



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



Année 2016

Thèse N° 152/16

L'APPORT DE L'IMMUNOHISTOCHEMIE DANS LE MYCOSIS FONGOÏDE (à propos de 52 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/06/2016

PAR

Mr. ZOUITEN SALIM

Né le 09 Janvier 1989 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Mycosis fongoïde - Immunohistochimie - Anatomie pathologique - Dermatologie

JURY

| | |
|---|------------|
| M. EL HAOURI MOHAMED..... Professeur de Dermatologie | PRESIDENT |
| M. HARMOUCH TAOUFIQ..... Professeur agrégé d'Histologie Embryologie Cyto Génétique | RAPPORTEUR |
| Mme. BERRADY RHIZLANE..... Professeur agrégé de Médecine interne | } JUGES |
| Mme. ARIFI SAMIA..... Professeur agrégé de Biologie cellulaire | |

PLAN

| | |
|---|----|
| I-INTRODUCTION..... | 5 |
| II-RAPPELS | 7 |
| A-Histologie de la peau | 8 |
| 1-L'épiderme..... | 9 |
| a-La couche basale | 10 |
| b-La couche épineuse | 10 |
| c-La couche granuleuse | 10 |
| d-La couche cornée..... | 11 |
| e-Les fonctions de l'épiderme | 12 |
| 2-La jonction dermo-épidermique | 16 |
| 3-Le derme..... | 17 |
| 4-L'hypoderme..... | 18 |
| 5-Les annexes épithéliales de la peau | 18 |
| 6-L'épidermotropisme lymphocytaire..... | 20 |
| 7-La migration des lymphocyte vers la peau..... | 21 |
| 8-Le mécanisme de l'épidermotropisme des lymphocytes T dans le MF | 23 |
| B-Mycosis fongoïde | 25 |
| 1-Définion..... | 25 |
| 2-Epidemiologie | 25 |
| 3-Etiopathogenie | 25 |
| 4-Clinique du mycosis fongoïde..... | 28 |
| 5-Histologie et immunohistochimie du mycosis fongoïde..... | 36 |
| a-Histologie mycosis fongoïde classique | 36 |
| b-Immunohistochimie du mycosis fongoïde classique | 38 |
| c-Variantes du mycosis fongoïde | 39 |
| 6-Diagnostic différentiel du mycosis fongoïde | 43 |

| | |
|---|----|
| a- De la forme classique..... | 43 |
| b- De la forme folliculaire | 43 |
| c- Du lymphome pagétoïde | 44 |
| d- De la forme granulomateuse..... | 44 |
| e- De la forme transformée | 44 |
| f- Du syndrome de sézary | 45 |
| III-MATERIELS ET METHODES | 46 |
| IV-RESULTATS | 50 |
| A- Caractéristiques cliniques générales..... | 51 |
| B- Caractéristiques du mycosis fongoïde | 53 |
| C- Diagnostic biologique | 55 |
| D- Résultats histologiques..... | 56 |
| E- Résultats de l'immunohistochimie cutanée | 58 |
| F- Diagnostic final retenu | 59 |
| G- Corrélation du diagnostic final retenu avec le diagnostic clinique, histologique et l'immunohistochimie cutanée | 60 |
| V- DISCUSSION | 63 |
| VI- CONCLUSION | 69 |
| VII- RESUMES..... | 71 |
| VIII- BIBLIOGRAPHIE | 75 |

Abréviations

| | |
|----------|--|
| CC | : Chemokin |
| CCL | : Chemokin ligant |
| CCR | : Chemokin receptor |
| CD | : Clusters de différenciation |
| CLA | : Cutaneous lymphocyte antigen |
| CMH | : Complexe majeur d'histocompatibilité |
| CTCL | : Cutaneous T cell lymphome |
| ELAM | : Endothelial cell leukocyte adhesion molecule |
| ELCF | : Epidermal lymphocyte chemotactic factor |
| ELDIM | : Epidermal cell derived lymphocyte differentiating factor |
| GM-CSF | : Granulocyte macrophage colony stimulating factor |
| GMP | : Granule membrane protein |
| ICAM | : Intercellular adhesion molecule |
| IFN | : Interferon |
| IHC | : Immunohistochimie |
| IL | : Interleukin |
| IP | : Interferon gamma-induced protein |
| JAK-STAT | : Jenus kinase-signal transducer and activator |
| LFA | : Lymphocyte function associated antigen |
| MF | : Mycosis fongoïde |
| NK | : Natural killer |
| PAS | : Periodic acid schiff |
| PECAM | : Platelet endothelial cell adhesion molecule |
| SALT | : Skin associated lymphoid tissues |
| SS | : Syndrome de sézary |
| TCR | : T cell receptor |
| TNF | : Tumor necrosis factor |
| VCAM | : Vascular cell adhesion molecule |

I-INTRODUCTION

Le mycosis fongoïde représente plus de 50% de tous les lymphomes cutanés. C'est un lymphome T primitivement cutané clairement identifié au sein de l'ensemble des lymphomes dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2008. Le diagnostic est évoqué cliniquement dans la très grande majorité des cas et la biopsie cutanée vient confirmer le diagnostic.

La physiopathologie du mycosis fongoïde reste mal comprise. Plus que d'une prolifération de lymphocytes dans la peau, il s'agit plutôt d'un défaut d'apoptose induisant une accumulation de lymphocytes ayant un tropisme cutané. Il a été montré récemment que même aux stades précoces de la maladie, alors qu'aucune cellule tumorale n'est détectable dans le sang, on peut mettre en évidence une restriction du répertoire des lymphocytes T du sang. De nombreuses anomalies chromosomiques ont été associées au mycosis fongoïde, mais aucune anomalie récurrente n'a été mise en évidence.

Notre étude a pour but de préciser l'apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic du mycosis fongoïde.

Après un rappel sur l'histologie de la peau, le mycosis fongoïde et la technique de l'immunohistochimie cutanée, nous exposeront les résultats obtenus au laboratoire d'Anatomie pathologique du CHU Hassan 2 de Fès.

II - RAPPELS

A-Histologie de la Peau :

La peau est l'enveloppe du corps ; c'est le plus gros organe de l'être humain, représentant un tiers du poids de l'organisme et d'une surface de l'ordre de 2 m² chez l'adulte. Le revêtement cutané est en continuité avec les muqueuses recouvrant les cavités naturelles de l'organisme.

La peau et ses annexes ont de multiples fonctions : la peau joue un rôle dans la protection du corps contre les agressions mécaniques et les radiations lumineuses, les réponses immunitaires, la thermorégulation et la réception des informations sensibles.

La structure de base de la peau, d'une part, et de ses annexes d'autre part, est identique partout. Dans le détail, il existe d'importantes variations régionales.

L'épaisseur de l'hypoderme est faible au niveau du front, du dos, des mains, des pieds, des paupières et du pavillon de l'oreille ; il est absent sous les ongles et conduit auditif externe.

Deux sortes de tissus constituent la peau :

- l'épiderme provient du feuillet embryonnaire superficiel (ectoderme). Il est donc de nature épithéliale ;
- le derme auquel on rattache l'hypoderme. Ils dérivent tous deux du feuillet embryonnaire moyen (mésoderme ou mésenchyme) et sont de nature conjonctive.

Épiderme et derme s'articulent suivant une surface qui constitue la jonction dermo-épidermique. De nombreuses papilles dermiques, en forme de cône, s'étendent vers le haut et déforment la face de l'épiderme ; les languettes épithéliales qui séparent les papilles dermiques portent le nom de crêtes épidermiques.

Les annexes de l'épiderme sont en grande partie situées dans le derme et proviennent de l'ectoderme (fig. 1).

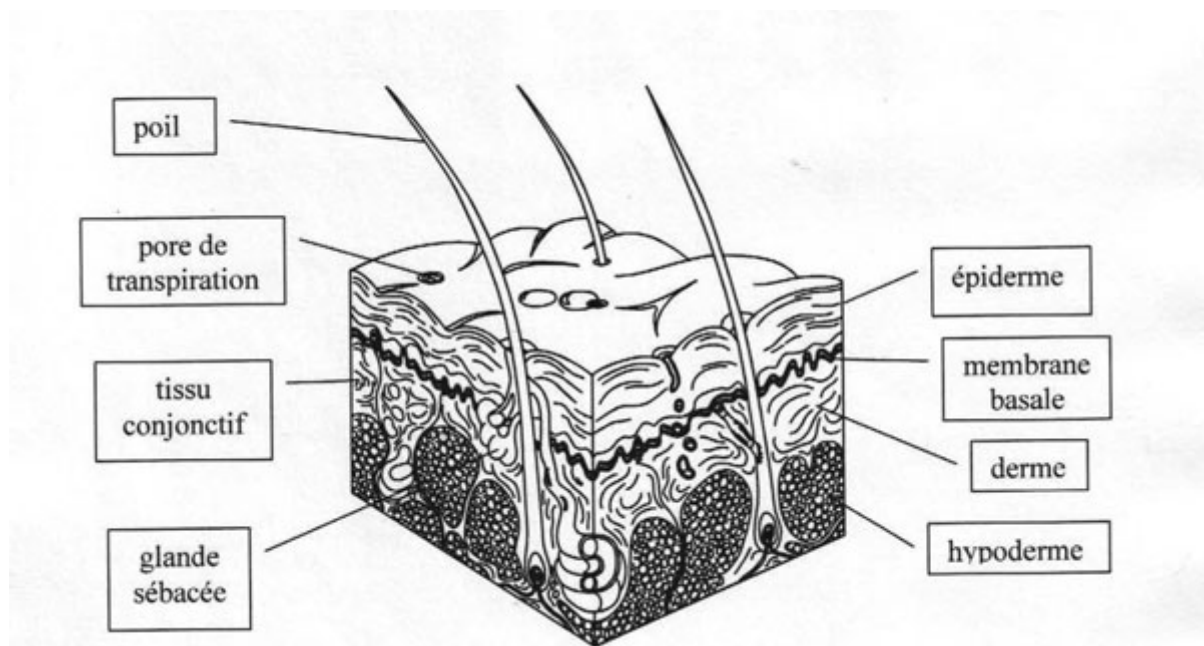


Fig. 1 – Coupe de la peau [1]

1-L'épiderme :

L'épiderme est un épithélium malpighien kératinisé : il est donc composé de plusieurs assises cellulaires qui prennent des aspects morphologiques différents au fur et à mesure de leur progression vers la surface et leur maturation cornée, la kératinisation ne s'achève normalement que dans la zone toute superficielle.

On distingue quatre couches dans l'épiderme :

- la couche basale (stratum germinatum) ;
- la couche épineuse ou corps muqueux de Malpighi (stratum spinosum) ;
- la couche granuleuse (stratum granulosum) ;
- la couche cornée (stratum corneum).

Les cellules de ces diverses assises représentent les stades différents de l'évolution des cellules kératinisantes ou kératinocytes, depuis les cellules basales jusqu'aux cellules cornées.

a-La couche basale :

Les cellules basales forment une seule rangée de cellules dites basales.

Celles-ci sont cylindriques, possédant un gros noyau foncé et ont une disposition en palissade perpendiculaire à la surface dermique. Ces cellules sont reliées entre elles et aux cellules sus-jacentes par des ponts intercellulaires ou desmosomes.

Les cellules basales contiennent des granules de mélanine ou mélanosomes, plus ou moins abondants suivant le caractère pigmenté ou non de la peau, très nombreux sur peau noire, et pratiquement inexistantes sur peau très claire. Des mitoses, témoignant d'une régénération, s'observent dans quelques cellules basales.

b-La couche épineuse ou corps muqueux de Malpighi :

Le corps muqueux de Malpighi comporte plusieurs assises stratifiées de cellules polyédriques. Les kératinocytes de la couche épineuse forment trois à quatre assises en peau fine, cinq à six en peau épaisse. Le noyau de ces cellules s'arrondit et leur cytoplasme devient plus foncé. La rétraction du cytoplasme, due à des artefacts de préparation en microscopie optique standard, donne un aspect épineux à ces kératinocytes, d'où le nom de « couche épineuse ». Les épines correspondent aux desmosomes qui accrochent les kératinocytes entre eux.

c-La couche granuleuse :

La couche granuleuse est définie par l'apparition de granulations basophiles dans le cytoplasme des kératinocytes. Ils forment deux assises en peau fine, trois à quatre en peau épaisse. Au cours de leur progression vers la surface, le cytoplasme

et le noyau de ces kératinocytes s'aplatissent et leur grand axe devient parallèle à la jonction dermo-épidermique.

d-La couche cornée :

Les kératinocytes de cette couche perdent brutalement leur noyau ; ils deviennent des cornéocytes. Ils sont remplis de kératine dense et encore amarrées les unes aux autres par des ponts intercellulaires sauf dans les toutes dernières assises qui s'exfolient.

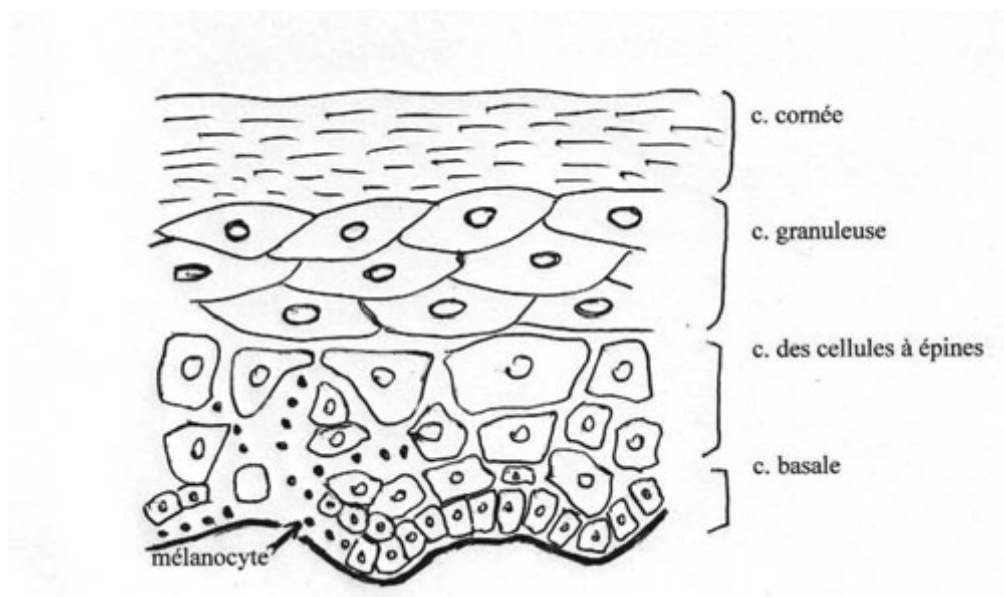


Fig. 2 – Coupe de la peau (épiderme). [1]

Normalement, la migration d'un kératinocyte à travers l'épiderme se fait en trois semaines ; ce temps est raccourci dans certains processus pathologiques (fig. 2-3).

| Couches de l'épiderme | Forme de la cellule | Membrane plasmique | Noyau | Organites cytoplasmiques | Constituants cytoplasmiques particuliers | |
|-----------------------|---|--|-------------------|--------------------------|--|-------------------------------|
| STRATUM CORNEUM | Complètement aplatie | Densifiée, sans digitations. Desmosomes profondément modifiés | Disparu | Disparus | Fibres de kératine | |
| STRATUM GRANULOSUM | Très aplatie | Digitations et desmosomes | En dégénérescence | Commencent à disparaître | Tonofibrilles | Grains de kératohyaline |
| STRATUM SPINOSUM | Polédrique aplatie | | Arrondi ou ovale | Habituels | Tonofilaments | Grains de mélanine phagocytés |
| STRATUM GERMINATIVUM | Cubique ou cylindrique à grand axe perpendiculaire à la lame basale | | | | | |

Fig. 3 – Histologie de la peau. [1]

e-Fonctions de l'épiderme :

La peau et ses annexes ont de multiples fonctions. La peau joue un rôle dans la protection du corps contre les agressions mécaniques et les radiations lumineuses, mais aussi les réponses immunitaires, la thermorégulation et la réception des informations sensibles (fig. 4).

À chaque fonction de l'épiderme correspond une population cellulaire :

- les kératinocytes (protection contre les agressions mécaniques) ;
- les mélanocytes (protection contre les radiations lumineuses) ;
- les cellules de Langerhans et gamma-delta (cellules immunocompétentes);
- les mécanorécepteurs (les cellules de Merkel) (fig. 4).

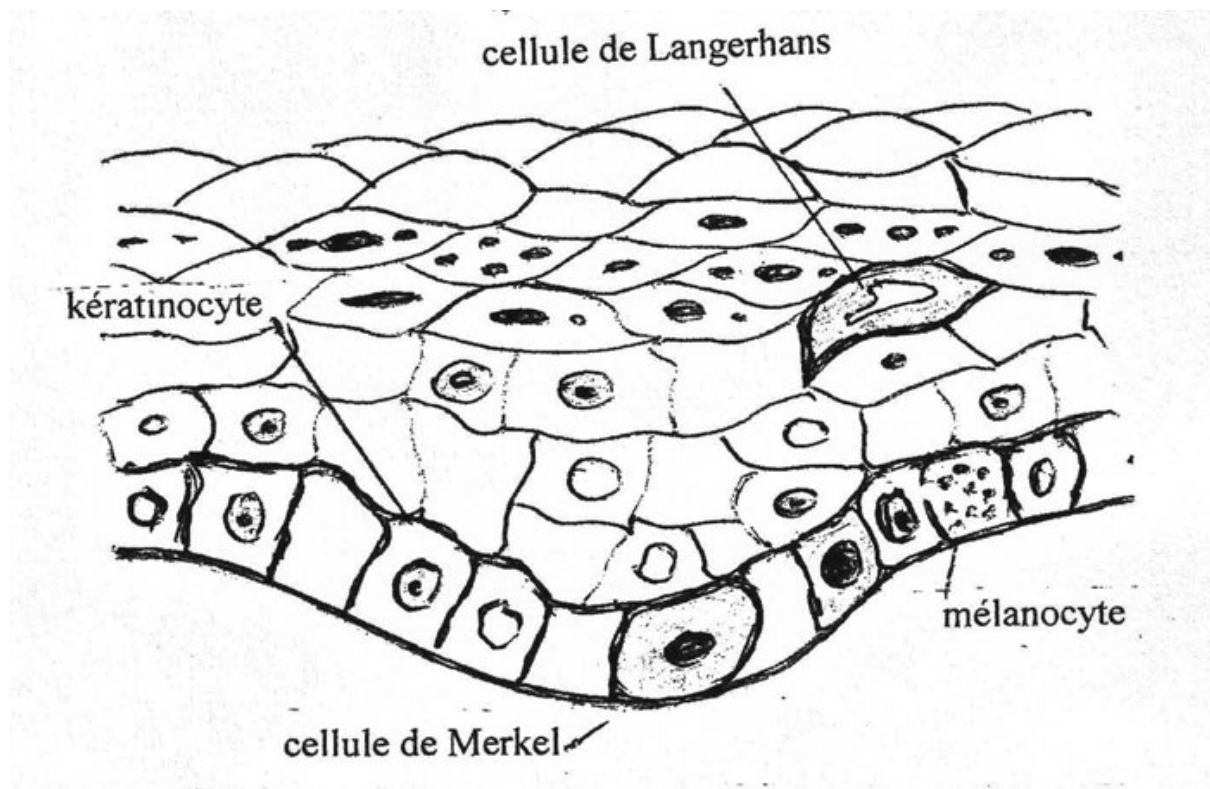


Fig. 4 - Les populations cellulaires de l'épiderme

▼ Les kératinocytes :

Ils assurent la cohésion de l'épiderme par leur cytosquelette, les systèmes de jonction et d'adhésion qu'ils établissent entre eux (desmosomes) et la matrice extracellulaire (hémidesmosomes). Ils forment une barrière entre le milieu extérieur et le milieu intérieur au niveau de la couche cornée résultant d'un processus complexe, dénommé différenciation épidermique terminale. Ils protègent l'organisme contre les radiations lumineuses grâce aux mélanosomes de type IV qu'ils ont phagocyté à partir des mélanocytes.

▼ Les mélanocytes :

Les mélanocytes constituent la deuxième grande population épidermique. Ils proviennent de la crête neurale. Ils sont intercalés entre les kératinocytes basaux. Porteurs de dendrites interkératinocytaires, ils se distinguent de façon variable. On observe en moyenne un mélanocyte pour dix kératinocytes. Depuis les travaux de

Fitzpatrick et de son groupe, on reconnaît l'unité de la mélanisation épidermique, qui est composée d'un mélanocyte et de 36 kératinocytes adjacents ou sus-jacents, auxquels il transfère la mélanine (phéomélanines et eumélanines), qu'il est le seul à synthétiser.

En effet, c'est le seul élément cellulaire de l'épiderme doté de tyrosinase, l'enzyme indispensable à la mélanogénèse. Ce transfert s'effectue au sein d'organelles spécifiques, les mélanosomes uniquement visibles en microscopie électronique.

Les mélanines ont deux fonctions :

- elles donnent à la peau sa « couleur » (pigmentation constitutive), les Phéomélanines étant des pigments jaunes-rouges qui apparaissent après irradiation

Et les eumélanines, des pigments bruns-noirs ; la pigmentation constitutive s'oppose à la pigmentation « facultative », communément appelée bronzage par les ultraviolets ;

- les eumélanines ont un rôle photoprotecteur ; en revanche, les phéomélanines sont carcinogènes.

Par convention, en fonction de la couleur constitutive de la peau et de ses Capacités à développer une pigmentation sous l'effet des rayons ultraviolets, on distingue six phototypes.

▼ Les cellules de Langerhans :

Les cellules de Langerhans, troisième population cellulaire de l'épiderme, représentent 3 à 8 % des cellules épidermiques. Ce sont des cellules dendritiques, présentatrices d'antigènes et transépithéliales. Elles sont d'origine hématopoïétique.

In vitro, les cellules de Langerhans peuvent être produites à partir de précurseurs CD34+ de la moelle hématopoïétique.

Elles migrent vers l'épiderme, s'y installent et y acquièrent leur morphologie dendritique et un phénotype spécifique. Là, la fonction des cellules de Langerhans est de capturer les exo-antigènes par la voie des endosomes, de les apprêter et de les réexprimer en surface avec les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité.

Elles migrent vers le système lymphatique où elles prennent l'aspect de cellules voilées. Elles gagnent le cortex profond des ganglions lymphatiques où elles prennent le nom de « cellules interdigitées ».

C'est là qu'elles présentent l'antigène transformé aux lymphocytes T CD4+ de type Th1. Ce sont les seules cellules dendritiques capables de présenter les antigènes aux lymphocytes T « naïfs ».

▼ Les cellules de Merkel :

Les cellules de Merkel constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme.

Ce sont des cellules neuroépithéliales dérivant des cellules souches de l'épiderme foetal. Elles ont pour fonction celles de mécanorécepteurs à adaptation lente de type I, et/ou des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées (poils, ongles, glandes sudorales).

Ces cellules ne sont visibles qu'en microscopie électronique. Elles ne sont pas visibles en microscopie optique standard. Dans l'épiderme, elles se présentent comme des cellules isolées, situées entre les kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse. Ce sont des cellules ovalaires, à grand axe souvent parallèle à la jonction dermo-épidermique, à noyau dense contourné ou indenté.

Les cellules de Merkel expriment les marqueurs des cellules nerveuses. Chez l'homme adulte, les études en immuno-microscopie électronique ont montré que les granules à coeur dense contiennent de la chromogranine A et les neuropeptides.

Les cellules de Merkel expriment aussi la synaptophysine au niveau des membranes de vésicules claires. Enfin, les cellules de Merkel possèdent des canaux calciques voltages dépendants (fig. 5).

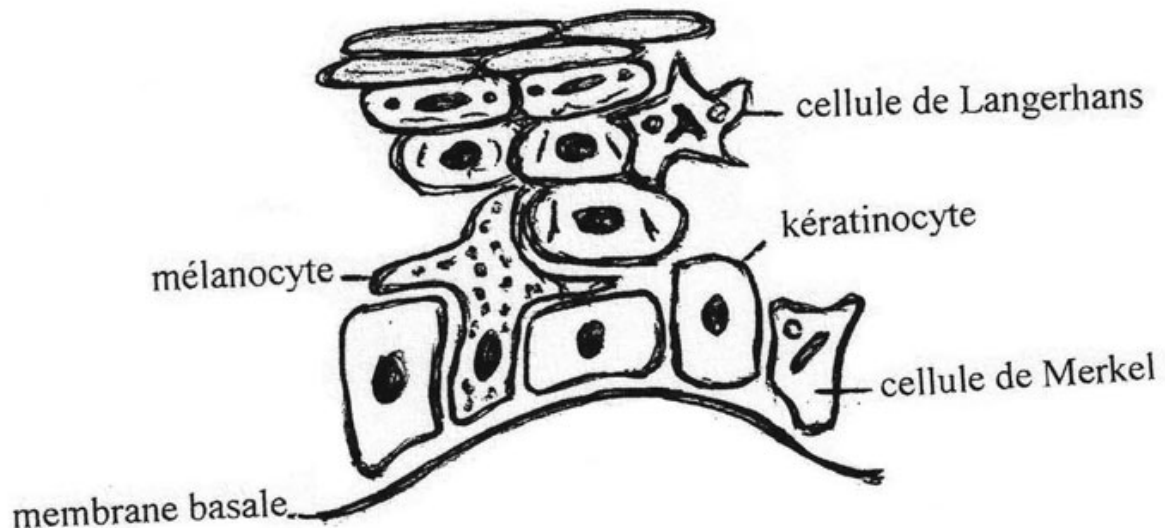


Fig. 5 – Les cellules de Merkel. [1]

2-La jonction dermo-épidermique :

Sur les coupes histologiques, la zone de jonction dermo-épidermique apparaît sous la forme d'une ligne ondulée. L'épiderme est, en effet, découpé en festons à sa partie inférieure, réalisant les bourgeons épidermiques. La zone de jonction ne possède pas une véritable membrane de séparation.

En microscopie optique, la membrane basale n'apparaît qu'avec des colorations spéciales qui mettent en évidence un feutrage de fibres réticuliniques et, surtout, un matériel polysaccharidique réalisant une bande rouge épaisse de 1 à 2 mm en coloration par le PAS. Elle est traversée par les annexes de l'épiderme.

La microscopie électronique permet de préciser qu'elle est formée de quatre éléments superposés qui sont, en allant vers la profondeur :

- la membrane plasmique de la cellule basale avec un hémidesmosome ;

- la lamina lucida, claire aux électrons ;
- des fibrilles d'ancrage de structure collagène mélangées à des fibrilles élastiques.

Elle est élaborée conjointement par les fibroblastes et les kératinocytes.

3-Le derme :

Le derme est d'origine mésoblastique. C'est le tissu conjonctif qui soutient l'épiderme et le rattache à l'hypoderme (tissu cellulaire sous-cutané). Son épaisseur varie en fonction de sa localisation ; il atteint un maximum de 4 mm au niveau du dos.

La surface du derme est très irrégulière ; elle présente de nombreuses projections (les papilles dermiques) qui s'imbriquent avec des projections épidermiques (les crêtes épidermiques). Ces papilles sont plus nombreuses dans la peau aux endroits souvent soumis à des pressions ; elles augmentent et renforcent la jonction dermo-épidermique. L'épithélium repose sur une lame basale qui suit les interdigitations.

Le derme est principalement composé de fibres collagènes, enrobées dans une substance fondamentale amorphe. Les cellules, d'origine dermique ou sanguine, sont normalement peu nombreuses et clairsemées. Les annexes de la peau sont situées à l'intérieur du derme dans lequel cheminent également des vaisseaux et des nerfs.

On distingue assez schématiquement :

- le derme superficiel, ou derme papillaire, ou corps papillaire, dont les papilles coniques, en doigts de gant, alternent avec les bourgeons, ou crêtes, ou prolongements interpapillaires de l'épiderme ; de texture assez lâche, il est relativement riche en cellules et en capillaires ;

- le derme moyen, ou chorion, plus dense, avec un feutrage de faisceaux collagènes
- à direction oblique ou horizontale ;
- le derme profond, composé de gros trousseaux collagènes horizontaux pénétrant dans le tissu graisseux de l'hypoderme.

Au cours du vieillissement, les fibres de collagène s'épaississent et se fragmentent.

Les fibres élastiques augmentent d'abord en nombre, puis en épaisseur et disparaissent (rôle de l'exposition solaire), ce qui entraîne la perte de la souplesse et l'apparition des rides.

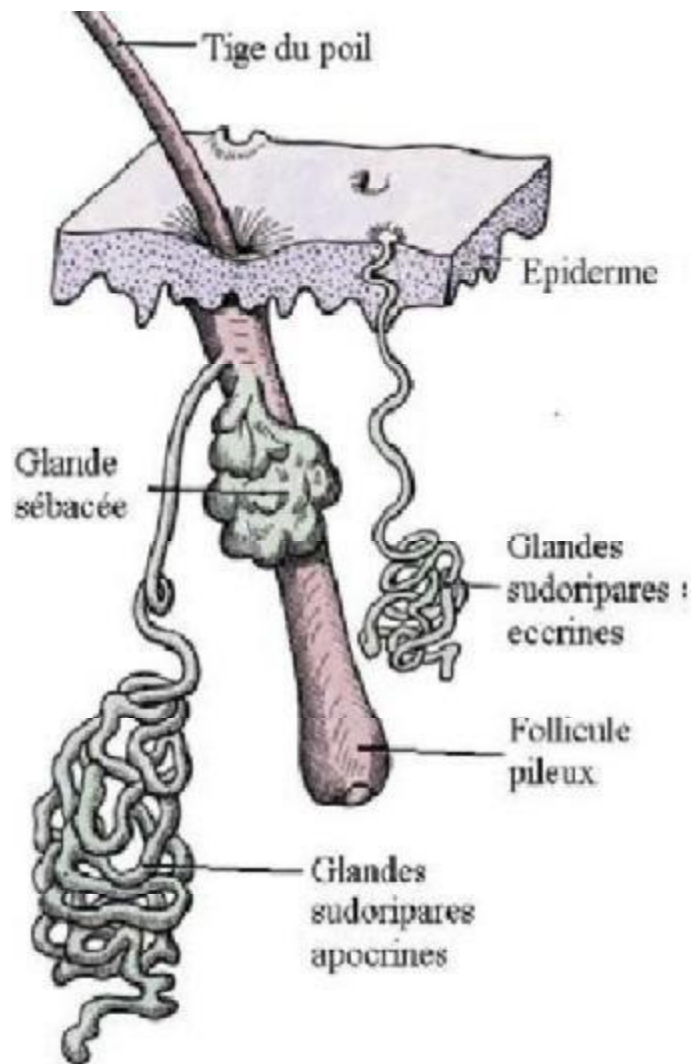
4-L'hypoderme :

L'hypoderme est un tissu graisseux situé entre le derme et le tissu cellulaire sous-cutané. Il est cloisonné par des travées conjonctivo-élastiques qui délimitent des lobules remplis de cellules adipeuses. Il contient les glandes sudoripares et les racines des follicules pileux. Il est parcouru par des vaisseaux plus volumineux que ceux du derme, localisés dans les cloisons ou septa.

5-Les annexes épithéliales de la peau :

On en distingue trois types : les follicules pilosébacés, auxquels sont annexés les muscles lisses pilomoteurs, les glandes sudorales eccrines et apocrines, ayant une partie sécrétante en profondeur (hypoderme) et un canal excréteur vers la surface cutanée, les ongles, qui résultent d'un processus de kératinisation particulière, à partir de la matrice unguéale donnant naissance à la tablette.

[1,2,3,4,5]



Annexes de la peau [1]

6-L'épidermotropisme lymphocytaire :

La survenue de proliférations lymphocytaires cutanées et les mécanismes par lesquels les lymphocytes ont, dans certaines d'entre elles, un tropisme remarquable pour l'épiderme, sont en partie les conséquences d'anomalies de la régulation du fonctionnement du SALT.

La population lymphocytaire cutanée normale comprend uniquement des lymphocytes T, qui se répartissent en proportions à peu près égales entre les lymphocytes T suppresseurs/cytotoxiques CD8+ et les lymphocytes T auxiliaires/inducteurs CD4+, CD45RA-, CDw29+.

Ce phénotype particulier des lymphocytes CD4+ cutanés, associé à l'expression des récepteurs à l'interleukine 2 et aux molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), suggère que ces cellules sont en permanence activées.

Les lymphocytes T suppresseurs/inducteurs CD4+, CD45RA+, CDw29-, ou cellules naïves, ne représentent que 5 % des lymphocytes cutanés, alors qu'ils constituent 50 % des cellules T-CD4+ circulantes sanguines.

Les lymphocytes se groupent majoritairement dans le derme papillaire, autour des veinules postcapillaires.

Les rares cellules T en situation épidermique appartiennent à la sous-classe suppressive/cytotoxique CD8+.

Les lymphocytes cutanés expriment le dimère α du récepteur à l'antigène du lymphocyte T (TCR), à l'exception d'un petit nombre de cellules épidermiques qui, comme les cellules dendritiques de l'épiderme de souris, expriment le récepteur ζ.

Ces cellules appartiendraient à la classe des cellules natural killer (NK). [9]

7-La migration des lymphocytes vers la peau :

L'attraction des lymphocytes vers le derme et l'épiderme en situation pathologique (agression antigénique, proliférations lymphocytaires cutanées bénignes et malignes), est le résultat d'interactions complexes entre le réseau cytokinique et les molécules d'adhésion présentes à la surface des cellules.

Le trafic lymphocytaire s'effectue en deux étapes : l'adhésion des lymphocytes aux cellules endothéliales des veinules postcapillaires dermiques, puis leur migration, à travers les cellules endothéliales, vers l'épiderme.

Les cellules endothéliales expriment, à leur surface, des molécules d'adhésion, appelées addressines, qui appartiennent à quatre familles moléculaires : les intégrines, les molécules de la superfamille des immunoglobulines (ICAM-1, -2, -3, VCAM-1 et PECAM-1), des sélectines (ELAM-1 ou sélectine E, GMP-140 ou sélectine P), les glycoprotéines de type sialomucines. Ces molécules d'adhésion fixent un ligand situé à la surface des différentes cellules circulantes sanguines.

Parmi ces molécules d'adhésion, la sélectine E joue un rôle primordial dans l'adhésion des lymphocytes T au niveau, très spécifiquement, des veinules postcapillaires dermiques.

Deux ligands pour la sélectine E à la surface des lymphocytes T sont actuellement connus : l'antigène lymphocytaire cutané (cutaneous lymphocyte antigen [CLA]) et l'antigène mineur de groupe Lewis X. Si le rôle joué par ce dernier dans le tropisme cutané des lymphocytes est encore inconnu, il n'en va pas de même pour le CLA.

En effet, cette molécule, exprimée par les lymphocytes T, à leur surface, leur confère un tropisme sélectif pour la peau.

Cet antigène est exprimé dans la peau normale, dans la peau inflammatoire et par les lymphocytes de la plupart des lymphomes T primitivement cutanés, alors qu'elle est absente des lymphocytes observés dans les lymphomes d'autre localisation.

À ce stade, les lymphocytes sont soumis à un ensemble de cytokines chimiotactiques qui vont orienter leur déplacement dans le derme vers l'épiderme.

Certaines de ces cytokines sont produites par le kératinocyte activé : ELCF, IL1, IL8, IP 10 (interferon-gamma-induced protein-10 kDalton), alors que d'autres sont d'origine diverse (substance P, facteurs présents dans la matrice extracellulaire épidermique).

Les lymphocytes sont également soumis à des cytokines qui entretiennent leur état d'activation : IL2 (produite par les lymphocytes), tumor necrosis factor (TNF)-alpha, granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), IL6 et IL1 (produits par le kératinocyte activé) et à d'autres, également d'origine kératinocytaire, qui inhibent cet état d'activation : KLIF, ELDIF, acide urocanique et prostaglandine E2.

Arrivés dans l'épiderme, les lymphocytes adhèrent aux kératinocytes en liant leurs molécules LFA-1 aux molécules ICAM-1 (integrin cellular adhesion molecules) kératinocytaires. Depuis quelques années, plusieurs autres molécules d'adhésion ont été découvertes à la surface des kératinocytes et certaines d'entre elles devraient contribuer, aux côtés des molécules ICAM, à l'adhésion des lymphocytes dans l'épiderme.

Parmi les molécules qui initialisent le trafic des lymphocytes vers la peau, l'interféron-gamma joue un rôle primordial.

Produit par les lymphocytes activés, il induit l'expression de la molécule ICAM-1 à la surface des cellules endothéliales et des kératinocytes et active la production des cytokines kératinocytaires, dont l'IL1.

L'IFN-gamma induirait, également, la sécrétion, par les kératinocytes, de la molécule IP-10, puissant chémoattractant pour les lymphocytes T, mais dont le ligand, à la surface de ces derniers, reste encore inconnu.

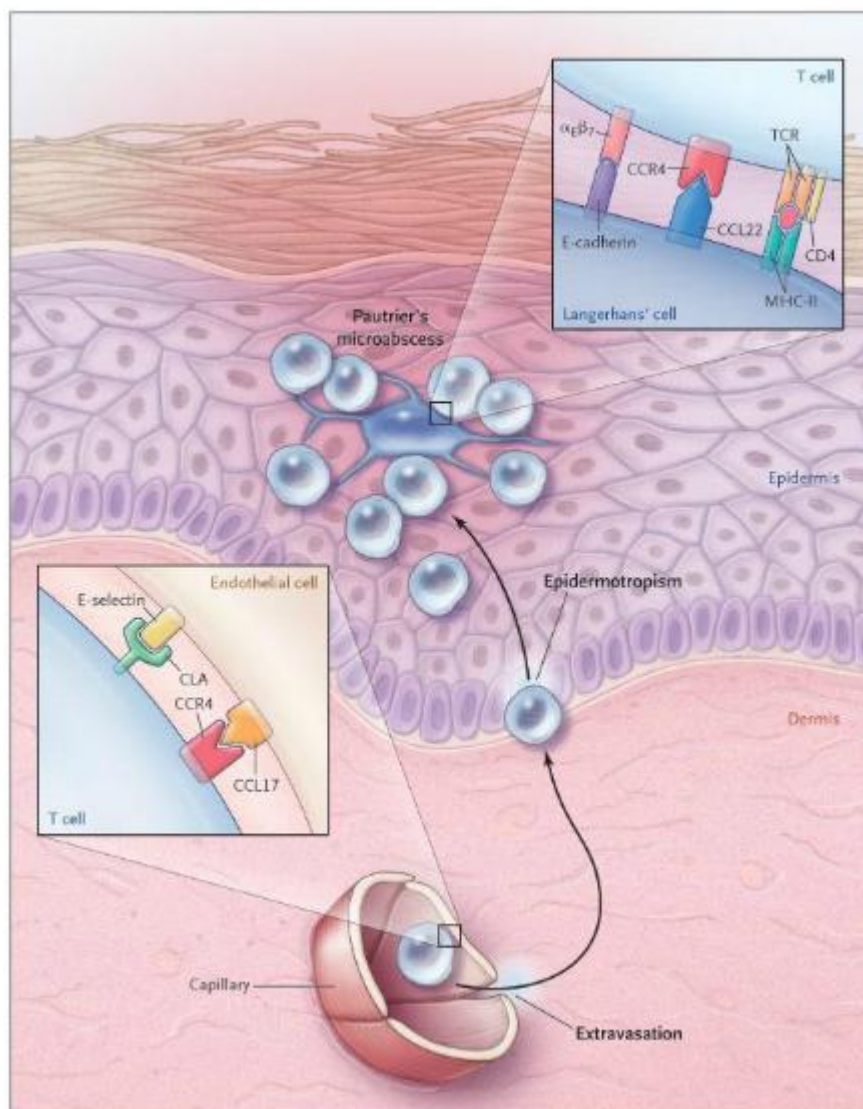
Ainsi, le rôle de l'interféron-gamma semble particulièrement important pour expliquer la perte de l'épidermotropisme lymphocytaire observé au cours de l'évolution vers la phase leucémique des lymphomes cutanés épidermotropes.

Dans ces situations, il a été suggéré que l'émergence de clones lymphocytaires malins n'exprimant plus d'interféron-gamma entraînerait une diminution de l'expression des molécules ICAM-1 à la surface des kératinocytes et, par voie de conséquence, une perte d'adhésion des lymphocytes à l'épiderme. [10,11]

8-Mécanisme de l'épidermotropisme des lymphocytes T au sein du mycosis fongoïde :

Dans le mycosis fongoïde, les cellules migrent à la peau grâce à des interactions avec des cellules endothéliales des capillaires dermiques. Les cellules circulantes du lymphome cutané portant l'antigène des lymphocytes (CLA) roulent le long des cellules endothéliales exprimant E-sélectine. Les récepteurs de chimiokines (par exemple, le récepteur de la chimiokine CC 4 [CCR4]) sur les cellules T malignes reconnaissent les chimiokines (par exemple, un ligand chimiokine CC 17 [CCL17]) qui ont émané de l'épiderme et liée à la face luminale des cellules endothéliales, ce qui facilite grandement la liaison de leucocytes associée à une fonction de type antigène 1 sur les cellules de lymphome à une molécule d'adhésion intercellulaire 1

sur les cellules endothéliales et une extravasation ultérieure dans le derme. De là, les cellules du lymphome présentent souvent une affinité pour les cellules de l'épiderme et se regroupent autour des cellules de Langerhans, formant les microabcès de Pautrier, qui peuvent être observés à l'examen histologique. