



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



LES HEMOPATHIES SPONTANEMENT REGRESSIVES

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur BOUGRINE NAWAL
Née le 16/01/1982 à Aoufous

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : BIOLOGIE

Sous la direction de :
Professeur AMRANI HASSANI MONCIF

Session Mai 2017

PLAN

Plan	1
LA LISTE DES ABREVIATIONS	3
I-INTRODUCTION.....	4
II-PHYSIOPATHOLOGIE ET THEORIES DE REGRESSION.....	7
III. LE MODELE MYELOIDE : EXEMPLE LA MASTOCYTOSE	9
1. DEFINITION	10
2. PHYSIOPATHOLOGIE:	14
3. MANIFESTATIONS CLINIQUES:	17
4.DIAGNOSTIC.....	20
5.PRISE EN CHARGE	27
IV.LE MODELE LYMPHOIDE : EXEMPLE DE LA PAPULOMATOSE LYMPHOIDE	28
1. DEFINITION	29
2. PHYSIOPATHOLOGIE:	29
3. MANIFESTATIONS CLINIQUES:	29
4. DIAGNOSTIC:.....	32
5. PRISE EN CHARGE	36
V. CONCLUSION.....	37
RESUME.....	39
BIBLIOGRAPHIE	41
ANNEXE.....	45

LA LISTE DES ABRÉVIATIONS

C	: COMPLEMENT
c-kit	: RECEPTEUR TYROSINE KINASE
D	: DELETION
Ig	: IMMUNOGLOBULINE
IL	: INTERLEUKINE
INV	: INVERSION
ITD	: DUPLICATION EN TANDEM
LLC	: LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE
LT	: LYMPHOCYTE T
PL	: PAPULOMATOSE LYMPHOMATOÏDE
SCF	: STEM CELL FACTOR
TCR	: T CELL RECEPTOR
TLR	: TOLL-LIKE RECEPTOR

I - INTRODUCTION

Les tumeurs qui régressent spontanément hématologie comme les modèles myéloïde de la mastocytose, et lymphoïde de la papuloselymphomatoïde sont peu connus.

La mastocytose qui est une hémopathie myélo-proliférative clonale, se caractérise par des lésions cutanées qui peuvent régresser spontanément chez l'enfant tandis qu'elle est chronique chez l'adulte. Les mutations chez l'enfant sont différentes de celles retrouvées chez l'adulte.

C'est un groupe hétérogène d'atteintes d'organes caractérisé par l'accumulation anormale de mastocytes. La peau constitue un organe de prédilection des.

Elles font partie des maladies rares avec 2 cas/300 000 patients/an consultant en dermatologie.

On distingue deux entités, les mastocytoses cutanées (MC) isolées des mastocytoses systémiques (MS) quand un organe autre que la peau est atteint par une infiltration mastocytaire significative (moelle osseuse, tube digestif, os, foie et rate, ganglions. . .). Constatés majoritairement dans les populations à peau claire de

type européen, avec un sex-ratio de 1, elles concernent spécialement les enfants dans les 2/3 des cas, sous une forme cutanée isolée le plus souvent.

Les patients adultes jeunes qui développent une atteinte cutanée ont une atteinte systémique dans plus de 60—80 % des cas avec une évolution habituellement chronique et indolente de la maladie.

Les patients plus âgés, atteints de mastocytose ont plus souvent une maladie clonale hématologique associée de pronostic plus défavorable.

Les manifestations cliniques des mastocytoses sont diverses et liées, d'une part, aux médiateurs pro-inflammatoires mastocytaires libérés par les mastocytes

en relation avec une activation mastocytaire, et d'autre part, à une accumulation cellulaire anormale dans les tissus, notamment cutané.

La papuloselymphomatoïde est une pathologie lympho-proliférative cutanée T CD30+ dont les lésions régressent spontanément sans traitement. Cependant 10 à 20% des cas sont associés à un lymphome.

La papuloselymphomatoïde se présente cliniquement sous la forme d'une éruption de papulo-nodulaires à évolution croûteuse, spontanément régressifs, évoluant par poussées, de pronostic relativement favorable

Elle a été classée initialement parmi les pseudo-lymphomes mais est aujourd'hui considérée par la plupart des auteurs comme un lymphome de bas grade de malignité. Elle rentre dans la classification des lymphomes cutanés primitifs de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) et dans celle des hémopathies malignes de la WHO (World Health Organisation).

Dans 10 à 20 p. 100 des cas, elle est précédée, associée ou suivie par un autre lymphome, le plus souvent un mycosis fongoïde, une maladie de Hodgkin ou un lymphome CD30+, avec parfois identification du même clone T dans les 2 proliférations, ce qui suggère la possibilité d'une origine commune.

Entre les deux extrêmes du spectre qui va de la papuloselymphomatoïde au lymphome T à grandes cellules, il existe des formes intermédiaires plus difficiles à définir. C'est dire l'importance de la corrélation anatomo-clinique pour porter le diagnostic de papuloselymphomatoïde : devant l'aspect histologique de prolifération lymphoïde CD30+, les données cliniques (taille et nombre des lésions, mode évolutif, antécédents du patient) sont essentielles.

II - THEORIES DE LA REGRESSION

Les néoplasies spontanément régressifs sont nombreux et bien documentés. Il s'agit principalement de pathologies « de bas grade »leur potentiel oncogénique est bien documenté biologiquement et histologiquement et reconnu dans la classification des tumeurs de l'Organisation Mondiale de la Santé.

De nombreuses théories ont été soulevées et débattues dans les différentes études réalisées mettent surtout en évidence des profils inflammatoires cytokiniques particuliers favorisant la régression tumorale

Les leucémies mégacaryoblastiques chez les enfants atteints de trisomie 21 sont des leucémies transitoires, qui disparaissent le plus souvent spontanément dans les 3 premiers mois de vie. Une activité télomérasique a été retrouvée dans le type de cellules leucémiques non régressives, mais pas dans les formes bénignes retrouvées au cours de la trisomie (21). (25)

Des cas de leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytaire (LLC) ont été rapportés et documentés. Il s'agit le plus souvent de LLC de bas grade, non traités suivies plusieurs années après le diagnostic. Par ailleurs des rémissions ont été rapportées après la prise de traitements exemple : inhibiteur calcique, de vaccin contre la variole ...(26)

III - LE MODÈLE MYÉLOÏDE:

EXEMPLE LA

MASTOCYTOSE

1. Définition:

Les mastocytoses sont des pathologies rares caractérisées par l'accumulation anormale de mastocytes dans les organes. La peau est l'organe cible de prédilection.

Les enfants sont plus souvent atteints sous la forme cutanée isolée. Le diagnostic de cette entité peut être difficile cliniquement et histologiquement, car les mastocytes pathologiques peuvent changer d'aspects, ce qui les rendant souvent difficiles à différencier d'autres cellules normales de la peau.

C'est dire l'importance du contexte clinico-biologique qui vont orienter le pathologiste, si la clinique fait défaut le rôle de colorations spéciales est capital surtout l'immunohistochimie avec l'anti-CD117 dans la mise en évidence des mastocytes.

Le mastocyte est une cellule mononucléée mesurant 8 à 20 µm de diamètre de forme ronde, ovalaire ou fusiforme, au noyau arrondi et central, au cytoplasme basophile et granuleux, ses granulations métachromiques denses sont colorées en violet par le Giemsa ou le bleu de toluidine. Elles sont peu nombreuses ou absentes en cas de dégranulation spontanée ou provoquée. Ces granulations intra-cytoplasmiques contiennent de nombreux médiateurs, les principaux étant l'histamine, l'héparine et la tryptase...

Les mastocytes dérivent de cellules souches pluripotentes hématopoïétiques qui se différencient en précurseurs mastocytaires CD34-CD117+. Ces précurseurs mastocytaires médullaires passent dans le sang puis sous l'influence de cytokines (IL-6, IL-10, SCF), colonisent les tissus où s'achève leur différenciation en mastocytes matures.

