

Introduction

Les infiltrats lymphocytaires cutanés (ILC) sont l'accumulation anormale de lymphocytes dans le derme et/ou l'hypoderme [1].

Ils constituent la majorité des infiltrats cutanés, puisque le lymphocyte joue le rôle d'un élément clé dans la pathologie et l'immunologie cutanées.

Le concept des ILC évolue depuis environ un siècle, malgré cela il persiste à être une cause de confusion pour le dermatologue clinicien et pathologiste à propos de leurs nosologies et leurs classifications.

Les dermatoses qui vont se traduire par un ILC sont très disparates et de nature différentes allant de la pathologie inflammatoire d'évolution bénigne à la pathologie tumorale de pronostic fâcheux et redoutable.

Ces pathologies cutanées réalisent le plus souvent des tableaux cliniques similaires et très protéiformes et ce n'est que l'histologie qui va permettre de faire la part des choses.

Or cela est loin d'être simple comme il le paraît, puisque dans certaines situations qui ne sont pas rares, ces ILC vont avoir un profil histologique et biologique similaire c'est ainsi qu'un processus lymphoprolifératif malin peut mimer un ILC de nature bénigne et vice versa. La distinction entre les deux sera fondée sur un faisceau d'arguments anamnestique, clinique et histologique. Actuellement le recours, de plus en plus aux techniques d'immunohistochimie, de la cytométrie en flux et de l'amplification génique (PCR), apporte une aide cruciale au diagnostic final et donc à une bonne prise en charge du patient.

Les études récentes qui ont analysées de telles entités pathologiques sont comptées au bout des doigts. Cependant elles ont pu apporter de nouvelles avancées

concernant les caractéristiques immunohistochimiques et moléculaires des ILC particulièrement des lymphomes cutanés et du lupus cutané.

Généralités

La majorité des lésions histologiques cutanées vont s'exprimer par un infiltrat inflammatoire de type lymphocytaire [1]. Ceci paraît parfaitement logique puisque le lymphocyte est impliqué dans la majorité des pathogénies des affections cutanées, si ce n'est pas toutes, en réponse à des stimuli variables qui peuvent être connus ou inconnus.

I- Rappel sur le lymphocyte :

Le lymphocyte est une cellule appartenant au groupe des cellules immunocompétentes dérivant des cellules souches de la moelle osseuse. Il va s'engager définitivement dans les voies de différenciation soit au niveau de la moelle osseuse pour le lymphocyte B, soit au niveau du thymus pour le lymphocyte T afin d'aboutir à l'élaboration du lymphocyte mature. Celui-ci va rejoindre la circulation périphérique où il représente 25 à 45% des leucocytes circulants.

Au sein de toutes les cellules de l'organisme, les lymphocytes T et B ont la capacité de réarranger leur séquence d'ADN au moment de leur fabrication. C'est le phénomène de réarrangement des gènes codant pour les récepteurs de l'antigène qui sont le *T-cell receptor* (TCR) pour le lymphocyte T et le *B-cell receptor* (BCR) pour le lymphocyte B. Cette modification de l'ADN pour chaque lymphocyte T ou B est rendue nécessaire pour générer un répertoire assez large de cellules spécifiques capables de répondre à tout antigène potentiel [1,2, 3].

1 – Etapes du développement du lymphocyte T :

Elles regroupent les processus impliqués dans le développement des thymocytes les plus immatures, depuis leur arrivée dans le thymus jusqu'à l'expression du TCR définitif et la maturation finale. L'engagement dans la voie de maturation et de différenciation T est caractérisée par l'expression d'antigènes membranaires spécifiques : complexes de différenciations (CD). La première étape n'est définitivement acquise que lorsque le thymocyte immature **CD34+ CD44 + CD45RA CD38 faible** acquiert l'expression du **CD1a**. Cette étape se déroule dans la zone corticale superficielle du thymus. Le réarrangement commence pour les gènes de la chaîne δ puis γ et enfin β du TCR. Après, c'est la phase de sélection β qui va assurer la prolifération uniquement des thymocytes qui ont pu générer un réarrangement productif du gène codant pour la chaîne β . Or les autres thymocytes vont subir une apoptose. Au fur et à mesure, le réarrangement des gènes codant pour la chaîne α va entraîner la formation des thymocytes $\text{TCR}\alpha\beta$. Ces derniers vont encore subir une sélection positive et négative selon leur degré d'affinité pour le complexe CMH-peptide présenté soit par les cellules épithéliales ou dendritiques du thymus. En plus ces thymocytes vont exprimer sur leurs membranes soit le **CD4** si leur TCR reconnaît le CMH de type II soit le **CD8** si le TCR reconnaît le CMH-I.

Toutes ces différentes étapes vont se dérouler au niveau de la zone corticale thymique. Par contre au niveau médullaire, seront initiées les différents processus de maturation finale caractérisés par l'expression du **CD69** et du **RAG1** (fig.1). A la fin du passage thymique, l'ADN des thymocytes n'est plus modifié et les thymocytes perdent progressivement leur **CD69** et deviennent des **CD45RO-** et **CD45RA+**.

Dans le sang, les « émigrants thymiques récents », les tous jeunes lymphocytes T, n'expriment plus **CD1a**, expriment fortement **CD3** et leur TCR, ainsi que **CD27**, **CD45RA** et **CD62L** [4]. Ce phénotype correspond trait par trait à celui de la population T naïve dans son ensemble, ce qui ne permet pas de distinguer les émigrants thymiques récents du reste de la sous-population. Deux marqueurs phénotypiques ont été récemment décrits pour identifier les lymphocytes T naïfs n'ayant pas encore subi de division cellulaire : **CD31** pour les **lymphocytes T CD4** [5] et **CD103** pour les **lymphocytes TCD8** [6]. Les lymphocytes resteront naïfs tant qu'ils n'auront pas rencontré leur antigène, présenté par des cellules dendritiques matures actives au niveau d'un organe lymphoïde secondaire. Après cette activation, les lymphocytes seront dits mémoires ou effecteurs.

2- Etapes du développement du lymphocyte B :

Le développement du lymphocyte B se déroule au niveau de la moelle osseuse. En revanche, pour le lymphocyte B, l'ADN subit une série de mutations à chaque nouvelle stimulation antigénique, lui permettant à chaque fois de coder pour des chaînes d'immunoglobulines (fig. 2).

