analyserons l'expression de l'antigène My7 par les cellules basales de l'épiderme et rechercherons une corrélation avec l'histologie.

Enfin nous étudierons la fréquence de détection d'un clone lymphocytaire T dans la peau et dans le sang des patients porteurs de parapsoriasis.

LE PARAPSORIASIS

I - HISTORIQUE

A la fin du XIX^{ème} siècle, de nouvelles dermatoses inflammatoires chroniques apparaissent dans la littérature qui deviendront « les parapsoriasis ».

Unna, Santi et Politzer en 1890, furent probablement les premiers à décrire l'une des formes de parapsoriasis en grandes plaques sous l'appellation de « parakérotosis variegata ».

En 1894, Neisser et Jadassohn décrivent le « pytiriasis lichénoïde » (1).

Brocq en 1897 réunit toutes ces observations pour décrire ce qui deviendra le parapsoriasis en petites plaques et en grandes plaques sous le terme de « érythrodermies pytiriasques en plaques disséminées » (2).

En 1899, Juliusberg individualise une forme chronique de pytiriasis lichénoïde et la nomme « pytiriasis lichénoïde chronica ».

Fox et Macleod regroupent pour la première fois en 1901 toutes ces entités et d'autres dermatoses chroniques, maculeuses et/ou papuleuses, plus ou moins érythémateuses et squameuses en : « resistant maculopapular scaly erythrodermias » (3).

Brocq emploie le premier le terme de « **parapsoriasis** » en 1902. Sous cette appellation il ne décrit pas une nouvelle maladie mais il réunit un ensemble d'affections cutanées érythématosquameuses, non prurigineuses, chroniques,

rebelles au traitement et d'étiologie inconnue, décrites les dix dernières années sous des noms variables. Il note une ressemblance clinique avec le psoriasis mais il les distingue et emploie donc le terme *parapsoriasis*.

Il distingue trois variétés :

- Le parapsoriasis en gouttes (correspondant au « pityriasis lichénoïde » décrit par Jadassohn en 1894, et Juliusberg en 1899)

- Le parapsoriasis lichénoïde (correspondant au « parakeratosis variegata » décrit par Unna-Santi et Politzer en 1890 et au « lichen variegatus » de Radcliffe et Crocker en 1901)

- Le parapsoriasis en plaques (correspondant aux « érythrodermies pytiriasques en plaques disséminées »).

Brocq propose que ce nouveau groupe de pathologies soit au centre d'un schéma qui permette de classer et relier entre elles toutes les dermatoses inflammatoires. Il pense que des formes de passage existent entre les trois variétés de parapsoriasis mais également avec le lichen, le psoriasis et les eczématides séborrhéiques (4).

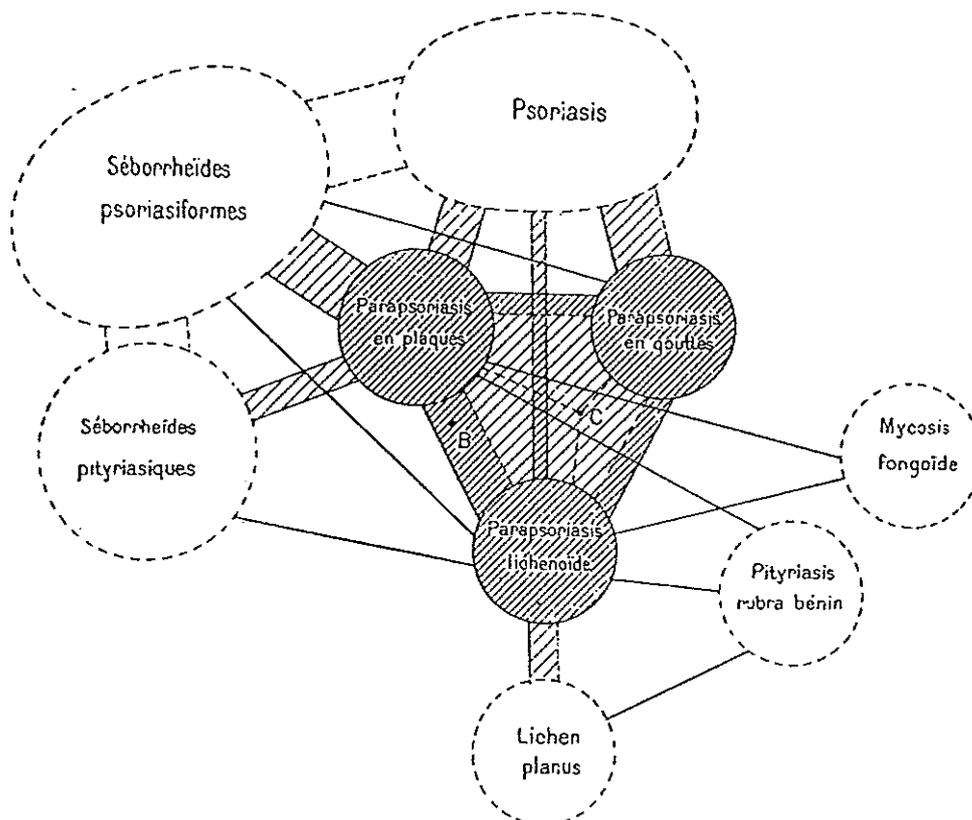


Fig. 1. Brocq's 1902 scheme for parapsoriasis and the inflammatory dermatoses.

En 1905, Radcliffe-Crocker décrit une nouvelle entité : des lésions symétriques prédominant sur le tronc, ovalaires, maculeuses ou papuleuses, discrètement squameuses et jaunâtres. Il l'appelle : « xanthoerythrodermia perstans » (5).

Mucha en 1916 puis Habermann en 1925 redécrivent le pityriasis lichénoïde, avec deux formes cliniques distinctes : une forme aiguë et une forme chronique. Ils estiment que cette pathologie doit être considérée comme une entité à part entière et donc être séparée du groupe des parapsoriasis.

En 1928, Wise tente de classer les différentes formes de parapsoriasis dont Sutton, en 1956, extrait un tableau regroupant douze pathologies distinctes entrant, pour lui, dans le cadre des parapsoriasis (6).

Table I. Sutton's 1956 classification of parapsoriasis*

-
- A. Guttate
 - 1. Parapsoriasis en gouttes (Brocq)
 - 2. Dermatitis psoriasiformis nodularis (Jadassohn)
 - 3. Pityriasis lichenoides chronica (Juliusberg)
 - B. Retiform
 - 1. Parapsoriasis lichénoïde (Brocq)
 - 2. Parakeratosis variegata (Unna, Santi and Pollitzer)
 - 3. Lichen variegatus (Crocker)
 - C. Plaque
 - 1. Parapsoriasis en plaques (Brocq)
 - 2. Erythrodermie pityriasique en plaques disséminées (Brocq)
 - 3. Xantho-erythrodermia perstans (Crocker, C. J. White)
 - D. Parapsoriasis atrophicans (Kreibich)
 - E. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (Habermann)
 - F. Mixed

*From Sutton RL: Diseases of the skin. St. Louis, 1956, The C. V. Mosby Co.; adapted from Wise F: NY State J Med 28:901, 1928.

Degos, en 1953, distingue deux variétés de parapsoriasis en plaques : une forme en larges plaques et une forme en taches digitiformes (7).

Le parapsoriasis digitiforme est ensuite décrit par Calnan et Meara en 1956 sous le terme « Chronic superficial dermatitis » (8). Puis, Samman (9) et Rook (10), en 1972 affirment que la *xantho-erythrodermia perstans* et la *chronic superficial dermatitis* représentent une forme bénigne de parapsoriasis. En 1973, Chung-Hong-Hu et Winkelman (11) considèrent que la *xantho-erythrodermia perstans* doit être exclue du groupe des parapsoriasis, du fait de son bon pronostic et préfèrent la nommer « digitate dermatosis ».

Parallèlement, la plupart des auteurs individualisent un parapsoriasis en plaques à potentiel malin, le caractère poïkilodermique étant constant pour Rook (1972) et Samman (1972), et fréquent pour Degos (1953) et Montgomery (1968).

L'individualité du parapsoriasis lichénoïde reste discutée, il est le plus souvent intégré dans la forme en plaque poïkilodermique.

Bonvalet et col. en 1977 (12) regroupent finalement sous le terme de ***parapsoriasis en plaques*** :

- Le parapsoriasis en petites plaques ou parapsoriasis de type bénin (*xantho-erythrodermia perstans*, *chronic superficial dermatitis*, *digitate dermatosis*).
- Le parapsoriasis en grandes plaques simples
- Le parapsoriasis en grandes plaques poïkilodermiques ou forme pré maligne, dans laquelle est incluse la forme lichénoïde.

Lambert et Everett dans leur « nosologie du parapsoriasis » en 1981 apportent quelques nuances :

Au sein des parapsoriasis en petites plaques, ils individualisent deux formes particulières : le *parapsoriasis digitiforme* avec ses lésions spécifiques allongées du tronc et le *xanthoerythrodermia perstans* dont les lésions seraient similaires mais de couleur jaune (1).

II - EPIDEMIOLOGIE

L' incidence exacte de cette pathologie n'est pas clairement définie. En effet il n'y a que de petites séries de parapsoriasis rapportées dans la littérature et son incidence dans la population générale n'est pas rapportée. Par ailleurs, sa fréquence est sûrement sous-estimée car pour de nombreux auteurs, le parapsoriasis, en particulier dans sa forme en grandes plaques, est inclus dans les érythèmes pré-mycosiques qui font partis des lymphomes cutanés T épidermotropes.

On connaît en revanche sa distribution dans la population en fonction de l'âge et du sexe.

Dans le parapsoriasis en petites plaques :

Aucun cas n'a été décrit chez l'enfant de moins de 10 ans. Il survient le plus fréquemment entre 30 et 60 ans avec des pics dans la quatrième et la cinquième décennie.

Les hommes seraient quatre fois plus souvent atteints que les femmes.

Dans le parapsoriasis en grandes plaques :

Quelques cas ont été décrits chez le jeune enfant de moins de 10 ans et globalement les lésions semblent apparaître un peu plus tôt entre 20 et 60 ans. La prédominance masculine est moins nette avec un sex ratio de 2/1 (9).

Dans la forme poïkilodermique, on ne retrouve pas de prépondérance masculine et l'affection semble débiter chez des sujets plus jeunes que dans les formes en grandes plaques simples (12).

III - DIAGNOSTIC

A - Clinique

On distingue schématiquement deux grandes formes cliniques :

Le parapsoriasis digitiforme d'évolution classiquement bénigne et le parapsoriasis en grandes plaques pouvant lui évoluer vers d'authentiques lymphomes cutanés T épidermotropes. (1)(13)(14).

1/ Le parapsoriasis digitiforme ou « parapsoriasis en petites plaques »

(parapsoriasis de type bénin, xanthoerythrodermia perstans, chronic superficial dermatitis, digitate dermatosis)

Il survient chez l'adulte avec une prédominance masculine.

Il s'agit d'une dermatose chronique.

La lésion élémentaire est une plaque ovale, bien limitée, plane, rouge, rose ou rose-jaunâtre, avec en surface une fine desquamation, sans atrophie et avec parfois un aspect en papier à cigarettes.

Les lésions sont nombreuses, mesurant chacune 2 à 5 centimètres de diamètre.

Elles sont remarquables par leur symétrie : elles se disposent en traînées obliques suivant l'axe des côtes sur le thorax et sont verticales suivant l'axe des membres.

A la face interne des membres les lésions peuvent être de plus grande taille, avec une forme plus irrégulière et une teinte plus rouge.

Il existe un respect du visage, des paumes et des plantes.

On note fréquemment un prurit discret.



Photographie 1 : Parapsoriasis digitiforme
Trainées obliques suivant l'axe des côtes.



Photographie 2 : Parapsoriasis en petites plaques
Lésions ovalaires mesurant entre 2 et 5 cm de diamètre à la face interne du bras.

2/ Le parapsoriasis en grandes plaques

Il survient le plus souvent chez l'adulte, rarement le grand enfant.

Il existe une prédominance masculine.

La lésion élémentaire est un vaste placard, non infiltré, finement squameux, de 10 à 20 centimètres de diamètre de forme anguleuse, grossièrement quadrilatère.

Les lésions sont peu nombreuses siégeant sur le tronc et la racine des membres. Elles prédominent sur les fesses, les cuisses, les zones de flexion et, chez la femme, sur la poitrine.

Un prurit discret est retrouvé dans la moitié des cas.

On distingue deux aspects cliniques :

a - Le parapsoriasis en grandes plaques non atrophiques

(parapsoriasis en grandes plaques simples)

Les plaques sont érythématopityriasiques, de couleur bistre ou rouge terne.

b - Le parapsoriasis en grandes plaques atrophiques

(forme poikilodermique, lichenoïde, pré maligne, poikiloderma atrophicans vasculare , parakeratosis variegata)

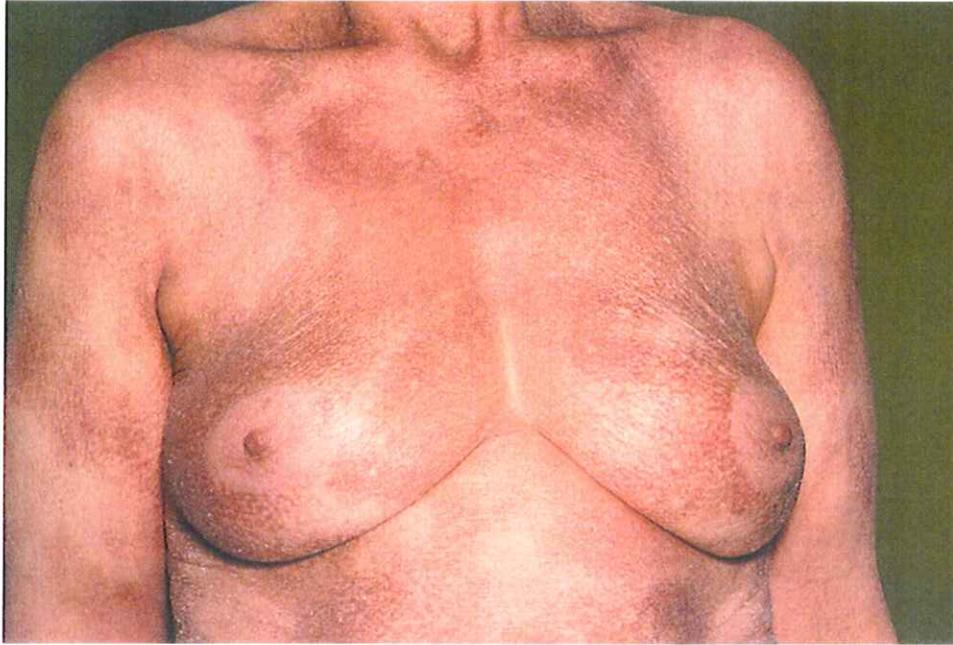
Les plaques sont irrégulières, atrophiques, avec la présence de télangiectasies et de pigmentations donnant un aspect réticulé, poikilodermique. Des papules peu nombreuses de petite taille peuvent être constatées.



Photographie 3 : Parapsoriasis en grandes plaques simples
Lésion du creux axillaire, mesurant environ 10 centimètres de diamètre de forme anguleuse.



Photographie 4 : Parapsoriasis en grandes plaques simples.
Vaste placard érythématopityriasique.



Photographies 5 et 6 :
Parapsoriasis en grandes plaques atrophiques ou poïkilodermique
Présence de télangiectasies et de pigmentations donnant un aspect réticulé.

Mais on retrouve parfois des formes plus difficiles à classer, soit associant des traînées digitiformes sur le tronc à de vastes placards sur les membres, soit passant dans le temps d'un type de parapsoriasis à l'autre. Le terme de parapsoriasis **intermédiaire** (ou *mixed type of parapsoriasis*) a été récemment proposé (15).

B - Histologie :

L'image histologique peut être variable d'une plaque à l'autre et dans le temps chez un même patient.

Classiquement, on retrouve 3 types d'images :

L'histologie est le plus souvent **non spécifique** avec un aspect d'infiltrat lymphocytaire périvasculaire du derme superficiel ou de dermite spongiforme chronique avec une acanthose modérée et une parakératose.

On retrouve parfois une **image plus spécifique** avec une exocytose intraépidermique d'éléments mononucléés groupés en flammèches et un infiltrat du derme papillaire fait d'éléments mononucléés disposés en nappe ou à disposition périvasculaire, ne touchant la basale qu'en des points limités. L'épiderme peut être aminci (16).

Cette description histologique est cependant actuellement extrêmement controversée. En effet, même si elle est toujours décrite dans les ouvrages d'anatomopathologie sous le terme d' « **image histologique de parapsoriasis** », une grande majorité d'auteurs s'accorde pour dire qu'il ne faut plus l'individualiser. Ainsi la question : « Faites-vous le diagnostic histologique de parapsoriasis ? » était posée à 31 anatomopathologistes du monde entier, en 1986, dans un éditorial de l'*American Journal of Dermatopathology*, et seuls 8 d'entre eux reconnaissaient cette entité (17). Pour les autres, la présence d'un épidermotropisme (même s'il s'agit de lymphocytes isolés), la présence de lymphocytes isolés alignés le long de la membrane basale, l'infiltrat lymphocytaire dermique superficiel représentent déjà un mycosis fongoïde débutant, même si les atypies cellulaires sont extrêmement discrètes.

L'image histologique peut aussi faire évoquer un authentique **lymphome cutané T épidermotrope** avec un infiltrat lymphocytaire en bande continue sous-épidermique avec épidermotropisme, présence de cellules atypiques au noyau hyperchromatique et crénelé se regroupant en thèques.

Dans les formes poïkilodermiques, on retrouve l'un des aspects histologiques précisés ci-dessus associé à une atrophie de l'épiderme et du derme papillaire, une basale vacuolisée, un infiltrat en bande assez dense sous épidermique avec présence de pigments mélaniques et discrète dilatation des capillaires.

L'aspect histologique varie en fonction de la forme clinique :

Dans le parapsoriasis digitiforme, jusqu'en 1992, l'aspect histologique non spécifique était le plus fréquemment décrit et il n'était pas rapporté d'images histologiques de lymphome **(1)(12)(13)**.

Mais, en 1992, King-Ismaël et Ackerman lancent une importante controverse : en relisant 84 lames étiquetées « parapsoriasis en gouttes/ parapsoriasis digitiforme » ils retrouvent un quart d'images histologiques correspondant en fait à un mycosis fongoïde débutant **(18)**.

Ces résultats sont cependant difficiles à interpréter :

D'une part les auteurs relient dans leur article deux pathologies : le parapsoriasis en gouttes et le parapsoriasis digitiforme qui semblent devoir être totalement dissociées sur le plan clinique et physiopathologique.

D'autre part, la fréquence des histologies de LCTE retrouvées tient au fait que dans les vingt dernières années, les critères histologiques de mycosis fongoïdes débutants sont mieux connus et ont donc changé. Désormais, le diagnostic histologique prend surtout en compte les atypies cellulaires, la présence de lymphocytes le long de la membrane basale et l'épidermotropisme et non plus la densité, ni l'architecture de l'infiltrat dermique **(19)(20)**. Ainsi des histologies interprétées initialement comme « parapsoriasis » sont désormais relues comme étant des « mycosis fongoïdes débutants », uniquement parce que l'analyse histologique rigoureuse faite par un anatomopathologiste expérimenté a retrouvé quelques atypies lymphocytaires passées initialement inaperçues.

Dans le parapsoriasis en grandes plaques : 1/3 des lames font évoquer d'emblée un lymphome dans le parapsoriasis en plaques simples et jusqu'à la moitié dans le parapsoriasis en plaques poïkilodermiques (1)(12) (21)(22).

C - Immunomarquage :

L'aspect morphologique ne permet pas de préjuger de façon formelle du phénotype d'un infiltrat lymphocytaire. L'étude histologique doit donc toujours être complétée par un immunomarquage qui permet de « typer » la population lymphocytaire à l'aide d'anticorps dirigés contre des marqueurs de différenciation CD (Cluster of Differentiation).

Celui-ci est réalisé sur coupes paraffinées ou sur coupes en congélation à l'aide d'anticorps poly ou monoclonaux dont la fixation est révélée par immunofluorescence ou par immuno-enzymologie (peroxydase).

L'immunophénotypage permet de différencier les lignées lymphocytaires (B ou T), de préciser le stade de différenciation et d'activation de l'infiltrat lymphocytaire et de préciser l'importance et la nature de l'infiltrat réactionnel.

1/ Rappels :

Les marqueurs CD 19, CD 20 et CD 21 sont habituellement présents à la surface des lymphocytes B matures.

Les marqueurs CD2 (associé au récepteur pour les hématies de mouton), CD3 (associé au récepteur pour l'antigène ou TCR), CD5, CD7 sont habituellement présents à la surface de tous les lymphocytes T matures (marqueurs pan-T).

Le marqueur CD4 est présent sur les lymphocytes T de type auxiliaires ou helpers.

Le marqueur CD8 est présent sur les lymphocytes T de type cytotoxiques.

Les lymphocytes activés par l'antigène expriment à leur surface des récepteurs pour l'IL2 (CD25), des antigènes du CMH de classe II (HLA-DR), l'antigène Ki-1 (CD30), le récepteur de la transferrine (CD71).

Dans les lymphomes cutanés de type T on retrouve le plus souvent le phénotype CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- mais plus rarement il peut s'agir de lymphomes à lymphocytes T suppresseurs de phénotype CD3+, CD4-, CD8+.

On parle de phénotype aberrant lorsque le phénotype est CD4+, CD8+ ou CD4-, CD8-.

On recherche toujours un trou phénotypique qui se traduit par la perte d'expression d'un ou plusieurs antigènes pan-T. Il serait associé à un mauvais pronostic.

De même on retrouve une perte de l'antigène CD25 dans la moitié des cas.

Le marqueur CD1a est présent sur les cellules de Langerhans. Il semblerait que le nombre élevé de cellules CD1a+ soit un facteur de bon pronostic dans les lymphomes cutanés T de type mycosis fongoïde et syndrome de Sézary.

2/ Immunomarquage dans le parapsoriasis en petites plaques :

L'infiltrat est constitué de lymphocytes T, de cellules de Langerhans, de macrophages.

Haeffner a étudié **5 parapsoriasis en petites plaques**. Il retrouve toujours un phénotype CD2+, CD3+, CD5+ avec un TCR β . Il retrouve un phénotype « helper » dominant avec un ratio de cellules CD4+ / CD8+ de 2 à 4. L'expression du CD7 est variable : plus de 50% dans deux cas, entre 20 et 40% dans deux cas et rare dans un cas. La majorité des lymphocytes sont activés (exprimant l'antigène HLA-DR). On retrouve la présence de cellules de Langerhans avec un CD1a+ élevé dans le derme et l'épiderme (**23**).

En résumé, il s'agit donc le plus souvent d'un infiltrat de **lymphocytes T activés CD4+ et CD8+**, à prédominance CD4+, associé à des cellules accessoires (cellules de Langerhans et macrophages).

3/ Immunomarquage dans le parapsoriasis en grandes plaques

Nous devons la première grande étude sur l'immunomarquage dans le parapsoriasis en grandes plaques à E. Ralfkiaer. Elle a étudié **31 parapsoriasis**, 27 mycosis fongoïdes et 35 dermatoses chroniques bénignes.

Elle retrouve le même type d'infiltrat dans les dermatoses bénignes, les parapsoriasis en grandes plaques et les mycosis fongoïdes en plaques : il s'agit d'un mélange de **lymphocytes T (le plus souvent de type auxiliaire CD4+)**, de **cellules de Langerhans** et de **macrophages dermiques HLA-DR+** (24).

Les conclusions de cette analyse rejoignent celles des études antérieures (25)(26).

Kikuchi, en 1993, a étudié **20 parapsoriasis en grandes plaques** : l'infiltrat cellulaire exprimait majoritairement des marqueurs de cellules T (CD3, CD4, CD8), avec une prédominance nette de lymphocytes T CD4+ par rapport aux lymphocytes T CD8+.

Quelques cellules présentaient des marqueurs de cellules B (CD20) (27).

Lindae et col. se sont penchés sur le phénotype des parapsoriasis de type **poïkilodermique** et ont retrouvé dans tous les cas un infiltrat lymphocytaire T de type helper comme dans les autres parapsoriasis mais ils notaient aussi dans tous les cas une perte de l'expression de l'antigène leu-8 et dans 57% des cas une perte d'expression de l'antigène leu-9 (CD7) (28).

La perte de l'antigène CD7 a été fréquemment décrite dans les lymphomes cutanés, même à un stade débutant. Il est cependant toujours exprimé dans un tiers des lymphomes cutanés T épidermotrope et peut être absent dans certaines dermatoses inflammatoires (29) et dans le sang de sujets sains (30).

Il faut donc rester prudent sur un éventuel rôle pronostic de cet antigène.

Mais l'immunomarquage est limité pour l'étude des infiltrats lymphocytaires cutanés pour trois raisons :

- Des marqueurs de surface sont retrouvés dans des infiltrats bénins et malins, ne permettant pas de les différencier. Comme on le voit dans l'étude d'E. Ralfkiaer l'immunomarquage est similaire dans des dermatoses chroniques bénignes, dans le parapsoriasis en grandes plaques et dans le mycosis fongoïde au stade de plaques infiltrées. Il n'apporte donc que peu d'aide au stade précoce.
- Il ne permet pas correctement d'isoler une population monoclonale dans les infiltrats lymphocytaires T.
- Il est parfois difficile de reconnaître une lignée qui exprime de façon anormale ou incomplète les marqueurs de surface spécifiques.

D - Etude du My7

Le CD13 est un antigène de surface des lignées myéloïdes aussi appelé protéase aminopeptidase N. Le My7 est un anticorps monoclonal anti-CD13 qui reconnaît les granulocytes et monocytes circulants mais qui réagit aussi avec le cytoplasme des kératinocytes de l'assise basale de l'épiderme.

Dréno et col, en 1990, se sont intéressés à l'expression du My7 au niveau des cellules basales de l'épiderme et de l'infiltrat cellulaire CD4 dermique dans les lymphomes cutanés T épidermotropes, dans les pseudolymphomes et dans d'autres dermatoses inflammatoires bénignes. Ils retrouvent dans les lymphomes cutanés une expression du My7 par une majorité de cellules CD4 dermiques mais une disparition de son expression au niveau des cellules basales de l'épiderme alors que dans les dermatoses inflammatoires le My7 n'est pas exprimé par les cellules CD4 mais est largement retrouvé au niveau des cellules basales (31).

Une étude menée in vitro sur des peaux reconstituées met en évidence une interaction directe spécifique entre les kératinocytes et un infiltrat lymphocytaire T issu d'un LCTE. En effet, l'incubation d'une peau reconstituée avec des lymphocytes tumoraux entraîne une diminution de l'expression du My7 par les cellules basales de l'épiderme alors que l'incubation avec des lymphocytes réactionnels ne modifie pas l'expression de My7. L'adjonction d'interféron α bloque l'inhibition du My7. Cette étude soulève la possibilité de la **production d'un facteur soluble par les lymphocytes T tumoraux**, qui serait partiellement bloqué par l'interféron (32).

On constate le plus souvent une réexpression de My7 dans les lymphomes cutanés T épidermotropes en rémission complète (33).

L'expression de My7 par les cellules basales de l'épiderme pourrait donc être une aide diagnostique dans les formes débutantes de LCTE et le suivi de sa réexpression pourrait constituer un facteur pronostic.

Il n'a jamais été étudié dans les parapsoriasis.

E - Réarrangement de gène

L'étude du réarrangement de gène permet d'identifier une population **monoclonale** au sein d'un infiltrat **lymphocytaire**, qu'il soit cutané, ganglionnaire, médullaire ou sanguin.

Il se fait au niveau des gènes codant pour les immunoglobulines ou pour le récepteur T selon que l'on se trouve face à un infiltrat lymphocytaire B ou T.

L'analyse moléculaire du réarrangement de gène des **immunoglobulines** est décrite pour la première fois pour les infiltrats lymphocytaires **B** en 1983 **(34)**.

En 1985, l'étude du réarrangement de gène du **récepteur T** (TCR) permet d'isoler une population lymphocytaire T monoclonale dans des lymphomes et des leucémies à cellules **T (35)(36)(37)**.

La même année, Weiss et col. utilisent l'analyse moléculaire du réarrangement de gène du récepteur T dans des infiltrats lymphoprolifératifs **cutanés** et décrivent un réarrangement monoclonal dans la peau et les ganglions de patients atteints de **mycosis fongoïde (38)**.

Depuis, l'étude du réarrangement de gène du récepteur T est largement utilisée en dermatologie pour identifier des populations lymphocytaires T monoclonales dans des infiltrats cutanés, dans le sang ou dans les ganglions.

1/ Rappels biologiques

Le récepteur T (T Cell Receptor =TCR) se trouve à la surface des lymphocytes T. Il permet d'identifier un antigène spécifique lorsque celui-ci est couplé à une molécule de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sur une cellule présentatrice d'antigène.

Le TCR est constitué de deux chaînes polypeptidiques α et β , ou plus rarement δ et γ (3% des TCR), reliées par des ponts disulfures. Chaque chaîne est constituée d'une partie variable (v) et d'une partie constante (c) reliées par une jonction (j). Les chaînes β et δ possèdent en plus une région diverse (d). Seules les régions v-d-j participent à la spécificité antigénique et sont capables de reconnaître les épitopes spécifiques des antigènes étrangers.

Ces différentes parties du TCR sont codées par des gènes qui se réarrangent au fil de la maturation du lymphocyte T.

La chaîne α est codée par 3 types de gènes qui se réarrangent de façon aléatoire avant la transcription : les gènes v et j codent pour la partie variable et le gène c code pour la partie constante.

La chaîne β est codée, elle, par quatre types de gènes entraînant ainsi une plus grande diversité : les gènes v, d et j codent pour la partie variable et le gène c code pour la partie constante.

Les différents réarrangements permettent d'obtenir un très grand nombre de récepteurs T ayant chacun leur spécificité antigénique. **(39)**.

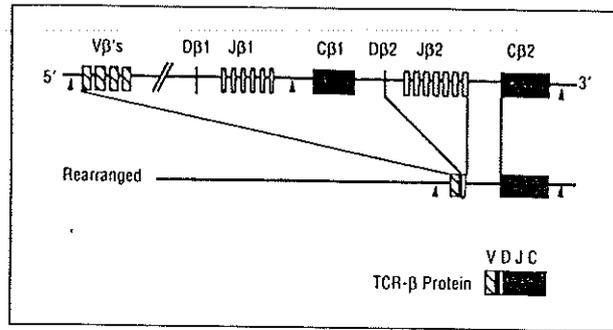
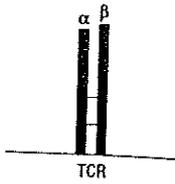


Figure 3. T-cell antigen receptor β (TCR- β) gene rearrangement. *Top, Germline (unrearranged) configuration of one allele of the TCR- β gene. Greater than 50 different variable (V) β gene segments (V β s) are positioned several hundred kilobases (-/-) upstream (5') relative to a downstream (3') cluster of diversity, joining, and constant β gene segments, ie, D β , J β , and C β , respectively. Arrowheads depict positions of restriction sites of a hypothetical restriction enzyme. Center, Rearranged TCR- β gene. One V β is juxtaposed to one D β and one J β gene segment during T-cell differentiation. The intervening DNA is eliminated and the length between restriction enzyme sites (arrowheads) change. Bottom, The TCR- β protein. Transcription of the productively rearranged gene and post-transcriptional modification of mRNA, which brings together the V-D-J segments with the C β segment, results in the expression of a TCR- β protein on the surface of T-cells.*

Les chaînes α et β s'associent ensuite au hasard et chaque cellule pré-T subit le principe de l'exclusion allélique.

Au terme de ces réarrangements, on obtient un grand nombre de TCR, chacun étant spécifique d'un antigène.

Ainsi, un infiltrat monoclonal issu d'un même lymphocyte aura un récepteur T similaire.

2/ Techniques d'étude du TCR

On peut donc mettre en évidence un infiltrat monoclonal en montrant que tous les lymphocytes ont soit le même récepteur T, soit le même réarrangement génétique au niveau de ce même récepteur.

Trois techniques peuvent donc être utilisées :

- Anticorps monoclonaux antirécepteurs T (anti TCR V β)

Cette méthode part du principe que les gènes codant pour la partie variable (v) du TCR sont relativement limités, la diversité antigénique du TCR provenant davantage des différentes combinaisons entre la jonction (j) et la partie diverse (d). On a donc fabriqué des anticorps contre les différentes régions variables (v) du TCR. Il suffit ensuite de tester les infiltrats lymphocytaires T à étudier avec chacun des anticorps spécifiques anti-TCR V β pour mettre en évidence un infiltrat monoclonal.

Cette technique a l'avantage d'être simple en mettant en évidence des récepteurs T identiques par immunofluorescence directe. Mais elle est peu sensible puisqu'il faudrait disposer d'autant d'anticorps qu'il y a de récepteurs T possibles et tous les tester sur chaque infiltrat. Actuellement les anticorps disponibles ne permettraient de reconnaître que 10% des populations monoclonales dans les lymphomes cutanés (40).

Cette méthode n'est donc plus utilisée en routine.

Cependant, pour certains auteurs, cette technique reste intéressante car elle permet une analyse morphologique et phénotypique du clone retrouvé. Ainsi il semble que dans certains lymphomes cutanés T épidermotropes le clone soit principalement épidermique et cela représenterait un facteur de bon pronostic (41)(42).

Cette méthode reste peu sensible notamment dans les stades débutants où la population tumorale est faible (inférieure à 5%). En terme de spécificité, cette méthode permet juste de dire s'il existe ou non une monoclonalité.

- Analyse du réarrangement de gène par Polymerase Chain Reaction (PCR)

Il s'agit de la méthode la plus utilisée actuellement. Elle est en effet plus sensible que la technique de Southern Blot puisqu'elle permet de détecter une population monoclonale si elle représente 0,1% de l'infiltrat.

La séquence génétique à amplifier étant connue, on utilise deux oligonucléotides « primers » qui viennent se fixer à chaque extrémité de cette séquence. Celle-ci est isolée, reproduite par une DNA polymérase puis amplifiée de nombreuses fois avant d'être révélée par hybridation.

Il existe quatre méthodes de révélation :

- La PCR PAGE (PolyAcrylamide Gel Electrophoresis). La révélation se fait sur un gel d'électrophorèse de polyacrylamide haute résolution sans gradient.
- La PCR DGGE (Denaturing Gel Gradient Electrophoresis). La révélation se fait sur un gel dénaturant avec gradient.
- La PCR TGGE (Temperature Gradient Gel Electrophoresis)
- La SSCP (Single Stranded Conformational Polymorphism)

Les trois dernières méthodes ont l'avantage de séparer les fragments en fonction uniquement de leur séquence nucléotidique et non du poids du produit (43).

La technique est de 10 à 1000 fois plus sensible que la technique de Southern Blot.

Initialement, l'analyse du réarrangement des gènes du TCR était faite sur la chaîne $V\beta$. Actuellement elle est faite sur la chaîne $V\gamma$. En effet le gène du $TCR\gamma$ est un gène plus simple : il ne comporte que 8 segments V. Le réarrangement γ/δ est présent dans chaque lymphocyte même s'il est le plus souvent inhibé ultérieurement par le réarrangement α/β (44)(45).

3/ Applications cliniques

- Déterminer la lignée lymphocytaire dans les cas difficiles.

La nature d'un infiltrat lymphocytaire est le plus souvent aisément reconnue par l'examen histologique, aidé de l'immunophénotypage. Mais, lorsqu'en raison de nombreuses atypies nucléaires ou cytoplasmiques la nature B ou T des lignées ne peut être clairement établie, la mise en évidence d'un réarrangement des immunoglobulines oriente vers un lymphome B alors qu'un réarrangement du récepteur T oriente vers un lymphome T.

Il existe cependant des nuances :

Le réarrangement des immunoglobulines H et L est spécifique d'un infiltrat B.

Le réarrangement des immunoglobulines L seules est fort suspect d'un infiltrat B.

Mais le réarrangement des immunoglobulines H, sans les immunoglobulines L peut être observé dans les infiltrats B et T.

De même le réarrangement du TCR seul est fortement suspect d'un infiltrat T mais a été décrit dans d'authentiques lymphomes B, et on a retrouvé dans certains mycosis fongoïdes la coexistence de réarrangements pour le TCR et les immunoglobulines (46).

- Différencier une lymphoprolifération tumorale d'un infiltrat réactionnel

Théoriquement les infiltrats réactionnels devraient être polyclonaux et les infiltrats tumoraux monoclonaux.

Cependant, le réarrangement de gène peut être négatif dans d'authentiques lymphomes et en particulier dans les formes débutantes.