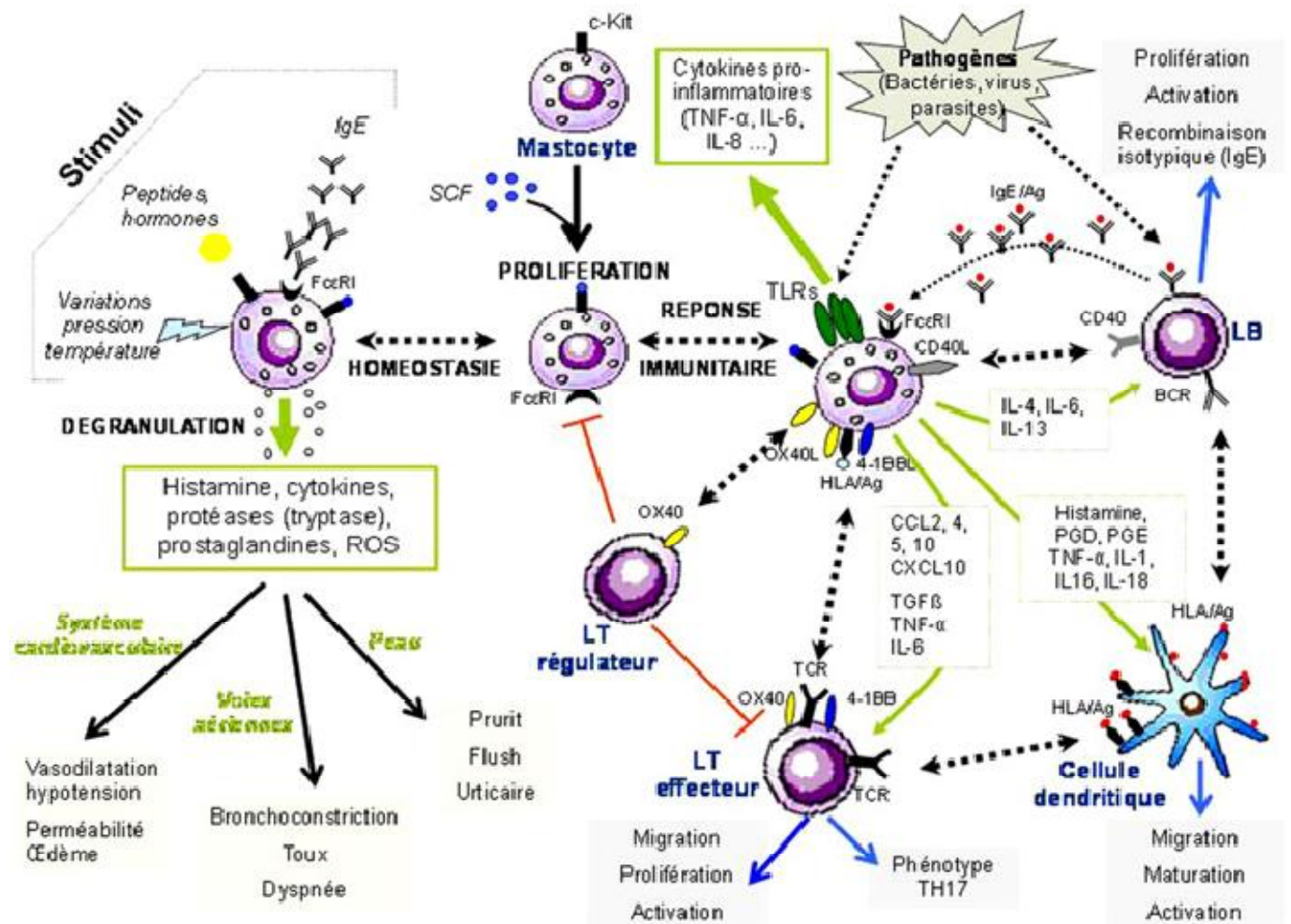


Fig. 1 : Les deux rôles du mastocyte : l'homéostasie et la réponse inflammatoire.

Le mastocyte participe à différents processus biologiques : hypersensibilité immédiate, réponse inflammatoire anti-parasitaire, réponse inflammatoire antitumorale, cicatrisation, fibrose, angiogenèse. fig 1

La dégranulation des mastocytes résulte de deux mécanismes distincts : immunologique (immunoglobulines et certaines fractions du complément (C3a, C4a, C5a)) ; non immunologiques (aliments, médicaments, stimulations physiques ou émotionnelles).

Les mastocytes, présents en quantité variable dans tous les tissus (derme, foie, tube digestif, péritoine, moelle osseuse, ganglion, rate) se situent préférentiellement en périphérie des vaisseaux et des nerfs.

La participation du mastocyte à l'homéostasie est principalement sous contrôle de peptides, hormones, facteurs environnementaux et surtout par la synthèse d'immunoglobuline de type IgE notamment lors de réaction allergique.

Ces IgE vont se fixer sur le récepteur FcRI et entraîner l'activation du mastocyte.

Après activation, le mastocyte va pouvoir sécréter et libérer ses granules cytoplasmiques et entraîner la circulation de molécules telles que l'histamine, prostaglandine, réactifs hyper-oxygénés (ROS) et protéases.

Ces molécules vont entraîner diverses symptomatologies connues dans les réactions anaphylactoïdes sur le système cardiovasculaire, broncho-pulmonaire et cutané. Son rôle dans la régulation de l'inflammation est plus complexe. Tout d'abord, il va intervenir dans la réponse immunitaire innée par la présence de toll-like receptor (TLR) reconnaissant des peptides bactériens, viraux ou parasites comme les PAMPs et entraînant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires.

Sur la réponse immunitaire cellulaire, il va interagir, soit directement avec le lymphocyte T (LT) via l'interaction entre le couple HLA/antigène et le récepteur T (TCR) ainsi que l'interaction entre les molécules de co-stimulation telles que OX40/OX40L et 4-1BB/1-4BBL ; soit indirectement par la synthèse de cytokines comme CCL, CXCL et certaines cytokines inflammatoires.

La stimulation du LT par le mastocyte va entraîner sa migration, sa prolifération et son activation avec acquisition d'un phénotype Th17.

Par ailleurs, via l'interaction entre OX40/OX40L, il va interagir avec les LT régulateurs entraînant notamment l'internalisation du récepteur FcRI par le mastocyte diminuant de ce fait son activation.

Le mastocyte peut participer à l'activation, la prolifération et la migration des cellules dendritiques qui est la principale cellule présentatrice d'antigène et réguler la réponse immunitaire.

Sur la réponse immunitaire humorale, le mastocyte va interagir avec le lymphocyte B (LB) via CD40/CD40L et certaines cytokines, entraînant alors l'activation et la prolifération des LB et surtout la recombinaison isotypique des immunoglobulines en IgE ; ces IgE pourront alors activer le mastocyte via la fixation sur le récepteur FcRI. De même, le mastocyte peut participer à l'activation, la prolifération et la migration des cellules dendritiques qui est la principale cellule présentatrice d'antigène et réguler la réponse immunitaire.

2. Physiopathologie

Le stem cell factor (SCF) est la principale cytokine impliquée dans la mastocytopoïèse. C-Kit (CD117) est son récepteur : C'est un récepteur transmembranaire appartenant à la famille des tyrosine-kinases (Fig. 1). Les mastocytes sont les seules cellules hématopoïétiques qui expriment C-Kit tout au long de leur différenciation.

Ce récepteur comporte un domaine kinase 1 juxta-membranaire, site de liaison de l'ATP, et un domaine kinase 2, site de l'activité phospho-transférase. La liaison du SCF à C-Kit provoque sa dimérisation et sa phosphorylation. Il s'ensuit une activation des voies Ras-Map kinase, Src kinase, STAT et PI3 kinase/AKT, permettant la migration, la prolifération, la survie et l'activation des mastocytes

Le SCF étant la principale cytokine responsable de la prolifération des mastocytes, les équipes de recherche ont vérifié si une anomalie de sa sécrétion est impliquée dans la physiopathologie des mastocytoses, sans données convaincantes, les recherches se sont penchées sur le récepteur KIT et des anomalies récurrentes de la structure du gène.

Les mutations activatrices de KIT sont associées à plus de 70% des mastocytoses de l'adulte (exon 17) et près de 85% des mastocytoses de l'enfant (1, 2)

. Ainsi, l'activation constitutive de c-Kit permet la différenciation, la migration et l'accumulation des mastocytes dans les différents tissus. (3)

La mutation de KIT D816V la plus fréquemment retrouvée chez l'adulte et chez près d'un tiers des enfants, touche le domaine phospho-transférase (PTD) à activité tyrosine kinase. Située dans la zone catalytique de la tyrosine kinase, elle est naturellement résistante à l'imatinibmésylate (4, 5).

Il existe d'autres mutations codant pour le domaine catalytique de c-Kit : D815K, D816Y, insVI815-816, D816F, D816H, D820G, mais ces dernières sont rares et aboutissent également à une activation constitutive du récepteur. Les mutations dans le domaine juxta-membranaire de c-Kit sont rarement décrites.

Parmi les formes pédiatriques, la plupart des études retrouvent la mutation D816V de façon « minoritaire ». Sa présence serait associée aux formes systémiques. Chez l'enfant, dans plus de 75%, KIT est muté et dans près de 40% des cas dans un domaine autre que l'exon 17, surtout les exons 8 et 9 codant pour le domaine extracellulaire (ECD) de c-Kit : insertions (insFF419), délétions (D419), délétion-insertions (D417-419insY), duplications en tandem (ITD SA501-502, ITD AY502-503, ITD NFAF505-508 etc.), et mutations non-sens (D816V, D816Y, D816I, C443Y, S476I, K509I, D572A, M541L). Ces mutations induisent comme la mutation D816V une autophosphorylation constitutive du récepteur, en activant une signalisation intracellulaire différente de la mutation D816V (6).

