

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

ECOLE INTER ETATS DES SCIENCES ET MEDECINE VETERINAIRES

(E.I.S.M.V)



ANNEE 2013

N° 28

LES LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS CHEZ L'HOMME ET LE CHIEN : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le **15 novembre 2013 à 10h** devant la FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE DE DAKAR

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE VETERINAIRE

(DIPLOME D'ETAT)

Par

Mylène Aurore Hélène VACHER

Née le 21 avril 1989 à Bègles (France)

JURY

Président :

Monsieur Bernard Marcel DIOP

Professeur à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Dakar

Directeur et

Rapporteur de Thèse :

Monsieur Yaghouba KANE

Maître de Conférences agrégé à L'EISMV de Dakar

Membre :

Monsieur Serge Niangoran BAKOU

Maître de Conférences agrégé à L'EISMV de Dakar

Co-Directeur de Thèse :

Monsieur Yankhoba DIOP

Médecin Lieutenant Colonel, Anatomo-pathologiste, Laboratoire de Cytologie et Anatomie pathologiques, Hôpital Principal de Dakar



ECOLE INTER-ETATS DES SCIENCES ET MEDECINE VETERINAIRES DE DAKAR

BP 5077 – DAKAR (Sénégal)

Tél. (221) 33 865 10 08 – Télécopie (221) 825 42 83

COMITE DE DIRECTION

Le directeur général

- Professeur Louis Joseph PANGUI

Les coordonnateurs

- Professeur Germain Jérôme SAWADOGO
Coordonnateur des stages et de la formation Post-Universitaire
- Professeur Moussa ASSANE
Coordonnateur des Etudes et de la vie estudiantine
- Professeur Yalacé Y. KABORET
Coordonnateur de la Coopération Internationale
- Professeur Serges Niangoran BAKOU
Coordonnateur Recherche / Développement

Année Universitaire 2013-2014

PERSONNEL ENSEIGNANT

PERSONNEL ENSEIGNANT EISMV

PERSONNEL VACATAIRE (PREVU)

PERSONNEL ENSEIGNANT CPEV

PERSONNEL ENSEIGNANT EISMV

A. DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PRODUCTIONS ANIMALES

CHEF DE DEPARTEMENT :
SERVICES

Papa El Hassane DIOP, Professeur

1. ANATOMIE-HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE

Serge Niangoran BAKOU	Maître de Conférences Agrégé
Gualbert Simon NTEME ELLA	Maître-assistant
M. Jean Narcisse KOUAKOU	Vacataire
M. Cheikh A.Bamba SENE	Moniteur

2. CHIRURGIE –REPRODUCTION

Papa El Hassane DIOP	Professeur
Alain Richi KAMGA WALADJO	Maître - Assistant
Mlle. Anta DIAGNE	Docteur Vétérinaire Vacataire
M. Zahoui Boris Arnaud BITTY	Moniteur

3. ECONOMIE RURALE ET GESTION

M. Walter OSSEBI	Assistant
M. Elhadji SOW	Moniteur

4. PHYSIOLOGIE-PHARMACODYNAMIE-THERAPEUTIQUE

Moussa ASSANE	Professeur
Rock Allister LAPO	Maître - Assistant
M. Ismaël THIAW	Moniteur

5. PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Germain Jérôme SAWADOGO	Professeur
Adama SOW	Maître-Assistant
M. Zounongo Marcellin ZABRE	Moniteur

6. ZOOTECHNIE- ALIMENTATION

Ayao MISSOHO	Professeur
Simlice B. AYSSIWEDE	Maître - Assistant
M. Alioune Badara Kane DIOUF	Moniteur
M. Yakhya Elhadj THIOR	Moniteur

B. DEPARTEMENT DE SANTE PUBLIQUE ET ENVIRONNEMENT

CHEF DE DEPARTEMENT : Rianatou BADA ALAMBEDJI, Professeur

SERVICES

1. HYGIENE ET INDUSTRIE DES DENREES ALIMENTAIRES D'ORIGINE ANIMALE (HIDAOA)

Serigne Khalifa Babacar SYLLA	Maître - Assistant
Bellancille MUSABYEMARIYA	Maître - Assistante
M. Ali Elmi KAIRE	Moniteur
M. Sayouba OUEDRAOGO	Moniteur

2. MICROBIOLOGIE – IMMUNOLOGIE - PATHOLOGIE INFECTIEUSE

Mme Rianatou BADA ALAMBEDJI	Professeur
Philippe KONE	Maître - Assistant
M. Gaël Steve ANGANDZA	Docteur Vétérinaire Vacataire
Mlle Bernadette YOUNGARE	Monitrice

3. PARASITOLOGIE - MALADIES PARASITAIRES-ZOOLOGIE APPLIQUEE

Louis Joseph PANGUI	Professeur
Oubri Bassa GBATI	Maître - Assistant
M. Laibané D. DAHOUROU	Moniteur

4. PATHOLOGIE MEDICALE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE – CLINIQUE AMBULANTE

Yalacé Yamba KABORET	Professeur
Yaghoubou KANE	Maître de Conférences agrégé
Mireille KADJA WONOU	Maître-Assistante
M. Akafou Nicaise AKAFU	Moniteur
M. Souahibou Sabi SOUROKOU	Moniteur
Mr Omar FALL	Docteur Vétérinaire Vacataire
Mr Alpha SOW	Docteur Vétérinaire Vacataire
Mr Abdoulaye SOW	Docteur Vétérinaire Vacataire
Mr Ibrahima WADE	Docteur Vétérinaire Vacataire
Mr Charles Benoît DIENG	Docteur Vétérinaire Vacataire

5. PHARMACIE-TOXICOLOGIE

Assiongbon TEK0 AGBO	Chargé de recherche
Gilbert Komlan AKODA	Maître - Assistant
Abdou Moumouni ASSOUMY	Assistant
M. Arnaud TALNAN	Moniteur

C. DEPARTEMENT COMMUNICATION

CHEF DE DEPARTEMENT : Professeur Yalace Yamba KABORET

SERVICES

1. BIBLIOTHEQUE

Mme Mariam DIOUF	Ingénieur Documentaliste (vacataire)
Mlle Ndella FALL	Documentaliste

2. SERVICE AUDIO-VISUEL

Bouré SARR	Technicien
------------	------------

3. OBSERVATOIRE DES METIERS DE L'ELEVAGE (O.M.E.)

Yalacé Yamba KABORET	Professeur
----------------------	------------

D. SCOLARITE

M. Théophraste LAFIA	Chef de la Scolarité
Mlle Aminata DIAGNE	Assistante
M. Mohamed Makhtar NDIAYE	Stagiaire
Mlle Astou BATHILY	Stagiaire

PERSONNEL VACATAIRE (Prévu)

1. BIOPHYSIQUE

Boucar NDONG

Assistant
Faculté de Médecine et de Pharmacie
UCAD

2. BOTANIQUE

Dr Kandoura NOBA

Dr César BASSENE

Maître de Conférences (**Cours**)
Assistant (**TP**)
Faculté des Sciences et Techniques
UCAD

3. AGRO-PEDOLOGIE

Fary DIOME

Maître-Assistant
Institut de Science de la Terre (I.S.T.)

4. ZOOTECHNIE

Abdoulaye DIENG

Maître de conférences agrégé
ENSA-THIES

Alpha SOW

Docteur Vétérinaire Vacataire
PASTAGRI

El Hadji Mamadou DIOUF

Docteur Vétérinaire Vacataire
SEDIMA

5. H I D A O A

Malang SEYDI

Professeur
EISMV – DAKAR

6. PHARMACIE- TOXICOLOGIE

Amadou DIOUF

Professeur
Faculté de Médecine et de Pharmacie
UCAD

PERSONNEL ENSEIGNANT CPEV

1. MATHEMATIQUES

Abdoulaye MBAYE

Assistant
Faculté des Sciences et Techniques
UCAD

2. PHYSIQUE

Amadou DIAO

Assistant
Faculté des Sciences et Techniques
UCAD

Travaux pratiques

Oumar NIASS

Assistant
Faculté des Sciences et Techniques
UCAD

3. CHIMIE ORGANIQUE

Aboubacary SENE

Maître – Assistant
Faculté des Sciences et Techniques
UCAD

4. CHIMIE PHYSIQUE

Abdoulaye DIOP

Mame Diatou GAYE SEYE

Maître de Conférences
Maître de Conférences
Faculté des Sciences et Techniques
UCAD

Travaux pratiques de CHIMIE

Assiongbon TEKOU AGBO

Assistant
EISMV – DAKAR

Travaux dirigés de CHIMIE

Momar NDIAYE

Maître – Assistant
Faculté des Sciences et Techniques
UCAD

5. BIOLOGIE VEGETALE

Dr Aboubacry KANE

Dr Ngansomana BA

Maître-Assistant (**Cours**)
Assistant Vacataire (**TP**)
Faculté des Sciences et Techniques
UCAD

6. BIOLOGIE CELLULAIRE

Serge Niangoran BAKOU

Maître de conférences agrégé
EISMV – DAKAR

7. EMBRYOLOGIE et ZOOLOGIE

Malick FALL

Maître de conférences
Faculté des Sciences et Techniques
UCAD

8. PHYSIOLOGIE ANIMALE

Moussa ASSANE

Professeur
EISMV – DAKAR

9. ANATOMIE COMPAREE DES VERTEBRES

Cheikh Tidiane BA

Professeur
Faculté des Sciences et Techniques
UCAD

10. BIOLOGIE ANIMALE (travaux pratiques)

Serge Niangoran BAKOU

Maître de conférences agrégé
EISMV - DAKAR

Oubri Bassa GBATI

Maître - Assistant
EISMV – DAKAR

Gualbert Simon NTEME ELLA

Assistant
EISMV - DAKAR

11. GEOLOGIE

FORMATIONS SEDIMENTAIRES

Raphaël SARR

Maître de Conférences
Faculté des Sciences et Techniques
UCAD

HYDROGEOLOGIE

Abdoulaye FAYE

Maître de Conférences
Faculté des Sciences et Techniques
UCAD

A NOS MAITRES ET JUGES

A notre Maître et Président de jury, Monsieur Bernard Marcel DIOP,

Professeur à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Dakar. Vous nous faites l'immense honneur de présider notre jury de thèse malgré vos occupations prenantes.

Votre abord facile et la spontanéité avec laquelle vous avez réagi face à notre sollicitation, nous ont profondément touchés.

Soyez assuré de notre sincère reconnaissance et de nos hommages très respectueux.

A notre Maître et rapporteur de thèse Monsieur Yaghoub KANE,

Maître de Conférences agrégé à L'EISMV de Dakar. Vous avez accepté avec enthousiasme l'encadrement de notre thèse et c'est avec cette rigueur qui vous caractérise que vous avez su vous rendre disponible pour guider et orienter notre travail. Toujours à la pointe des nouveautés scientifiques, votre organisation et votre efficacité tout au long de la réalisation, vous ont demandé une extrême patience et de méticuleuses lectures qui suscitent respect et admiration.

Soyez assuré de notre profonde gratitude et nos sincères remerciements.

A notre Maître et Juge, Monsieur Serge Niangoran BAKOU,

Maître de Conférences agrégé à L'EISMV de Dakar. Vous nous faites l'honneur de siéger dans notre jury. En quête de nouveautés scientifiques, votre engouement et vos travaux suscitent tout notre intérêt et admiration.

Soyez assuré de notre profonde estime et de notre reconnaissance.

A notre co- directeur de thèse Monsieur Yankhoba DIOP,

Médecin Lieutenant Colonel, Anato-mo-pathologiste, Laboratoire de Cytologie et Anatomie pathologiques, Hôpital Principal de Dakar. Vous avez accepté de co encadrer notre thèse sans hésitation malgré vos multiples occupations. Vous nous avez fait pénétrer dans le monde de la médecine humaine sans encombre. Vos qualités intellectuelles et votre rigueur ne sont plus à démontrer. Soyez assuré de nos profonds remerciements et de notre admiration.

REMERCIEMENTS

Je remercie vivement tous ceux qui, de près comme de loin, m'ont soutenue durant ces longues années d'études ; et je dédicace ce travail particulièrement :

A ma **famille**, sans qui rien n'aurait été possible. Merci de m'avoir soutenue et encouragée tout au long de ce périple, de croire en moi au quotidien même si j'ai un caractère pas facile. Je ne vous le dis pas souvent, mais merci d'exister et de prendre soin de moi depuis que je suis née.

A ma **grand mère**, l'être sur terre qui comptait le plus pour moi, tu m'as quittée trop vite en emportant tous tes secrets... Il ne se passe pas un jour sans que je pense à toi ; j'espère que tu me vois de là où tu es et que tu es fière de moi.

A ma **mère Chantal** et mon **père Guy**, à qui j'ai fait subir de nombreux épisodes de crise, mais qui ont toujours été là pour moi. Merci de m'avoir supportée au quotidien, merci de votre patience et de vos encouragements. J'espère ne pas vous décevoir et vous rendre la pareille un jour.

A ma sœur préférée **Gaëlle** sans qui ma vie aurait été bien différente, tu as ouvert la voie avec brio et tu es notre idole à tous : symbole de réussite. En admiration devant ma grande sœur, je sais que je peux compter sur toi quelles que soient les circonstances.

A mes frères **Mickaël** et **Johanne**, même si l'on n'a pas l'occasion de se voir souvent, je sais que vous êtes là et je suis très fière de vous.

Au reste de cette grande famille, **Josiane**, ma grande tante qui m'a toujours soutenue quelles que soient les circonstances merci ; **Mamy d'Aulnay**, je sais que tu veilles sur moi à distance ; à tous mes tontons, tatas, cousins, cousines...

A la famille **Sciota-duterde**, Stef, Nico, Jaja, Momo et le petit Maxime, merci de votre joie de vivre et de votre soutien au quotidien, **Didi** a vraiment de la chance.

A **mes amis**, qui pendant toutes ces années ont su rester fidèles et me soutenir à leur manière.

A **Marie** ma jumelle, plus connu sous le nom de DEKI, tu m'as tellement remonté le moral pendant ces années pas faciles, tous ces souvenirs de folies sénégalaises seront à jamais gravés dans mon cerveau. Je ne t'en remercierai jamais assez, tu es une de mes plus belles rencontres dans le pays de la teranga !

A mes amies et amis de Dakar, **Marilyne** ma super colloc, tu as géré de A à Z, ce fut vraiment une joie de vivre avec Kunfuwoman pendant 4 ans, **Camille** la ptite dernière super courageuse tu vas y arriver, les filles ne changez rien et prenez soin de vous. Et puis tous les autres, **Noucknouck**, **Romain**, **Nor**, **Samir**, **Noémie**, **Cléa**, **Medoune**, **Wassima**, **Binde**, **Peuf**, **Bertrand**, **Raf**, **Francky**, **Haissam**... Nous partageons de nombreux souvenirs ...

Aux docteurs **Laure Bouyer, Lucie Faccin, Estelle Kruger, Jenna Noblet, Michel Dusom** et **Camille Boucharel** mes aînés, vous avez été des modèles pour moi je ne vous remercierai jamais assez pour vos précieux conseils.

A mes amies et amis de France,

A **Anne** dit QIU, tu sais tout ce que tu fais pour moi au quotidien et tu m'as permis d'accéder à mes rêves sans jamais en douter.

A **Laury**, nous ne comptons plus les années et nous délirons toujours autant.

A **Carmina**, qui je l'espère n'a pas attrapé le palu...merci pour ton optimisme et tes sourires.

A **Kéké, Angele, Annso, Maéva, Jordane, Floriane**, et ceux que j'oublie, merci d'exister et je sais que je peux compter sur vous dans n'importe quelle circonstance.

A la **41eme promotion**, une promo pleine de diversité et de courage, félicitation à tous pour ces années d'études. Et n'oubliez pas ce fameux stage qui nous a laissé beaucoup de souvenirs.

Au **Directeur de l'EISMV Louis Joseph PANGUI** ainsi qu'au **corps enseignant de l'EISMV** et au **personnel de l'EISMV**.

Au Docteur **Bisbarre, Canilhac, Bunel, Dejardin, Cissé**, Pour m'avoir donné la chance de faire des stages à vos cotés et de m'avoir transmis une infime partie de votre connaissance.

Et surtout à mon amoureux, **Cheikh**, je l'espère mon futur mari et père de mes enfants, tu m'encourages et tu m'apportes le bonheur. Merci de me supporter et d'être à mes côtés au quotidien.

Une pensée pour **Hyouki**, le plus beau et mignon des chiens....

« Par délibération, la faculté et l'école ont décidé que les opinions émises dans les dissertations qui leurs sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leurs donner aucune approbation, ni improbation ».

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN:	adenosine désoxyribo nucléique
ALK:	anaplastic lymphoma kinase
BALT:	bronchitic-associated lymphoid tissue
Bcl-2:	B-cell lymphoma 2
BCR:	B-cell receptor
BCNU :	bis-chloroethylnitrosourea
BOM :	biopsie osseuse et médullaire
CDF:	centre folliculaire dendritique
CFU-L:	colonyforming units lymphoïdes
CFU-S:	colonyforming units spleen
CHU:	centre hospitalier universitaire
CMF :	cytométrie en flux
CPA:	cellule présentatrice d'antigène
DC :	dermocorticoïdes
EBV:	virus d'Epstein-Barr
ELP:	épanchement lymphomateux primaire
EORTC:	european organisation for research and treatment of cancer
GALT:	gut-associated lymphoid tissue
Gy:	gray (unité d'énergie)
Hbts:	habitants
HHV-8:	human herpes virus 8
HTLV-1:	human T cell lymphotropic virus type 1
IARC:	international agency for research on cancer
IL2:	interleukin 2
IM:	intra musculaire
ISCL:	international society for cutaneous lymphomas
IV:	intra veineuse
LBCP :	lymphome B cutané primitif
LBCPCF:	lymphome B cutané primitif centrofolliculaire
LBCPD 'jambe' :	lymphome B cutané primitif diffus de type jambe
LBCPZM :	lymphome B cutané primitif de la zone marginale

LCD30+:	lymphoprolifération CD30+
LCP:	lymphome cutané primitive
LDH:	lactate déshydrogénase
LMP-1:	latent membrane protein-1
LTCP:	lymphome T cutané primitif
LTCPNK:	lymphome T cutané primitif à cellules NK «type nasal»
LTSSCP:	lymphome T sous-cutané de type panniculite
MALT:	mucosa associated lymphoid tissue
MDR:	multi drug resistance
MF:	mycosis fongoïde
NCI/VA :	national cancer institute-veterans administration
NCI:	national cancer institute
NFS :	numération formule sanguine
NK:	natural killer
OMS:	organisation mondiale pour la santé
ORR :	objective response rate
PCR:	polymerase chain reaction
RC:	remission complete
REAL:	revised european american lymphoma classification
SEER:	surveillance epidemiology and end results
SIC:	système immunitaire cutané
SIDA:	syndrome d'immunodéficience acquise
SS:	syndrome Sézary
TCDD:	2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin
TCR:	T cell receptor
TNM :	tumour nodes metastasis.
UVA:	ultra violet A
VHC:	virus de l'hépatite C
VIH:	virus de l'immunodeficiency humaine
WHO:	world health organization.

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau I</u> : Propriétés des lymphocytes B et T (Tizard, 2009).....	28
<u>Tableau II</u> : Principales lésions chez les chiens atteints de lymphome cutané épithélioïde T (Fontaine et <i>al.</i> , 2009).....	67
<u>Tableau III</u> : Tableau récapitulatif de la comparaison du mycosis fongoïde et du Syndrome de Sézary chez l'Homme et le chien	103
<u>Tableau IV</u> : Quelques dermocorticoïdes en dermatologie humaine et vétérinaire	106
<u>Tableau V</u> : Protocole COP1 (Lanore et <i>al.</i> , 2002).....	112
<u>Tableau VI</u> : Protocole COP2 (Lanore et <i>al.</i> , 2002).	112
<u>Tableau VII</u> : Protocole ACOPA I et ACOPA II (Lanore et <i>al.</i> , 2002).....	114
<u>Tableau VIII</u> : Protocole COPLA utilisé aux écoles vétérinaires de Lyon et de Nantes (Ponce, 2005).	114
<u>Tableau IX</u> : Protocole COPLA/LVP (Lanore et <i>al.</i> , 2002).....	115
<u>Tableau X</u> : Comparaison de 2 protocoles de l'université Madison-Wisconsin sans maintenance (Chun et <i>al.</i> , 2000 ; Garrett et <i>al.</i> , 2002)	116
<u>Tableau XI</u> : Protocole VELCAP-L (Zemann et <i>al.</i> , 1998).	117
<u>Tableau XII</u> : Protocole MOPP (Rassnick et <i>al.</i> , 2002).....	117
<u>Tableau XIII</u> : Protocoles de chimiothérapie les plus utilisés chez le chien atteint de lymphome (tous types confondus) (Ettinger, 2003).....	119

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification WHO-EORTC 2005 des lymphomes cutanés primitifs	8
Figure 2 : Ontogénie des lymphocytes B et mise en place des marqueurs (D’Hardvilliers, 2007).....	22
Figure 3 : Ontogénie des lymphocytes T et mise en place des marqueurs (D’Hardvilliers, 2007).....	26
Figure 4 : Différenciation lymphocytaire (Roitt, 1997)	28
Figure 5 : Représentation schématique de la différenciation lymphocytaire B et des principaux désordres lymphoprolifératifs correspondants (Jaffe, 2001).....	32
Figure 6 : Représentation schématique de la différenciation lymphocytaire T et des principaux désordres lymphoprolifératifs correspondants (Jaffe, 2001).....	34
Figure 7 : Algorithme pour le diagnostic de mycosis fongoïde débutant (Olsen et <i>al.</i> , 2007)	85
Figure 8 : Classification TNM du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary révisée par l’ISCL/EORTC en 2007 (Olsen et <i>al.</i> , 2007)	88
Figure 9 : Stades du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary révisés par l’ISCL/EORTC en 2007 (Olsen et <i>al.</i> , 2007).....	88
Figure 10 : Classification TNM de 1975 des lymphomes primitifs cutanés T de type mycosis fongoïde et syndrome de Sézary (Olsen et <i>al.</i> , 2007).....	89
Figure 11 : Classification histologique ganglionnaire des mycosis fongoïde et de syndrome de Sézary (Olsen et <i>al.</i> , 2007).....	90
Figure 12 : Classification TNM proposée en 2007 par l’ISCL/EORTC pour les lymphomes cutanés primitifs non mycosis fongoïde et syndrome de Sézary (Kim et <i>al.</i> , 2007).....	96
Figure 13 : Comportement du lymphome cutané chez l’Homme (Willenze, 2005).....	101
Figure 14 : Tableau récapitulatif du diagnostic de lymphome cutané (Dummer et <i>al.</i> , 2003)	102

LISTE DES PHOTOGRAPHIES

<u>Photo 1</u> : Mycosis fongicoïde à un stade précoce en plaque (collection Pr. Beylot-Barry, CHU de Bordeaux, 2013)	59
<u>Photo 2</u> : Mycosis fongicoïde d'évolution tumorale (collection Pr. Beylot-Barry, CHU de Bordeaux, 2013).....	59
<u>Photo 3</u> : Mycosis fongicoïde avec plaques hypopigmentées (collection Pr. Beylot-Barry, CHU de Bordeaux, 2013)	60
<u>Photo 4</u> : Mycosis fongicoïde avec atteinte pilotrope alopeciante (collection Pr. Beylot-Barry, CHU de Bordeaux, 2013)	60
<u>Photo 5</u> : Erythrodermie squameuse et présence de macules et plaques érythémateuses associées à quelques érosions au niveau du ventre (Fontaine et <i>al.</i> , 2009).....	61
<u>Photo 6</u> : Alopecie généralisée avec extension de dermatite chez un chien atteint de mycosis fongicoïde (Fontaine et <i>al.</i> , 2009).....	62
<u>Photo 7</u> : Erythème, hypopigmentation et croûtes sur les coussinets dus à un mycosis fongicoïde chez un chien (Fontaine et <i>al.</i> , 2009).....	62
<u>Photo 8</u> : Erythème et exfoliation sur la face d'un chien atteint de mycosis fongicoïde à droite.....	62
<u>Photo 9</u> : Syndrome de Sézary (Collection Beylot-Barry, Chu de Bordeaux, 2013).....	63
<u>Photo 10</u> : Erythème important et multiples plaques ulcérées chez un bouledogue atteint de syndrome de Sézary (Rivière et Lanore, 2012).....	64
<u>Photo 11</u> : Lymphoprolifération CD30+, lésion sur le visage (collection Pr. Beylot-Barry, CHU de Bordeaux, 2013)	65
<u>Photo 12</u> : Lymphoprolifération CD30+, lésion sur le bras (collection Pr. Beylot-Barry, CHU de Bordeaux, 2013)	65
<u>Photo 13</u> : Lymphome B cutané primitif de la zone marginale, lésion sur le visage (collection Pr. Beylot-Barry, CHU de Bordeaux, 2013)	68
<u>Photo 14</u> : Lymphome B cutané primitif centrofolliculaire, lésion sur le crâne (collection Pr. Beylot-Barry, CHU de Bordeaux, 2013).....	69
<u>Photo 15</u> : Lymphome B cutané primitif diffus à grandes cellules de type jambe (collection Pr. Beylot-Barry, CHU de Bordeaux, 2013)	70

<u>Photo 16</u> : Aspect histologique d'un fragment l'épiderme d'un patient atteint de mycosis fongoïde : infiltrat T épidermotrope CD4+ (collection Pr. Beylot-barry.CHU de Bordeaux, 2013).....	72
<u>Photo 17</u> : Coupe histologique d'un patient atteint de mycosis fongoïde : les lymphocytes épidermotropes sont marqués par l'anticorps anti-CD4 (photo de droite) et non par l'anticorps anti-CD8 (photo de gauche) (Charavin-Cocuzza, 2011).....	74
<u>Photo 18</u> : Coupe histologique d'un fragment d'épiderme d'un chien atteint de mycosis fongoïde. L'infiltrat est largement orienté vers les follicules pileux. L'infiltrat est essentiellement basaloïde, monocellulaire ou organisé en petits agrégats coalescents (flèches). Seules quelques cellules individualisées sont notées au sein de la couche basale de l'épiderme (H&E, bar = 100 µm). Cadre inférieur droit (CD3, bar 80 µm) : les cellules sont positives au CD3 (cytoplasme brun), confirmant la nature lymphocytaire T (Fontaine et Heimann, 2009).	75
<u>Photo19</u> : Cytologie cutanée d'un chien atteint de syndrome de Sézary montrant une infiltration monomorphe de petits lymphocytes présentant quelques atypies cyto-nucleaires comme l'anisocaryose et l'anisocytose (flèches) (Rivière et Lanore, 2012).....	77
<u>Photo 20</u> : Coupe histologique d'un épiderme d'un patient suivi pour une lymphoprolifération CD 30+ : présence de cellules lymphoïdes de grande taille (encadré) au sein d'un infiltrat réactionnel du derme (HES x100) (Charavin-Cocuzza, 2011)	78

TABLE DES MATIERES

Introduction..... 1

Partie 1: GENERALITES

I. Présentation générale des lymphomes cutanés..... 4

II. Classification des lymphomes cutanés primitifs 7

III. Epidémiologie des lymphomes cutanés primitifs 10

1. Incidence et prévalence des lymphomes cutanés primitifs chez l'Homme et le chien 10

1.1. Chez l'Homme 10

1.2. Chez le chien 11

2. Influence de la race 13

2.1. Chez l'Homme 13

2.2. Chez le chien 13

3. Influence de l'âge 14

3.1. Chez l'Homme 14

3.2. Chez le chien 14

4. Influence du sexe..... 15

4.1. Chez l'Homme 15

4.2. Chez le chien 15

IV. Le système lymphoïde et la lymphopoïèse:..... 16

1. Présentation du système lymphoïde 16

2. La lymphopoïèse 17

2.1. Ontogénie des cellules B 17

2.2. Ontogénie des cellules T 23

3. Organisation normale de la réponse immunitaire 27

<u>V. La lymphomagenèse</u>	30
1. Lymphomagenèse des lymphomes B	31
2. Lymphomagenèse des lymphomes T	33
<u>VI. Etiologie des lymphomes cutanés</u>	35
A. Les facteurs personnels	35
1. L'alimentation	35
1.1. Chez l'Homme	36
1.2. Chez le chien	37
2. L'obésité	37
2.1. Chez l'Homme	37
2.2. Chez le chien	37
3. La consommation d'Alcool et de tabac	37
3.1. Chez l'Homme	37
3.2. Chez le chien	38
4. La consommation de drogue	38
4.1. Chez l'Homme	38
4.2. Chez le chien	38
B. Les données génétiques et l'hérédité : facteur génétique	39
1. Chez l'Homme	39
2. Chez le chien	39
C. Les facteurs environnementaux	41
1. Les produits chimiques et pesticides	41
1.1 Chez l'Homme	41
1.2. Chez le chien	42
2. La pollution industrielle	42
2.1. Chez l'Homme	42
2.2 Chez le chien	43
3. Exposition aux radiations et aux rayonnements	43
3.1. Chez l'Homme	43
3.2. Chez le chien	44
D. La fonction immunitaire et les antécédents médicaux	45
1. Les maladies à médiation immune et maladies inflammatoires chroniques	45
1.1. Chez l'Homme	45
1.2. Chez le chien	46
2. Les allergies	47
2.1. Chez l'Homme	47
2.2. Chez le chien	47
3. L'immunosuppression	48
3.1. Chez l'Homme	48
3.1. Chez le chien	48
4. L'antécédent de cancer	48
4.1. Chez l'Homme	48
4.2. Chez le chien	49

5. Les virus	49
5.1. Chez l'Homme.....	49
*Le HTLV-1 (Human T cell Lymphotropic virus type 1)	
*Le virus d'Epstein-Barr	
*Le virus du SIDA.	
*Human HerpesVirus 8 (HHV-8).	
*Le virus de l'hépatite C (VHC)	
5.2. Chez le chien.....	52
6. Les bactéries	52
6.1. Chez l'Homme.....	52
<i>Helicobacter pylori</i>	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	
6.2. Chez le chien	53
7. Les autres agents pathogènes.....	53
7.1. Chez l'Homme.....	53
7.2. Chez le chien	53
8. L'utilisation de médicaments.....	54
8.1. Chez l'Homme.....	54
8.2. Chez le chien	55

Partie 2: Etude anatomo-clinique des lymphomes cutanés primitifs

I. Tableau clinique des lymphomes cutanés primitifs 56

1. Les lymphomes T cutanés primitifs (LTCP).....	57
1.1. Le mycosis fongoïde (MF)	57
1.2. Le syndrome de Sézary (SS)	63
1.3. Les lymphoproliférations CD30+ primitivement cutanées	63
1.4. Le lymphome T sous-cutané primitif de type panniculite (LTSP).....	66
1.5. Le lymphome T cutané primitif à cellules NK « de type nasal »	66
1.6. Les entités provisoires.....	67
2. Les lymphomes B cutanés primitifs (LBCP)	68
2.1. Le lymphome B cutané primitif de la zone marginale (LBCPZM)	69
2.2. Le lymphome B cutané primitif centrofolliculaire (LBCPCF)	69
2.3. Le lymphome B diffus à grandes cellules « de type jambe »	69
2.4. Les autres lymphomes B cutanés primitifs diffus à grandes cellules	70
3. Les néoplasies hématodermiques CD4+/CD56+	71

II. Histologie et immunohistochimie des lymphomes cutanés primitifs 72

1. Les lymphomes T cutanés primitifs (LCP).....	72
1.1. Le mycosis fongoïde (MF)	72
1.2. Le syndrome de Sézary (SS)	76
1.3. Les lymphoproliférations CD30+ primitivement cutanées	78
1.4. Le lymphome T sous-cutané primitif de type panniculite.....	79
1.5. Le lymphome T cutané primitif à cellules NK « de type nasal »	80
1.6. Les entités provisoires.....	80

2. Les lymphomes B cutanés primitifs (LBCP)	81
2.1. Le lymphome B cutané primitif de la zone marginale (LBCPZM).....	81
2.2. Le lymphome B cutané primitif centrofolliculaire (LBCPCF)	82
2.3. Le lymphome B diffus à grandes cellules « de type jambe »	82
2.4. Les autres lymphomes B cutanés primitifs diffus à grandes cellules	83
3. Les néoplasies hématodermiques CD4+/CD56+	83

III. Diagnostic et stadification des lymphomes cutanés primitifs 84

1. Diagnostic	84
1.1. Le mycosis fongoïde (MF)	84
1.2. Le syndrome de Sézary (SS)	86
1.3. Les autres lymphomes.....	87
2. Evaluation initiale générale et stadification	89
2.1. Le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary	89
2.2. Les autres lymphomes cutanés primitifs	94

IV. Pronostic des lymphomes cutanés primitifs 98

1. Les lymphomes T cutanés primitifs	98
1.1. Les lymphomes T cutanés épidermotropes (MF et SS)	98
1.2. Les lymphoproliférations CD30+	99
1.3. Le lymphome T sous-cutané de type panniculite	99
1.4. Le lymphome T cutané à cellules NK « de type nasal »	99
1.5. Les entités provisoires.....	99
2. Les lymphomes B cutanés primitifs	99
2.1. Les lymphomes B de la zone marginale	100
2.2. Les lymphomes B centrofolliculaires	100
2.3. Les lymphomes B diffus à grandes cellules « de type jambe »	100
2.4. Les autres lymphomes B diffus à grandes cellules	100
3. Les hématodermies CD4+/CD56+	100

Partie 3 : Prise en charge des cas de lymphomes cutanés primitifs
--

I. Le traitement des lymphomes cutanés primitifs 105

1. La thérapeutique disponible.....	105
1.1. Les traitements locaux.....	105
1.1.1. Les dermocorticoïdes (DC)	105
1.1.2. Les chimiothérapies locales.....	106
1.1.3. La photothérapie	107
1.1.4. La chirurgie	107
1.1.5. La radiothérapie et l'électrothérapie	107
1.2. Les traitements généraux.....	108
1.2.1. L'interféron alpha	108

1.2.2. Les rétinoïdes.....	108
1.2.3. Les chimiothérapies	109
1.2.3.1. Les molécules pour la monothérapie	109
1.2.3.2. Les protocoles de poly chimiothérapies.....	112
1.2.4. Les greffes de moelle osseuse	118
1.2.5. Les thérapeutiques innovantes.....	120
2. Les traitements spécifiques des différents types de lymphomes cutanés	121
2.1. Les lymphomes cutanés T epidermotropes	121
2.1.1. Le mycosis fongoïde.....	121
2.1.2. La réticulose pagétoïde	122
2.1.3. La chalazodermie granulomateuse	122
2.1.4. Le syndrome de Sézary	122
2.2. Les lymphomes cutanés T non epidermotropes.....	122
2.2.1. Les lymphoproliférations CD30+ primitivement cutanées	122
2.2.2. Le lymphome T sous-cutané primitif de type panniculite	123
2.2.3. Les autres lymphomes cutanés T non epidermotropes	123
2.3. Les lymphomes B cutanés primitifs.....	123
2.3.1. Le lymphome B cutané primitif de la zone marginale	124
2.3.2. Le lymphome B cutané primitif centrofolliculaire	124
2.3.3. Le lymphome B cutané primitif diffus à grandes cellules « de type jambe »	124
2.3.4. Les autres lymphomes B cutanés primitifs diffus à grandes cellules	124
2.4. Les néoplasies hématodermiques CD4+/CD56+.....	125
3. Le récapitulatif des traitements	125

II. Les effets secondaires de la chimiothérapie anticancéreuse 126

1. L'alopecie	126
2. La leucopénie	127
3. Les effets secondaires gastro-intestinaux.....	127
4. Les réactions allergiques	127
5. La nécrose cutanée	128
6. La toxicité cardiaque	128
7. La toxicité vésicale.....	128
8. L'augmentation de l'appétit et de la boisson	128

III. La réalisation pratique d'une séance de chimiothérapie chez le chien.129

IV. Les perspectives 131

Conclusion	132
------------------	-----

Bibliographie.....	134
--------------------	-----

<u>ANNEXES</u>	152
<u>Annexe 1</u> : Classification de l’OMS, 2008	152
<u>Annexe 2</u> : Bilan d’extension faisable sur les lymphomes cutanés.....	153
<u>Annexe 3</u> : Tableau comparatif des différents types de lymphomes cutanés chez l’Homme	154
<u>Annexe 4</u> : Molécules utilisables pour le traitement du lymphome en première intention et lors des échappements chez le chien (Ponce, 2005).....	155
<u>Annexe 5</u> : Comparaison des protocoles de chimiothérapie des lymphomes canins en rechute (Butelet, 2010).....	156

INTRODUCTION

Le cancer est une pathologie au cœur des préoccupations actuelles. Les lymphomes cutanés primitifs en font partie et sont des proliférations clonales tumorales, à point de départ cutané, avec pour origine n'importe quelle cellule de la lymphopoïèse.

Autrefois rares, les lymphomes cutanés de l'Homme ont connu une incidence triplée en trente ans aux Etats Unis (Richard, 2007). Après les lymphomes digestifs, les lymphomes cutanés primitifs (LCP) sont les plus fréquents des lymphomes extraganglionnaires et ils constituent une entité hétérogène par leurs caractéristiques cliniques, histologiques, phénotypiques, moléculaires et pronostiques (Willemze et *al.*, 2005).

Les classifications anciennes de Kiel, de la *Working formulation* ou de la REAL (*Revised european american lymphoma classification*), établies pour les lymphomes ganglionnaires, ont été remplacées par une classification tenant compte des spécificités des lymphomes cutanés primitifs. Cette classification, proposée par le groupe de l'EORTC (*European organisation for research and treatment of cancer*), a permis de définir des entités pathologiques classées dans des groupes à valeur pronostique. Ces spécificités ont été reconnues et intégrées dans la classification actualisée récemment par l'Organisation Mondiale de la Santé (Willemze et *al.*, 2005).

Les lymphomes T sont les plus fréquents des lymphomes cutanés primitifs et les lymphomes épidermotropes en constituent l'entité prédominante avec essentiellement le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary (Kim et *al.*, 2005).

Suite à l'observation chez l'Homme des incidences suffisamment alarmantes de ces lymphomes, des études ont été entamées sur les lymphomes cutanés. En parallèle, le rapprochement avec les lymphomes cutanés du chien s'est fait rapidement pour plusieurs raisons.

En effet, le chien « meilleur ami de l'Homme » semble être un modèle d'étude adapté grâce à sa taille (plus grande que les rongeurs), sa cinétique cellulaire et par le développement spontané et rapide du lymphome cutané (contrairement au rat de laboratoire). Par ailleurs, le chien vit en contact étroit avec l'Homme ; il va de soi qu'il est soumis aux mêmes influences environnementales, agents carcinogènes, etc. Parmi ces derniers, on peut citer les polluants

environnementaux (métaux lourds, pesticides, hydrocarbure) et les fumées d'incinérateurs (métaux lourds, monoxyde de carbone, dioxines). L'étiologie exacte des lymphomes n'a cependant pas été élucidée malgré un certain nombre d'études rapportant différentes hypothèses étiologiques telles que la contamination environnementale, l'exposition aux champs magnétiques, l'infection rétrovirale et les dysfonctionnements immunitaires (Seman *et al.*, 1967 ; Reif *et al.*, 1995 ; Gavazza *et al.*, 2001). C'est l'une des raisons pour laquelle de nombreuses et diverses études sur les lymphomes sont menées avec des résultats forts intéressants, mais des zones d'ombre demeurent. Par conséquent, il est nécessaire de faire régulièrement le point sur ces résultats afin de mieux cerner les réalités des lymphomes et notamment, des lymphomes cutanés. De ce fait, cette étude se fixe comme objectif général de synthétiser les données actualisées sur les lymphomes cutanés chez l'Homme et le chien et de façon spécifique, de cerner (i) les aspects épidémiologiques, étiologiques, anatomocliniques, et thérapeutiques, (ii) de dégager un profil comparatif entre l'Homme et le chien et (iii) de déterminer éventuellement si le chien peut être un modèle d'étude des lymphomes cutanés pour l'Homme.

Cette étude bibliographique comprend 3 parties.

La première se limite aux généralités sur les lymphomes cutanés primitifs, aussi bien chez le chien que chez l'Homme.

La seconde partie s'axe sur l'étude anatomo-clinique de ces lymphomes.

Puis s'ensuit la troisième partie, qui se consacre à la prise en charge des ces lymphomes cutanés primitifs.

Enfin, des perspectives sont décrites et l'étude se termine par une conclusion.

Partie I:

Généralités

I. Présentation générale des lymphomes cutanés

Les lymphomes sont des proliférations néoplasiques des cellules lymphoïdes (Ponce et Magnol, 2005). Ils font partie des hémopathies lymphoïdes malignes qui affectent le système immunitaire et regroupent les leucémies (classification de l'OMS, 2001).

Ces affections ont été décrites chez plusieurs espèces animales et chez l'Homme (Ponce et Magnol, 2005). Les lymphomes affectent aussi bien les organes lymphoïdes (nœuds lymphatiques, rate, amygdale, etc.) que les organes non lymphoïdes. Les études épidémiologiques, chez l'Homme, montrent une augmentation régulière 5% par an de leur incidence (Solal-Celigny, 1997) ; ce qui a motivé la mise en place d'un réseau d'épidémiosurveillance (comme celui du réseau d'aquitaine).

Une grande variété de lymphomes peut envahir la peau, primitivement ou secondairement. Les lymphomes cutanés primitifs (LCP) sont des proliférations clonales de lymphocytes matures d'origine B ou T, localisées à la peau, sans argument pour une localisation extra-cutanée au moment du diagnostic. Ils constituent le deuxième site de lymphomes extra-ganglionnaires, après les lymphomes digestifs ; d'origine B, T ou NK, y compris la maladie de Hodgkin (encore appelée « lymphome hodgkinien »). Chez l'Homme on distingue les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, cette entité particulière (définie histologiquement par la prolifération de cellule de Reed-stemberg) n'a pas encore été identifiée de façon certaine chez le chien, même si son existence est pressentie (Ponce, 2005).

Les lymphomes peuvent être classés selon leur localisation anatomique. En effet, les différentes formes cliniques des lymphomes du chien, dans l'ordre décroissant de leur fréquence, sont le lymphome multicentrique, le lymphome digestif, le lymphome médiastinal et le lymphome cutané (Vail et *al.*, 2007). Des formes extra-ganglionnaires existent et sont beaucoup moins fréquentes et cliniquement variées.

Ainsi, les lymphomes cutanés primitifs sont, par définition, des lymphoproliférations primitivement cutanées. Les lymphomes cutanés constituent une classe de lymphomes particuliers à partir de leur localisation anatomique spécifique.

La classification clinique des lymphomes canins est intéressante, car elle définit clairement des formes cliniques différentes selon la localisation du lymphome. La distinction entre les formes nodales et extra-nodales est intéressante du fait de leur nette différence en termes de pronostic et de comportement biologique. Cependant, chaque forme clinique regroupe des entités très différentes du point de vue histologique et évolution clinique.

La classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) des lymphomes est une classification anatomo-clinique. Elle repose sur le principe que chaque entité de lymphome est dérivée d'une cellule normale correspondant à une étape qui jalonne la différenciation lymphoïde B et T. Elle identifie les entités anatomo-cliniques ayant un aspect immunomorphologique thérapeutique, lesquelles s'appuient également sur les résultats du bilan clinique et biologique (stade, état général...).

Les classifications anciennes de Kiel de la Working formulation ou de la REAL (Revised European American Lymphoma Classification), établies pour les lymphomes ganglionnaires, ont été remplacées par une classification proposée par le groupe de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), qui tient compte des spécificités des lymphomes cutanés primitifs ; celle-ci a permis de définir des entités pathologiques classées dans des groupes à valeur pronostique. Ces spécificités ont été reconnues et intégrées dans la classification actualisée récemment par l'OMS (Bachelez, 2007).

Schématiquement, les critères sur lesquels repose la classification des lymphomes cutanés, comme tous les types de lymphomes, sont :

- L'architecture (folliculaire ou diffuse) et la cytologie (taille des cellules, aspects des noyaux et du cytoplasme, types cellulaires : cellule de Burkitt, lymphoblastes, cellules de Sternberg)
- Le phénotype B ou T
- La donnée de la cytogénétique et de la biologie moléculaire
- La localisation tumorale et les données cliniques

Ainsi les lymphomes cutanés constituent un groupe très hétérogène de proliférations lymphoïdes primitivement extra-médullaire et qui peuvent être de localisation ganglionnaire ou extra-ganglionnaire. Souvent, ces affections s'accompagnent d'envahissement médullaire et parfois même sanguin (leucémie lymphoïde). Il faut savoir que, dans la majeure partie des cas, les lymphomes cutanés dérivent d'une seule cellule ; ce qui permet d'établir un diagnostic de malignité en fonction de cette mono-clonalité. On distingue les lymphomes cutanés primitifs de deux façons, la première par leur phénotype B ou T et la seconde par le stade précis de la différenciation lymphoïde auquel ils correspondent ce qui va donner des informations sur leur évolution clinique.

II. Classification des lymphomes cutanés primitifs

Dans cette partie, nous allons nous appesantir sur la classification utilisée pour les lymphomes cutanés. Il a été exclu les lymphomes cutanés secondaires pour nous concentrer sur les lymphomes cutanés primitifs uniquement.

Des classifications, établies pour les lymphomes ganglionnaires, ont été longtemps utilisées, que ce soit la classification, publiée en 1994, de la Revised European American Lymphoma par l'International Lymphoma Study Group ou celle des tumeurs hématopoïétiques et des organes lymphoïdes de l'Organisation Mondiale de la Santé (classification WHO) de 2001 (Slater, 2005).

Le problème réside dans le fait que plusieurs études ont montré, chez l'Homme, que les lymphomes cutanés avaient des caractéristiques cliniques, morphologiques, moléculaires et pronostiques différentes des lymphomes ganglionnaires de même nature histologique. Par conséquent, en 1997, la sous-section « lymphome cutané » de l'EORTC (groupe d'étude de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement des Cancers) a proposé une classification des LCP prenant en compte leurs spécificités. Cette classification a longtemps été la plus employée en Europe (Willemze, 1997).

La classification commune et consensuelle WHO-EORTC (**figure 1**) a été établie, en 2005, et cette classification a été intégrée dans la classification WHO (World Health Organization.) internationale. Celle-ci a mis fin au débat entre partisans d'une classification uniciste et ceux d'une classification spécifique d'organe (Beylot-Barry, 2005 ; Slater, 2005 ; Harris, 2001).

LYMPHOMES T CUTANES PRIMITIF ET NK

Mycosis fongoïdes et sous-types

Mycosis fongoïde pilotrope

Réticulose pagétoïde

Chalazodermie granulomateuse

Syndrome de Sézary

Lymphoproliférations CD30+ cutanées primitives

Lymphome T cutané primitif anaplasique à grande cellules CD30+

Papulose lymphomatoïde

Lymphome T sous-cutané de type panniculite

Lymphome T cutané à cellules NK « de type nasal »

Lymphomes T cutanés primitifs périphériques

Lymphome T cutané primitif épidermotrope CD8+ agressif (entité provisoire)

Lymphome T cutané primitif à cellules $\gamma\delta$ (entité provisoire)

Lymphome T cutané primitif pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+ (entité provisoire)

Lymphome T cutané primitif périphérique inclassable

LYMPHOME B CUTANES PRIMITIFS

Lymphome B cutané primitif de la zone marginale

Lymphome B cutané primitif centrolliculaire

Lymphome B cutané primitif diffus à grandes cellules « de type jambe »

Autres lymphome B cutanés primitifs dont lymphome B intravasculaire à grandes cellules

NEOPLASIS HEMATODERMIQUES CD4-/CD56- (lymphomes blastiques à cellules NK)

Figure 1 : Classification WHO-EORTC 2005 des lymphomes cutanés primitifs

Cette classification a permis plus d'uniformité dans le diagnostic, la prise en charge et le traitement des lymphomes cutanés. Elle a par ailleurs, apporté des améliorations dans la classification des lymphomes T cutanés primitifs (LTCP) en individualisant plusieurs entités à côté du groupe bien connu des LTCP épidermotropes (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary) (Slater, 2005).

Le groupe des lymphomes T cutanés primitifs périphériques inclassables a enfin été créé pour inclure les lymphomes T ne rentrant pas de façon satisfaisante dans un des sous-groupes existants (Slater, 2005).