Et à l'inverse on retrouve des populations monoclonales dans la **peau** de patients suivis pour des pityriasis lichénoïdes (acuta ou chronica), ou des lymphadénopathies angioimmunoblastiques (47) et dans le **sang** de patients transplantés (48), immunodéprimés (49) porteurs de dermatoses inflammatoires (50), de maladies autoimmunes (51) et même parfois chez des donneurs sains (52) ou des sujets âgés de plus de 80 ans (53).

4/ Analyse du réarrangement de gène dans les parapsoriasis

Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'étude du réarrangement de gène dans les parapsoriasis. Malheureusement il s'agit le plus souvent de petites séries sur lesquelles les conclusions doivent être prudentes.

a-Dans le parapsoriasis digitiforme

Ralfkiaer et Zelickson, sur des cas isolés ne retrouvent pas de réarrangement monoclonal dans la peau (54)(55).

En revanche, Haeffner, en 1995, retrouve 2 cas de réarrangement monoclonal par PCR γ /DGGE dans la peau de 3 patients ayant un parapsoriasis en petites plaques. La présence de l'infiltrat monoclonal n'a cependant pas de valeur pronostique péjorative puisque la maladie a disparu chez l'un des patients et a persisté chez l'autre patient sans transformation (23).

Muche, en 1999, étudie le réarrangement du TCR γ par PCR/TGGE de 14 parapsoriasis en petites plaques : il ne retrouve pas d'infiltrat monoclonal dans la peau. En revanche 9 de ses patients ont un clone lymphocytaire T dans leur sang. Il semble donc que le parapsoriasis digitiforme entre bien dans le cadre des pathologies clonales même si l'évolution de cette maladie est bénigne.

Deux hypothèses ont été formulées pour tenter de comprendre la dissociation entre la peau et le sang :

- Soit l'origine du clone lymphocytaire est tout simplement extracutanée et alors la détection d'un clone cutané signerait l'évolution vers un authentique mycosis fongoïde.
- Soit les lésions cutanées observées cliniquement correspondraient à une réponse antitumorale qui réduirait l'infiltrat monoclonal cutané (56).

Tout récemment, Klemke et col. , en utilisant la TCR γ -PCR-GSA (Gene Scan Analysis), ont retrouvé 2 cas avec des réarrangements monoclonaux dans la peau (sur 6 patients étudiés), et 2 cas avec des réarrangements monoclonaux dans le sang (57).

b-Dans le parapsoriasis en grandes plaques

Les études sont un peu plus nombreuses même si là aussi elles portent sur un nombre limité de patients :

Kikuchi et col. en 1993, étudient 20 parapsoriasis en grandes plaques : ils retrouvent un réarrangement monoclonal dans la peau chez seulement 4 patients (20%). Parmi ceux-ci 1 avait histologiquement un infiltrat cellulaire atypique. Les patients ont été suivis de 6 mois à 3 ans. Il n'a pas été noté d'évolution péjorative vers un lymphome cutané (27). Mais la méthode utilisée pour étudier le réarrangement de gène était la

méthode de Southern Blot, qui par son manque de sensibilité a pu sous-estimer les populations monoclonales cutanées.

Mielke et col. en 1994, comparent les réarrangements de gène du TCR γ (par PCR) dans la peau pour des pathologies malignes (Mycosis fongoïde, syndrome de Sézary), des pathologies associées aux lymphomes cutanés (parapsoriasis en grandes plaques, papulose lymphomatoïde, pseudolymphome) et des maladies cutanées inflammatoires.

Seuls 2 parapsoriasis sur 27 (**7.5%**) ont un infiltrat monoclonal cutané.

Dans le mycosis fongoïde la monoclonalité est retrouvée chez 9 patients sur 20 (45%) au stade d'érythème prémycosique, 3 patients sur 5 (60%) au stade de plaques infiltrées et 5 patients sur 5 (100%) au stade tumoral (**58**).

Staib et Sterry, en 1995, complètent cette étude (réarrangement du TCR γ par PCR dans les même populations). Ils retrouvent un réarrangement monoclonal dans la peau chez 11 patients sur 22 (**50%**) porteurs d'un parapsoriasis en grandes plaques, 40 patients sur 56 (71%) porteurs d'un érythème prémycosique, 15 patients sur 17 (88%) ayant un mycosis fongoïde au stade de plaques infiltrées et 5/5 (100%) au stade tumoral (**59**).

Simon et col. en 2000, étudient le réarrangement de gène dans la peau de 12 patients porteurs d'un parapsoriasis en grandes plaques. Ils retrouvent un clone dans 6 cas (**50%** des patients). Le suivi de ces patients sur une longue période (2 à 21 ans) montre un cas d'évolution péjorative au bout de 8 ans chez un patient qui

avait un infiltrat monoclonal dans la peau. Ces résultats ne permettent donc pas de conclure sur un éventuel rôle pronostic du réarrangement monoclonal **(60)**.

En juillet 2002, Klemke et col, retrouvent par GeneScan Analyse un clone cutané chez 3 parapsoriasis en grandes plaques sur 14 **(21.4 %)** et un clone circulant dans 2 cas sur 8 **(25%)**. En comparant par la même technique avec 14 mycosis fongoïdes débutants, ils retrouvent un clone cutané dans 66.6% des cas et un clone circulant dans 12.5% des cas **(57)**.

IV - EVOLUTION

L'évolution est chronique, la guérison exceptionnelle et l'évolution vers un mycosis fongoïde variable en fonction de la forme clinique (de 0 à 46%).

A - Parapsoriasis digitiforme

Pour cette forme clinique, les auteurs s'accordent pour dire que l'évolution est certes chronique mais bénigne.

Radcliffe-Crocker (1905) qui fut le premier à décrire cette forme clinique de parapsoriasis sous le terme « xantho-erythrodermia perstans » ne déplora pas d'évolution maligne pour ses 9 cas **(5)**.

Calnan et Maera (1956) auteurs de la « chronic superficial dermatitis », ne rapportèrent que des cas d'évolution bénigne **(8)**.

Montgomery (1967) reconnaît aussi ce type comme bénin.

Lambert en 1981 réitère l'idée que les parapsoriasis digitiformes ne dégénèrent pas **(1)**. Même King-Ismaël et Ackerman, dans leur article si controversé de 1992, où ils affirment que le parapsoriasis digitiforme est un mycosis fongoïde ne déplorent pas d'évolution péjorative vers des formes sévères **(18)**.

Plus récemment, sur les 5 cas décrits par Haeffner (1995), 2 ont guéris et 3 ont eu une évolution chronique mais bénigne **(23)**.

B - Parapsoriasis en grandes plaques

Dans 10% à 30% des cas les parapsoriasis en grandes plaques simples évolueraient vers un lymphome : le plus souvent vers un mycosis fongoïde mais parfois aussi vers une maladie de Hodgkin ou un autre type de lymphome.

Cette incidence est variable selon les séries :

Bonvalet (50 cas) : 12% **(12)**

Samman (40 cas) : 7,5% **(61)**

Binazzi (21 cas) : 14,3% **(62)**

Osmundsen (18 cas) : 11,1% **(63)**

Lazar (89 cas) : 30% **(22)**

Ce potentiel de progression serait beaucoup plus important pour les parapsoriasis poïkilodermiques (1), avoisinant les 50%.

A l'inverse seulement 16% des mycosis fongoïdes seraient précédés par des lésions à type de parapsoriasis (64).

V -TRAITEMENT

La difficulté dans la prise en charge des parapsoriasis réside dans l'interrogation permanente quant à l'évolution.

Si l'on considère que tous les parapsoriasis digitiformes sont bénins, faut-il les traiter ?

En revanche si l'on pense que l'inflammation chronique cutanée est à l'origine de l'évolution lymphomateuse, il est logique de vouloir au moins diminuer les lésions.

(13)

Et pour tous les auteurs qui pensent que les parapsoriasis sont des lymphomes cutanés in situ, il est alors logique de les traiter comme tels.

Pour cette raison, les traitements sont variables et peu codifiés. Ceux qui peuvent être utilisés sont :

- La corticothérapie locale
- La photochimiothérapie : PUVAthérapie

- La photothérapie UVB
- Les badigeons de méchloréthamine en solution aqueuse à 0,02%
- La carmustine
- L'interféron.

L'électronthérapie corporelle totale et les chimiothérapies parentérales doivent être réservées aux mycosis fongoïdes certains et évolutifs.

Il semble cependant important de toujours garder à l'esprit que le traitement choisi doit apporter au patient plus de bénéfices que de désagréments. Or plusieurs des traitements précités entraînent des risques non négligeables de développement de carcinomes cutanés, voire de mélanomes à long terme.

A - Dans le parapsoriasis digitiforme :

On propose fréquemment l'abstention thérapeutique.

La corticothérapie locale n'a pas fait l'objet d'études contrôlées. Elle permet d'obtenir une réponse inconstante, incomplète et surtout le plus fréquemment transitoire.

La PUVAthérapie est souvent proposée à raison de 3 séances par semaine jusqu'à rémission complète puis diminution progressive jusqu'à 1 séance par mois en entretien (65).

La balnéoPUVAthérapie a été tentée sur 4 patients sans résultat concluant (66).

Actuellement, des résultats sont prometteurs avec la photothérapie à spectre étroit TL01 (67).

B - Dans le parapsoriasis en grandes plaques :

On utilise en première intention la PUVAthérapie selon les mêmes modalités que pour le parapsoriasis digitiforme.

La caryolysine n'a pas fait l'objet d'études contrôlées et pose le problème d'une part de sa mauvaise tolérance cutanée et d'autre part de sa carcinogénèse à long terme.

Quel que soit le traitement proposé, une surveillance clinique s'impose une fois tous les six mois puis une fois par an si la rémission clinique est obtenue. Des biopsies de contrôle sont réalisées systématiquement si les plaques s'infiltrent.

VI - RAPPORTS AVEC LE MYCOSIS FONGOÏDE

En 1978 Ackerman lance une grande controverse en assurant que le parapsoriasis en grandes plaques est le premier stade du mycosis fongoïde. Pour autant, cela ne signifie pas que chaque lésion va évoluer vers une plaque infiltrée ou un nodule, ni que les plaques et les nodules ne se développent que sur de telles lésions.

En 1979, Sanchez et Ackerman réitèrent leur idée : le parapsoriasis en grandes plaques possède des critères cliniques et histologiques de mycosis fongoïde et **est** donc un mycosis fongoïde. Pour eux le parapsoriasis en plaques, *le parakeratosis variegata* et le *poikiloderma vasculare atrophicans* sont des termes descriptifs de lésions précoces de mycosis fongoïde (68).

Ils vont plus loin en 1992, lorsqu'ils intègrent aussi le parapsoriasis en petites plaques (jusque là considéré comme bénin) dans les mycosis fongoïdes (18)(69).

Pour eux, le terme de parapsoriasis est un terme désuet qui doit disparaître au profit de l'appellation *mycosis fongoïde in situ*.

Mais pour de nombreux auteurs, en particulier au niveau européen, le parapsoriasis doit rester une entité distincte, le plus souvent bénigne mais qui potentiellement peut devenir maligne dans 10 à 30% des cas.

Parmi les fervents « défenseurs » du parapsoriasis en tant que pathologie distincte, on retrouve principalement l'équipe de Burg (70)(71). Cette équipe reconnaît que l'histologie, l'immunomarquage et le réarrangement de gène peuvent parfois être similaires mais pour eux la différence fondamentale se situe dans l'évolution : le parapsoriasis en petites plaques ne dégénéral pas et le parapsoriasis en grandes plaques n'évoluant que dans 10 à 30% des cas.

Ils proposent donc une nouvelle classification des infiltrats lymphoprolifératifs cutanées dans laquelle le parapsoriasis en petites plaques serait un « lymphome abortif » et le parapsoriasis en grandes plaques un « lymphome latent ».

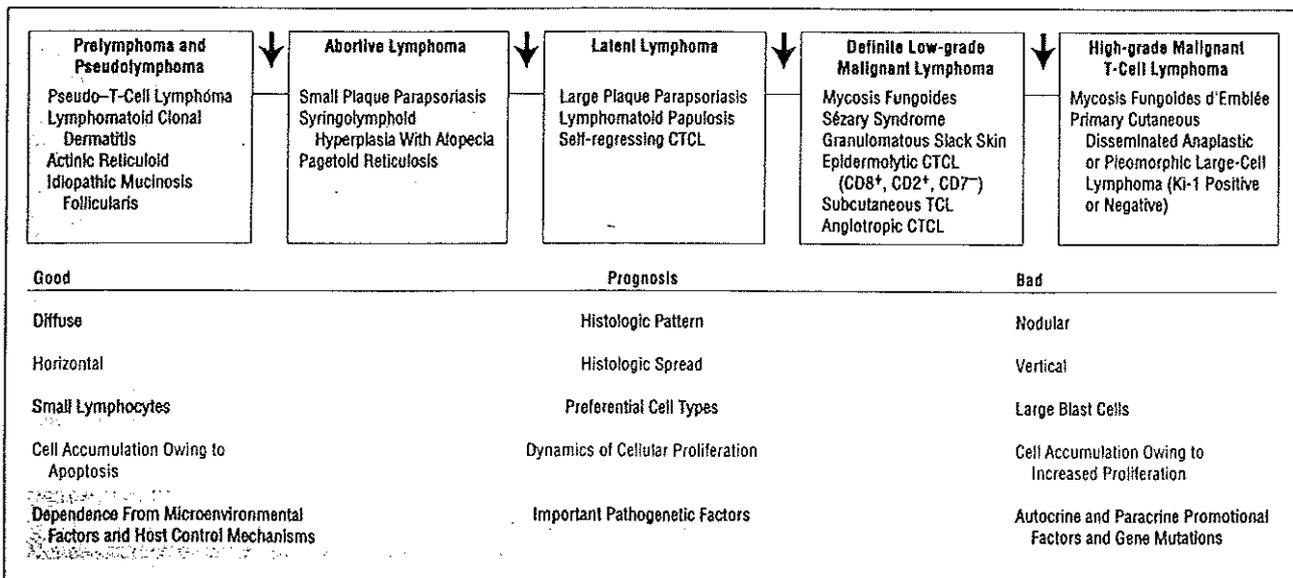


Figure 3. Proposal for a nosologically and prognostically relevant categorization of cutaneous lymphoproliferative T-cell infiltrates, reflecting from left to right the spectrum of prognosis of histologic and cytologic criteria, dynamics of cellular proliferation, and important pathogenetic factors including possible DNA repair and gene, oncogene, or suppressor gene mutations (descending arrow). CTCL indicates cutaneous T-cell lymphoma; TCL, T-cell lymphoma.

Pour cette équipe, la détection d'un clone T dans la peau des parapsoriasis en petites plaques peut révéler la première marche de l'évolution vers la néoplasie mais ce clone ne va pas entraîner les mutations nécessaires pour le développement d'un lymphome cutané T épidermotrope. C'est la fin d'un processus tumoral qui n'atteint pas le niveau d'une maladie progressive. D'où le terme de lymphome *abortif*.

Au niveau français, la question « Assimilez-vous le parapsoriasis en grandes plaques à un mycosis fongoïde ? » a été posée à 11 professeurs de dermatologie et il ressort que majoritairement, une distinction reste faite entre ces deux pathologies même si tout le monde reconnaît que la frontière est difficile à situer (72).

Sur le plan physiopathologique, on peut penser que le parapsoriasis pourrait représenter un état d'équilibre immunologique qui, sous l'influence d'une stimulation X serait capable de basculer vers un mycosis fongoïde. Il pourrait en quelque sorte représenter le stade T0 des mycosis fongoïdes.

ETUDE

Nous avons réalisé une étude prospective sur 88 patients porteurs d'un parapsoriasis en plaques.

I - OBJECTIFS DE L'ETUDE

Nos objectifs étaient les suivants :

1/ Etudier les différents aspects histologiques associés au diagnostic de parapsoriasis en fonction de leur forme clinique : parapsoriasis digitiforme, parapsoriasis en grandes plaques ou parapsoriasis intermédiaire.

2/ Etudier l'expression de My7 par les cellules basales de l'épiderme dans les parapsoriasis et vérifier s'il existe une corrélation avec le diagnostic histologique ou s'il s'agit d'un critère indépendant.

3/ Etudier la fréquence de détection d'un clone lymphocytaire T dans la peau ou dans le sang des patients porteurs d'un parapsoriasis.

II - PATIENTS ET METHODE

La série étudiée comporte 88 patients suivis dans le service de dermatologie du CHU de Nantes entre Juin 1990 et Janvier 2002.

Ces patients étaient sélectionnés exclusivement sur des critères **cliniques** .

Trois catégories de parapsoriasis ont ainsi été définies :

1/ Les parapsoriasis en petites plaques ou parapsoriasis digitiformes :

La lésion élémentaire est une plaque ovale, bien limitée, plane, rouge, rose ou rose-jaunâtre, avec en surface une fine desquamation, sans atrophie et avec parfois un aspect en papier à cigarettes. Il n'y a pas d'infiltration.

Les lésions sont globalement symétriques en traînées obliques suivant l'axe des côtes sur le thorax et verticales suivant l'axe des membres.

Les lésions peuvent être plus ou moins nombreuses, mesurant chacune 2 à 5 centimètres de diamètre **(13)(14)**.

2/ Les parapsoriasis en grandes plaques :

La lésion élémentaire est un vaste placard érythématopityriasique, de couleur bistre ou rouge terne, non infiltré, finement squameux, de 10 à 20 centimètres de diamètre

de forme anguleuse, grossièrement quadrilatère.

Les lésions sont peu nombreuses siégeant sur le tronc, la racine des membres (les fesses, les cuisses), les zones de flexion et, chez la femme, sur la poitrine. **(13)(14)**

Sont inclus dans ce groupe :

Les parapsoriasis en grandes plaques simples (description ci-dessus)

Les parapsoriasis en grandes plaques atrophiques (ou parapsoriasis poïkilodermiques). Les plaques sont alors irrégulières, atrophiques, avec la présence de télangiectasies et de pigmentations.

3/ Les parapsoriasis intermédiaires :

Dans cette catégorie nous avons regroupé les patients qui ne répondaient pas aux critères cliniques établis pour les parapsoriasis digitiformes ou en grandes plaques.

En effet ces patients présentent des lésions plus hétérogènes en particulier dans leur taille, associant de petites plaques ovalaires à de vastes placards quadrangulaires.

En revanche la sémiologie élémentaire retrouve toujours des lésions érythémato-pytiriasiques, non infiltrées dont l'évolution est chronique.