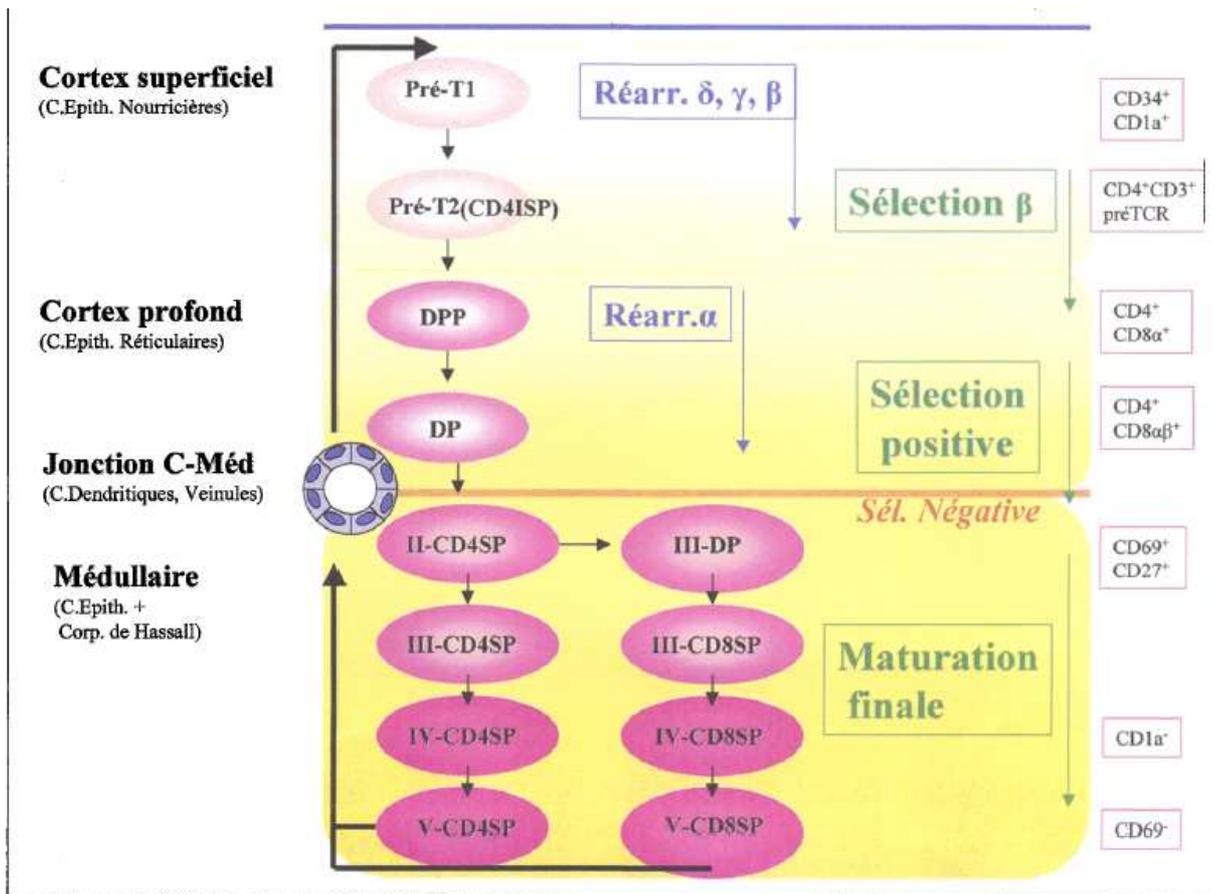


Figure 1 : les étapes de différenciation du lymphocyte T dans le thymus

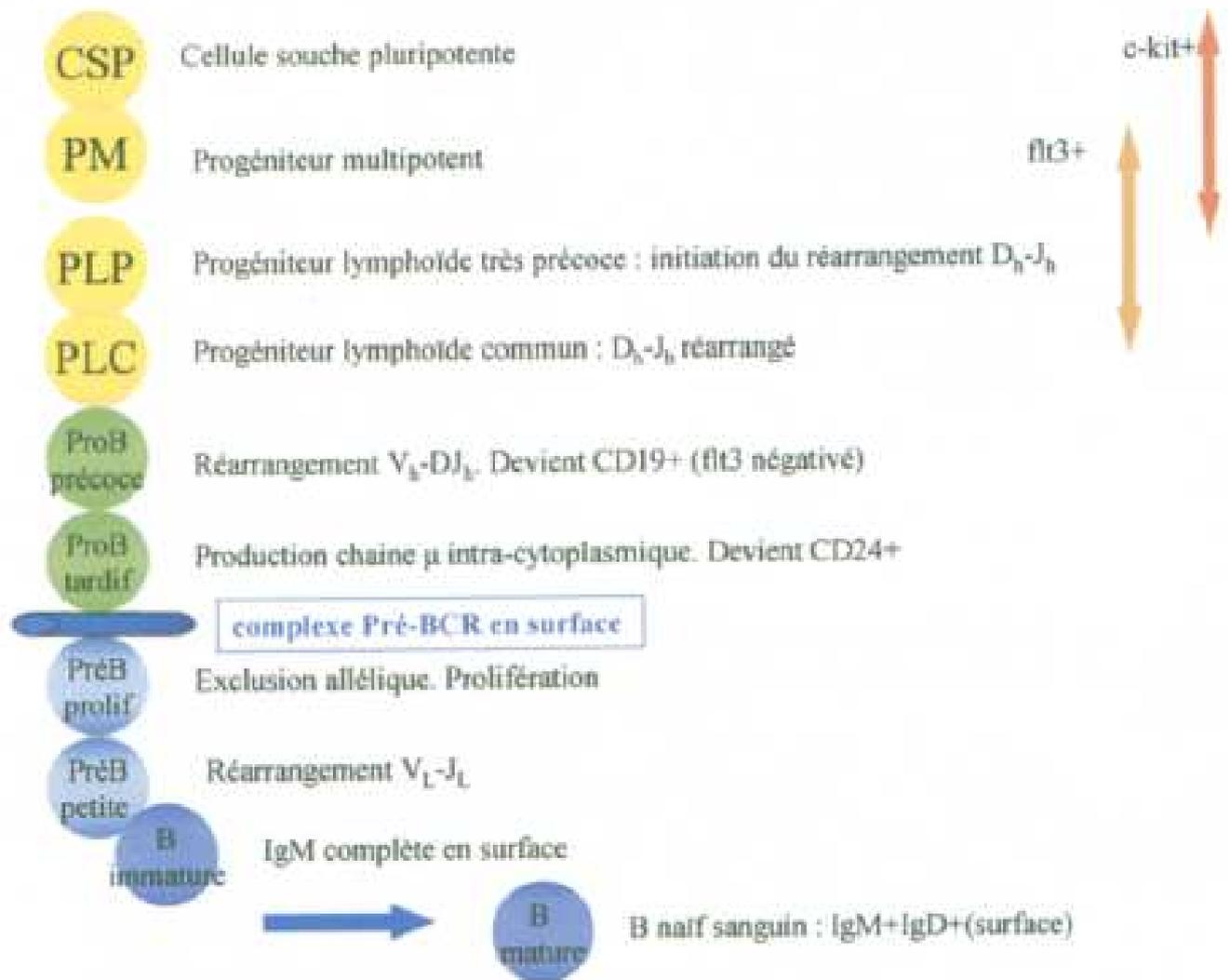


Figure 2 : Différents stades de différenciation du lymphocyte B.

II- Physiopathologie des ILC :

Les lymphocytes T et B, fraîchement issus respectivement du thymus et de la moelle osseuse vont rejoindre le sang périphérique et à partir de là, la majorité vont pouvoir regagner les organes lymphoïdes secondaires tel que la pulpe blanche de la rate, les ganglions lymphatiques, l'anneau de Waldeyer, les plaques de Peyer etc..... Cependant, un faible pourcentage du pool lymphocytaire de l'organisme peut se situer dans d'autres organes tel que la peau. Ceci signifie qu'il existe une migration sélective due à des mécanismes spécifiques appelé le phénomène de domiciliation ou le Homing [7]. Ces mécanismes sont basés sur l'expression de molécules d'adhésion sur la surface des cellules endothéliales des veinules postcapillaires et qui vont permettre l'interaction entre ces cellules et les lymphocytes via des ligands spécifiques situés sur la membrane lymphocytaire.

Parmi les molécules d'adhésion impliquées dans le phénomène de Homing il y a la L-sélectine, l'adressine, l'intégrine, la P-sélectine et la E-sélectine.

Au niveau cutané, le phénomène de domiciliation implique essentiellement la E-sélectine du côté de l'endothéliocyte et le cutaneous lymphocytic antigène (CLA) du côté du lymphocyte. L'interaction entre l'E-sélectine endothéliale et son ligand : CLA, dirige la sortie des lymphocytes T dans le compartiment extravasculaire cutané et par la suite formation d'un infiltrat lymphocytaire au niveau hypodermique, dermique et/ou épidermique [8,9].

L'attraction du lymphocyte vers la peau peut être une étape de la cascade des réactions inflammatoires qui surviennent lors des affections inflammatoires ou dysimmunitaires. Comme elle peut s'intégrer dans le cadre d'un processus tumoral

infiltrant le compartiment cutané suite à des mutations successives de gènes induisant l'émergence de clone lymphocytaire agressif.

Une fois l'infiltrat lymphocytaire cutané est constitué, il sera associé à d'autres lésions histologiques qui vont pouvoir orienter facilement vers une cause de cette infiltration [10]. En revanche, dans certaines situations, il sera isolé ce qui va rendre le diagnostic étiologique plus difficile. Dans ces cas, c'est en se basant sur un ensemble de critères clinicopathologiques et sur d'autres méthodes d'exploration des lymphocytes (techniques d'immunophénotypage, de cytométrie en flux et d'amplification génique) qu'un diagnostic final peut être retenu [8, 9,11].

Objectif du travail

Après une revue de la littérature, nous avons constaté que le thème des ILC pose trois types de problématiques. Primo, le problème d'adopter une classification pratique permettant de différencier entre ses différentes entités selon l'aspect clinique histologique et étiologique. Secundo, la controverse nosologique à propos des ILC de nature bénigne. Tertio, les critères de différenciation entre la bénignité et la malignité.

Ainsi le but de notre travail a été de mieux comprendre cette entité pathologique en essayant de répondre à certaines questions :

- 1- étudier les différentes causes des infiltrats lymphocytaires cutanés et de leurs fréquences.
- 2- établir une classification anatomoclinique pouvant faire sortir aussi bien le dermatologue clinicien et l'anatomopathologiste d'une impasse de diagnostic.
- 3- évaluer les critères de distinction entre la bénignité et la malignité dans le contexte des ILC.

Patients et méthodes

Nous avons mené une étude analytique longitudinale, durant une période s'étalant entre octobre 2009 et mars 2010 au service de dermatologie en collaboration avec le laboratoire d'anatomopathologie du CHU Hassan II. Nous avons recensé tous les malades pour qui des biopsies cutanées ont été faites, que ça soit des malades hospitalisés ou des malades externes.

Pendant toute cette période, au total, 119 biopsies cutanées ont été réalisées à l'unité de dermatologie aux services d'explorations fonctionnelles. Les prélèvements cutanés ont été obtenus par exérèse en fuseau au bistouri puis fixés au formol à 10%, déshydratés dans des bains successifs d'éthanol et imprégnés par le toluène et la paraffine. Une fois les fragments biopsiques sont inclus dans un bloc de paraffine, des coupes de 5 micromètres d'épaisseur étaient réalisées puis déparaffinées et enfin colorées à l'hématoxiline éosine safran (HES).

Les lames ont été observées en microscopie optique à des grossissements de 10, 20 et 40.

Nous n'avons inclus, dans cette analyse, que les lésions cliniques et histologiques ou l'ILC constitue l'élément principal du processus pathologique.

Nous avons étudiés les paramètres épidémiologiques, cliniques et histologiques de chaque BC et recueillis les données sur une fiche d'exploitation puis sur un fichier Excel. L'analyse de ces données a comporté deux volets, un descriptif et l'autre analytique en se basant sur le Chi-square test. Les résultats ont été considérés Statistiquement **significatif si la valeur du $p < 0,05$.**

Fiche d'exploitation :

Les infiltrats lymphocytaires cutanés

- Nom-prénom:.....âge.....N°dossier:.....Photos n°.....
- Profession :.....
- Malade hospitalisé oui non date d'hospitalisation.....
- Malade externe oui non date de consultation.....
- Motif de consultation :.....
- Antécédents médicaux
 - Atopie oui non
 - POtoallergie : oui non
 - Dermatose antérieure oui non
 - Si oui préciser.....
 - Episodes infectieux antérieurs oui non
 - Si oui préciser.....
 - Hémopathie antérieure oui non
 - Si oui préciser.....
 - Autres :.....
 - Prises médicamenteuses oui non
 - Si oui préciser.....
- Examen dermatologique:
 - pEau:.....
 -
 -
 - Muqueuses:.....
 -
 - pHanères:.....
 -
- Reste de l'examen somatique:.....
-
- Sérologie borrelienne: oui non
- Bilan immunologique: oui non
 - Si oui préciser
 -
- Immunofluorescence directe: oui non
 - Si oui résultats
 -
- Biopsie cutanée:
 - Histologie:.....
 - Immunohistochimie:
 - CD3 CD8 CD4 CD20 CD30 AUTRES

- PCR: oui non

 Si oui résultats

- Diagnostic retenu :

Résultats

I- Etude descriptive des cas :

1- fréquence des ILC dans la pathologie cutanée :

Dans notre étude, nous avons recensés 97 BC dont le compte rendu histologique a noté la présence d'un ILC soit 82% des lésions cutanées biopsiées (Fig.3) et il a constitué la lésion histologique principale pour 47 BC ce qui correspond à un taux de 39% (Fig.4).

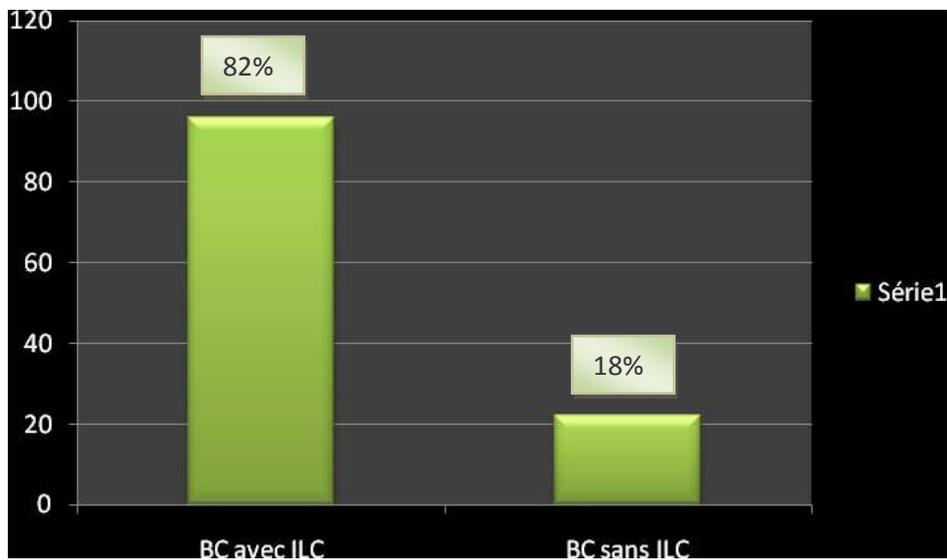


Figure 3 : fréquence des ILC parmi les lésions cutanées.

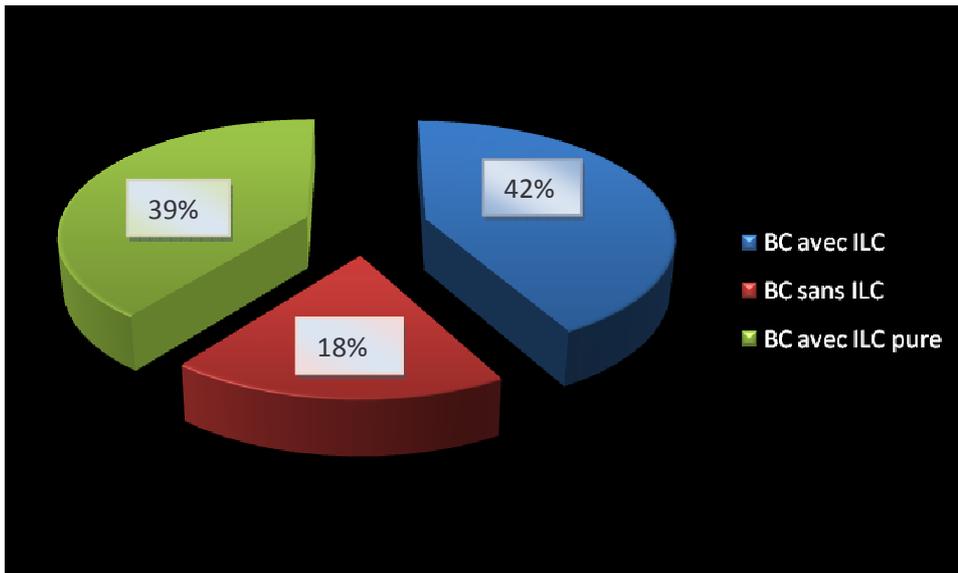


Figure 4 : fréquence des ILC pures parmi les lésions cutanées biopsiées.

2-répartition selon le sexe :

Notre échantillon a été représenté par 55%(n=26) des Hommes et 45%(n=21) des femmes (Fig. 5).

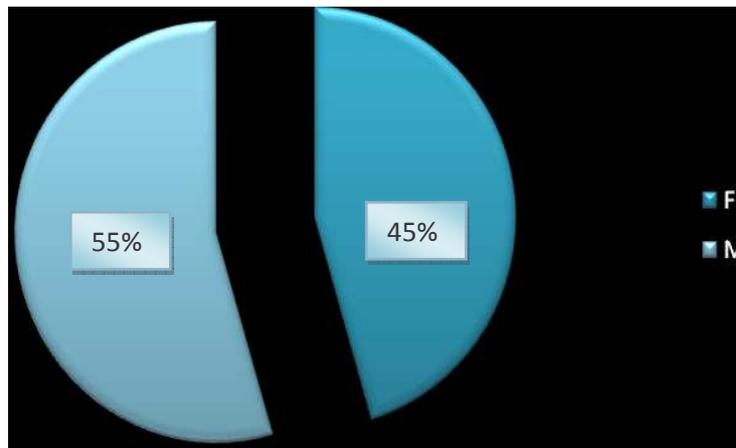


Figure 5: distribution des cas d'ILC pure selon le sexe.

3- répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge de nos patients a été de 44ans et la majorité des patients avaient des intervalles d'âge entre 31-40ans et 41- 50ans avec un taux de 22% (fig.6).

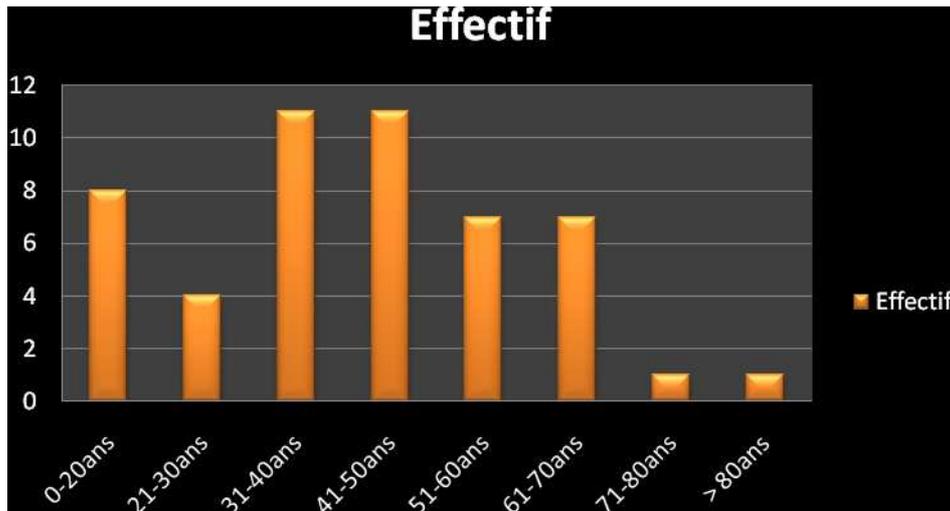


Figure 6: distribution des cas selon l'âge.

4- Aspects cliniques des ILC :

4.1-le type des lésions élémentaires :

sur le plan clinique, le type lésionnels a été représentés par les macules hyperpigmentées dans 33% des cas, les nodules érythémateux dans 30% des cas, les papules érythémateuses dans 18% des cas, les plaques érythémateuses dans 14% des cas et enfin l'erythrodermie dans 6% des cas (fig.7).

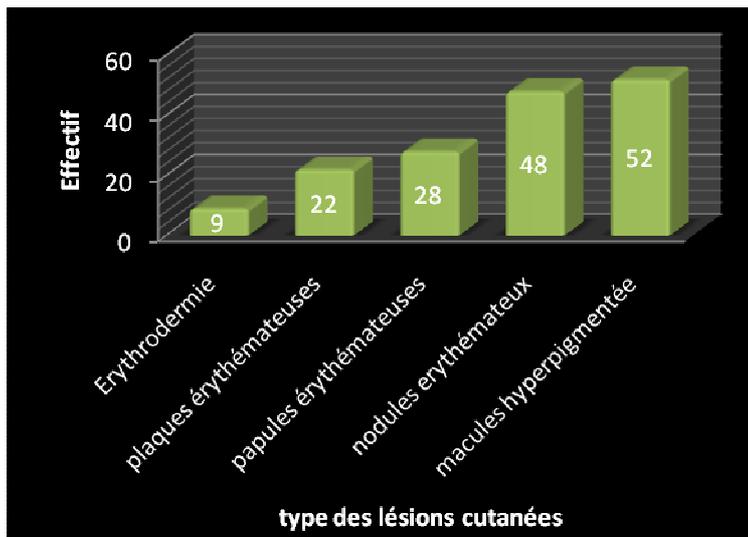


Figure 7: Les types des lésions élémentaires retrouvés.

4.2- la topographie des lésions cutanées :

Chez la plupart de nos patients les lésions siégeaient au niveau des extrémités avec un taux de 43%. Nous avons noté par ailleurs d'autres localisations comme le tronc avec un taux de 29% et le visage avec un taux de 15% (fig 8).

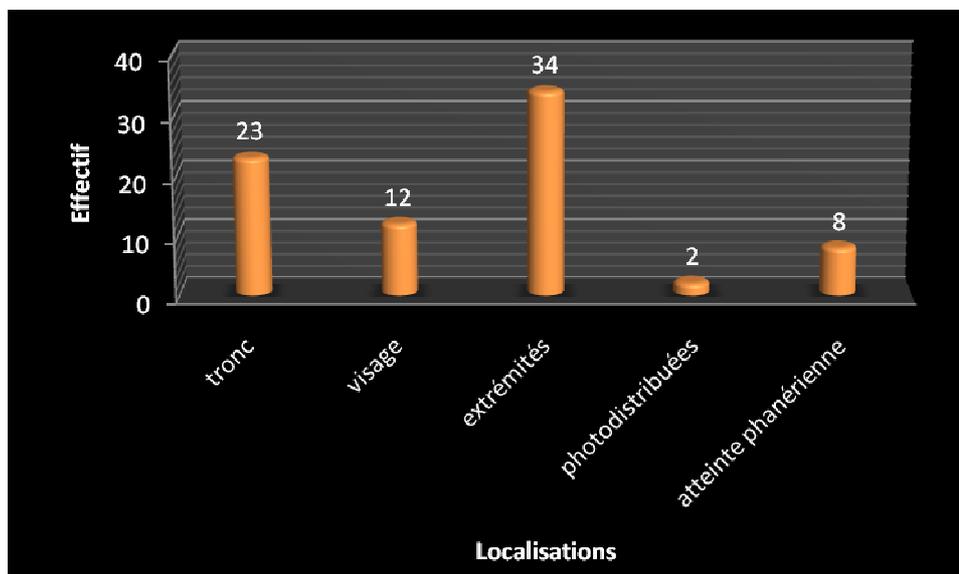


Figure 8 : Le siège de lésions cutanées lors des ILC.

5- aspects histologiques retrouvés :

5.1- selon la topographie de l'ILC :

Dans 76% des cas, l'ILC prédominait au niveau du derme papillaire, dans 15% des cas, au niveau du derme réticulé et dans 8% des cas au niveau hypodermique (fig.9).

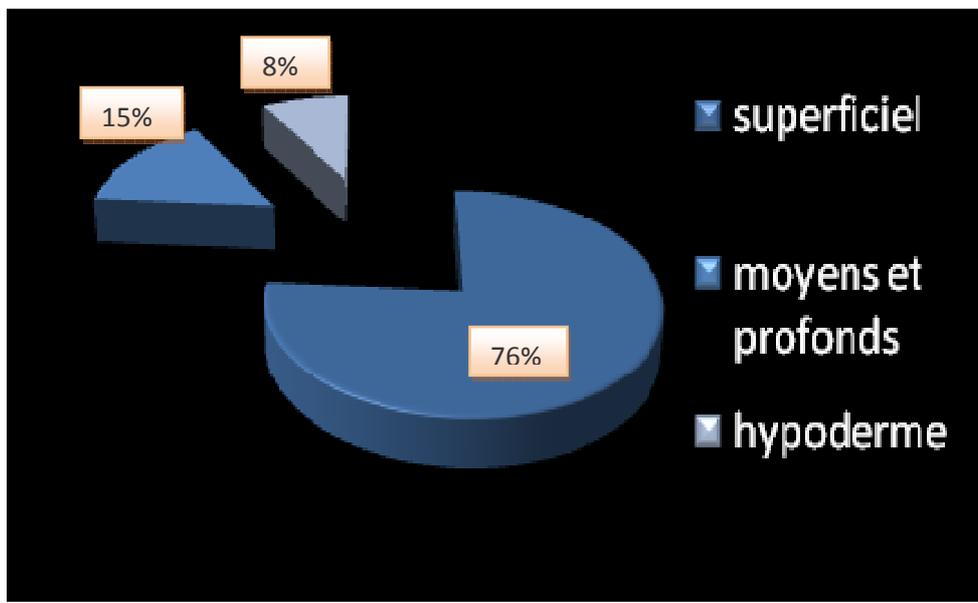


Figure 9: distribution des cas selon la profondeur de l'ILC.

5.2- selon l'architecture de l'ILC :

L'architecture de l'infiltrat lymphocytaire était diffuse dans 68%(n=32) des cas, en bande dans 19% des cas (n=9) et enfin arciforme et nodulaire dans 6% des cas (n=3) (fig.10).

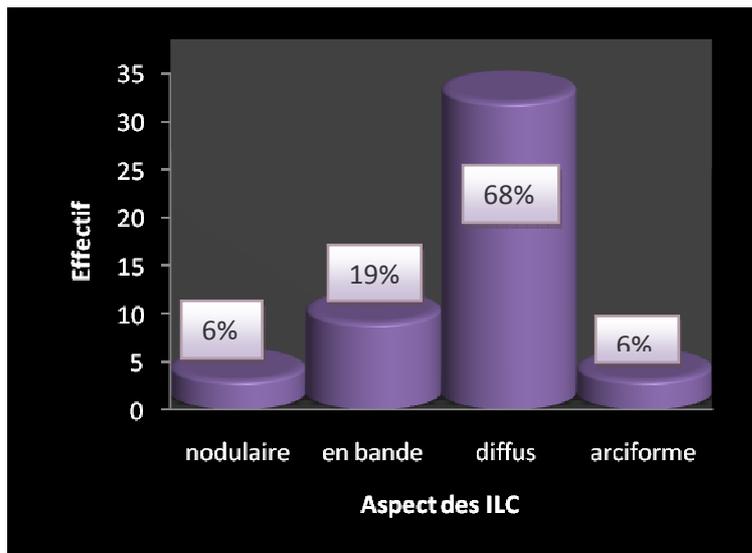


Figure 10: distribution des cas selon l'aspect de l'infiltration lymphocytaire.

6. autres lésions histologiques associées aux ILC :

Parfois, en plus de l'ILC, d'autres lésions histologiques vont enrichir le patron architectural sur le plan histologique. Dans notre analyse nous avons pu retrouver trois types de lésions : des lésions épidermiques dans 62%(n=39), des lésions dermiques dans 37%(n=23) et des lésions vasculaires dans 2%(n=1)(fig.11).

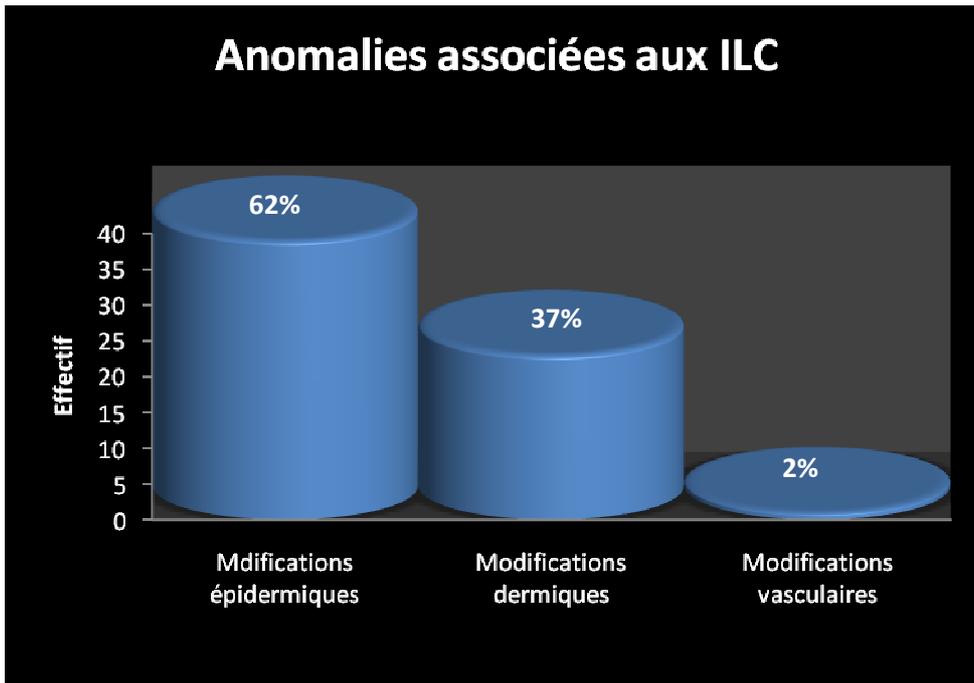


Figure 11 : les différentes anomalies histologiques associées aux ILC

6.1- modifications épidermiques associées :

les modifications épidermiques que nous avons recensées étaient l’hyperkératose ortho et/ou parakératosique dans 47% (n=31) des cas, la spongiose dans 17%(n=26) des cas, la vacuolisation de la basale dans 14%(n=9) des infiltrats, la nécrose kératinocytaire , l’atrophie et l’incontinence pigmentaire dans 5%(n=3)des cas, pour chacune des lésions (fig.12).

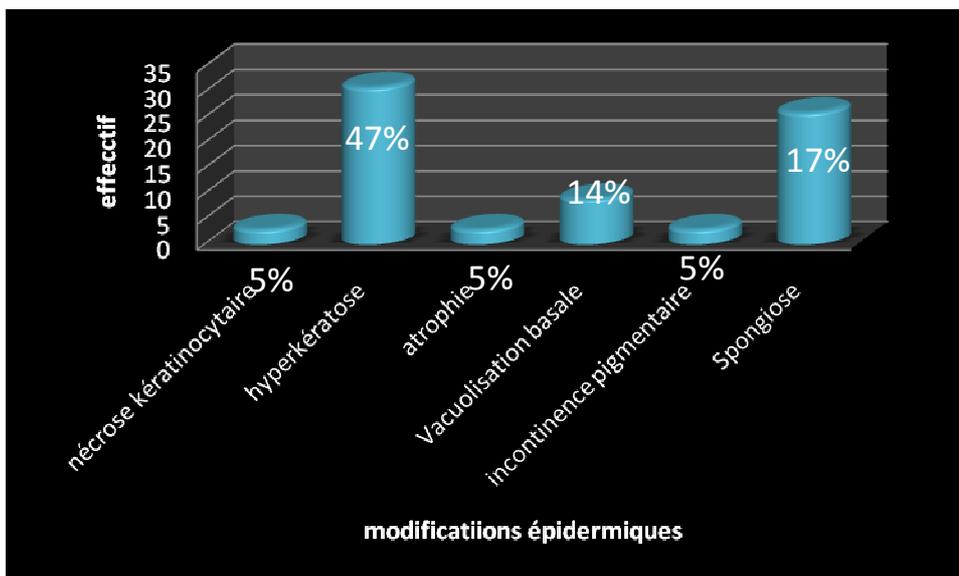


Figure 12 : les différents aspects des modifications épidermiques observées

6.2- modifications dermiques :

Parmi les modifications dermiques notés, il y'avait l'œdème papillaire dans 74%(n=17) des cas, la hyalinisation 15%(n=3) et l'élastose actinique 15%(n=3) (fig.13).

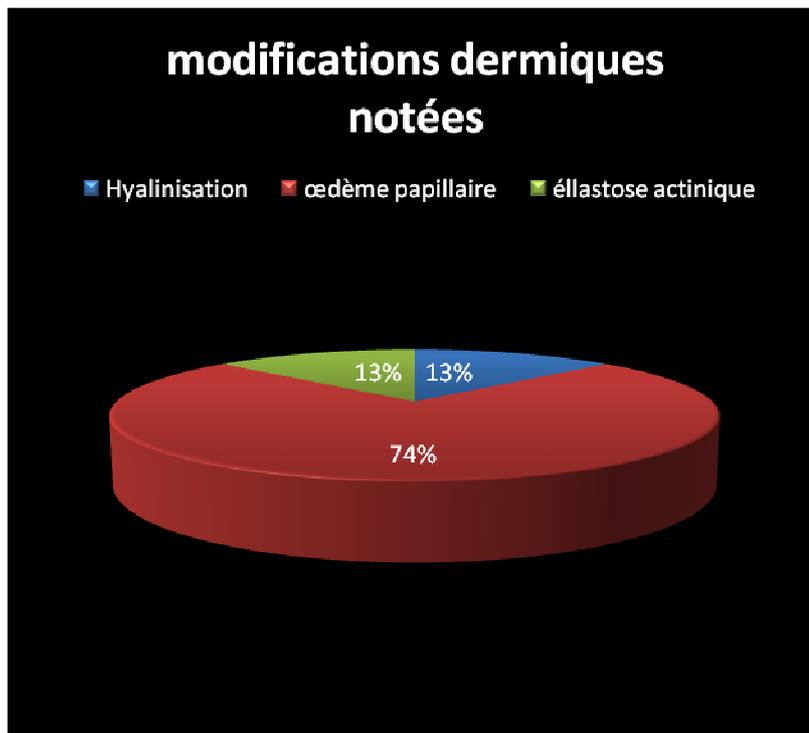


Figure 13 : les différents aspects des modifications dermiques observées

6. 3- modifications vasculaires :

Dans le groupe des malades étudiés, un infiltrat lymphocitaire périvasculaire a été retrouvé chez environ 90% des patients. Une vascularite a été notée chez un seul malade (fig.14).

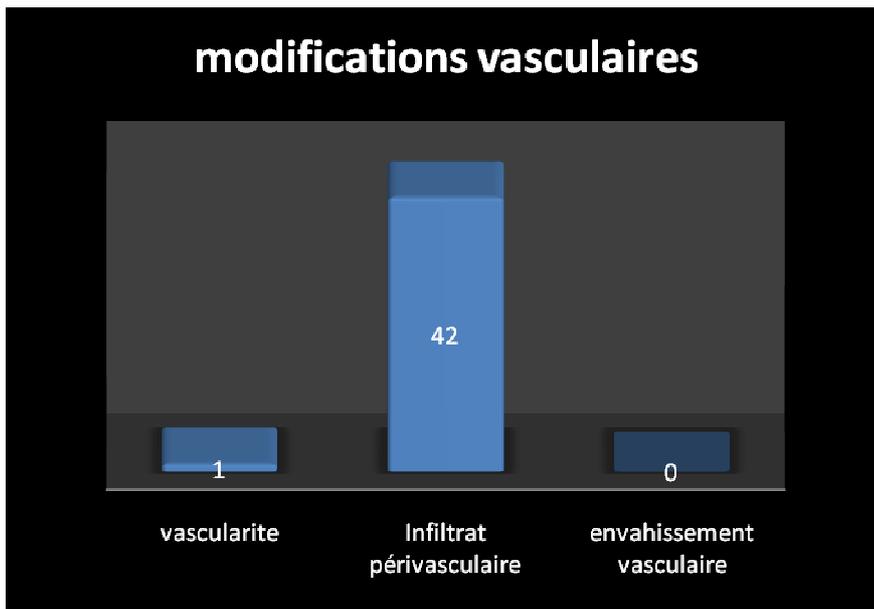


Figure 14 : les différents aspects des modifications dermiques observées

7. Aspects évolutifs des différents infiltrats analysés (Toutes origines confondues) :

Le profil évolutif des lésions a été marqué par la prédominance de l'évolution centrifuge des lésions cutanées avec un taux de 69% suivie de l'évolution autorégressive avec un taux de 11% et l'évolution ulcéronécrotique dont le taux a été de 10% (fig.15).

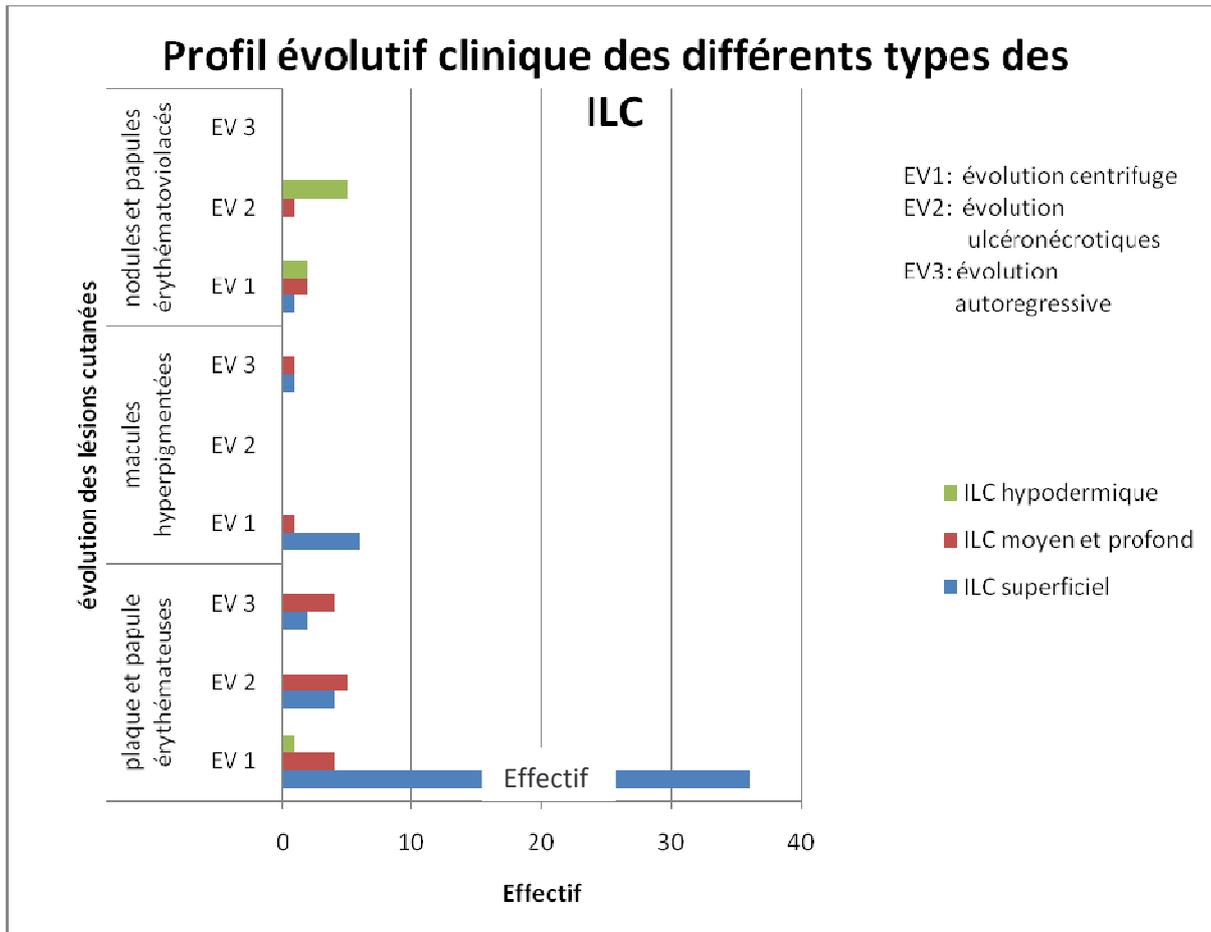


Figure15 : le profil évolutif lésionnel des ILC analysés.

8- les causes des ILC :

Les causes retenues des ILC ont été le lichen dans 23% (n=11) des cas, l'eczéma dans 17% (n=8), le lupus dans 15 % (n=7), le parapsoriasis en plaque dans 6% (n=3), les toxidermies 6% (n=3), le pityriasis lichénoïde chronique dans 4% (n=2) des cas, le mycosis fongoïde dans 4% (n=2) des cas, le mélasma dans 2% (n=2) des cas et de lymphome anaplasique dans 2% (n=1) des cas. Cependant elles sont restées imprécises dans 19% (n=9) (fig.16).