Des modifications ont aussi été apportées à la classification des lymphomes B cutanés primitifs (LBCP). Les lymphomes B cutanés primitifs de la zone marginale (LBCPZM) appartiennent au spectre des lymphomes B de la zone marginale extra-ganglionnaires envahissant les zones des muqueuses appelés lymphomes de MALT (Mucosa-Associated Lymphoid-Tissus) (Willemze, 2005). A côté des LBCPZM et des lymphomes B cutanés primitifs centro-folliculaires (LBCPCF) individualisés depuis longtemps, le groupe des lymphomes B diffus à grandes cellules « de type jambe » a été reconnu. Initialement, les LBCP à grande cellule des jambes étaient considérés comme une sous-entité des LBCP. Dans la classification EORTC, ils apparaissaient déjà comme un groupe à part, du fait de la mise en évidence d'importantes différences anatomo-cliniques, immuno-histochimiques et pronostiques avec les LBCP. Des cas similaires aux LBCP à grande cellule des jambes, sur le plan histologique et pronostique, mais touchant d'autres sites que les jambes ayant été rapportés dans la littérature, le terme LBCP « de type jambe » a été proposé dans la classification WHO/EORTC pour regrouper les LBCP des jambes et les LBCP centro-folliculaires localisés ailleurs. Le terme « autre lymphome B diffus à grandes cellules » a été introduit pour les cas rares, n'appartenant ni au groupe des LBCP « de type jambe », ni au groupe des LBCP centro-folliculaire. Il concerne les lymphomes B diffus à grandes cellules anaplasiques ou plasmablastiques, les lymphomes B intra-vasculaires à grandes cellules et les lymphomes B riches en cellules T (Willemze, 2005).

Compte tenu de la description de nouvelles entités et des progrès réalisés en biologie moléculaire, la classification internationale WHO des tumeurs hématopoïétiques et des organes lymphoïdes de 2001 vient d'être réactualisée (Delsol, 2008). Cette classification WHO 2008 intègre toujours la classification EORTC des lymphomes cutanés, peu de modifications ayant été apportées à la version de 2005 (**voir annexe 1**).

III. Epidémiologie des lymphomes cutanés primitifs

L'épidémiologie comparée des lymphomes cutanés entre l'Homme et le chien est d'une réelle importance aussi bien en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine. En effet, elle permet, en médecine vétérinaire, d'accroître les connaissances sur les lymphomes cutanés grâce aux avancées en médecine humaine. Par ailleurs, le chien peut constituer une sentinelle de choix dans les réseaux d'épidémiologie-surveillance des lymphomes cutanés vu les étroites relations qu'il existe entre l'Homme et « son meilleur ami ». En effet l'Homme et son chien sont soumis aux mêmes expositions environnementales.

Ainsi, l'étude comparative épidémiologique révèle son importance particulière dans ce travail sur les lymphomes cutanés primitifs.

1. Incidence et prévalence des lymphomes cutanés chez l'Homme et le chien

1.1. Chez l'Homme

Les lymphomes cutanés primitifs représentent, en fréquence, le 2^{ème} type de lymphome extra-ganglionnaire après les lymphomes digestifs. Les récentes études épidémiologiques réalisées montrent une incidence en augmentation par rapport aux données antérieures ; ce qui peut s'expliquer, en partie, par la meilleure connaissance de ces lymphomes grâce à l'amélioration de leur diagnostic (RCA, 2009).

L'incidence annuelle des lymphomes cutanés, dans le registre aquitain (région sud ouest de la France), entre 2003 et 2007 a été de 10,6/106 habitants avec une incidence variable entre les différents départements (maximum en Gironde avec 12,4/106 hbts et minimum pour le Lot et Garonne avec 3/106 hbts). Cette variabilité peut s'expliquer, en partie, par un accès aux soins variable dans la région (RCA, 2009).

Concernant les données aux Etats Unis d'Amérique, l'incidence des lymphomes cutanés est relativement peu connue. Les 16 registres du SEER (surveillance epidemiology and end results), couvrant environ 23% de la population américaine ont inclus, dans leur base informatique entre 2001 et 2005, 3884 cas de lymphomes cutanés. Selon la classification WHO-EORTC (2005) adoptée, les lymphomes cutanés représentent la seconde localisation extra-ganglionnaire (19%) après les lymphomes digestifs (27%). Les lymphomes T cutanés, les plus fréquents, représentent 2769 cas, soit 71% des cas totaux et les lymphomes cutanés B représentent 1105 cas, soit 29% des lymphomes cutanés étudiés.

Parmi les lymphomes T, le mycosis fongoïde est le plus fréquent. Parmi les lymphomes cutanés B, le lymphome cutané diffus à grandes cellules est le plus fréquent (40%), suivi par le lymphome cutané B centro-folliculaire (30%) et le lymphome cutané marginal (25%) (Bradford, 2009).

Par ailleurs, notons que l'incidence des lymphomes cutanés, tout comme les autres lymphomes, est liée aux conditions socio-économiques. En effet, d'après l'International Agency for Research on Cancer (IARC), ils sont plus fréquemment retrouvés dans les pays développés (Henry-Amar, 1997) ; ce qui explique les disparités existantes entre les pays développés occidentaux, les pays asiatiques et les autres pays en développement.

Une étude du National Cancer Institute (NCI) aux Etats-Unis a montré que l'incidence des lymphomes cutanés a subi une augmentation de 75% entre 1975 et 2006. En effet, entre les années 70 et 90, il y a eu une augmentation de cette incidence d'environ 4% chaque année, tandis qu'à partir de 2004, cette augmentation s'est stabilisée autour de 1 à 2% par an jusqu'en 2006. (Altekruse et *al.*, 2007). Cette baisse reflète une diminution globale du nombre de cancers aux Etats-Unis depuis le début des années 2000 (Ottensmeier, 2001).

Malgré tout, les lymphomes malins cutanés sont situés aujourd'hui au cinquième rang des cancers les plus diagnostiqués aux Etats-Unis (Trumper, 2004).

Selon les données anglaises, l'augmentation a été très significative pour l'ensemble des lymphomes extra-ganglionnaires de la peau. De plus, l'augmentation a été la plus importante pour les personnes d'âge moyen et pour les lymphomes cutanés (Grulich, 2005).

En Afrique, les données sont très rares du fait de la faible médicalisation, des difficultés de diagnostic et d'obtention des données épidémiologiques. Cependant, mis à part le lymphome de Burkitt, les lymphomes sont assez rares en Afrique. Par exemple, en Côte d'Ivoire, Guinée, Gambie et au Mali, l'incidence est de 2,3 à 3 cas pour 100 000 habitants par an (Grulich, 2005 ; Chassagne, 1999). Au Sénégal, une étude faite sur 14 ans (une des plus importantes en Afrique subsaharienne), donne une indication approximative de la fréquence relative des différentes entités de LCP. Elle retrouve la plupart des LCP décrits en Occident avec une prédominance des phénotypes T (Diallo et *al.*, 2013).

Cependant on ne peut pas exclure qu'un meilleur enregistrement des cas, une meilleure tenue des registres des cancers, une amélioration des techniques de diagnostic et la modification des classifications histopathologiques en soient, en partie, responsables tout comme le vieillissement de la population (Chassagne, 1999).

Il faut retenir qu'au niveau des lymphomes cutanés primitifs, leur incidence ne cesse d'augmenter au cours des dernières années (Maeda, 1993)

1.2. Chez le chien.

Chez le chien, l'incidence des lymphomes cutanés est plus difficile à calculer du fait de l'impossibilité de dénombrer avec exactitude la population canine totale et par extension celle atteinte par un lymphome cutané. Néanmoins, des études épidémiologiques ont été menées ; ce qui a permis l'obtention des informations.

Au niveau des fréquences des tumeurs, le lymphome occupe le troisième rang. (Hernandez, 2012) et le lymphome cutané représente 3 à 8 % des cas des lymphomes canins ; ce qui correspond à seulement 1% de l'ensemble des tumeurs cutanées chez le chien (Fontaine et *al.*, 2009).

Les lymphomes malins du chien représentent 83% de toutes les hémopathies malignes et 7 à 24% des tumeurs canines (Gavazza et *al.*, 2001 ; Jagielski et *al.*, 2002).

En France, l'incidence annuelle est d'un peu moins de 7 cas pour 100 000 chiens (Pastor et *al.*, 2009) ; ce qui est relativement bas puisque d'autres études estiment que l'incidence est comprise entre 13 et 24 cas pour 100 000 chiens (Teske, 1994). Cette incidence est certainement sous-estimée, car elle serait supérieure à 33 cas pour 100 000 chiens aux Pays-Bas (Teske, 1994).

Une autre étude, menée aux Etats-Unis, entre 1968 et 1978, montre une incidence de 31,6 cas pour 100 000 chiens par an ; ce qui confirme les hypothèses précédemment émises par Teske (1994).

Les lymphomes cutanés du chien sont divisés en deux groupes d'incidence très inégale :

-Les lymphomes cutanés T épithéliotropes composés du mycosis fongoïde majoritairement chez le chien, du syndrome de Sézary et du lymphome pagetoïde (aussi appelé la réticulose pagetoïde). Cet ensemble est majoritaire.

-Les lymphomes cutanés non épithéliotropes du phénotype B ou T, très rares.

Plus précisément, il semble que toutes les dernières études s'accordent à dire que le pourcentage de lymphomes T est beaucoup plus élevé chez le chien (22% selon Ruslander et *al.*, 1997) 32.8% selon Fournel-Fleury et *al.*, 1994 et 37.9% selon Teske et *al.*, 1994). Ces variations peuvent s'expliquer par manque d'harmonisation des méthodes de diagnostic, car la standardisation en matière de marqueurs lymphoïdes est vraiment récente.

2. Influence de la race

2.1. Chez l'Homme

Il s'est avéré que chez l'Homme, les lymphomes sont plus fréquents chez les personnes de couleur blanche que chez les personnes de couleur noire (Muller, 2005).

Entre 1978 et 1995, l'incidence totale est 40 à 70% plus élevée pour les blancs que pour les noirs, avec un ratio blanc/noir de 2 à 3 pour les lymphomes folliculaires et de 1 à 2 pour les autres sous-types (Muller, 2005).

De façon générale aux Etats unis il a été montré que l'incidence des lymphomes cutanés est plus élevée chez les afro-américains et les blancs d'Amérique non hispaniques par comparaison à celle observée chez les blancs hispaniques ou les asiatiques (Bradford et *al.*, 2009).

2.2. Chez le chien

Plusieurs races sont prédisposées au développement de lymphomes. Parmi les races citées, il y a le Scottish Terrier, le Boxer, le Saint Bernard, le Bouvier des Flandres et le Rottweiler, l'Épagneul d'eau Irlandais, l'Airedale Terrier, le Basset Hound, le Bouledogue, le Beagle, le Boxer, le Briard et le Bullmastiff (Keller et *al.*, 1993 ; Teske, 1994 ; Teske et *al.*, 1994). Une étude récente confirme la large représentation du Rottweiler, du Boxer mais également du Cocker Spaniel, du Golden Retriever, du Labrador, du Berger Allemand et du Doberman (Modiano et *al.* 2005).

En France, dans une étude réalisée sur 608 chiens, le Boxer, le Setter et le Cocker Spaniel sont les races majoritaires parmi les chiens atteints de lymphome (Pastor et *al.*, 2009). Par ailleurs, le Golden Retriever semble être une race de plus en plus fréquemment touchée par les lymphomes avec des incidences élevées dans quelques études : 12% pour Starrak et *al.* (1997), 13% pour Boyce et *al.* (2000), 19% pour Modiano et *al.* (2005) et 17% pour Lana et *al.*, (2006), mais ces chiffres sont à interpréter avec précaution du fait de la popularité de cette race.

Le rapport entre la race et l'immuno-phénotype du lymphome a aussi été étudié. Les races ancestrales de type Shi-Tzu et Spitz seraient prédisposées à développer des lymphomes T (Modiano et *al.*, 2005). Le Boxer semble prédisposé aux lymphomes T (Fournel-Fleury et *al.*, 2002 ; Modiano et *al.*, 2005 ; Pastor et *al.* 2009) et notamment au type lymphoblastique de haut grade de malignité TCR $\alpha\beta^+$ et CD4⁺ Le Berger Allemand et le Rottweiler semblent prédisposés aux lymphomes B (Pastor et *al.*, 2009). Dans une autre étude, le Cocker Spaniel et le Doberman semblent également plus sujets à développer des lymphomes B, alors que le Golden Retriever est atteint de façon égale par le lymphome B ou T.

3. Influence de l'âge

3.1. Chez l'Homme

En vieillissant, l'incidence des lymphomes augmente. L'âge constitue un facteur de risque pour le développement des lymphomes et ce sans distinction de sexe ou de catégories ethniques. L'âge médian est de 63 ans chez l'homme et de 65 ans chez la femme (Monnereau *et al.*, 2008).

Certains sous-types histologiques touchent préférentiellement l'enfant ou le jeune adulte comme les lymphomes lymphoblastiques et le lymphome de Burkitt (Zittoun *et al.*, 1998).

3.2. Chez le chien

Les plus anciennes études ont montré que les lymphomes touchaient préférentiellement les chiens jeunes adultes à adultes entre 6,3 et 7,7 ans (Teske, 1994). Cependant, les études plus récentes rapportent une médiane d'âge plus élevée, autour de 8 ans (Pastor *et al.*, 2009 ; Braud, 2003 ; Merlo *et al.*, 2008) à 9 ans avec un pic vers 10 à 11 ans (Modiano *et al.*, 2005) ; ensuite une diminution de l'incidence s'observe chez les chiens plus âgés (Merlo *et al.*, 2008). Encore plus récemment, la médiane d'âge, sur une population de 120 chiens atteints de lymphome, est de 7,15 ans avec une majorité des cas âgés de 4 à 9 ans (Gavazza *et al.*, 2009).

Par ailleurs, il semble y avoir une relation entre le sous-type morphologique et l'âge de l'animal. En effet, la médiane d'âge varie de 6 ans pour les sous-types anaplasiques et pléomorphes mixtes à 12 ans pour le mycosis fongoïde (Braud, 2003). Par ailleurs, dans d'autres études, les lymphomes lymphoblastiques et plasmocytoïdes ont une médiane d'âge assez basse (5,3 et 5,8 ans) (Ponce *et al.* 2004) et 5,3 et 5,2 (Fournel-Fleury *et al.* 2002). Par contre, le mycosis fongoïde affecterait préférentiellement les chiens âgés (avec une médiane d'âge de 10 ans (Fournel-Fleury *et al.*, 2002).

Concernant les lymphomes cutanés de manière globale, il semble que les chiens âgés soient les plus touchés (Fournel-Fleury *et al.*, 2002 ; Ponce *et al.*, 2003).

4. Influence du sexe

4.1. Chez l'Homme

Chez l'Homme, l'incidence des lymphomes aux Etats-Unis est de 23,2 cas pour 100 000 hommes et de 16,3 cas pour 100 000 femmes entre 2001 et 2005 avec un âge moyen de 66 ans (Jemal *et al.*, 2009). En Europe, l'incidence est de 9,6 et 14,9 cas et de 13,1 et 21,6 cas pour 100 000 respectivement pour l'homme et la femme en France (Ferlay *et al.*, 2007).

L'homme est plus touché que la femme avec un sexe ratio de 1,8 (Sébahoun, 2005).

4.2. Chez le chien

Des études ont rapporté une proportion légèrement plus importante de mâles que de femelles (Jagielski *et al.*, 2002 ; Keller *et al.*, 2003 ; Braud, 2003 ; Pastor *et al.*, 2009 ; Gavazza *et al.*, 2009) ; mais d'autres ont observé une proportion équivalente de mâles et de femelles et une absence de prédisposition liée au sexe (Teske, 1994 ; Merlo *et al.*, 2008). Ni l'immuno-phénotype (Pastor, 2002), ni les sous-types morphologiques (Braud, 2003) ne semblent être liés au sexe.

On retiendra un risque plus faible pour les femelles non stérilisées (Priester et MxKay, 1980).

Il convient de souligner que l'incidence des lymphomes cutanés chez le chien est à peu près deux fois supérieure à celle des lymphomes cutanés humains (Baker *et al.*, 2001). La fréquence des lymphomes cutanés primitifs aussi bien canins qu'humains semble augmenter avec l'âge (Vail *et al.*, 2007).

Chez l'Homme, il semble que le sexe mâle soit plus atteint que le sexe femelle contrairement au chien. Par ailleurs, l'âge est un facteur de risque et peut aussi influencer le type de lymphomes.

Les lymphomes cutanés primitifs touchent les chiens jeunes adultes à adultes avec une tendance à des variations selon les sous-types morphologiques. Les races ont leur importance en matière de développement de lymphome que ce soit chez l'Homme ou chez le chien.

Des races apparaissent prédisposées et il existe également des prédispositions selon l'immuno-phénotype T ou B et le sous-type.

Comme il y a une diversité phénotypique des lymphomes, il serait intéressant de faire un aperçu sur les cellules lymphoïdes.

IV. Le système lymphoïde et la lymphopoïèse

Le système lymphoïde est constitué de tissu réparti dans l'organisme de manière diffuse ou réuni en organes anatomiquement définis. Le tissu et les organes lymphoïdes assurent la production, la différenciation et l'évolution des cellules lymphoïdes (Gally, 1995). Il s'agit du lieu principal où s'exerce l'activité de ces cellules. Il joue un rôle principal dans le déroulement des réactions immunitaires de l'organisme. La connaissance du système lymphoïde ainsi que de la lymphopoïèse est primordiale dans l'étude des lymphomes cutanés primitifs.

1. Présentation du système lymphoïde (Dellmann et Eurell, 1998)

Le tissu lymphoïde est composé des organes anatomiquement définis, et du tissu diffus associé à d'autres structures tissulaires de nature différente. On distingue la moelle osseuse hématopoïétique, les organes lymphoïdes primaires et les organes lymphoïdes secondaires (selon leur localisation, leur structure histologique et leur rôle).

- **La moelle osseuse hématopoïétique**

Il s'agit d'un tissu hémato-lympho-poïétique spécialisé, dispersé anatomiquement dans de nombreuses pièces osseuses. Elle assure l'hématopoïèse, autrement dit, elle produit l'ensemble des cellules sanguines dont certaines sont impliquées dans les réactions immunitaires, c'est-à-dire les cellules lymphoïdes, le système des phagocytes mono-nucléés (regroupant l'ensemble des macrophages, cellules mononucléées douées de propriétés phagocytaire lytique et sécrétoire ainsi que leurs précurseurs médullaire lignées monocytaires et sanguin) et les cellules présentatrices d'antigène (CPA sont les cellules dendritiques dépourvues d'activités macrophagique, spécialisées dans la présentation des antigènes aux cellules immuno-compétentes). Chez les mammifères uniquement, elle assure également la différenciation des lymphocytes B, burso-dépendants ou « Bone Marrow » dépendants (la moelle osseuse joue chez les mammifères le rôle d'organe lymphoïde primaire pour les lymphocytes B).

- **Les organes lymphoïdes centraux (primaires) ou lympho-épithéliaux :**

Ce sont les organes d'origine endodermique et de structure lympho-épithéliale. Ils permettent la différenciation des populations lymphocytaires T.

On note le thymus chez les mammifères qui est le lieu de différenciation des lymphocytes T (thymo-dépendants). Les lymphocytes B se différenciant dans la moelle osseuse chez le chien et l'Homme.

- **Les organes et tissus lymphoïdes périphériques (secondaires) ou lympho-réticulaires**

Ce sont les organes ou tissus d'origine mésodermique et de structure lympho-réticulaire. C'est à cet endroit que se déroulent les principales étapes des réactions immunitaires spécifiques. Il s'agit des organes lymphoïdes isolés, anatomiquement définis comme :

- Les ganglions (nœuds) lymphatiques, localisés sur la circulation lymphatique.
- La rate, située sur la circulation sanguine.

Il s'y ajoute les organes ou tissus lymphoïdes associés aux muqueuses : (MALT : Mucosal-Associated-Lymphoid-Tissue) :

- Muqueuse digestive : Amygdale, GALT (« Gut-Associated-Lymphoid-Tissue»). Il s'agit d'un tissu lymphoïde diffus de la muqueuse intestinale et présent aussi sous la forme de follicules clos (groupés en Plaque de Peyer) dans l'intestin.
- Muqueuse respiratoire : BALT («Bronchitic-Associated-Lymphoid-Tissue»). Là aussi il s'agit d'un tissu lymphoïde diffus, situé à la périphérie des voies aérophores extra et intra-pulmonaires.

Pour le système immunitaire cutané (SIC), la peau est la première barrière entre l'organisme et le milieu extérieur. Elle possède les éléments cellulaires caractéristiques d'un tissu immunitaire qui sont des cellules présentatrices d'antigènes, des cellules de Langerhans et une population intra-épidermique de lymphocytes T intra épithéliaux. Les kératinocytes sont des cellules épithéliales épidermiques qui interviennent également par la sécrétion de différentes cytokines capables d'induire et d'amplifier une réponse immunitaire locale. Ainsi la peau constitue une barrière immunitaire bien protégée.

2. La lymphopoïèse :

Comme nous avons vu précédemment, la moelle osseuse hématopoïétique assure la production des précurseurs des lignées lymphocytaires B et T. Elle joue aussi, chez les mammifères, le rôle d'organe lymphoïde primaire pour la différenciation fonctionnelle des lymphocytes B.

La moelle osseuse est un tissu hémato-lympho-poïétique diffus dispersé anatomiquement dans de nombreuses pièces osseuses. Après la naissance et durant toute la vie de l'individu, la fonction principale de la moelle osseuse est l'hématopoïèse.

Les cellules souches lymphoïdes (CFU-L) proviennent de la différenciation précoce des cellules souches pluripotentes (CFU-S). Les lymphocytes précurseurs des cellules B et T appelés lymphoblastes s'individualisent également précocement. Ils sont indiscernables morphologiquement des cellules souches indifférenciées de l'hématopoïèse. En phase de repos inter mitotique, ils présentent l'aspect morphologique de petits lymphocytes. En phase de multiplication, la cellule est de taille comparable à celle d'un grand lymphocyte, elle présente un noyau volumineux, occupant la plus grande partie de la surface cellulaire et à chromatine claire. Le cytoplasme, réduit à une couronne péri nucléaire, est basophile, dépourvu de granulations et pauvre en organites.

Les lymphocytes immatures (lymphocytes pré-B et pré-T) ont la même morphologie que les lymphocytes fonctionnels, mais ils sont dépourvus des récepteurs spécifiques des antigènes et des marqueurs de différenciation propres à chaque lignée.

Les précurseurs des lymphocytes T quittent la moelle et terminent leur différenciation dans le thymus. Chez les mammifères la maturation définitive de la lignée cellulaire B se déroule dans la moelle osseuse.

2.1. Ontogénie des cellules B

Les cellules souches hématopoïétiques sont retrouvées dans le foie fœtal, puis dans la moelle osseuse ; elles sont appelées CFU-S (colony forming units-spleen).

La perte de leur capacité d'auto-renouvellement constitue la première étape de la différenciation des cellules souches. Elles deviennent alors des cellules multipotentes à l'origine de l'ensemble des cellules hématopoïétiques. La spécialisation vers l'une ou l'autre des lignées sanguines se réalise vraisemblablement par la perte progressive d'une potentialité.

Les cellules multipotentes se spécialiseraient donc en perdant d'abord leur capacité à s'engager vers la lignée érythrocytaire puis vers la lignée macrophagique. Chez l'Homme, la population cellulaire CD 34+, CD 10+, Lin- contient les progéniteurs des cellules B, T et NK

(Chatenoud, 2002). Par le biais de mécanisme encore inconnu, les précurseurs lymphoïdes vont se diriger vers la voie des cellules B ou T.

Le processus de différenciation se poursuit et la cellule correspondante est désormais appelée cellule pro-B, elle sera incapable par la suite de se différencier (Gally, 1995).

La progression de la différenciation des cellules B pourra être suivie par l'expression régulée des gènes de développement. Les événements précoces de la différenciation lymphocytaire B et T, depuis la cellule souche médullaire jusqu'au lymphocyte vierge périphérique porte une signature moléculaire : le réarrangement des segments codant pour la partie dite « variable » des gènes du récepteur à l'antigène.

Pour les lymphocytes B, il s'agit d'un réarrangement des gènes codant pour les immunoglobulines et plus particulièrement des segments VJ et VDJ codant pour le domaine impliqué dans la reconnaissance de l'antigène. La fonction de ces remaniements géniques est de générer un répertoire aléatoire de spécificités antigéniques dont certaines seront sélectionnées et amplifiées en réponse à l'antigène. Le réarrangement des gènes du récepteur à l'antigène se produit dans la moelle pour les lymphocytes B (Burrows et *al.*, 1997). Ces remaniements géniques sont associés au phénomène d'exclusion allélique, lequel est absolu pour le lymphocyte B, interdisant à la cellule lymphocytaire d'exprimer une double spécificité antigénique.

Ainsi, chaque lymphocyte vierge émergent dans le sang est clonal au sens où il porte la signature moléculaire d'une seule spécificité antigénique de son récepteur à l'antigène, et d'autre part tous ses descendants porteront la même signature moléculaire (Roitt, 1997). La rencontre avec l'antigène à ces stades précoces du développement lymphocytaire est le résultat d'un réarrangement dont le produit possède une spécificité contre le « soi » et induit la neutralisation de ce lymphocyte « auto-réactif » (Bach, 1993).

Dans tous les cas, il faut retenir que la maturation des lymphocytes B passe par un réarrangement des chaînes lourdes puis des chaînes légères de leur immunoglobuline.

L'un des marqueurs les plus précoces de la lignée B est le CD79a qui est un peptide de transduction codant pour BCR. Le peptide CD19 est également exprimé précocement et continue de l'être sur l'ensemble des cellules B à l'exception des plasmocytes. D'autres marqueurs B viennent compléter les molécules de différenciation, notamment CD10 et CD22 (Burrows et *al.*, 1997). La différenciation des cellules pré-B se termine par l'apparition de la chaîne lourde μ cytoplasmique sans chaîne légère associée (Harris, 2001).

La maturation ayant lieu dans la moelle est maintenant finie, les lymphocytes B utilisent alors la circulation sanguine et colonisent les tissus lymphoïdes périphériques.

Dans les nœuds lymphatiques, les lymphocytes B vont se retrouver dans la zone corticale du ganglion par diapédèse au niveau des veinules post-capillaire.

Ils prennent le nom de lymphocytes du manteau à cause de leur disposition en périphérie du follicule. Après stimulation antigénique, un centre germinatif va apparaître, correspondant au centre du follicule. Les phénotypes sont différents selon qu'il s'agisse des lymphocytes du manteau ou du centre germinatif. Les premiers sont de petits lymphocytes immatures qui n'ont pas été stimulés et qui possèdent des immunoglobulines de surface (Igs M + Igs D), divers antigènes B (CD19, CD 20, CD 22), la molécule CD21 (récepteur pour la fraction C3d et le virus d'Epstein Barr) et l'antigène CD 5, normalement associé aux lymphocytes T.

Puis les lymphocytes vont subir des modifications morphologiques et phénotypiques en répondant à la stimulation antigénique.

En effet, il faut savoir que dans les nœuds lymphatiques et en l'absence de stimulation antigénique, les cellules B matures se trouvent dans le follicule primaire en état de quiescence (Paul, 1993).

La réponse immune B secondaire porte une signature moléculaire double : les mutations somatiques et la commutation iso-typique. Les mutations somatiques sont un processus de mutations aléatoires des régions variables (segments VDJ et VJ) des gènes des immunoglobulines ayant pour effet de modifier la spécificité de l'immunoglobuline pour l'antigène. Dans ce cadre, les clones lymphocytaires B présentant une immunoglobuline affine pour l'antigène sont sélectionnés positivement par l'antigène.

La commutation iso-typique aboutit à la sécrétion d'IgG, IgA ou IgE.

Trois phases sont reconnues dans le développement d'un centre germinatif :

- La première phase est une phase d'expansion oligo-clonale des centroblastes dérivant des lymphocytes B-blastiques commis dans la réponse immune secondaire. Ces centroblastes prolifèrent de façon exponentielle, forment le centre germinatif en remplissant le réseau des CDF (centre folliculaire dendritique) et repoussent en périphérie les lymphocytes IgM+ IgD+ recirculants. Ceux-ci forment le manteau ou couronne folliculaire.
- La deuxième phase correspond à la compartimentation (ou polarisation) du centre germinatif en une zone claire et une zone sombre. La zone sombre contient les centroblastes qui sont des cellules en cycle continu

(l'intervalle de temps séparant deux mitoses est estimé à 6 h). Les centroblastes se différencient en centrocytes ayant perdu leur capacité de prolifération. Les centrocytes sont destinés à mourir par apoptose à moins qu'ils ne soient sauvés par la rencontre avec l'antigène. Les centrocytes sauvés de l'apoptose se différencient soit en plasmoblastes, soit en cellules B mémoires. *In vitro*, la différenciation des cellules B du centre germinatif en plasmocytes ou en lymphocytes B mémoires peut être obtenue en présence d'interleukine 2 et d'interleukine 10 en absence ou en présence de CD40L respectivement (Arpin, 1995). Les plasmoblastes terminent leur différenciation dans la moelle osseuse ou dans la lamina propria de l'intestin. Les lymphocytes B mémoires vont s'accumuler dans la zone marginale du follicule lymphoïde. Une fraction d'entre eux peut entrer une nouvelle fois dans le centre germinatif après une deuxième stimulation antigénique ou re-circuler dans l'organisme.

- La troisième phase correspond à une involution des centres germinatifs avec la persistance de quelques centro-blastes (Feuillard, 2000).

En s'intéressant plus particulièrement aux marqueurs associés aux différents stades de différenciation, on se rend compte que les cellules B pré-centre germinatif apparaissent en IgM+ IgD+, CD10, CD38, Bcl2+, Bcl6. Les cellules B du centre germinatif sont CD10+, CD38+, Bcl6+. Le niveau d'expression du marqueur membranaire CD77 permet de différencier les centro-blastes des centrocytes. Les lymphocytes B mémoires sont CD10, CD27+, CD38, Bcl2+, Bcl6. L'expression d'une immunoglobuline commutée n'est pas constante mais rend certain le caractère post-centre germinatif de la cellule B. Les cellules plasmocytaires n'expriment plus les marqueurs de lignage B, et sont CD45, CD10, CD38+, CD138+ et excrètent une immunoglobuline qui est détectable en intra-cytoplasmique.

Ce phénotype est commun aux plasmocytes IgM pré et post-centre germinatif. Cependant, l'analyse immuno-phénotypique des compartiments lymphocytaires B chez l'Homme suggère que l'absence complète d'expression de l'IgD est associée au stade post-centre germinatif (Feuillard, 2000). Le mécanisme complet de l'ontogénie et la mise en place des marqueurs est repris de manière concise dans la **figure 2**.

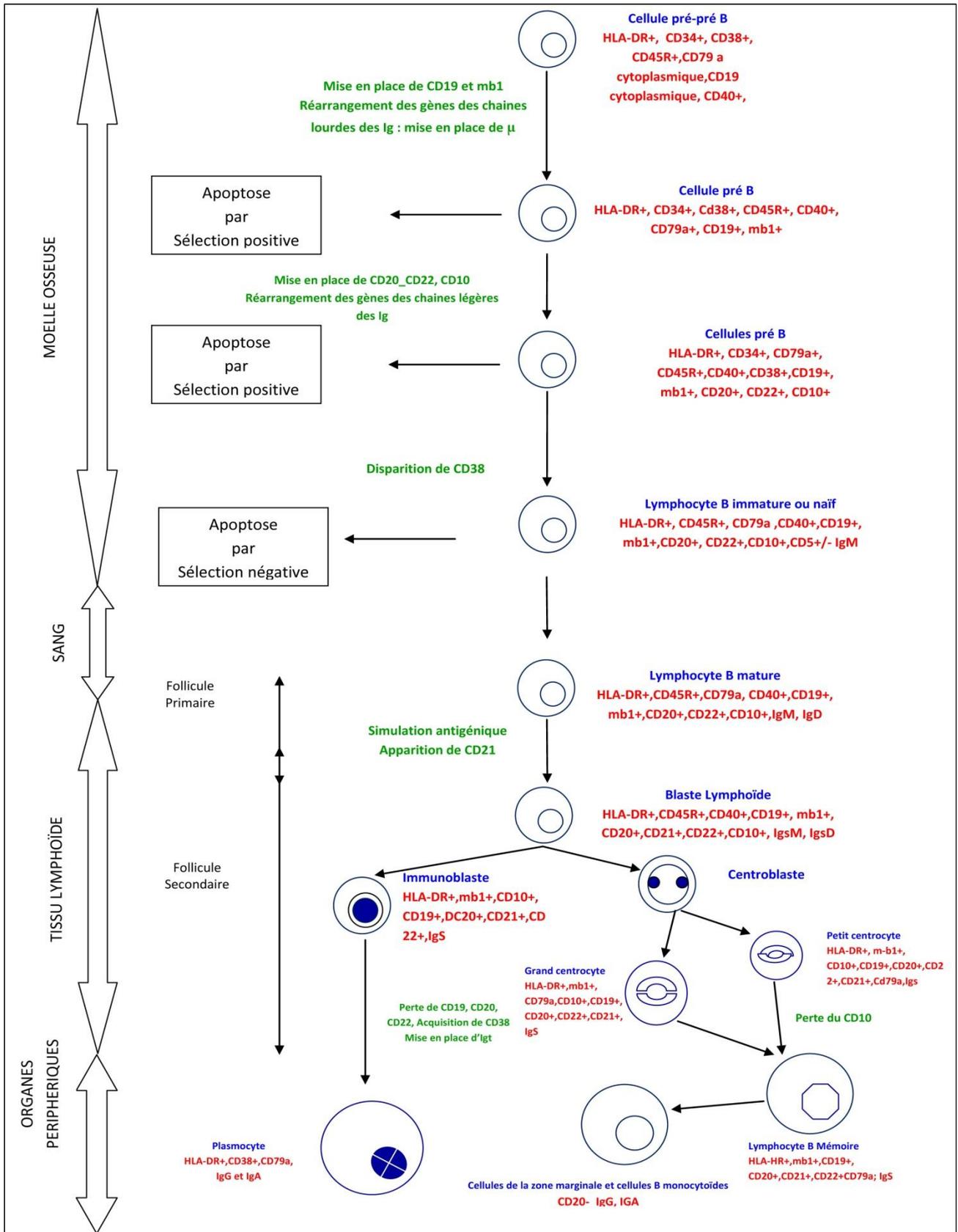


Figure 2 : Ontogénie des lymphocytes B et mise en place des marqueurs (D'Hardvilliers, 2007)

2.2. Ontogénie des lymphocytes T

Tout comme les cellules B, les cellules T sont issues de cellules souches hématopoïétiques évoluant en cellules précurseurs lymphoïdes. Ces précurseurs lymphoïdes T migrent de la moelle osseuse ou du foie fœtal vers le thymus où leur maturation va avoir lieu. Cette maturation se réalise en plusieurs étapes marquées par l'apparition ou la disparition de marqueurs (antigènes de membrane) ainsi qu'un réarrangement des gènes codant pour certaines chaînes des récepteurs T.

Dans la moelle osseuse, les précurseurs lymphoïdes évoluent en cellules pro-T caractérisées par l'expression de CD2, CD7, CD71, CD38, CD44 et HLA-DR. Il y a ensuite trois stades de différenciation (Delsol et *al*, 1993):

- **Stade des prothymocytes ou thymocytes triples négatifs (CD3-, CD4-, CD8-) :**

Les prothymocytes représentent seulement 1-2% de la population thymique normale et résident dans le cortex thymique. Ils n'expriment pas les marqueurs CD4 et CD8, le CD3 non exprimé serait en position intra-cytoplasmique ; il y a disparition du marqueur CD44 et apparition de CD25. En revanche, ils expriment toujours CD2, CD7, CD71 (récepteur pour la transferrine), CD38 (marqueur commun à tous les précurseurs hématopoïétiques) et l'antigène HLA-DR.

- **Stade des thymocytes ordinaires ou thymocytes doubles positifs (CD4+, CD8+) :**

Toujours dans le cortex thymique, ils représentent 85% de la population thymique normale. Il y a perte de CD25 et apparition des marqueurs CD1, CD5, CD4 et CD8. Il y a également migration en surface du marqueur CD3 et réarrangement des gènes codant pour α , d'où l'expression faible d'un TCR (T-Cell Receptor) en surface avec formation d'un complexe CD3/TCR α/β . La sélection positive tue plus de 95% de ces thymocytes par apoptose. La sélection négative a lieu dans le cortex thymique ; l'ensemble des cellules T dont le TCR n'est pas opérationnel sont éliminées. La sélection négative a lieu au niveau de la jonction cortico-médullaire et les cellules dont le récepteur T présente une grande affinité pour les peptides du soi sont éliminées.

- **Stade des thymocytes matures ou thymocytes simples positifs (CD3-, CD4+, CD8- ou CD3-, CD4-, CD8+) :**

Ils sont présents dans la médulla thymique. Ils perdent leurs marqueurs CD1, CD3, CD38 et CD71 ; il y a ensuite une individualisation en lymphocyte auxiliaire (CD4+, CD8-) ou en lymphocyte cytotoxique (CD4-, CD8+). On distingue deux types de lymphocytes T : les lymphocytes α - β et les lymphocytes γ - δ . Les premiers sont

majoritaires dans le thymus et sont à l'origine des lymphomes/leucémies lymphoblastiques exprimant l'antigène TdT (Terminal deoxynucleotidyl Transferase). A côté de cette maturation thymique, il a été démontré, surtout chez l'animal, l'existence d'une voie de maturation extra-thymique des lymphocytes T et semblant impliquer préférentiellement les lymphocytes γ - δ notamment intestinaux et dans une moindre proportion les lymphocytes α - β . Des lymphomes extra-ganglionnaires semblent en grande partie dériver de cette voie (Molina, 2002). Les lymphocytes NK (Natural Killer) sont des lymphocytes qui ne réarrangent pas les gènes du TCR et ne produisent donc pas les chaînes γ - δ et α - β du TCR ; ils ont quand même en partie un précurseur commun intra-thymique avec les lymphocytes T. Les lymphocytes NK ont des récepteurs KIR (Killer Inhibitory Receptor) (Molina, 2002).

Une fois cette maturation réalisée, les lymphocytes T quittent le thymus et gagnent les organes lymphoïdes secondaires (Delsol et *al.*, 1993)

Tout comme les lymphocytes B, les lymphocytes T vont devoir subir une stimulation antigénique qui va leur permettre de modifier leur morphologie. Ils deviendront alors des immuno-blastes selon des étapes qui sont mal connues

Les cellules T matures vont migrer en périphérie puis aller se loger dans les nœuds lymphatiques dans une région appelée zone para-corticale se trouvant entre le cortex externe des follicules et les cordons de la médullaire. Cette zone est composée, d'une part, d'une population de lymphocytes T CD4+ associée à de grandes cellules immunoblastiques peu nombreuses et d'autre part, de cellules dendritiques dérivées des lignées monocytaires (Chatenoud, 2002).

Lorsque la stimulation antigénique a lieu, le cortex profond s'hyperplasia suite à une accumulation de lymphocytes T provenant du sang. Les lymphocytes ayant reconnu l'antigène sont stimulés et provoquent la prolifération de blastes lymphoïdes (lymphoblastes). Au cours de ces étapes, de nombreuses cytokines interviennent, en particulier l'IL2, indispensables à la prolifération des blastes lymphoïdes T. A partir du 6ème jour suivant la stimulation, ces blastes redeviennent de petits lymphocytes qui passent dans la circulation lymphatique puis sanguine (Roitt, 1997).

Les lymphocytes T matures trouvés dans le sang et les organes lymphoïdes secondaires expriment les molécules CD2, CD3 et CD7. En revanche, il existe différentes sous populations dotées de fonctions différentes et exprimant des marqueurs de surface distincts.

Ainsi, on distingue les lymphocytes T CD8+, T CD4+ Th1 et T CD4+ Th2 (Chatlenoud, 2002).

La plupart des lymphocytes présentant la protéine CD8 ont une activité cytotoxique envers les cellules du soi porteuses de molécules étrangères à leur surface ou infectées par un virus. Le signal activateur est délivré par le contact entre le TCR et le complexe CMH/peptide augmentant l'affinité et l'expression de molécules d'adhérence. La cellule cytotoxique libère alors des substances qui perforent ou désorganisent la membrane de la cellule cible.

Les lymphocytes T CD4+ exercent généralement une fonction dite auxiliaire en favorisant la prolifération, la maturation et les fonctions immunologiques d'autres types cellulaires. Les lymphokines qu'ils secrètent jouent un rôle dans le contrôle des lymphocytes B et des lymphocytes cytotoxiques. Lors de stimulation antigéniques répétées, plusieurs populations lymphocytaires T CD4+ s'individualisent selon le profil des cytokines qu'ils secrètent (Roitt, 1997) :

-les lymphocytes T CD4+ précurseurs, Thp et Tho sécrétant respectivement l'IL2 et diverses autres cytokines (IL2, IL4, IL5, IFN γ)

-les lymphocytes T CD4+ Th1 sont produits suite à une stimulation par une faible quantité d'antigènes et lorsque ceux-ci sont présentés par des cellules dendritiques ou sont d'origine parasitaire. Leur rôle est primordial dans la réponse immunitaire face aux infections bactériennes intracellulaires. Ils sécrètent principalement l'IL2, l'IFN γ et le TNF.

-les lymphocytes T CD4+ Th2 sont produits suite à une stimulation par une forte quantité d'antigènes. Ce sont les cellules auxiliaires au sens strict. Ils activent les lymphocytes B et permettent leur différenciation en plasmocytes. Les cytokines qu'ils produisent sont l'IL4, l'IL6, l'IL13, l'IL15 et l'IL10.

L'activation des cellules T naïves en réponse à l'antigène génère également une mémoire immunitaire permettant une réponse accélérée lors d'une rencontre ultérieure avec le même antigène. Ces cellules mémoires, à longue durée de vie, bien que différentes des cellules T naïves, sont des cellules quiescentes qui nécessitent aussi une activation par les CPA (cellules présentatrices d'antigènes) ainsi qu'une co-stimulation pour pouvoir donner des cellules T effectrices (Roitt, 1997). La **figure 3** ci-dessous présente l'ontogénie des lymphocytes T chez l'Homme servant de modèle pour le chien.

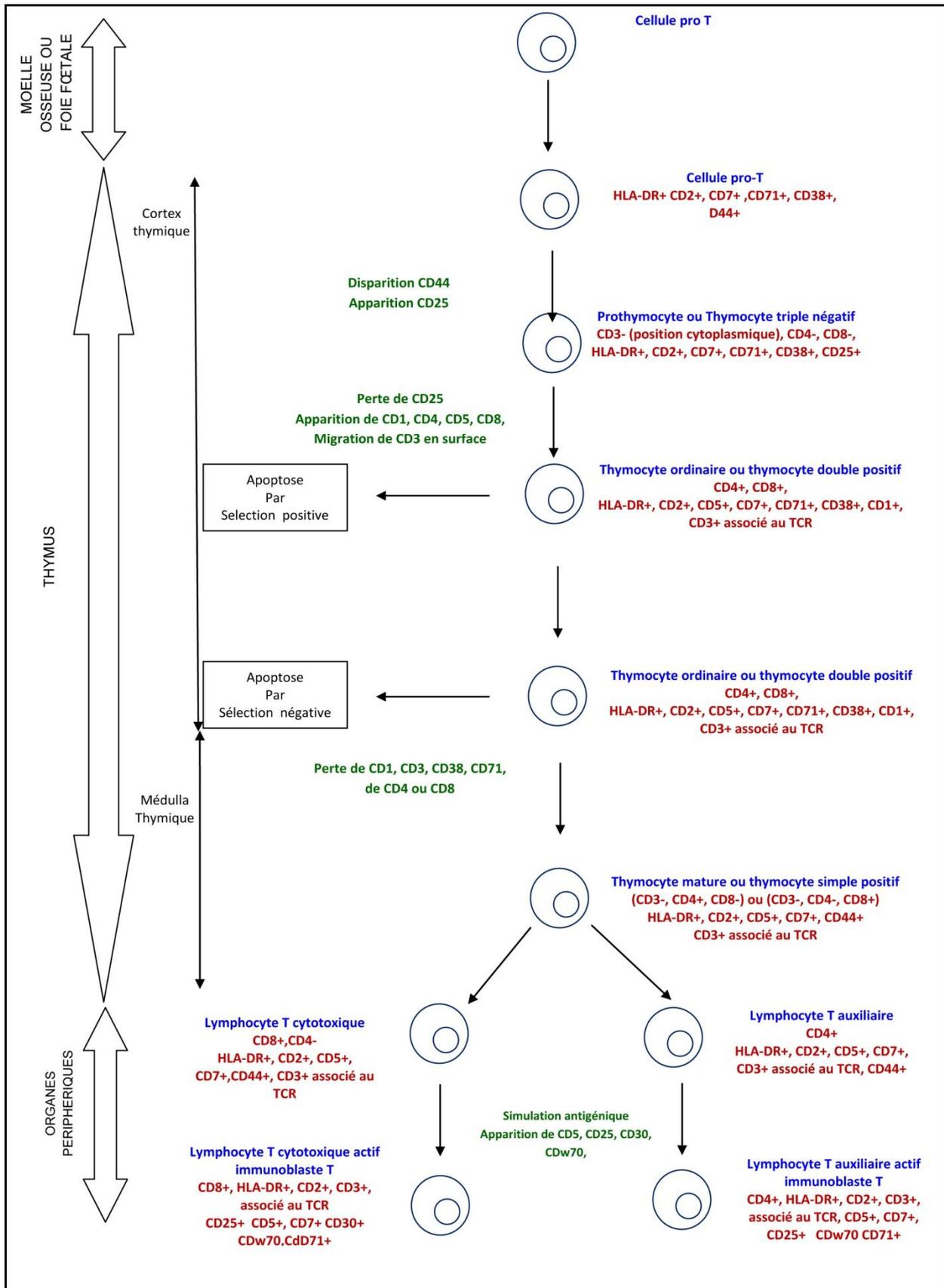


Figure 3 : Ontogénie des lymphocytes T et mise en place des marqueurs (D’Hardvilliers, 2007)

3. Organisation normale de la réponse immunitaire

Les lymphocytes tiennent une place importante dans l'immunité adaptative. En effet, ils permettent d'établir une protection durable vis-à-vis d'une maladie suite à la reconnaissance spécifique d'antigènes grâce aux récepteurs de surface : le BCR pour les lymphocytes B et le TCR pour les lymphocytes T (Roitt, 1997).

L'immunité adaptative s'intègre dans un schéma global correspondant à la réponse immunitaire spécifique, extrêmement complexe, reposant sur les interactions entre trois catégories cellulaires au sein des nœuds lymphatiques (Fournel-Fleury, 1994) :

- les lymphocytes B responsables de l'immunité humorale qui produisent les anticorps,
- les lymphocytes T responsables de l'immunité cellulaire et desquels on distingue des cellules régulatrices de la réponse humorale notamment les lymphocytes auxiliaires et suppresseurs et des cellules effectrices comme les lymphocytes cytotoxiques,
- les cellules non lymphoïdes dites « accessoires » qui correspondent soit à des cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques folliculaires et cellules inter-digitées,) soit à des cellules effectrices douées d'une capacité de phagocytose comme les histiocytes macrophages qui auront pour rôle de nettoyer les débris cellulaires.

La réponse immunitaire spécifique se réalise dans les nœuds lymphatiques. Avant d'être fonctionnels, les lymphocytes subissent un ensemble de transformations appelé maturation qui permettra, à partir de cellules souches localisées dans la moelle hématopoïétique (expliqué précédemment), d'obtenir des cellules différenciées effectrices. La **figure 4** récapitule les différentes différenciations lymphocytaires à partir des cellules souches hématopoïétiques.

Cette maturation se traduit par une modification progressive des molécules membranaires et cytoplasmiques des lymphocytes. Selon le stade de différenciation, ces sous-populations lymphoïdes présentent à la fois une hétérogénéité fonctionnelle et une expression différente de leurs molécules et/ou récepteurs de surface pouvant faire office de marqueur cellulaire. Les principales caractéristiques des deux populations de cellules lymphoïdes sont récapitulées dans le **tableau I**.