Parapsoriasis digitiforme



Parapsoriasis intermédiaire



Parapsoriasis en grandes plaques



A - Etude histologique

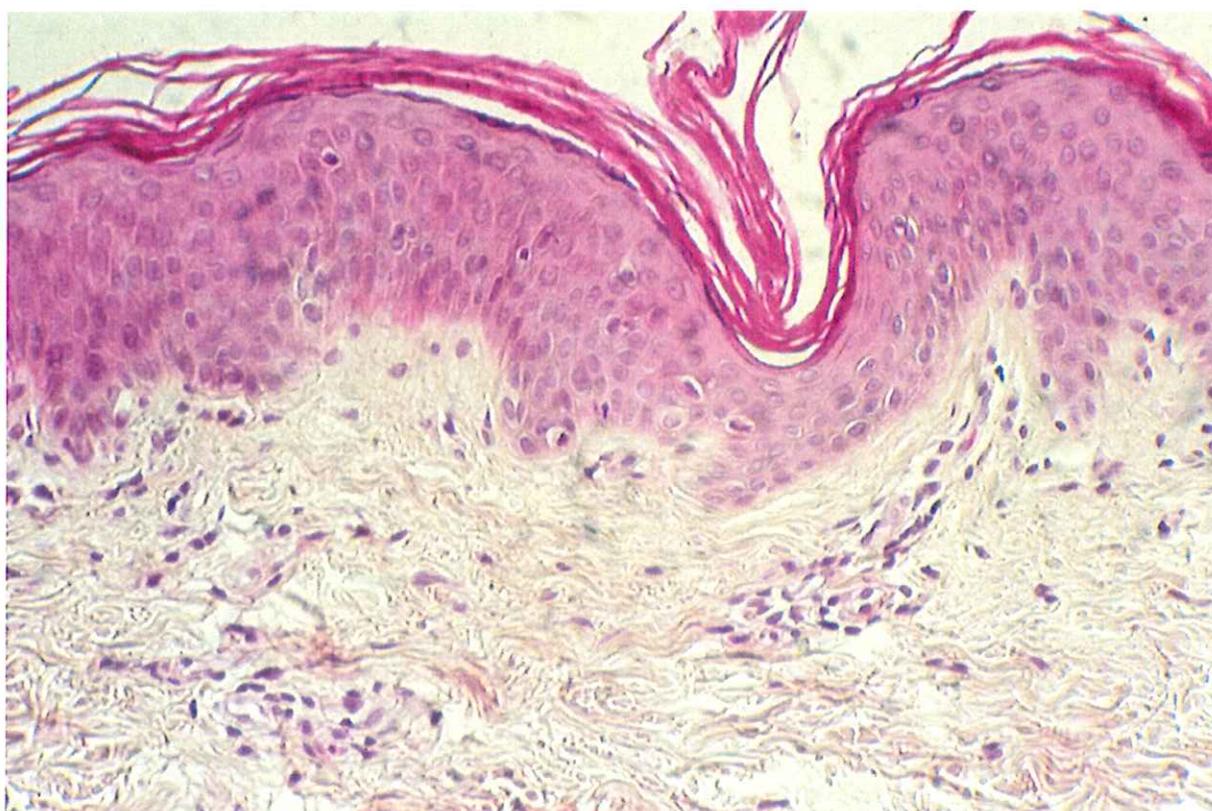
Elle a été réalisée à partir de biopsies cutanées effectuées en peau lésée au punch de 4 mm. Ces biopsies étaient ensuite fixées dans le formol, incluses en paraffine, déshydratées puis colorées à l'Hématoxilline-Phloxine-Safran.

Selon l'aspect observé, les lames ont été classées en trois groupes :

1/ Images non spécifiques ou eczématoïdes

L'épiderme apparaît sensiblement normal ou est le siège d'une spongiose.

Le derme superficiel est le siège d'un infiltrat périvasculaire lympho-histiocytaire sans atypie cellulaire retrouvée.

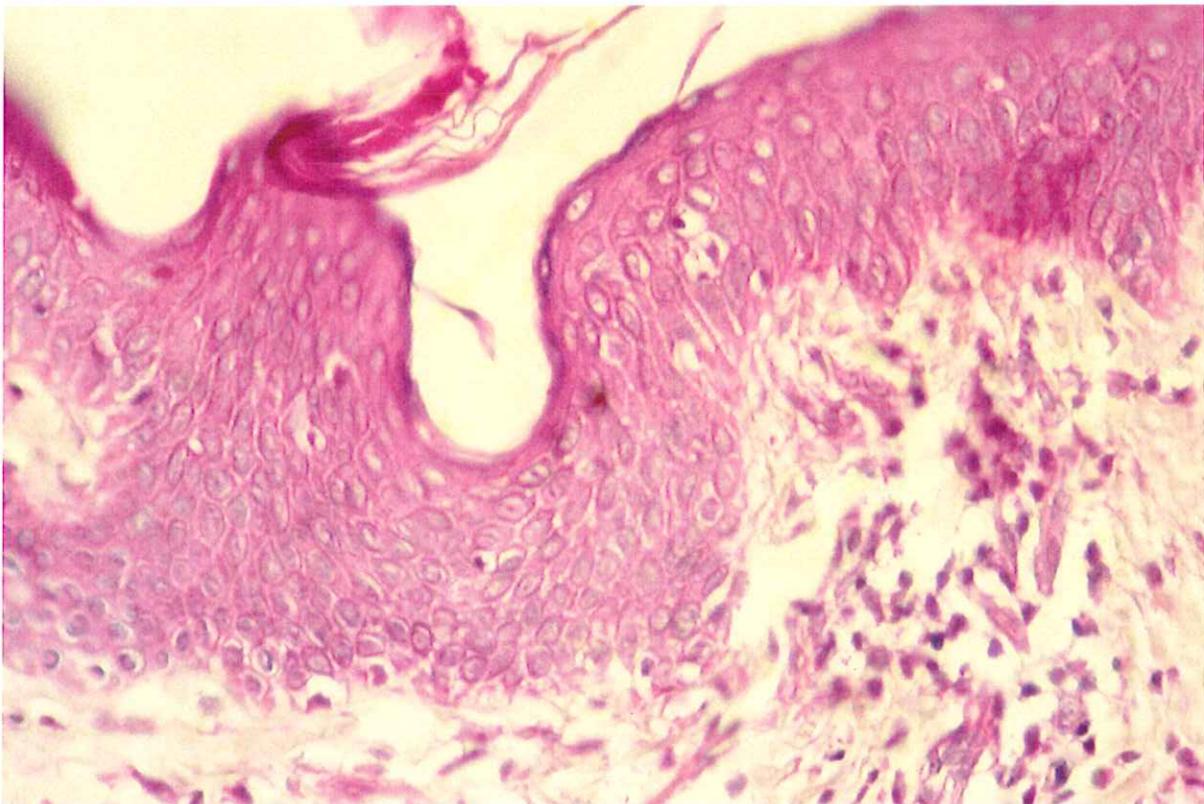


2/ Images typiques de parapsoriasis

L'épiderme est le siège d'une exocytose de petits lymphocytes groupés en flammèches.

Au niveau du derme superficiel on retrouve un infiltrat fait d'éléments mononucléés, à prédominance lymphocytaire, disposés en nappe ou périvasculaire, ne touchant la basale qu'en des points limités (bandes discontinues).

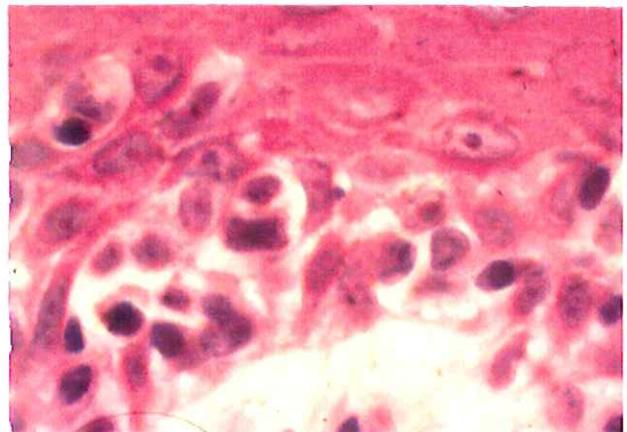
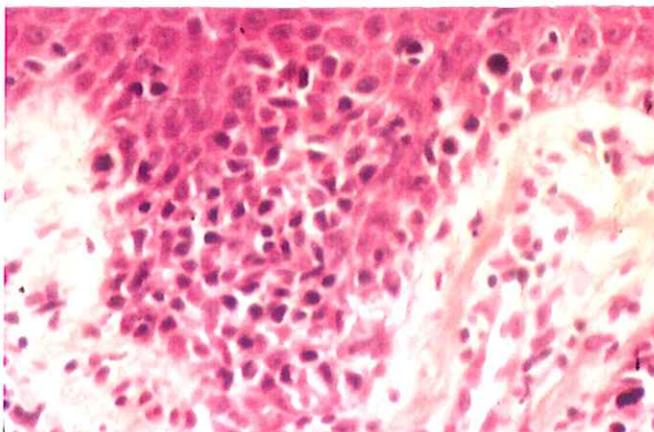
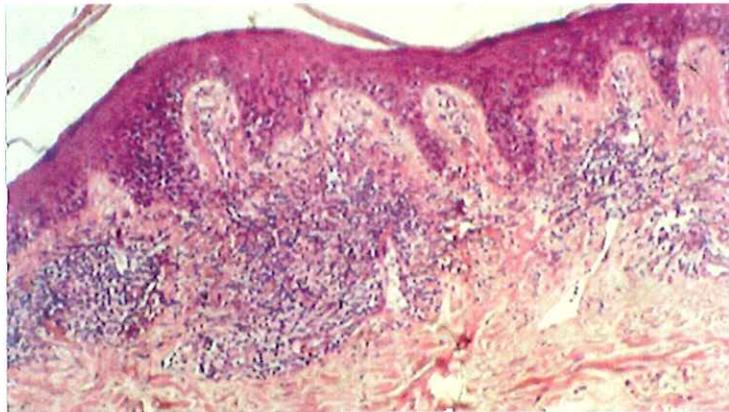
Les lymphocytes ne présentent pas d'atypies.



3/ Images évocatrices de lymphome cutané T épidermotrope

On note un épidermotropisme de cellules mononucléées qui ont des atypies cellulaires avec un noyau hyperchromatique et crénelé. Elles se regroupent parfois en thèques, prenant alors l'aspect typique des " micro-abcès de Pautrier ".

Dans le derme superficiel existe un infiltrat lymphocytaire en bande continue sous-épidermique.



B - Etude immunologique

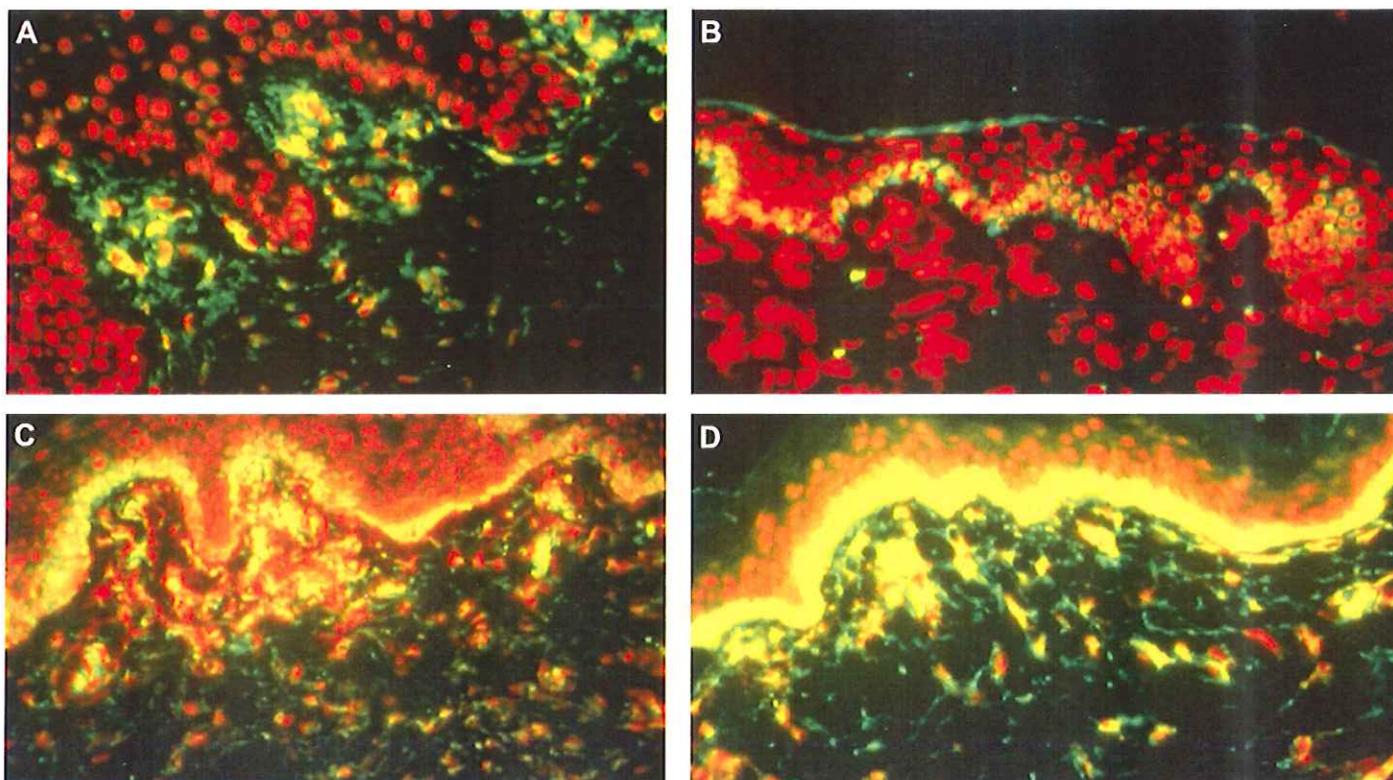
L'étude immunologique est basée sur l'analyse de l'expression de l'antigène My7 (CD13) au niveau des cellules basales de l'épiderme.

L'immunomarquage est réalisé à partir de biopsies cutanées effectuées en peau lésée au punch de 4 mm et secondairement congelées. Des coupes de 5 microns sont ensuite réalisées, séchées puis fixées à l'acétone à 4°C.

L'anticorps de souris monoclonal : My7 (Immunotech) est appliqué sur les lames, dilué au 1/20^{ème}. On laisse incuber 30 minutes, sous agitation, en atmosphère humide et à l'abri de la lumière. Les lames sont rincées 15 minutes, puis la révélation est faite par un anticorps secondaire. Il s'agit d'un anticorps anti-souris (IgG Fab2) couplé à la fluorescéine (FITC), dilué au 1/15^{ème} en PBS. Enfin une contre coloration est réalisée à l'iodide de propidium (150 µl de iodide dilué dans 4 ml de PBS). Une goutte est appliquée sur chaque coupe, on laisse en contact 5 minutes puis les lames sont rincées dans un bain de PBS.

La lecture se fait ensuite au microscope.

Les résultats sont donnés en pourcentage de cellules basales fluorescentes (My7+) par rapport aux cellules basales de l'épiderme présentes. Ils s'échelonnent donc entre 0 et 100%.



Expression de My7 par les cellules basales de l'épiderme.

- A - 0%
- B - <25%
- C - >50%
- D - 100%

C/ Etude moléculaire

Pour tous les patients nous avons réalisé une étude du réarrangement de gène du TCR γ (Récepteur T à l'antigène) par PCR/DGGE en **peau lésée** et pour 34 patients (sur les 88 étudiés) nous avons pu étudier le réarrangement de gène dans le **sang** en parallèle.

L'ADN est extrait du tissu à étudier , puis on ajoute à 250 ng d'ADN 50 μ l d'un mélange réactionnel contenant :

- 5 μ l d'H₂O
- 20mM Tris-HCl (pH=8,4)
- 50mM KCl
- 2,5mM MgCl₂
- 200 μ M dATP, dCTP, dGTP
- 400 μ M dUTP
- 40 pmoles primer V γ 1 (8 primers SIGMAGENOSIS)
- 40 pmoles primer V γ 9
- 40 pmoles primer V γ 10
- 40 pmoles primer V γ 11
- 40 pmoles J1/J2

- 40 pmoles JP
- 40 pmoles JP1
- 40 pmoles JP2
- 1,5 U Taq polymérase (Taq DNA polymérase PROMEGA)
- 1 U UDG

L'amplification est réalisée sur un thermocycleur 480 PERKIN ELMER CETUS (40 cycles), les primers $V\gamma J\gamma$ sont testés ensemble (multiplex PCR)

Les fragments d'amplification sont ensuite séparés sur un gel dénaturant (DGGE) selon un gradient de 10 à 60%.

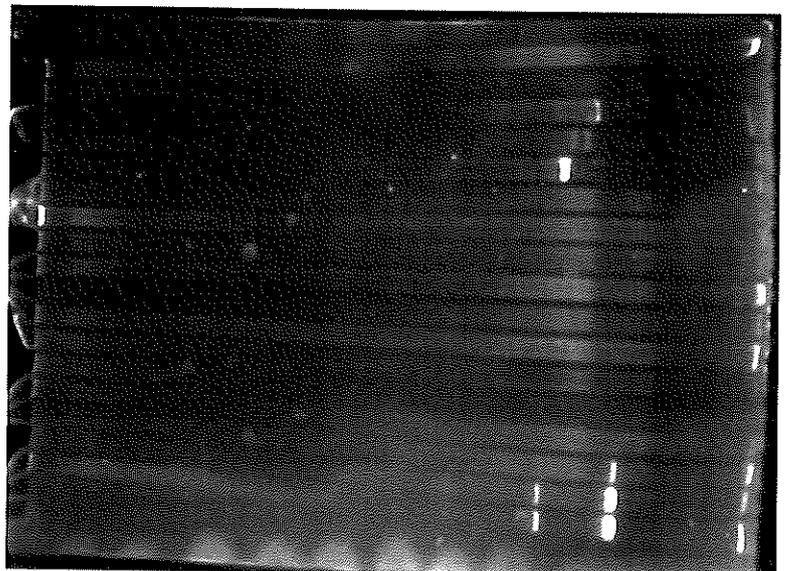
La migration se fait à 170 V, en 6 heures.

Le gel est ensuite coloré pendant 30 minutes dans un bain de Bromure d'Ethidium et la photographie est prise sous UV.

Réarrangement monoclonal



Témoins positifs



NOVEMBER 07, 2002 - 16 H:52

Une étude statistique a ensuite été réalisée afin de corrélérer nos données.

Les tests de Mann-Whitney ou du khi 2 ont été utilisés.

III - RESULTATS

Notre population se compose de 88 patients : 62 hommes et 26 femmes.

La moyenne d'âge des patients lors des premiers symptômes est de 53,1 ans.

Elle est de 53,4 ans pour les hommes et 52,3 ans pour les femmes.

Cliniquement, la répartition est la suivante :

- 20 parapsoriasis digitiformes
- 30 parapsoriasis intermédiaires
- 38 parapsoriasis en grandes plaques dont 4 parapsoriasis poïkilodermiques.

A- Résultats cliniques

1 - Pour les 20 patients présentant un parapsoriasis digitiforme :

Notre population comporte 17 hommes pour seulement 3 femmes. Il existe donc une nette prédominance masculine avec un **sex ratio homme/femme supérieur à 5**.

La moyenne d'âge au début des symptômes est de **53 ans** avec des extrêmes allant de 21 ans à 88 ans.

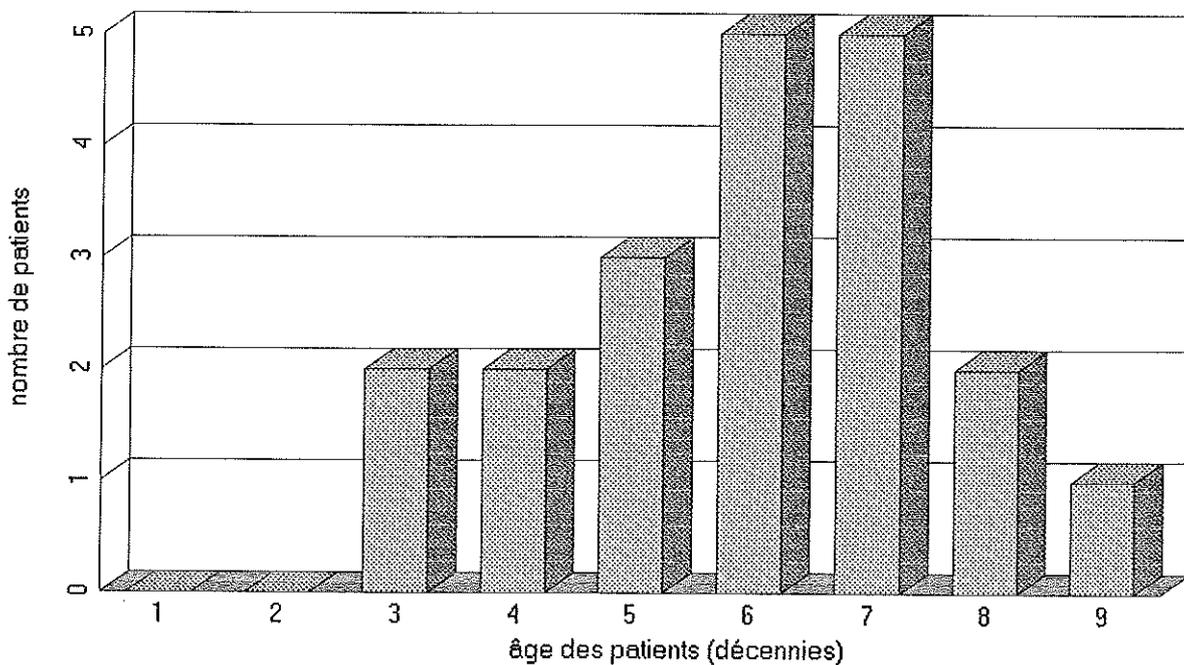


Figure 1 : Parapsoriasis digitiforme

Répartition des patients en fonction de leur âge au moment des premiers symptômes

Il n'y a aucun cas avant l'âge de 21 ans.

On retrouve un maximum de fréquence au cours de la sixième et septième décennies (entre 50 et 70 ans).

2 - Pour les 30 patients présentant un parapsoriasis intermédiaire :

Notre population est composée de 20 hommes et 10 femmes. Soit un **sex ratio homme/femme à 2**.

L'âge moyen au moment du diagnostic est de **53,2 ans**, les extrêmes allant de 20 à 75 ans.

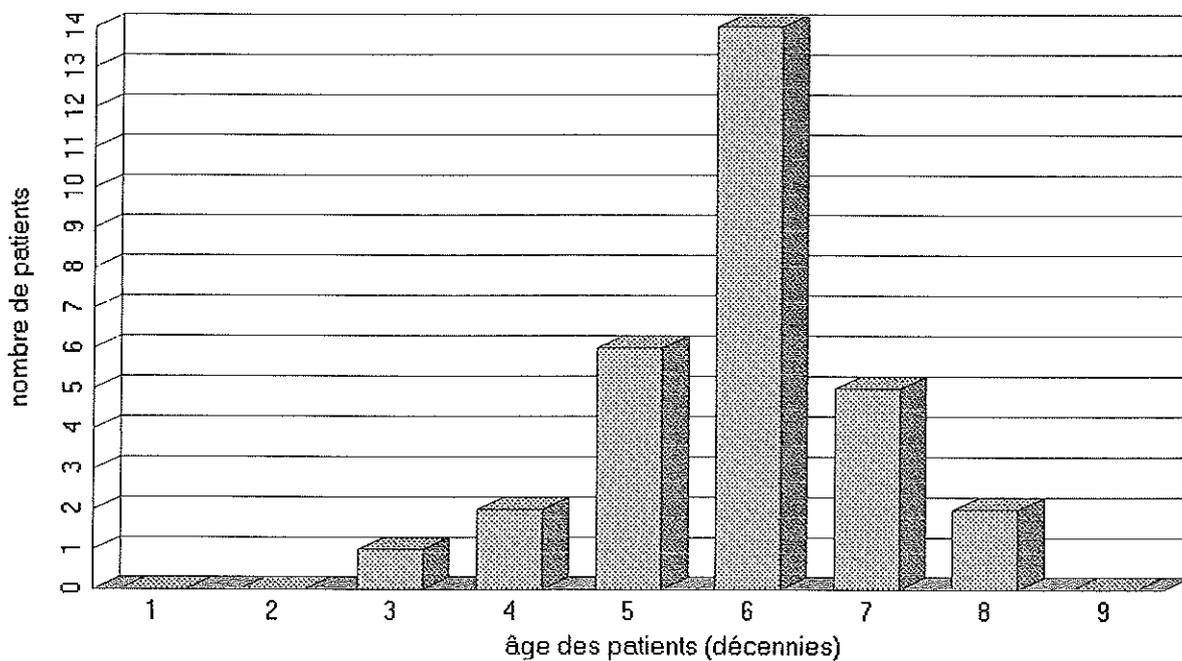


Figure 2 : Parapsoriasis intermédiaire

Répartition des patients en fonction de leur âge au moment des premiers symptômes.

On retrouve un maximum de fréquence entre 40 et 70 ans, avec un pic plus marqué pour la sixième décennie. Il n'y a aucun cas avant l'âge de 20 ans.

3- Pour les 38 patients présentant un parapsoriasis en grandes plaques :

Les 38 patients présentant un parapsoriasis en grandes plaques sont répartis en 25 hommes et 13 femmes, soit un **sex ratio homme/femme à 2**.

L'âge moyen au moment du diagnostic est de : **53,1 ans** avec des extrêmes allant de 15 ans à 88 ans.

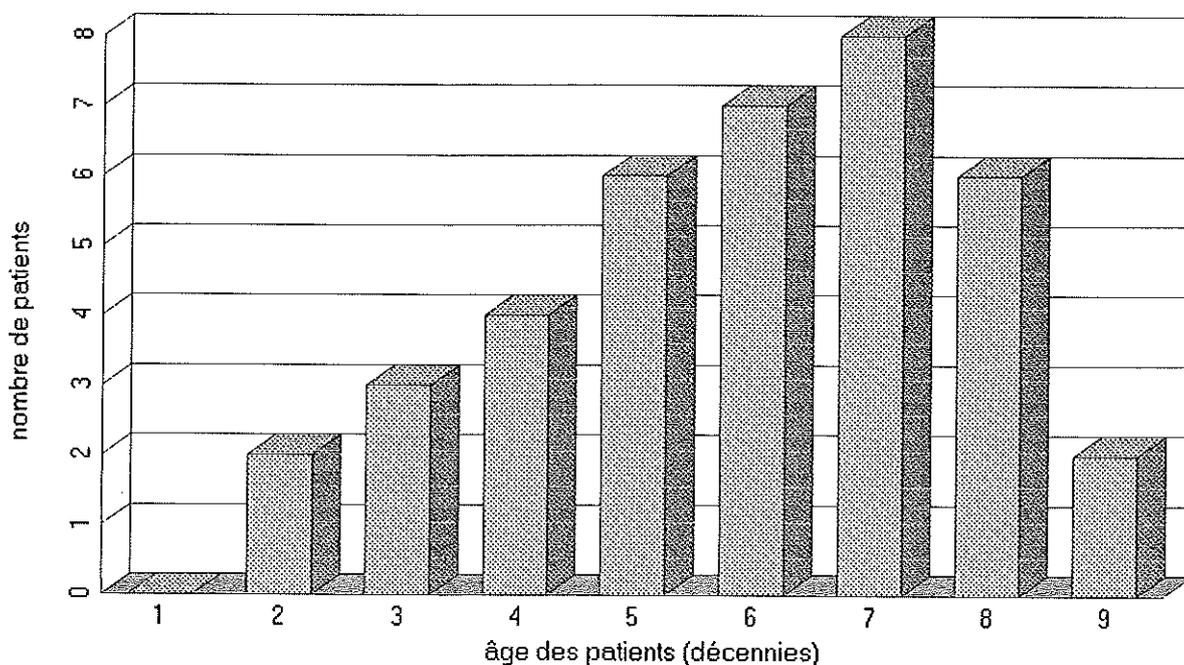


Figure 3 : Parapsoriasis en grandes plaques

Répartition des patients en fonction de leur âge au moment des premiers symptômes.

La répartition est pour cette forme clinique un peu différente. On retrouve globalement une atteinte plus jeune avec 2 cas avant l'âge de 20 ans, ce que l'on ne retrouvait pas dans les autres formes cliniques.

Parmi ces patients, 4 présentaient un parapsoriasis de type poïkilodermique : il s'agissait de 2 hommes et 2 femmes, soit un **sex ratio à 1**.

L'atteinte était plus précoce puisque chez ces 4 patients un présentait les premiers symptômes dans l'enfance et l'autre à l'âge de 29 ans.

Ces résultats sont tout à fait comparables avec ceux retrouvés dans la littérature, en particulier dans les séries de Samman (9) et de Bonvalet (12) : le parapsoriasis survient avec prédilection chez l'homme, et de façon encore plus marquée dans la forme digitiforme. Sauf dans la forme poïkilodermique où il ne semble pas y avoir de prédominance de sexe.

Le parapsoriasis est surtout fréquent entre 40 et 60 ans. Il survient plus fréquemment avant 40 ans dans les formes en grandes plaques. La forme poïkilodermique se distingue là aussi avec des formes plus précoces.

B - Résultats histologiques

Voici, dans le tableau ci-dessous, les résultats histologiques obtenus en fonction de la forme clinique de parapsoriasis (PP) :

Aspects histologiques (88 lames)

	non spécifiques		parapsoriasis		LCTE		
PP digitiformes	7	(35%)	10	(50%)	3	(15%)	20
PP intermédiaires	12	(40%)	15	(50%)	3	(10%)	30
PP grandes plaques	8	(21%)	17	(45%)	13	(34%)	38
population globale	27		42		19		88

Si l'on s'intéresse aux 4 patients présentant une forme poïkilodermique : 2 ont une image histologique de LCTE, 1 une image de parapsoriasis et le dernier une image non spécifique.

On retrouve une distribution différente des images histologiques en fonction des formes cliniques :

L' image histologique de lymphome cutané T épidermotrope (LCTE) est en effet beaucoup plus fréquente dans le parapsoriasis en grandes plaques : 34% des parapsoriasis en grandes plaques ont une image histologique de LCTE contre seulement 15% des parapsoriasis digitiformes et 10% des parapsoriasis intermédiaires.

Dans notre étude, les parapsoriasis digitiformes et intermédiaires ont les mêmes types d'histologies avec une distribution équivalente entre les images non spécifiques et les images de parapsoriasis.

En comparant nos résultats à ceux décrits dans la littérature, on retrouve la même proportion d'image de LCTE dans le parapsoriasis en grandes plaques : 1/3 (12).

En revanche, il est intéressant de noter que 3 de nos parapsoriasis digitiformes, souvent appelés « parapsoriasis bénins » du fait de leur absence de transformation maligne dans la littérature, présentent une image histologique de lymphome cutané T épidermotrope. Cela vient alimenter la controverse lancée par King-Ismaël et Ackerman qui considèrent le parapsoriasis digitiforme comme un mycosis fongoïde (18).

C - Résultats immunologiques (My7)

Nous avons analysé l'expression de l'antigène My7 par les cellules basales de l'épiderme pour chacun de nos patients.

Puis nous avons essayé de corrélérer l' expression du My7 en fonction des différentes formes histologiques retrouvées.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Aspects histologiques (88 lames)

My7	non spécifiques	parapsoriasis	LCTE
0 - 25%	17 (63%)	21 (50%)	15 (79%)
25 - 50%	0	3 (7%)	0
50 -100%	10 (37%)	18 (43%)	4 (21%)
	27	42	19

L'analyse statistique réalisée avec le test de Mann-Whitney n'a pas montré de corrélation entre la disparition de l'antigène My7 (0-25%) et une image histologique de LCTE (p=0.32).

Il semble toutefois intéressant de noter que l'expression de l'antigène My7 disparaît le plus souvent lorsque l'image histologique est celle d'un lymphome cutané T épidermotrope (79% des lames). Mais son expression est trop variable dans les autres formes histologiques pour que cela soit statistiquement significatif.

D - Résultats du réarrangement de gène dans la peau

1/ En fonction de la forme clinique

Réarrangement dans la peau

	négatif	positif	
PP digitiforme	20	0	20
PP intermédiaire	28	2 (7%)	30
PP grande plaque	28	10 (26%)	38
population globale	76	12	88

Parapsoriasis digitiforme :

Dans notre série, les 20 patients suivis pour un parapsoriasis digitiforme ont un réarrangement de gène dans la peau **négatif**, y compris ceux qui avaient une histologie de lymphome cutané.

Ces résultats correspondent à ceux retrouvés dans la littérature car, hormis Haeffner (23) et plus récemment Klemke (57) qui ont retrouvé un réarrangement monoclonal chez 4 patients suivis pour des parapsoriasis digitiformes, les autres auteurs n'ont jamais mis en évidence de population clonale cutanée dans cette forme de parapsoriasis (54)(55)(56).

Parapsoriasis intermédiaire :

Sur les 30 patients étudiés :

Un a un réarrangement **monoclonal** et un autre un réarrangement **oligoclonal** dans la peau.

Les 28 autres patients ont tous un réarrangement de gène négatif au niveau cutané.

Le premier patient qui a un réarrangement de gène cutané monoclonal a une image histologique non spécifique (eczéma) et une expression de l'antigène My7 à 10%.

Nous n'avons pas d'indication sur l'évolution de ce patient.

Le second patient qui a un réarrangement de gène oligoclonal dans la peau a une image histologique de lymphome cutané T épidermotrope et une expression de My7 à 0%. On a proposé une PUVAthérapie à ce patient. Il a été revu un an plus tard avec cliniquement juste des séquelles pigmentaires, histologiquement une image inflammatoire et une réexpression de l'antigène My7 à 100%.

Parapsoriasis en grandes plaques :

Parmi les 38 patients étudiés :

6 ont un réarrangement de gène monoclonal,

4 ont un réarrangement de gène oligoclonal,

28 ont un réarrangement de gène négatif dans la peau.

Si l'on regroupe les patients ayant un réarrangement monoclonal et ceux ayant un réarrangement oligoclonal on retrouve **10 patients/38**, soit **26%** des parapsoriasis en grandes plaques, qui ont une population clonale dans la peau.

Dans la littérature on retrouvait des données variables selon les séries :

Kikuchi : 4/20 soit 20% (**27**)

Mielke : 2/27 soit 7.5% (**58**)

Staib : 11/22 soit 50% (59)

Simon : 6/12 soit 50% (60).

Klemke : 3/14 soit 21.4% (57)

Notre série se situe donc dans la moyenne.

Si l'on s'intéresse aux 4 patients ayant un parapsoriasis poïkilodermique, le réarrangement de gène était dans tous les cas négatif.

2/ En fonction de l'histologie

Nous nous sommes intéressés à l'éventuelle corrélation qui pouvait exister entre la forme histologique et le réarrangement de gène dans la peau.

Les résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

<i>Histologie</i>	réarrangement négatif	réarrangement positif	
non spécifique	26	1	27
parapsoriasis	38	4	42
LCTE	12	7	19
	76	12	88

Une analyse statistique a été réalisée grâce au test du khi2 : il retrouve une corrélation entre les différentes formes histologiques et le résultat du réarrangement de gène dans la peau ($p=0.003$).

Cela signifie que lorsque l'histologie est non spécifique (image inflammatoire ou eczématiforme) le réarrangement de gène dans la peau est le plus souvent négatif (96.7% des cas) : il n'y a pas de population lymphocytaire monoclonale.

A l'inverse, lorsque l'image histologique est celle d'un lymphome cutané T épidermotrope, le réarrangement de gène devient positif dans un nombre de cas significatif (36.8%). Il existe donc fréquemment un infiltrat lymphocytaire monoclonal.

Dans le cas des images histologiques de parapsoriasis, on retrouve un réarrangement monoclonal dans 9.5% des cas. Ce groupe se comporte de façon intermédiaire.

Ces résultats sont tout à fait concordants avec ce que l'on pouvait en attendre.

Les diverses études réalisées sur le réarrangement de gène dans la peau par PCR retrouve en effet une forte sensibilité et spécificité de cette recherche dans les pathologies **tumorales** cutanées.

Cependant, notre pourcentage de populations monoclonales dans les images histologiques de lymphome cutané T épidermotrope ne correspond pas aux chiffres retrouvés dans le mycosis fongoïde même au stade d'érythème pré-mycosique.

Dans la littérature, la PCR est positive dans 75 à 90% des érythèmes pré-mycosiques (59) (73). Or nous ne retrouvons qu'un pourcentage de 36.8%.

3/ En fonction de l'expression de My7

Nous avons ensuite corrélé l'expression de My7 en fonction du réarrangement de gène dans la peau.

<i>My7</i>	Réarrangement négatif	Réarrangement positif	
0 - 25%	46 (60.5%)	7 (58.3%)	53
25 - 50%	2 (2.6%)	1 (8.3%)	3
50 - 100%	28 (36.9%)	4 (33.3%)	32
	76	12	88

Nous avons réalisé une analyse statistique en utilisant le test de Mann-Whitney. Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux groupes : L'expression de l'antigène My7 n'est pas corrélée au réarrangement de gène dans la peau.