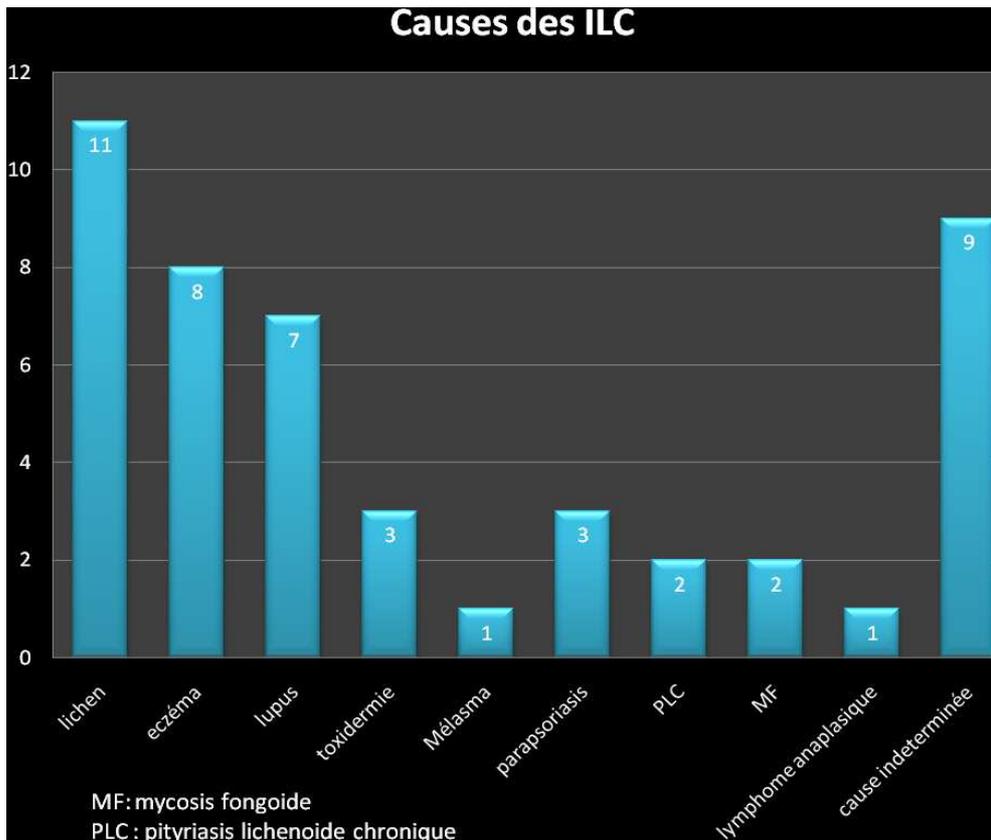


Figure16 : les

causes des ILC analysés.

9- la nature de l'ILC :

Les ILC bénins ont été les plus recensés dans notre série avec un taux de 89% des cas. Les ILC malins n'ont constitué qu'une minorité dans notre échantillon puisque leur taux a été de 11% des cas (fig.17).

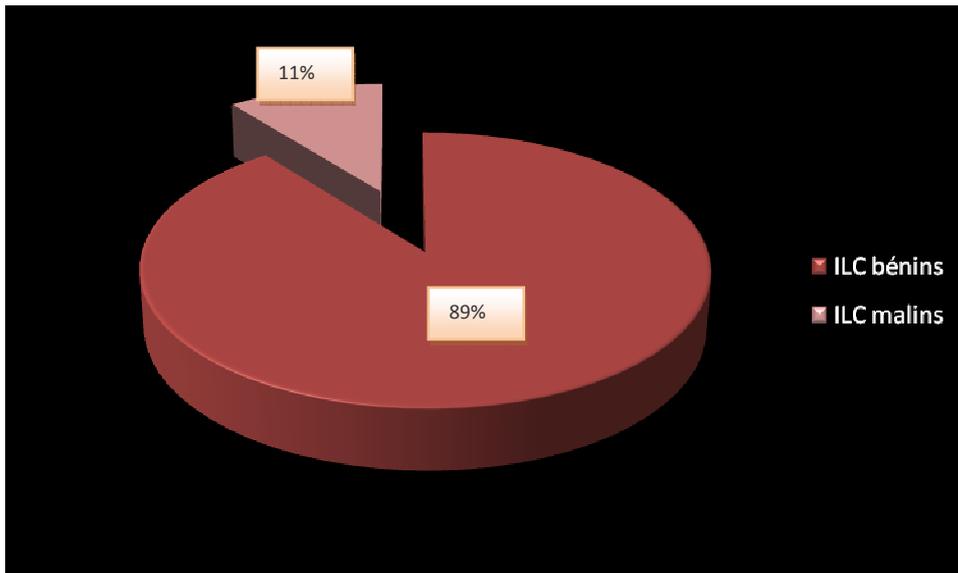


Figure 17 : répartition des cas analysés selon la nature de l' ILC .

10- les aspects clinicopathologiques des causes inflammatoires :

Les causes inflammatoires des ILC ont été représentées, par ordre de fréquence, par le lichen, l'éczéma, le lupus cutané, les toxidermies et le pityriasis lichénoïde chronique.

10.1- lichen :

Les cas de lichen ont représenté 23% (n=11) des cas de notre série. Sur le plan clinique le prurit a été retrouvé dans 10cas, la sémiologie cutanée a été faite de lésions papuleuses dans 6cas puis les lésions maculeuses dans 5 cas avec une évolution extensive dans 10cas et autorégressive dans 1 cas (tab. I).

Histologiquement le patron architectural, correspondait à un ILC superficiel dans tous les cas associé à un infiltrat lymphocytaire péri vasculaire dans 5cas et périannexiel dans 2cas (fig. 18). La cytologie a noté des lymphocytes pléomorphes sans atypies cellulaires grignotant parfois la membrane basale mais sans exocytose dans tous les cas (fig.19). Par ailleurs des modifications épidermiques ont été associées à l'ILC à type d'hyperkératose, de vacuolisation de la basale et d'incontinence pigmentaire (fig.20, 21).

Tableau I : les aspects cliniques du lichen

Paramètres cliniques		Effectif (n)
Prurit		n=10
Lésion élémentaire	papules	n=6
	nodules	n=0
	macules	n=5
Mode évolutif	extensif	n=10
	ulcéronécrotique	n=0
	autoregressif	n=1
Siège	Tronc	n=10
	Extrémités	n=4
	visage	n=1

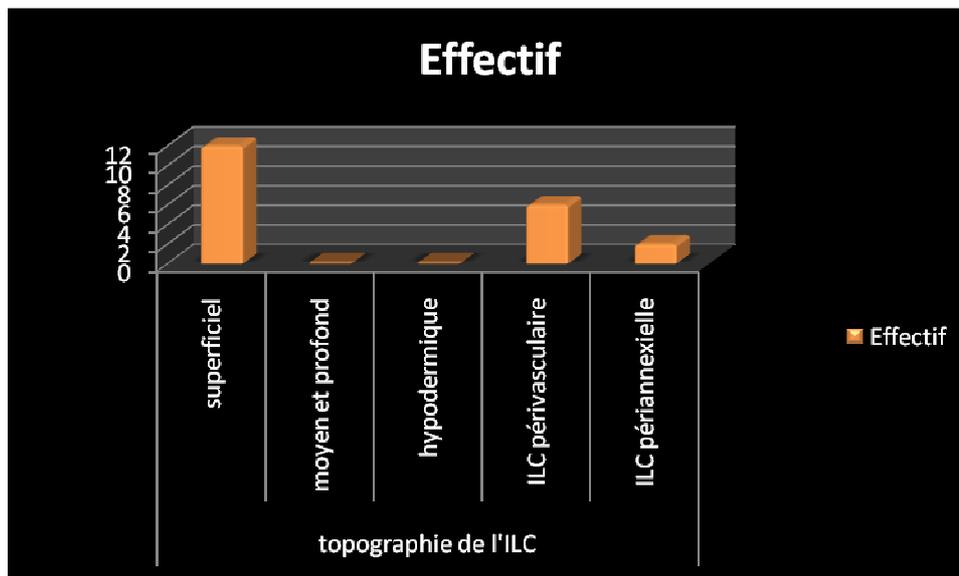


Figure 18 : topographie des l' ILC lors du lichen .

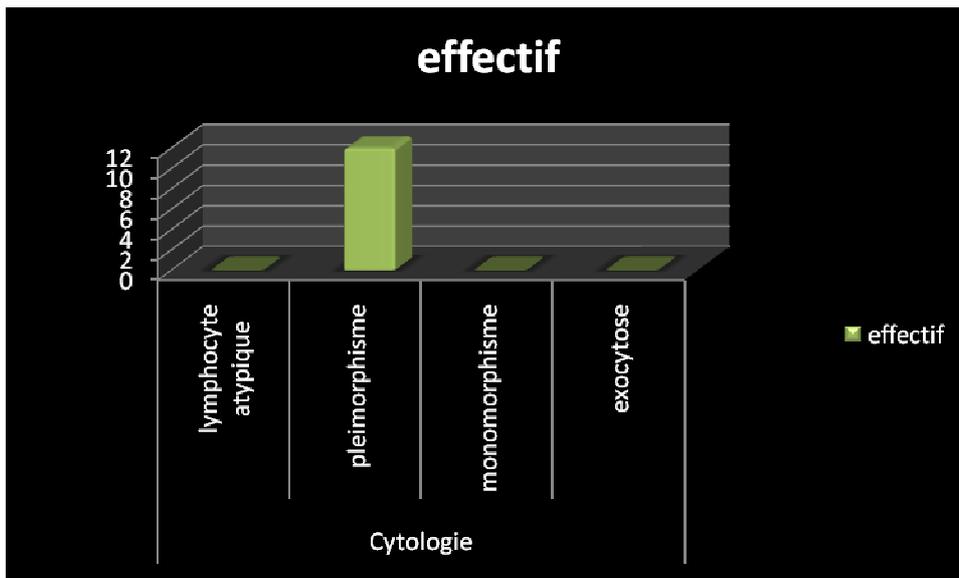


Figure 19 : aspects du lymphocyte en cas de lichen .

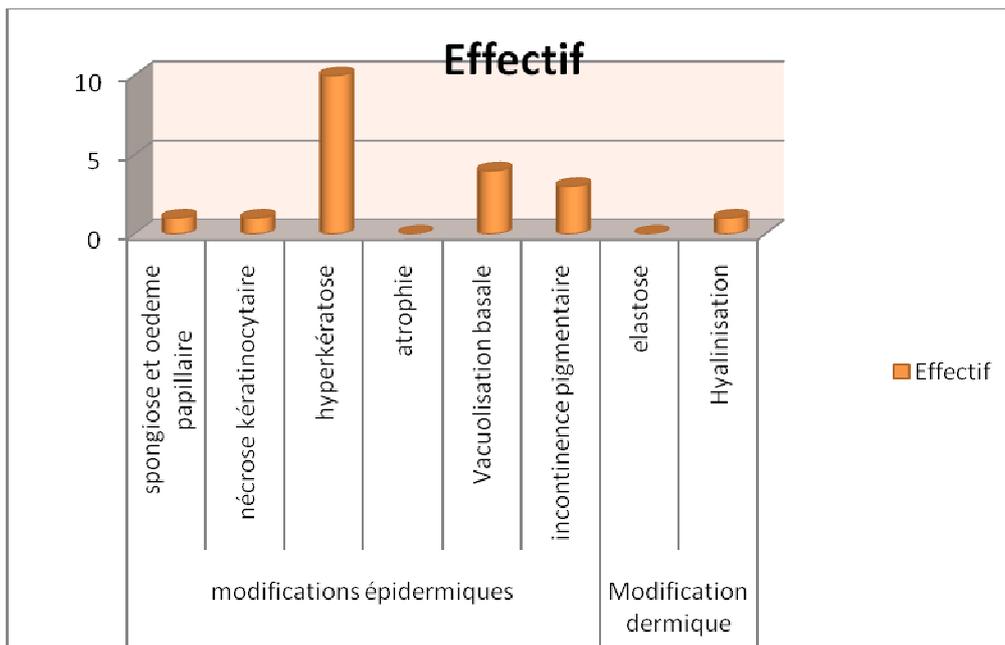


Figure 20 : les anomalies histologiques associées aux ILC du lichen..

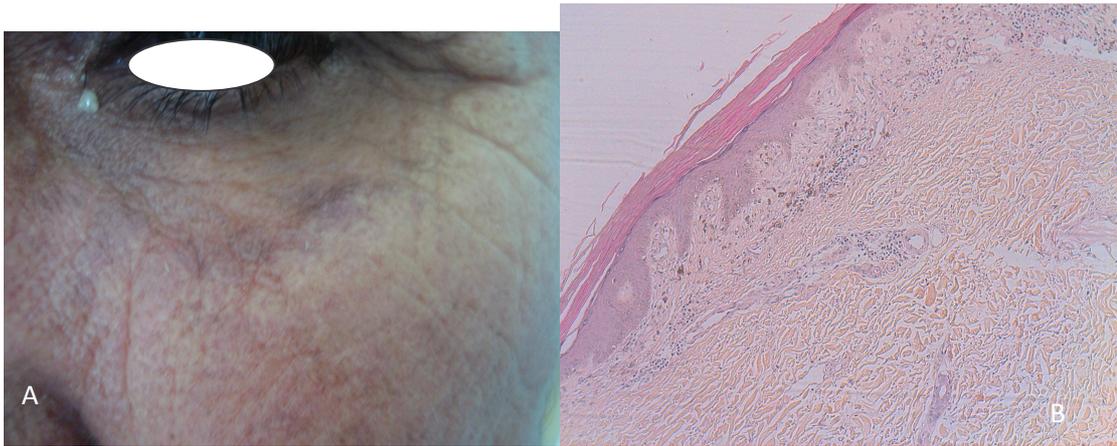


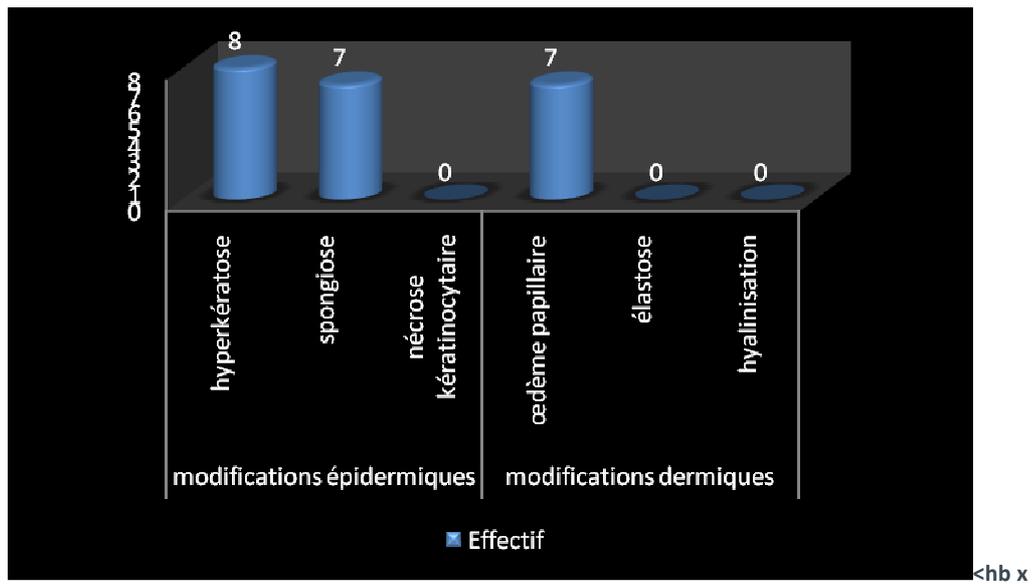
Figure 21 : A- Plaques érythématoviolacées, infiltrées, finement squameuses, prurigineuses sous palpébrales gauche. B- l'examen histologique note un ILC superficiel en bande avec des anomalies épidermiques à type d'hyperkératose orthokératosique, de spongiose et d'incontinence pigmentaire (HES x 20)

10.2- L'eczéma :

C'est la deuxième cause des ILC inflammatoires puisqu'il a représenté 8cas de notre série. Le prurit a été constamment présent. L'examen cutané a noté la présence de plaques érythématosquameuses dans cinq cas et des lésions papuleuses érythémateuses dans trois cas dont l'évolution a été centrifuge dans tous les cas. En microscopie optique, l'ILC a été superficiel avec un patron architectural diffus associé à un infiltrat périvasculaire dans tous les cas. Les lymphocytes ont présenté constamment un aspect pléomorphe sans atypie cellulaire (fig.22). Plusieurs autres anomalies ont été associées à cette infiltration telle que l'hyperkératose parakératosique dans 8cas et la spongiose et l'œdème papillaire dans sept cas (fig.23).



Figure 22 : A- placard érythématosquameux médiofaciale , prenant les paupières, prurigineux, à contours nets, érodé par endroit évoluant par poussée/rémission. B- ILC superficiel diffus et en périvasculaire associé à une acanthose et une hyperkératose parakératosique avec spongiose et exocytose (HES x 20).



œdème papillaire a été noté dans deux cas et une élastose avec hyalinisation dans un seul cas (fig.26, 27, 28).

Tableau II : les aspects cliniques du lupus.		
Paramètres cliniques		Effectif (n)
Prurit		n=2
Lésion élémentaire	Plaques	n=6
	Macules	n=1
	Papules	n=0
Mode évolutif	centrifuge	n=5
	Annulaire	n=2
	autoregressif	n=0
	Visage	n=3
Siège	Extrémités	n=3
	Tronc	n=1