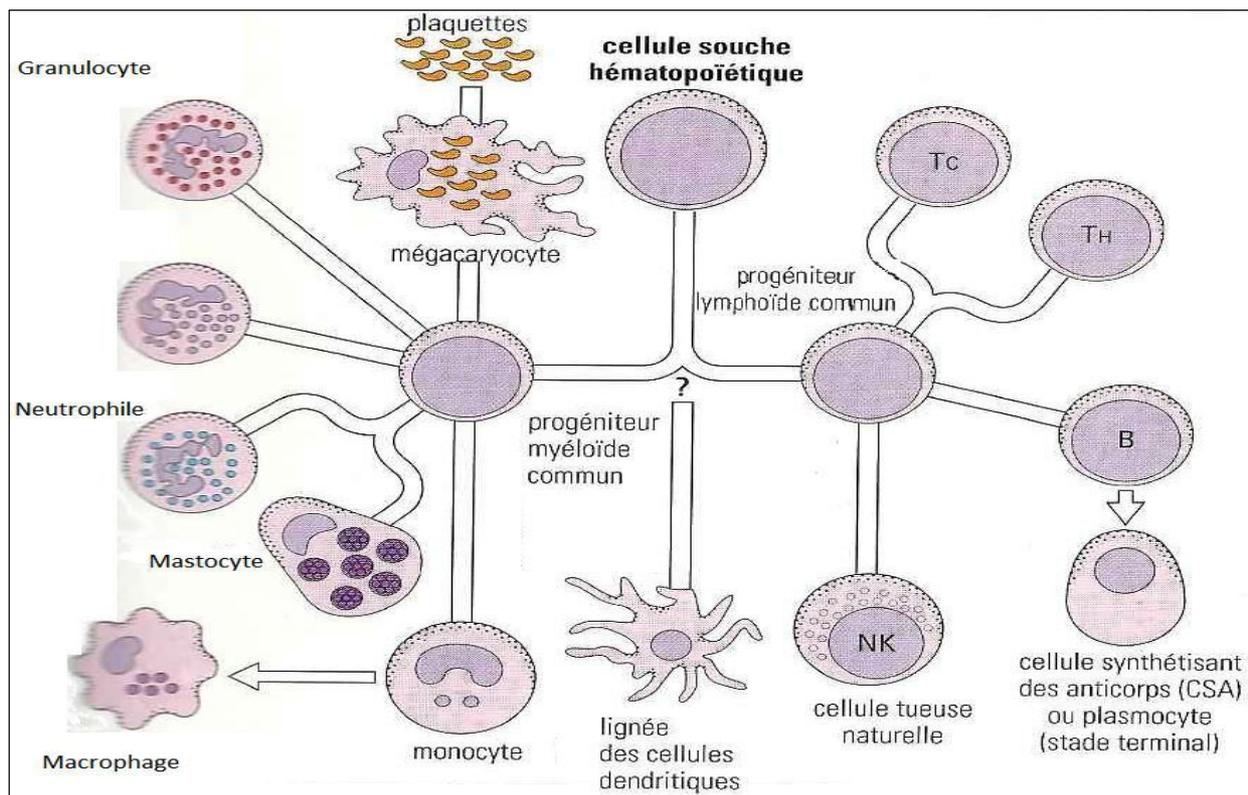


Figure 4 : Différenciation lymphocytaire (Roitt, 1997)

Tableau I : Propriétés des lymphocytes B et T (Tizard, 2009).

Propriétés	Lymphocytes T	Lymphocytes B
Lieu de production	Moelle osseuse	Moelle osseuse
Lieu de maturation	Thymus	Moelle osseuse, bourse de Fabricius et Nœuds lymphatiques
Localisation	Sang, tissus lymphoïdes secondaires	Tissus lymphoïdes secondaires
Récepteur à antigène	TCR associé avec CD3, CD4 et CD8	BCR et immunoglobuline
Cellules différenciées	Cellules T effectrices ou mémoires	Plasmocytes, cellules mémoires
Substance sécrétée	Cytokines	immunoglobulines

Grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux, il est possible de reconnaître et de différencier ces molécules de surface. Les anticorps reconnaissant les mêmes marqueurs sont regroupés en classe de différenciation (CD). Les CD permettent de caractériser une cellule avec précision, il s'agit de l'immunophénotypage (Chabanne, 2006). Initialement défini pour caractériser des anticorps de même spécificité (par exemple l'anticorps appelé CD4), le terme CD est de plus en plus utilisé pour désigner l'antigène reconnu par ces anticorps (par exemple CD4 correspond au marqueur cellulaire reconnu par l'anticorps CD4 (Roitt, 1997)). Certains de ces marqueurs sont spécifiques d'une population donnée de la différenciation cellulaire, d'autres apparaissent seulement sur des populations activées ou prolifératives. Néanmoins, chaque sous-population de lymphocytes exprime un profil global unique de marqueurs de surface. Dans le cadre des proliférations tumorales lymphoïdes, l'utilisation de l'immunophénotypage est précieuse, car la population tumorale exprime en règle générale les mêmes marqueurs que l'équivalent cellulaire normal auquel elle correspond (Chabanne, 2006).

V. La lymphomagenèse

Les lymphomes canins constituent un groupe hétérogène de tumeurs dont la genèse s'illustre par la théorie monoclonale du cancer. En effet, d'après le modèle humain, chaque cellule jalonnant la transformation des lymphocytes T et B peut donner naissance à un lymphome gardant, dans la plupart des cas, les attributs morphologiques et immunophénotypiques de la cellule normale dont il est issu (Delsol *et al.*, 1993). Le lymphome peut donc être constitué d'un seul type de cellule ou plusieurs types de cellules correspondants à des stades d'évolution successifs (Fournel-Fleury, 1997).

L'importance de la connaissance des différentes étapes de l'histogenèse des lymphocytes normaux et tumoraux est donc indispensable au diagnostic cellulaire des lymphomes.

La transformation lymphomateuse intervient lorsqu'au cours de la pyramide de différenciation des cellules lymphoïdes se produit une erreur plus ou moins complète aboutissant à la formation d'une population cellulaire néoplasique (Jaffe, 2001). Ce qui peut être associé à l'augmentation de la durée de vie cellulaire de la population anormale. En fonction du caractère plus ou moins complet du blocage, le lymphome est constitué d'une seule catégorie de cellules ou d'une association variable de cellules à plusieurs stades successifs. Le lymphome qui dérive de cette prolifération conservera la plupart des caractéristiques de la cellule dont il est issu ; cela comprend les marqueurs présents à sa surface ainsi que sa morphologie.

Ainsi, il a été défini deux grands types de lymphomes, selon leur phénotype B ou T. Puis, suivant le stade précis du blocage de la différenciation lymphoïde B ou T auquel ils correspondent, ils peuvent être classés en sous-catégories appelées sous-types. Pour comprendre mieux la classification des lymphomes, il convient donc de connaître l'ensemble de la pyramide de différenciation.

1. Lymphomagenèse des lymphomes B

On peut donc distinguer des lymphomes B périphériques dérivant de cellules différentes (Delsol et *al.*, 1993 ; Harris, 2001) :

-De cellules B « vierges » ou de lymphocytes mémoires : leucémies lymphoïdes chroniques, lymphomes à différenciation intermédiaire, lymphomes centro-cytiques et lymphomes du manteau.

-De cellules centro-folliculaires : les lymphomes folliculaires, une grande majorité des lymphomes à grandes cellules B comme les lymphomes lympho-plasmocytaires ou immunocytomes, le lymphome de Burkitt.

-De cellules de la zone marginale : les lymphomes de la zone marginale du type MALT ou splénique et une partie des lymphomes diffus à grandes cellules B.

Le schéma suivant (**figure 5**) élaboré à partir du modèle humain est complètement adapté à celui du chien.

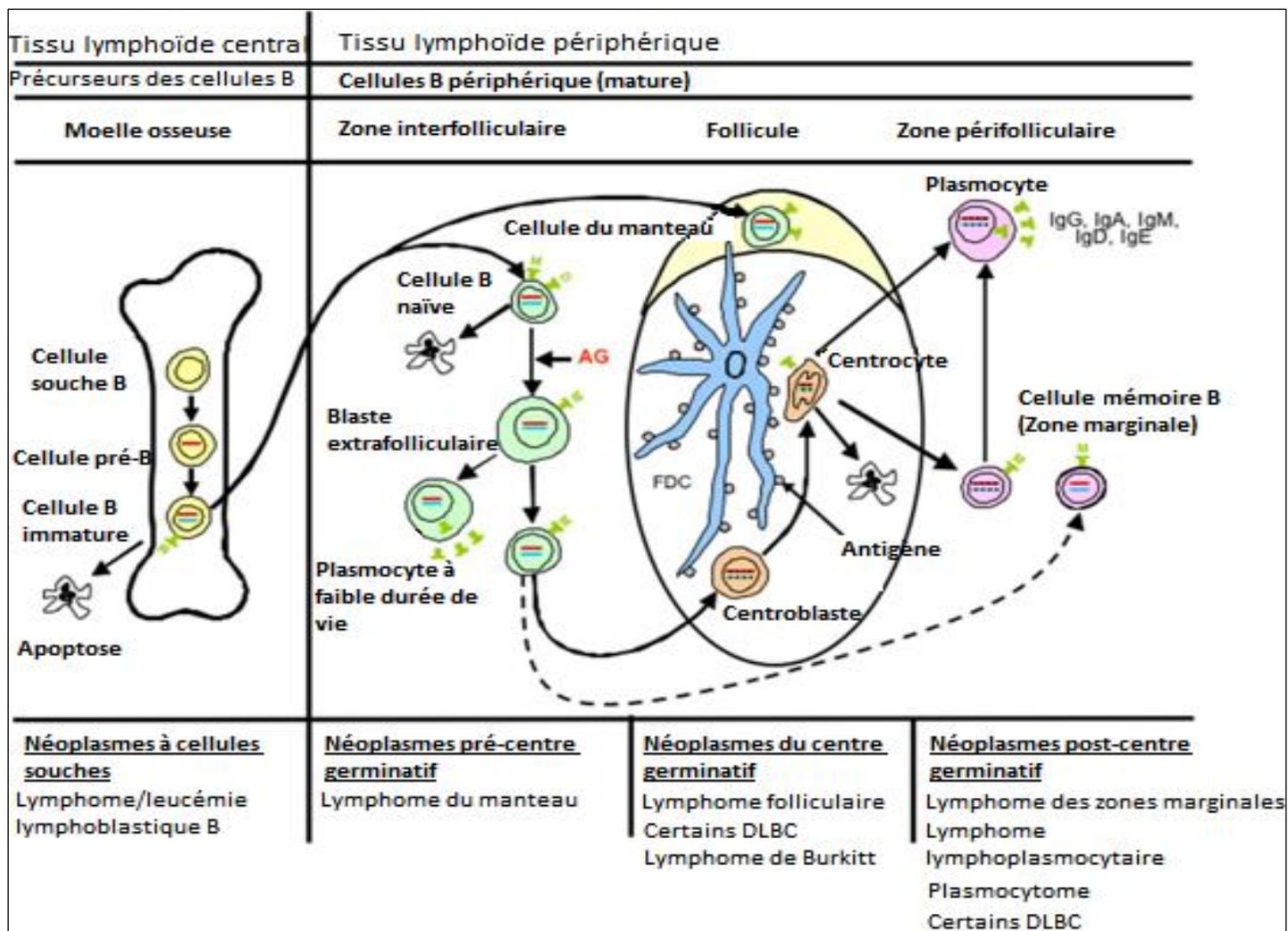


Figure 5 : Représentation schématique de la différenciation lymphocytaire B et des principaux désordres lymphoprolifératifs correspondants (Jaffe, 2001).

2. Lymphomagenèse des lymphocytes T

Selon Jaffe (2001) les lymphomes T et NK peuvent dériver soit

- des cellules immatures en donnant lieu à des lymphomes et leucémies lymphoblastiques,
- des cellules T matures en donnant des lymphomes et leucémies T et NK périphériques.

Dans la **figure 6**, il sera récapitulé les origines des désordres lymphoprolifératifs.

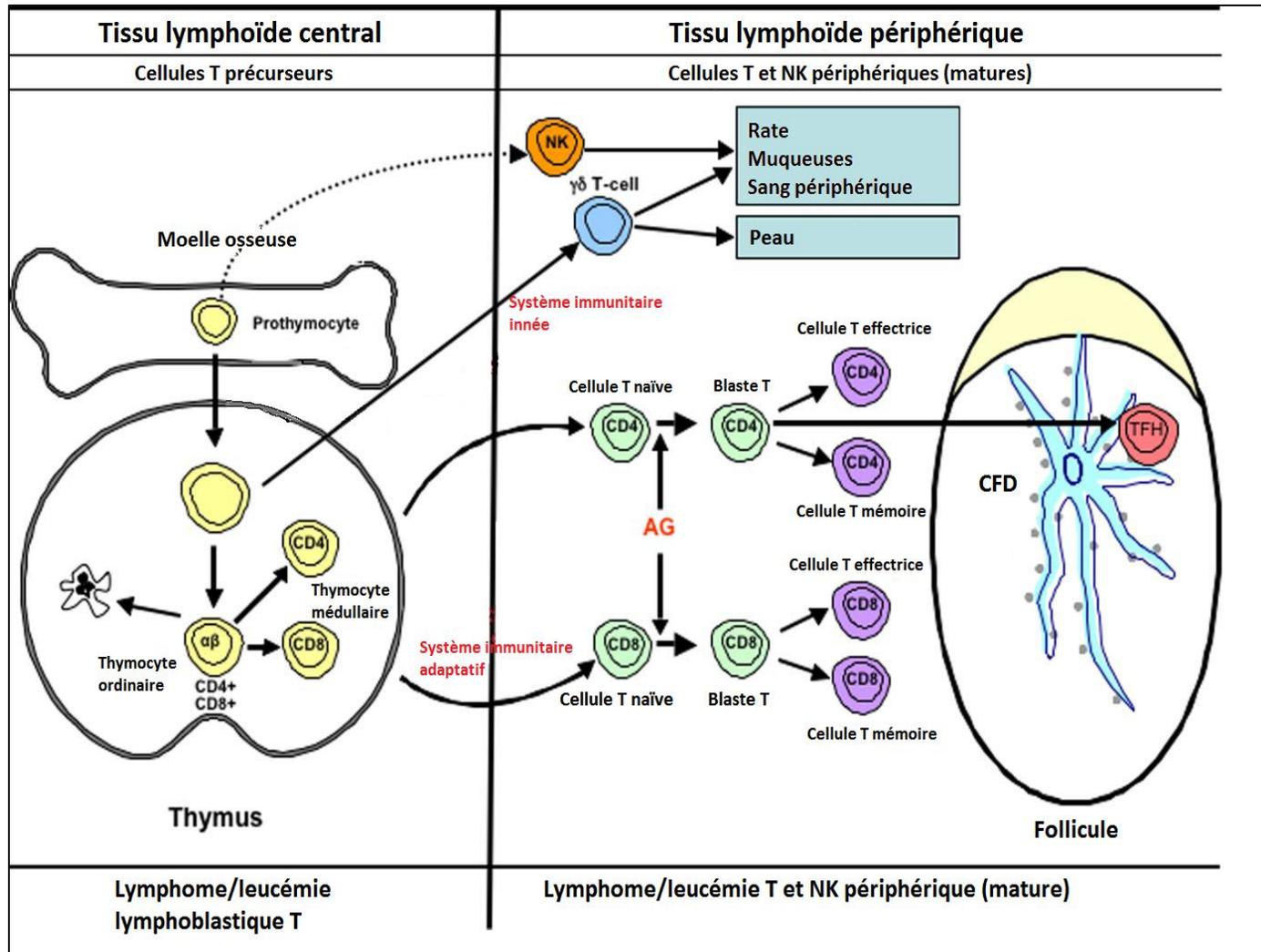


Figure 6 : Représentation schématique de la différenciation lymphocytaire T et des principaux désordres lymphoprolifératifs correspondants (Jaffe, 2001).

La compréhension du fonctionnement de la réponse immune et de ses rapports avec la micro-anatomie des organes lymphoïdes secondaires est la condition *sine qua non* pour permettre l'étude et la classification des lymphomes. Les étapes de la différenciation sont bien connues chez l'homme ; ce qui fait office de modèle pour l'espèce canine.

VI. Etiologie des lymphomes cutanés

L'identification des facteurs étiologiques des lymphomes cutanés se révèle être d'une grande importance. En effet, dans un premier temps, elle permet de faciliter la prévention de l'apparition de la maladie et la diminution de l'incidence à l'échelle de la population. Par ailleurs, cela permet de mieux comprendre la pathogénie et d'expliquer l'évolution de l'incidence (Morton et *al.*, 2006).

L'étude de l'étiologie des lymphomes cutanés est particulièrement complexe puisque ces lymphomes dépendent de nombreux agents et facteurs qui sont plus ou moins liés entre eux et interagissent les uns avec les autres ou agissant différemment selon le sous type du lymphome et le groupe ethnique auquel appartient le patient.

Actuellement, on considère que le facteur de risque le plus important correspond à un état d'immunodéficience sévère ; mais l'étiologie exacte de la plupart des lymphomes demeure inconnue (Jaffe, 2001). Les facteurs pouvant intervenir comprennent de nombreuses maladies, un terrain génétique, des causes infectieuses, des facteurs liés au métier ou des facteurs environnementaux. Selon la littérature scientifique, des associations entre ces facteurs et les lymphomes vont de modérées à faibles, voire très faibles ou non démontrées (Morton et *al.*, 2006).

C'est également dans ce domaine que le chien peut jouer un rôle considérable pour l'Homme en servant de sentinelle épidémiologique. En effet, le chien réunit certaines caractéristiques qui font de lui un bon modèle d'étude (Backer, 2001) :

- il partage le même milieu de vie que l'homme,
- il répond de la même façon que l'homme à de nombreux composés toxiques,
- leur durée de vie plus courte permet une apparition plus précoce des maladies,
- il n'est pas soumis à certains facteurs de risque liés au mode de vie
- il développe comme l'Homme des lymphomes

-le chien est l'espèce animale chez qui la classification des lymphomes est la plus aboutie et se rapproche le plus de l'Homme.

Le chien pourrait donc servir de sentinelle épidémiologique en matière de lymphome cutané. C'est pourquoi les données concernant l'étiologie des lymphomes cutanés chez le chien peuvent s'avérer intéressantes pour les études chez l'Homme.

A. Les facteurs personnels

1. L'alimentation

1.1. Chez l'Homme

Le régime alimentaire est reconnu comme un facteur influençant la fréquence d'apparition des lymphomes cutanés. En effet, il peut constituer soit un facteur de risque ou soit au contraire présenter un effet protecteur, cela dépendant bien évidemment sur de l'aliment considéré. Cependant, les études portant sur la relation entre un aliment et le risque de lymphomes sont peu nombreuses et parfois contradictoires.

D'une manière générale, les lymphomes sont beaucoup plus fréquents dans les pays développés, où l'alimentation diffère fortement de celle des pays en développement. En effet, dans les pays occidentaux, l'alimentation est plus riche et apporte en grande quantité de graisses et calories. Ainsi, au sein même des pays développés, une étude a mis en évidence une relation significative entre le taux de mortalité par lymphomes et la consommation de protéines animales, risque d'autant plus élevé qu'il s'agit de protéines d'origine bovine (Davis, 1992). Inversement, dans les pays en développement, la mortalité liée aux lymphomes est inférieure, alors que l'alimentation est généralement pauvre en viande.

Par ailleurs le risque de développer un lymphome est augmenté avec la consommation régulière de produits laitiers (Chang et *al.*, 2005 ; Talami et *al.*,2006), de viande rouge (Chang et *al.*, 2005 ; Talami et *al.*,2006), de pâtes (Talami et *al.*,2006), de riz (Talami et *al.*,2006)). Cependant, devant le grand nombre d'études, ayant parfois des conclusions inverses, il est difficile, à l'heure actuelle, de tirer une conclusion avec certitude.

Les travaux de Chang et *al.*, (2005)analysant la relation entre le régime alimentaire et les sous types de lymphomes, montrent que les produits laitiers sont plus fréquemment associés aux lymphomes diffus B à grandes cellules et aux leucémies lymphocytiques chroniques. De même, une relation semble exister entre la consommation de viande, en particulier la viande rouge et le lymphome diffus à grandes cellules B et les lymphomes folliculaires (Chang et *al.*, 2005).

Pour les fruits et légumes, la grande majorité des études semblent convenir d'une diminution du risque chez les personnes ayant une alimentation riche en fruits et en légumes (Kelemen et *al.*, 2006)

Il semble que l'alimentation n'intervienne que modérément et de manière assez complexe suivant le développement de lymphomes.

1.2. Chez le chien

Aucune donnée sur le lien entre l'alimentation et le développement de lymphomes cutanés n'a été publiée chez le chien.

2. L'obésité

2.1. Chez l'Homme

Des études ont établi le lien entre l'obésité et le risque de développer un lymphome. L'obésité semble être un facteur de risque.

Les sous-types de lymphomes qui voient leur fréquence augmenter le plus sont les lymphomes diffus B à grandes cellules, les lymphomes folliculaires et les leucémies lymphocytaires chroniques (Morton et *al.*, 2006).

L'étude de Pan et *al.*, (2005) a montré qu'une alimentation énergétiquement riche augmente le risque de l'ensemble des sous types de lymphomes à l'exception des lymphomes diffus B à grandes cellules.

L'obésité participe au maintien d'un état inflammatoire chronique, de faible intensité, associé à une production plus élevée de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL6, l'IL1b, le TNF et la leptine. Ces cytokines peuvent modifier la réponse des cellules B et T, permettre la prolifération des cellules B et augmenter leur survie ; ce qui favorise la lymphomagénèse (Skibola, 2007).

2.2. Chez le chien

Nous ne disposons pas encore de données sur le rapport obésité incidence de lymphomes cutanés.

3. La consommation d'alcool et de tabac

3.1. Chez l'Homme

Une étude prospective de 2007 a été publiée portant sur 473 000 patients. Il en résulte une diminution du risque de présenter un lymphome lors l'absorption d'alcool. L'effet protecteur de l'alcool est dose-dépendant jusqu'à une limite de 14 verres par semaine et s'atténue ensuite

(Lim et *al.*, 2007). Certaines études n'ont pu établir de lien entre le développement de lymphome et le tabagisme ; tandis que d'autres affirment que le tabagisme est un facteur aggravant à l'apparition de lymphomes (Schroeder et *al.*, 2002 ; Willett et *al.*, 2004). Pour les fumeurs réguliers, le risque de certains lymphomes (folliculaires, B de haut grade et certains lymphomes T) est augmenté (Morton et *al.*, 2005).

Le tabac pourrait intervenir dans la lymphomagenèse par les effets directs d'agents carcinogènes induisant une translocation chromosomique ou un état immunosuppresseur. Cependant, cette dernière hypothèse pourrait ne pas être valable pour le lymphome folliculaire, car c'est le sous-type de lymphome le moins rencontré dans les cas d'immunodéficience (Morton et *al.*, 2005). Cependant, certains éléments doivent être pris en considération notamment les fréquentes translocations du gène bcl-2 observées dans les lymphomes B, une dérégulation de l'apoptose et de la prolifération cellulaire récemment observés chez des fumeurs (Talami et *al.*, 2005).

3.2. Chez le chien

Aucune étude n'a été publiée sur l'influence du tabagisme passif des chiens et le développement des lymphomes cutanés. Cependant, chez le chat, le tabagisme passif augmente de 2,4 fois le risque relatif de développer un lymphome malin (Bertone et *al.*, 2002).

4. La consommation de drogue

4.1. Chez l'Homme

Peu de données sont disponibles concernant la relation entre les drogues et le risque de lymphomes cutanés.

Aucune étude n'a été publiée concernant les adultes. Cependant, il semblerait que la consommation de drogue parentale soit un facteur aggravant pour le cancer chez l'enfant. Ainsi, la consommation de marijuana par l'un des parents augmente le risque de leucémie lymphoblastique sévère chez l'enfant, risque d'autant plus élevé lorsque les deux parents sont consommateurs (Lightfoot et *al.*, 2005 ; Wen et *al.*, 2000).

4.2. Chez le chien

Il n'existe aucune donnée sur le lien entre la consommation de drogue chez les propriétaires d'un chien et l'apparition de lymphome cutané chez ce chien.

Le risque d'apparition de lymphomes cutanés chez l'homme semble être influencé par le mode de vie.

L'obésité, l'alcool, le tabac, la consommation de drogue et l'alimentation paraissent impliqués dans l'incidence des lymphomes.

Chez le chien, il y a très peu de données pour établir le moindre lien avec l'apparition des lymphomes cutanés.

B. Les données génétiques et l'hérédité : facteur génétique

Le caryotype du chien dénombre 78 chromosomes ; tandis que celui de l'Homme en compte 46 ; de ce fait, il semble évident que l'étude du facteur génétique est moins aisé chez le chien. La prédisposition raciale pour certains immuno-phénotypes chez l'Homme laisse à penser qu'un facteur génétique peut intervenir dans l'étiologie des lymphomes (Pastor *et al.*, 2009 ; Modiano *et al.*, 2005).

1. Chez l'Homme

Les patients porteurs de déficits immunitaires à composante génétique sont susceptibles de développer des cancers au cours de leur vie, en particulier lymphomes B.

Par ailleurs, il semble que les cas de lymphomes au sein d'une même famille, soient plus susceptibles d'avoir une étiologie environnementale commune que génétique.

Néanmoins des modifications génétiques à l'origine de certains lymphomes sont reconnues. La majorité de ces modifications consistent en la translocation d'un proto-oncogène qui se couple à un gène d'immunoglobuline qu'il active. Certaines aberrations chromosomiques sont aussi incriminées.

Cependant, les données disponibles ne permettent pas d'incriminer directement les facteurs génétiques chez l'Homme dans le développement de lymphomes

2. Chez le chien

Une prédisposition de plusieurs races à développer des lymphomes cutanés, a été rapportée dans de nombreuses études (Keller *et al.*, 1993 ; Teske, 1994 ; Teske *et al.*, 1994 ; Modiano *et al.* 2005).

Une observation d'un mâle Scottish ayant développé un lymphome et qui a sailli une femelle Scottish sans lien de parenté avec le mâle a également développé un lymphome. Ces observations de groupes familiaux ou « clusters » familiaux permettent seulement de constater une possible influence des facteurs génétiques, mais aussi environnementaux,

infectieux ou des combinaisons de ces facteurs sur l'étiologie des lymphomes (Teske et *al.*, 1994).

Des aberrations chromosomiques ont été liées aux lymphomes du chien (Thomas et *al.*, 2003) démontrant 25 aberrations chromosomiques (surtout des gains chromosomiques) sur des lymphomes multicentriques concernant principalement les chromosomes 13, 31 (gain génomique), 14 et 11 (perte génomique).

Des anomalies génétiques récurrentes ont été notées au sein des lymphomes de Golden Retrievers (une délétion sur le chromosome 14 de la région 14q14-q22). Elle a été observée chez 100% des Golden Retrievers atteints de lymphome B diffus et 13% des autres races présentant ce type de lymphome.

Le gène *p53*, suppresseur de tumeur, joue un rôle prépondérant dans le contrôle de la croissance cellulaire et le maintien de l'intégrité de l'ADN. Sa mutation a été identifiée dans de nombreuses tumeurs humaines. Chez les chiens atteints de lymphome, la mutation du gène *p53* a été identifiée (Veldhoen et *al.*, 1998 ; Sokolowska et *al.*, 2005 ; Sueiro et *al.*, 2004). Le pourcentage de cellules lymphomateuses positives au marquage de la protéine p53 est plus important parmi les lymphomes T que parmi les B (Sokolowska et *al.*, 2005 ; Sueiro et *al.*, 2004) et la surexpression du *p53* est plus fréquente parmi les lymphomes de haut grade (Sueiro et *al.*, 2004) ; alors qu'il n'y a pas de différence selon Sokolowska et *al.*, (2005). D'autre part, la surexpression du *p53* par certaines races comme le Boxer et le Rottweiler plaiderait en faveur de la composante génétique de la lymphomagenèse (Sueiro et *al.*, 2004). Cependant, l'expression du *p53* est généralement faible et le peu de cas ne permet pas de mettre en évidence un intérêt pronostique.

Les prédispositions raciales chez le chien peuvent laisser penser à l'existence de facteurs génétiques dans la genèse des lymphomes malins canins (Teske, 1994). Cette hypothèse est renforcée par la répartition des sous-types de lymphomes qui est différente selon les races de chien (Pasto et *al.*, 2009). Cela peut être dû à la sélection raciale qui est réalisée dans l'espèce canine, visant à fixer certains caractères morphologiques. Ceci a pour effet d'augmenter l'homogénéité allélique pouvant modifier la pénétrance de facteurs génétiques dans la population et fixant ainsi certains gènes comme facteurs de risque (Modiano et *al.*, 2005).

Une étiologie génétique des lymphomes cutanés est donc possible à travers la mise en évidence de toutes ces études, mais reste encore difficile à prouver.

L'influence de facteurs génétiques sur le développement de lymphome a été démontrée chez l'Homme, mais des zones d'ombres persistent dans la compréhension des mécanismes intervenants.

Chez le chien, l'influence de facteurs génétiques est fortement suspectée, mais hormis des prédispositions raciales indéniables aucune étude de pédigrée n'a été menée pour la confirmer.

C. Les facteurs environnementaux

1. Les produits chimiques et pesticides

1.1 Chez l'Homme

La relation entre les pesticides et le risque de lymphomes a fait l'objet d'un grand nombre d'études. Les résultats sont souvent contradictoires et il n'y a toujours pas de consensus à ce propos. Il faut savoir que les enquêtes cohortes sont beaucoup plus pertinentes. Tout d'abord, de nombreuses études se sont penchées sur le risque de lymphome chez les fermiers qui emploient des pesticides de manière intense. Une première analyse portant sur 16 études n'a pas mis en évidence de lien entre le métier et l'apparition de lymphomes (Blair et *al.*, 1992). Par contre, deux autres études montrent une association significative faible pour Khuder et *al.*, (1998) et exacerbée pour Acquavella et *al.*, (1998). Parmi les agents utilisés dans la gamme de produits phytosanitaires en agriculture, le premier, qui fut suspecté de favoriser l'apparition de lymphomes, était l'acide 2,4 dichlorophénoxyacétique, mais les études réalisées sur le sujet n'ont pas eu de résultats probants. Depuis, Garabrant et *al.*, (2002) ont conclu que les études épidémiologiques n'apportent que peu de preuves d'une association entre cet herbicide et le risque de développer un lymphome. Concernant les autres pesticides, les données sont moins nombreuses ; toutefois, l'emploi de triazine, d'herbicides, d'insecticides organophosphorés, de fongicides semble associé à un risque augmenté de lymphome (Palackdharry, 1994). Une méta-analyse, portant sur 13 études publiées entre 1990 et 2005, a montré une relation entre l'emploi de pesticides et les hémopathies malignes dont les lymphomes (Palackdharry.1994). Le risque est davantage augmenté que l'utilisation des produits se fait sur une période supérieure à 10 années, mais ces résultats nécessitent confirmation.

1.2. Chez le chien

L'étude de Hayes et *al.*, (1991) met en évidence une association significative entre les lymphomes malins canins et l'utilisation d'acide 2,4- dichlorophénoxyacétique (2,4-D) par les propriétaires ou lors du recours à des sociétés pour l'entretien de leur pelouse et le risque étant multiplié par deux si l'entretien a lieu plus de quatre fois par an.

Cette première étude a été critiquée et réprouvée par un panel d'experts et d'autres auteurs (Gavazza et *al.*, 2001, Kaneene et *al.*, 1999). Une réévaluation des données de l'étude initiale par Kaneene et Miller (1999) a été faite et celle-ci infirme l'hypothèse d'une association significative entre le 2,4-D et les lymphomes malins canins

2. La pollution industrielle

2.1. Chez l'Homme

Plusieurs sources polluantes ont été étudiées. Elles correspondent, pour la plupart, aux émissions de dioxines par les incinérateurs et au risque lié à la vie à proximité de sites industriels. Les incinérateurs émettent, dans l'atmosphère, de nombreux composés polluants : des dioxines dont le 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), des métaux lourds (cadmium, arsenic, chrome, cobalt, manganèse, par exemple) ainsi que d'autres substances chimiques comme du dioxyde d'azote, du monoxyde de carbone ou des hydrocarbures poly-aromatiques.

Bien que partiellement contestées par la suite, les dioxines et notamment le TCDD, ont été reconnues, par l'Agence Internationale de recherche sur le cancer, comme substances cancérigènes. La plupart des études parues sur ce sujet montre une augmentation du risque de lymphomes pour les personnes vivant à proximité d'un incinérateur. Ainsi, Floret et *al.*, (1974) ont montré que chez ces personnes, l'incidence des lymphomes est deux fois plus élevée que pour la population générale. Le risque est même 2.3 fois plus élevé pour le groupe le plus exposé. La même tendance a été retrouvée lors d'études ultérieures, notamment une menée en France montrant un risque relatif de 1,20 pour les personnes vivant dans les quartiers les plus exposés par rapport à celles vivant dans des quartiers moins exposés (Viel et *al.*, 2008). Ces résultats ont été obtenus avec des incinérateurs âgés. Pour les plus récents, les nouvelles normes exigent une émission de dioxines plus faible (Viel et *al.*, 2008). Suite à l'accident de Seveso en Italie, de grandes quantités de dioxines avaient été émises dans l'atmosphère, les concentrations sériques en TCDD sur la population exposée à l'accident étaient bien supérieures (136 ng/kg) à celles d'une population témoin (2-3 ng/kg), mais inférieures à celles de populations fortement exposées à cette molécule (>1000 ng/kg) En

tenant compte de ces données, des études ont porté sur le suivi, à long terme, de la population exposée à l'accident et les résultats mettent en évidence une augmentation significative des hémopathies et lymphopathies malignes pour cette population (Consonni et *al.*, 2008). Ces données permettent de confirmer l'effet des dioxines sur la lymphomagénèse.

Un mécanisme biologique permettant d'expliquer l'association entre le TCDD et les lymphomes a été proposé par Baccarelli et *al.*, (2006). Concernant les autres sites industriels, l'augmentation du risque, lié à la proximité du lieu de vie avec ces usines, a été suspectée (Garabrant et Philibert, 2002), mais aucune association claire n'a pu être démontrée.

2.2 Chez le chien

Une étude italienne, menée par Gavazza et *al.* (2001), sur 101 chiens, montre une association entre le risque de lymphomes canins et le fait de vivre dans une zone industrielle ou avec des maîtres utilisant des produits chimiques tels que les peintures et les solvants.

Récemment, une étude portant sur 608 cas de lymphomes a montré une association forte entre les lymphomes malins canins et la présence d'usines d'incinération, d'entrepôts de déchets radioactifs et de sites pollués (Pastor, 2009). Cependant, ces facteurs ne peuvent pas être considérés comme des facteurs de risques, mais plutôt comme des indicateurs de risque car ils sont liés à des facteurs de risque comme l'industrialisation des zones (Pastor, 2009).

En Italie, la région de Naples connaît une gestion illégale des déchets ménagers qui sont fréquemment enfouis ou incinérés sans autorisation. Cette pratique a été suspectée d'augmenter le risque de cancer dont les lymphomes, hypothèse confirmée par une étude menée dans cette région. En effet, les chiens vivant dans la zone concernée ont 2.9 fois plus de chance de présenter un lymphome (Marconato et *al.*, 2009).

3. L'exposition aux radiations et aux rayonnements

3.1. Chez l'Homme

- *Les radiations ionisantes :*

L'exposition aux radiations ionisantes peut être d'origine professionnelle, accidentelle ou militaire. Le risque de lymphomes n'augmente pas avec les radiations ionisantes (radiodiagnostic, radiothérapie ou explosion atomique) (Chassagne-Clément et *al.*, 1999 ; et Alexander et *al.*, 2007). Par contre, certaines études rapportent une augmentation du risque lors d'exposition médicale à objectif thérapeutique ou diagnostique. Cependant, les résultats ne sont pas suffisamment étayés pour conclure. De plus, aucune relation dose/effet n'a été observée (Alexander et *al.*, 2007).

Le risque est augmenté après une irradiation thérapeutique si et seulement si elle a été associée à une chimiothérapie ; c'est le cas des lymphomes secondaires au traitement de la maladie d'Hodgkin.

- *Les rayons ultraviolets*

Ils pourraient jouer un rôle protecteur vis-à-vis des lymphomes. Il est difficile d'évaluer l'exposition solaire au cours de la vie, cependant certaines études ont utilisé comme marqueur d'exposition la latitude du lieu de résidence (Adami *et al.*, 1999 ; Hu *et al.*, 2004) ou la fréquence des bains de soleil (Smedby *et al.*, 2005) et les résultats semblent être en faveur d'une diminution du risque de lymphomes lors d'une exposition importante au soleil (Adami *et al.*, 1999 ; Hu *et al.*, 2004 ; Smedby *et al.*, 2005).

Cependant, dans d'autres études, ces résultats ne sont pas confirmés ; en effet, Hartge *et al.*, (1996) ne retrouvent pas d'association entre l'exposition solaire et le risque de lymphomes.

- *Le rayonnement électromagnétique*

Les études réalisées au sujet du rayonnement électromagnétique ne montrent pas d'augmentation du risque de lymphomes (Schroeder et Savitz, 1997) ; de même aucune relation dose/effet n'a été montrée entre les lymphomes et exposition plus importante à un champ électromagnétique, pas plus que lors d'une exposition répétée (Miller *et al.*, 1996).

Plus récemment, les résultats concernant l'exposition professionnelle aux champs magnétiques 50/60 Hz ne sont pas probants et ne sont que faiblement en faveur de ce facteur de risque (Karipidis *et al.*, 2007).

3.2. Chez le chien

Une étude a été publiée en rapport avec l'effet d'un champ magnétique sur le risque de lymphomes, les résultats sont en faveur d'une augmentation modérée, mais de façon imprécise du risque (Reif *et al.*, 1995).

Par ailleurs, le risque de développer un cancer en général est nettement augmenté après des irradiations ionisantes périnatales des chiens. Les fœtus exposés à de fortes doses de radiations ionisantes développent plus de néoplasies et des lymphomes tout particulièrement dans les quatre premières années de vie (Benjamin *et al.*, 1998).

L'influence des facteurs environnementaux sur le développement de lymphomes cutanés est assez délicate à prouver. Cependant, la preuve a été obtenue pour certains polluants, notamment les dioxines émises par les incinérateurs. Ce qui a permis de proposer de nouvelles normes concernant le rejet de ces polluants et ainsi de prévenir l'apparition de nouveaux cas de lymphome. Néanmoins, pour une grande majorité des polluants, les résultats ne sont pas unanimes et il est difficile de mettre en évidence une relation dose-effet, étape clé dans l'identification des facteurs de risque.

L'existence de données, chez le chien, permet de conforter ou d'émettre des suspicions concernant les facteurs de risque, comme par exemple avec la pollution due aux décharges illégales en Italie et ce, en alertant d'un risque bien avant que cela soit possible chez l'Homme.

C'est vraisemblablement dans ce sens que les études étiologiques chez le chien révèlent toute leur importance.

D. La fonction immunitaire et les antécédents médicaux

1. Les maladies à médiation immune et maladies inflammatoires chroniques

1.1. Chez l'Homme

Plusieurs maladies auto-immunes sont associées à une augmentation significative du risque de lymphomes. C'est le cas des maladies comme l'arthrite rhumatoïde, le syndrome de Sjögren, le lupus érythémateux systémique, la maladie coeliaque, la dermatite herpétiforme et la thyroïdite d'Hashimoto (Smedby et *al.*, 2008). Le risque est plus ou moins élevé en fonction de la maladie en cause. Par exemple, chez les individus atteints d'arthrite rhumatoïde, on considère que le risque de lymphome est multiplié par 2 et chez les individus atteints de syndrome de Sjögren par 9 à 18. Concernant ces deux pathologies, des études supposent fortement qu'il existe un lien entre le risque de lymphome et la sévérité de la présentation clinique de ces maladies (Franklin et *al.*, 2006).

Au niveau des maladies auto-immunes, l'Inter Lymphome Consortium a publié, en 2008, une étude sur le lien entre ce type de maladies et le risque de développer un lymphome. Les résultats montrent qu'il existe un lien entre certaines maladies et un sous-type de lymphome. En cas de lupus systémique érythémateux, le risque de lymphome cutané B et de lymphome des zones marginales est augmenté. Les anémies hémolytiques sont associées à un risque accru de lymphome. Concernant l'arthrite rhumatoïde, les résultats ne sont pas assez probants pour conclure (Keller, 1992).

D'autres maladies auto-immunes comme le psoriasis, la maladie de Crohn, la sclérose systémique et la sarcoïdose sont fortement suspectées d'influencer les prévalences de lymphomes, mais aucune étude n'a permis de le prouver (Alexander, 2007).

Tandis que d'autres maladies auto-immunes comme la colite ulcéreuse, la sclérose multiple, la spondylodiscite ankylosante, la vascularite systémique et le diabète de type 1 n'ont pas vraiment de lien avec le développement de lymphomes (Alexander, 2007).

La relation entre les lymphomes et les maladies auto-immunes peut s'expliquer, d'une part, par le traitement immunosuppresseur qui pourrait être mis en cause et d'autre part, par le fait que les personnes atteintes par une maladie auto-immune sont en général âgées et sont donc plus susceptibles de développer un lymphome. Enfin, l'inflammation sur une longue période à cause de la maladie pourrait favoriser le développement de lymphomes (Smedby *et al.*, 2008). Autrement dit, bien que pour certaines maladies, il y ait une corrélation entre les maladies auto-immunes et le développement des lymphomes, il n'est pas certain que les maladies auto-immunes constituent une étiologie à part entière, car les mécanismes d'influence n'ont pas été mis en relief.

1.2. Chez le chien

Une seule étude portant sur un nombre important de cas (1 036 428 cas) a mis en évidence un lien entre les maladies auto-immunes chez le chien et le développement de lymphomes. Parmi toutes les maladies à médiation immune connues chez le chien (lupus, pemphigus, polyarthrite auto-immune, arthrite rhumatoïde, anémie hémolytique auto-immune et thrombopénie à médiation immune), seule la thrombo-cytopénie à médiation immune apparaît être significativement associée au lymphome malin canin et cela indépendamment de l'âge et du sexe. Cependant, la relation de cause à effet entre les deux n'a pas été mise en évidence dans cette étude. Pour la pathogénie, Keller (1992) cite trois mécanismes possibles :

- La tumeur ou son traitement stimule la sécrétion d'auto-anticorps :
 - La lyse du tissu tumoral entraîne le rejet de nombreux antigènes tumoraux et stimule la sécrétion d'anticorps par réaction croisée.
 - L'immuno-modulation induite par la chimiothérapie active les cellules T-helpers et inhibe les cellules T-suppresseurs.
 - La cellule tumorale sécrète elle-même des auto-anticorps.

- L'affection à médiation immune entraîne la néoplasie :

-Les auto-anticorps produits activent les cellules T-suppresseurs et inhibent donc la réponse immunitaire.

-Formation d'anticorps anti-idiotypes qui bloquent les récepteurs antigéniques spécifiques T et B de la tumeur.

Ces mécanismes compromettent la surveillance immunitaire et donc la réponse anti-tumorale permettant ainsi le développement et la croissance incontrôlée des cellules tumorales.

- Modifications moléculaires :

Chez l'homme, l'activation des oncogènes et leur surexpression dans les lymphocytes, mises en évidence chez certains patients atteints de maladie à médiation immune, pourraient jouer un rôle dans la transformation maligne des cellules.

2. Les allergies

2.1. Chez l'Homme

Les études portant sur l'association entre les allergies et le développement de lymphomes ont indiqué que les allergies n'augmentent pas le risque de lymphomes ; ces derniers semblent même diminuer dans certains cas d'allergie comme les allergies alimentaires et les réactions allergiques aux médicaments, aux pollens, aux allergies aux piqûres de guêpe et d'abeille (Alexander, 2007).

Cependant, ces nouvelles découvertes ne sont pas en adéquation avec celle de Lindelof et *al.*, (2005) qui ne démontrent pas un lien entre allergie et la diminution d'apparition de lymphomes dans une enquête cohorte.

Ces études de Lindelof sont fondées sur des questionnaires remplis par les patients eux-mêmes, n'ayant pas forcément fait la distinction entre un asthme allergique ou non, ce qui pourrait expliquer les différents résultats d'études.

Les réactions allergiques semblent diminuer le développement des lymphomes en activant la différenciation B et/ou en modulant la réponse des cellules T-helpers en augmentant l'activité des T-helpers de type 2 (Romagnani 2004).

2.2. Chez le chien

Le lien possible entre les allergies et les lymphomes cutanés chez le chien n'a pas été étudié à l'heure actuelle.

3. L'immunosuppression

3.1. Chez l'Homme

Les syndromes d'immunodéficience primaire comportent l'ataxie télangiectasique, le syndrome de Wiskott-Aldrich et des syndromes sévères d'immunodéficience combinés. Environ 25% des patients atteints par ces maladies vont développer un cancer au cours de leur vie dont les lymphomes en représentent la moitié (Smedby, 2006).

Selon Smedby, 2006, cela pourrait s'expliquer par :

- la perte de contrôle des lymphocytes T,
- des anomalies dans les interactions entre lymphocyte B et T,
- un défaut d'apoptose, une réparation anormale de l'ADN,
- des stimulations antigéniques chroniques dues à l'incapacité d'éliminer les infections bénignes,
- l'intervention de virus lymphogènes comme le virus d'Epstein Barr.

Les lymphomes associés dans ces cas sont proches des lymphomes associés au SIDA ou aux transplantations d'organes, il s'agit des lymphomes diffus à grandes cellules B du tube digestif et du système nerveux central, très agressifs, mise à part l'ataxie télangiectasie qui est associée à une plus forte proportion de lymphomes T (Alexander, 2007).

3.2. Chez le chien

Aucune donnée n'est disponible sur le rapport entre l'immunodépression des chiens et l'apparition de lymphomes cutanés.

4. L'antécédent de cancer

4.1. Chez l'Homme

Chez les patients atteints de cancer de la peau notamment le mélanome, le carcinome épidermoïde et le carcinome des cellules basales, le risque de développer un lymphome cutané est beaucoup plus élevé. Inversement, un risque augmenté de ces trois types de cancer a été observé suite à un diagnostic de lymphome (Lens et *al.*, 2005).

L'exposition aux UV aurait pu être responsable de l'augmentation du risque de lymphomes cutanés. Or cette association est actuellement remise en question par des études montrant soit une diminution du risque de lymphomes lors d'exposition importante aux UV (Smedby, 2005), soit une absence de relation entre l'un et l'autre (Grandin et *al.*, 2008).

La relation entre lymphomes et cancers cutanés n'est, pour l'instant, pas totalement élucidée ; elle pourrait être due à une susceptibilité génétique commune, à un effet du traitement et/ou à des biais de diagnostic (Smedby, 2006).

4.2. Chez le chien

Actuellement aucune étude n'a été menée pour trouver un lien entre la présence d'autre cancer et le risque de développer un lymphome cutané.

5. Les virus

5.1. Chez l'Homme

- ✓ Le HTLV-1 (Human T cell Lymphotropic virus type 1)

Il s'agit d'un rétrovirus endémique du sud-ouest du Japon, des Caraïbes, de l'Afrique centrale et orientale et de la Martinique. En zone d'endémie, le HTLV-1 pourrait être à l'origine de la moitié des cas de lymphomes. Il est à présent reconnu pour causer certains types de lymphome dont le lymphome T chez l'adulte (LTA) et les études réalisées sur le sujet mettent en évidence un lien entre la distribution géographique des ALT avec la localisation des foyers endémiques (Alexander, 2007). Ce virus infecte, de manière latente et persistante des lymphocytes T, puis après plusieurs années de latence, il entraîne, chez 2 à 5% des personnes infectées, une transformation lympho-mateuse des lymphocytes T, à l'origine de plusieurs formes de lymphomes T et NK : le lymphome NK/T de type nasal et le lymphome/leucémie T de l'adulte (ATL) (Smedby, 2006). Cela explique l'incidence des lymphomes T des certaines régions du monde dont le Japon.

- ✓ Le virus d'Epstein-Barr (ou EBV)

L'EBV est un herpesvirus cosmopolite très répandu dont l'incidence dans la population humaine mondiale est proche de 90% (Alexander, 2007). La primo-infection a généralement lieu au cours de l'enfance et elle peut provoquer une mononucléose infectieuse dans la moitié des cas. Chez l'immense majorité des personnes infectées, le virus persiste dans les lymphocytes B, se traduisant par une infection asymptomatique. Chez les sujets sains, un équilibre se fait entre l'infection latente et le système immunitaire de l'hôte. En revanche, en cas d'immunodépression, les mécanismes de protection ne sont plus fonctionnels ; ce qui peut entraîner une prolifération de cellules B et par la suite, le développement d'un lymphome B (Oertel et *al.*, 2004).

L'EBV est considéré comme un cofacteur dans le développement de plusieurs types de lymphomes dont les lymphomes B de haut grade chez les patients immunodéprimés. D'autres lymphomes de phénotype B ou T peuvent aussi être reliés à l'EBV, la plupart dans le cadre de l'immunodépression induite soit par une transplantation d'organe, une transfusion de sang, une infection par le VIH, ou des syndromes d'immunodéficience congénitaux (Alexander, 2007).

Chez les personnes atteintes du SIDA, l'EBV est responsable de 30 à 60% des cas de lymphomes de Burkitt et a un rôle majeur dans le développement des lymphomes immunoblastiques à grandes cellules (65 à 90% des cas) et en particulier des lymphomes du système nerveux central (plus de 90% des cas) (Muller, 2005).

L'EBV a également un rôle majeur dans la lymphomagenèse chez les patients immunodéprimés ; les proliférations lymphoïdes observées suite à des transplantations d'organes sont dues dans 85 à 90% des cas à l'EBV, leur délai d'apparition dépendant du type de traitement immunosuppresseur. Ces proliférations lymphoïdes, qui peuvent être polyclonales ou oligo-clonales, évoluent rapidement en lymphomes malins (Muller, 2005).

En Afrique, l'EBV est présent à l'état endémique et est reconnu comme étant un cofacteur du lymphome de Burkitt. Les zones géographiques d'endémie du lymphome de Burkitt correspondent aux zones d'endémie du paludisme ; il semblerait que l'immunosuppression induite par l'infection chronique par *Plasmodium falciparum* prédispose les hôtes aux effets de l'EBV et favorise alors le développement du lymphome de Burkitt (Muller, 2005).

✓ Le virus du SIDA.

La relation entre le VIH/SIDA et le risque de développer un lymphome a été l'objet de nombreuses études, qui ont révélé une forte relation entre les deux. En effet, une personne infectée par le VIH a entre 60 et 200 fois plus de risque de développer un lymphome. Cette augmentation du risque est moins marquée pour les lymphomes de bas grade, par contre elle est plus importante pour les lymphomes de haut grade et plus particulièrement un lymphome B de haut grade (Abouafia et al., 2004).

La trithérapie antivirale, commencée en 1996, a modifié les caractéristiques épidémiologiques des lymphomes associés au SIDA en diminuant l'incidence de ceux ci ; cependant malgré ce traitement, le risque demeure considérable.

La relation entre VIH et lymphomes peut s'expliquer par une stimulation antigénique chronique des lymphocytes B provoquée par l'EBV ou l'HHV-8 suite à l'immunodépression induite par le VIH. Cependant, dans 50% des cas de lymphome chez les personnes infectées

par le VIH, il n'y a pas d'infection conjointe par l'EBV, ni par l'HHV-8. De ce fait, d'autres mécanismes doivent intervenir comme les anomalies génétiques ou encore de la modification de la régulation de cytokines (Smedby, 2006). Cependant, le virus du SIDA n'a généralement pas de pouvoir oncogène dû à l'insertion du génome viral dans la cellule hôte (Aboulaflia et *al.*, 2009).

Ainsi, on estime que 2-3% des personnes atteintes du SIDA développent un lymphome. Cependant les lymphomes induits par le SIDA ne représentent qu'une petite fraction de l'ensemble des lymphomes (Alexander, 2007).

✓ Human Herpes Virus 8 (HHV-8).

L'herpès virus humain 8 est un virus endémique des régions méditerranéennes et africaines alors qu'il est plus rare aux Etats-Unis, en Europe et au Japon (Katano et Sata, 2000). Il est à présent admis que ce virus est associé au sarcome de Kaposi (SK) et à un rare lymphome B dénommé épanchement lymphomateux primaire (ELP).

Cependant, en cas de lymphome, l'HHV-8 est fréquemment associé au virus d'Epstein Barr et plus fréquemment chez les personnes atteintes par le SIDA ; ce qui limite la compréhension du rôle pathogène spécifique de l'HHV-8. Dans ce sens, les travaux de Judde et *al.*, (2000) suggèrent que l'infection par le virus HHV-8 est antérieure à la croissance tumorale ; ce qui pourrait indiquer le rôle causal de ce virus dans l'expansion clonale.

✓ Le virus de l'hépatite C (VHC)

Quelques études ont été menées suite à la suggestion de l'infection par le virus de l'hépatite C comme facteur de risque potentiel à certains lymphomes B dont la cryoglobulinémie mixte, la prolifération de cellules B à médiation immune, ou la macroglobulinémie de Waldenström (maladie de la moelle osseuse caractérisée par une prolifération des lymphocytes B.)

Une méta-analyse s'intéressant à la séroprévalence du VHC lors de lymphome B a montré une disparité selon les pays considérés. Ainsi, en dans les régions où la séroprévalence du VHC est élevée, c'est-à-dire l'Europe de l'Est et du Sud, le Japon et le Sud des Etats-Unis, il existe une association entre ce virus et les lymphomes. En revanche, les études, menées en Europe du Nord et de l'Ouest, au Nord des Etats-Unis, au Canada et dans quelques pays asiatiques, n'ont pas montré d'association entre le virus et les lymphomes. Dans cette même étude, la proportion de lymphome B dans les pays avec une haute séroprévalence envers le VHC, est estimée entre 5 et 10% ; pour les autres pays le rôle joué par le VHC est beaucoup plus faible, voire inexistant (Negri et *al.*, 2004).

Le VHC est à la fois hépatotrope et lymphotrope ; il est suspecté entretenir une stimulation antigénique chronique expliquant les résultats obtenus (Alexander, 2007).

5.2. Chez le chien.

Chez l'animal, bien que l'étiologie virale soit bien démontrée dans les espèces bovines, félines et aviaires, le rôle des virus dans l'étiologie des lymphomes malins canins a été suggéré mais non démontré (Modiano *et al.*, 1995 ; Safran *et al.*, 1992 ; Tomley *et al.*, 1983). La mise en évidence d'une activité reverse transcriptase dans 69 à 76% des surnageants cellulaires de lymphomes canins oriente vers une étiologie virale (Tomley *et al.*, 1983 ; Onions, 1980).

Des études rapportent la présence dans des cellules de lymphomes canins de particules rétrovirales (Seman *et al.*, 1967), mais également de particules ressemblant à celles du virus type C des leucémies murines et de particules très semblables à celles d'Entérovirus en particulier celui de la fièvre aphteuse (Seman *et al.*, 1967).

De plus, l'isolement d'un herpes virus canin dans les cellules d'un chien atteint d'un lymphome malin a été rapporté (Seman *et al.*, 1967), ainsi que l'isolement d'un rétrovirus ayant la morphologie typique des lentivirus à partir de cellules mononuclées du sang chez un chien leucémique (Safran *et al.*, 1992).

6. Les bactéries

6.1. Chez l'Homme

Certaines bactéries sont directement incriminées dans l'apparition de lymphomes cutanés, d'autres sont seulement suspectées. Il est judicieux de présenter certaines bactéries qui semblent être associées à des lymphomes particuliers.

- *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori est une bactérie responsable d'infections gastriques chroniques et qui est à l'origine du développement d'un certain type de lymphome de phénotype B : le lymphome du MALT (muco-associated lymphoid tissue) (Smedby, 2006).

Ces résultats peuvent s'expliquer par une inflammation gastrique chronique engendrée par l'infection provoquant une prolifération lymphocytaire dans les structures lymphoïdes digestives. Suite à un traitement antibiotique, les lymphomes du MALT régressent dans plus de 60% des cas (Negri *et al.*, 2004). Concernant les lymphomes cutanés, *Helicobacter pylori* n'est pas incriminé.

- *Borrelia burgdorferi*

Borrelia burgdorferi, spirochète causant la maladie de Lyme, est suspectée d'augmenter le risque de lymphome primaire cutané B. En effet, cela a été mis en évidence dans une étude réalisée en Écosse (Modiano, 1995). Cependant, ces résultats n'ont pas été retrouvés en

Amérique du Nord (Wood et *al.*, 2001). Peut être existe-t-il une différence entre les souches américaines et européennes de *Borrelia* responsable des différents résultats (Wood et *al.*, 2001).

6.2. Chez le chien.

Chez le chien, l'incidence de l'infection à *Helicobacter sp* est élevée : elle atteint 100% des animaux vivant en collectivité (chenil ou refuge) et entre 45 et 80% des animaux de compagnie (Lecoindre et *al.*, 1997).

Cependant, chez le chien, le rôle d'*Helicobacter pylori* dans la lymphomagenèse du lymphome du MALT n'est encore qu'hypothétique.

7. Les autres agents pathogènes

7.1. Chez l'Homme

D'autres agents pathogènes ont été suspectés d'augmenter le risque de développer un lymphome.

En premier lieu, le virus simien 40 pour lequel des séquences d'ADN ont été retrouvées avec une fréquence élevée chez les personnes ayant un lymphome. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par de plus vastes études sur ce sujet.

Par ailleurs, un suivi de personnes ayant reçu ce virus par accident suite à la vaccination contre le poliovirus entre 1958 et 1963 n'a pas montré d'augmentation du risque de lymphomes (Alexander, 2007).

Des études évaluant l'association entre les lymphomes et d'autres maladies comme la tuberculose, les infestations parasitaires, la rougeole, la rubéole ou encore la grippe n'ont pas été concluantes et ces maladies n'ont pas pu être reliées à un risque augmenté de lymphomes de manière sûre (Alexander, 2007).

Enfin l'hypothèse selon laquelle les animaux transmettraient des maladies influençant le développement de lymphomes, a été explorée chez les personnes fréquemment exposées aux animaux comme les employés d'abattoirs, les vétérinaires, les personnes possédant un animal de compagnie. Dans l'ensemble les résultats ne sont pas significatifs et contradictoires (Alexander, 2007).

7.2. Chez le chien

Il n'a pas été noté de données sur ce sujet.

8. L'utilisation de médicaments

8.1. Chez l'Homme

*Les médicaments immunosuppresseurs, dans le cadre de la transplantation d'organes, de maladie auto-immune et de maladie inflammatoire chronique.

Il s'agit des médicaments immunosuppresseurs comprenant les anticorps anti-lymphocytes, les thiopurines et le cyclophosphamide qui sont, dans une large majorité, utilisés en médecine humaine suite à une transplantation d'organe ou en cas de maladies auto-immunes ou inflammatoires chroniques et particulièrement dans les maladies inflammatoires chroniques digestives comme, par exemple, la maladie de Crohn.

Une étude prospective à grande échelle montre clairement que le risque de présenter un désordre lympho-prolifératif suite à l'administration de thiopurine est cinq fois plus élevé que pour les personnes n'ayant jamais reçu ce traitement (Beaugerie et *al.*, 2009). Dans la plupart des cas, il s'agit d'un désordre lympho-prolifératif « post-transplantation-like » à cellules B, associé au virus d'Epstein Barr. Les thiopurines ont un effet cytotoxique envers les cellules NK et les cellules T cytotoxiques qui, en temps normal, restreignent la prolifération des cellules infectées par le virus d'Epstein Barr (Beaugerie et *al.*, 2009).

Ainsi, le risque de présenter un lymphome suite à une transplantation est environ six fois plus élevé que la normale (Bernatsky et *al.*, 2007).

Pour expliquer de tels résultats, deux hypothèses principales sont avancées (Muller, 2005) :

- l'immunosuppression induite par le traitement tend à diminuer la surveillance immunitaire à l'encontre de virus oncogènes et des modifications de la cellule-hôte.
- le greffon provoque une forte stimulation antigénique pouvant induire une prolifération de cellules anormales.

Les caractéristiques des lymphomes associés aux transplantations d'organes et ceux induits par un traitement immunosuppresseur sont proches de ceux associé au SIDA. En effet, il s'agit, dans 90% des cas, de lymphomes B très agressifs, très fréquemment associés au virus d'Epstein Barr ; pour le reste ce sont des lymphomes T qui sont rarement associés à ce virus (Muller, 2005 ; Grulich , 2005).

* Autres médicaments : Certains médicaments ont été incriminés quant à la survenue de lymphomes : l'aspirine, certains antalgiques, des antibiotiques (pénicilline, ampicilline, tétracycline), des tranquillisants (Valium®) et les digitaliques lorsque la durée d'administration dépasse 2 mois (Smedby, 2006). Le lien entre lymphome et prise de médicaments est actuellement controversé ; certaines études ne mettent pas en évidence d'association tandis que d'autres la démontrent uniquement en cas de prise journalière

régulière. Il sera toujours délicat de savoir si c'est la prise de médicament ou la maladie justifiant cette prise médicamenteuse qui est à l'origine de l'augmentation du risque, cela expliquant la difficulté de dégager un consensus (Smedby, 2006). Concernant les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens, une méta-analyse a été publiée en 2007. Celle-ci ne met pas en évidence aucun lien direct entre la prise de ces médicaments et le risque de lymphome. Par contre, le risque semble augmenté pour les personnes traitées par ces médicaments mais plutôt du fait de leur maladie (Bernatsky et *al.*, 2007).

Concernant les facteurs de reproduction chez les femmes, dans deux études, les femmes ayant un traitement oestro-progestatif substitutif, durant plus de 1 à 5 ans, présentent une augmentation du risque de lymphomes en particulier pour le lymphome folliculaire nodal (Bernstein et *al.*, 1992 ; Cerhan et *al.*, 2002), alors que c'est un facteur de protection, tout comme les traitements lacto-suppresseurs, face aux lymphomes de moyen et de haut grade dans une autre étude (Cerhan et *al.*, 2002). L'association entre l'utilisation d'oestrogènes et le risque de lymphomes est biologiquement possible puisque les traitements hormonaux permettent une diminution de la sécrétion d'interleukine 6 ; cette interleukine est une cytokine intervenant dans la différenciation et la croissance des cellules lymphoïdes et qui a un rôle important dans le développement des lymphomes de moyen et de haut grade (Zheng et *al.*, 2004).

Enfin, il semblerait que la consommation de médicaments pendant la grossesse peut avoir un rôle étiologique dans le développement de lymphome chez l'enfant, mais ces hypothèses doivent être plus amplement explorées (Lightfoot et *al.*, 2004).

8.2. Chez le chien

Nous ne disposons pas de données concernant la relation entre l'administration médicamenteuse et le risque de développer un lymphome.

L'étiologie du lymphome cutané n'est pas encore élucidée comme dans de nombreux cancer, elle semble multifactorielle. Chez l'Homme, il y a plus d'études que chez le chien. Beaucoup de paramètres influencent le développement de lymphome. Au niveau des facteurs personnels et modes de vie, l'obésité, de tabac ou encore de drogue semble favoriser les lymphomes. Tandis que la consommation d'alcool peut être considérée comme un facteur protecteur. Concernant la cause génétique, il est indéniable qu'il existe des prédispositions raciales, mais au niveau de l'hérédité rien n'est encore démontré.

Les facteurs environnementaux constituent vraisemblablement un point clef dans la mise en place des lymphomes ; en effet des pesticides comme l'acide 2.4 dichlorophénoxyacétique, la pollution industrielle ou encore l'exposition à certaines radiations ou rayonnements favoriseraient le développement de lymphomes.

Par ailleurs, en ce qui concerne les antécédents médicaux, il semble effectivement que ceux-ci aient une influence sur le développement de lymphome. C'est le cas, par exemple, de l'allergie, de certaines maladies auto-immunes ou encore d'antécédents de cancer. La prise de certains médicaments peut aussi être considérée comme facteur aggravant (exemple de certains immunosuppresseurs).

Enfin, certain virus comme le HIV, HHV-8 ou d'Epstein-Barr et certaines bactéries comme *Borrelia burgdorferi* sont des facteurs de risque dans la mise en place de lymphomes cutanés. Ainsi, à travers cette étude étiologique, plusieurs pistes ont été explorées mais à l'heure actuelle, les causes des lymphomes cutanés ne sont pas encore bien connues que ce soit chez l'humain ou encore moins chez le chien.

Les modèles canin et humain ont l'air d'assez bien se corréliser en matière d'épidémiologie des lymphomes et par extension des lymphomes cutanés. Le modèle canin pourrait se révéler être d'une aide précieuse pour l'identification des causes des lymphomes cutanés et jouer en quelque sorte le rôle de sentinelle.

Les lymphomes cutanés constituent un groupe hétérogène de proliférations lymphoïdes primitivement extra-médullaire et qui peuvent être de localisation ganglionnaire ou extra-ganglionnaire. Dans la majeure partie des cas, les lymphomes cutanés dérivent d'une seule cellule ; ce qui permet d'établir un diagnostic de malignité en fonction de cette monoclonalité et une classification particulière. Les lymphomes cutanés peuvent provenir de n'importe quelle cellule qui jalonne la lymphopoïèse, d'où la nécessité de connaître ce processus avant de pouvoir s'intéresser aux lymphomes cutanés directement.

On distingue les lymphomes cutanés tout d'abord par leur phénotype B ou T, ensuite par le stade précis de la différenciation lymphoïde B ou T auquel ils correspondent. La seconde partie de cette thèse reposera sur l'étude anatomo-clinique des différents lymphomes cutanés primitifs à la fois chez l'Homme et chez le chien

Partie 2:
**Etude anatomo-
clinique des
lymphomes cutanés
primitifs**

Au niveau de l'étude anatomo-clinique des lymphomes cutanés primitifs ou primaires (LCP), il est évident qu'il y a plus de données chez l'Homme que chez le chien ; cependant les données existantes montrent bien une nette corrélation entre les deux espèces. A travers cette deuxième partie, vont être abordés les symptômes, les lésions, les méthodes de diagnostic et les pronostics des lymphomes cutanés primitifs.

I. Tableau clinique des lymphomes cutanés primitifs

La présentation clinique des lymphomes cutanés primitifs (LCP) est très polymorphe tant chez l'Homme que chez le chien. Chez l'Homme, les lymphomes cutanés sont bien répertoriés et décrits ; chez le chien, seul trois entités de lymphomes cutanés sont décrites à savoir le mycosis Fongoïde (MF), la réticulose pagétoïde et le syndrome de Sézary (SS). En termes de fréquence le MF est le plus répandu aussi bien chez le chien que chez l'Homme. Deux formes cliniques de réticulose pagétoïde sont décrites : une forme localisée dite de Woringer-Kolopp dont un cas a été décrit chez le chien sous forme de plaques progressant lentement et une forme généralisée dite de Ketron-Goodman (Fontaine et *al.*, 2009). Cliniquement, le MF et la réticulose pagétoïde sont indifférenciables chez le chien (Fontaine et *al.*, 2009). Les chiens affectés par les LCP présentent en général des antécédents récents de dermatite chronique, mais l'apparition clinique des LCP peut aussi être brutale.

1. Les lymphomes T cutanés primitifs (LTCP)

1.1 Le mycosis fongoïde (MF)

Chez l'humain :

Le mycosis fongoïde est un LTCP épidermotrope d'évolution chronique, indolent, purement cutané. Initialement, les lésions cutanées se présentent sous forme de macules érythémateuses (appelées aussi « patch ») puis des plaques, à tendance squameuses, aux contours figurés, localisées préférentiellement sur les zones photo-protégées vont apparaître (**photo 1**) ; le tout est souvent associé à un prurit (Willemze, 2005).



Photo 1 : Mycosis fongoïde à un stade précoce en plaque (collection Pr. Beylot-Barry, CHU de Bordeaux, 2013)

Après plusieurs années, les lésions peuvent s'infiltrer ou confluer pour aboutir à une érythrodermie. On peut aussi noter l'apparition de tumeurs en plaques localisées préférentiellement sur le visage, le cuir chevelu et les grands plis. Celles-ci ont une forte tendance à l'ulcération (**photo 2**) (Beylot-Barry, 2005).



Photo 2 : Mycosis fongoïde d'évolution tumorale (collection Pr. Beylot-Barry, CHU de Bordeaux, 2013)

Un envahissement extra-cutané peut intervenir lors des stades avancés, touchant alors les ganglions lymphatiques, le foie, la rate et le poumon (Haghighi et *al.*, 2000). En dehors de cette forme classique dite « de Alibert-Bazin », il existe de nombreuses autres formes (bulleuse, hypo ou hyperpigmentée...) aux caractères anatomo-cliniques proches, ne faisant pas l'objet d'entités propres (Willemze et *al.*, 2005) (**photo3**).



Photo 3 : Mycosis fongoïde avec plaques hypopigmentées (collection Pr. Beylot-Barry, CHU de Bordeaux, 2013)

Il existe d'autres formes de mycosis fongoïde qui sont considérées comme des entités distinctes du MF classique, du fait de caractéristiques spécifiques :

-le MF pilotrope localisé, le plus souvent, sur la tête et le cou, et qui se présente comme des papules érythémateuses folliculaires, parfois coalescentes, conduisant à une dépilation ou une alopecie. Des plaques infiltrées et dépilées des sourcils sont très caractéristiques. Le prurit, plus sévère que dans la forme classique, est un bon paramètre de l'évolution de la maladie (**photo 4**). On observe alors des zones inflammatoires chroniques (Willemze et *al.*,2005 ; Beylot-Barry, 2005).



Photo 4 : Mycosis fongoïde avec atteinte pilotrope alopeciante (collection Pr. Beylot-Barry, CHU de Bordeaux, 2013)

-le lymphome pagétoïde, dans sa forme localisée (type Woringer-Kolopp), se présente comme une plaque psoriasiforme unique, lentement progressive, touchant le plus souvent les extrémités. Il faut noter qu'aucune localisation extra-cutanée et aucun décès lié à cette forme n'ont été rapportés en médecine humaine (Beylot-Barry, 2005). Actuellement, seule cette forme localisée est considérée comme un lymphome pagétoïde ; la forme disséminée de Ketron-Goodman, auparavant intégrée dans ce groupe, étant actuellement considérée comme un MF disséminé à classer avec soit avec les LTCP épidermotropes CD8+ agressifs, soit avec les LTCP à cellules γ/δ ou encore avec les MF au stade tumoral (Willemze et *al.*, 2005 ; Haghighi et *al.*, 2000).

-la chalazodermie granulomateuse est une forme exceptionnelle de LTCP touchant préférentiellement les plis de flexion, notamment le creux axillaire ou le pli de l'aîne, et se présentant comme une zone circonscrite de peau lâche. Son évolution est généralement indolente. Elle est associée, dans un tiers des cas, à une maladie de Hodgkin et la coexistence avec un MF classique a également été rapportée (Harris et *al.*, 2000 ; Clarijs et *al.*, 2003)

Chez le chien, les MF constituent les cas de lymphomes cutanés les plus fréquemment rapportés. Les trois lésions les plus évocatrices de MF chez le chien sont l'érythème, les squames et les macules- plaques érythémateuses et/ou hypopigmentées (**Photo 5, 6, 7 et photo 8**) (Fontaine et *al.*, 2009 ; 2010). Une atteinte des jonctions cutané- muqueuses ou des muqueuses est observée dans 50 % des cas (Fontaine et *al.*, 2010). Certaines formes cliniques semblent être race-dépendantes comme l'érythrodermie exfoliative chez le Bichon (Fontaine et *al.*, 2010). Le diagnostic final et l'identification du sous-type repose, chez le chien comme chez l'Homme, exclusivement sur l'examen histologique.



Photo 5 : Erythrodermie squameuse et présence de macules et plaques érythémateuses associées à quelques érosions au niveau du ventre chez un chien atteint de mycosis fongicoïde (Fontaine et *al.*, 2009)

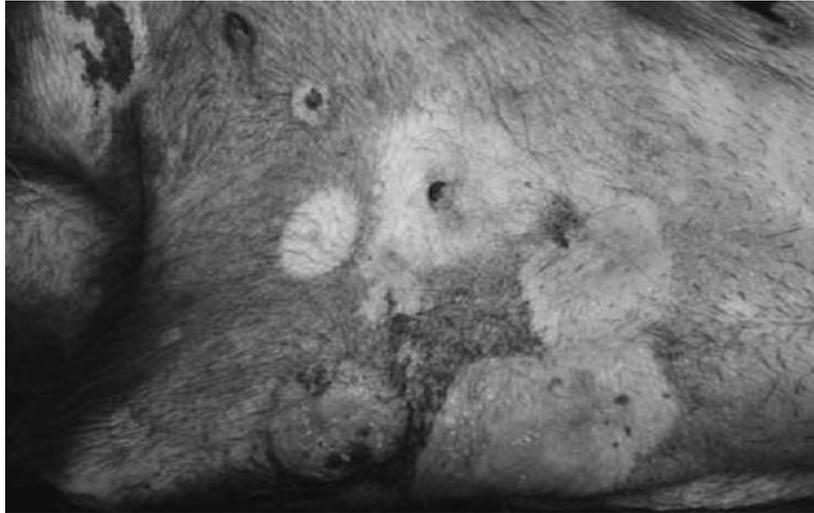


Photo 6 : Alopécie généralisée avec extension de dermatite chez un chien atteint de mycosis fongöide (Fontaine et *al.*, 2009)



Photo 7 : Erythème, hypopigmentation et croûtes sur les coussinets dus à un mycosis fongöide chez un chien (Fontaine et *al.*, 2009)

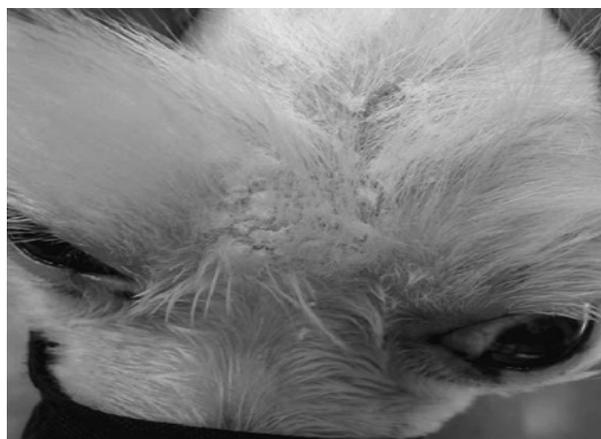


Photo 8 : érythème et exfoliation sur la face d'un chien atteint de mycosis fongöide (Fontaine et *al.*, 2009)

L'identification des différents types de MF n'est pas simplement une volonté de précision académique. En effet, chez l'Homme, le pronostic varie en fonction des sous-types de MF. Chez le chien aussi, il semble exister une différence dans le comportement des MF en fonction de leur type histologique (Fontaine *et al.*, 2010).

1.2. Le syndrome de Sézary (SS)

Chez l'Homme, le SS est une forme érythrodermique et leucémique des LTCP épidermotropes. Il affecte uniquement les adultes et se présente comme une érythrodermie infiltrée, extrêmement prurigineuse, fréquemment associée à une desquamation, une onychodystrophie, une kératodermie palmoplantaire ou encore à des adénopathies qui sont présentes dans plus de 50% des cas (Wieselthier *et al.*, 1990). Le visage est souvent infiltré avec un ectropion et l'atteinte du cuir chevelu se solde par une alopecie érythémateuse et squameuse (**photo 9**) (Willemze *et al.*, 2005).

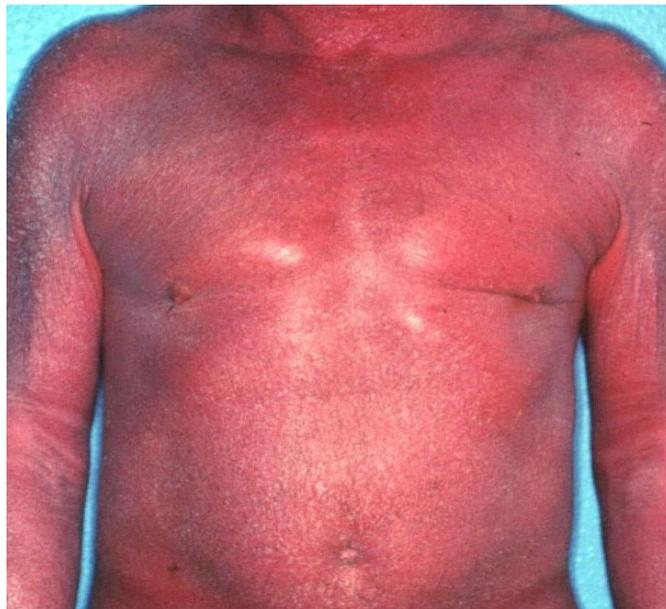


Photo 9 : Syndrome de Sézary (Collection Pr. Beylot-Barry, CHU de Bordeaux, 2013)

Chez le chien, le syndrome de Sézary a été très peu décrit (Foster *et al.*, 1997 ; Thrall *et al.*, 1984). La clinique est similaire à celle du mycosis fongoïde avec, en plus, une infiltration des ganglions lymphatiques et du sang par les cellules tumorales (Fontaine *et al.*, 2009). Cliniquement, il se traduit par une dermatose érythémateuse prurigineuse et séborrhéique chronique (**Photo 10**). Il s'agit d'une maladie rare dont le diagnostic est souvent difficile (Riviere et Lanore, 2012).



Photo 10 : Erythème important et multiples plaques ulcérées chez un bouledogue atteint de Syndrome de Sézary (Riviere et Lanore, 2012).

Le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary sont les seuls LCP décrits actuellement chez le chien. Il semble qu'un manque d'approfondissement des diagnostics cache d'autres sous-types de LCP chez le chien. Néanmoins, l'étude de ces LCP révèle de grande similitude entre l'Homme et le chien.

Les descriptions suivantes concernent uniquement l'Homme comme les cas similaires n'ont pas été encore décrits chez le chien.

1.3. Les lymphoproliférations CD30+ primitivement cutanées

En médecine humaine, il s'agit du deuxième groupe, par ordre de fréquence, car il représente 30% des cas de LTCP. Il regroupe la papulose lymphomateuse et les lymphomes à grandes cellules anaplasiques primitifs cutanés non distingués dans cet écrit. La lymphoprolifération CD30+ (LCD30+) est une maladie chronique et récidivante, caractérisée par des lésions de stades d'évolution différents, d'aspect en papules ou nodules, plus ou moins nécrotiques, prédominant sur le tronc et les membres (El Shabrawi-Caelen et *al.*, 2004). Les lésions disparaissent spontanément en 3 à 12 semaines, laissant souvent une cicatrice. La maladie peut durer quelques mois à plus de 40 ans. Dans 10 à 20% des cas, elle précède, ou est contemporaine ou suit un autre lymphome, généralement un mycosis fongoïde ou une encore une maladie de Hodgkin, sans que des facteurs de risque de ce type d'évolution n'aient pu être mis en évidence (**photo 11 et 12**) (Willemze et *al.*, 2005 ; Bekkenk et *al.*, 2000 ; El Shabrawi-Caelen et *al.*, 2004).



Photo 11 : Lymphoprolifération CD30+ lésion sur le visage (collection Pr. Beylot-Barry, CHU de Bordeaux, 2013)



Photo 12 : Lymphoprolifération CD30+ lésion sur le bras (collection Pr. Beylot-Barry, CHU de Bordeaux, 2013)

Les lésions peuvent régresser spontanément ou dans 20 % des cas se disséminer dans l'organisme. L'ulcération est fréquente, de même que les rechutes cutanées (El Shabrawi-Caelen et *al.*, 2004).

1.4. Le lymphome T sous-cutané primitif de type panniculite (LTSSCP)

Les lésions cutanées du lymphome T sous-cutané de type panniculite (LTSSCP) sont des plaques ou des nodules, parfois uniques ou multiples localisés, mais le plus souvent généralisés, touchant particulièrement les jambes. Ils s'observent à tout âge. En disparaissant, les lésions peuvent laisser des lipodystrophies. Des symptômes généraux type fièvre, asthénie et amaigrissement peuvent être présents. La maladie peut se compliquer d'un syndrome hématophagocytaire (caractérisé cliniquement par de la fièvre, une augmentation de volume du foie, de la rate, des ganglions, une aplasie médullaire, une altération des fonctions hépatiques), généralement associé à une évolution rapidement progressive.

L'envahissement extra-cutané est rare (Willemze et *al.*, 2005 ; Willemze et *al.*, 2004)

1.5. Le lymphome T cutané primitif à cellules NK « de type nasal » (LTCPNK)

Par rapport au lymphome T cutané primitif à cellules NK « type nasal » (LTCPNK), les lésions cutanées sont composées d'un infiltrat de cellule dense envahissant le derme et souvent les tissus sous-cutanés. Un épidermotropisme peut être présent, de même qu'une angiocentricité et une angiodestruction, souvent associées à une nécrose extensive. Les cellules sont généralement de taille moyenne, mais des cellules de petite et de grande taille sont rencontrées également. Les noyaux sont ovales ou irréguliers, avec une chromatine modérément dense et un cytoplasme pâle. Parfois, il existe un infiltrat inflammatoire important composé de petits lymphocytes, d'histiocytes, d'éosinophiles et de plasmocytes (Willemze et *al.*, 2005).

Les cellules tumorales expriment les marqueurs CD2, CD56, CD3ε cytoplasmique et des protéines cytotoxiques. Le Latent Membrane Protein-1 (LMP-1) est exprimé de façon inconstante. Après la cavité nasale, la peau est le deuxième site envahi par ce lymphome, de façon primitive ou secondaire. L'atteinte cutanée se traduit par des plaques ou de masses tumorales multiples, fréquemment ulcérées, touchant préférentiellement le tronc ou les extrémités. Des symptômes généraux peuvent être présents, de même qu'un syndrome hématophagocytaire (Willemze et *al.*, 2005 ; Chan et *al.*, 1997). Le LTCP à type d'hydroa vacciniforme en est une variante. Il s'agit d'un lymphome CD8+ cytotoxique, de description plus récente, se présentant comme une éruption papulovésiculeuse des zones photoexposées (Willemze et *al.*, 2005).

1.6. Les entités provisoires

Le LTCP épidermotrope CD8+ agressif diffère des autres LTCP de phénotype cytotoxique par sa présentation clinique et son évolution (Berti *et al.*, 1999). Il se caractérise cliniquement par des papules éruptives, des nodules, des masses tumorales avec ulcération centrale et nécrose ou des plaques kératosiques. La clinique est proche de celle du LTCP à cellules $\gamma\delta$ et du LTCP de type Ketron- Goodman (Willemze *et al.*, 2005). Il peut envahir différents sites extra-cutanés, et les ganglions étant généralement épargnés (Willemze *et al.*, 2005 ; Berti *et al.*, 1999).

Le LTCP à cellules $\gamma\delta$ se présente comme des plaques, des nodules ulcérés et nécrotiques et/ou des masses tumorales disséminées touchant surtout les extrémités.

L'envahissement des muqueuses et d'autres sites extra-cutanés est fréquent, mais les ganglions, la rate et la moelle osseuse demeurent souvent épargnés. Les signes généraux sont fréquents et un syndrome hémaphagocytaire peut survenir dans les formes tumorales de panniculite (Willemze *et al.*, 2005 ; Wieselthier *et al.*, 1990)

Dans le **LTCP pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+**, les lésions cutanées sont des petites plaques, voire des papules, des nodules ou des tumeurs uniques, touchant généralement la tête, le cou ou la partie supérieure du tronc. Des lésions multiples s'observent moins fréquemment (Von den Driesch *et al.*, 2002).

Chez le chien comme chez l'homme, les symptômes d'atteinte de lymphomes cutanés primitifs sont variés (**tableau II**).

Tableau II : Principales lésions chez les chiens atteints de lymphome cutané épithéliotrope T (Fontaine *et al.*, 2009).

LESIONS	PREVALENCE (EN%)
Erythème	80,8
Plaques	61,5
Desquamation	61,5
Nodules	57,7
Erosion/Ulcération	42,3
Croûtes	38,5
Lésions des muqueuses	38,5
Prurit	38,5
Papules	15,4

Les lésions chez l'Homme et le chien sont similaires.

2. Les lymphomes B cutanés primitifs (LBCP)

Les lymphomes B cutanés primitifs constituent le second groupe de lymphomes cutanés. Chez l'Homme comme chez le chien ils sont moins fréquents que les lymphomes T cutanés primitifs. Ils sont classés en plusieurs types : Le lymphome B cutané primitif de la zone marginale, localisé plutôt sur les extrémités. Le lymphome B cutané primitif centrofolliculaire, localisation préférentielle au niveau de la tête, le lymphome B cutané primitif diffus à grande cellules « de type jambe » nommé comme cela à cause de sa localisation principalement sur les jambes Et les autres lymphomes cutanés primitifs diffus à grandes cellules plutôt systémique.

2.1. Le lymphome B cutané primitif de la zone marginale (LBCPZM)

Les lésions cutanées sont des papules, des plaques ou des nodules violacés, localisés préférentiellement sur le tronc et les extrémités, notamment les bras (**photo 13**).



Photo 13 : Lymphome B cutané primitif de la zone marginale, lésions sur le visage (collection Pr. Beylot-barry, CHU de Bordeaux, 2013)

Les lésions du LCPZM sont fréquemment multifocales. Ainsi, dans la série récente de Hoefnagel et *al.*, (2005), portant sur 50 lymphomes B cutané primitif de la zone marginale, 72% des patients ont des lésions multifocales lors du diagnostic. Une régression spontanée peut parfois survenir. Les rechutes cutanées sont fréquentes, d'autant plus que les lésions sont multifocales au diagnostic. Ainsi, 24 patients (48%) ont présenté des rechutes au niveau cutané et seuls 2 patients ont présenté une localisation extra-cutanée (Hoefnagel et *al.*, 2005). La dissémination extra-cutanée est cependant extrêmement rare.

2.2. Le lymphome B cutané primitif centrofolliculaire (LBCPCF)

Le lymphome B cutané primitif centrofolliculaire a une présentation clinique caractéristique sous la forme de plaques et de masses tumorales localisées préférentiellement au cuir chevelu, à la face, au tronc, rarement aux jambes. Les tumeurs peuvent être entourées de papules érythémateuses et de plaques finement indurées qui peuvent précéder les tumeurs de quelques mois à plusieurs années (**Photo14**).



Photo 14 : Le lymphome B cutané primitif centrofolliculaire lésion sur le crâne, collection Pr. Beylot-barry. CHU de Bordeaux, 2013

Les lésions multifocales sont peu fréquentes et ce caractère n'a pas d'influence sur le pronostic. La dissémination extra-cutanée est rare, survenant chez 10.5% des lymphomes B cutanés primitifs centrofolliculaires (Willemze et *al.*, 2005 ; Senff et *al.*, 2007)

2.3. Le lymphome B cutané primitif diffus à grandes cellules « de type jambe » (LBCPD 'jambe')

Le LBCPD « jambe » se présente comme des tumeurs de croissance rapide, touchant la plupart du temps les membres inférieurs, de façon unie ou bilatérale, toutes les autres régions pouvant être cependant atteintes (**photo15**) (Willemze et *al.*, 2005).



Photo 15 : Le lymphome B cutané primitif diffus à grandes cellules « de type jambe » (collection Pr. Beylot-barry.CHU de Bordeaux, 2013)

Dans la série de Kodama et *al.*, (2005), les lésions sont limitées aux jambes dans 80% des cas. Contrairement aux lymphome B cutané primitif de la zone marginale et aux lymphome B cutané primitif centrofolliculaire, l'envahissement extra-cutané est fréquent pouvant atteindre 44% des patients (Grange et *al.*, 2007).

2.4. Les autres lymphomes B cutanés primitifs diffus à grandes cellules

Dans ce cas, les lésions cutanées sont, la plupart du temps, des localisations secondaires d'un lymphome systémique, mais parfois il peut s'agir d'un lymphome cutané primitif (Willemze et *al.*, 2005). Les lymphomes B à grandes cellules, riches en cellules T et en histiocytes, se présentent comme des lésions cutanées tumorales du tronc, de la tête et des extrémités (Willemze et *al.*, 2005). Le lymphome B intravasculaire à grandes cellules affecte préférentiellement le système nerveux central, le poumon et la peau. Les lésions cutanées sont des plaques violacées ou des télangiectasies, le plus souvent multiples, touchant les jambes ou le tronc. Dans une série de 38 cas humain, les lésions cutanées sont la principale manifestation dans 39% des cas de lymphome cutanés primitifs diffus à grande cellules. Dans un tiers des cas, elles sont associées à au moins une localisation extra-cutanée. Les caractéristiques des patients à l'atteinte cutanée isolée au moment du diagnostic différent de celles des patients présentant des localisations extra-cutanées associées, puisqu'il s'agit exclusivement de femmes, plus jeunes et en bon état général (Ferreri et *al.*, 2004).

3. Les néoplasies hématodermiques CD4+/CD56+

Les lésions cutanées de ces tumeurs sont classiquement des nodules ou des masses, uniques ou disséminés, situés au niveau du tronc, bien que les extrémités, la tête et le cou puissent être atteints. Elles peuvent se présenter aussi comme des plaques. L'état général est conservé. Les localisations extra-cutanées sont présentes lors du diagnostic dans 50% des cas ou se développent rapidement dans un second temps, les envahissements ganglionnaires, spléniques et médullaires étant fréquents (Willemze et *al.*, 2005 ; Feuillard et *al.*, 2002). Dans la série de Feuillard et *al.*, (2002), portant sur 23 hématodermies CD4+/CD56+, 6 patients ont présenté un envahissement du système nerveux central dont l'un au diagnostic et les cinq lors d'une rechute de la maladie.

Le tableau clinique des lymphomes cutanés primitifs, chez le chien comme chez l'Homme, se traduit par des lésions cutanées variées allant de la petite plaque d'érythème localisée jusqu'aux plaques en tout genre, aux nodules sur tout le corps et aux tumeurs ulcéreuses sans oublier les épisodes de prurit intense. Le diagnostic clinique est donc délicat à faire et doit être complété par le diagnostic histologique.

II. Histologie et immunohistochimie des lymphomes cutanés primitifs

1. Les lymphomes T cutanés primitifs

1.1. Le mycosis fongoïde (MF)

Selon Fontaine et *al.*, (2009) la description histologique du MF canin se rapproche en tous points à celle du MF folliculotrope humain.

Histologiquement, les lésions typiques de MF associent :

- un épiderme d'épaisseur normale avec ou sans spongiose et nécrose kératinocytaire, parfois surmonté de parakératose,
- un infiltrat dermique de lymphocytes, d'histiocytes et parfois de polynucléaires éosinophiles, d'abondance variable, en bande diffuse dans le derme superficiel, ou sous forme de véritables granulomes,
- des cellules lymphoïdes atypiques de taille petite à moyenne, hyperchromatiques et parfois sézariformes, présentes en nombre variable dans l'infiltrat dermique mais surtout dans l'épiderme, isolées, marginées le long de la membrane basale ou regroupées en « abcès de Pautrier »,
- une fibrose du derme papillaire liée au caractère chronique des lésions (Guitart et *al.*, 2001)

(Photo 16).

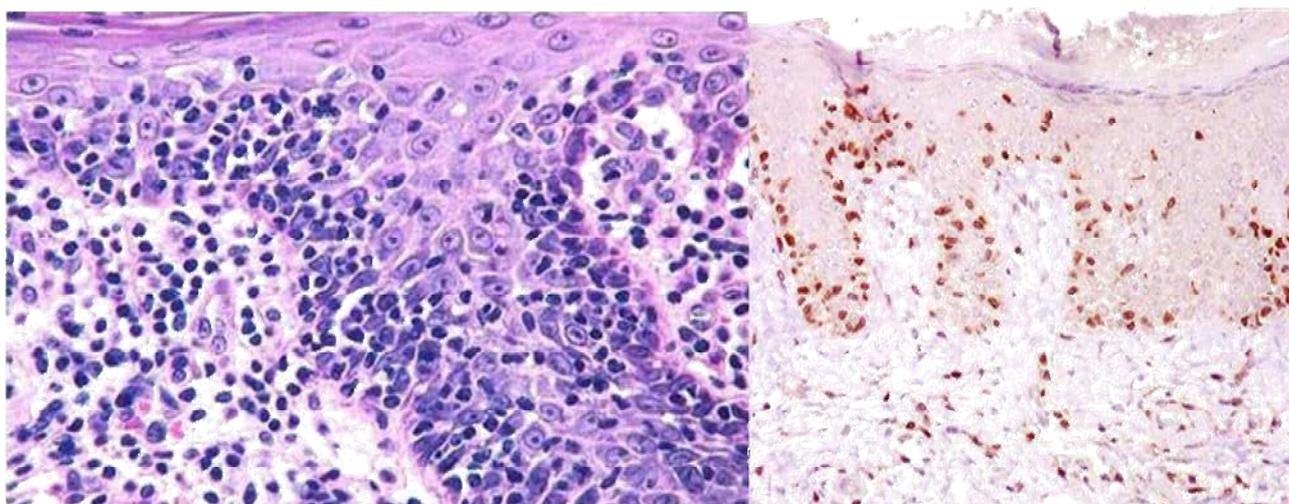


Photo 16 : Aspect histologique d'un fragment d'épiderme d'un patient atteint de mycosis fongoïde : infiltrat T épidermotrope CD4+ (collection Pr. Beylot-barry.CHU de Bordeaux, 2013)

Les caractéristiques histologiques du mycosis fongoïde évoluent en fonction du stade d'évolution de la maladie. Au stade précoce, les lésions se traduisent par un infiltrat lymphocytaire diffus, peu abondant, et périvasculaire du derme papillaire et réticulaire superficiel sans modifications épidermiques.

Exceptionnellement, des polynucléaires éosinophiles peuvent s'y associer. Il y a un épidermotropisme de cellules quelques lymphoïdes peu atypiques (Smoller et *al.*, 2003). Le diagnostic, à cette phase précoce, est difficile car les cellules atypiques et l'infiltrat dermique étant peu abondants, ce qui peut mimer certaines dermatoses, notamment eczématiformes à cette phase débutante du mycosis fongoïde.

Avec la progression vers le stade tumoral, il y a perte des caractéristiques histologiques typiques. En effet, l'infiltrat dermique devient plus diffus. Le nombre et la taille des cellules tumorales augmentent et l'épidermotropisme disparaît. Des mitoses peuvent être notées, associées à des cellules en apoptose. Ce stade tumoral, rarement présent au diagnostic, correspond, dans la majorité des cas, à une transformation cytologique, avec l'apparition, au sein de l'infiltrat dermique, d'au moins 25% de grandes cellules CD30+ ou CD30- (Diamandidou et *al.*, 1998). Cette transformation cytologique survient dans 11 à 23% des cas selon les séries et chez 50% des patients au stade IV de leur maladie (Arulogun et *al.*, 2008). Un enrichissement en lymphocytes B ainsi qu'en plasmocytes est alors fréquent. Des nodules CD30+ de MF peuvent évoluer, de façon concomitante, avec un lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules CD30+ ; cependant l'existence de plaques typiques de mycosis fongoïde est en faveur d'une transformation d'un mycosis fongoïde préexistant (Olsen et *al.*, 2007).

• Immunohistochimie du mycosis fongoïde classique

Les cellules atypiques du mycosis fongoïde ont le phénotype des cellules T matures mémoires (CD3+, CD4+, CD45Ro+, CD8-, CD30-, rarement CD4-, CD8+, sans que le pronostic diffère d'un phénotype à un autre (Berti et *al.*, 1999).**(Photo 17)**.

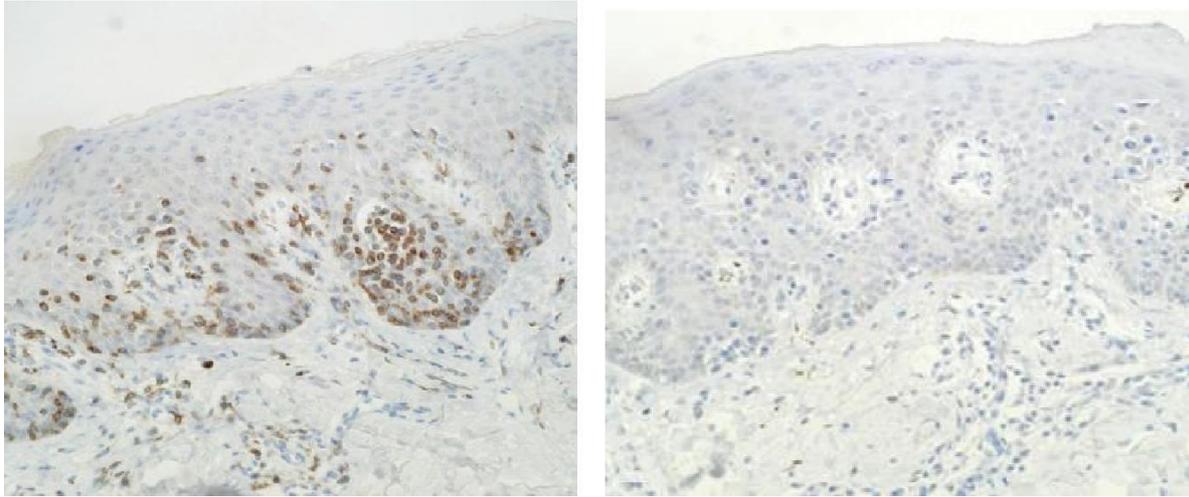


Photo 17 : Coupe histologique d'un patient atteint de mycosis fongoïde: les lymphocytes épidermotropes sont marqués par l'anticorps anti-CD4 (photo de droite) et non par l'anticorps anti-CD8 (photo de gauche) (Charavin-Cocuzza, 2011)

Les phénotypes aberrants sont fréquents et variés. Ainsi, il peut exister une perte de l'expression des antigènes des lymphocytes matures (CD2, CD5, CD7), notamment dans les lésions évoluées (Willemze *et al.*, 2005). Ces phénotypes aberrants sont des éléments importants d'aide au diagnostic. L'expression de protéines cytotoxiques, par les cellules tumorales, est retrouvée dans 10% des mycosis fongoïde au stade de plaques (Vermeer *et al.*, 1999).

La lésion histologique typique du mycosis fongoïde est le tropisme de lymphocytes néoplasiques pour l'épithélium (épiderme ou épithélium folliculaire); c'est l'épithéliotropisme. Chez le chien, le mycosis fongoïde est très similaire à l'affection rencontrée chez l'Homme, mais le phénotype des lymphocytes néoplasiques est différent. Chez le chien, le mycosis fongoïde est, dans 80 % des cas, CD4-, CD8+ alors que chez l'Homme, il est, dans 90 % des cas, CD4+, CD8- (Willemze *et al.*, 2005 ; Olsen *et al.*, 2007). Le mycosis fongoïde folliculotrope est le plus souvent CD4+ et CD8- chez l'Homme (Gerami et Guitart 2007).

• Variantes de mycosis fongoïde

○ Variante pilotrope

Chez L'Homme comme chez le chien, dans la variante pilotrope du mycosis fongoïde, l'infiltrat dermique périvasculaire et périfolliculaire est associé à une infiltration de l'épithélium folliculaire faite de cellules T atypiques, petites à moyennes, parfois grandes, au noyau cérébriforme, épargnant ou non l'épiderme (**Photo 18**).

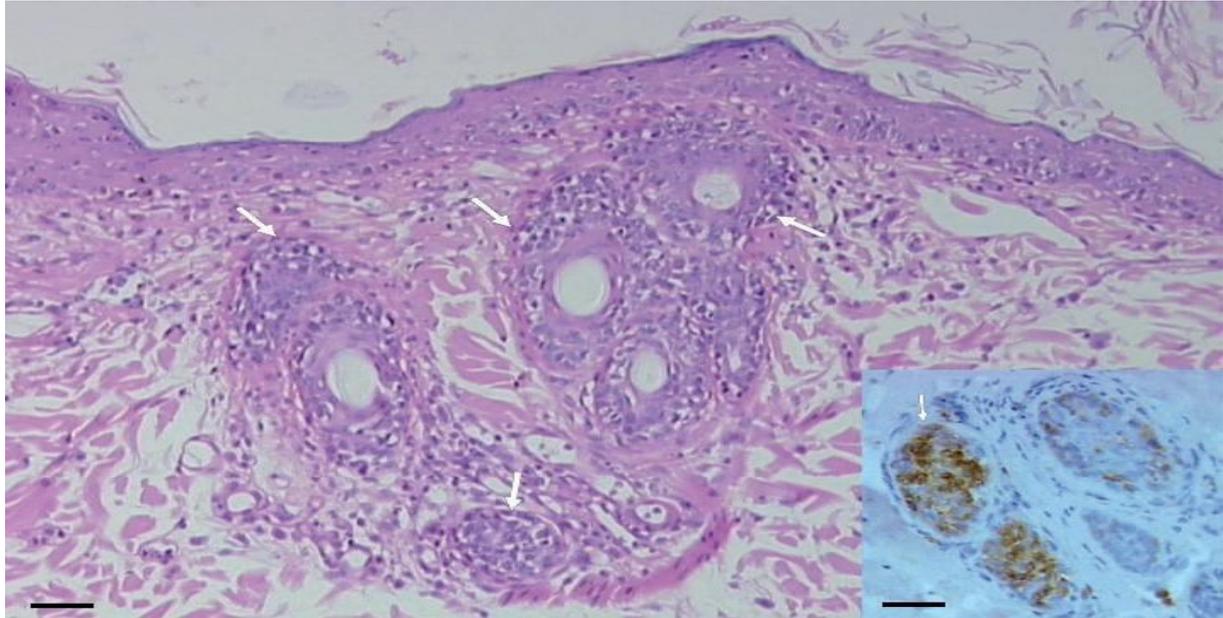


Photo 18 : Coupe histologique d'un fragment d'épiderme d'un chien atteint de mycosis fongoïde. L'infiltrat est largement orienté vers les follicules pileux. L'infiltrat est essentiellement basaloïde, monocellulaire ou organisé en petits agrégats coalescents (flèches). Seules quelques cellules individualisées sont notées au sein de la couche basale de l'épiderme (H&E, bar = 100 µm). Cadre inférieur droit (CD3, bar 80 µm) : les cellules sont positives au CD3 (cytoplasme brun), confirmant la nature lymphocytaire T (Fontaine et Heimann, 2009).

Il peut également exister un infiltrat de l'épithélium des glandes sudoripares (mycosis fongoïde syringotrope). Parfois, il s'y associe une dégénérescence mucineuse de l'épithélium folliculaire (mucinoïse folliculaire), révélée par la coloration au bleu Alcian.

Le phénotype des cellules tumorales est le même que dans le mycosis fongoïde classique. Des cellules blastiques CD30+ sont fréquemment présentes, ainsi que des cellules B et des plasmocytes (Van Doorn et al, 2002).

○ Variante pagétoïde ou superficielle

Dans la variante pagétoïde, l'épiderme est normal ou hyperplasique. Il existe un infiltrat strictement intra-épidermique de cellules pagétoïdes, isolées ou en nid. Les cellules atypiques de l'infiltrat, de taille moyenne à grande, ont un noyau souvent hyperchromatique ou cérébriforme et un cytoplasme abondant. Le derme superficiel est remanié par un infiltrat mixte, sans cellules néoplasiques.

Les cellules néoplasiques ont un phénotype CD3+, CD4+, CD8-, ou CD3+, CD4-, CD8+.

L'expression de l'antigène CD30 est aussi fréquente (Haghighi et al., 2000).

- **Chalazodermie granulomateuse**

Cette entité est caractérisée par un infiltrat dermique dense et granulomateux de cellules tumorales atypiques, de macrophages et souvent de cellules géantes, associé à une destruction du tissu élastique et à un infiltrat épidermique focal de cellules tumorales.

Les cellules tumorales sont de phénotype CD3+, CD4+ et CD8- (Willemze *et al.*, 2005).

1.2. Le syndrome de Sézary

Histologiquement, au niveau cutané, le syndrome de Sézary et le mycosis fongoïde sont indifférenciables avec les mêmes cellules T de phénotypes CD3+ et CD8+ ; ce qui laisse penser que le syndrome de Sézary est une variante du mycosis fongoïde compliqué par une leucémie (Scott *et al.*, 2001). La cellule de Sézary, décrite pour la première fois en 1938, est un lymphocyte atypique, au noyau cérébriforme, à chromatine dense et au rapport nucléocytoplasmique élevé. Bien que cette cellule soit présente dans les lymphomes cutanés T primitifs, elle n'en est pas spécifique car un petit nombre de cellules morphologiquement identiques peuvent s'observer dans la peau et le sang de patients atteints de pathologies dermatologiques bénignes, ainsi que dans le sang de personnes saines (Vonderheid *et al.*, 2002). Il est important, d'un point de vue pronostique et thérapeutique, de faire la différence entre les cellules de Sézary circulantes tumorales et celles réactionnelles (Weinberg *et al.*, 1995). Ainsi, les très grandes cellules de Sézary, de diamètre supérieur à 14 micromètres, sont généralement tumorales. Histologiquement, dans un tiers des cas de syndrome de sézary, les signes histologiques sont non spécifiques car ils peuvent mimer une érythrodermie bénigne, notamment une dermatite atopique, probablement en raison d'un passé commun de prurit et de grattage. Dans les autres cas, les caractéristiques histologiques sont proches de celles du mycosis fongoïde, mais l'infiltrat est composé de cellules plus monomorphes et atypiques (**photo 19**).

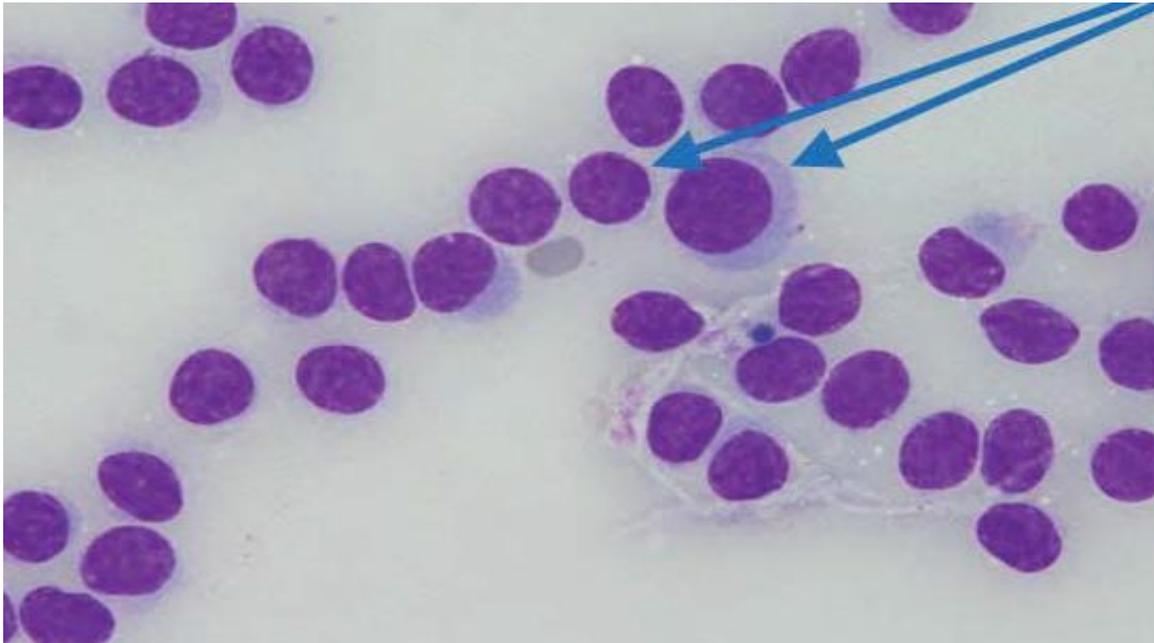


Photo 19 : Cytologie cutanée d'un chien atteint de syndrome de Sézary montrant une infiltration monomorphe de petits lymphocytes présentant quelques atypies cyto-nucléaires comme l'anisocaryose et l'anisocytose (flèches) (Rivière et Lanore, 2012)

L'épidermotropisme peut être absent, notamment dans les stades avancés. L'infiltrat est dense ou plus épars, en bande sous-épidermique ou périvasculaire, constitué principalement de cellules de Sézary de grande taille auxquelles s'associe un mélange de lymphocytes, d'histiocytes, parfois d'éosinophiles et de plasmocytes.

Les microabcès de Pautrier s'observent dans 15 à 67% des biopsies cutanées de SS selon les séries et peuvent permettre de différencier les érythrodermies malignes des érythrodermies bénignes (Sentis et *al.*, 1986). L'envahissement ganglionnaire se traduit par un infiltrat dense et monomorphe de cellules de Sézary qui modifient l'architecture ganglionnaire.

Sur le plan immunohistochimique, les cellules de Sézary ont un phénotype de cellules T mûres, généralement CD3+, CD4+, CD8-, plus ou moins associé à la perte de l'expression de CD7, dans 60 à 70% des SS, et de CD26 (Willemze et *al.*, 2005 ; Vonderheid et *al.*, 2002). Des cas de SS avec expression de CD8 plutôt que de CD4 ou co-expression de CD8 et CD4 ou perte de CD2, CD3, CD4 ou CD5 ont également été rapportés (Vonderheid et *al.*, 2002). Deux nouveaux marqueurs membranaires des cellules de Sézary ont récemment été mis en évidence : le Kir3dl2/CD158k et la vimentine (Ortonne et *al.*, 2006).

Un immunomarquage, réalisé sur les cellules blastiques circulantes d'un chien atteint de SS, a révélé un phénotype CD3+ (immunophénotype T)/ CD4-/ CD8+ (Rivière et Lanore, 2012).

1.3. Les lymphoproliférations CD30+ primaires cutanées

Devant toute LCD30+ cutanée, l'important est de distinguer une lymphoprolifération primitivement cutanée d'un mycosis fongoïde transformé ou d'une localisation cutanée secondaire d'un lymphome systémique. Le mycosis fongoïde transformé T CD30+ peut être évoqué devant un tableau clinique antérieur ou concomitant de plaques de mycosis fongoïde associé à une histologie évocatrice.

Le caractère primitif ou non de la prolifération CD30+ sera lui affirmé grâce à un bilan initial complet (Bekkenk et *al.*, 2000). La difficulté de ce groupe de lymphoprolifération est l'absence de critère histologique spécifique. Ainsi, leur diagnostic définitif ne peut être affirmé sur l'histologie seule, d'où la nécessité d'une confrontation anatomo-clinique (Willemze et *al.*, 2005) (**photo 20**).

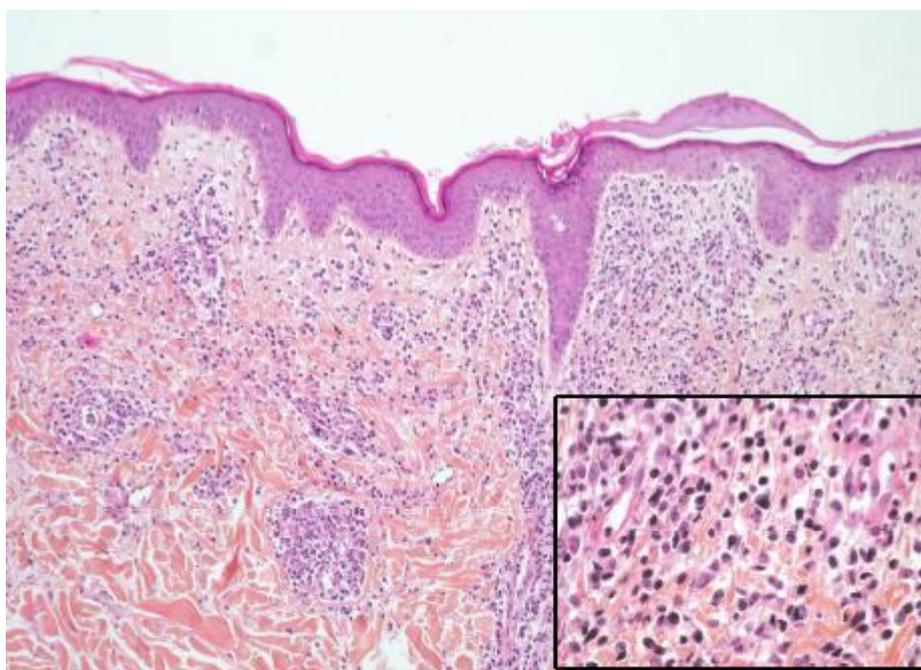


Photo 20 : Coupe histologique d'un épiderme d'un patient suivi pour une lymphoprolifération CD 30+ : présence de cellules lymphoïdes de grande taille (encadré) au sein d'un infiltrat réactionnel du derme (HES x100) (Charavin-Cocuzza, 2011).

Au plan histologique, trois sous-types sont distingués :

-le type A : les grandes cellules CD30+ sont regroupées en clusters au sein d'un mélange de nombreuses cellules inflammatoires telles que des histiocytes, des petits lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles. Ces cellules CD30+ représentent moins de 50% de l'infiltrat. Cette forme, la plus fréquente, est assez facile à reconnaître, en dehors des formes précoces et tardives (El Shabrawi-Caelen et *al.*, 2004).

-le type B, plus rare, appelé aussi Lymphoprolifération « MF-like » : caractérisé par un infiltrat épidermique monomorphe constitué de petites cellules atypiques au noyau cérébriforme, identiques à celles observées dans le MF (El Shabrawi-Caelen et *al.*, 2004). Les cellules tumorales ont un phénotype CD4+, CD3+ CD8- (Willemze et *al.*, 2005 ; El Shabrawi-Caelen et *al.*, 2004). Il existe un chevauchement important entre le type B et les types A et C. En effet, l'épidermotropisme de cellules lymphoïdes pléomorphes, figure cardinale du type B, se rencontre dans 50% des lymphoprolifération de type A et C (El Shabrawi-Caelen et *al.*, 2004).

-le type C : les grandes cellules CD30+ atypiques représentent plus de 50% de l'infiltrat et forment de grandes nappes associées à des cellules inflammatoires peu nombreuses (El Shabrawi-Caelen et *al.*, 2004). Des lymphocytes réactifs sont souvent présents en périphérie des lésions et les cellules tumorales expriment le CD3, le CD4, rarement le CD8 et le CD56. Le CD30 est présent dans plus de 75% des cellules (El Shabrawi-Caelen et *al.*, 2004).

1.4. Le lymphome T sous-cutané primitif de type panniculite

Sur le plan histologique, il existe un infiltrat sous-cutané composé de cellules T petites, moyennes, voire grandes et pléomorphes, au noyau hyperchromatique, simulant une panniculite.

Les macrophages sont nombreux et la cytophagie est possible. Le derme et l'épiderme susjacents sont normaux. La présence de cellules graisseuses entourées de cellules néoplasiques, bien que non spécifique, peut être une aide au diagnostic différentiel avec les panniculites bénignes. La nécrose est fréquente. Dans les stades précoces, l'infiltrat néoplasique peut manquer d'atypies franches et un important infiltrat inflammatoire peut prédominer (Willemze et *al.*, 2005).

Les cellules T tumorales ont un phénotype $\alpha / \beta +$, CD3+, CD4-, CD8+ avec expression de protéines cytotoxiques. Le CD30 et le CD56 sont rarement exprimés (Willemze et *al.*, 2005 ; Willemze et *al.*, 2008). Le marquage du virus d'Epstein-Barr est toujours négatif. Cette dernière caractéristique est intéressante pour différencier le lymphome T sous-cutané primitif de type panniculite du lymphome cutané T primitif à cellules NK (natural killer) « de type nasal » lorsque celui-ci se présente avec un envahissement sous-cutané prédominant (Willemze et *al.*, 2008).

1.5. Le lymphome T cutané primitif à cellules NK « de type nasal »

L'aspect histologique des lésions cutanées se traduit par un infiltrat dense envahissant le derme et souvent les tissus sous-cutanés. Un épidermotropisme peut être présent, de même qu'une angiocentricité et une angiodestruction, souvent associées à une nécrose extensive (Chan *et al.*, 1997). Les cellules sont généralement de taille moyenne mais des cellules de petite et de grande taille se rencontrent également. Les noyaux sont ovales ou irréguliers, avec une chromatine modérément dense et un cytoplasme pâle. Parfois, il existe un infiltrat inflammatoire important fait de petits lymphocytes, d'histiocytes, d'éosinophiles et de plasmocytes (Willemze *et al.*, 2005). Les cellules tumorales expriment le CD2, le CD56, le CD3 ϵ cytoplasmique et des protéines cytotoxiques. Le Latent Membrane Protein-1 (LMP-1) est exprimé de façon inconstante. Dans les rares cas CD56-, l'expression des protéines cytotoxiques et la détection du virus d'Epstein-Barr en hybridation *in situ* sont nécessaires au diagnostic de certitude (Willemze *et al.*, 2005).

1.6. Les entités provisoires

-Le **LCTP épidermotrope CD8+ agressif** se caractérise par un épiderme acanthosique ou atrophique avec des nécroses kératinocytaires, des ulcérations et une spongiose (Berti *et al.*, 1999).

L'épidermotropisme est généralement prononcé, allant d'une distribution linéaire à un pattern pagétoïde à travers l'épiderme. L'envahissement et la destruction des annexes épidermiques sont fréquents. Un angiotropisme peut être présent. Les cellules tumorales sont de taille petite à moyenne ou moyenne à grande avec un noyau pléomorphe ou blastique (Willemze *et al.*, 2005).

Les cellules tumorales ont un phénotype β F1+, CD3+, CD8+, cytotoxique (granzyme B+, perforin+, TIA-1+), CD45RA+, CD45RO-, CD2-, CD4-, CD5-, CD7+/- (Berti *et al.*, 1999).

L'EBV est généralement négatif (Willemze *et al.*, 2005).

-Le **LCTP à cellules $\gamma\delta$** peut se présenter sous trois patterns histologiques différents, souvent associés. L'un est épidermotropique, l'autre dermique et le dernier sous-cutané. Les cellules néoplasiques sont de taille moyenne à grande, avec une chromatine mottée (Willemze *et al.*, 2005). Les cellules tumorales ont un phénotype cytotoxique β F1-, CD3+, CD2+, CD5-, CD7+/-, CD56+, avec une forte expression des protéines cytotoxiques (Willemez *et al.*, 2005 ; Arnulf *et al.*, 1998). Dans la majorité des cas, elles sont négatives pour le CD4 et le CD8 (Arnulf *et al.*, 1998).

-Le **LCTP pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+** montre un infiltrat dermique dense, diffus ou nodulaire, ayant une tendance caractéristique à infiltrer les tissus sous cutanés. Un épidermotropisme focal peut s'observer. Les cellules de taille petite à moyenne, au noyau pléomorphe et hyperchromatique prédominant, mais une petite proportion de grandes cellules pléomorphes peut être notée (Von den Driesch et *al.*, 2002). Parfois, il y a une association de petits lymphocytes réactifs et d'histiocytes (Willemze et *al.*, 2005). Les cellules tumorales ont un phénotype CD3+, CD4+, CD8-, CD30-. Les protéines cytotoxiques ne sont généralement pas exprimées (Bekkenk et *al.*, 2003).

-Les **LTCP périphériques inclassables** sont caractérisés par des infiltrats nodulaires ou diffus, constitués d'un nombre variable de cellules pléomorphes, de taille moyenne à grande. L'épidermotropisme est souvent discret ou absent. Les grandes cellules néoplasiques représentent, au moins, 30% de la population tumorale (Willemze et *al.*, 2005). Elles ont, la plupart du temps, un phénotype CD4+ aberrant, avec perte variable des marqueurs pan-T. Le CD30 est généralement négatif. Rarement, les cellules expriment le CD56 et des protéines cytotoxiques (Bekkenk et *al.*, 2003).

2. Les lymphomes B cutanés primitifs (LBCP)

2.1. Le lymphome B cutané primitif de la zone marginale (LBCPZM)

Histologiquement, il correspond à des infiltrats nodulaires à diffus, épargnant l'épiderme, composés de petits lymphocytes B, de cellules de la zone marginale (cellules monocytoïdes), de cellules lymphoplasmacytoïdes et de plasmocytes, associés à un petit nombre de cellules «centroblaste ou immunoblaste-like » et de nombreuses cellules T réactionnelles (Hoefnagel et *al.*, 2005). Des plasmocytes monotypiques sont souvent localisés en périphérie des infiltrats et dans le derme superficiel. Des inclusions intracytoplasmiques ou intranucléaires «acide périodique de Schiff» positives peuvent être présentes dans les cas où les cellules lymphoplasmacytoïdes prédominent. Rarement, le LBCPZM peut se transformer en lymphome B diffus à grandes cellules (Willemze et *al.*, 2005).

Sur le plan immunohistochimique, les cellules B de la zone marginale expriment le CD20, le CD79a et Bcl-2, mais elles sont négatives pour le CD5, le CD10 et Bcl-6. Les centres germinatifs réactionnels sont Bcl-6+, CD10+ et Bcl-2-. Les cellules plasmocytaires expriment le CD138 et le CD79a, mais elles sont généralement négatives pour le CD20. Les cellules tumorales montrent une expression monotypique cytoplasmique de la chaîne légère des immunoglobulines (Willemze et *al.*, 2005).

2.2. Le lymphome B cutané primitif centrofolliculaire (LBCPCF)

L'aspect histologique est composé d'infiltrats de cellules néoplasiques des centres folliculaires épargnant quasi constamment l'épiderme. La présentation histologique est variable, dépendant essentiellement de l'âge et de la localisation des lésions. Les lésions précoces et de petite taille contiennent un mélange de centrocytes, de rares centroblastes et de nombreuses cellules T réactionnelles. Les grands centrocytes, souvent polylobés, sont caractéristiques. S'ils sont présents, les follicules anormaux sont composés de cellules malignes des centres folliculaires Bcl-6+ au sein d'un réseau de cellules folliculaires dendritiques CD21+ ou CD35+. Les follicules sont mal définis, sans macrophage à corps tingibles et avec une zone du manteau absente ou réduite. Lors de la progression vers des lésions tumorales, les cellules B néoplasiques augmentent en taille et en nombre alors que le nombre de cellules T réactionnelles diminue. Si elles étaient présentes antérieurement, les structures folliculaires ne sont plus visibles, sauf par de rares cellules folliculaires dendritiques dispersées. Les lésions tumorales montrent une population monomorphe de grandes cellules du centre folliculaire, généralement de grands centrocytes et des cellules multilobées, associées à un mélange variable de centroblastes et d'immunoblastes. Habituellement, il existe une importante stroma réaction (Willemze et *al.*, 2005). Les cellules néoplasiques ont un phénotype CD20+, CD79a+ et peuvent montrer un marquage monotypique pour les Ig de surface qui, cependant peuvent être non détectables dans les lésions tumorales. L'expression de Bcl-6, marqueur des centres germinatifs, est constante (Hoefnagel et *al.*, 2003). A noter que le CD5 et le CD43 sont négatifs. Contrairement au lymphome B centrofolliculaire ganglionnaire et aux localisations cutanées secondaires des formes systémiques, la forme primitivement cutanée n'exprime pas Bcl-2 ou montre une faible positivité du marquage dans une minorité de cellules néoplasiques, suggérant une pathogenèse différente (Hoefnagel et *al.*, 2003).

2.3. Le lymphome B diffus à grandes cellules « de type jambe »

Il correspond histologiquement à des infiltrats diffus s'étendant souvent aux tissus sous-cutanés. Ces infiltrats sont constitués par une population monotone ou de nappes confluentes de grandes cellules B au noyau arrondi (correspondant à des centroblastes et des immunoblastes). Des mitoses sont fréquemment observées. Les petites cellules B sont absentes et les cellules T réactionnelles sont peu nombreuses, souvent confinées aux régions périvasculaires. La réaction stromale est absente (Willemze et *al.*, 2005). Les cellules B

tumorales montrent une expression monotypique des Ig de surface ou cytoplasmiques. Elles sont CD20+ et CD79a+. L'antigène CD10 est souvent absent. Contrairement aux LBCP centrofolliculaire, l'expression de Bcl-2 est forte (85% des cas) (Grange et *al.*, 2007). Par ailleurs, il y a un pattern (profil) aberrant d'expression de facteurs de transcription des cellules B avec notamment l'expression des protéines MUM-1/IRF4 (multiple myeloma-1/interféron regulatory factor 4), de Bcl-6, de FOXP1 (Forkhead box protein P1) et d'OCT2 (octamer transcription factor) dans la plupart des cas (Willemze et *al.*, 2005 ; Martin et *al.*, 2006).

2.4. Les autres lymphomes B cutanés primitifs diffus à grandes cellules

Les lésions de lymphome B intravasculaire diffus à grandes cellules se caractérisent par un envahissement des vaisseaux sanguins dermiques et des tissus sous-cutanés par de grandes cellules néoplasiques type B. Ces cellules peuvent causer des occlusions des veinules, des capillaires et des artérioles. Parfois, des cellules tumorales peuvent se voir en région périvasculaire (Willemze et *al.*, 2005).

3. Les néoplasies hématodermiques CD4+/CD56+

Histologiquement, elles se présentent comme un infiltrat non épidermotrope, monotone, de cellules de taille moyenne, à la chromatine dispersée et au nucléole souvent absent, ressemblant aux lymphoblastes ou aux myéloblastes. Les mitoses sont fréquentes. Les cellules inflammatoires sont absentes et il n'y a généralement pas de nécrose, ni d'angiotropisme (Willemze et *al.*, 2005 ; Martin et *al.*, 2006). Les cellules tumorales ont un phénotype CD4+, CD56+, CD8-, CD7+/-, CD2+/-, CD45RA+, mais elles n'expriment pas le CD3, ni les protéines cytotoxiques. Elles expriment également le CD123, le BDCA2 et TCL1 (Martin et *al.*, 2006). Depuis que les néoplasies myéloblastiques et lymphoblastiques sont positivement au CD56, le marquage du CD3 et de la myéloperoxydase doivent être réalisés pour permettre de les exclure (Willemze et *al.*, 2005 ; Feuillard et *al.*, 2002).

Un infiltrat de lymphocytes anormaux au niveau du derme ou de l'épiderme constitue l'élément majeur histologique des lymphomes cutanés primitifs. Ces cellules sont la plupart du temps anormales et possèdent des marqueurs atypiques spécifiques. Les marqueurs mis en place au cours de la différenciation des lymphocytes (qu'il soit T ou B), détaillés dans la première partie de ce travail, permettent de pouvoir classer les lymphomes suivant différents types.

III. Diagnostic et stadification des lymphomes cutanés primitifs

1. Diagnostic

Suite au tableau clinique dressé, le diagnostic des lymphomes cutanés primitifs sera assez complexe vu la variété de symptômes possibles. Pour rappel, les lymphomes cutanés diagnostiqués chez le chien sont le mycosis fongoïde et le syndrome de sézary ; les autres entités seront données à titre indicatif car elles ne concernent actuellement que l'Homme, mais leur connaissance pourrait éclairer la classification future des lymphomes cutanés du chien.

Aussi bien chez le chien que chez l'Homme, les motifs de consultation lors des suspicions de lymphomes cutanés sont liés à des états d'erythrodermie avec un fort prurit, associés à des stades seborrhéiques et à des tuméfactions d'aspect tumoral. A retenir qu'il y a toujours l'évolution chronique des symptômes.

La biopsie de la lésion tumorale est le geste clef pour le diagnostic. Ce dernier peut nécessiter des investigations complémentaires moléculaires, soulignant la nécessité d'obtenir, pour chaque lymphome, du matériel frais et/ou congelé. Il convient donc d'être systématique et de prendre en charge un prélèvement ganglionnaire ou suspect d'hémopathie avec toutes les précautions qui permettront d'aboutir à un diagnostic de certitude

1.1. Le mycosis fongoïde (MF)

Le MF revêt différents stades d'évolution. Au stade initial, le diagnostic peut être difficile en raison de l'absence de signes cliniques et histologiques spécifiques (Pimpinelli et *al.*, 2005).

L'*International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL)* a identifié des critères cliniques d'aide au diagnostic précoce et qui se résument au caractère chronique de l'évolution, à la taille (généralement supérieure à 5cm), aux localisations des lésions au niveau des zones photoprotégées et à leur tendance à croître progressivement en taille et en nombre et à résister aux dermocorticoïdes (DC) et à la présence d'une poikilodermie (Pimpinelli et *al.*, 2005).

Sur le plan histologique, le MF est caractérisé par la présence de cellules lymphoïdes à noyau de contours irréguliers et/ou de lymphocytes plus grands que ceux rencontrés dans les infiltrats inflammatoires, associée à des critères mineurs comme la présence d'un

épidermotropisme disproportionné sans spongiose et d'atypies cellulaires et d'un infiltrat dermique dense comprenant des lymphocytes au noyau cérébriforme et hyperchromatique correspondant aux cellules de Sézary. Celles-ci siègent aussi dans l'épiderme (épidermotropisme) et forment typiquement des thèques intraépidermiques appelées aussi microabcès de Pautrier. Ces cellules atypiques ont un phénotype T mature (CD3+, CD4+, CD8⁻, et CD45R0+). Il existe parfois des anomalies d'expression d'antigènes de différenciation des lymphocytes T matures, notamment une perte possible d'expression de CD2 ou CD5, surtout dans les stades évolués. C'est pourquoi, il est conseillé, lors de suspicion, de multiplier les biopsies cutanées pour optimiser les chances d'un diagnostic précis (Pimpinelli et *al.*, 2005)

A partir de ces données, l'ISCL a élaboré un algorithme pour le diagnostic de MF débutant (**figure 7**). Ainsi, pour diagnostiquer un MF précoce, il est nécessaire d'obtenir un total de 4 points, sachant que les critères cliniques et histologiques sont obligatoires. Cet algorithme a été évalué dans différents centres de référence afin de juger de son applicabilité et de sa valeur (Pimpinelli et *al.*, 2005).

Critères Cliniques	
« patch » et plaques persistants (critère Majeur)	2 points si 1 critère Majeur (M) et 2 mineurs (m)
+ (1) localisation en zone photo-protégée (critère mineur)	1 point si 1 M and 1m
et/ou + (2) variation de taille/forme (critère mineur)	
et/ou + (3) poikilodermie (critère mineur)	
Histologiques	
infiltrat lymphoïde superficiel (critère Majeur)	2 points si 1 M and 2 m
+ (1) épidermotropisme sans spongiose	1 point si 1 M and 1 m
et/ou + (2) atypie lymphoïde	
Moléculaires	
réarrangement clonal gène TCR par analyse PCR	1 point si présent
Immunopathologiques	
(1) CD2,3,5 ≤ 50% des cellules T	1 point si 1 ou plusieurs critères positifs
(2) CD7 ≤ 10% des cellules T	
(3) expression discordante de CD2,3,5 or CD7 dans cellules T épidermiques et dermiques	
=> 4 critères sont nécessaires au diagnostic MF	

Figure 7 : Algorithme pour le diagnostic de mycosis fongoïde débutant (Olsen et *al.*, 2007)

1.2. Le syndrome de sézary (SS)

Pour le SS, l'aspect est souvent assez comparable au mycosis fongoïde au stade de plaques ou d'érythrodermie. Cependant la présence de cellules de Sézary, de grande taille, à l'examen cytologique du sang et/ou du ganglion est un argument important. Ces cellules ont un phénotype similaire à celui des cellules du mycosis fongoïde, avec une fréquente perte d'expression de CD7 et de CD26. Il s'agit d'une expansion clonale et la détection, par la *polymerase chain reaction* (PCR) du locus TCR γ d'un réarrangement clonal, prédominant et identique dans les lésions cutanées et dans le sang, fournit une aide importante au diagnostic dans les cas difficiles.

Le diagnostic clinique et histologique du SS est souvent difficile, car de nombreuses dermatoses inflammatoires bénignes (toxidermie, dermatite atopique, psoriasis...) pouvant se présenter comme une érythrodermie. C'est pourquoi son diagnostic ne repose pas sur des critères anatomocliniques uniquement, mais plutôt sur des critères biologiques hématologiques déterminé par ISCL. Selon ce dernier, le diagnostic de SS repose sur la présence d'au moins un de ces critères :

- un nombre absolu de cellules de Sézary circulantes d'au moins 1000/mm³ sur le frottis sanguin (Vongerherheid et *al.*, 2002),
- un rapport CD4/CD8 \geq 10, résultant d'une augmentation des cellules CD3⁺ ou CD4⁺ en cytométrie en flux (CMF) (caractéristique présente chez 60 à 80% des patients atteints de SS, mais rarement présente dans les érythrodermies bénignes) (Vongerherheid et *al.*, 2002).
- une augmentation du nombre de cellules CD3⁺ ou CD4⁺ avec expression aberrante des marqueurs pan-T en CMF (un nombre de cellules CD4⁺CD7⁻ \geq 40% est un critère en cours d'évaluation),
- une augmentation du nombre absolu ou relatif de lymphocytes avec mise en évidence d'un clone T dans le sang circulant par Southern blot ou PCR,
- la présence d'un clone T sanguin avec anomalies cytogénétiques (Vongerherheid et *al.*, 2002),

1.3. Les autres lymphomes

• La lymphoprolifération CD30+

Dans les LCD30+ anaplasiques à grandes cellules, l'infiltrat tumoral se situe dans le derme, sans épidermotropisme. Il s'agit, dans la majorité des cas, de cellules anaplasiques de phénotype CD4+, avec une fréquente expression de molécules ayant une fonction cytotoxique comme granzyme-B, TiA-1 et perforine. À la différence des formes secondaires, les formes cutanées primaires n'expriment pas ou rarement la kinase ALK (*anaplastic lymphoma kinase*), qui est associée à une translocation 2;5 (Beylot-Barry, 1998).

Au niveau de la papulose lymphomatoïde, l'infiltrat tumoral est composé de cellules atypiques soit le plus souvent de grande taille à l'aspect dit sternbergoïde (type A), soit aux noyaux cérébriformes ressemblant aux cellules du mycosis fongoïde (type B). Un infiltrat histiocytaire, neutrophilique et éosinophilique y est associé. Les cellules tumorales ont le même phénotype que celles des lymphomes T cutanés anaplasiques CD30+ dans le type A, et le même que celles du mycosis fongoïde dans le type B.

• Le lymphome T sous-cutané primitif de type panniculite

L'infiltrat se localise essentiellement, voire exclusivement, dans l'hypoderme, sous forme d'un infiltrat pléomorphe avec souvent des images de nécrose et de cytophagocytose. Cet aspect peut être longtemps précédé par une panniculite d'aspect bénin avec un infiltrat inflammatoire important (Bachelez, 2007).

• Le lymphome T cutané primitif à cellules NK « de type nasal »

L'infiltrat se localise dans le derme et l'hypoderme, souvent de topographie angiocentrique et d'aspect angiodestructeur. Les cellules sont soit de phénotype CD3⁻, CD2⁺, CD56⁺ (phénotype NK), soit CD3⁺ cytotoxique. La détection du virus d'Epstein-Barr, dans les lésions, est très fréquente. A noter qu'il existe une variante touchant l'enfant, associée au virus d'Epstein-Barr, qui est observée essentiellement en Asie et en Amérique latine et de mauvais pronostic (Bachelez, 2007).

- **LTCP pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+**

Les cellules, pléomorphes de taille moyenne ou grande, d'aspect immunoblastique, expriment un phénotype T CD4+. Dans certains cas, un contingent de cellules de grande taille, représentant moins de 30 % de l'infiltrat, peut être observé. Une exocytose épidermique faite de cellules isolées est également possible, pouvant parfois poser un problème de diagnostic différentiel avec un mycosis fongoïde (Bachelez, 2007).

- **Les lymphomes B cutanés de la zone marginale**

L'infiltrat nodulaire dermique est souvent accompagné de centres germinatifs réactionnels. Les cellules de la zone marginale expriment CD20, CD79a, et bcl-2, mais pas CD5, CD10, ni bcl-6. Des translocations (14;18) (q32; q21) impliquant le locus IgH et le gène *MLT* ont été détectées, mais pas les translocations caractéristiques des lymphomes MALT (Bachelez, 2007).

- **Lymphomes folliculaires cutanés primaires**

L'infiltrat se localise dans le derme et est composé de cellules B exprimant CD20, CD79a et bcl6, mais pas CD5 et peu ou pas bcl2. L'expression de CD10 est observée dans les cas où l'architecture est folliculaire. Une expression monotypique de chaîne légère d'immunoglobuline est possible et un réarrangement clonal du locus IgH est habituellement noté (Bachelez, 2007).

- **Lymphomes cutanés à grandes cellules « de type jambe »**

L'infiltrat est diffus, profond, constitué de cellules de grande taille avec des images de mitose. Les cellules tumorales expriment CD20, CD79a, bcl-2 et bcl-6, mais pas CD10 (Bachelez, 2007).

Dans la majorité des cas de suspicion de lymphomes, un examen clinique macroscopique ne permet pas d'établir un diagnostic précis de lymphome cutané. Cependant, les motifs de consultations pour les lymphomes cutanés sont relativement semblables ; donc il peut y avoir une forte suspicion avant d'entamer les examens plus poussés. La biopsie ou encore la biologie moléculaire permettra alors de déterminer avec précision le type de lymphome.

2. Evaluation initiale générale et stadification

Dans le diagnostic des lymphomes cutanés primitifs, il est indispensable de préciser le stade afin de permettre un choix thérapeutique adapté. L'ISCL et la sous-section « lymphome cutané » de l'EORTC ont proposé des critères aidant à la différenciation des stades de lymphomes cutanés primitifs. Parallèlement, ce groupe de travail a proposé une révision des classifications TNM (*tumour nodes metastasis*) existantes (Olsen et *al.*, 2007 ; Kim et *al.*, 2007). Il faut rappeler que les classifications TNM prennent en compte la taille des tumeurs primaire (T), l'atteinte éventuelle des ganglions (N) et la présence possible de métastases (M).

2.1. Le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary

L'évaluation initiale générale des LTCP épidermotropes nécessite (Olsen et *al.*, 2007) :

❖ Tout d'abord, un examen clinique complet incluant :

- la détermination du type de lésions cutanées (macule ou « patch » des Anglo-Saxons, plaque infiltrée),
- l'évaluation de la surface corporelle atteinte (taille des lésions),
- la recherche de masses tumorales en précisant leur nombre, leur taille et la ou les régions atteintes,
- la recherche d'adénopathies (surtout celles >1,5cm de grand axe, fermes, irrégulières, fixes) et d'une organomégalie

❖ Mais aussi une biopsie cutanée comprenant :

- un immunophénotypage avec étude de l'expression des antigènes CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 et d'un marqueur des cellules B (CD20). L'étude de l'expression du CD30 peut être indiquée en cas de suspicion de lymphoprolifération CD30+ ou de transformation cytologique d'un mycosis fongoïde,
- la recherche d'un réarrangement clonal des gènes du TCR (*T cell receptor*)

❖ un bilan sanguin qui inclue :

- une NFS, un bilan hépatique, le dosage des LDH (lactate déshydrogénase), un ionogramme sanguin,

- une étude du réarrangement clonal des gènes du TCR (*T cell receptor*) dans les stades avancés et en présence d'un clone cutané,
- une analyse des lymphocytes anormaux, soit par le compte des cellules de Sézary avec détermination de leur nombre absolu et/ou par CMF (cytométrie en flux).

❖ Au niveau radiologique, un bilan peut être établi comprenant :

Une radiographie thoracique et/ou une échographie ganglionnaire pour vérifier l'absence d'adénopathie, ou un scanner thoraco-abdomino-pelvien pour rechercher un envahissement ganglionnaire ou viscéral.

❖ La biopsie-exérèse ganglionnaire, prescrite dans les cas d'adénopathie cliniquement suspecte (≥ 1.5 cm de diamètre et/ou ferme, irrégulière, fixée),

-comprenant une analyse histologique, une étude par CMF et une étude du réarrangement clonal du TCR (*T cell receptor*).

❖ Enfin une étude médullaire est envisageable par biopsie osseuse et médullaire (BOM) pour les stades B2 et lorsqu'il existe une anomalie de la numération formule sanguine (NFS).

Le système de classification TNM et sa conversion en stade, utilisés depuis longtemps pour les patients atteints de LTCP de type MF/SS, ont été récemment révisés par l'ISCL/EORTC en fonction des avancées diagnostiques et des progrès faits en biologie moléculaire et en immunohistochimie (Olsen et *al.*, 2007). Cette révision (**figures 8 et 9**) s'appuie sur la connaissance préalable de la classification des LTCP épidermotropes de 1975-79 jusqu'alors utilisée (**figure 10**).

Peau	
T1	patches, papules et/ou plaques atteignant < 10% de la surface cutanée T1a (patch seulement) vs T1b (plaque +/- patch).
T2	patches, papules ou plaques atteignant ≥ 10% de la surface cutanée T2a (patch seulement) vs T2b (plaque +/- patch).
T3	une ou plusieurs tumeurs (≥ 1cm)
T4	érythrodermie atteignant ≥ 80% de la surface corporelle
Ganglion	
N0	absence d'adénopathie périphérique cliniquement anormale; biopsie non requise
N1	adénopathie périphérique suspecte cliniquement; analyse histologique : grade 1 du système néerlandais ou LN0-2 de la classification NCI-VA N1a Clone négatif/ N1b Clone positif
N2	adénopathie suspecte cliniquement; analyse histologique : grade 2 du système néerlandais ou LN3 de la classification NCI/VA N2a Clone négatif/ N2b Clone positif
N3	adénopathie périphérique suspecte cliniquement; analyse histologique grades 3-4 du système néerlandais ou LN4 de la classification NCI-VA; clone positif ou négatif
Nx	adénopathie périphérique suspecte cliniquement sans confirmation histologique
Viscères	
M0	pas d'envahissement viscéral/M1 envahissement viscéral
Sang	
B0	absence d'envahissement sanguine significatif : ≤5% lymphocytes atypiques dans le sang circulant (cellules de Sézary) B0a Clone négatif (PCR)/ B0b Clone positif
B1	masse tumorale sanguine faible : >5% cellules de Sézary dans le sang circulant mais absence des critères du stade B2 B1a Clone négative/B1b Clone positive
B2	réarrangement clonal des gènes du TCR et soit une forte masse tumorale sanguine : cellules de Sézary ≥ 1000/μ ou augmentation cellules CD4+ or CD3+ avec CD4/CD8 ≥ 10 ou ≥40% CD4+/CD7- or ≥30% CD4+/CD26-

Figure 8 : Classification TNM du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary révisée par l'ISCL/EORTC en 2007 (Olsen et al., 2007)

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0-1
IB	2	0	0	0-1
IIA	1-2	1-2	0	0-1
IIB	3	0-2	0	0-1
III	4	0-2	0	0-1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Figure 9 : Stades du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary révisés par l'ISCL/EORTC en 2007 (Olsen et al. 2007)

T (peau)

T0 : lésion suspecte cliniquement et histologiquement

T1 : patch/plaques atteignant moins de 10% de la surface corporelle

T2 : patch/plaques atteignant au moins 10% de la surface corporelle

T3 : présence d'une ou plusieurs tumeurs

T4 : érythrodermie

N (ganglions)

	clinique	histologique
N0	0	0
N1	+	-
N2	0	+
N3	+	+

M (viscères)

M0 : pas d'envahissement

M1 : envahissement viscéral (≥ 1)**B (sang) :**

B0 : cellules de Sézary circulantes < 5%

B1 : cellules de Sézary circulantes > 5%

Figure 10 : Classification TNM de 1975 des lymphomes cutanés primitifs de type mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary (Olsen et *al.*, Blood 2007)

Concernant la taille des lésions (T) : Au niveau du stade T3, les tumeurs sont définies par des lésions mesurant au moins 1,5cm, indépendamment de la profondeur de l'infiltrat. Le stade T4 correspond à une érythrodermie avec une atteinte d'au moins 80% de la surface corporelle. Chez un patient donné, c'est le stade le plus élevé.

Au niveau de l'atteinte ganglionnaire (N), une adénopathie superficielle d'au moins 1,5cm est pathologique. Il faut mieux pratiquer une exérèse ganglionnaire plutôt qu'une biopsie. La biopsie sera réalisée en présence d'un ou plusieurs ganglions pathologiques cliniques. Les adénopathies profondes doivent être exclues de l'évaluation ganglionnaire, sauf si une biopsie-exérèse confirme l'envahissement histologiquement.

Les deux principaux systèmes de stadification histopathologique ganglionnaire actuels sont le « système néerlandais » et la classification du National Cancer Institute-Veterans Administration (NCI/VA) (**figure 11**).

Classification ISCL/EORTC révisée	Système néerlandais	Classification NCI-VA
N1	Grade 1: lymphadénopathie des dermatoses (DL)	LN0 : pas de lymphocytes atypiques LN1 : lymphocytes atypiques rares et isolés LN2 : lymphocytes atypiques nombreux
N2	Grade 2: DL; envahissement précoce par le MF	LN3 : agrégats de lymphocytes atypiques; architecture ganglionnaire préservée
N3	Grade 3: effacement partiel de l'architecture; cellules atypiques nombreuses Grade 4: effacement complet	LN4 : effacement partiel ou complet de l'architecture par les lymphocytes atypiques

Figure 11 : Classification histologique ganglionnaire des mycosis fongoïde et des syndrome de Sézary (Olsen et *al.*, 2007).

Ces deux systèmes reposent sur l'idée que le pronostic ganglionnaire du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary est lié à l'effacement partiel ou complet de l'architecture ganglionnaire.

Bien que plusieurs études suggèrent la valeur pronostique péjorative d'un réarrangement clonal des gènes du TCR au niveau ganglionnaire, l'évaluation ganglionnaire demeure encore essentiellement basée sur l'histologie (Olsen et *al.*, 2007).

Pour le stade M, l'envahissement viscéral est majoritairement. Rechercher un envahissement médullaire en présence d'une anomalie de la NFS ou d'une forte masse tumorale sanguine.

Concernant la masse tumorale sanguine (correspondant approximativement au nombre de cellule de sézary circulante) (**B**), selon Kim et *al.*, (2003), la CMF sanguine pourrait offrir une alternative pour identifier et quantifier les lymphocytes néoplasiques. La délétion d'un ou plusieurs marqueurs de surface des lymphocytes T est caractéristique des cellules de Sézary ; mais elle n'est pas spécifique, en effet une délétion du CD7 pouvant se voir dans certaines dermatoses inflammatoires.

Par ailleurs, le réarrangement clonal des gènes du TCR, dans le sang n'est pas forcément pathognomonique, car il est fréquemment noté dans certaines lymphoproliférations bénignes et chez des personnes âgées en bonne santé (Olsen et *al.*, 2007 ; Weinberg et *al.*, 1995). Tenant compte de ces nouvelles connaissances, l'ISCL/EORTC a révisé le stade B. Le stade

B0 correspond à un taux de cellules de Sézary $\leq 5\%$. Le stade B2 est défini par la présence d'un réarrangement clonal des gènes du TCR, associée soit à un nombre de cellules de Sézary $\geq 1000/\text{microL}$, soit à un nombre de cellules CD4+ ou CD3+ augmenté avec un ratio CD4/CD8 ≥ 10 , soit à une augmentation du nombre de cellules CD4+ à phénotype anormal ($\geq 40\%$ CD4+/CD7- ou $\geq 30\%$ CD4+/CD26-). Le stade B1, quant à lui, est déterminé par un taux de cellules de Sézary $> 5\%$ et par l'absence des critères du stade B2 (Olsen et *al.*, 2007).

Cette révision devrait désormais permettre de définir des cohortes homogènes nécessaires au développement d'essais cliniques analysables, voire comparatifs d'un centre à l'autre. Elle n'est cependant pas définitive et doit être testée de façon prospective.

Cette révision de la classification des LCTP de type MF/SS permettra de définir des normes et des critères de diagnostic pour toute la communauté scientifique afin de mieux homogénéiser le diagnostic des lymphomes, comme les découvertes sur les LCTP.

2.2. Les autres lymphomes cutanés primitifs

Les recommandations élaborées par l'ISCL/EORTC, pour l'évaluation initiale des autres lymphomes cutanés primitifs, se rapprochent de celles édictées pour le mycosis fongoïde et le syndrome de sézary (Kim et *al.*, 2007). Ainsi, de la même manière, la démarche comprend :

- ❖ Un interrogatoire et un examen clinique complet précisant le nombre, le type et la taille des lésions cutanées, leur caractère localisé ou diffus, ainsi que la recherche d'une atteinte ganglionnaire ;
- ❖ Un bilan sanguin comprenant une NFS, un ionogramme sanguin et un dosage des LDH ;
- ❖ Un bilan d'imagerie comprenant une radiographie ou un scanner thoraco-abdomino-pelvien plus ou moins associé à des coupes cervicales s'il existe une atteinte cutanée de cette région,
- ❖ Une étude ganglionnaire histologique s'il existe une adénopathie de plus d'un centimètre suspecte.
- ❖ Une biopsie osseuse et médullaire (BOM) est recommandée pour les lymphomes cutanés primitifs de pronostic agressifs (Senff et *al.*, 2007).
- ❖ Une ponction lombaire et une imagerie cérébrale pour les lymphomes à haut risque d'atteinte du système nerveux central (les LTCP à cellules NK essentiellement).