E - Résultats du réarrangement de gène dans le sang

L'étude du réarrangement de gène dans le sang n'est réalisée de façon courante pour nos patients que depuis deux ans. Pour cette raison seuls 34 patients ont bénéficiés de cette recherche sur les 88 étudiés.

1/ En fonction de la forme clinique

Ces 34 patients se répartissent en :

- 5 parapsoriasis digitiformes
- 15 parapsoriasis intermédiaires
- 14 parapsoriasis en grandes plaques

Réarrangement de gène dans le sang

	négatif	positif	
PP digitiforme	3 (60%)	2 (40%)	5
PP intermédiaire	11 (73%)	4 (27%)	15
PP grande plaque	12 (86%)	2 (14%)	14
population globale	26	8	34

Sur les 34 patients : 8 ont un réarrangement de gène positif dans le sang.

2/5 des parapsoriasis digitiformes (soit 40%) ont un réarrangement de gène positif dans le sang, alors que l'on se souvient que le réarrangement était toujours négatif dans la peau. Même si notre série est très limitée, elle est intéressante car elle rejoint l'étude de Muche qui sur 14 parapsoriasis digitiformes avait remarqué qu'aucun n'avait de clone dans la peau mais que 9 avaient un clone dans le sang (56).

4/15 des parapsoriasis intermédiaires (soit 27%) ont un réarrangement de gène positif dans le sang.

2/14 des parapsoriasis en grandes plaques (soit 14%) ont un réarrangement de gène positif dans le sang.

Dans la littérature, la seule étude réalisée pour cette catégorie de parapsoriasis (celle de Klemke) met en évidence un clone circulant chez 2 patients sur 8, soit 25% des cas (57).

2/ En fonction de l'histologie

Réarrangement dans le sang

<i>Histologie</i>	négatif	positif	
non spécifique	7	2	9
parapsoriasis	14	3	17
LCTE	5	3	8
	26	8	34

Statistiquement, en utilisant le test du khi2, on ne retrouve pas de différence significative entre les groupes.

Notre série étant limitée, il est difficile de tirer des conclusions.

3/ En fonction du My7

La répartition est la suivante :

Réarrangement dans le sang

<i>My7</i>	négatif	positif	
0 - 25%	19	4	23
25 - 50%	0	0	0
50 - 100%	7	4	11
	26	8	34

L'analyse statistique ne retrouve pas de corrélation entre le résultat du réarrangement de gène dans le sang et la valeur de My7.

Mais, notre série est limitée.

4/ En fonction du réarrangement de gène dans la peau

Nous avons corrélé pour nos 34 patients le réarrangement de gène dans la peau et dans le sang.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

sang <i>peau</i>	réarrangement négatif	réarrangement positif	
réarrangement négatif	23 (88,5%)	7 (87,5%)	30
réarrangement positif	3 (11,5%)	1 (12,5%)	4
	26	8	34

L'analyse statistique ne montre pas de corrélation entre le réarrangement de gène dans la peau et dans le sang.

Seul un patient a un clone dans la peau **et** dans le sang.

DISCUSSION

Le parapsoriasis a 100 ans ...et pourtant cette pathologie a du mal à trouver un cadre nosologique clair.

Une épidémiologie encore partiellement méconnue :

Son incidence est rare et totalement imprécise : aucune étude épidémiologique à grande échelle n'a été menée et, même si elle voyait le jour, l'incidence serait totalement faussée par le fait que pour de nombreux auteurs l'existence même du parapsoriasis est remise en cause. Pour ces derniers le parapsoriasis, au moins dans sa forme en grandes plaques, doit être inclus au sein des mycosis fongicoïdes.

Cependant, si l'incidence de cette pathologie reste méconnue, sa répartition dans la population générale en fonction de l'âge et du sexe est bien estimée et confortée par notre étude.

Le parapsoriasis digitiforme apparaît en moyenne vers 50 ans avec une forte prédominance masculine puisque le sex ratio est de 4 ou 5 hommes pour une femme.

Le parapsoriasis en grandes plaques, lui, apparaît aussi en moyenne vers 50 ans mais se distingue par des formes plus précoces en particulier pour la forme poïkilodermique. Il n'est pas rare de constater des cas dans l'enfance. On retrouve là aussi une prédominance masculine mais moins nette puisque le sex ratio n'est que de 2/1.

Une troisième forme clinique : le parapsoriasis intermédiaire ?

Actuellement, dans tous les livres de dermatologie, les parapsoriasis sont divisés en deux grands groupes avec d'un côté les parapsoriasis digitiformes (ou en petites plaques) et de l'autre les parapsoriasis en grandes plaques dans lesquels on retrouve deux sous groupes : les parapsoriasis en grandes plaques simples et les parapsoriasis poïkilodermiques. Nous ne revenons pas sur leur description clinique qui est claire et bien codifiée. (1)(7)(12)(13)(14)

Nous avons cependant distingué dans notre étude une troisième forme clinique de parapsoriasis que nous avons nommée « parapsoriasis intermédiaire ».

Cette forme n'existait pas lors de la description princeps de Brocq en 1902 (4). Elle n'a pas non plus été proposée par Lambert et Everett dans leur *nosologie du parapsoriasis* (1), ni par Grosshans en 1986 (14). Cependant, en pratique clinique, à coté des formes « évidentes » de parapsoriasis digitiformes ou de parapsoriasis en grandes plaques, nous sommes souvent confrontés à des formes plus difficiles à classer : soit qu'elles ne correspondent pas à l'une ou l'autre des catégories en

raison de l'association de plaques de taille et de morphologie différentes (12), soit parce que d'une consultation à l'autre les plaques varient, passant par exemple d'une forme typiquement digitiforme à une forme à plus grandes plaques sans que cela soit le signe d'une évolution vers la malignité. Cette constatation a donc incité à individualiser une troisième forme clinique de parapsoriasis. Dans la littérature nous avons vu apparaître très récemment le terme de « mixed type of parapsoriasis »(15).

Dans notre étude, on retrouve pour cette forme clinique un âge moyen lors du diagnostic de 53,2 ans, avec un maximum de fréquence entre 40 et 70 ans, très proche donc de celui des autres formes de parapsoriasis. Il n'y a pas dans notre série d'atteinte précoce avant l'âge de 20 ans.

On note comme pour les autres formes de parapsoriasis une prédominance masculine. Le sex ratio est de 2/1, exactement comme dans les parapsoriasis en grandes plaques simples.

Au niveau histologique, nous retrouvons la même distribution que pour nos parapsoriasis digitiformes avec : 40% (12 cas) d'images non spécifiques, 50% (15 cas) d'images typiques de parapsoriasis, 10% (3 cas) d'images de lymphome cutané T épidermotrope.

L'étude du réarrangement de gène du récepteur T dans la peau montre, dans notre série, un réarrangement polyclonal pour nos 20 cas de parapsoriasis digitiformes, 2 cas de réarrangements positifs (6.6%) parmi les parapsoriasis intermédiaires, et 10 réarrangements positifs (26%) parmi les parapsoriasis en grandes plaques.

Ces données nous inciteraient donc à situer les parapsoriasis intermédiaires plutôt comme une forme de passage entre les parapsoriasis digitiformes et les parapsoriasis en grandes plaques avec le risque sous-jacent d'une éventuelle transformation ultérieure en mycosis fongoïde.

Cela reste bien sûr à démontrer en suivant l'évolution de ces patients.

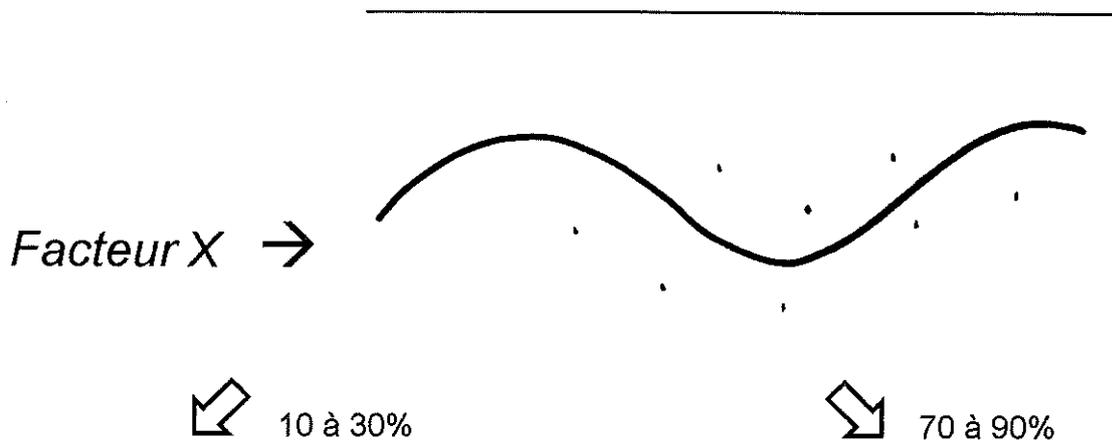
Néanmoins, même si des interrogations subsistent quant à cette forme clinique, il nous paraît important de l'individualiser au sein du groupe des parapsoriasis.

Parapsoriasis = Mycosis fongoïde débutant ?

La grande controverse actuelle concerne la position des parapsoriasis par rapport aux lymphomes cutanés T épidermotropes :

Le parapsoriasis est-il une affection bénigne avec une évolution potentielle vers un lymphome cutané dans 10 à 30% des cas (pour la forme en grandes plaques) ou est-il d'emblée un lymphome cutané in situ ?

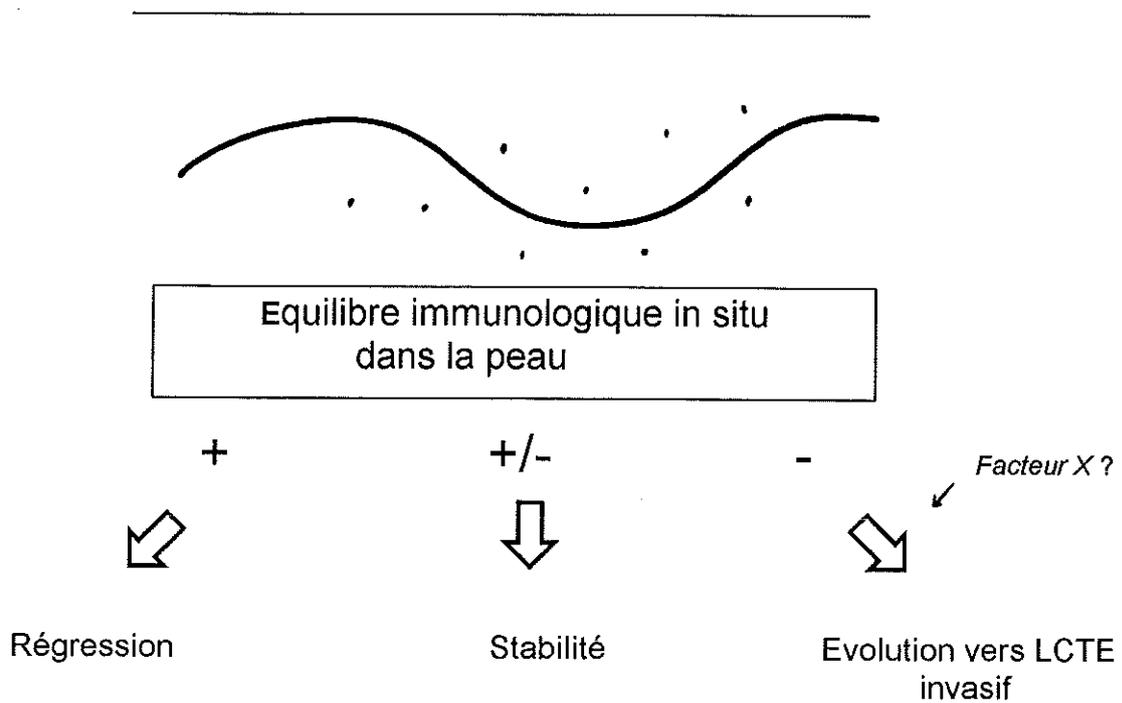
Première hypothèse : Le parapsoriasis est **bénin** mais potentiellement évolutif.



Lymphome cutané T épidermotrope

Evolution bénigne

Deuxième hypothèse : Le parapsoriasis est un **mycosis fongoïde in situ**.



Pour tenter de répondre à cette question, nous avons à notre disposition divers examens :

- l'anamnèse et l'examen clinique,
- l'examen histologique,
- l'examen immunohistochimique avec l'étude complémentaire de l'antigène My7,
- l'étude du réarrangement de gène dans la peau et dans le sang.

Peut-on cliniquement distinguer un parapsoriasis d'un mycosis fongoïde débutant ?

Un tableau avait été établi par Bluefarb en 1959 avec des critères précis :

lésions	parapsoriasis	mycosis fongoïde
siège	tronc, bras, jambes épargne tête, mains, pieds	poitrine ++ peut toucher la tête
forme	ronde ou ovale, dans l'axe des membres	annulaire, polycyclique lésions plus claires au centre
bords	nets	mal définis
couleur	rose, jaunâtre	plus rouge
surface	légèrement squameuse, vernissée	non squameuse ou alors recouverte de grosses croûtes ; lichénifiée
consistance	non infiltrée	souvent infiltrée
prurit	le plus souvent absent	présent
évolution	lente, souvent inchangée après plusieurs années	modifications dans les deux ou trois ans. Formation de nodules.

En pratique, actuellement, aucun critère clinique ne peut clairement être retenu pour faire la distinction entre un parapsoriasis en grandes plaques et un érythème pré-mycosique.

On sait que le parapsoriasis peut prendre toutes les couleurs entre le rose-jaunâtre et le rouge terne, un prurit est en fait souvent décrit.

Le seul critère actuellement validé reste l'**évolution** : si les bords des plaques deviennent moins nets, si les lésions s'étendent rapidement ou s'infiltrent, il faut alors suspecter le diagnostic de mycosis fongoïde et réitérer les biopsies.

Quelle(s) histologie(s) pour les parapsoriasis ?

La difficulté pour cette pathologie réside dans le fait qu'à une image clinique donnée ne correspond pas une image histologique spécifique.

Comme on le voit dans la littérature l'histologie peut retrouver : une image inflammatoire, eczématiforme, un épidermotropisme discret de lymphocytes non atypiques regroupés en flammèches (image histologique de parapsoriasis), voire une image de lymphome cutané T épidermotrope.

On constate dans notre série, comme dans la littérature, que ces images histologiques se distribuent cependant différemment selon la forme clinique de parapsoriasis observée :

On retrouve dans les trois catégories avec une fréquence relativement élevée (environ 50%) une image histologique évocatrice de parapsoriasis.

Dans la variété digitiforme, l'image non spécifique est néanmoins très fréquente comme dans les parapsoriasis intermédiaires.

Mais 1/3 des parapsoriasis en grandes plaques ont une image histologique de lymphome cutané T épidermotrope et jusqu'à la moitié des parapsoriasis poïkilodermiques (mais l'étude de ce sous-groupe est pour nous comme pour les séries de la littérature toujours réalisée sur de très petits échantillons).

Notre étude est sur ces données parfaitement concordante avec les données classiques de la littérature **(12)**.

En revanche, nous retrouvons dans notre série trois parapsoriasis digitiformes ayant une image histologique de lymphome cutané T épidermotrope ce qui n'était pas classiquement rapporté **(1)(12)(13)**. Cela semble rejoindre l'étude très controversée de King-Ismaël et Ackermann qui à la relecture de leurs lames de parapsoriasis en gouttes et digitiformes retrouvaient en fait de nombreuses images de mycosis fongoïdes débutants **(18)**.

Cette discordance peut résider dans l'**interprétation** des lames histologiques :

En effet l'image histologique de parapsoriasis est actuellement en pleine « mutation » :

Elle a été décrite avec précision par Civatte **(16)**, est utilisée dans la plupart des études mais actuellement de nombreux anatomopathologistes ne l'individualisent plus : C'est ainsi qu'à la question : « Faites-vous le diagnostic histologique de parapsoriasis ? » posée à 31 anatomopathologistes du monde entier, en 1986, dans

un éditorial de l'American Journal of Dermatopathology, seuls 8 d'entre eux reconnaissaient cette entité (17).

Il est vrai que la notion de « parapsoriasis » histologique a été bouleversée ces dernières années par les récentes descriptions histologiques des mycosis fongoïdes débutants (19)(20) :

Désormais, le diagnostic histologique de mycosis fongoïde débutant prend surtout en compte les atypies cellulaires (noyaux augmentés de volume, hyperchromatiques, incisés avec halo périnucléaire), la présence de lymphocytes le long de la membrane basale et l'épidermotropisme et non plus la densité, ni l'architecture de l'infiltrat dermique. Le diagnostic histologique de mycosis fongoïde est donc fait beaucoup plus précocement, sur des signes histologiques plus discrets. Ainsi des histologies interprétées initialement comme « parapsoriasis » sont désormais relues comme étant des « mycosis fongoïdes débutants », uniquement parce que l'analyse histologique rigoureuse faite par un anatomopathologiste expérimenté a retrouvé quelques atypies lymphocytaires passées initialement inaperçues.

Dans notre étude, les patients ont été sélectionnés sur douze ans et les critères de diagnostic histologique de mycosis fongoïde à un stade précoce ont nettement évolué entre 1990 et 2002 en particulier avec les deux études de Shapiro en 1994 (19) et Smoller en 1995 (20). Il est d'ailleurs intéressant de noter que nos trois patients ayant un parapsoriasis digitiforme avec un diagnostic histologique de lymphome cutané ont été vus pour l'un en 1998 et pour les deux autres en 2000.

Ainsi, il serait peu pertinent de penser que pendant 90 ans, les parapsoriasis digitiformes n'avaient jamais d'histologie de lymphome cutané et que brutalement depuis 10 ans, cette image devient plus fréquente. Cette évolution ne tient pas à la maladie elle-même mais plus probablement à la meilleure connaissance de l'histologie des mycosis fongoïdes débutants.

Ces constatations changent évidemment le regard que l'on pouvait avoir sur les parapsoriasis car si, aujourd'hui, nous faisons relire toutes nos lames par des anatomopathologistes spécialisés dans le domaine des lymphomes cutanés, nous retrouverions très probablement une proportion beaucoup plus importante d'histologies de lymphomes cutanés. Cependant la répartition des images histologiques en fonction de la forme clinique resterait proche de celle retrouvée actuellement car les histologies « sous-diagnostiquées » de mycosis fongoïde n'ont pas de raison d'être plus importantes dans un groupe que dans un autre.