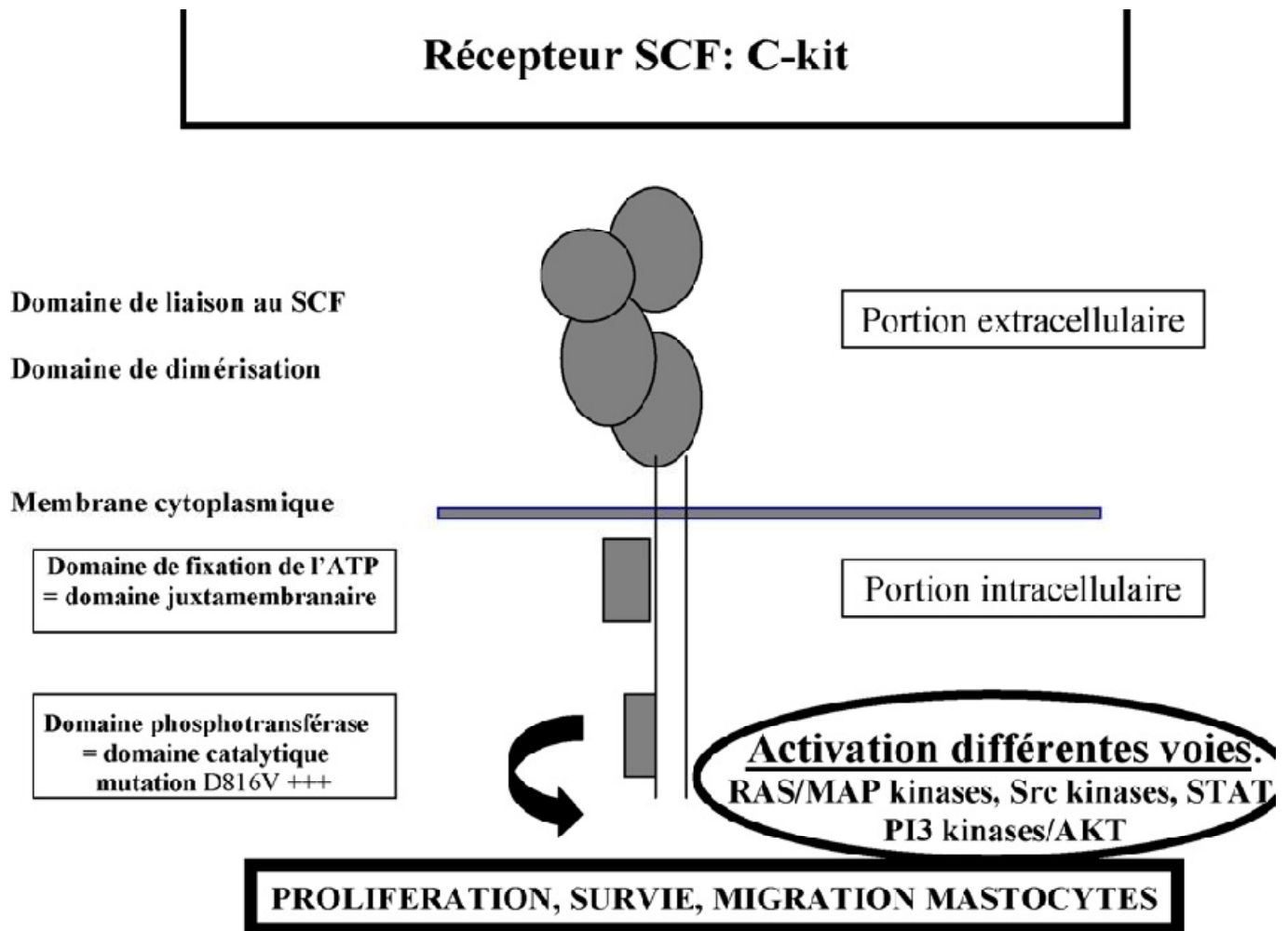


Schéma du récepteur c-kit

3. Manifestations cliniques:

Les signes cliniques sont la résultante de la dégranulation mastocytaire et/ou de l'infiltration mastocytaire. Les manifestations cliniques sont disparates et ressenties de diverse manière par les patients. Elles sont parfois responsables d'un handicap marqué avec retentissement socio-professionnel.

Par ailleurs, il n'y a pas de corrélation entre ce handicap et la masse mastocytaire, l'agressivité de la maladie, le taux de tryptase sérique, les différentes mutations de KIT.

Tous les organes peuvent être atteints:

- la peau avec : qui se présente sous forme d'une urticaire pigmentaire, avec de rares cas d'atteintes cutanées diffuses.
- le tube digestif : le malade accuse des douleurs abdominales dans un tiers des cas, des nausées et des vomissements,
- le foie est souvent atteint avec un bilan biologique perturbé et une hépatomégalie,
- les os et les muscles : les douleurs osseuses sont ressenties chez 20% des malades, des douleurs diffuses ostéomusculaires, des arthralgies dans près de 10% des cas, - le système nerveux central est rarement atteint, probablement sous-estimées les lésions sont aussi représentées par des infiltrats de mastocytes.

Les atteintes psychologiques (4,5) sont retrouvées dans 60% des cas : un syndrome anxio-dépressif, une irritabilité, baisse de la libido pour 50% des patients, trouble de concentration, l'asthénie parfois handicapante. Les accidents vasculaires cérébraux ont été décrits mais restent cependant minoritaires (3),

- le cœur : l'infiltration mastocytaire des trois tuniques du cœur (4) est responsable d'un syndrome d'insuffisance cardiaque,

- les poumons : les lésions de fibrose pulmonaire dans environ 15% des cas,

Vessie : les malades rapportent des troubles mictionnels secondaire à des lésions inflammatoires de la vessie

Enfin, le risque majeur pour les malades atteints est l'anaphylaxie (anesthésie générale, venin d'hyménoptère). Une étude du réseau espagnol de la mastocytose (12) portant sur 210 patients, a objectivé que les symptômes allergiques authentifiés par la présence d'IgE spécifiques sont présents dans près de 25% des cas et 22% des patients présentent une anaphylaxie, avec un sexe ratio de 1,6 homme / 1 femme pour l'allergie et 2,6 hommes / 1 femme pour l'anaphylaxie.

Toutes ces manifestations cliniques sont hétérogènes et ressenties de façon très diverses d'un patient à un autre pour le même type d'atteinte. Ce ressenti est responsable d'un handicap parfois marqué ayant des conséquences socioprofessionnelles parfois dramatiques.

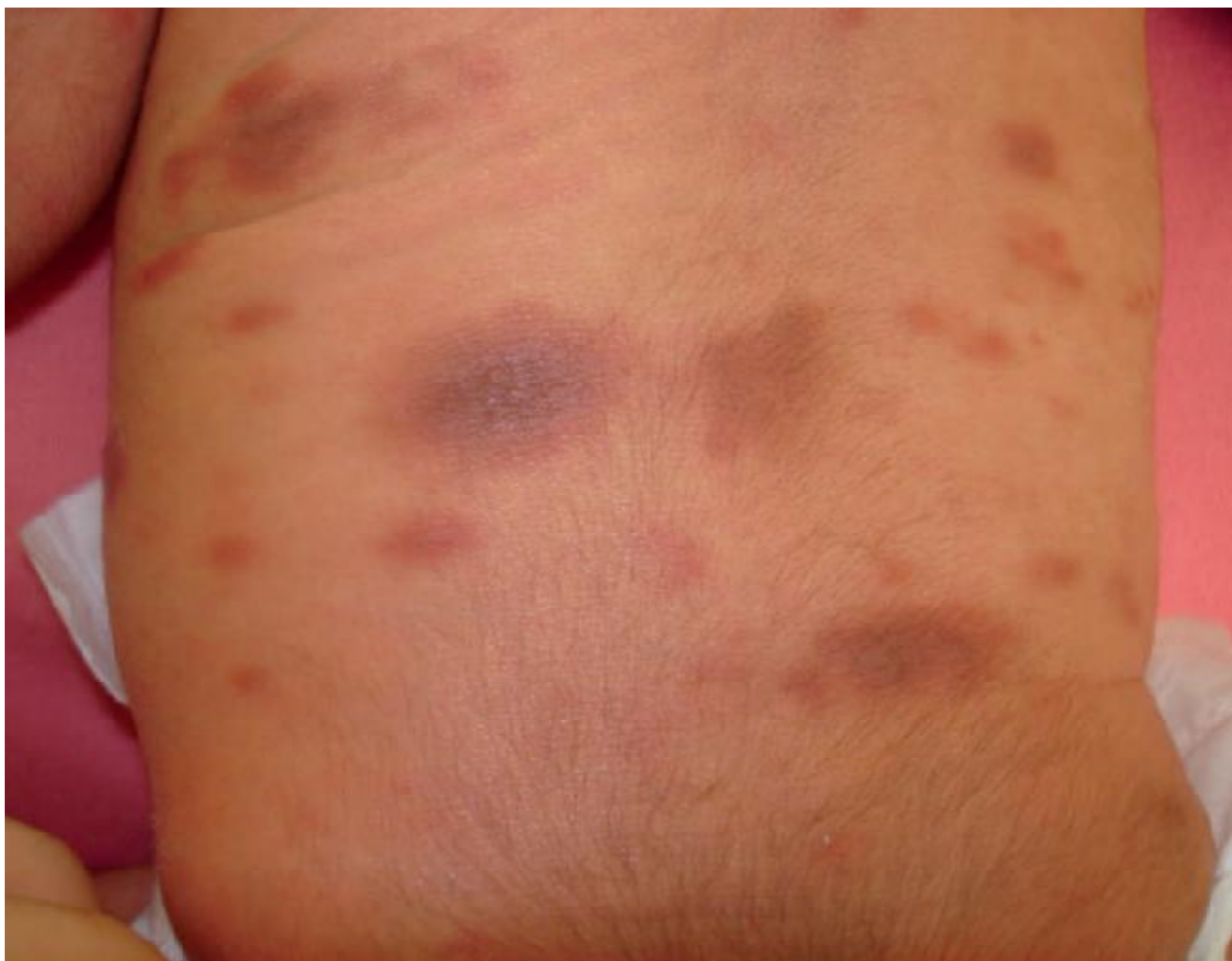


Fig : urticaire pigmentaire

4. Diagnostic :

Le dosage de la tryptase sérique est pratiquement toujours supérieur à 20 ng/ml [7] chez les patients atteints de mastocytose systémique. Dans ce cas, il est corrélé à

L'importance de l'infiltration mastocytaire, et plus particulièrement à l'infiltration médullaire [8]. Sa diminution peut être utilisée comme élément de suivi de l'efficacité thérapeutique [9]. L'élévation du taux de tryptase sérique fait partie des critères mineurs du diagnostic de mastocytose systémique; néanmoins, un taux élevé ne signe pas une mastocytose et son élévation lors de réactions allergiques systémiques impose des

contrôles répétés [10].

Les mastocytoses systémiques s'accompagnent d'une augmentation des taux sériques de C-Kit (CD117) et de CD25 solubles, paraissant également corrélée à la sévérité de la maladie et à l'importance de l'infiltration médullaire par les mastocytes anormaux.

L'examen cytologique et anatomopathologique de la moelle osseuse, permet d'affirmer l'existence d'une mastocytose systémique et peut aussi révéler une hémopathie associée. Chez l'adulte, la biopsie ostéomédullaire (BOM) doit être réalisée en cas de doute diagnostique, de cytopénie associée ou en vue d'une inclusion dans un protocole thérapeutique .

Chez l'enfant, seule une mastocytose cutanée diffuse, des dysfonctions d'organes ou des anomalies hématologiques doivent conduire à des explorations complémentaires. La réalisation de biopsies nécessite une technique rigoureuse et l'utilisation d'anesthésiques locaux non adrénalinés, la dégranulation étant facilement induite par des traumatismes ou certains agents physiques ou chimiques. Les prélèvements cutanés, réalisés sur des lésions non

urticariennes et non traumatisées, sont fixés dans le formol ; les biopsies médullaires ne sont pas décalcifiées.

La mise en évidence d'infiltrats denses et multifocaux de mastocytes dans la moelle osseuse est un critère majeur du diagnostic de mastocytose systémique.

L'utilisation d'un marquage immuno-histochimique par anticorps antitryptase est recommandée pour détecter soit des infiltrats extrêmement peu importants, soit des infiltrats composés de cellules mastocytaires immatures et non granuleuses.

La recherche des antigènes CD25, CD68, CD117 et CD2 par immunohistochimie peut aider au diagnostic, le CD2 et le CD25 étant spécifiquement détectables à la surface des mastocytes en cas de mastocytose systémique.

Une aspiration médullaire et un frottis doivent compléter la biopsie car l'étude cytologique médullaire peut apporter des éléments cruciaux au diagnostic. Le pourcentage de mastocytes présents sur le frottis est un paramètre diagnostique et pronostique important. Classiquement, le pourcentage de mastocytes médullaires, inférieur à 5% dans les mastocytoses systémiques indolentes, augmente dans les formes agressives. Une corrélation inverse entre la survie du patient et le pourcentage de mastocytes médullaires a été établie. La présence d'au moins 20% de mastocytes sur le frottis médullaire conduit au diagnostic.

Les mastocytoses cutanées peuvent être difficiles à diagnostiquer, en particulier dans les formes ne comportant pas d'augmentation nette de leur nombre, et, par conséquent, on s'aide de signes indirects qui doivent orienter vers une mastocytose dès la coloration standard, mais qui sont inconstants ou pas tous présents : fig. 2 et 3

- o Présence d'éosinophiles,
- o Augmentation du nombre des vaisseaux dans le derme superficiel et dilatation de ceux-ci,
- o Hyperpigmentation de la couche basale épidermique en regard,
- o Fibrose du derme superficiel

Les colorations spéciales, Bleu de Toluidine et Giemsa, mettent en général en évidence les granulations pourpres caractéristiques dans les cytoplasmes. Toutefois lorsque les mastocytes sont dégranulés ces colorations peuvent être négatives.

L'immunohistochimie est alors d'une grande aide, en particulier le c-KIT, les mastocytes étant les seules cellules du derme exprimant le c-KIT ; ce marquage servant de témoin positif pour vérifier la qualité de la technique (fig. 2).

Des études quantitatives ont montré que le nombre des mastocytes cutanés dans les mastocytoses était multiplié par 2 à 160 fois la normale. La peau normale peut contenir jusqu'à 15 mastocytes/champ au fort grossissement mais de très nombreuses pathologies inflammatoires peuvent augmenter leur nombre (lichen, érythème polymorphe, prurigo...) [10]. C'est pourquoi il est préférable d'envisager leur nombre relatif plutôt que de les quantifier et de ne poser un diagnostic de certitude que si la majorité des cellules inflammatoires de l'infiltrat est composée de mastocytes [11].

Le diagnostic est basé sur des critères majeurs et mineurs. Le principal critère est l'infiltration multifocale de mastocytes dans la moelle osseuse ou d'autres organes extracutanés (infiltrats de > 15 mastocytes agrégés identifiées par révélation immuno-histochimique de la tryptase ou par d'autres colorations dans des biopsies provenant de moelle osseuse ou d'autres organes extracutanés) [11].

Les critères mineurs ont trait à la morphologie atypique des mastocytes en histologie et sur frottis de moelle osseuse, à l'expression aberrante de CD2 et/ou CD25 par les mastocytes néoplasiques, à un taux de tryptase sérique élevé (> 20 ng/mL) et à la présence d'une mutation activatrice de KIT au niveau du codon 816 [4]. Si le critère majeur et un critère mineur ou si 3 critères mineurs sont présents, le diagnostic est posé.

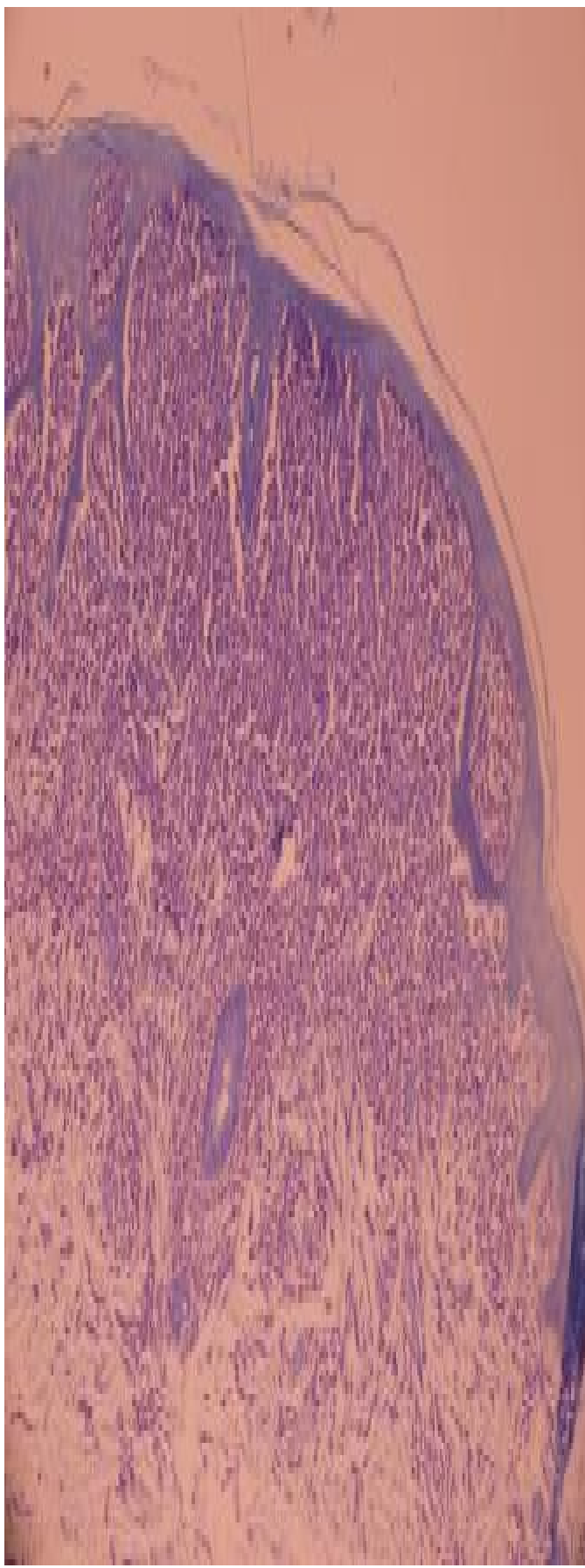


Fig 2 : Infiltrat mastocytaire monomorphe occupant surtout le derme (bleu de toluidine) (x10).