Remarque, dans une récente étude de 5 chiens atteints de lymphomes, hybridation génomique comparative à bas d'ADN haute résolution a défini leur profil unique de déséquilibre de copie d'ADN génomique. La fluorescence multicolore a identifié les gains anormaux de MYC, le KIT et FLT3 en soulignant l'effacement de PTEN et CDKN2. Le profilage d'expression des gènes et les analyses des PCR ont permis d'effectuer la relation entre le déséquilibre génomique et l'irrégularisation de la transcription (Seiser, 2013).

Chez l'Homme, le flux cytométrie (FC) permet un diagnostic définitif des lymphomes T basé sur la haute fréquence des aberrations antigéniques. Une étude basée sur l'immunophénotypie faite sur 26 chiens suspectés de lymphomes a montré que dans tous les cas il y avait des aberrations d'antigène et des néoplasies. Par conséquent, cette étude soutient que l'utilisation combinée de cytologie et FC permet de résoudre les diagnostics différentiels. (Martini, 2013) Ainsi l'histopathologie et l'immunohistochimie sont nécessaires pour établir le diagnostic différentiel entre les lymphomes de hauts grades et les hyperplasies. Cependant les cliniciens et les propriétaires se montrent réfractaires à l'utilisation de tests d'envahissement. Les techniques de biologie moléculaires ne sont pas toujours sensibles et assez spécifiques ce qui fait qu'on ne peut les utiliser comme outil fiable de diagnostic (Martini, 2013).

Autre actualité : Une étude montre qu'un nouvel anticorps anti-MYC monoclonal peut permettre l'évaluation visuelle précise et reproductible d'expression de protéine MYC qui permet de pronostiquer les résultats cliniques dans les lymphomes des cellules du manteau. (Matthew et al., 2013)

La présentation clinique et l'évolution de ces lymphomes cutanés primitifs sont différentes des lymphomes cutanés primitifs épidermotropes. Ainsi, le système de classification valable pour le mycosis fongoïde et le syndrome de sézary n'est pas utilisé pour les lymphomes cutanés primitifs non épidermotropes. Le travail collaboratif ISCL/EORTC, publié fin 2007, a permis de proposer, pour la première fois, une classification TNM (*tumour nodes metastasis*), consensuelle, adaptée à ces lymphomes, permettant d'avoir une information précise sur la distribution anatomique des lésions cutanées (**figure 12**).

Classification T (atteinte cutanée)

T1: lésion cutanée unique

T1a: <5cm

T1b: >5cm

T2: atteinte cutanée régionale (lésions multiples situées dans une même région anatomique ou dans deux régions contiguës)

T2a: l'ensemble des lésions est situé dans un zone <15cm de diamètre

T2b: l'ensemble des lésions est situé dans une zone entre 15 et 30cm de diamètre

T2c: l'ensemble des lésions est situé dans une zone >30cm de diamètre

T3: atteinte cutanée généralisée

T3a: lésions multiples atteignant 2 zones anatomiques non contiguës

T3b: lésions multiples atteignant plus de 3 zones anatomiques

Classification N (atteinte ganglionnaire)

N0: pas d'atteinte ganglionnaire clinique ou histologique

N1: 1 ganglion périphérique atteint, l'atteinte cutanée étant dans l'aire de drainage de ce ganglion

N2: atteinte d'au moins 2 ganglions périphériques ou d'1 ganglion périphérique à distance de l'atteinte cutanée

N3: atteinte de ganglions profonds

Classification M (atteinte viscérale)

M0: pas d'atteinte viscérale

M1: atteinte viscérale

Figure 12 : Classification TNM proposée en 2007 par l'ISCL/EORTC pour les lymphomes cutanés primitifs non mycosis fongoïde/syndrome de Sézary (Kim et *al.*, 2007).

Cette classification est utilisable pour tous les LCP hors MF/SS et elle est corrélée à leur évolution et à leur pronostic. Il s'agit toutefois d'une information nécessaire mais non suffisante, car d'autres facteurs pronostiques (âge, LDH, marqueurs biologiques et moléculaires...) sont à prendre en considération. Le pronostic dépend également du type de lymphome et de son potentiel évolutif (Kim et *al.*, 2007).

Remarque : une récente étude ont a montré que les analyses moléculaires de tumeurs canines et humaines ont été achevées à l'Université of North Carolina de Lineberger. Le profilage d'expression de gène a été effectué et il a été constaté que les cellules lymphomateuses B canine possédaient un profil d'expression semblable à celle de l'humain. Cette étude fraye la voie pour les études futures y compris les essais cliniques thérapeutiques pour les lymphomes des chiens et des humains (Cancer Research, 2013).

En matière de diagnostic des lymphomes cutanés, les praticiens disposent d'une batterie d'instruments leur permettant de diagnostiquer, à la fois, le type de lymphomes cutanés primitifs, mais aussi et surtout le stade du lymphome cutané primitif. Dans la majorité des cas, un examen clinique macroscopique ne permet pas d'établir un diagnostic précis de lymphome cutané mais seulement une forte suspicion. En effet, des examens complémentaires sont nécessaires pour établir le diagnostic avec certitude. Ainsi, l'examen histologique et immuno-histochimique, le bilan sanguin, la radiologie ou encore la biologie moléculaire permettront de préciser le type et le stade des lymphomes sur lesquels se fonde le pronostic et le choix raisonné d'un bon traitement.

En termes de diagnostic, on constate une similitude indéniable entre l'Homme et le chien.

V. Pronostic des lymphomes cutanés primitifs

Le pronostic permet de donner aux malades ou aux propriétaires des informations précises sur l'évolution possible de leur maladie et d'adapter au mieux les stratégies thérapeutiques. Pour le cas des lymphomes cutanés les facteurs pronostics chez l'Homme sont les mêmes que chez le chien, à savoir l'état général de santé, le stade, et le type.

1. Les lymphomes T cutanés primitifs (LTCP)

1.1. Les lymphomes T cutanés épidermotropes (MF et SS)

Le pronostic global du MF s'est amélioré au cours des dernières décennies.

Ainsi, dans une série néerlandaise de 309 MF, publiée en 2000, le taux de survie spécifique est de 89% à 5 ans alors que dans les séries des années soixante, il avoisinait les 45% (Van Doorn et *al.*, 2005). L'amélioration du taux de survie peut s'expliquer en partie par la précocité des diagnostics opérée au cours des dernières années. Ainsi, selon certaines études, sur 525 LCTP épidermotropes, 67% des MF ont été diagnostiqués au stade T1 ou T2 (Grande, 2005 ; Zackhein et *al.*, 1999 ; Kim et *al.*, 2003). Le facteur pronostique majeur est le stade T de la classification TNM. Ainsi, les taux de survie spécifique à 5 ans sont d'environ de 100% aux stades T1 (macules ou plaques sur moins de 10 % de la surface corporelle), 67 à 96% au stade T2 (plus de 10 %), 50 à 80% au stade T3 (tumeurs), et 40% au stade T4 (érythrodermie). L'existence d'une hyperéosinophilie sanguine est un facteur péjoratif (Trancrede-Bohin et *al.*, 2004)

Le pronostic du MF pilotrope est plus sombre que celui du MF classique du fait probablement de la profondeur et de la localisation périfolliculaire de l'infiltrat ; ce qui rend la tumeur moins accessible aux thérapeutiques ciblant la peau (Smoller et *al.*, 2003).

Le pronostic du syndrome de sézary reste, globalement péjoratif. Il équivaut à celui du MF transformé, avec une médiane de survie variant entre 2 et 4 ans selon la définition du SS. Les infections, notamment à point de départ cutané, ainsi que les infections opportunistes constituent la cause principale de décès. Il est généralement moins bon que pour les autres formes de LTCP érythrodermiques du fait d'une masse tumorale sanguine plus importante (Grange, 2005).

1.2. Les lymphoproliférations CD30+

Les lymphoproliférations CD30+ primitivement cutanées ont souvent un pronostic favorable (Bekkenk, 2000).

La survie à 10 ans est de plus de 90 %. Les maladies ayant une atteinte ganglionnaire locorégionale semblent avoir un pronostic identique à celles qui ont une atteinte cutanée exclusive (Bekkenk, 2000).

1.3. Le lymphome T sous-cutané de type panniculite

Considéré alors de pronostic très péjoratif, ce lymphome est caractérisé par une évolution récidivante, chronique et le taux de survie à 5 ans est voisin de 80% (Bachelez, 2007). Son pronostic est donc plutôt favorable

1.4. Le lymphome T cutané à cellules NK « de type nasal »

Le pronostic de ce lymphome est très sévère puisque la survie médiane est estimée à quelques mois seulement (Bachelez, 2007).

1.5. Les entités provisoires

Le pronostic des **LTCP pléomorphes à petites et moyennes cellules CD4+** est assez péjoratif, même dans les cas de lésions isolées, car le taux de survie à 5 ans est estimé à 20% (Bachelez, 2007).

Ainsi, **les LTCP épidermotropes CD8+ agressifs** évoluent, comme leur nom l'indique, sur un mode agressif ; les médianes de survie, mentionnées dans la littérature, sont proches de 32 mois (Berti, 1999).

Les LTCP à cellules $\gamma\delta$ ont une médiane de survie avoisinant les 15 mois (Grange, 2005).

Enfin, **les LTCP périphériques inclassables** sont de pronostic très sombre et le taux de survie à 5 ans est inférieur à 20% (Willemze et al., 2005).

2. Les lymphomes B cutanés primitifs

Dans une large série de cas, Zinzani et al. (2006) ont noté le bon pronostic des LBCP avec un taux de survie global à 10 ans étant de 85%.

2.1. Les lymphomes B de la zone marginale (LBCPZM)

Le pronostic des LBCPZM est excellent avec une survie à 5 ans proche de 100% (Willemze, 2005).

2.2. Les lymphomes B centrofolliculaires (LBCPCF)

Le pronostic des LBCPCF est aussi excellent, que les lésions cutanées soient localisées ou diffuses ; la survie à 5 ans est de plus de 95%. Une dissémination extra-cutanée survient dans 10% des cas (Dreno, 2006).

2.3. Les lymphomes B diffus à grandes cellules « de type jambe »(LBCPD)

Le pronostic des LBCPD « de type jambe » est plus péjoratif. Bien que Zinzani et *al.*, (2006) rapportent des taux de survie à 5 ans de 73%. Par ailleurs, Grange et *al.*, (2007) publient des taux de survie inférieurs, respectivement de 53 et 41% à 3 et 5 ans.

2.4. Les autres lymphomes B diffus à grandes cellules

Le lymphome B cutané riche en cellules T et en histiocytes a un pronostic excellent, contrairement à son équivalent ganglionnaire (Willemze et *al.*, 2007).

Le lymphome B à grandes cellules intra-vasculaires a généralement une évolution rapidement progressive et une issue fatale. Cependant, le pronostic peut être meilleur si les lésions cutanées sont traitées au moment du diagnostic avec une survie à 3 ans de 55% contre 22% dans les autres cas (Willemze et *al.*, 2007).

3. Les hématodermies CD4+/CD56+

Ce sont des pathologies agressives de mauvais pronostic. La médiane de survie est de 14 mois (Feuillard et *al.*, 2002).

La **figure 13** récapitule les comportements des lymphomes en fonction de leurs types chez l'Homme.

Lymphome T	Lymphome B
Indolent	
MF MF folliculotrope Lymphome chalazodermique Lymphome pagétoïde Lymphome anaplasique primitivement cutané à grandes cellules Papulose lymphomatoïde Lymphome T sous-cutané (α/β) Lymphome pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4	Lymphome cutané de la zone marginale Lymphome cutané des centres folliculaires
Comportement intermédiaire	
	Lymphome B à grandes cellules type membre inférieur Lymphome diffus à grandes cellules, autres Lymphome intravasculaire
Comportement agressif	
Syndrome de Sézary Lymphome NK/T type nasal Lymphome T CD8 Lymphomes cutanés γ/δ	

Figure 13 : Comportement du lymphome cutané chez l'Homme (Willenze, 2005)

Les chiens domestiques partagent le même environnement que les humains et sont donc soumis aux mêmes facteurs influençant la mise en place et la progression des lymphomes cutanés primitifs. Le diagnostic du type et du stade de lymphomes cutanés primitifs est non seulement indispensable au pronostic, mais va aussi jouer un rôle prépondérant dans le choix d'un traitement. Il convient donc aux praticiens d'utiliser les outils disponibles pour mieux affiner le diagnostic de lymphomes cutanés (**figure 14**).

Anamnèse	Durée, type et extension des manifestations cutanées	Remarques
Examen clinique	examen cutané précis (évt document ou photographies, évt avec un Tumor Burden Index) status des ganglions lymphatiques palpation du foie et de la rate	
Diagnostic technique	échographie abdominale et des ganglions lymphatiques radiographies du thorax face et profil évt TC	évt pas indispensable si MF (stade I) et papulose lymphomatoïde
Examens de laboratoire	routine de laboratoire complète (VS, formule sanguine, répartition leucocytaire, enzymes hépatiques, paramètres rénaux, LDH, électrolytes)	<i>Lymphomes à cellules B:</i> biopsie de la crête iliaque immunoélectrophorèse sérique et urinaire <i>Lymphomes à cellules T:</i> frottis sanguin pour cellules de Sézary syndrome de Sézary: quotient CD4/CD8, comptage des cellules CD4+CD7, preuve de clonalité dans le sang (Southern blot ou PCR) biopsie de moelle osseuse généralement pas indiquée
Biopsie	histologie de routine immunohistologie évt biopsies de ganglions lymphatiques et organes pathologiques	Examens de biologie moléculaire: <i>Lymphomes à cellules B:</i> de préférence Southern blot <i>Lymphomes à cellules T:</i> PCR pour la chaîne récepteur γ des cellules T

Figure 14 : récapitulatif du diagnostic de lymphome cutané (Dummer et *al.*, 2003)

Ce qui permet d'accroître, de façon significative, les bonnes réponses aux traitements adaptés. Les lymphomes cutanés primitifs possèdent des caractères cliniques et histopathologiques particuliers et leur pronostic est meilleur que celui des lymphomes ganglionnaires de même type histologique. Après le diagnostic, il est important d'élaborer le bilan d'extension avant tout traitement (**annexe 2**).

Rappelons quand même que chez le chien comme chez l'Homme le lymphome cutané T épidermotrope d'évolution lente (le mycosis fongoïde) est le plus fréquent des lymphomes cutanés. La comparaison de l'étude anatomo clinique des lymphomes cutanés primitifs chez l'Homme et le chien a donné naissance aux **tableaux récapitulatifs III** (et **annexe 3**). Au cours de la troisième partie de ce travail, seront abordées les mesures préventives et les différentes méthodes thérapeutiques pour lutter lymphomes cutanés.

Tableau III : Tableau récapitulatif de la comparaison du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary chez l'Homme et le chien

	Mycosis fongoïde		Syndrome de Sézary	
	Homme	Chien	Homme	Chien
Symptômes	Evolution chronique indolente, Macules érythémateuse, plaques, Prurit, lésions en plaque avec tendance à l'ulcération	Erythème, Squame, Macules-plaques érythémateuses Et/ou hyperpigmentées, Atteinte des jonctions cutanéomuqueuses	comme MF mais prurit intense, Erythrodermie, Desquamation, Onychodystrophie	Dermatose érythémateuse prurigineuse et séborrhéique chronique, Adenomegalie et leucocytose
Localisation	Zones photo protégées	Tout le corps Jonction cutanéomuqueuse ++ Coussinet+	Erythrodermie sur tout le corps	Tout le corps Cou ++
Histologie et marqueurs	Petites cellules à noyau cérébriformes. CD3+CD4+ CD8- CD30-	Comme chez l'Homme sauf pour les marqueurs : CD4-CD8+	Cellules à noyaux cérébriformes CD3+CD4+CD8- Kir3dl2/CD158k	Infiltration monomorphe de petit lymphocyte avec atypie (anisocaryose ou anisocytose) CD3+CD4-CD8+
Pronostic	Favorable à défavorable en fonction du sous-type	Favorable	Défavorable (survie 2-4 ans)	Défavorable
Diagnostic	Clinique, Histologique	Clinique, histologique	Clinique, histologie + examen du sang	Clinique, histologie + examen du sang

Partie 3:

Prise en charge des cas de lymphomes cutanés primitifs

Le lymphome cutané primitif diagnostiqué chez l'Homme et le chien se caractérise par des infiltrations de lymphocytes anormaux au niveau de la peau mais également dans d'autres organes (nœuds lymphatiques, sang, etc.). C'est pourquoi, pour combattre ces cellules, une multitude de protocoles thérapeutiques est disponible et ces protocoles sont souvent ceux de la chimiothérapie. L'évocation de la chimiothérapie anticancéreuse provoque des émotions fortes pour les malades ou les propriétaires car l'on s'imagine des traitements longs et difficiles à suivre avec de nombreux effets secondaires. Cependant il faut savoir que le chien réagit plutôt bien à cette thérapie avec moins de 10% de cas ayant été victime d'effets secondaires graves (Doliger, 2011). Cette partie sera consacrée aux différents traitements utilisables pour le traiter des lymphomes cutanés chez l'Homme et le chien mais aussi aux effets secondaires possibles.

I. Le traitement des lymphomes cutanés primitifs

Le choix du traitement doit prendre en compte l'importance de l'étendue des atteintes cutanées et la présence ou non de métastases viscérales (rate, foie) ou lymphatiques. Par conséquent, le traitement est local (application pommade, chirurgie) mais aussi général (chimiothérapie). Chez l'Homme, l'utilisation de corticoïdes topiques donne d'excellents résultats mais chez le chien aucune étude n'a été faite à ce niveau. La radiothérapie peut aussi être employée sur les formes localisées, mais les rechutes sont fréquentes ; cette technique est encore peu employée chez le chien (De Lorimier, 2006). Au cours de ce travail, plusieurs protocoles thérapeutiques vont être exposés en insistant clairement sur le traitement du Mycosis Fongoïde et du Syndrome de Sézary qui sont les lymphomes cutanés primitifs de loin les plus fréquents.

1. La thérapeutique disponible

1.1. Les traitements locaux

1.1.1. Les dermocorticoïdes (DC)

Chez l'Homme et le chien, les traitements locaux sont les plus largement répandus ; ils sont dotés d'un effet lytique sur les lymphocytes en bloquant la sécrétion de cytokines (Duvic et Cather, 2000). Cependant, les réponses sont souvent de courte durée et les rechutes très fréquentes (Bachelez, 2005). Les avantages des DC sont leur faible coût et leurs effets secondaires rares et mineurs (Zackheim et *al.*, 1998). Les principaux DC sont répertoriés dans le **tableau IV**.

Tableau IV : Quelques dermocorticoïdes disponibles en dermatologie humaine et vétérinaire

	Principe actif	Spécialité	Forme galénique	%
Classe I (très forts)	Clobétasol (propionate)	Dermoval	Crème, gel	0,05
	Bétaméthasone (dipropionate dans du propylène glycol)	Diprolène	Pommade	0,05
Classe II (forts)	Bétaméthasone (dipropionate)	Diprosone	Pommade, crème, lotion	0,05
	Bétaméthasone (valérate)	Betneval	Pommade, crème, lotion	0,10
		Bétaseptigen (V)	Pommade	0,10
	Fluocinolone (acétonide)	Synalar	Lotion	0,01
	Diflucortolone (valérate)	Nérisonne	Pommade, crème	0,10
Classe III (modérés)	Bétaméthasone (valérate)	Célestoderm relais	Crème	0,05
	Triamcinolone (acétonide)	Panolog (V)	Crème	0,09
	Désonide	Locapred	Crème	0,10
Classe IV (faibles)	Hydrocortisone	Hydracort	Crème	0,05
	Prednisolone	Cortizème (V)	Crème	0,10
	Prednisolone (acétate)	Predniderm (V)	Crème	0,15
	Dexaméthasone (acétate)	Pruritex (V)	Lotion	0,20

Source : <http://medecineveterinaire.blogspot.fr/2011/07/les-dermocorticoïdes.html> ,2011

V = spécialité vétérinaire

1.1.2. Les chimiothérapies locales

La méchloréthamine (Caryolysine®), moutarde azotée, peut être utilisée en application unique quotidienne sur l'ensemble de la surface cutanée (à l'exception des paupières et des muqueuses) ; elle permet des taux de réponse globale de 50 à 80% au stade IA, 25 à 70% au stade IB et environ 60% au stade IIA, les taux de rémission complète variant de 20 à 60% selon les séries (Bachelez, 2005).

Les effets secondaires sont fréquents comme une irritation cutanée, une réaction d'hypersensibilité et une sécheresse cutanée. Il existe aussi un potentiel carcinogène (Bachelez, 2005).

Les chimiothérapies locales ne sont donc pas forcément une bonne alternative pour le traitement des lymphomes cutanés primitifs, car leur utilisation est aussi limitée par leur coût. A noter que la posologie est une application cutanée par jour en traitement d'attaque puis espacer progressivement les applications sur 6 mois minimum.

1.1.3. La photothérapie

La photothérapie UVA (puvathérapie) a de forts taux de rémission sur les stades précoces contrairement aux stades avancés. Il est nécessaire d'avoir un nombre de séances hebdomadaires variant entre 2 à 4 et sur environ 3 à 4 mois (Carter et Zug, 2009). Des effets secondaires cutanés à long terme (vieillessement cutané, apparition de carcinomes cutanés) sont observés dans 10% des cas (Hermann, 1995).

Récemment, des études non contrôlées chez le chien, ont suggéré l'efficacité de la photothérapie UVB TL01. Le potentiel carcinogène de cette thérapie est moindre et son efficacité semble comparable à celle de la puvathérapie (Bachelez, 2005).

1.1.4. La chirurgie

La chirurgie peut avoir un intérêt thérapeutique dans certains cas de lymphomes cutanés localisés. Dans ce cas, il faut pratiquer une exérèse de la lésion en prenant soin de bien élargir la zone à enlever et de bien racler le tissu avoisinant. A noter que la chirurgie est très utile car elle permet de réaliser des prélèvements pour le diagnostic histologique.

1.1.5. La radiothérapie et l'électronthérapie

Aussi bien chez le chien que chez l'Homme, les LCTP épidermotropes sont très radiosensibles. C'est pourquoi la radiothérapie a été, à plusieurs reprises, essayée en premier comme traitement des lymphomes canins (Rosenthal, 1990).

La radiothérapie peut être utilisée sur une lésion tumorale unique ou en complément d'une chimiothérapie ou d'une puvathérapie (Bachelez, 2005).

L'irradiation totale du corps a été essayée en association avec une transplantation de moelle autologue chez des chiens en rémission suite à une chimiothérapie. Les durées de rémission et de survie sont nettement augmentées, mais la toxicité et les contraintes des protocoles sont importantes (Weiden *et al.*, 1979). Le principe repose sur l'altération de l'ADN nucléaire entraînant la nonviabilité des cellules anormales. L'irradiation ne pénètre pas en profondeur. Contrairement à la radiothérapie conventionnelle, la pénétration des électrons reste superficielle variant de quelques mm à 1cm, selon leur énergie (Johns *et al.*, 2002).

Les effets secondaires se localisent au niveau de la peau et l'adaptation des doses permet, le plus souvent, d'éviter une toxicité systémique, notamment médullaire. Cependant, à long terme, les cancers cutanés sont redoutés.

Chez le chien, deux irradiations à 4 Gy (8 Gy au total) , en deux jours consécutifs, de chaque moitié du corps, à un mois d'intervalle, associées à la chimiothérapie aux semaines 13 et 16

du traitement, ont permis un taux de rémission complète de 78% et une médiane de rémission complète de 486 jours. Toutefois, le rapport entre la lourdeur de ce traitement et son efficacité d'utilisation n'est pas assez élevé. Les effets secondaires sont la thrombocytopénie, à court terme, réversible pour la majorité des chiens, mais possiblement mortelle chez certains (Williams et *al.*, 2004). Il n'est pas nécessaire d'associer la chimiothérapie et la radiothérapie car ce cocktail entraîne une toxicité trop importante.

1.2. Les traitements généraux

1.2.1. L'interféron alpha

Le mécanisme d'action de l'interféron repose sur une activité immunomodulatrice, antivirale, antitumorale directe ou par production de cytokines kératinocytaires.

Principalement utilisé chez l'Homme, la durée moyenne d'utilisation est de 30 à 40 mois à la dose de 18-36 millions d'unités (forte dose), avec un taux de rechute de l'ordre des 50%.

Il existe des effets secondaires modérés à faible dose et ils sont dominés par l'asthénie, le syndrome grippal, le syndrome dépressif sur le versant clinique, la neutropénie, la thrombopénie et la cytolysé hépatique sur le plan biologique (Dreno, 2005). Tzannes et *al.*, (2008) ont rapporté l'efficacité de l'interféron α -2a dans le traitement d'un lymphome épithéliotrope récidivant chez un chien après un protocole de chimiothérapie classique. Cette thérapie a donné 10 semaines de rémission. Cependant, d'autres facteurs ont été pris en compte ne permettant pas d'incriminer directement l'interféron. La toxicité semble réduite ; néanmoins cette molécule reste coûteuse et des phénomènes de résistance sont rapportés.

1.2.2. Les rétinoïdes

Il s'agit d'hormones stéroïdiennes à action modulatrice de l'expression génique en interagissant avec des récepteurs nucléaires et des facteurs de transcription de l'ADN.

En favorisant l'apoptose, les rétinoïdes inhibent la prolifération cellulaire ; ce qui leur confère une action anti-tumorale. Les nouveaux rétinoïdes, comme le bexarotène, se lient et activent sélectivement le récepteur X des rétinoïdes ; ils sont à distinguer des rétinoïdes classiques (acitrétine, étrétinate, isotrétinoïne). Chez l'Homme, les effets secondaires doses dépendants sont des hyperlipidémies, des céphalées transitoires et une hypothyroïdie centrale dans 40% des cas (Duvic, 2001).

L'association la plus efficace est puvathérapie-interféron α devant celle qui associe les rétinoïdes à l'interféron alpha ou encore puvathérapie-étrétinate ou acitrétine.

L'association bexarotène-puvathérapie n'a encore fait l'objet d'aucune étude convaincante chez l'Homme mais elle semble intéressante (Duvic, 2001). Les rétinoïdes de synthèse (exemple l'isotrétinoïne) régulent la différenciation du tissu épithélial et ralentisse la prolifération du mycosis fongoïde chez l'Homme. Plus de 40% des chiens atteints de lymphome cutané traités à l'isotrétinoïne ont un taux de survie supérieur avec rémission par rapport aux chiens non traités (Bouchard, 2000).

1.2.3. Les chimiothérapies

La chimiothérapie est une possibilité de traitement dans le mycosis fongoïde (MF) et le syndrome de Sézary (SS). Bien que ces pathologies soient relativement chimio-résistantes. La chimiothérapie permet d'augmenter le temps de survie ; elle n'est pas curative mais palliative. Les objectifs de ce traitement sont d'induire une rémission clinique complète (RC) et durable (supérieure à 6 mois) et de ré-induire une rémission lors de rechute (Ettinger, 2003). Elle comprend plusieurs phases :

- La phase d'induction de rémission clinique, c'est-à-dire une disparition des signes cliniques. C'est une phase du traitement intensive qui s'achève lorsque la rémission est obtenue.
- La phase d'entretien ou phase de maintenance, où l'on maintient l'animal en rémission clinique. Les traitements chroniques sont répétés toutes les 3 semaines généralement.
- La phase de ré-induction ou traitement de rechute ; ce sont des cas réfractaires au premier traitement mis en place ou rechute.

Pour cela il existe des monothérapies et des polythérapies.

1.2.3.1. Les molécules pour les monothérapies

a) La corticothérapie

Elle constitue le traitement le moins coûteux, relativement non toxique et efficace en vue d'un traitement palliatif. Dans 50% des chiens traités à la prednisone seule, il y a une rémission partielle ou complète avec, dans tous les cas, une durée de rémission courte. Les études ont montré des durées de survie allant de 14 à 210 jours sur des chiens atteints de lymphome de toute sorte (Ettinger, 2003).

Les corticoïdes permettent de diminuer significativement les lésions sans pour autant apporter de rémission.

b) Le cyclophosphamide

Son utilisation seule chez le chien, a permis une durée de rémission de 62 à 164 jours. Les effets secondaires majeurs sont la myélo-suppression et la cystite hémorragique stérile. Son efficacité est légèrement supérieure à celle de la prednisone seule dans le traitement du lymphome canin (Vonderhaar *et al.*, 2002).

c) La lomustine

La lomustine est un agent alkylant utilisée surtout pour le traitement des rechutes, car c'est une molécule qui n'est pas concernée par des mécanismes de résistances multiples (ou MultiDrug Resistance) (Saba *et al.*, 2007).

Les effets secondaires possibles sont une myélo-suppression avec leucopénie, des signes gastro-intestinaux, et par effet cumulatif, une thrombocytopénie et une hépatotoxicité (Kristal *et al.*, 2004 ; Moore *et al.*, 1999). La lomustine, à la dose moyenne de 65 mg/m², a été utilisée avec succès sur les lymphomes cutanés chez des chiens en première intention ou résistants ou en rechute. Une réponse est obtenue dans 78 à 83% des cas, une rémission complète dans 15 à 17% des cas avec une médiane de rémission globale de 94 à 106 jours (Williams *et al.*, 2006 ; Ribson *et al.*, 2006). La lomustine est une molécule efficace en terme de taux de réponse, malgré une durée de rémission assez courte (Ribson *et al.*, 2006). Les effets secondaires majeurs sont la myélo-suppression, les problèmes gastro-intestinaux et enfin l'augmentation de l'activité des enzymes hépatiques (Williams *et al.*, 2006 ; Ribson *et al.*, 2006).

d) L'actinomycine D

Elle a été testée sur 49 chiens en rechute de lymphome avec une dose moyenne de 0,68 mg/m² en IV toutes les 3 semaines pendant 5 fois maximum. Les résultats obtenus sont un taux de rémission complète de 41% avec une médiane de survie de 129 jours. Les effets secondaires rencontrés sont les thrombocytopénies touchant 45% des chiens (Bannink *et al.*, 2008). L'avantage de l'actinomycine D devant la doxorubicine, malgré son efficacité moindre, est son absence de toxicité cardiaque (Khanna *et al.*, 1998).

e) La mitoxantrone

Son utilisation à 5 mg/m² en IV toutes les trois semaines, sur 74 chiens, a permis une rémission complète dans 26% des cas avec une médiane de survie de 94 jours. Avec un taux de réponse à 41%, les effets secondaires sont faibles, seulement 12% des cas avec une neutropénie, une colite, une léthargie et des vomissements.

f) La L-asparaginase

La L-asparaginase est utilisée chez le chien du fait de son efficacité, sa faible toxicité, et de l'absence de chimiorésistance croisée pour cette molécule.

Son caractère immunogène limite son utilisation à long terme (apparition précoce d'anticorps anti-L-asparaginase) ; cependant, il existe la PEG-L-asparaginase, plus stable et moins immunogène que la L-asparaginase, et qui peut être utilisée chez les chiens. Chez l'homme, la L-asparaginase, administrée en intra-péritonéal ou en IM à 30 UI/kg, une à deux fois par semaine, permet une réponse partielle et courte avec une médiane de survie de 9 mois (de Lorimier, 2006).

g) La doxorubicine

Il s'agit de la molécule de choix et la plus efficace actuellement en monochimiothérapie. Le protocole est facile à mettre en place : une dose de 30 mg/m² en IV, toutes les trois semaines, sans dépasser 6 à 8 séances du fait de la cardiotoxicité cumulative. Une surveillance par échocardiographie est vivement conseillée (Lanore et Delprat, 2002). La monochimiothérapie à la doxorubicine donne des résultats équivalents aux protocoles de polychimiothérapie comme des protocoles basés sur le cyclophosphamide, la vincristine et la prednisone (Valerius et *al.*, 1997) ou la L-asparaginase, la vincristine, le cyclophosphamide, le méthotrexate, la doxorubicine et la prednisolone (Simon et *al.*, 2008).

Le taux de rémission complète varie de 52 à 69% et le taux de réponse globale varie de 74 à 88% chez le chien (Simon et *al.*, 2008) et compris entre 50 et 80% chez l'Homme (Dereure, 2005). La médiane de rémission complète est de 309 jours chez le chien (Simon et *al.*, 2008).

1.2.3.2. Les protocoles de polychimiothérapies

Globalement, elles permettent d'induire un taux de rémission complète de 60 à 90% et une médiane de survie allant de 6 à 12 mois et 20 à 25% des chiens traités vivent 2 ans ou plus après l'initiation du protocole (Vail et *al.*, 2007)

Il est possible d'utiliser des protocoles de polychimiothérapie principalement après échec de monothérapie ou bien dans le cas de formes tumorales très avancées.

a)Le protocole à base de Cyclophosphamide, Oncovin ND, et de Prednisone (COP) ou protocole de Cotter

Il réside dans l'association de trois molécules à savoir le cyclophosphamide, la vincristine, la prednisone. Il s'agit d'un protocole peu toxique et peu coûteux, le plus utilisé

actuellement. Il existe deux variantes du protocole COP (COP1 et COP2) (**tableau V et VI**) et qui ont une efficacité thérapeutique similaire (Olgivie *et al.*, 1997 ; Chun, 2009). Plusieurs études ont testé l'efficacité du protocole COP chez le chien (Baskin *et al.*, 2000 ; Dobson *et al.*, 2001). La rémission complète est observée, dans environ 70% des cas, avec une médiane de rémission globale de 130 jours (sens strict comptabilisé à partir du J28, ceux qui n'ont pas de RP à J28 ont une médiane de rémission de 0) (Moore, 1999).

Tableau V : Protocole COP1 (Lanore *et al.*, 2002)

Jour	Vincristine (0,7 mg/m ² en IV stricte)	Cyclophosphamide (250 mg/m ² PO)	Prednisone (PO)
INDUCTION			
J1	•	•	⇓
J8	•		⇓
J15	•		⇓
J21	•	•	⇓
MAINTENANCE J1 maintenance = J42 induction			
J1	•	•	⇓
J21	•	•	⇓

Tableau VI : Protocole COP2 (Lanore *et al.*, 2002).

Jour	Vincristine (0,5 mg/m ² en IV stricte)	Cyclophosphamide (50 mg/m ² PO)	Prednisone (10 mg/m ² PO)
INDUCTION			
J1	•		⇓
J3		•	⇓
J4		•	⇓
J5		•	⇓
J6		•	⇓
Phase 1 : J7 pendant 8 semaines Phase 2 : J1 = J14 pendant 16 semaines Phase 3 : J1 = J21 pendant 24 semaines Phase 4 : J1 = J28 jusqu'à rechute			

b) Le protocole à base de Cyclophosphamide, Oncovin ND, Aracytine ND, et de Prednisone (COAP)

Le protocole COAP est le protocole COP classique avec en plus la cytarabine (**Aracytine ND**), à raison de 100 mg/m² en IV tous les jours, du jour 1 à 4. Une rémission complète est notée dans 81% des cas traités avec une médiane de rémission complète de 266 jours et de rémission partielle de 129 jours (Jagielski *et al.*, 2002).

c) Le protocole à base de Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin ND, et de Prednisone (CHOP)

Le protocole CHOP est le protocole classique COP auquel est rajouté la Hydroxydaunorubicin ; ce qui rend le protocole nettement plus toxique et est particulièrement déconseillé aux patients souffrant de troubles cardiaques et hépatiques. Il paraît réservé aux lymphomes d'emblée de mauvais pronostic ou ceux ayant reçu une corticothérapie d'au moins deux semaines avant la polychimiothérapie. Ce protocole permet néanmoins une durée de première rémission supérieure par rapport aux autres protocoles (CHP, COP, CLOP) (Baskin *et al.*, 2000). Les chiens traités par un protocole CHOP ont une rémission complète dans 80 à 90% des cas avec une médiane de survie de 12 mois (Vail *et al.*, 2007). Sa tolérance est relativement bonne et aucun signe de toxicité nécessitant l'arrêt du traitement n'a été noté.

d) Le protocole à base de Cyclophosphamide, L-asparaginase, Oncovin ND, et de Prednisone (CLOP)

C'est un protocole qui repose sur le COP adjuvé par la L-asparaginase. Récemment, il a été démontré que l'ajout de la L-asparaginase à un protocole de polychimiothérapie (COP ou CHOP) de première ligne n'influence pas les valeurs de rémission et de survie. Cette molécule serait donc à garder pour les protocoles d'échappement (MacDonald *et al.*, 2005 ; Jeffreys *et al.*, 2005).

e) Le protocole à base de L-Asparaginase, Cyclophosphamide, Oncovin ND, Prednisone, et d'Adriblastine ND (ACOPA)

Il s'agit d'un cocktail associant la vincristine, la prednisone et la Lasparaginase (ACOPA I) et la vincristine et le cyclophosphamide, la prednisone, la doxorubicine et (**tableau VII**). C'est le protocole le plus utilisé en médecine vétérinaire (Doliger, 2011). Il apparaît plus efficace que le précédent, mais il est également plus toxique notamment dans sa phase d'induction. En effet, la L-asparaginase conduit à une aplasie médullaire plus prononcée et diminue la clairance hépatique de la vincristine. Par conséquent, il ne faut pas administrer ces deux molécules simultanément.

L'ACOPA I permet d'obtenir 76% de rémission complète alors qu'elle est obtenue pour l'ACOPA II à 65% avec une médiane de survie de rémission complète de 9 mois. L'ACOPA II est certes moins efficace, mais il est moins toxique que l'ACOPA I (Myers *et al.*, 1997).

Tableau VII : Protocole ACOPA I et ACOPA II (Lanore *et al.*, 2002)

Semaine	Vincristine (0,75 mg/m ² en IV stricte)	L-asparaginase (10000 UI/m ² en IM, 48 h après la vincristine)	Cyclophosphamide (250 mg/m ² en IV ou PO)	Doxorubicine (30 mg/m ² en perfusion)	Prednisone (PO)
INDUCTION					
S1	•	•			⇓
S2	•	•			⇓
S3	•	•			⇓
S4	•	•			⇓
MAINTENANCE S1 maintenance = S7 induction					
S1	•		•		⇓
S4	•		•		⇓
S7	•			•	⇓
S10	•		•		⇓

f) Le protocole à base de Cyclophosphamide, Oncovin ND, Prednisone, L-asparaginase, et de riblastine ND (COPLA)

Le protocole COPLA est basé sur l'utilisation de la L-asparaginase, la vincristine, la cyclophosphamide, la prednisone et la doxorubicine (**tableau VIII**) avec une bonne efficacité et une toxicité modérée. Ce protocole comporte plusieurs variantes.

Le protocole COPLA est utilisé dans les Ecoles Nationales Vétérinaires Françaises et donne des résultats comparables à ceux des protocoles de type ACOPA avec une toxicité tout à fait tolérable (Lanore *et al.*, 2002).

Tableau VIII : Protocole COPLA utilisé aux écoles vétérinaires de Lyon et de Nantes (Ponce, 2005).

Protocole de chimiothérapie de l'Ecole Nationale vétérinaire de Lyon					
Protocole de Chimiothérapie ENVL					
Semaine	L-Asparaginase ⁽¹⁾ (400 UI/kg IM)	Vincristine ⁽²⁾ (0,5 à 0,75 mg/m ² IV)	Cyclophosphamide ⁽²⁾ (150 à 250 mg/m ² PO)	Doxorubicine ^{(2) (4)} (30 mg/m ² IV)	Prednisone (1mg/kg/j PO)
S1	✓				
S2		✓	✓	✓	Tous les jours
S3		✓			
S4		✓			
S5		✓	✓	✓	
S8		✓	✓	✓	Tous les deux jours
S11		✓	✓	✓	
Cycles de trois semaines identiques à S8-S11					
Echappement S1	✓				Tous les jours
Echappement S2				✓	
Echappement S5				✓	
Echappement S6				✓	Tous les deux jours
Et ainsi de suite trois cycles S2-S6 au maximum, soit six cycles au total					
Le protocole utilisé à la consultation d'oncologie de l'ENVL et au CAV de Maisons-Alfort est schématiquement un protocole COPLA, précédé par une phase d'induction qui utilise la L-Asparaginase ⁽¹⁾ , ⁽²⁾ Médicament à usage humain. ⁽⁴⁾ Possibilités de remplacer l'association cyclophosphamide ⁽²⁾ vincristine ⁽²⁾ par une séance de doxorubicine . Séance de L-asparaginase induction . IM : par voie intramusculaire ; par voie intraveineuse ; PO : par voie orale					

g) Le protocole de COPLA/LVP (LVP : Leukeran ND, Vincristine, Prednisone)

Le COPLA/LVP utilise la L-asparaginase, la vincristine, le cyclophosphamide, la prednisone et la doxorubicine en induction puis le chlorambucil, la vincristine et la prednisone en phase de maintenance (**tableau IX**). Sur une étude de 75 chiens, une rémission complète est obtenue dans 80% des cas) avec une médiane de rémission complète de 252 jours et de rémission globale de 175 jours. Le taux de réponse, les durées de rémission et de survie sont similaires à ceux des autres protocoles utilisant la doxorubicine ; par contre la toxicité semble plus faible car aucun animal n'a présenté des signes de cardiotoxicité et le traitement est bien toléré dans 87% des cas (Boyce et *al.*, 2000).

Tableau IX : Protocole COPLA/LVP (Lanore et *al.*, 2002).

Semaine	Vincristine (0,5 mg/m ² en IV stricte)	L-asparaginase (10000 UI/m ² en IM)	Doxorubicine (30 mg/m ² en perfusion)	Cyclophosphamide (50 mg/m ² tous les 2 jours PO)	Prednisone
S1	•	•			⇓
S2	•	•			⇓
S3	•				⇓
S4	•				⇓
S5	•				⇓
S6			•		⇓
S7	•				⇓
S8	•				⇓
S9			•		⇓
S10	•				⇓
S11	•				⇓
S12	•		•		⇓
MAINTENANCE					
Chlorambucil 4 mg/m ² PO tous les 2 jours Vincristine 0,5 mg/m ² 2 fois à 2 semaines, trois fois à 3 semaines, puis toutes les quatre semaines.					

h) Le protocole Madison-Wisconsin

Ce protocole utilise la vincristine, la L-asparaginase, la doxorubicine, le cyclophosphamide et la prednisone auxquels se rajoutent, par alternance, le chlorambucil et le méthotrexate (**tableau X**). Le taux de rémission complète est de 84% avec une médiane de 252 jours (Keller et *al.*, 1993). Le méthotrexate possède une demi-vie très courte ; ce qui impose une utilisation soit par perfusion longue, soit à haute dose pour qu'il soit efficace mais avec une toxicité élevée. C'est la raison pour laquelle il est peu utilisé dans la plupart des protocoles (Chun, 2009).

Tableau X : Comparaison de 2 protocoles de l'université Madison-Wisconsin sans maintenance (Chun *et al.*, 2000 ; Garrett *et al.*, 2002)

	Semaine																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	13	15	17	19	21	23	25
Chun et al. (2000)																	
L-asparaginase (400 IU/kg SC)	•																
Vincristine (0.7 mg/m ² IV)		•	•			•	•		•		•		•		•		•
Cyclophosphamide(250 mg/m ²)			•				•				•					•	
Doxorubicine (37.5 mg/m ² IV)				•					•				•				•
Prednisone (2mg/kg/j PO 7 j. puis 1.5 mg/kg/j PO 7 j. puis 1mg/kg/j PO 7 j. puis 0.5 mg/kg/j PO 7 j.)																	
Garrett et al. (2002)																	
L-asparaginase (400 IU/kg SC)	•																
Vincristine (0.7 mg/m ² IV)		•	•			•	•		•		•		•		•		•
Cyclophosphamide(250 mg/m ²)			•				•				•					•	
Doxorubicine (30 mg/m ² IV)				•					•				•				•
Prednisone (2mg/kg/j PO 7 j. puis 1.5 mg/kg/j PO 7 j. puis 1mg/kg/j PO 7 j. puis 0.5 mg/kg/j PO 7 j.)																	

Dans cette comparaison, les résultats sont identiques à ceux du protocole initial, mais la toxicité est beaucoup plus grande (Chun *et al.*, 2000).

Le protocole Wisconsin-Madison a été utilisé sur une plus ou moins longue période.

Sur 19 semaines, la médiane de première rémission, obtenue chez 30 chiens, est de 174 jours contre 282 jours sur 53 chiens traités avec un protocole de 25 semaines (Garrett *et al.*, 2002).

Le protocole de Wisconsin-Madison modifié entraîne des effets secondaires (neutropénie sévère et troubles gastro-intestinaux) nettement plus importants que le protocole COAP (Garrett *et al.*, 2002).

i) Le protocole à base de Vincristine, EndoxanND, L-asparaginase, Cyclophosphamide, AdriblastineND, et de Prednisone(VELCAP)

Ce protocole utilise la L-asparaginase, la vincristine, le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (**tableau XI**). Deux versions ont été utilisées et comparées : VELCAP-L (longue) et (VELCAP-S (short)) (Zemann *et al.*, 1998).

Le VELCAP-S s'étale sur 15 semaines d'induction puis une reprise du même traitement d'induction en cas de rechute ; il est assez toxique.

Avec le protocole VELCAP-L, 69% de rémission complète ont été obtenus avec une médiane de 385 jours ; ce qui est équivalent aux résultats du VELCAP-S. Le protocole VELCAP-L semble plus efficace chez les jeunes chiens et sur les lymphomes de stade clinique précoce (I, II, III, a) (Zemann *et al.*, 1998).

Tableau XI : Protocole VELCAP-L (Zemann *et al.*, 1998).

Semaine	Vincristine 0.75 mg/m ² IV	L-asparaginase 10 000 UI/m ² IM	Cyclophosphamide 250 mg/m ² IV ou VO	Doxorubicine 25 mg/m ² IV	Prednisone 40 mg/m ² VO
Induction					
S 1	•				
S 2	•			•	
S 3	•				
S 4				•	
S 7	•	•	•		
S 8		•			
S 9		•			
S 12	•				
S 15	•				
S 18	•			•	
S 21	•		•		
S 24		•	•		
S 25		•			
S 27	•			•	
S 2 Maintenance S 1 maintenance = S 28 induction					
S 1	•		•		
S 4	•		•		
S 7	•			•	
S 1 = S 10 maximum 4 cycles					

j) Le protocole à base de Méchloréthamine, OncovinND, Procarbazine, et de Prednisone (MOPP)

Ce protocole utilise la vincristine, la prednisone, la procarbazine et le méchloréthamine et est adapté aux chiens en rechute (**Tableau XII**). Les effets secondaires du protocole se manifestent chez 28% des chiens par des signes gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements, perte d'appétit). Par ce traitement, il y a 31% de rémission complète, une médiane de rémission complète de 63 jours et 65% de rémission globale (Frimberger *et al.*, 2006).

Tableau XII : Protocole MOPP (Frimberger *et al.*, 2006)

Molécules du protocole MOPP*	Posologie (mg/m ²)	Jours
Mechlorethamine IV	3	1 et 8
Vincristine IV	0.7	1 et 8
Procarbazine PO	50	1-14
Prednisone PO	30-40	1-14

(* le protocole MOPP est un traitement cyclique de 28 jours. le 2^{ème} cycle commence le 28^{ème} jour).

k) Le Protocole à base de Mechlorethamine, vincristine, melphalan et de prednisolone (MOMP)

Une étude, portant sur quatre vingt huit chiens atteints de lymphomes, a utilisé ce protocole durant 28 jours. Le taux de réponse est de 51,1% avec une médiane de 56 jours. 12% des chiens ont éprouvé une réponse complète avec une médiane de 81 jours et 38,6% ont éprouvé une réponse partielle avec une médiane de 49 jours. Les chiens avec des lymphomes T ont eu un *Objective Response Rate* (ORR) de 55% avec une médiane de 60 jours ; tandis que les chiens atteints de lymphomes B ont eu un ORR de 57% avec une médiane de 81 jours. Le temps de survie global est estimé à 183 jours (Back, 2013)

1.2.4. Les greffes de moelle osseuse

Chez l'Homme, la greffe de moelle osseuse a été envisagée chez de jeunes individus dans le cas de traitement de leucémies et de lymphomes.

Cette greffe permet de lutter contre la myélotoxicité induite par les protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie agressifs (Rosenthal, 1990). La transplantation autologue de moelle osseuse et des doses élevées de cyclophosphamide (jusqu'à 500 mg/m²) ont permis d'obtenir des durées de survie intéressantes (médiane de 139 semaines) et considérablement augmentées par rapport aux protocoles précédents (Frimberger *et al.*, 2006). C'est pourquoi l'université de Caroline du Nord (USA) a commencé à l'utiliser en clientèle canine (Chun, 2009) ; mais cette technique semble trop lourde pour être envisagée de façon routinière en pratique vétérinaire.

Les protocoles courts et sans phase de maintenance sont les plus utilisés chez le chien, car leur coût est plus faible, leur mise en place moins contraignante pour les propriétaires et leur toxicité réduite (Chun, 2009).

Les protocoles les plus utilisés chez le chien sont regroupés dans le **tableau XIII** ci-dessous.

Voir aussi l'**annexe 4** qui résume les molécules utilisables pour le traitement du lymphome en première intention et lors des échappements chez le chien

Tableau XIII : Protocoles de chimiothérapie les plus utilisés chez le chien atteint de lymphome (tous types confondus) (Ettinger, 2003).

<i>Protocole</i>	<i>Taux de rémission complète</i>	<i>Médiane de survie</i>	<i>Commentaires</i>
COPLA	80 à 90%	12 mois	25 % de survie > 2 ans
Doxorubicine	75 à 85%	6 à 9 mois	5 à 6 séances maximum
COP	60 à 75%	6 à 7 mois	10-20% de survie à 1 an
Prednisone	50%	1 à 2 mois	Développement de MDR possible

1.2.5. Les thérapeutiques innovantes

Des thérapeutiques futures se focalisent sur l'action immunomodulatrice ; cependant, elles nécessitent des évaluations pour éventuellement trouver leur place dans l'arsenal thérapeutique contre les lymphomes. Le but recherché est d'augmenter la réponse immune anti-tumorale en promouvant la réponse des cellules T cytotoxiques et des cellules Th1 (helper 1) produisant des cytokines spécifiques (interféron gamma et interleukine 12). (Abou-Samra, 2005).

A titre d'exemple, on peut citer l'Adéno-interféron (médicament TG1042) qui se compose d'adénovirus génétiquement modifiés auxquels on a incorporé le gène de l'interféron-gamma (IFN- γ). Son administration intra-tumorale permet d'augmenter la concentration d'interféron-gamma dans le tissu tumoral avec une concentration systémique minimale. L'IFN- γ a un effet antiviral et antiprolifératif ; il augmente l'expression des antigènes MHC-I (antigène du cancer) et aussi des antigènes MHCII (antigène incubé des cellules cancéreuses) contre les cellules endothéliales, etc. Ce qui permet une meilleure présentation des antigènes.

Il augmente aussi l'activité des *natural Killer* (NK) et la capacité destructrice des macrophages/ monocytes. De même, il antagonise l'effet de l'IL-4 sur la production d'IgE (Dummer et *al.*, 2003). Ce médicament n'est actuellement utilisé que chez l'Homme, dans des études sur le traitement des lymphomes cutanés à cellules T ou B de stade Ib ou plus réfractaires aux traitements classiques. Ses effets indésirables peuvent être des symptômes d'allure grippale, l'élévation des enzymes hépatiques, la thrombopénie et les irritations cutanées locales. A faibles doses, des régressions tumorales cliniquement prometteuses ont été observées (Dummer et *al.*, 2003).

Une autre nouvelle molécule, epirubicin (anthracycline primaire) a été testée chez 97 chiens atteints de lymphomes.

Soixante-quinze chiens ont eu le protocole pendant 25 semaines sans phase de maintien et 22 chiens ont eu une phase de maintien. Le taux de réponse complète a été de 96% et celui de survie de 216 à 342 jours. Le protocole a été bien toléré avec la toxicité semblable aux protocoles avec Doxorubicine (Elliott, 2013)

2. Les traitements spécifiques des différents types de lymphomes cutanés

2.1. Les lymphomes cutanés T épidermotropes

2.1.1. Le Mycosis Fongoïde (MF)

Tant que la tumeur est limitée à la peau, les thérapeutiques topiques permettant généralement une rémission complète sont à privilégier (Willemze et *al.*, 2005). Ainsi, aux stades IA à IIA, les traitements recommandés sont les dermatocorticoïdes pour les formes peu étendues, la méchloréthamine, (Bachelez et *al.*, 2005). En cas d'échappement ou de non réponse à ces traitements, le bexarotène (hors AMM), l'interféron α , le méthotrexate à faible dose ou le traitement par les électrons associés à la méchloréthamine peuvent être utilisés (Bachelez et *al.*, 2005).

Au stade IIB (stade de tumeur sans atteinte ganglionnaire), les traitements recommandés sont des traitements systémiques (bexarotène, interféron α ou méthotrexate à faible dose), plus ou moins associés à un traitement local (radiothérapie sur les tumeurs localisées ; dermatocorticoïde, méchloréthamine, BCNU ou puvathérapie sur les plaques). En cas d'échappement ou de non-réponse, la doxorubicine liposomale, une polychimiothérapie ou l'alemtuzumab peuvent être essayés (Bachelez et *al.*, 2005).

Le bexarotène, l'interféron α , le méthotrexate faible dose, le chlorambucil plus ou moins associé à de la prednisone à faible dose ou la photophérèse seule ou associée à l'interféron α peuvent être proposés aux stades III et IVA (stade d'érythrodermie avec ou sans atteinte ganglionnaire, avec ou sans cellules de Sézary circulantes). Un traitement local peut y être associé. En cas d'échappement ou de non réponse, il peut être envisagé un traitement par électrochocs associée à la méchloréthamine, la doxorubicine liposomale, l'alemtuzumab ou à une polychimiothérapie (Bachelez et *al.*, 2005).

Lorsqu'il existe une atteinte viscérale, le bexarotène, la polychimiothérapie, l'alemtuzumab ou une approche palliative peuvent être essayés (Bachelez et *al.*, 2005).

Dans le cas particulier du mycosis fongoïde pilotrope, la réponse aux traitements topiques est généralement moins bonne ou plus longue à obtenir que pour le mycosis fongoïde classique. Dans les formes avec plaque unique ou plaques multiples localisées, la radiothérapie conventionnelle est indiquée. Dans les rares cas avec des lésions superficielles disséminées, la puvathérapie peut être envisagée, et elle ne permet que rarement une rémission complète. Lorsque les lésions sont disséminées et plus infiltrées, le traitement par électrochocs est le traitement de référence. Si le traitement par électrochocs n'est pas disponible, une association puvathérapie/interféron- α ou puvathérapie-rétinoïdes est proposée. Pour les tumeurs résistantes, la radiothérapie localisée peut être envisagée (Van Doorn et *al.*, 2002).

2.1.2. La réticulose pagétoïde

La radiothérapie et la chirurgie sont les traitements de première intention. Dans certains cas, les dermatocorticoïdes ou la méchloréthamine peuvent être une alternative chez l'Homme (Willemze et *al.*, 2005).

2.1.3. La chalazodermie granulomateuse

L'expérience de la radiothérapie est limitée mais elle semble efficace chez l'Homme. Des rechutes précoces après chirurgie sont rapportées (Willemze et *al.*, 2005).

2.1.4. Le syndrome de Sézary

Le syndrome de Sézary est connu pour sa résistance thérapeutique chez l'Homme (Wieselthier et *al.*, 1990). La photochimiothérapie extracorporelle, seule ou combinée, notamment à l'interféron- α , permet des taux de rémission complète de 14 à 25% et des taux de réponse globale de 30 à 80% selon les séries dans l'espèce humaine. Sa supériorité sur la chimiothérapie seule n'est pas encore validée par des essais contrôlés randomisés (Willemze et *al.*, 2005). Le bénéfice de l'interféron- α , seul ou combiné au méthotrexate, à la puvathérapie ou à l'association chlorambucil-prednisone est rapporté, mais les RC sont rares. Le bexarotène et l'alemtuzumab (anticorps monoclonal) ont récemment faits leur preuve chez l'Homme mais leur effet à long terme n'est pas encore évalué. Le traitement par les électrochocs permet des taux de rémission partielle entre 66 et 100%, mais les rechutes sont généralement précoces, dans les 7 mois suivant l'arrêt du traitement, et les rémissions complètes sont rares.

Les mono et les polychimiothérapies ne semblent pas augmenter la survie globale (Wieselthier et *al.*, 1990).

A noter que les traitements locaux n'ont d'intérêt qu'en adjuvant d'une chimiothérapie (Willemze et *al.*, 2005).

2.2. Les lymphomes cutanés T non epidermotropes

2.2.1. Les lymphoproliférations CD30+ primitivement cutanées

L'abstention thérapeutique dans les formes présentant des lésions peu nombreuses et au risque cicatriciel est recommandé par le groupe d'expert français (Charavin-coccuza, 2009)

La puvathérapie, la méchloréthamine, le bexarotène, le méthotrexate faible dose ou l'interféron- α peuvent être envisagés (Bachelez et *al.*, 2005). Le méthotrexate procure le

meilleur taux de réponse globale (supérieur à 90%) (Vonderheid et *al.*, 1996). A faible dose (15 à 20mg) et en utilisation prolongée, il a une faible toxicité hépatique.

L'exérèse chirurgicale ou une radiothérapie sont préconisées en cas de lésions non agressives, uniques ou localisées. Au contraire, si les localisations cutanées sont multifocales, une polychimiothérapie était autrefois envisagée.

L'utilisation du bexarotène, de l'interféron- α ou encore du méthotrexate est aussi indiquée (Bachelez et *al.*, 2005).

Pour les patients avec envahissement ganglionnaire, la chimiothérapie reste la référence (Bekkenk et *al.*, 2000).

2.2.2. Le lymphome T sous-cutané de type panniculite (LTSP)

Willemze et *al.*, (2008) suggèrent que les LTSP sans syndrome hémotophagocytaire devraient être traités par prednisone ou par d'autres immunosuppresseurs (cyclosporine, méthotrexate, chlorambucil...), et les taux de RC étant identiques à ceux obtenus avec une chimiothérapie de type CHOP (55% versus 60%). La radiothérapie peut être envisagée dans les rares cas avec lésion cutanée unique. Dans les LTSP avec syndrome hémotophagocytaire, la chimiothérapie de type CHOP est peu efficace, que ce soit en première ou en deuxième ligne de traitement, les taux de rémission complète étant identiques à l'association prednisone-méthotrexate.

2.2.3. Les autres lymphomes cutanés T non épidermotrope

Le lymphome cutané T pléomorphe (LCTP), à petites et moyennes cellules CD4+, se traite par radiothérapie et chirurgie lors d'une lésion isolée. Quand les lésions sont plus généralisées, un traitement par cyclophosphamide ou par interféron- α peut être envisagé (Willemze et *al.*, 2005).

Pour d'autres lymphomes (lymphome T cutané à cellules NK « de type nasal », le LCPT épidermotrope CD8+agressif, le LCPT à cellules $\gamma\delta$ et les LCPT périphériques inclassables), il est envisagé une chimiothérapie systémique en première intention, bien que les résultats soient souvent décevants (Willemze et *al.*, 2005).

2.3. Les lymphomes B cutanés primitifs (LBCP)

Le groupe d'études des lymphomes de l'EORTC et de l'ISCL a élaboré des recommandations pour le traitement des LBCP pour permettre une uniformisation (Senff et *al.*, 2007 ; Senff et *al.*, 2008).

2.3.1. Le lymphome B cutané primitif de la zone marginale

En présence de lésion unique ou peu nombreuses, localisées ou disséminées, la radiothérapie ou la chirurgie doivent être envisagées en première intention, seules ou combinées (Dreno, 2006). Dans les formes avec des lésions multifocales, il est plus difficile de définir l'option thérapeutique optimale (Hoefnagel *et al.*, 2005).

Dans les formes avec lésions multifocales extensives, le chlorambucil procure une rémission complète dans 50% des cas chez l'Homme. L'interféron- α par voie intralésionnelle ou le rituximab peuvent être des alternatives intéressantes (Willemze *et al.*, 2005 ; Dreno, 2006).

Les rechutes cutanées ne signifient pas un mauvais pronostic et peuvent être traitées de la même façon que les lésions initiales (Senff *et al.*, 2008). Les dermocorticoïdes ne figurent pas clairement dans les recommandations de l'ISCL/EORTC.

2.3.2. Le lymphome B cutané primitif centrofolliculaire

Chez l'Homme, la radiothérapie doit être privilégiée dans les formes aux lésions localisées ou disséminées en faible nombre, car il y a une bonne efficacité et une bonne tolérance. Par contre, en présence de lésions uniques, de petite taille, bien limitées, la chirurgie est préférée (Senff *et al.*, 2008).

Les rechutes cutanées, observées dans 20% des cas, généralement confinées à la peau, ne doivent pas être considérées comme une progression de la maladie et peuvent être traitées de la même façon que les lésions initiales.

2.3.3. Le lymphome B diffus à grandes cellules « de type jambe »

Chez l'Homme, ce type de lymphome est traité par une polychimiothérapie de type CHOP. Dans ce cas les taux de rémission complète sont de 80% environ (Senff *et al.*, 2008).

La radiothérapie est possible, mais elle est moins efficace que dans les LCPB de bas grade, avec des taux de rémission complète de 88%, des rechutes dans 58% des cas et 30% de progression extra-cutanée, que les lésions cutanées soient uniques ou multiples (Senff *et al.*, 2008 ; Senff *et al.*, 2007).

2.3.4. Les autres lymphomes B cutanés primitifs diffus à grandes cellules

La polychimiothérapie (anthracycline) est le traitement de choix pour ce type de lymphome chez l'Homme (Willemze *et al.*, 2005).

Un traitement avec greffe de moelle autologue peut être envisagé, dans un petit nombre de cas, chez les patients âgés. La radiothérapie est aussi utilisée dans ce type de lymphomes (Ferreri, 2004).

2.4. Les néoplasies hématodermiques CD4+/CD56+

La chimiothérapie systémique est utilisée chez l'Homme, pour ces néoplasies ; elle permet, en général, une rémission complète. Les formes localisées à la peau et celles avec des localisations extra-cutanées doivent être traitées de la même façon (Willemze et *al.*, 2005).

3. Récapitulatif des traitements.

La chimiothérapie systémique est la modalité thérapeutique la plus adaptée aux traitements des lymphomes cutanés primitifs. Les réponses thérapeutiques aux chimiothérapies sont assez bonnes avec une rémission clinique complète dans 60 à 90% des cas. Cependant, il faut noter que l'on ne guérit pas facilement les lymphomes cutanés. En effet, les chiens ont une survie globale de 12 à 18 mois en fonction des protocoles choisis et chez l'Homme, il faut attendre au moins 5 ans pour considérer le patient comme guéri.

Si le lymphome cutané est localisé, un traitement par radiothérapie ou chirurgie peut être entrepris. Mais la plupart du temps, ce sont les protocoles de polythérapies qui sont prescrits. Le choix du protocole, chez le chien, se fait sur la base de l'efficacité, de la toxicité, du coût et/ou de l'expérience du praticien ; ces deux derniers paramètres ne sont pas pris en compte chez l'Homme. De façon générale, la polychimiothérapie est plus chère, plus contraignante et plus toxique que la monochimiothérapie mais elle permet des délais de rémission plus courts. De nombreuses rechutes sont possibles dans ce genre de traitement et ces rechutes nécessitent une thérapie particulière ; en effet lors de rechute, un traitement de réinduction est mis en place (**annexe 5**). Il est possible d'utiliser le même protocole si et seulement si ce dernier a permis une rémission complète lors de la première induction. Par contre, si le protocole utilisé n'a pas permis l'induction d'une rémission complète et durable (14 à 21 jours), un nouveau protocole associant de nouvelles drogues est indiqué comme traitement de rechute (Ettinger, 2003).

Une fois le diagnostic établi, il est important de traiter les lymphomes cutanés primitifs. L'objectif général vise à optimiser le rapport bénéfice/risque à long terme. Les formes localisées se traitent beaucoup plus facilement que les formes disséminées et les stades avancés non pas de traitement curatif, mais seulement palliatif. La santé humaine n'a pas de prix ; ce qui fait qu'un traitement lourd et coûteux sera toujours entrepris chez l'Homme contrairement au monde animal.

II. Les effets secondaires de la chimiothérapie anticancéreuse

Il est bien connu que tous les traitements anti-cancéreux ont des effets secondaires notables. Ces effets proviennent du fait que les molécules employés ont la capacité de détruire les cellules qui se multiplient rapidement (comme les cellules cancéreuses), mais également des cellules saines qui se multiplient rapidement dans l'organisme (cellule tube digestif, cellules de la moelle osseuse). Ces médicaments vont donc aussi agir sur ces cellules saines et y entraîner des effets secondaires indésirables. A noter cependant que l'intérêt thérapeutique chez l'organisme cancéreux est nettement supérieur à leur toxicité potentielle. Chez l'Homme, en France les traitements sont pris intégralement en charge par la caisse primaire d'assurance maladie ce qui n'est pas le cas en Afrique. D'ailleurs le cout du traitement est le facteur limitant en Afrique. Globalement, chez le chien, le risque de provoquer un effet secondaire sérieux nécessitant une hospitalisation est estimé à moins de 5%, et le risque de provoquer la mort à cause de la chimiothérapie est de moins de 1% (Doliger, 2011). Plus la détection de la tumeur se fait rapidement, plus l'effet secondaire est facile à corriger et à gérer. Quelques-uns de ces effets sont abordés dans les paragraphes ci-dessous.

1. L'Alopécie

Il s'agit de la perte des cheveux, effet secondaire le plus présent à l'esprit lorsqu'on évoque la chimiothérapie chez l'Homme. Chez le chien, cela peut arriver, mais avec une incidence plus faible que chez l'Homme. Cela est dû au fait que chez les animaux, les poils ne poussent pas continuellement au cours de l'année, mais plutôt par cycles avec les saisons. Certaines races canines sont plus sensibles à l'alopécie chimio-induite comme les caniches, les bobtails ou encore les schnauzers (Doliger, 2011). Fréquemment, chez le chien, il est observé une perte des moustaches au cours du traitement. Ce processus est réversible dès l'arrêt du traitement car l'animal retrouvera son pelage d'origine à la prochaine mue ; mais cela peut parfois prendre plusieurs mois (Doliger, 2011).

A noter qu'il n'y a aucun traitement possible pour pallier à cet effet secondaire qui est purement esthétique.

2. La leucopénie

Il s'agit de la baisse du nombre des globules blancs (leucocytes). Ces derniers et plus particulièrement les granulocytes neutrophiles, sont indispensables à l'organisme pour lutter contre les infections. Les molécules anticancéreuses diminuent la capacité de la moelle osseuse à fabriquer ces cellules entraînant ainsi une neutropénie. La neutropénie est maximale 7 à 10 jours suivant le début du traitement puis le nombre de globules blancs revient à la normale en 3 semaines dans la plupart des cas. Il faut donc faire un hémogramme avant chaque administration de médicaments anti-cancéreux pour limiter le risque d'infection. Un contrôle de la température permettra aussi de vérifier qu'il n'y ait pas d'infection. En cas de début d'infection, ne pas hésiter à utiliser une antibiothérapie adéquate (Doliger, 2011). Dans ce cas un traitement antibiotique de couverture est administré pour essayer de limiter des infections.

3. Les effets secondaires gastro-intestinaux

Des effets secondaires gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée, nausées) peuvent être rencontrés dans les 2 à 7 jours qui suivent le début du traitement. Un traitement symptomatique ou préventif, par voie orale, pourra remédier à ces effets. Par exemple, contre la nausée, les propriétaires peuvent donner aux chiens des glaçons à lécher. Pour limiter les vomissements, il est conseillé de fractionner les repas, et de donner à boire fréquemment en petite quantité. Pour lutter contre l'anorexie, il faut essayer de réchauffer les repas, rajouter des aliments appétents à la ration (viande ou jus de viande pour les chiens, poisson ou jus de thon pour les chats par exemple). En cas de diarrhée, laisser l'animal à la diète 24 h et lui donner éventuellement un pansement intestinal. L'eau doit être laissée à volonté lors de diarrhée pour éviter toute déshydratation (Doliger, 2011).

4. Les réactions allergiques

Dans de rares cas (1%), il existe des allergies aux molécules employées en chimiothérapie. Elles interviennent généralement juste après l'injection. Dans ce cas, le traitement est constitué d'une injection intra-veineuse de corticoïdes et une perfusion. Ces allergies ont été rencontrées le plus avec la Kidrolase et la Doxorubicine (Doliger, 2011). Dans ce cas l'utilisation de corticoïde ou anti allergie en limite l'intensité.

5. La nécrose cutanée

Elle concerne le point d'injection ; par conséquent, l'administration du médicament doit impérativement se faire en intraveineuse strict et lentement. Ce qui permettra d'éviter les nécroses cutanées et les phlébites. Les molécules incriminées sont la Doxorubicine et l'Oncovin.

6. La toxicité cardiaque

La Doxorubicine présente une forte toxicité cardiaque cumulative.

En effet, chez le chien, au delà de 5 à 6 injections, des lésions cardiaques irréversibles peuvent se développer et entraîner une insuffisance cardiaque.

C'est pourquoi, il est conseillé de réaliser une échographie cardiaque avant la mise en œuvre de la première injection de Doxorubicine ; ce qui permettra de détecter une cardiopathie qui contre-indiquerait l'utilisation de cette molécule chez le chien affecté.

La réalisation d'une deuxième échocardiographie sera réalisée avant la 4^{ème} injection de Doxorubicine afin de vérifier si la fonction cardiaque est toujours normale (Doliger, 2011).

7. La toxicité vésicale

Une cystite hémorragique peut apparaître avec l'utilisation d'Endoxan. Dans ce cas, les symptômes sont une fréquente envie d'uriner et du sang dans les urines. L'injection d'un diurétique et l'abreuvement permettent de limiter cette toxicité (Doliger, 2011).

8. L'augmentation de l'appétit et de la boisson

Les corticoïdes entraînent généralement une augmentation de l'appétit, de la prise de boisson et de la quantité d'urine produite. Cet effet est plus un désagrément qu'un effet secondaire gênant. Pour le soulagement, il faut simplement sortir plus souvent son animal durant la période de prise de corticoïdes (Doliger, 2011).

<p>Tous ces effets secondaires indésirables sont certes fréquents mais ils peuvent être temporaires, modérés et ne sont pas toujours présents. Ils varient d'un patient à l'autre, d'une molécule à une autre et peuvent être contrôlés par des molécules adéquates comme par exemple les anti-émétiques contre le vomissement, etc... Parfois même, un traitement préventif peut être prescrit afin que les patients vivent au mieux la chimiothérapie.</p>
--

III. La réalisation pratique d'une séance de chimiothérapie chez le chien

Ce chapitre vise à permettre aux praticiens désireux de pratiquer les chimiothérapies, mais aussi aux propriétaires, de mieux appréhender les séances de chimiothérapie chez le chien. Chez l'Homme, les séances de chimiothérapie se font à l'hôpital et sont prises entièrement en charge par celui-ci, le patient reste sous perfusion pendant la majorité du traitement.

Tout d'abord avant chaque séance, la réalisation d'une prise de sang est indispensable ; elle permettra d'effectuer une numération formule sanguine et un bilan biochimique. Le site d'élection chez le chien, pour ces prises de sang, est la veine jugulaire pour préserver l'intégrité des voies veineuses périphériques qui seront utilisées pour les injections de produits anti-cancéreux.

La consultation, lors de la chimiothérapie, est constituée par un examen clinique complet qui permettra de juger de l'état général de l'animal et de l'évolution de la tumeur (rémission complète, partielle, stabilisation ou rechute). Cette étape est très importante, car elle permettra d'anticiper les effets secondaires probables.

En pratique, le vétérinaire mettra en place une perfusion avec un cathéter intra-veineux pour les injections. Il faut compter entre 30 et 60 minutes pour une séance de chimiothérapie, pendant lesquelles le propriétaire peut rester avec l'animal. Vu les protocoles décrits précédemment, l'on peut aisément comprendre la lourdeur du traitement avec parfois des injections tous les deux jours.

Au niveau de la législation française (arrêté du 18 juin 2009), la loi impose aux vétérinaires français le respect des bonnes pratiques en matière de chimiothérapie anticancéreuse. Cette loi a pour objectif la protection des propriétaires, du personnel soignant et de l'environnement. En effet, l'élimination des molécules cytotoxiques dans les selles et les urines des animaux traités peut être nocive. La plupart des molécules utilisées en chimiothérapie anticancéreuse sont classées CMR (cancérogène, mutagène et reprotoxique) (Doliger, 2011).

Ainsi la loi impose, entre autres mesures, l'hospitalisation de l'animal au moins 24h après l'administration d'une molécule, l'utilisation de systèmes d'injection sécurisés en système clos (système Tévadaptor par exemple), la nécessité de récupérer les selles et les urines d'un animal traité. Par exemple, lors de chaque promenade, le propriétaire doit récupérer les selles du chien pendant au moins 1 semaine.

Les objectifs généraux de traitement des lymphomes cutanés visent à optimiser le rapport bénéfice/ risque à long terme. Les formes localisées de ces tumeurs se traitent beaucoup plus facilement que les formes disséminées, et les stades avancés n'ont qu'un traitement palliatif. Les lymphomes cutanés possèdent une batterie de traitements ; la chimiothérapie est le traitement le mieux adapté, cependant il est assez contraignant, long et demande des moyens financiers. C'est pourquoi, chez l'Homme, la chimiothérapie sera appliquée dans la majorité des cas ; tandis que chez le chien, un traitement chirurgical et/ou à base de corticoïde est plus appliqué compte tenu du rapport prix/efficacité). Cependant, les protocoles de chimiothérapie sont en général mieux supportés par les chiens que par les humains.

Les effets secondaires engendrés par la chimiothérapie sont comparables chez le chien et l'humain vu que ces molécules ont le même mode d'action chez l'un que chez l'autre. Ces effets sont en général bien gérés par une thérapeutique adéquate et différent énormément d'un individu à l'autre et d'une molécule à une autre. Dans les nouveaux traitements en vue, le chien pourrait servir d' « animal modèle » pour la thérapeutique des lymphomes cutanés chez l'Homme.

La santé humaine n'a pas de prix ; ce qui fait qu'un traitement lourd et couteux sera toujours entrepris chez l'Homme contrairement à l'animal. Il faut noter qu'un traitement de chimiothérapie est un traitement long et difficile à mettre en place surtout chez les animaux avec des examens généraux à effectuer avant chaque injection (prise de sang et observation macroscopique), et des cathéters à placer pour éviter de repiquer l'animal.

Par ailleurs, il est indispensable de mettre sous étroite surveillance un patient traité par chimiothérapie pour deux raisons. La première est pour intervenir rapidement en cas de rechute et la seconde pour détecter des effets secondaires retardés. C'est pourquoi, après le traitement, une surveillance régulière et prolongée est recommandée dans le but de déceler précocement d'éventuelles rechutes et de vérifier l'absence de complications tardives aux traitements. Dans les formes agressives, les rechutes sont précoces, mais elles sont rares lors des lymphomes de malignité faible avec une évolution beaucoup plus lente et une survenue au delà de 10 ans après un traitement chez l'Homme. Néanmoins, chez ce dernier, un patient est considéré guéri s'il n'y a pas de rechute au bout de 5 ans après le traitement. Chez le chien, du fait de son espérance de vie beaucoup plus courte, il est rare que celui-ci survive 5 ans après le traitement.

Les complications tardives de traitement se rencontrent uniquement chez l'Homme et sont les insuffisances cardiaques, les déficits fonctionnels respiratoires, la stérilité et la survenue de cancers secondaires (entre 10 et 15 ans après le traitement).

IV. Les perspectives

Une meilleure connaissance des mécanismes cellulaires responsables de l'apparition et du développement des lymphomes cutanés a permis de découvrir de nouvelles molécules qui pourraient révolutionner la thérapeutique du lymphome. Une première étape a été la mise au point d'anticorps monoclonaux largement utilisés actuellement chez l'Homme. D'autres recherches visent à corriger les anomalies génétiques ou immunologiques des lymphomes et dont les résultats pourraient représenter les éléments majeurs de traitement de lymphomes à l'avenir.

Dans cette optique, vu les similitudes des lymphomes cutanés de l'Homme et le chien, il va de soit que le chien peut constituer l'animal « de laboratoire » de choix pour observer l'évolution (effets, réactions) des traitements anti-cancéreux afin de pouvoir l'appliquer à l'Homme. La contrainte majeure est qu'actuellement il y a peu de diagnostic approfondi de lymphome cutané chez le chien et la majorité des propriétaires n'est pas prête à tout tenter pour leurs animaux. C'est pourquoi, les structures de recherche sont donc obligées parfois de travailler sur des cellules cancéreuses de chiens (par exemple celles de lymphomes). C'est le cas à l'institut de Recherche Contre le Cancer de Lille (France), où un projet portant sur le modèle canin de lymphome est à l'étude. Cette étude a pour objectif d'identifier les mécanismes de dormance tumorale pour l'élaboration de médicaments ciblant les cellules dormantes. Cela passera par l'établissement d'outils cellulaires canins à travers un modèle d'oncologie vétérinaire.

Comme l'incidence des lymphomes cutanés est en constante augmentation aussi bien chez l'Homme que chez le chien, les recherches doivent être poussées et orientées vers les nouvelles thérapeutiques possibles. Dans cette optique, le chien pourrait servir d'animal modèle dans les futurs protocoles en raison des réactions aux traitements similaires chez le chien et l'Homme ; cependant, il reste à trouver des volontaires disponibles pour ces nouvelles recherches.

CONCLUSION

Le cancer est une pathologie préoccupante du XXI^{ème} siècle, les lymphomes cutanés primitifs en font partie et ils ont été décrits aussi bien chez l'Homme que chez le chien.

Les lymphomes cutanés primitifs sont constitués d'un groupe très hétérogène de proliférations de cellules lymphoïdes primitivement extra-médullaires. Ils peuvent provenir de n'importe quelle cellule présente lors de la lymphopoïèse et sont pour la plupart monoclonaux.

L'incidence croissante de ces lymphomes, au cours des dernières années, attire l'attention et fait qu'ils sont étroitement surveillés. Le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary sont les plus courants.

De par leur fréquence, leur incidence croissante et leur issue fatale sans traitement, les lymphomes cutanés primitifs canins et humains constituent une préoccupation majeure aussi bien en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine.

Leur diagnostic doit toujours être posé en fonction des données cliniques, histologiques et de la biologie moléculaire. A cet effet, les praticiens disposent de nombreux outils.

Le pronostic des lymphomes cutanés est généralement bon si le traitement est entrepris malgré le fait que la guérison soit rare. Ce pronostic va dépendre essentiellement du type de lymphome, de son stade et du traitement appliqué. Au niveau du traitement, il faut privilégier celui ayant le moins d'effets indésirables. Chez le chien, les moyens financiers des propriétaires et l'âge de l'animal seront aussi des facteurs déterminants pour le choix du traitement.

Les objectifs généraux du traitement sont la destruction des cellules cancéreuses qui se divisent rapidement. Pour cela, la chimiothérapie se présente comme le traitement de choix malgré son coût, sa durée et des effets secondaires indéniables.

Chez l'Homme, la chimiothérapie sera appliquée dans la majorité des cas ; tandis que chez le chien un traitement chirurgical et/ou à base de corticoïde est préférable compte tenu du rapport prix/efficacité et de la toxicité. Cependant, la chimiothérapie est en général mieux supportée par les chiens que par les humains.

Le traitement de choix des lymphomes cutanés primitifs est la chimiothérapie à laquelle ils répondent très bien. Par ce traitement, il y a 90% de rémission complète et une survie médiane de 9-10 mois, avec des extrêmes à plus de 2 ans chez le chien. Le terme

guérison est évoqué pour les animaux, encore en rémission complète, deux ans après la fin de la chimiothérapie et chez l'Homme 5 ans après.

Vu les similitudes des lymphomes cutanés primitifs entre le chien et l'Homme, on peut aisément comprendre que le chien pourrait constituer un modèle de choix pour l'étude de ces tumeurs. En effet, il pourra servir comme « animal sentinelle » dans la mise en évidence de certaines étiologies et donc participer au réseau d'épidémiosurveillance des lymphomes chez l'Homme. Le « meilleur ami de l'homme » aura donc comme mission de surveiller et d'alerter l'Homme des dangers (environnementaux surtout) favorisant le développement de lymphomes.

Par ailleurs, de nouvelles études pharmacologiques, sur des cellules cancéreuses de lymphome canin, permettraient des avancées considérables en matière de nouvelle thérapeutique. Dans ce cas, le chien est ciblé comme animal de laboratoire pour des études expérimentales en perspectives dans certains laboratoires de recherche.

Enfin, cette étude comparative synthétique, nous a permis de montrer qu'il existe une similitude entre l'Homme et le chien au niveau du développement, de l'évolution et du traitement des lymphomes cutanés. En effet, contrairement à d'autres types de cancers, comme les tumeurs des mamelles chez la chienne et celles du sein chez la femme, qui ne sont pas assez comparables sur le plan physiologique et étiologique, les lymphomes cutanés primitifs sont comparables sur plusieurs plans chez l'Homme et le chien. C'est la raison pour laquelle le chien est considéré comme animal pouvant servir de modèle d'étude de lymphomes cutanés. Le monde vétérinaire peut donc, comme auparavant, se mettre au service du monde de la médecine humaine afin de permettre des avancées dans ce domaine.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Aboulafia D.M., Pantanowitz L. et Dezube B.J.**, 2004. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma : Still a problem in the era of HAART. *AIDS Read.* **14**: 605-617.
2. **Abou-Samra T., Viraben R. et D'Incan M.**, 2005. New immunomodulating treatments in evaluation for cutaneous T-cell lymphomas *Ann Dermatol Venereol*, **132** (2):5S, 39-41.
3. **Acquavella J., Olsen G., Cole P., Ireland B., Kaneene J., Schuman S. et al.**, 1998. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol.*, **8**: 64-74.
4. **Adami H.-O., Tsaih S.-W., Lambe M., Hsieh C.-C., Adami J., Trichopoulos D., Merlbye M. et Glimelius B.**, 1997. Pregnancy and risk of non-hodgkin's lymphoma: a prospective study. *Int. J. Cancer*, **70**: 155-158.
5. **Alexander D.D., Mink P.J., Adami H.O. et al.**, 2007. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer.*; **120**(12): 1-39.
6. **Altekruse S.F.**, 2010. SEER Cancer Statistics Review 1975-2007. Bethesda : National cancer Institute, en ligne: accès internet: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007 (consulté le 01.07.13)
7. **Aresu L., Martini V., Rossi F., Vignoli M., Sampaolo M., Aricò A., Laganga, P., Pierini A., Frayssinet P., Mantovani R. et Marconato L.**, 2013. Canine indolent and aggressive lymphoma: clinical spectrum with histologic correlation. *Veterinary and Comparative Oncology*. doi: 10.1111/vco.12048
8. **Arnulf B., Copie-Bergman C, Delfau-Larue MH et al.**, 1998. Nonhepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma: a subset of cytotoxic lymphomas with mucosal or skin localization. *Blood*. **91**(5): 1723-1731.
9. **Arulogun S.O., Prince H.M., Ng J. et al.**, 2008. Long term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T cell lymphoma and large cell transformation. *Blood*,

10. **Baccarelli A., Hirt C., Pesatori A.C. et al.,** 2006. T(14;18) translocations in lymphocytes of healthy dioxin-exposed individuals from Seveso, Italy. *Carcinogenesis*. **27**: 2001-2007.
11. **Bach J.F.,** 1993. Traité d'immunologie. Paris : Flammarion Médecine-Science. 1205p
12. **Bachelez H.,** 2005. Local treatments of cutaneous T-cell lymphomas. *Ann Dermatol Venereol*, **132** (2): 5S23-26.
13. **Bachelez H.,** 2007. Cutaneous lymphomas. *Rev Prat*, **57**(5): 469-475.
14. **Bachelez H., Bagot M., Beylot-Barry M., Claudy A., Grange F., Grob JJ., Dereure O., Dreno B., D'incan M., Laroche L., et Viraben R.,** 2005. Therapy algorithm for cutaneous T-cell lymphomas. *Ann Dermatol Venereol*. **132**:5S43-44.
15. **Back A. R., Schleis S. E., Smrkovski O. A., Lee J., Smith A. N. et Phillips J. C.,** 2013. Mechlorethamine, vincristine, melphalan and prednisone (MOMP) for the treatment of relapsed lymphoma in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*., doi: 10.1111/vco.12055
16. **Baker R. et Lumsden J.H.,** 2001. Système lymphatique. Noeuds lymphatiques, rate et thymus. In : Atlas de cytologie canine et féline. Masson, Paris, 71-82.
17. **Bannink E.O., Sauerbry M.L., Mullins M.N., Hauptman J.G. et Obradovich J.E.,** 2008. Actinomycin D as rescue therapy in dogs with relapsed or resistant lymphoma: 49 cases (1999-2006). *J Am Vet Med Ass.* **233**: 446-451.
18. **Baskin C.R., Couto C.G. et Wittum T.E.,** 2000, Factors influencing first remission and survival in 145 dogs with lymphoma: a retrospective study. *J Am Anim Hosp Ass.*, **36**:404-409.
19. **Beaugerie L., Brousse N., Bouvier AM. et al.,** 2009. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study for the CESAME Study Group. *Lancet*. **374**: 1617-1625.

20. **Bekkenk M., Geelen FAMJ., van Voorst Vader PC. et al.**, 2000. Primary and secondary cutaneous CD30- positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Blood* **95** (12): 3653-3661.
21. **Benjamin S.A., Lee A.C., Angleton G.M., Saunders W.J., Keefe T.J. et Mallinckrodt Ch.**, 1998. Mortality in beagles irradiated during prenatal and postnatal development. II. Contribution of benign and malignant neoplasia. *Radiation Res.*, **150**, 330-348.
22. **Bernatsky S., Lee J.L. et Rahme E.**, 2007. Non-Hodgkin's lymphoma - Meta-analyses of the effects of corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatories. *Rheumatology*. **46**(4): 690-694.
23. **Berti E., Tomasini D., Vermeer MH., Meijer CJLM., Alessi E. et Willemze R.**, 1999. Primary cutaneous CD8- positive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity with an aggressive clinical behaviour. *Am J Pathol* **155**(2):483-492
24. **Bertone R., Snyder L.A. et Moore A.S.**, 2002. Environmental tobacco smoke and risk of malignant lymphoma in pet cats. *Am J Epidemiol*. **156**:268-273.
25. **Beylot-Barry M., Groppi A., Vergier B., Pulford K. et Merlio JP.**, 1998. Characterization of T(2;5) reciprocal transcripts and genomic breakpoints in CD30+ cutaneous lymphoproliferations. *Blood*, **91**:4668-4676.
26. **Beylot-Barry M.**, 2005. Definition, classification, clinical and histological diagnosis of cutaneous T-cell lymphomas *Ann Dermatol Venereol*, **132** (2):5S5-10.
27. **Blair A., Hoar Zahm S., Pearch NE. et al.**, 1992. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health*, **18**: 209-215.
28. **Bouchard H.**, 2000. Epitheliotropic lymphoma in a dog. *Can Vet J.*, **41**:628-630.
29. **Boyce K.L. et Kitchell B.E.**, 2000, Treatment of canine lymphoma with COPLA/LVP. *J Am Anim Hosp Ass.* **36**:395-403.

30. **Bradford PT., Devesa SS., Anderson WF. et Toro JR.,** 2009. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. Mar 11. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19279331.
31. **Braud S.,** 2003. Les lymphomes malins canins: sous-types morphologiques et pronostic. Etude bibliographique et étude personnelle rétrospective de 362 cas. *Thèse Med Vet* : Lyon, 247p.
32. **Burrows Peter D. et Cooper Max D.,** 1997. B cell development. *Current opinion in immunology*. **9**(2): 239-244.
33. **Butelet P.,** 2010 Les lymphomes canins : bilan actualisé de la classification- Etude clinique et histopathologique d'une série de cas, Thèse Med Vet : Nantes, 284p
34. **CancerResearch,** 2013. Humans and their pet dogs are close, so close that they both develop a type of cancer called diffuse large B-cell lymphoma. In humans it's the most common lymphoma subtype while in dogs, it's one of the most common cancers in veterinary oncology, en ligne: accès internet: <http://www.sciencedaily.com/releases/2013/06/130625140935.htm> (consulté le 01.09.13)
35. **Carter J. et Zug K.A.,** 2009. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. *J Am Acad Dermatol*, **60**(1): 39-50
36. **Chabanne L., Ponce F. et Prelaud P.,** 2006. Immunologie clinique du chien et du chat. Ed Masson, Paris, 374p.
37. **Chang E.T., Ekstrom-Smedby K., Hjalgrim H., Porwit-Macdonald A., Roos G., Glimelius B., et Adami H.-O.,** 2005. Family risk of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, **97**(19):1466-1474.
38. **Charavin-Cocuzza M.,** 2009. Etude rétrospective de 105 cas de lymphomes cutanés primitifs suivis au CHU de Grenoble entre 1997 et 2008, Thèse Med, Grenoble

39. **Chassagne-Clement C., Blay Jy., Treilleux I., Sebban C., Bergeron C., Biron P., et Philip T.,** 1999. Epidémiologie des lymphomes malins non hodgkiniens : données actualisées. *Bull Cancer.*, **86**: 529-536.
40. **Chatenoud L.,** 2002. Cellules de l'immunité. [auteur du livre] J.F. Bach et L. Chatenoud. *De la biologie à la clinique.* Paris : Flammarion Médecine Science : 61-108.
41. **Clarijs M., Poot F., Laka A. et al.,** 2003. Granulomatous slack skin: treatment with extensive surgery and review of the literature. *Dermatology*, **206**(4):393-397.
42. **Consonni D., Bavhetti S., Bertazi PA. et al.,** 2008. Mortality in a population exposed to dioxin after the Seveso, Italy, accident in 1976: 25 years of follow-up. *Am J Epidemiol.* **167**: 847-858.
43. **D'Hardivilliers C.,** 2007. Comparaison de l'épidémiologie et de l'étiologie des lymphomes malins non hodgkiniens humains et canins : Place particulière du virus d'Epstein-Barr, Thèse Med Vet, Lyon
44. **Davis S.,** 1992. Nutritional factors and the development of non-hodgkin's lymphoma: a review of the evidence. *Cancer Res.* **52**: 5492s-5495s.
45. **De Lorimier LP.,** 2006. Updates on the management of canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **36**: 213-288.
46. **Deleglise N.,** 2010. Les lymphomes malins canins : données épidémiologique à partir d'une étude rétrospective de 427 cas entre 2007 et 2008, Thèse Med Vet, Lyon, 152p
47. **Dellmann H.D. et Eurelle J.,** 1989. *Tewtbook of Veterinary histology*, 5^o édition, Williams et Wilkings, Baltimore, p380
48. **Delsol G.,** 2008. Classification OMS 2008 des lymphomes. *Ann Pathol.*, **28**, S20-S24.
49. **Delsol G., Brousset P. et Schlaifer D.,** 1993. Histogénèse des lymphomes malins. *Rev Prat. (Paris)*, **43** :1627-1632.

50. **Dereure O.**, 2005. Systemic treatments of cutaneous T-cell lymphomas (except interferon and photopheresis). *Ann Dermatol Venereol*, **132(2)**:5S31-36.
51. **Diallo M., Ly F., Diatta B.A et al.**, 2013. Le spectre des lymphomes cutanés au Sénégal : étude transversale sur 14 ans, *ann Dermatol Venereol* **140(S1)**:S98
52. **Diamandidou E., Colome-Grimmer M., Fayad L. et al.**, 1998. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood*, **92(4)**:1150-1159.
53. **Dobson J.**, 2004. Classification of canine lymphoma: a step forward. *Vet. J.* **167(2)**:125-126.
54. **Doliger S.**, 2011. Chimiothérapie des lymphomes malins du chien, centre hospitalier vétérinaire Saint Martin, document en ligne:accès internet :[http://www.chvsm.com/pdf/CHVSM_Lymphomes_malins_CN_\(information_client\).pdf](http://www.chvsm.com/pdf/CHVSM_Lymphomes_malins_CN_(information_client).pdf) et mise à jour le 20.12.2011(consulté le 01.07.13)
55. **Dreno B.**, 2005. Interferon alpha in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Dermatol Venereol*, **132(2)**: 5S27-30.
56. **Dreno B.**, 2006. Standard and new treatments in cutaneous B-cell lymphomas. *J Cutan Pathol*, **33 (1)**:47-51.
57. **Dummer R., Beyeler M., Hess Schmid M., Kempf W et Burg G.**, 2003. Diagnostic et traitement des lymphomes cutanés, Forum Med Suisse No 47 19 novembre 2003
58. **Duvic M., Martin AG., Kim Y., Olsen E., Wood GS. et al.**, 2001. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or resistant early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*; **137**: 581–593.
59. **Duvic M. et Cather J.C.**, 2000. Emerging new therapies for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin*, **18(1)**:147-156.
60. **El Shabrawi-Caelen L., Kerl H. et Cerroni L.**, 2004. Lymphomatoid papulosis: reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B, and C. *Arch Dermatol*, **140(4)**:441-447.

61. **Elliott J. W., Cripps P., Marrington A. M., Grant I. A. et Blackwood L.,** 2013. Epirubicin as part of a multi-agent chemotherapy protocol for canine lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 11: 185–198. doi: 10.1111/j.1476-5829.2011.00311.x

62. **Ettinger S.N.,** 2003. Principles of treatment for canine lymphoma. *Clin Tech Small Anim Pract.*, **18**, 92-97.

63. **Ferlay J., Autier P., Boniol M., Heanue M., Colombet M. et Boyle P.,** 2007. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.*, **18**:581-592.

64. **Ferreri A.J., Campo E, Seymour JF. et al.,** 2004. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol*, **127**(2):173-183.

65. **Feuillard J. et Raphaël M.,** 2000. Différenciation lymphocytaire B et lymphomes B périphérique *Hématologie*. **6**(5):345-359.

66. **Feuillard J., Jacob MC., Valensi F. et al.,** 2002. Clinical and biologic features of CD4 (+) CD56 (+) malignancies. *Blood*, **99**(5):1556-1563.

67. **Floret N., Mauny F., Challier B. et al.,** 2003. Dioxin emissions from a solid waste incinerator and risk of non-hodgkin lymphoma. *Epidemiology*. **14**(4):392-398.

68. **Fontaine J. et Heimann M.,** 2009. lymphome cutané folliculotropique chez un chien, *Ann Méd. Vét*, 153:129-133

69. **Fontaine J., Bovens C., Bettenay S. et Mueller R.S.,** 2009. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma : a review. *Vet Comp Oncol.*, **7**:1-14.

70. **Fontaine J., Heimann M. et Day M.J.,** 2010. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases. *Vet.Dermatol.* accepté pour publication.

71. **Foster A.P., Evanc E., Kerlin R.L., Vail D.M.**, 1997. Cutaneous T-cell lymphoma with Sézary syndrome in a dog. *Vet Clin Pathol.*, **26**:188-192.
72. **Fournel-Fleury C., Magnol J.P., Guelfi J.F.**, 1994. Atlas en couleur de cytologie du cancer chez le chien et le chat. PMCAC edition, Paris, 423p.
73. **Fournel-Fleury C., Ponce F., Felman P., Blavier A., Bonnefont C., Chabanne L., Marchal T., Cadore J.L., Goy-Thollot I., Ledieu D., Ghernati I. et Magnol J.P.**, 2002. Canine T-cell lymphomas: a morphological, immunological and clinical study of 46 new cases. *Vet Pathol*, **39**:92-109.
74. **Franklin J., Lunt M., Bunn D. et al.**, 2006. Incidence of lymphoma in a large primary-care derived cohort of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* **65**: 617-622.
75. **Frimberger A.E., Moore A.S., Rassnick K.M., Cotter S.M., O'sullivan J.L. et Quesenberry P.J.**, 2006. A combination chemotherapy protocol with dose intensification and autologous bone marrow transplant (VELCAPHDC) for canine lymphoma. *J Vet Intern Med.***20**:355-364.
76. **Garabrant D.H. et Philbert M.A.**, 2002. Review of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) epidemiology and toxicology. *Crit Rev Toxicol.* **32**: 233-257.
77. **Garret L.D., Thamm D.H., Chun R., Dudley R. et Vail D.M.**, 2002. Evaluation or a 6-month chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med.*, **16**:704-709
78. **Gavazza A., Presciuttini S., Barale R., Lubas G. et Gugliucci B.**, 2001. Association between canine malignant lymphoma, living in industrial areas, and use of chemicals by dog owners. *J Vet Intern Med.*, **15**:190-195.
79. **Gavazza A., Sacchini F., Lubas G., Gugliucci B. et Valori E.**, 2009. Clinical, laboratory, diagnostic and prognostic aspects of canine lymphoma: a retrospective study. *Comp Clin Pathol.*, **18**:291-299.

80. **Gerami P. et Guitart J.**, 2007. The spectrum of histopathologic and immunohistochemical findings in folliculotropic mycosis fungoides. *Am. Surg. Pathol.*, **31**:1430- 1438.
81. **Grandin L.**, 2008. UV radiation exposure, skin type and lymphoid malignancies: results of a French case-control study. *Cancer Causes & Control*. **19**(3): 305-315.
82. **Grange F.**, 2005. Prognosis of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Ann Dermatol Venereol*, **132**(2):5S13-20.
83. **Grange F., Beylot-Bazzy M., Courville P. et al.**, 2007. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol*, **143**(9):1144-1150.
84. **Grulich, A.E. et Vajdic C.M.**, 2005. The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Pathology*, **37**(6): 409-419.
85. **Guitart J.**, 2001. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol*, **28**(4): 174-183.
86. **Haghighi B., Smoller BR., Leboit PE. et al.**, 2000. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Mod Pathol*, **13**(5):502-510.
87. **Harris N.L.**, 2001. Mature B-cell neoplasms : introduction, in World Health Organization Classification of tumours. Pathology & genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, E.S. JAFFE, et al., Editors. 2001, IARC Press: Lyon. p. 121-126.
88. **Harris N.L.**, 1997. Principles of the revised European-American lymphoma classification (from the International Lymphoma Study Group). *Ann Oncol.*, **8**: S11-S16.

89. **Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., Flandrin G., Muller-Hermelink H.K., Vardoman J.**, 2000. Lymphoma classification – from controversy to consensus : the R.E.A.L. and WHO classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol.*, **11**:S3-S10.
90. **Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H., Banks P.M., Chan J.K., Cleary M.L., Delsol G., De Wolfpeeters C., Falini B. et Gatter K.C.**, 1994. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms : a proposal from the International Lymphom Study Group. *Blood.* **84**:1361-1392.
91. **Harris N.L., Jaffe ES., Diebold J. et al.**, 2000. The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, 1997. *Mod Pathol*, **13**(2):193-207.
92. **Hartge P., Devesa SS., Grauman D. et al.**, 1996. Non-Hodgkin's lymphoma and sunlight. *J Natl Cancer Inst.* **88**, pp. 298- 300.
93. **Hayes H.M., Tarone RE., Cantor KP. et al.**, 1991. Case-control study of canine malignant lymphoma: positive association with dog owner's use of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid herbicides. *J. Natl. Cancer Inst.* **83**(17): 1226-1231.
94. **Henry-Amar M.**, 1997. Epidémiologie des lymphomes. In : Solal-Celigny P., Brousse N., Ferme C., Gisselbrecht C., Reyes F., Coiffier B. Lymphomes. Lymphomes non hodgkiniens – Maladie de hodgkin. 3ème edition, Frison-Roche, Paris, 16-34.
95. **Hoefnagel J.J., Vermeer MH., Jansen PM. et al.**, 2005. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features in 50 cases. *Arch Dermatol*, **141**(9):1139-1145.
96. **Hu S., Ma F., Collado-Mesa F. et Kirsner R.S.**, 2004. Ultraviolet radiation and incidence of non-hodgkin's lymphoma among hispanics in the United States. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **13**:59-64.
97. **Jaffe E.S., Nancy L.H., Stein H. et Isaacson P.G.**, 2008. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood.* **112**:4384-4399.

98. **Jagielski D., Lechowski R., Hoffmann-Jagielska M. et Winiarczyk S.** 2002. A retrospective study of the incidence and prognostic factors of multicentric lymphoma in dogs (1998-2000). *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.*, **49**:419-424.
99. **Jeffreys A.B., Knapp D.W., Cariton W.W., Thomas R.M., Bonney P.T., De Gortari A. et Lucroy M.D.** 2005. Influence of asparaginase on a combination chemotherapy protocol for canine multicentric lymphoma. *J Am Anim Hosp Ass.*, **41**:221-226.
100. **Judde J.G.**, 2000. Monoclonality or oligoclonality of human herpesvirus 8 terminal repeat sequences in Kaposi'ssarcoma and other diseases. *J Natl Cancer Inst.* **92**: 729-736.
101. **Kaneene J.B. et Miller R.**, 1999. Re-analysis of 2,4-D use and the occurrence of canine malignant lymphoma. *Vet Human Toxicol.*, **41**:164-170.
102. **Karipidis K., Benke G., Fritschi L., Yost M., Armstrong B., Hughes A.M., Grulich A., Vajdic C.M., Kaldor J. et Kricker A.**, 2007. Occupational exposure to power frequency magnetic fields and risk of non-hodgkin lymphoma. *Occup Environ Med.*, **64**:25-29.
103. **Katano H. et Sata T.**, 2000. Human herpesvirus 8 virology, epidemiology and related diseases. *Jpn J Infect Dis.* **53**:137-155.
104. **Kelemen L.E., Cerhan JR., Lim U. et al.**, 2006. Vegetables, fruit, and antioxidant-related nutrients and risk of non-Hodgkin lymphoma: a National Cancer Institute-Surveillance, Epidemiology, and End Results population-based case-control study. *Am J Clin Nutr.* **83**(6):1401-1410
105. **Keller E.T.**, 1992. Immune-mediated disease as a risk factor for canine lymphoma. *Cancer*, **70**(9):2334-2337.
106. **Keller E.T., Macewen E.G., Rosenthal R.C., Helfand S.C. et Fox L.E.**, 1993. Evaluation of prognostic factors and sequential combination chemotherapy with doxorubicin for canine lymphoma. *J Vet Intern Med.*, **7**:289-295.

107. **Keller R.L., Avery A.C., Burnett C., Walton J.A. et Olver C.S.**, 2004. Detection of neoplastic lymphocytes in peripheral blood of dogs with lymphoma by polymerase chain reaction for antigen receptor gene rearrangement. *Vet Clin Pathol.*, **33**:145-149.
108. **Khuder S.A., Schaub E.A. et Keller-Byrne J.E.**, 1998. Meta-analyses of non-Hodgkin's lymphoma and farming. *Scand J Work Environ Health.* **24**:255-261.
109. **Kim Y.H., Liu HL, Mraz-Gernhard S et al.**, 2003. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*, **139**(7):857-66.
110. **Kim Y.H., Willemze R., Pimpinelli N. et al.**, 2007. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, **110**(2): 479-484.
111. **Kristal O., Rassnick K.M., Gliatto J.M., Northrup N.C., Chretien J.D., Morrison-Sollister K., Cotter S.M. et Moore A.S.**, 2004. Hepatotoxicity associated with CCNU (lomustine) chemotherapy in dogs. *J Vet Intern Med.*, **18**:75-80.
112. **Lanore D. et Delprat C.**, 2002. Chimiothérapie anticancéreuse. Abrégés vétérinaires, Masson edition, Paris, 161p.
113. **Lens M.B. et Newton-Bishop J.A.**, 2005. An association between cutaneous melanoma and non- Hodgkin's lymphoma: pooled analysis of published data with a review. *Ann Oncol.* **16**: 460- 465.
114. **Lightfoot T.J. et Roman E.**, 2004. Causes of childhood leukaemia and lymphoma. *Toxico. Appl. Pharmacol.* **199**(2): 104-117.
115. **Lim U., Morton LM, Subar AF. et al.**, 2007. Alcohol, smoking, and body size in relation to incident Hodgkin's and non- Hodgkin's lymphoma risk. *Am J Epidemiol.* **166**(6):697-708.

- 116. Lindelof B., Granath F., Tengvall-Linder M. et al., 2005.** Allergy and cancer. *Allergy*. **60**:1116-1120.
- 117. Mac Donald V.S., Thamm D.H., Kurzman H.D., Turek M.M., Vail D.M., 2005.** Does L-asparaginase influence efficacy or toxicity when added to a standard CHOP protocol for dogs with lymphoma? *J Vet Intern Med.*, **19**:732-736.
- 118. Maeda H., Ozaki K., Honaga S., et Narama I., 1993.** Hodgkin's-like lymphoma in a dog. *Zentralbl Veterinarmed A*, **40**(3):200-204.
- 119. Magnol J.-P., Ghernati I., Marchal T., Chabanne L., Delverdier A., et Fournel C., 1996.** Données cliniques, morphologiques et immunophénotypiques à partir de 10 observations de lymphome T cutanéomuqueux épidermotrope du chien (analogue de Mycosis Fongoïde). intérêt d'un modèle animal de pathologie comparée. *Bull. Acad. Natle. Med.*, **180**(2):449-462.
- 120. Marconato L., Leo C, Girelli R et al., 2009.** Association between waste management and cancer in companion animals. *J Vet Intern Med.* **23**: 564-569.
- 121. Martin J.M., Nicolau MJ, Galan A. et al., 2006.** CD4+/CD56+ haematodermic neoplasm: a precursor haematological neoplasm that frequently first presents in the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*,**20**(9):1129-1132.
- 122. Martini V., Poggi A., Riondato F., Gelain M. E., Aresu L. et Comazzi S., 2013.** Flow cytometric detection of phenotypic aberrancies in canine small clear cell lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*. doi: 10.1111/vco.12043
- 123. Mascarel A., 2007.** Lymphomes, document de travail IX eme journées franco-africaine de pathologie, Nouakchott du 31 janvier au 2 Fevrier 2007,**45**:1-5
- 124. Matthew J., Oberley SA., Rajguru, Chong Z., KyungMann K., Gene R. Shaw, Kreg M., Grindle, Brad S., Kahl, Kanugh C., Laffin J. et David T., 2013.** Immunohistochemical evaluation of MYC expression in mantle cell lymphoma DOI: 10.1111/his.12207

- 125. Merlo D.F., Rossi L., Pellegrino C. et al., 2008.** Cancer Incidence in Pet Dogs: Findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *J Vet Intern Med.*, **22**:976-984.
- 126. Mettling C., 2004.** Les lymphomes cutanés T : étude bibliographique et recherche chez le chien d'une classification morphologique spécifique, comparable à celle de l'homme (OMS). Résultats préliminaires. Thèse méd. Vét. : Lyon 176p.
- 127. Miller A.B., To T., Agnew DA. et al., 1996.** Leukemia following occupational exposure to 60-Hz electric and magnetic fields among Ontario electric utility workers. *Am J Epidemiol.* **140**:150-160.
- 128. Miller A.G., Morley P.S., Rao S., Avery A.C., Lana S.E. et Olver C.S., 2009.** Anaemia is associated with decreased survival time in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med.*, **23**:116-122.
- 129. Modiano J.F., Breenn M., Burnett R.C., Parker H.G., Inusah S., Thomas R., Avery P.R., Lindblad-Toh K., Ostrander E.A., Cutter G.C. et Avery A.C., 2005.** Distinct B-cell and T-cell lymphoproliferative disease prevalence among dog breeds indicates heritable risk. *Cancer Res.*, **65**:5654-5661.
- 130. Molina T., Diebold J. et Audouin J., 2002.** Classification des lymphomes. *Rev Prat. (Paris)*, **52**:951-958.
- 131. Molina T., Le Tourneau A., Diebold J. et Audouin J., 2008.** Rôle de l'histopathologie dans le diagnostic des syndromes lymphoprolifératifs B chroniques. Anatomie et cytologie pathologiques, *RFL.*, **398**:73-79.
- 132. Monnereau A., 2008.** Lymphome malin non hodgkiniens. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005 : Estimations à partir des données des registres du réseau FRANCIM et du CepiDC. Etude collaborative. s.l. INVS
- 133. Moore A.S., London C.A., Wood C.A., Williams L.E., Cotter S.M., L'Heureux D.A. et Frimberger A.E., 1999.** Lomustine (CCNU) for the treatment of resistant lymphoma in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, **13**:395-398.

- 134. Morton L.M., Hartge P., Holford TR et al., 2005.** Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (interlymph). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **14**(4):925-933.
- 135. Morton L.M., Wang SS., Devesa SS. et al., 2006.** Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992- 2001. *Blood.* **107**(1):265-276.
- 136. Muller A.M.S., Ihorst G., Mertelsmann R. et Engelhardt M., 2005.** Epidemiology of on-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution and etiology. *Ann. Hematol.*, **84**(1):1-12.
- 137. Myers N.C., Moore A.S., Rand W.M., Gliatto J. et Cotter S.M., 1997.** Evaluation of a multidrug chemotherapy protocol (ACOPA II) in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med.*, **11**:333-339
- 138. Negri E., Little D., Boiocchi M. et al., 2004.** B-cell non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection: a systematic review. *Int J Cancer.* **111**:1-8.
- 139. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N., Willemze R., Kim Y., Knobler R., Zackheim H., Duvic M., Estrach T., Lamberg S., Wood G., Dummer R., Ranki A., Burg G., Heald P., Pittelkox M., Bernengo M.G., Sterry W., Laroche L., Trautinger F., Whittaker S., 2007.** Revision to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of international society for Cutaneous lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force to the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, **110**:1713-1722.
- 140. Onions D.E., 1980.** RNA dependent DNA polymerase activity in canine lymphosarcoma. *Eur J Cancer.*, **16**:345-350.
- 141. Ortonne N., Remtoula N., Le gouvello S. et al., 2006.** Significance of circulating T-cell clones in Sezary syndrome. *Blood*, **107**(10):4030-4038.

142. **Ottensmeier C.**, 2001. The classification of lymphomas and leukemias. *Chem Bio inter.*, **135**:653-664.
143. **Palackdharry C.S.**, 1994. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: why the increased incidence? *Oncology*. **8**: 67-73.
144. **Pan S.Y., Mao Y. et Ugnat A.M.**, 2005. Physical activity, obesity, energy intake, and the risk of non- Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study. *AmJ Epidemiol.* **162**: 1162- 1173.
145. **Pastor M.**, 2002. Caractéristiques épidémiologiques des lymphomes malins du chien. Etude rétrospective à l'échelon national de 608 cas à partir de matériel histologique et immunohistochimique. Thèse méd vét : Lyon 2002, 168p.
146. **Pastor M., Chalvet-Monfray K., Marchal T., Keck G., Magnol J.P., Fournel-Fleury C. et Ponce F.**, 2009. Genetic and environmental risk indicators in canine non-hodgkin's lymphomas: breed associations and geographic distribution of 608 cases diagnosed throughout France over 1 year. *J Vet Intern Med.*, **23**:301-310.
147. **Paul W.E.**, 1993. *Fundamental immunology*. New York: Raven Press, p. 1490.
148. **Pimpinelli N., Olsen EA, Santucci M. et al.**, 2005. Defining *early mycosis fungoides*. *J Am Acad Dermatol*, **53**(6):1053-63.
149. **Ponce F. et Magnol JP.**, 2005. Polymorphisme clinique des lymphomes canins, Le point vétérinaire / Cancérologie du chien et du chat au quotidien, 2005, numéro spécial, volume 36 :66-78
150. **Ponce F., Magnol Jp., Ledieu D., Marchal T., Turinelle V., Chalvet-Monfray K., Fournelfleury C.**, 2004. Prognostic significance of morphological subtypes in canine malignant lymphomas during chemotherapy. *Vet J.*, **167**:158-166.
151. **Priester W.A. et MxKay F.W.**, 1980. The occurrence of tumours in domestic animals. *Natl Cancer Inst Monogr.* **54**:1-210.

- 152. RCA. Réseau de cancérologie d'Aquitaine**, 2009. Référentiel régional et prise en charge des lymphomes cutanés, version 1 novembre 2009, 29p
- 153. Reif J.S., Lower K.S. et Ogilvie G.K.**, 1995. Residential exposure to magnetic fields and risk of canine lymphoma. *Am J Epidemiol.* **141**(4): 352-359.
- 154. Richard A.**, 2007. Archives of Dermatology du JAMA Journal of the American Medical Association ; **143** (7) :916-918
- 155. Rivière D. et Lanore D.**, 2012. Syndrome de Sézary chez un bouledogue français : L'essentiel : cas clinique N° 270 du 15 au 21 novembre 2012 document en ligne : accès internet :http://c-vet.fr/IMG/pdf/syndrome_de_sezary_chez_un_bouledogue.pdf, consulté le 01.07.13
- 156. Roitt I.M., Brostoff J. et Male D.K.**, 1997. Immunologie. 4ème édition. Bruxelles :De Boeck Université, p. 406.
- 157. Romagnani S.**, 2004. Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance. *J Allergy Clin Immunol.* **113** :395-400.
- 158. Rosenthal R.C.**, 1990. The treatment of multicentric canine lymphoma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, **20**:1093-1112.
- 159. Ruslander D.A., Gebhard DH, Tompkins MB. et al.**, 1997. Immunophenotypic characterization of canine lymphoproliferative disorders. *In vivo.* **3**(3): 233-237.
- 160. Saba C.F., Thamm D.H. et Vail D.M.**, 2007. Combination chemotherapy with L-asparaginase, lomustine, and prednisone for relapsed or refractory canine lymphoma. *J. J Vet Intern Med.*, **21**:127-132.
- 161. Safran N., Perk K., Eyal O. et Dahlberg J.E.**, 1992. Isolation and preliminary characterisation of a novel retrovirus isolated from a leukaemic dog. *Res. Vet. Scie.*, **52**: 255-255.

- 162. Schroeder J., Olshan A., Baric R. et al.,** 2002. A case-control study of tobacco use and other non-occupational risk factor for t(14;18) subtypes of non-Hodgkin's lymphoma (United States). *Cancer Causes Control*. **13**: 159-168.
- 163. Schroeder J.C. et Savitz, D.A.,** 1997. Lymphoma and multiple myeloma mortality in relation to magnetic field exposure among electric utility workers. *Am J Ind Med*. **32**:392-402.
- 164. Scott D.W., Miller W.H. et Griffin C.E.,** 2001. Lymphohistiocytic neoplasms. In: Scott D.W., Miller W.H., Griffin C.E., Muller and Kirk's small animal dermatology. Sixth edition. W.B. Saunders: Philadelphia, 1330-1357.
- 165. Seiser E. L., Thomas R., Richards K. L., Kathryn Kelley M., Moore, P., Suter, S. E. et Breen M.,** 2013. Reading between the lines: molecular characterization of five widely used canine lymphoid tumour cell lines. *Veterinary and Comparative Oncology*, 11: 30–50.doi : 10.1111/j.1476-5829.2011.00299.x
- 166. Seman G., Proenca G., Guillon J.C. et Moraillon R.,** 1967. Particules d'aspect viral dans les cellules du lymphosarcome du chien. *Bull. Acad. Vet.* **4**: 211-214.
- 167. Senff N., Hoefnagel JJ., Jansen PM. et al.,** 2007. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: omparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol*, **25**(12): 1581-1587.
- 168. Senff N.J., Nancy J., Ever M. et al.,** 2008. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*, **112**(5):1600-1609.
- 169. Senff N.J., Kluin-Nelemans R. et Willemze R.,** 2008. Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Haematol*, **142**(1):52-56.

170. **Skibola C.F.**, 2007. Obesity, diet and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **16**(3):392-395.
171. **Slater DN.**, 2005. The new World Health Organization–European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of 2 giants. *Brit J Dermatol* **153**:874–880
172. **Smedby K.E., Vajdic CM., Falster M. et al.**, 2008. Auto immune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood.* 111:4029-4038.
173. **Smedby K.E.**, 2006. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma: a review. *Acta Oncologica.* **45**(3):258-271.
174. **Smedby K.E., Hjalgrim H, Melbye M. et al.**, 2005. Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. *J Natl Cancer Inst.* **97**: 199-209.
175. **Smoller B.R., Santucci M., Wood GS. et al.**, 2003. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, **17**(6):1277-1311.
176. **Sokolowska J., Cywinska A. et Malicka E.**, 2005. P53 expression in canine lymphoma. *J Vet Med A.*, **52**:172-175.
177. **Solal-Celigny P., Brousse N., Ferme C., Gisselbrecht C., Reyes F. et Coiffier B.**, 1997. Lymphomes. Lymphomes non hodgkiniens – Maladie de hodgkin. 3ème edition, Frison-Roche, Paris, 527p
178. **Starrak G.S., Berry C.R., Page R.L., Johnson J.L. et Thrall D.E.**, 1997. Correlation between thoracic radiographic changes and remission/survival duration in 270 dogs with lymphosarcoma. *Vet Radiol Ultrasound.*, **38**:411-418.
179. **Sueiro F.A.R., Alessi A.C. et Vassallo J.**, 2004. Canine lymphomas: a morphological and immunohistochemical study of 55 cases, with observations on p53 immunoexpression. *J Comp Pathol.*, **131**:207-213.

- 180. Teske E.**, 1994. Canine malignant lymphoma: a review and comparison with human non-Hodgkin's lymphoma. *Vet Q.*, **4**:209-219.
- 181. Teske E., Wisman P., Moore P.F. et Van Heerde P.**, 1994. Histological classification and immunophenotyping of canine non-hodgkin's lymphomas. Unexpected high frequency of T-cell lymphomas with B-cell morphology. *Exp Haematol.*, **22**(12), 1179-1187.
- 182. Thomas R., Smith KC., Ostrander EA. et al.**, 2003. Chromosome aberrations in canine multicentric lymphomas detected with comparative genomic hybridisation and a panel of single locus probes. *British Journal of Cancer.* **89**, pp. 1530-1537.
- 183. Thrall M.A., Masy D.W., Snyder S.P. et Hall R.L.**, 1984. Cutaneous lymphosarcoma and leukemia in a dog resembling Sezary syndrome in man. *Vet Pathol.* **21**, 182-186.
- 184. Tizard et Ian R.**, 2009. *Veterinary immunology.* 8e édition. Saint Louis : Saunders,
- 185. Tomley F.M., Armstrong SJ., Mathy BW. et al.**, 1983. Reverse transcriptase activity and particles of retroviral density in cultured canine lymphosarcoma supernatants. *British J. Cancer.* **47**:277-284.
- 186. Trumper L.H., Brittinger G., Diehl V., et Harris N.L., 2004.** Non-Hodgkin's lymphoma: a history of classification and clinical observations, in *Non-Hodgkin's Lymphoma*, P.M.Mauch, et al., Editors. 2004: Philadelphia, U.S.A. p. 3-19.
- 187. Tzannes S., Ibarrola P., Batchelor D.J., Burraw R.D. et Blackwood L.**, 2008. Use of recombinant human interferon alpha-2a in the management of a dog with epitheliotropic lymphoma. *J Am Anim Hosp Ass.*, **44**: 276-282.
- 188. Vail D.M. et Young K.M.**, 2007. Hematopoietic Tumors. In: Withrow S.J., Vail D.M. Withrow et Mac Ewen's. *Small Animal Clinical Oncology.* 4nd edition, Saunders Elsevier, St Louis, 699-733.

189. **Valerius K.D., Olgivie G.K., Mallinckrodt C.H., et Getzy D.M.**, 1997. Doxorubicin alone or in combination with asparaginase, followed by cyclophosphamide, vincristine, and prednisone for treatment of multicentric lymphoma in dogs: 121 cases (1987-1995). *J Am Vet Med Ass.*, **210**:512-516
190. **Veldhoen N., Stewart J., Brown R. et Milner J.**, 1998. Mutations of the p53 gene in canine lymphoma and evidence for germ line p53 mutations in the dog. *Oncogene.*, **16**, 249-255
191. **Viel J.F., Gorla S, Daniau C. et al.**, 2008. Risk for non Hodgkin's lymphoma in the vicinity of French municipal solid waste incinerators. *Environmental Health* **7** (51)
192. **Von den Driesch, P. et Coors E.A.**, 2002. Localized cutaneous small to medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a report of 3 cases stable for years. *J Am Acad Dermatol*, **46**(4):531-535.
193. **Vonderhaar M.A et Morrison W.B.**, 2002. Lymphosarcoma. In : MORRISON W.B. Cancer in dogs and cats. Medical and Surgical management. 2 edition, Williams and Wilkins, Baltimore, 641-670.
194. **Vonderheid E.C., Bernengo MG., Burg G. et al.**, 2002. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol*, **46**(1):95-106.
195. **Weinberg J.M., Jaworsky C., Benoit BM. et al.**, 1995. *The clonal nature of circulating Sezary cells.* Blood, **86**(11): 4257-62.
196. **Wen W. Q. Shu XO., Steinbuch M. et al.**, 2000. Paternal military service and risk for childhood leukemia in offspring. *Am J Epidemiol* 2000 *151*, 231-240. **151**:231-240.
197. **Wieselthier, J.S. et Koh H.K.**, 1990. Sezary syndrome: diagnosis, prognosis, and critical review of treatment options. *J Am Acad Dermatol*, **22**(3):381-401.

198. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Cerroni L., Berti E., Swerdlow S.H., Ralfkiaer E., Chimenti S., Diaz-Perez J.L., Duncan L.M., Grange F., Harris N.L., Kempf W., Kerl H., Kurrer M. Knobler R., Pimpinelli N., Sander C., Santucci M., Stery W., Vermeer M., Wechsler J., et Whittaker S., 2005. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, **105**: 3768-3785.
199. Willemze R., Kerl H., Sterry W. et al., 1997. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 90(1):354-71.
200. Willemze R., Patty M J., Lorenzo C. et al., 2008. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood*, **111**(2): 838-845.
201. Willett E.V., Smith AG., Dovey GS. et al., 2004. Tobacco and alcohol consumption and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control*. **15**(8): 771-780.
202. Wood G.S., Kamath NV., Guitart J. et al., 2001. Absence of *Borrelia burgdorferi* DNA in cutaneous B-cell lymphomas from the United States. *J Cutan Pathol*. **28** : 502-507.
203. Wu X.C., Andrews P., Vivien W. et al., 2009. Incidence of extranodal non-Hodgkin lymphomas among whites, blacks, and Asians/Pacific Islanders in the United States: anatomic site and histology differences. *Cancer Epidemiol*. **33**(5): 337-346
204. Zackheim H.S., Amin S, Kashani-sabet M. et al., 1999. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: longterm survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol*., **40**(3):418-25.
205. Zackheim H.S., Kashani-Sabet M., et Amin S., 1998. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol*, **134**(8):949-54.

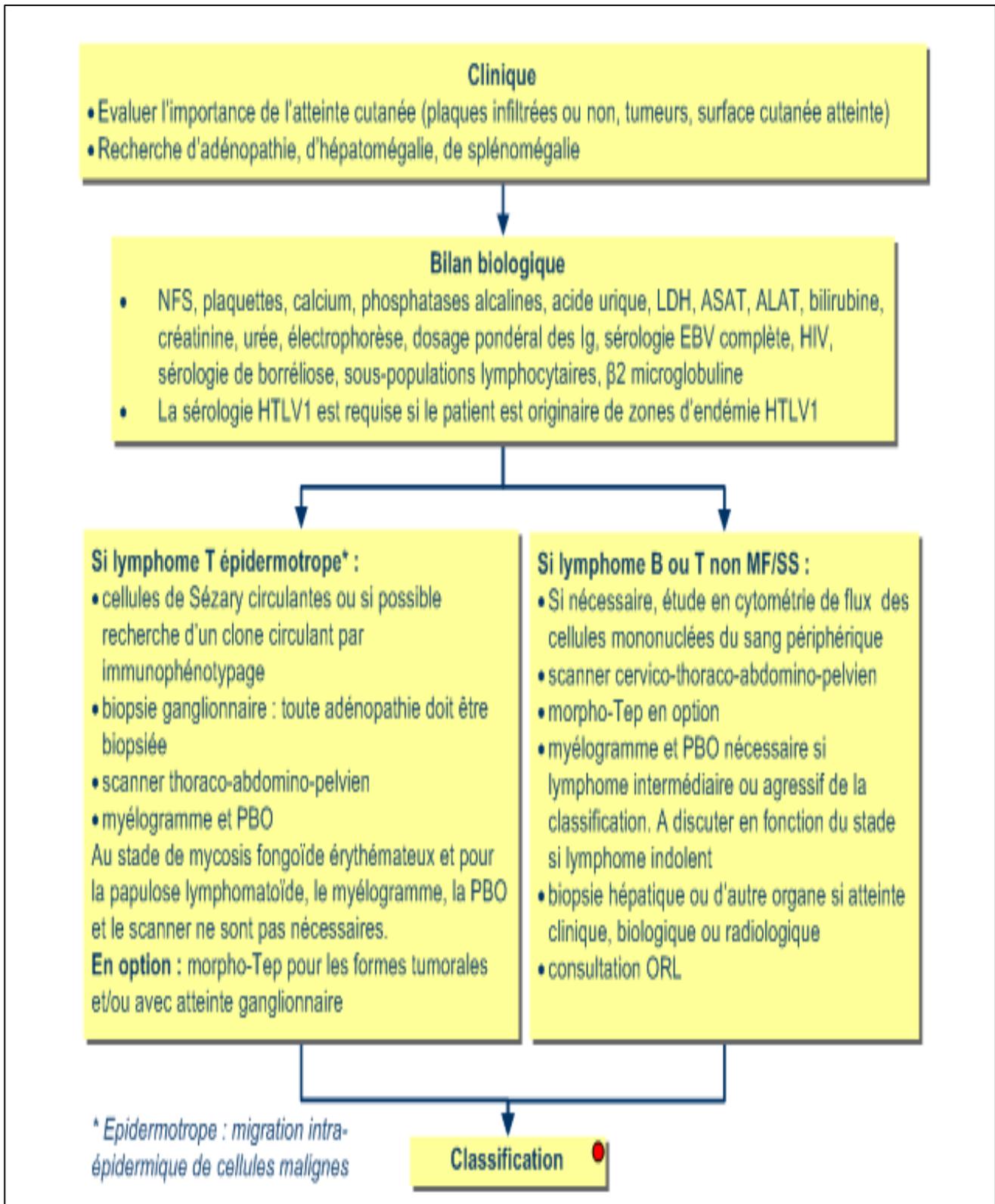
- 206. Zemann B.I., Moore A.S., Rand W.M., Mason G., Ruslander D.M., Frimberger A.E., Wood C.A., L'heureux D.A., Gliatto J., et Cotter S., 1998.** A combination chemotherapy protocol (VELCAP-L) for dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med.*, **12**, 465-470.
- 207. Zheng T., 2004.** Re: no increased risk of non hodgkin's lymphoma with steroids estrogens and psychotropics (Netherlands). *Cancer Causes Control.* **15**:433-434.
- 208. Zinzani P.L., Quaglino P, Pimpinelli N. et al., 2006.** Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol*, **24**(9): 1376- 1382.
- 209. Zittoun R., Samana M.M. et Marie J.P., 1998.** Lymphomes malins In : Manuel d'hématologie Ed Doin, Paris : 319-347.

ANNEXES

Annexe 1: Classification de l'OMS, 2008

Lymphomes B	Lymphomes T
Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes T Leucémie/Lymphome Lymphoblastique avec ou sans anomalie génétique	Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes B Leucémie/Lymphome Lymphoblastique
Tumeurs développées à partir des cellules B matures Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire Leucémie prolymphocytaire Lymphome splénique de la zone marginale <i>Lymphomes/Leucémies spléniques inclassables (lymphomes spléniques diffus de la pulpe rouge à petits lymphocytes)</i> ▲ Leucémie à tricholeucocytes Lymphome lymphoplasmocytaire (et mal. de Waldenström) Myélome Maladie des chaînes lourdes Plasmocytome solitaire osseux Plasmocytome extraosseux Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) Lymphome ganglionnaire de la zone marginale (variante : forme de l'enfant) Lymphome folliculaire (et ses variantes : lymphome folliculaire pédiatrique, lymphome primitif intestinal, autres lymphomes folliculaires extraganglionnaires, lymphomes folliculaires in situ) Lymphome centrofolliculaire primitivement cutané▲ Lymphome du manteau Lymphome B diffus à grandes cellules sans autre spécification (variantes : centroblastique, immunoblastique, anaplasique) Lymphome B niche en cellules T-histiocytes▲ Lymphome B médiastinal (thymique) Lymphome à grandes cellules primitivement cutané (type des membres)▲ Lymphome à grandes cellules du système nerveux central▲ Lymphome intravasculaire Lymphome à grandes cellules associé à une inflammation chronique ▲ Granulomatose lymphomatode <i>Lymphome à grandes cellules EBV+ du sujet âgé</i> ▲ Lymphome à grandes cellules ALK+▲ Lymphome plasmoblastique Lymphome primitif des séreuses Lymphome HHV8+ associé à la maladie de Castleman multicentrique Lymphome de Burkitt Lymphome B inclassable de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Burkitt▲ Lymphome de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Hodgkin classiques	Tumeurs développées à partir des cellules T et NK matures <u>Avec présentation le plus souvent leucémique</u> Leucémie prolymphocytaire Leucémie/Lymphome agressive NK (EBV+) Leucémie/Lymphome de l'adulte HTLV+ Leucémie à grands lymphocytes granuleux <i>Lymphoprolifération chronique à cellules NK</i> ▲ <u>Avec présentation le plus souvent ganglionnaire</u> Lymphome T périphérique sans autre spécification Lymphome T angio-immunoblastique Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+▲ <i>Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-</i> ▲ <u>Avec présentation le plus souvent extraganglionnaire</u> Lymphome T/NK extraganglionnaire de type nasal Lymphome T intestinal associé à une entéropathie Lymphome hépatosplénique Lymphoprolifération systémique EBV+ de l'enfant▲ Lymphome d'allure hydroa vacciniiforme▲ <u>Avec présentation cutanée</u> Mycosis fungoïde Syndrome de Sézary Lymphome T sous-cutané de type panculite Lymphoprolifération primitive cutanée CD30+ Lymphome primitif cutané gamma/delta▲ <i>Lymphome primitif cutané agressif épidermotrope</i> CDS+▲ <i>Lymphome primitif cutané à cellules petites/moyennes CD4+</i>
Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation Hyperplasie plasmocytaire Prolifération de type mononucléose infectieuse Lymphoprolifération polymorphe EBV+ Prolifération monomorphe EBV+ ou EBV-	Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation Prolifération monomorphe post-transplantation
▲ Nouvelles entités ; en italique les entités provisoires.	

Annexe 2 : Bilan d'extension faisable sur les lymphomes cutanés (document en ligne source : http://www.oncologik.fr/index.php/Lymphomes_cutan%C3%A9s, 2013)



Annexe 3 : Tableau comparatif des différents types de lymphomes cutanés chez l'Homme

	LCD 30+	LTSSCP	LTCPNK	LTCP CD8+ agressif	LTCP à cellule γδ	LTCP CD4+	LBCP de la zone marginal e	LBCP centrofolli culaire	LBCPD type jambe	autre LBCPD	neoplasies hematodermiq ues CD4+/CD56+
Symptômes	évolution chronique récidivante, lésion d'âge différent papuleux ou nodulaire, ulcération, cicatrice	plaque ou nodule surtout +symptômes généraux	nécrose extensive plaque ou tumeurs multiples + symptômes généraux	papules éruptives nodules tumeurs avec ulcérations	plaques nodules ulcères et nécrotique ou tumeur disséminés	petites plaques, papules, nodule tumeur unique	papule, plaque nodule violacé multifocal e	plaque et tumeur (cuir chevelu, face) papules érythémate uses et plaque, pas multifocale	tumeur à croissance rapide	localisation tumorale tronc tête extrémités, violacées	nodule tumeur localisation(tronc extrémité tête cou), localisation extra cutané 50%
Localisation	tronc et membre	jambe	cavité nasale et photo exposée		extrémités	tête cou partie supérieure	tronc extrémités	cuir chevelu face tronc	membre inferieur	tronc tête extrémité	tronc extrémité tête cou
Histologie et marqueurs	type B: CD4+CD3+CD typeC:CD4+CD8 +CD56 +fonction cytotoxique	Infiltrat dans l'hypoderme, nécrose CD3+CD4- CD8+	Infiltrat dans le derme et l'hypoderme CD2 +CD56+ CD3+	CD8+ très variés	bétaF1- CD3+ CD2+ CD5- CD7+/-	CD3+ CD4+ CD8- CD30-	CD20+ CD79a Bcl-2+ CD10- CD5- Bcl6-	CD35+ CD20+ CD21+ CD79+ Bcl6 +	Grd cell noyaux arrondis Cd20+ Cd79a+ Bcl-2+ bcl- 6+		CD4+, CD56+ CD8-, CD7+/- CD2+/-, CD45RA+ Cd3-
pronostics	favorable (survie 10 ans 90% cas)	favorable survie 5 ans 80%	sévère qqn mois	sévère survie 32 mois	sévère survie 15 mois	mauvais survie à 5 ans 20%	favorable	favorable survie 5 ans dans 95% des cas	Survie 3-5 ans	variable	sévère mort en 14 mois

Annexe 4 : Molécules utilisables pour le traitement du lymphome en première intention et lors des échappements chez le chien (Ponce, 2005)

Molécules Utilisables pour le traitement du Lymphome en première intention et lors des Echappements				
Molécule	Posologie et Administration	Mécanisme d'Action	Effets indésirables ⁽¹⁾	Indications
Cyclo-phosphamide ⁽¹⁾ Endoxan ⁽¹⁾	PO : 150 à 250 mg/m ² / 3 semaines	Evite la division cellulaire en s'intercalant entre les branches de l'ADN	<ul style="list-style-type: none"> • Aplasie Médullaire+++ Leucopénie (nadir à 7 à 14 jours) • Troubles gastro-intestinaux (vomissements) • Alopecie • Cystite Stérile (rare) 	Polychimiothérapie
Chlorambucil ⁽¹⁾ Clora-minophène ⁽¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • PO : 0,1 mg/kg/j • PO : 6 à 8 mg/m²/j 	Similaires aux moutardes à l'Azote	<ul style="list-style-type: none"> • Aplasie Médullaire+++ • Troubles gastro-intestinaux • Alopecie • Toxicité Cérébelleuse 	Remplace le cyclophosphamide ⁽¹⁾ chez les chiens qui présentent une cystite hémorragique
Méthotrexate ⁽¹⁾ Ledertrexate ⁽¹⁾ Méthotrexate Roger Bellon ⁽¹⁾	PO, IV, IM, SC : 2,5 mg/mg/m ² /j	Inhibe la synthèse de la thymidine et de la purine essentielles à la synthèse de l'ADN	<ul style="list-style-type: none"> • Aplasie médullaire ++ (nadir à 6 à 9 jours) • Troubles gastro-intestinaux (vomissements) • Ulcères buccaux • Alopecie • Toxicité hépatite et rénale 	Polychimiothérapie
Cytarabine ⁽¹⁾ Aracytine ⁽¹⁾ Cytarbei ⁽¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • IV : 100 mg/m²/j : perfusion continue sur quatre jours • Si pas de toxicité, augmenter à 150 mg/m²/j pendant 4 jours ou 10mg/m²/j SC 	Analogue de la pyrimidine : inhibe la synthèse d'ADN	<ul style="list-style-type: none"> • Aplasie médullaire (nadir à 7 à 14 jours) • Troubles gastro-intestinaux • Alopecie 	<ul style="list-style-type: none"> • Monochimiothérapie • Polychimiothérapie • Utilisation intrarachidienne pour traiter les lymphomes du SNC
Doxorubicine ⁽¹⁾ Ariblastine ⁽¹⁾ Doxorubicine ⁽¹⁾ Dakota Pharm ⁽¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Chiens : 30 mg/m² • IV lente (15 minutes) dilués dans du NaCl • Toutes les trois semaines • Dose totale cumulée inférieure à 180 à 240 mg/m² 	Antibiotique anticancéreux : inhibe la synthèse d'ADN et d'ARN	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiotoxicité (cardiomyopathie) • Aplasie médullaire +++ (nadir à 7 à 10 jours) • Troubles gastro-intestinaux • Colite hémorragique 2 à 4 jours après administration • Alopecie • Escarres périvasculaires • Réactions allergiques au cours de l'administration 	<ul style="list-style-type: none"> • Monochimiothérapie • Polychimiothérapie
Mitoxantrone ⁽¹⁾ Novantrone	<ul style="list-style-type: none"> • Activité intercalante au niveau de l'ADN • Inhibe la synthèse de l'ADN et de l'ARN 	<ul style="list-style-type: none"> • Activité intercalante au niveau de l'ADN • Inhibe la synthèse de l'ADN et de l'ARN 	<ul style="list-style-type: none"> • Aplasie médullaire +++ • Troubles gastro-intestinaux • Alopecie 	Protocole de réinduction modérément efficace
D-actinomycine ⁽¹⁾ Cosmegen-Lyovac ⁽¹⁾	IV : 0,5 à 0,9 mg/m ² en perfusion lente (20 minutes) toutes les trois semaines	Antibiotique anticancéreux : inhibe la synthèse d'ADN et de façon moins importante celle de l'ARN et des protéines	<ul style="list-style-type: none"> • Aplasie médullaire +++ • Troubles gastro-intestinaux • Stomatite, ulcération buccale • Alopecie • Escarre périvasculaire 	Protocole de réinduction
Prednisone Prednisolone Cortancyl ⁽¹⁾ , Etc.	PO : 1mg/kg/j/1mois Puis 1 mg/kg/2jours	Liaison avec les récepteurs cytoplasmiques, ce qui interagit avec de l'ADN et inhibe la division cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> • PUPD • Cushing iatrogène 	<ul style="list-style-type: none"> • Monochimiothérapie : peu efficace • Polychimiothérapie
Vincristine ⁽¹⁾ Oncovin	<ul style="list-style-type: none"> • IV stricte • 0,5 à 0,75 mg/m²/semaine 	Arrêt en métaphase en se liant aux protéines des microtubules participant à la formation des fuseaux mitotiques	<ul style="list-style-type: none"> • Aplasie médullaire + • Alopecie • Troubles gastro-intestinaux • Neuropathie périphérique • Escarre périvasculaire 	Polychimiothérapie
L-asparaginase ⁽¹⁾ Kidrolase ⁽¹⁾ Erwinase ⁽¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • IM injection unique • 10 000 unités/m² ou 400 UI/kg 	Inhibe la synthèse protéique en privant les cellules tumorales de l'asparagine	<ul style="list-style-type: none"> • Anaphylaxie (IV> IM) • CIVD • Pancréatite • Douleur à l'injection • Aplasie médullaire + si associée à la vincristine 	<ul style="list-style-type: none"> • Monochimiothérapie : rémission courte • Polychimiothérapie
Paclitaxel ⁽¹⁾ Taxol* Taxotere ⁽¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • IV, dilué dans du NaCl • Chiens : 170 mg/m² toutes les 3 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Agent anticancéreux relativement nouveau • Inhibe la capacité de dépolymérisation des microtubules 	<ul style="list-style-type: none"> • Aplasie médullaire • Réaction allergique à l'administration • Troubles gastro-intestinaux Alopecie 	Etudes en cours

Médicament à usage humain. En gras : principaux effets indésirables.

PO : par voie orale ; IV : par voie intraveineuse ; IM : par voie intramusculaire ; SC : par voie sous-cutanée ; SNC : système nerveux central ; GI : gastro-intestinaux ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

Annexe 5: Comparaison des protocoles de chimiothérapie des lymphomes canins en rechute
(Butelet, 2010)

PROTOCOLE	NOMBRE DE CAS	REMISSION	MEDIANE DE REMISSION	TOXICITE	SOURCE
MOPP (Méchloréthamine, Oncovin ND , Procarbazine, et de Prednisone)	117	RC=31% RP=34% AR=16%	33 jours (0 à 763)	28% de troubles digestifs 4,2% d'épisodes septiques	Frimberger et <i>al.</i> , 2006
Lomustine : 90 à 100 mg/m² IV toutes les 3 semaines	43	RC=7% RP=18,6% AR=74,4%	86 jours	1,3% de signes neurologiques 12 épisodes de fièvre Thrombocytopénie cumulative sur plus de 2 doses	Moore et <i>al.</i> , 1994
Mitoxantrone : 5 mg/m² Iv toutes les 3 semaines	74	RC : 26% RP : 15M AR : 59%	94 jours (RC)	87,8% n'ont pas développé de signes de toxicité 2,7% de neutropénie 8% de signes de colite 2,7% de Léthargie et vomissement	Moore et <i>al.</i> , 1994
Actinomycine D 0,5 à 0,9 mg/m² IV toutes les 3 semaines	25	/	/	4 ont mon ré des signes de toxicité digestive 1a présenté une neutropénie modéré	Moore et <i>al.</i> , 1994
Actinomycine D+/- Prédnisone 0,68 mg/m² IV toutes les 3 semaines jusqu'à 5 fois	49	RC = 41% AR = 59%	129 jours (RC)	45% de thrombocytopénie	Bannick et <i>al.</i> , 2008
Lomustine (40 mg/m² PO) et dacarbazine (600 mg/m² IV) toutes les 4 semaines	57	RC = 23% RP = 12% AR = 65%	83 jours (RC) 25 jours (RP)	5,3% réduction de la dose de lomustine à cause de la neutropénie 8% de fièvre 22% de vomissements 3,5 augmentation des ALAT 1,75% d'hyperbilirubinémie	Flory et <i>al.</i> , 2008
Dacarbazine : 800 à 1000 mg/m² toutes les 2 à 3 semaines en 4 heures de perfusion IV	40	RC = 2,5 % RP = 32,5% AR = 65%	43 jours	7,5% toxicité Gastro intestinale modérée Environ 65% de thrombocytopénie après le premier et le deuxième traitement de type modéré 15% traitement reportée pour cause de thrombocytopénie	Griessmayr et <i>al.</i> , 2009
Mitoxantrose 6 mg/m² IV toutes les 3 semaines	15	RC = 47% AR = 53%	21 jours 84 jours (RC)	40% sans toxicité 40% de vomissements, 40% de léthargie, 40% d'anorexie, 6,6% de diarrhée, 60% de neutropénie	Lucroy et <i>al.</i> , 1998
Lomustine (70mg/m² PO toutes les 3 semaines 5 fois) L-asparaginase (400 UI/kg SC toutes les 3 semaines 2 fois) Prédnisone (en dose dégressive pe ant semaines)	31	RC = 52% RP = 35% AR = 13%	63 jours	3,1% de chien mort par neutropénie et sepsis 3,1% neutropénie amenant à baisser les doses Pas de toxicité hématologique cumulative	Saba et <i>al.</i> , 2007

SERMENT DES VETERINAIRES

DIPLOMES DE DAKAR

« Fidèlement attaché aux directives de Claude BOURGELAT, fondateur de l'enseignement vétérinaire dans le monde, je promets et je jure devant mes maîtres et mes aînés :

- ❖ D'avoir en tous moment et en tous lieux le souci de la dignité et de l'honneur de la profession vétérinaire ;
- ❖ D'observer en toutes circonstances les principes de correction et de droiture fixés par le code de déontologie de mon pays ;
- ❖ De prouver par ma conduite, ma conviction, que la fortune consiste moins dans le bien que l'on a, que dans celui que l'on peut faire
- ❖ De ne point mettre à trop haut prix le savoir que je dois à la générosité de ma patrie et à la sollicitude de tous ceux qui m'ont permis de réaliser ma vocation.

Que toute confiance me soit retirée s'il advient que je me parjure»

LE (LA) CANDIDAT (E)

VU

**LE DIRECTEUR GENERAL
DE L'ECOLE INTER-ETATS
DES SCIENCES ET MEDECINE
VETERINAIRES DE DAKAR**

VU

**LE PROFESSEUR RESPONSABLE
DE L'ECOLE INTER-ETATS DES
SCIENCES ET MEDECINES
VETERINAIRES DE DAKAR**

VU

**LE DOYEN
DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP
DE DAKAR**

**LE PRESIDENT
DU JURY**

VU ET PERMIS D'IMPRIMER _____.

DAKAR, LE _____.

**LE RECTEUR, PRESIDENT DE L'ASSEMBLEE
DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP
DE DAKAR**

LES LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS CHEZ L'HOMME ET LE CHIEN : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

ANNEE 2013 - N° 28

RESUME :

Les lymphomes cutanés primitifs sont des lymphoproliférations primitivement cutanées ; c'est à dire un groupe très hétérogène de proliférations lymphoïdes à point de départ cutané extra-médullaire. Ils peuvent provenir de n'importe quelle cellule jalonnant la lymphopoïèse et dans la majorité des cas, ils dérivent d'un seul type de cellule. C'est ce type de cellule ainsi que son stade précis de différenciation qui permettra de classer le lymphome.

Autrefois rares, les lymphomes cutanés ont connu une incidence triplée en trente ans chez l'Homme aux Etats Unis. Le même phénomène a été noté pour les lymphomes cutanés chez le chien. Les lymphomes cutanés les plus courants sont les lymphomes T épidermotropes avec le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary à la fois chez l'Homme et le chien.

Comme dans la majorité des cancers, l'étiologie des lymphomes n'est pas encore bien élucidée car beaucoup de facteurs sont incriminés, tels que des agents infectieux (virus, bactéries), des paramètres extrinsèques (environnement, pollution) et des paramètres intrinsèques (âge, espèce, race, état immunitaire). Le diagnostic du type et du stade du lymphome cutané primitif est non seulement indispensable au pronostic mais va aussi déterminer le choix d'un traitement.

En comparant les lymphomes cutanés primitifs chez le chien et l'humain, en matière d'étiologie, d'épidémiologie, d'oncogenèse, d'anatomoclinique et de réaction aux traitements, il s'avère qu'il existe des similitudes entre ces deux espèces. Ces similitudes offrent une opportunité de mise en place d'une surveillance épidémiologique du chien comme animal sentinelle, pour les risques sanitaires des lymphomes cutanés chez l'Homme. Ces similitudes offrent également la possibilité d'approfondir les études sur l'oncogenèse et les nouveaux protocoles de traitement des lymphomes cutanés dont les résultats bénéfiques profiteront à l'Homme.

Mots clefs :

LYMPHOMES PRIMITIFS / PEAU / HOMME / CHIEN / SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Adresse de l'auteur :

Mlle Mylène Aurore Hélène VACHER

Email : myvacher@gmail.com

☎ : +33 6 60 34 63 03

✉ : 2 chemins lalaurie, 33140 Villenave d'Ornon, France