Ainsi, toutes les formes de parapsoriasis peuvent donc présenter (dans des proportions variables) une image histologique de lymphome cutané T épidermotrope, mais comment interpréter ce résultat ?

Tous les parapsoriasis digitiformes et en grandes plaques **sont-ils** des mycosis fongoïdes in situ comme l'affirment certains auteurs ?

Certains parapsoriasis **évoluent-ils** vers des mycosis fongoïdes et alors lesquels ?

L'étude histologique est certainement fondamentale pour établir ce lien mais nous devons toujours rester critiques face à un aspect clinique de parapsoriasis et une image histologique de lymphome cutané T épidermotrope.

En effet, même si désormais il semble établi que certains parapsoriasis digitiformes peuvent avoir une histologie de LCTE, nous ne retrouvons dans la littérature aucun cas d'évolution clinique péjorative vers un mycosis en plaques infiltrées, ni tumoral. Cela n'a pas non plus été constaté par King-Ismaël et Ackerman.

Dans le parapsoriasis en grandes plaques, on retrouve des évolutions vers d'authentiques mycosis fongoïdes mais souvent, ces patients ne présentent pas d'évolution sévère vers les formes tumorales.

Par ailleurs, comme nous l'avons vu plus haut, il existe d'importantes divergences d'interprétation des lames par les histopathologistes, d'un anatomopathologiste à l'autre mais aussi chez un même anatomopathologiste pour une même lame. Ce biais a été bien souligné par les études de Santucci (74) et Burg (75), qui ont fait lire des lames à plusieurs anatomopathologistes, plusieurs fois chacune, sur plusieurs mois. Il est impressionnant de voir que des conclusions similaires pour une même lame ne sont pas toujours fréquentes :

Ainsi, dans l'étude de Santucci, sur 89 lames de lymphomes cutanés T débutants présentées à 3 anatomopathologistes la conclusion n'est identique que dans 27.9% des cas. Les mêmes lames présentées à 2 anatomopathologistes amènent au même diagnostic dans seulement 55.8% des cas. Enfin, lorsqu'il s'agit du même anatomopathologiste amené à relire les mêmes lames à quelques semaines d'intervalle, il ne donne la même conclusion que dans 55.8% à 89.5% des cas, selon sa spécialisation dans le domaine des lymphomes cutanés.

L'histologie étant donc variable mais certains parapsoriasis présentant une authentique évolution péjorative, il est nécessaire d'une part de faire lire ces lames

par des histopathologistes formés dans le domaine difficile des lymphomes cutanés, d'autre part de réitérer les examens histologiques au moindre doute et surtout de garder à l'esprit qu'**une histologie nécessite toujours une confrontation avec la clinique.**

L'histologie seule n'a pas une valeur diagnostique suffisante.

Mais de nouvelles techniques se sont développées, en particulier l'immunomarquage et la biologie moléculaire qui doivent faire partie intégrante de la démarche diagnostique et pronostique.

Quelle aide nous apporte l'immunomarquage à travers l'étude du MY7 ?

Il s'agit de la première étude réalisée sur l'expression de cet antigène par les cellules basales de l'épiderme dans le parapsoriasis.

Nous n'avons pas retrouvé dans notre série de corrélation entre l'expression de l'antigène MY7 et les images histologiques ou le réarrangement de gène dans la peau ou dans le sang.

Nous constatons cependant que l'expression de cet antigène disparaît majoritairement lorsque l'image histologique est celle d'un lymphome cutané T épidermotrope (79% des lames), ce qui rejoint l'étude de Dréno et col. qui avait mis en évidence une disparition de l'expression de cet antigène dans les lymphomes cutanés T épidermotropes type mycosis fongoïde et syndrome de Sézary **(31)(32).**

Mais, l'expression du MY7 disparaît aussi dans 63% des cas alors que l'image histologique est non spécifique. Or dans les études précédentes, il avait été montré que cet antigène était normalement exprimé par les cellules basales de l'épiderme dans les pathologies inflammatoires bénignes (31).

Cela nous conduit donc à nous interroger sur la place de ce marqueur dans les parapsoriasis : sa disparition fréquente, même lorsque l'image histologique est non spécifique pourrait signifier qu'il s'agit d'un marqueur précoce d'une éventuelle évolution vers un lymphome, avant même que des signes histologiques apparaissent.

Il serait donc intéressant de suivre l'évolution des patients avec une histologie non spécifique et un MY7 négatif afin de savoir si l'expression de cet antigène par les cellules basales de l'épiderme peut avoir un rôle pronostic sur le risque de transformation ultérieure en lymphome de certains parapsoriasis.

Que nous apporte la biologie moléculaire à travers l'étude du réarrangement de gène ?

Nous avons en premier lieu étudié le réarrangement de gène en fonction des différentes formes cliniques de parapsoriasis :

Dans le parapsoriasis digitiforme, on ne retrouve pas dans notre étude de réarrangement monoclonal dans la peau, mais il existe 2 patients sur 5 qui ont un

réarrangement de gène positif dans le sang. Les deux patients qui ont un réarrangement de gène positif dans le sang n'ont pas d'image histologique de LCTE.

Dans la littérature, Muche et col. (56) ont retrouvé des résultats tout à fait similaires aux nôtres puisque sur leurs 14 patients, aucun n'avait de réarrangement positif dans la peau mais 9 avaient un réarrangement positif dans le sang. Tous les contrôles sanguins effectués durant le suivi montraient le même résultat que le prélèvement initial. Il n'y avait pas de différence clinique entre les deux groupes et le suivi de ces patients de 18 à 47 mois n'avait pas montré de transformation.

Haeffner (23) a retrouvé un réarrangement de gène positif dans la peau de 2 patients (sur les trois étudiés) présentant un parapsoriasis digitiforme. Les images histologiques de ces patients n'étaient pas en faveur d'un lymphome cutané T épidermotrope. Le suivi de ces 2 patients a montré pour l'un une rémission et pour l'autre une chronicité des lésions sans évolution clinique ou histologique vers un lymphome cutané T épidermotrope.

Plus récemment, Klemke (57) a retrouvé 2 cas avec des clones cutanés et 2 cas avec des clones circulants (sur 6 patients étudiés).

Cela nous conduit décidément à nous interroger sur la position des parapsoriasis en petites plaques par rapport aux mycosis fongoïdes : quelques uns ont une histologie de LCTE, 4 cas ont été décrits ayant une population monoclonale dans la peau et, il semble que le réarrangement de gène dans le sang soit souvent positif. Cependant il est important de rappeler qu'aucun cas d'évolution clinique vers un stade évolué n'a été clairement rapportée.

Dans le parapsoriasis intermédiaire, on retrouve deux cas de réarrangements positifs dans la peau (sur 30 patients étudiés) et quatre réarrangements de gène positifs dans le sang (sur 15 patients étudiés). Cependant, pour aucun de ces patients la PCR n'est positive dans la peau **et** dans le sang.

Nous ne pouvons comparer notre étude à aucune autre puisque cette forme clinique de parapsoriasis n'a jamais été étudiée auparavant.

Dans le parapsoriasis en grandes plaques, on retrouve 10 patients sur 38 (26%) qui ont une population clonale dans la peau et 2 patients sur 14 (14%) qui ont une population clonale dans le sang.

On retrouve donc clairement un pourcentage beaucoup plus élevé de PCR positives dans la peau pour cette forme clinique, ce qui correspond aux données de la littérature. Selon les séries, les PCR sont positives dans la peau des parapsoriasis en grandes plaques dans 7.5% à 50% des cas **(27)(57) (58) (59) (60)**.

L'étude moléculaire permet donc là aussi d'orienter vers le diagnostic de mycosis fongoïde débutant mais, sa valeur pronostique reste à prouver. En effet une seule étude a réalisé un suivi à long terme et aucune conclusion ne peut être retenue : un patient sur six ayant un clone cutané a une évolution péjorative mais pas les autres **(60)**.

Quant au réarrangement de gène dans le sang dans le parapsoriasis en grandes plaques, la seule étude réalisée est celle de Klemke en juillet 2002, qui rapporte 2 cas de réarrangement positif dans le sang sur 8 parapsoriasis en grandes plaques simples (25%) et aucun cas sur les 3 parapsoriasis poikilodermiques étudiés **(57)**.

Notre étude est donc la seconde et porte sur un plus grand nombre de patients.

Dans notre série, sur les 14 patients étudiés, 2 ont un clone circulant. Dans un cas le clone circulant est isolé. Dans l'autre cas, le clone circulant s'associe à un clone cutané et l'image histologique retrouvée est alors celle d'un lymphome cutané.

Nous avons ensuite étudié la corrélation entre le réarrangement de gène dans la peau puis dans le sang avec l'image histologique retrouvée.

De façon attendue, notre étude a montré de façon significative ($p = 0,003$) une corrélation entre le réarrangement de gène **dans la peau** et l'histologie.

On retrouve une fréquence beaucoup plus élevée de réarrangement positif dans la peau lorsque l'image histologique est celle d'un lymphome cutané et une fréquence plus élevée de réarrangement négatif lorsque l'histologie est non spécifique ou est celle d'un parapsoriasis.

Ces constatations sont intéressantes puisqu'elles montrent qu'un réarrangement de gène positif dans la peau est un critère pour penser que le parapsoriasis est un mycosis fongoïde in situ.

Si l'on regarde en parallèle l'intérêt du réarrangement de gène dans la peau dans les lymphomes cutanés à un stade précoce :

Les différentes études réalisées dans le mycosis fongoïde montrent que dans les stades débutants, la PCR est positive dans la peau dans 45% **(58)** à 71% **(59)** des cas.

Par ailleurs sa valeur prédictive est élevée car devant une suspicion clinique de mycosis fongoïde, la probabilité d'avoir un mycosis fongoïde si la PCR détecte un clone dominant est de 86%.

Cet examen mérite donc d'être systématiquement réalisé.

A contrario, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le réarrangement de gène **dans le sang** et l'image histologique.

Cela rejoint l'étude de Delfau-Larue, réalisée dans le cadre des lymphomes cutanés, qui sur 119 cas, retrouvait avec la même fréquence des populations clonales dans le sang pour des images histologiques de lymphomes, de dermatoses inflammatoires bénignes ou non spécifiques (76). Il semble donc que la découverte d'un clone circulant ne soit pas spécifique.

En revanche, dans son étude plusieurs éléments sont intéressants et concordent avec les résultats que nous obtenons dans le parapsoriasis :

D'une part, lorsqu'un même clone cellulaire est retrouvé dans la peau **et** dans le sang, il s'agit d'un argument supplémentaire en faveur du diagnostic de mycosis fongoïde. Ce qui semble être le cas pour un de nos patients.

D'autre part, lorsque le clone circulant n'est pas associé à un clone cutané, on ne retrouve pas d'image histologique dominante. Il n'est donc pas spécifique, mais, la moyenne d'âge des patients est significativement plus élevée, car au dessus de 60 ans.

Dans notre étude, nos résultats sont similaires puisque seulement 15% (3/20) des patients de moins de 60 ans ont un réarrangement de gène positif dans le sang alors que 35.7% (5/14) des plus de 60 ans ont une PCR positive.

Parmi nos trois patients de moins de 60 ans qui ont un clone circulant, nous retrouvons :

- Un parapsoriasis digitiforme, avec une histologie de parapsoriasis, un My7 à 0%
- Un parapsoriasis intermédiaire, avec une histologie non spécifique , un My7 à 70%
- Un parapsoriasis intermédiaire, avec une histologie de LCTE, un My7 à 0%

Dans les trois cas le réarrangement de gène dans la peau est négatif.

Une étude avait déjà rapporté le fait que les populations clonales circulantes étaient plus fréquentes chez les patients âgés de plus de 80 ans **(53)**.

Nous savons aussi que des populations monoclonales peuvent être retrouvées dans le sang de patients transplantés **(48)**, immunodéprimés **(49)** porteurs de dermatoses inflammatoires **(50)**, de maladies auto-immunes **(51)** ou chez des donneurs sains **(52)**.

Il est donc difficile d'expliquer clairement la signification d'un clone circulant, lorsqu'il n'est pas en rapport avec un clone cutané.

Plusieurs hypothèses ont été soulevées dans la littérature **(76)** :

Le clone circulant correspondrait à des cellules tumorales germinales, non détectées dans la peau à cause de l'importance de l'infiltrat réactionnel. Mais cela n'explique pas qu'il soit retrouvé avec la même fréquence dans des pathologies bénignes.

Le clone circulant serait émis en réaction à la tumeur cutanée.

Ou celui-ci serait lié à l'expansion de cellules clonales T chez des patients âgés.

Dans le parapsoriasis en petites plaques, plusieurs hypothèses ont été formulées pour tenter d'expliquer la discordance entre la PCR le plus souvent négative dans la peau et positive dans le sang (56) :

1 - Le clone cellulaire T circulant correspondrait à des cellules transformées qui migreraient secondairement dans la peau à l'occasion d'une stimulation X.

2 - Les lésions cutanées observées cliniquement correspondraient à une réponse anti-tumorale qui réduirait l'infiltrat monoclonal cutané.

Cette hypothèse expliquerait l'absence ou la rareté du clone dans la peau par rapport au sang et l'évolution favorable des parapsoriasis en petites plaques.

Récemment, Fraser-Andrews, au terme d'une étude menée sur 66 mycosis fongoïdes, conclut que la détection d'un clone circulant serait un marqueur indépendant de mauvais pronostic. (77)

Cette étude est pour l'instant isolée et mériterait d'être confirmée.

En résumé :

Un réarrangement de gène positif dans la peau est un argument supplémentaire en faveur du diagnostic de mycosis fongoïde.

Un réarrangement de gène positif et identique dans la peau et dans le sang confirme l'hypothèse d'un lymphome cutané T épidermotrope.

En revanche le réarrangement de gène dans le sang, pris isolément n'est pas spécifique.

Il apparaît donc bien que le parapsoriasis surtout dans sa forme en grandes plaques (1 patient sur 3) mais aussi dans sa forme intermédiaire ou en petites plaques puisse posséder un ou tous les critères paracliniques d'un mycosis fongoïde : histologie de LCTE, My7 effondré, réarrangement de gène positif dans la peau.

Au vu de ces données histologiques, immunologiques et de biologie moléculaire, il semble indéniable qu'il existe une unicité entre les parapsoriasis et les mycosis fongoïdes. Ces deux entités semblent appartenir au même spectre des proliférations lymphoïdes cutanées.

Cependant certains auteurs tiennent à les distinguer, proposant des termes comme *lymphome abortif* ou *latent* alors que d'autres ont franchi le pas et considèrent désormais les parapsoriasis en petites ou en grandes plaques comme des mycosis fongoïdes in situ.

Parmi les fervents « défenseurs » du parapsoriasis en tant que pathologie distincte, on retrouve principalement l'équipe de Burg (70)(71). Cette équipe reconnaît que l'histologie, l'immunomarquage et le réarrangement de gène peuvent parfois être similaires mais pour eux la différence fondamentale se situe dans l'évolution : le parapsoriasis en petites plaques ne dégénéral pas et le parapsoriasis en grandes plaques n'évoluant que dans 10 à 30% des cas. Ils proposent donc une nouvelle classification des infiltrats lymphoprolifératifs cutanées dans laquelle le parapsoriasis en petites plaques serait un « lymphome abortif » et le parapsoriasis en grandes plaques un « lymphome latent ».

A l'inverse, depuis de nombreuses années, l'équipe de King-Ismaël et Ackerman (18)(69), affirme que le parapsoriasis, y compris dans sa forme en petites plaques doit être considéré comme un mycosis fongoïde et ne doit donc plus être individualisé. Cette équipe argumente son propos par le fait que ces pathologies ne peuvent être différenciées ni sur le plan clinique, ni sur le plan histologique, ni sur l'immunomarquage et que tous les mycosis fongoïdes au stade d'érythème n'évoluent pas non plus vers les plaques infiltrées ou les formes tumorales.

Au niveau français, une distinction reste le plus souvent faite entre ces deux pathologies même si tout le monde reconnaît que la frontière est difficile à situer (72).

Sur le plan physiopathologique, nous pensons que le parapsoriasis pourrait représenter un état d'équilibre immunologique qui, sous l'influence d'une stimulation X serait capable de basculer vers un mycosis fongoïde. Il pourrait en quelque sorte représenter le stade T0 des mycosis fongoïdes.

Mais au-delà de la question nosologique de savoir si le parapsoriasis est ou n'est pas un mycosis fongoïde, il reste l'attitude pratique à adopter devant un patient présentant un aspect clinique de parapsoriasis.

En pratique, il n'y a pas de critère clinique ou paraclinique pronostic pris isolément qui permette formellement de définir le moment où la maladie devient invasive donc le traitement nécessaire. Mais il nous semble que l'association de ces examens peut aboutir à une attitude logique sur la prise en charge des parapsoriasis.

Nous proposons donc une attitude à adopter en fonction des différents examens :

<i>Histologie</i>	<i>My7</i>	<i>Réarrangement de gène dans la peau</i>	
non spécifique parapsoriasis	100%	négatif	ABSTENTION
non spécifique parapsoriasis	100%	positif	SURVEILLANCE +/- PUVA
non spécifique parapsoriasis	0%	positif	TRAITEMENT par PUVA
LCTE	0%	positif	TRAITEMENT par CARYOLYSINE ou INTERFERON

Le réarrangement de gène dans le sang n'est volontairement pas pris en compte vu son manque de spécificité.

Il ne sera considéré que s'il est positif et s'associe à un réarrangement positif dans la peau.

Chaque patient, devra au minimum bénéficier d'un suivi dermatologique annuel. Toute modification clinique devra inciter à pratiquer de nouvelles biopsies pour examen histologique, immunomarquage et PCR.

CONCLUSION

Notre étude a permis sur une grande série de 88 patients de repréciser un peu le cadre nosologique souvent confus du parapsoriasis.

L'étude épidémiologique est similaire à la littérature : il existe une prédominance masculine et l'âge de début est aux alentours de la sixième décennie.

Cliniquement, il nous paraît important d'individualiser **trois** formes : le parapsoriasis digitiforme ou en petites plaques, le parapsoriasis intermédiaire et le parapsoriasis en grandes plaques (avec 2 sous groupes : le parapsoriasis en grandes plaques simple et le parapsoriasis poïkilodermique).

Notre étude histologique confirme la distribution différente des images histologiques en fonction de la forme clinique avec comme dans la littérature 1/3 d'images histologiques de **LCTE** dans le parapsoriasis en grandes plaques, mais cette histologie est aussi retrouvée (dans une moindre mesure) dans les parapsoriasis digitiformes et intermédiaires.