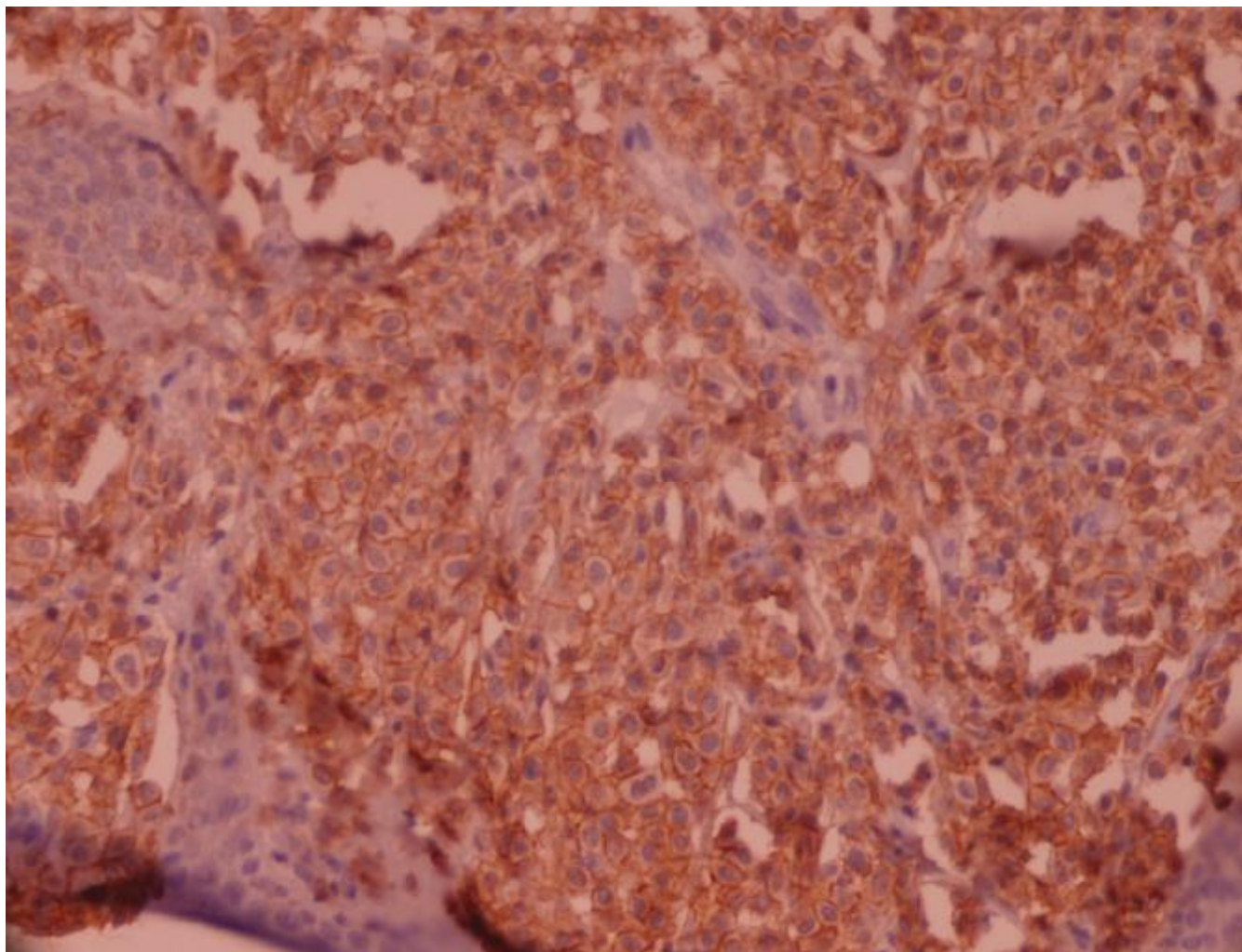


Fig 3 : Marquage C-KIT positif lors d'une mastocytose papulonodulaire (x40).

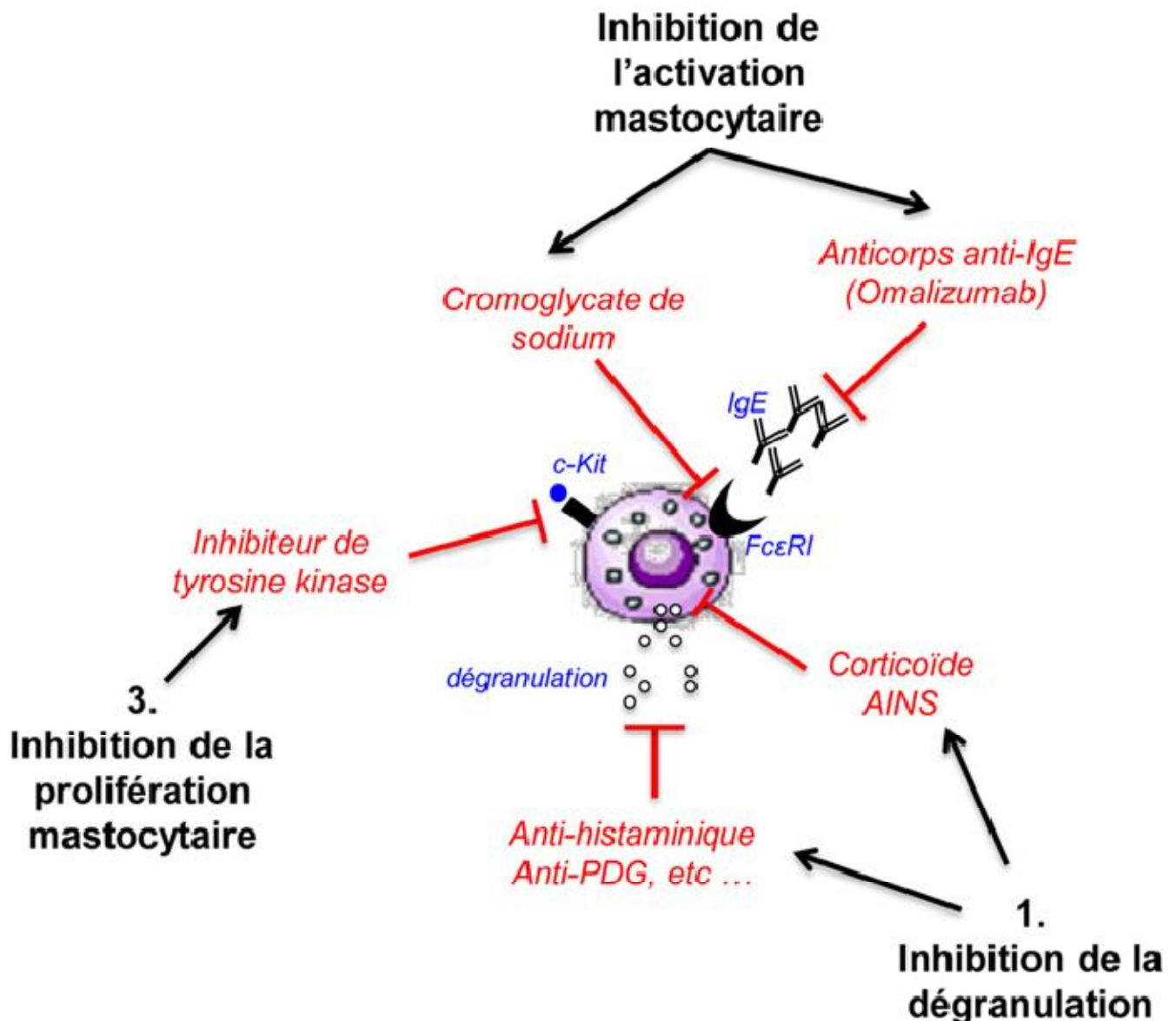


Fig4 : Les trois niveaux de cibles thérapeutiques du mastocyte. L'inhibition de la dégranulation par les antihistaminiques ou par les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. L'inhibition de l'activation mastocytaire par les anticorps anti-IGE et le cromoglycate de sodium. Enfin, l'inhibition de la prolifération mastocytaire par l'utilisation d'inhibiteur de tyrosine kinase ciblant le récepteur c-Kit comme l'imatinib ou le masitinib.

5. Prise en charge:

La mastocytose nécessite une adaptation thérapeutique à chaque profil de patient. Compte tenu de sa faible prévalence, le traitement est essentiellement fondé sur l'expérience et comporte deux grands axes [4].

Le premier vise à prévenir et à limiter la dégranulation et/ou ses conséquences ; c'était, jusqu'à très récemment, le seul traitement que l'on pouvait proposer.

Le second a pour objectif de contrôler la prolifération tumorale mastocytaire. Les récents progrès accomplis dans la compréhension de la physiopathologie ont permis de nouvelles approches thérapeutiques, ainsi des inhibiteurs de tyrosine kinases sont en cours de développement afin d'inhiber l'activité tyrosine kinase de C-Kit et ainsi bloquer l'activation, la migration et la survie des mastocytes pathologiques.

Le principal traitement des formes systémiques indolentes est symptomatique par anti-histaminique (antagoniste des récepteurs à l'histamine) ; certains symptômes digestifs peuvent être traités par inhibiteurs de la pompe à protons. Les allergies peuvent requérir une corticothérapie et l'anaphylaxie une prise en charge en service de réanimation.

Les traitements chimiothérapeutiques sont indiqués dans les formes systémiques agressives afin de contrôler la « prolifération » et l'accumulation mastocytaire : interféron alpha, 2CdA, PKC412, Dasatinib. Ces traitements peuvent également bloquer la sécrétion d'histamine IgE dépendante. La réponse thérapeutique peut être complète, partielle ou nulle.

Des poly-chimiothérapies sont utilisées dans les formes très agressives comme les leucémies et les sarcomes, mais l'efficacité est limitée et le pronostic très réservé.

III - le modèle lymphoïde:

Exemple la

papulosymphomatoïde

1-Définition:

La papuloselymphomatoïde (PL) a été décrite pour la première fois par Macaulay en 1968 comme « une maladie cliniquement bénigne avec une histologie de lymphomemalin » (13). Elle est en effet caractérisée par le contraste entre un tableau clinique bénin et une image histologique d'apparence maligne.

Il s'agit d'une maladie lympho-proliférative cutanée évoluant par poussées. Elle se caractérise cliniquement par des papulo-nodules à évolution nécrotique qui régressent spontanément en laissant des cicatrices séquellaires.

Sur le plan histologique, il existe un infiltrat composé de lymphocytes atypiques dont la morphologie et l'immuno-phénotypage permettent de classer la PL en cinq types.

2 .Physiopathologie

L'activité proliférative associée à la phase de croissance de la lésion, l'insensibilité des cellules tumorales T CD30+ au TGFβ par perte de l'exon 1 du récepteur TGFR beta, favoriserait l'apparition d'un lymphome secondaire chez ces patients (14).

Durant la phase de régression « spontanée » de la lésion de PL expliquée en partie par la sécrétion augmentée de CD30 Ligand dans le microenvironnement tumoral des lésions de PL régressives, ce qui conduirait à l'apoptose de la cellule « tumorale » (15).

3 .Manifestations cliniquesFig.(5)

La PL est une pathologie chronique, récurrente, dont les lésions cutanées sont spontanément résolutive. Elle survient chez l'adulte d'âge moyen (45 ans) et touche préférentiellement les hommes (sex ratio 2-3:1).

Elle se déclare rarement chez l'enfant. Les lésions cutanées sont le plus souvent de petite taille et multiples, de types papuleux et/ou papulo-nécrotiques.

Elles sont parfois peu nombreuses, uniques ou nodulaires. Elles prédominent sur le tronc et les extrémités, et disparaissent le plus souvent spontanément en 3 à 12 semaines.

La PL n'est pas considérée comme une pathologie tumorale maligne, cependant, elle présente un réarrangement clonal du TCR dans près de 60% des cas.

Dans 10 à 20% des cas, elle peut précéder, s'associer ou suivre un lymphome (mycosis fongoïde, lymphome anaplasique cutané ou lymphome de Hodgkin) (16).

Il existe deux groupes de patients se distinguant par leur évolution clinique :

1) les patients atteints d'une pathologie chronique, récurrente et spontanément résolutive. La fréquence des récurrences est variable chez un même patient et d'un patient à l'autre.

2) Les patients dont l'histoire de la maladie est marquée par l'évolution d'un ou plusieurs lymphomes, clonalement rattachés à la papulose préexistante (17).

Peu de cas de lymphomes associés à une papuloselymphomatoïde sont décrits chez l'enfant (18).

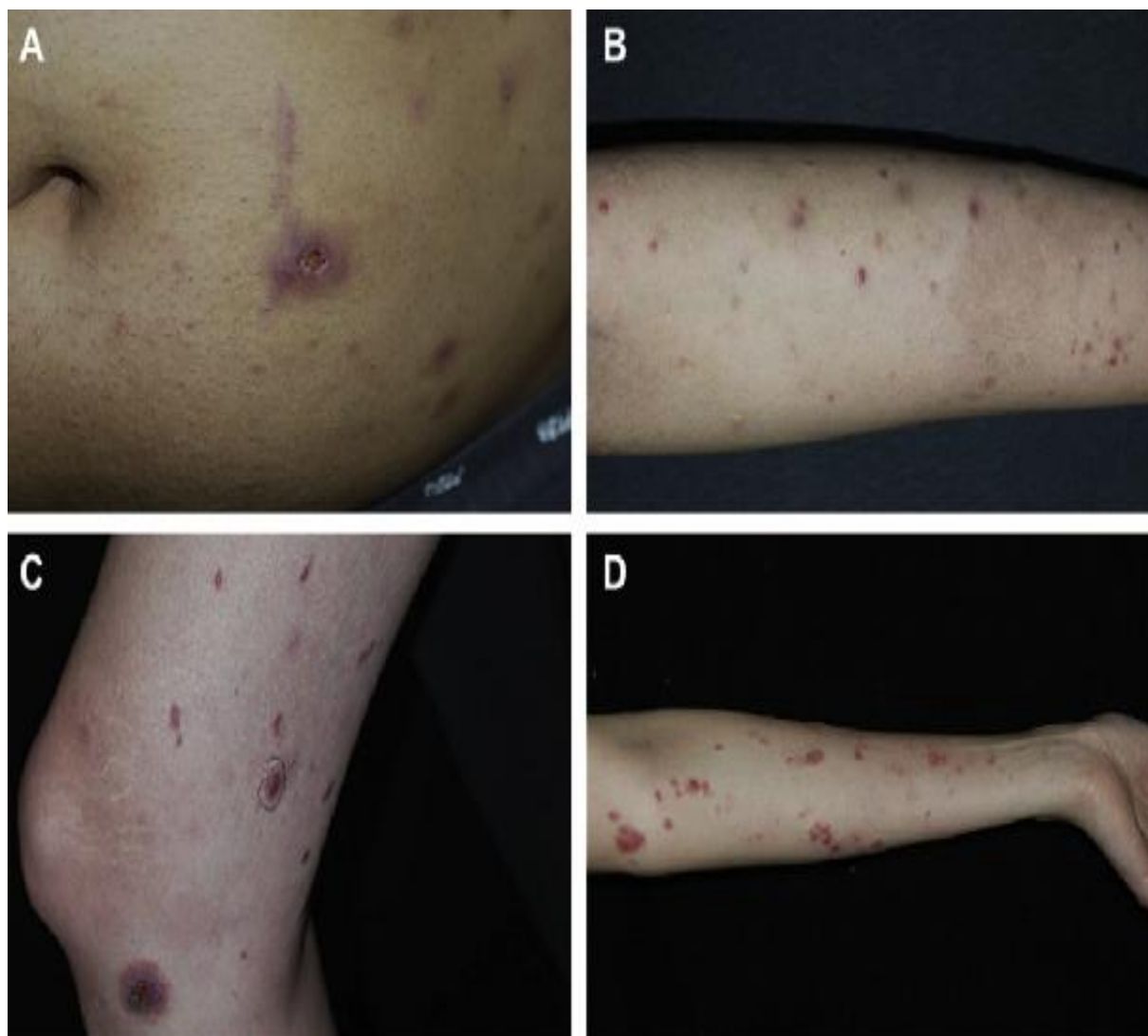


Figure 5: lésions abdominales papules érythémateuses, violacés à centre hémorragique. B papules érythémateuses et violacées avec nécrose (C) nodules érythémateuses et purpuriques de 2 à 8 (D) multiples papulo-nodules.

4. Diagnostic

Le diagnostic histologique de la PL est parfois délicat. L'étude anatomopathologique montre une prolifération lymphoïde faite de grandes cellules atypiques de phénotype T CD4+ (90% cas) et CD30+ dans le derme superficiel, accompagnée d'un infiltrat inflammatoire plus ou moins important

On s'attachera à pratiquer la biopsie sur une lésion en pleine évolution et non au stade nécrotique ou involutif.

Histologiquement, sous un épiderme souvent épaissi, il existe un infiltrat dans le derme superficiel et moyen, s'enfonçant volontiers en coin dans le derme profond. Il est dense, se renforçant autour des vaisseaux. Il est composé de petits lymphocytes à noyau cérébriforme, associés à un nombre variable de grandes cellules atypiques d'aspect « sternbergoïde » CD30+ (fig. 4).

Dans une lésion évoluée, les altérations épidermiques peuvent être marquées avec une nécrose de l'épiderme qui s'ulcère ; l'infiltrat dermique s'enrichit en polynucléaires : cet aspect peut être trompeur.

Parfois les cellules tumorales sont dispersées au sein d'un infiltrat inflammatoire prédominant. Il existe cinq types histologiques décrits : type A, type B, type C. (19), et récemment les papuloses CD8+ type D et E.

- Le type A est le plus fréquent (80% des cas). C'est une prolifération cellulaire dense, avec de grandes cellules dispersées ou regroupées en amas, associées à un important infiltrat inflammatoire polymorphe (lymphocytes, polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles).

- Le type B, plus rare, moins de 10% des cas. La prolifération de cellules atypiques de taille petite à moyenne. On peut observer un épidermotropisme, similaire au mycosis fongoïde, et l'infiltrat inflammatoire associé est le plus souvent discret.

- Le type C représente environ 10% des cas de PL, l'infiltrat tumoral est diffus, fait de nappes de grandes cellules monomorphes au noyau cérébriforme, l'inflammation associée est minime (20).

- De rares cas de papuloses lymphomatoïdes de phénotype T CD8 ou NK ont été rapportés (21) et récemment les types D et E ont été décrits. Pour le type D, la présentation clinique est celle d'une papuloselymphomatoïde de phénotype T CD30+ CD8+ cytotoxique et il existe des lésions d'épidermotropisme (20) (22). Le type E se présente sous forme de lésions cutanées ulcérées et nécrotiques, le phénotype est T CD30+ CD8+ et il existe une angio-invasion et d'angio-destruction (21).

La distinction de ces différents types histologiques est sans corrélation avec le pronostic, la régression, la chronicité, l'âge, le sexe ou encore l'association à un lymphome.

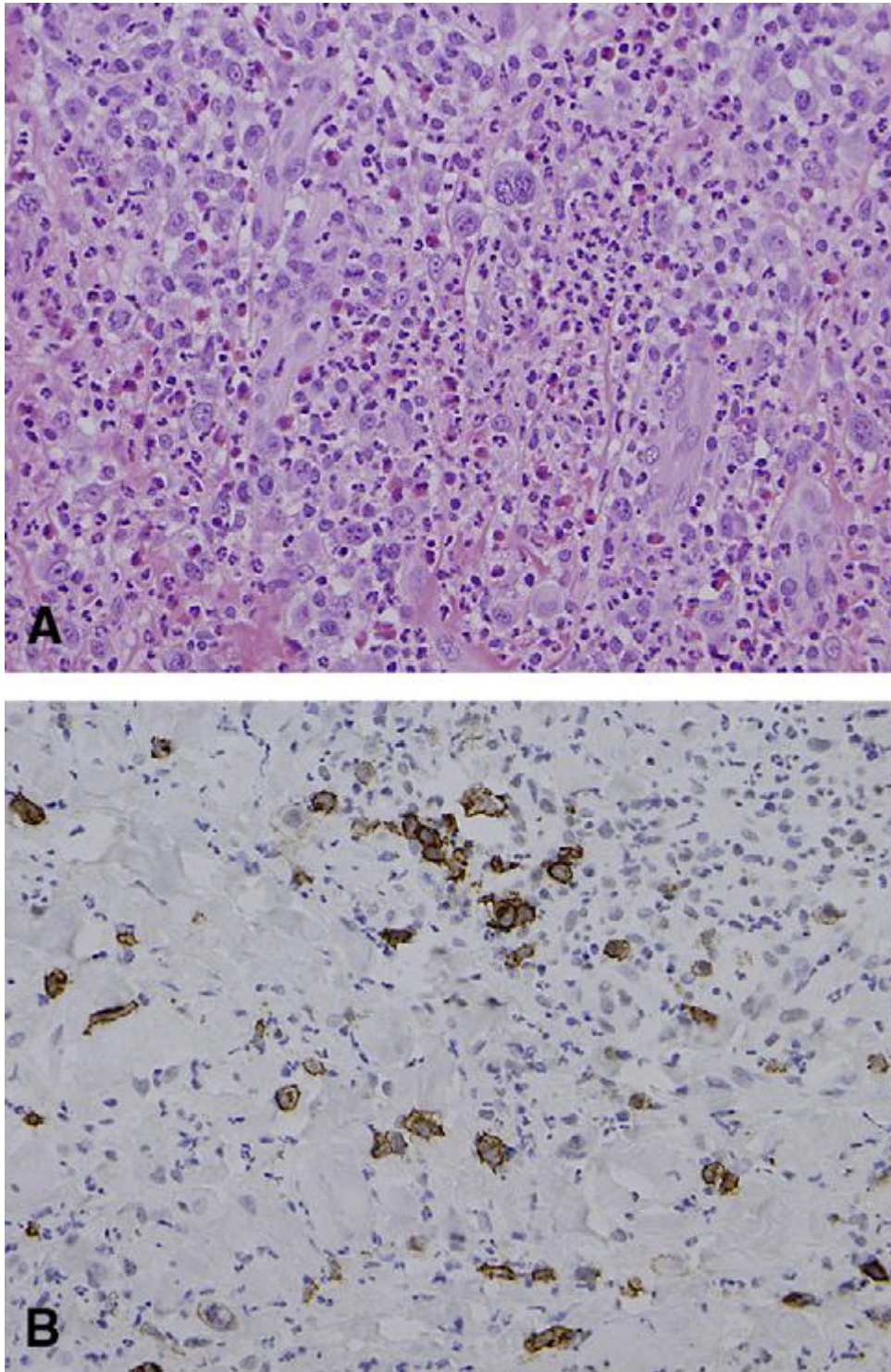


Fig 6 : Infiltrat composé de lymphocytes atypiques le type A, dans lequel les lymphocytes CD30+ et CD15– sont situés dans un infiltrat inflammatoire profond ; le type B, dans lequel les lymphocytes sont de petite taille avec un noyau hyperchromatique et cérébriforme, exprimant peu le CD30, mais CD3+, CD4+

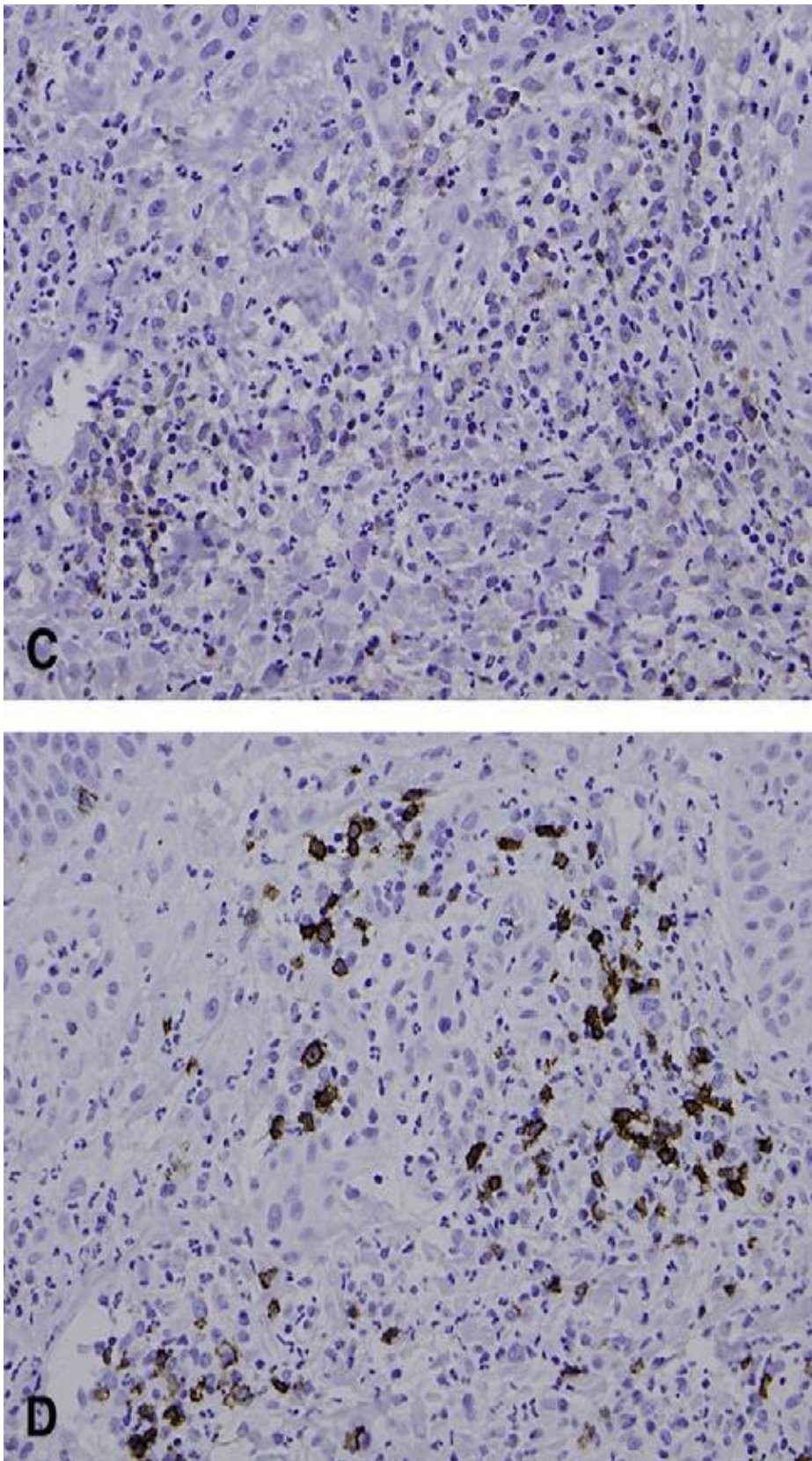


Fig 7 :Le type C, composé de grandes cellules CD30+ avec peu d'inflammation, pouvant mimer un lymphome anaplasique à grandes cellules... Plusieurs lymphocytes atypiques CD8 positifs (anti- CD8 antibody).

5. Prise en charge

Sur le plan thérapeutique, différents types de prises en charge de la PL de l'enfant sont décrits dans la littérature, sans qu'il y ait de consensus : l'abstention thérapeutique, les dermocorticoïdes, la photothérapie et le méthotrexate à faible dose.

Le traitement par dermocorticoïdes reste le plus utilisé en première intention. Il peut permettre de raccourcir la durée de la poussée et son intensité, mais il ne peut pas être utilisé en prophylaxie. Selon la littérature, les UVB semblent donner des résultats intéressants [23,24], ce qu'on peut rapprocher de l'amélioration parfois observée lors des expositions à la lumière du soleil. Très peu de cas sont toutefois répertoriés. Le méthotrexate reste une alternative thérapeutique qui est peu fréquemment utilisée chez l'enfant du fait d'un risque d'effets secondaires non négligeable.

Malgré l'absence de consensus, l'abstention thérapeutique semble l'alternative à proposer lorsque les lésions ne sont pas étendues, bien tolérées par l'enfant et qu'il n'y a pas de retentissement invalidant.

Le pronostic est excellent mais les risques d'évolution en lymphome systémique sont non négligeables et les facteurs prédictifs de développer un lymphome sont inconnus.

V. CONCLUSION

Les néoplasies spontanément régressives sont rapportées dans la littérature, cependant les bases physiopathologiques qui expliqueraient les mécanismes de régression sont méconnues.

Nous avons présenté en onco-hématologie le modèle myélo-prolifératif, la mastocytose et lympho-prolifératif, la papuloselymphomatoïde.

Ces deux entités ont des points communs :

- (1) pathologies et inscrites dans la classification OMS des tumeurs du tissu hématopoïétique et lymphoïde,
- (2) ce sont des maladies clonales,
- (3) elles se manifestent par des lésions cutanées,
- (4) leur évolution est marquée par la régression spontanée des lésions,
- (5) une transformation en sarcome ou leucémie à mastocytes pour la mastocytose (rare) ; en lymphome pour la papuloselymphomatoïde (plus fréquente).

RESUME:

Les tumeurs spontanément régressives sont le plus souvent de « bas grade » histologique. L'hypothèse évoquée lors la régression tumorale spontanée est l'erreur diagnostique. Après relecture du dossier histologique et biologique et confirmation diagnostique, le suivi évolutif démontre que certaines néoplasies ont effectivement la caractéristique de régresser spontanément, sans traitement. Peu de données physiopathologiques permettent d'expliquer et de démontrer la régression.

La mastocytose et la papuloselymphomatoïde sont des hémopathies myélo- et lympho-prolifératives clonales se manifestant principalement par des lésions cutanées. Le plus souvent, la mastocytose peut régresser spontanément chez l'enfant alors que chez l'adulte c'est une pathologie chronique. Les lésions de la papuloselymphomatoïde régressent spontanément sans traitement, et sans distinction d'âge. Une « transformation » possible en sarcome ou leucémie à mastocytes pour la mastocytose, et en lymphome pour la papuloselymphomatoïde. Pour ces deux pathologies, il n'existe pas de facteur prédictif de régression ou d'évolution agressive.

L'objectif de notre travail est de rappeler les caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques de cette entité peu connue.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults : 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012 ; 87 :401-11.
- [2] Barete S. Les mastocytoses. *Ann Dermatol Venereol* 2014 ; 141 :698-714.
- [3] Georgin-Lavalle S Barete S, Suarez F et al. Actualité sur la compréhension et le traitement des mastocytoses systémiques. *Rev Med Interne* 2009 ; 30 : 25
- [4] Lim KH, Pardanani A, tefferi A. Kit and mastocytosis. *Acta Haematol* 2008 19 : 194-8.
- [5] Lanternier F, Cohen-Akenine A, Palmerini F et al. Phenotypic and genotypic characteristics of mastocytosis according to the age of onset. *Plos One* 2008 ; 3 : e1906.
- [6] Bodemer C, Hermine O, Palmerini F et al. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol* 2010 ; 130 : 804-15.
- [7] Weber A, Knop J, Maurer M ; pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping. *Br J Dermatol*. 2003 ; Feb ; 148 (2) : 224-8.
- [8] Sueki H, Whitaker-Menezes D, Kligman AM. Structural diversity of mast cell granules in black and white skin. *Br J Dermatol* 2001 ; Jan ;144 (1) : 85-93.
- [9] Fraïtag-Spinner S : Mastocytoses cutanées. *Ann Dermatol Venereol* 2007 Jun-Jul ; 134 (6-7) : 589-92.
- [10] Fraïtag S. Mastocytoses. In : Wechsler J, editor. *Histopathologie cutanée non tumorale*. Paris : Sauramps Médical ; 2013.p.407-16.
- [11] Chin-Yang Li : Diagnosis of mastocytosis : value of cytochemistry and immunohistochemistry. *Leukemia Research* 2001, 25 :537-541.

- [12] O'Neill M, Thomas LM, Boyd AS. Cutaneous mast cell counts - - what constitutes a 'normal' number? *J Cutan Pathol* 2010; 37 (8):919-21.
- [13] Macaulay WL. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign—histologically malignant. *Arch Dermatol* 1968;97:23—30.
- [14] Zirbel GM, Gellis SE, Kadin ME, Esterly NB. Lymphomatoid papulosis in children. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:741—8.
- [15] Van Neer FJ, Toonstra J, Van Voorst Vader PC, Willemze R, Van Vloten WA. Lymphomatoid papulosis in children: a study of 10 children registered by the Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. *Br J Dermatol* 2001;144:351—4.
- [16] Fink-Puches R, Chott A, Ardigo M, Simonitsch I, Ferrara G, Kerl H, et al. The spectrum of cutaneous lymphomas in patients less than 20 years of age. *Pediatr Dermatol* 2004;21:525—33.
- [17] Scarisbrick JJ, Evans AV, Woolford AJ, Black MM, Russell-Jones R. Regionally lymphomatoid papulosis: a report of four cases. *Br J Dermatol* 1999;141:1125—8.
- [18] Nijsten T, Curiel-Lewandrowski C, Kadin ME. Lymphomatoid papulosis in children: a retrospective cohort study of 35 cases. *Arch Dermatol* 2004;140:306—12.
- [19] Willemze R, Beljaards RC. Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:973—80.
- [20] Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768—85.

- [21] Poszepczynska E, Martinvalet D, Bouloc A, et al. Erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with disseminated pustulosis. Production of high levels of interleukin-8 by tumour cells. *Br J Dermatol* 2001;144:1073—9.
- [22] Ciree A, Michel L, Camilleri-Broet S, et al. Expression and activity of IL-17 in cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *Int J Cancer* 2004;112:113—20.
- [23] Goddard DS, Yamanaka K, Kupper TS, Jones DA. Activation of neutrophils in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2005;11:8243—9.
- [24] Smithberger ES, Rezaei D, Chavan RN, et al. Primary cutaneous angioimmunoblastic T-cell lymphoma histologically mimicking an inflammatory dermatosis. *J Drugs Dermatol* 2010;9:851—5.
- [24] Davis MD, Perniciaro C, Dahl PR, et al. Exaggerated arthropod bite lesions in patients with chronic lymphocytic leukemia: a clinical, histopathologic, and immunopathologic study of eight patients. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:27—35.
- [25] Khamaysi Z, Dodiuk-Gad RP, Weltfriend S, et al. Insect bite-like reaction associated with mantle cell lymphoma: clinicopathological, immunopathological, and molecular studies. *Am J Dermatopathol* 2005;27:290—5.
- [26] Cepeda LT, Pieretti M, Chapman SF, Horenstein MG. CD30-positive atypical lymphoid cells in common non-neoplastic cutaneous infiltrates rich in neutrophils and eosinophils. *A-J Surg Pathol* 2003;27:912—8.

ANNEXES

Encadré 1. Critères diagnostiques des mastocytoses (2001).

Mastocytose cutanée :

Atteinte cutanée clinique (une des formes cliniques) avec biopsie montrant un infiltrat

mastocytaire anormal

Mastocytose systémique :

Critères majeurs :

Infiltrat dense multifocal de mastocytes (> 15 mastocytes agrégés) détectés sur biopsie médullaire ou d'autres organes atteints

Critères mineurs :

a. Présence de plus de 25 % de cellules fusiformes dans les biopsies de moelle ou d'organes extracutanés atteints ou plus de 25 % de mastocytes atypiques de l'ensemble des mastocytes observés sur un étalement de moelle

b. Détection d'une mutation du codon 816 de KIT dans la moelle ou les autres organes extracutanés analysés

c. Détection de mastocytes KIT + exprimant CD2 et/ou CD25

d. Tryptase sérique contrôlée > 20 ng/mL en dehors d'une autre hémopathie associée

Si un critère majeur et un critère mineur

ou trois critères mineurs sont remplis, le diagnostic de mastocytose systémique est retenu.

D'après Valent et al. [16].

Encadré 2 :WHO-EORTC Classification of Cutaneous Lymphomas 2005

Cutaneous T-cell & NK-cell lymphomas

Mycosis fungoides

MF variants and subtypes

Folliculotropic MF

Pagetoid reticulosis

Granulomatous slack skin

Sézary syndrome

Adult T-cell leukaemia/lymphoma

Primary cutaneous CD30⁺ lymphoproliferative disorders

Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

Lymphomatoid papulosis

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified

Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺ T-cell lymphoma (provisional)

Cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma (provisional entity)^b

Primary cutaneous CD4⁺ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma (provisional)

Cutaneous B-cell lymphomas

Primary cutaneous marginal zone lymphoma^c

Primary cutaneous follicle centre lymphoma

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other

Intravascular large B-cell lymphoma

Precursor haematological neoplasm

CD4⁺/CD56⁺ haematodermic neoplasm (blastic NK-cell lymphoma)^d