L'analyse immunologique confirme la diminution de l'expression de l'antigène **My7** par les cellules basales de l'épiderme lorsque l'image histologique est celle d'un LCTE mais aussi lorsqu'elle est non spécifique, ce qui pourrait en faire un **marqueur précoce** de transformation des parapsoriasis en mycosis fongoïdes.

L'étude du réarrangement de gène du récepteur T par PCR γ /DGGE retrouve comme dans la littérature une corrélation entre la présence d'un clone cutané et l'image histologique de LCTE, mais ne montre pas de spécificité devant la présence d'un clone circulant. Des populations monoclonales cutanées sont retrouvées chez 26% des patients ayant un parapsoriasis en grandes plaques.

Il apparaît donc bien que le parapsoriasis surtout dans sa forme en grandes plaques (1 patient sur 3) mais aussi dans sa forme intermédiaire ou en petites plaques peut posséder un ou tous les critères paracliniques du mycosis fongoïde : histologie de LCTE, My7 effondré, réarrangement de gène positif dans la peau.

Cependant, ces critères ne préjugent pas forcément de l'évolution.

Le suivi de nos patients permettra de savoir quel(s) marqueur(s) paraclinique(s) peuvent être retenus comme facteurs **pronostiques**.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lambert WC, Everett MA : **The nosology of parapsoriasis. J Am Acad Dermatol 1981 ; vol 5 : 373-395.**
2. Brocq L : Les erythrodermies pityriasques en plaques disséminées. Rev Gen J Praticiens 1897 ; 11 : 577-590.
3. Fox TC, Macleod JMH : On a case of parakératosis variegata. Br J Dermatol 1901 ; 13 : 319-346.
4. Brocq L : Les parapsoriasis. Ann Dermatol Syphiligr 1902 ; 3 : 433-468.
5. Radcliffe-Crocker H : Xanthoerythrodermia perstans. Br J Dermatol 1905 ; 17 : 119-134
6. Sutton RL : Diseases of the skin. St Louis 1956, The C. V. Mosby Co , pp. 936-941.
7. **Degos R : Dermatologie . Paris, 1953, Flammarion, pp. 188-194.**
8. Calnan CD, Meara RH : Parapsoriasis en plaques and chronic superficial dermatitis. Trans st John's Hosp Derm Soc Londres, 1956, 37, 12-13.
9. **Samman P : The natural history of parapsoriasis en plaques (chronic superficial dermatitis) and prereticulotic poikiloderma. Brit J Dermatol 1972 ; 87 : 405-411.**
10. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG : Textbook of dermatology. William Clowes and sons publishers, edit, 1972, 1403-1410.
11. Chung-Hong-Hu, Winkelmann R. : Digitate dermatosis. A new look at symmetrical small plaque parapsoriasis. Arch Dermatol 1973 ; 107 : 65-69.

12. Bonvalet D, Colau-Gohm K, Belaich S, Civatte J, Degos R : Les différentes formes du parapsoriasis en plaques. A propos de 90 cas. *Ann Dermatol Venereol* 1977 ; 104 : 18-25.
13. Lambert C : Premycotic eruptions. *Dermatol Clin* ; vol 3, no 4, oct 1985 : 629-645.
14. Grosshans E : Le parapsoriasis en plaques. *Ann Dermatol Venereol* 1986 ; 113 : 865-867.
15. Stachowitz S, Mempel M, Schmöckel C, Von Spanyi R, Abeck D : Variable course of patients with plaque psoriasis : lack of transformation into tumorous mycosis fungoides. *Blood*, 1 June 2000 ;vol 95, number 11 :3635-3636.
16. Civatte J : Histopathologie cutanée, Flammarion éditeurs, Paris, 1982 pp.158-161
17. Jones REJ : Questions to the Editorial Board and Other Authorities. *The American Journal of Dermatopathol.* 8 (6) :534-545,1986.
18. King-Ismaël D, Ackerman AB : Guttata parapsoriasis/ Digitate Dermatitis (Small plaque parapsoriasis) is mycosis fungoïdes. *Am J Dermatopathol* 1992 ; 14 : 518-530.
19. Shapiro PE et coll : The histologic spectrum of mycosis fungoïdes/ Sézary syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1994 ; 18 : 645-667.
20. Smoller BR et coll : Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoïdes. *Am J Surg Pathol.* vol 19, no 12, 1995 : 1423-1430.
21. Kempf W, Dummer R, Burg G : Approach to lymphoproliferative infiltrates of the skin. The difficult lesions. *Am J Clin Pathol* 1999 ; 111 (suppl 1) : s84-s93.

22. Lazar AP, Caro W, Roenigk, Pinski KS : Parapsoriasis and mycosis fungoides : The Northwestern University experience , 1970 to 1985. JAAD ; 21, no5, part 1, nov 1989 : 919-923.
- 23. Haeffner AC, Smoller BR, Zepter K, Wood GS : Differentiation and clonality of lesional lymphocytes in small plaque parapsoriasis. Arch Dermatol ; vol 131, Mars 1995 : 321-324.**
- 24. Ralfkiaer E, Wantzin GL, Mason DY et al. : Phenotypic characterisation of lymphocytes subsets in mycosis fungoides. Comparison with large plaque parapsoriasis and benign chronic dermatoses. AJCP Nov 1985; vol 84, no5 : 610-619.**
25. Haynes BF, Hensley LL, Jegastothy BV : Phenotypic characterisation of skin-infiltrating T cells in cutaneous T-cell lymphoma : comparison with benign cutaneous T-cell infiltrates. Blood 1982 ; 60 : 463-473.
26. Willemze R, de Graaff-Reitsma CB, Cnossen J, Van Vlotten WA, Meijer CJLM : Characterisation of T-cell subpopulations in skin and peripheral blood of patients with cutaneous T-cell lymphomas and benign inflammatory dermatoses. J Invest Dermatol 1983 ; 80 :60-66.
- 27. Kikuchi A, Naka W, Harada T, Sakuraoka K et al. Parapsoriasis en plaques : its potential for progression to malignant lymphoma. JAAD vol 29, number 3, Sept 1993 : 419-22.**
28. Lindae ML, Abel EA, Hoppe RT, Wood GS : Poikilodermatous mycosis fungoides and atrophic large-plaque parapsoriasis exhibit similar abnormalities of T-cell antigen expression. Arch Dermatol March 1988 ; vol 124 : 366-372.

29. Moll M, Reinhold U, Kukel S, et al. : CD7-negative helper Tcells acumulate in inflammatory skin lesions. *J Invest Dermatol* 1994 ; 102 : 328-32.
30. Reinhold U, Abken H, Kukel S, et al. : CD7 - Tcells represent a subset of normal human blood lymphocytes. *J Immunol* 1993 ; 150 :2081-9.
31. Dreno B, Bureau B, Stalder JF, Litoux P : My7 monoclonal antibody for diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1990 ; 126 : 1454-6
32. Celerier P, Bureau B, Litoux P, Dreno B : Keratinocyte-lymphocyte interaction in cutaneous T-cell lymphoma. Modulation of keratinocyte antigen My7 by a soluble factor produced by T lymphocytes. *Arch Dermatol* 1997 jul ; 133(7) : 837-40.
33. Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH, Legoux B, Dreno B : Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome treated by interferon α . *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 427-31.
34. Arnold A, Cossman J, Bakhishi A, et al. : Immunoglobulin-gene rearrangements as unique clonal markers in human lymphoid neoplasms. *N Eng J Med*. 1983 ; 309 : 1593-1599.
35. Bertness V, Kirsch I, Hollis G, et al. : T-cell receptor gene rearrangements as clinical markers of human T-cell lymphomas. *N Eng J Med*. 1985 ; 313 : 529-533.
36. Flug F, Pelicci P-G, Bonetti F, et al. : T-cell receptor gene rearrangements as markers of lineage and clonality in T-cell neoplasms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985 ; 82 : 3460-3464.
37. Waldemann TA, Davis MM, Bongiovanni KF, et al. : Rearrangements of genes for the antigen receptor on T-cells as markers of lineage and clonality in human lymphoid neoplasm. *N Eng J Med*. 1985 ; 313 : 776-783.

38. Weiss LM, Hu E, Wood GS, et al. : Clonal rearrangement of T-cell receptor genes in mycosis fungoides and dermatopathic lymphadenopathy. *N Eng J Med.* 1985 ; 313 : 539-544.
39. Jeffrey M. Weinberg ; Alain H. Rook ; Stuart R Lessin :Molecular Diagnosis of lymphocytic infiltrates of the skin. *Arch Dermatol* 1993 ; 129 : 1491-1500.
40. Ralfkiaer E, Wolff-Sneedorff A, Vejlsgaard GL : Use of antibodies against the variable regions of the T-cell receptor alpha/beta heterodimer for the study of cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* .1991; 125 : 409-412.
41. Bagot M, Wechsler J, Lescs MC, Revuz J, Farcet JP, Gaulard P : Intraepidermal localization of the clone in cutaneous T-cell lymphoma. *JAAD* ; oct 1992, no 4 : 589-593.
42. Potoczna N, Boehncke WH, Nestle FO, Küenzlen C and col : T-cell receptor β variable region ($V\beta$) usage in cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) in comparison to normal and eczematous skin. *J Cutan Pathol* 1996 ; 23 : 298-305.
43. Lapière K. Dhaene K. Mathieu L. Hübner R. and col : Diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma detecting T-cell receptor γ chain gene monoclonality by denaturing gradient gel electrophoresis. *Acta Clinica Belgica*, 1999 ; 54-2 : 65-71.
44. Wood GS, Tung RM, Haeffner AC and col : Detection of clonal T-cell receptor γ gene rearrangement in early mycosis fungoides/sezary syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/DGGE). *J Invest Dermatol* ; vol 103, no 1, July 1994 : 34-41.
45. Theodorou I, Delfau-Larue MH, Bigorgne C, Lahet C, Cochet G, Bagot M, Wechsler J, Farcet JP : Cutaneous T-cell infiltrates : Analysis of T-cell receptor γ

- gene rearrangement by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis. *Blood*, vol 86, no 1 (july 1), 1995 : 305-310.
46. Berger R, Baranger L, Bernheim A, Valensi F, Flandrin G, Berheimm A : Cytogenetics of T-cell malignant lymphoma. Reports of 17 cases and review of the chromosomal breakpoints. *Cancer Genet Cytogenet* 1988; 36 : 123-30.
47. Lipford EH, Smith HR, Pittaluga S, et al. Clonality of angioimmunoblastic lymphadenopathy and implications for its evolution to malignant lymphoma. *J Clin Invest* 1987; 79 : 637-41.
48. Sklar J, Weiss LM : Applications of antigen receptor gene rearrangements to the diagnosis and characterisation of lymphoid neoplasm. *Annu Rev Med* 39 : 315, 1988.
49. Bertness V, Kirsch I, Hollis G, Johnson B, Bunn PA : T-cell receptor gene rearrangements as clinical markers of human T-cell lymphomas. *N Engl J Med* 313 : 534,1985.
50. Bakels V, Van Oostveen JW, Gordijn RL, Walboomers JM, Meijer CJ, Willemze R. Diagnostic value of T-cell receptor beta gene rearrangement analysis on peripheral blood lymphocytes of patients with erythroderma. *J Invest Dermatol* 1991 ; 97 : 782-6.
51. Witzens M, MohlerT, Willhauck M Scheibenbogen C, Lee KH, Keilholz U. Detection of clonally rearranged T-cell receptor gamma chain genes from T-cell malignancies and acute inflammatory disease using PCR amplification, PAGE, and automated analysis. *Ann Hematol* 1997 ; 74 : 123-30.

52. Fitzgerald JE, Ricalton NS, Meyer AC, West SG, Kaplan H, Behrendt C, Kotzin BL : Analysis of clonal CD8+ T-cell expansions in normal individuals and patients with rheumatoid arthritis. *J Immunol* ;154 : 3528, 1995.
53. Posnett DN , Sinha R, Kabak S, Russo C. Clonal population s of T cells in normal elderly humans : the Tcell equivalent to " ; benign monoclonal gammopathy ". *J Exp Med* 1994 ; 179 : 609-18.
54. Ralfkiaer E : Genotypic analysis of cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol*, 88 ;1987 : 762.
55. Zelickson BD, Peters MS, Muller SA, Thibodeau SN, Lust JA, Quams LM, Pittelkow MR: T-cell receptor gene rearrangement analysis : cutaneous T cell lymphoma, peripheral T cell lymphoma, and premalignant and benign cutaneous lymphoproliferative disorders. *JAAD* ; no 5 part 1, Nov 1991 : 787-796.
- 56. Muche M, Lukowsky A, Heim J, Friedrich M, Audring H, Sterry W : Demonstration of frequent occurrence of clonal T cells in the peripheral blood but not in the skin of patients with small plaque parapsoriasis. *Blood*, vol 94, no 4,1999 : 1409-1417.**
- 57. Klemke CD, Dippel E, Dembinski A, Ponitz N, assaf C, Hummel M, Stein H, Goerd S : Clonal T cell receptor gamma-chain gene rearrangement by PCR-based GeneScan analysis in the skin and blood of patients with parapsoriasis and early stage mycosis fungoïdes. *J Pathol* 2002 Jul ; 197 (3) : 348-54.**
- 58. Mielke V, Staib G, Boehncke WH, Duller B, Sterry W : Clonal disease in early cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin* ; vol 12, no 2, April 1994 : 351-360.**

59. Staib G, Sterry W : Use of polymerase chain reaction in the detection of clones in lymphoproliferative diseases of the skin. *Recent results in Cancer Research*, vol 139,1995 : 239-247.
60. Simon M, Flaig M, Kind P, Sander c, Kaudewitz P : Large plaque parapsoriasis : clinical and genotypic correlations. *J Cutan Pathol* 2000 ; 27 : 57-60.
61. Samman PD : Cutaneous reticuloses. *Trans st Johns Hosp Dermatol Soc.* 61: 11-15 ,1975.
62. Binazzi M : Some research on parapsoriasis and lymphomas . *Arch Dermatol Res* ; 258 : 17-23, 1977.
63. Osmundsen PE : Parapsoriasis en plaques . *Acta Derm Venereol (Stockh)* 48 : 345-354, 1968
64. Green MH , Dalager NA, Lamberg SI Argyropoulos CE, Fraumeni JF : Mycosis fungoïdes : Epidemiologic observations. *Cancer Treat Rep* 63 : 597-606, 1979.
65. Rosenbaum : Photochemotherapie in cutaneous T cell lymphoma and parapsoriasis. *JAAD* 1985 ; 13 :613 -22.
66. Gambichler : Balneophototherapy in small plaque parapsoriasis : 4 cases. *J Eur Dermatol Venereol* 1998 ; 10 : 179 - 81.
67. Hofer : Narrowband UVB therapy for small plaque parapsoriasis. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 321 - 324.
68. Sanchez JL, Ackerman AB. The patch stage of mycosis fungoïdes : criteria for histologic diagnosis. *Am J Dermatopathol.* 1979 ; 1 : 5-26.

69. Ackerman AB : If small plaque parapsoriasis is a cutaneous T-cell lymphoma, even an « abortive » one, it must be mycosis fungoïdes ! Arch dermatol, vol 132, may 1996 : 562-566.
70. Burg G, Dummer R, :small plaque parapsoriasis is an « abortive cutaneous T cell lymphoma » and is not mycosis fungoïdes. Arch Dermatol, vol 131, mar 1995 : 336-338.
71. Burg G, Dummer R, Nestle FO, Doebbeling U, Haeffner A : Cutaneous lymphomas consist of a spectrum of nosologically different entities including mycosis fungoides and small plaque parapsoriasis. Arch Dermatol, vol 132, may 1996 : 567-572.
72. Grosshans E : Assimilez-vous le parapsoriasis en grandes plaques à un mycosis fongoïde ? Ann. Dermatol. Venereol. 1993, 120 : 935-938.
73. Delfau-Larue MH, Petrella T, Lahet C, et al. Value of clonality studies of cutaneous T lymphocytes in the diagnosis and follow-up of patients with mycosis fungoïdes. J Pathol 1998 ; 184 : 185-90.
74. Santucci M, Burg G, Feller AC : Interrater and intrarater reliability of histologic criteria in early cutaneous T-cell lymphoma. Dermatol Clin april 1994 ; vol 12, no 2 : 323-327.
75. Burg G, Zwingers T, Staegemeir E, Santucci M : Interrater and intrarater variabilities in the evaluation of cutaneous lymphoproliferative T-cell infiltrates. Dermatol Clin april 1994 ; vol 12, no 2 : 311-314.
76. Delfau-Larue MH, Laroche L, Weschler J, lepage E, et col : Diagnostic value of dominant T-cell clone in peripheral blood in 363 patients presenting

consecutively with a clinical suspicion of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, 1
nov 2000 ; vol 96, no 9 : 2987-2992.

77. Fraser-Andrews EA, Woolford and col : Detection of a peripheral blood T
cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides. *J Invest
Dermatol* 2000 ; 114 :117-121.

BU Santé
Nantes

Nom : TAUGOURDEAU - BERNIER

Prénom : Claire

Titre de thèse : LES MARQUEURS HISTO-BIOLOGIQUES DU PARAPSORIASIS EN
PLAQUES

RESUME

Afin de préciser le cadre des parapsoriasis en plaques, nous avons étudié prospectivement, l'histologie, l'expression de l'antigène My7 et le réarrangement de gène du récepteur T dans la peau et dans le sang de 88 patients présentant cliniquement un parapsoriasis en plaques.

Trois formes cliniques sont individualisées : le parapsoriasis digitiforme, intermédiaire et en grandes plaques.

L'histologie diffère selon les formes cliniques avec, comme dans la littérature, 1/3 d'images de LCTE dans le parapsoriasis en grandes plaques, mais aussi plus rarement dans le parapsoriasis digitiforme et intermédiaire.

L'analyse immunologique montre une diminution fréquente de l'antigène My7 même lorsque l'histologie est non spécifique, ce qui pourrait en faire un marqueur précoce de transformation des parapsoriasis en mycosis fongoïdes.

26% des parapsoriasis en grandes plaques ont un clone cutané et notre étude confirme sa corrélation avec une image histologique de LCTE.

Nous ne retrouvons pas de spécificité devant la présence d'un clone circulant.

Le parapsoriasis pourrait correspondre à un mycosis fongoïde in situ.

MOTS-CLES

Parapsoriasis en plaques, LCTE, histologie, My7, réarrangement de gène du récepteur T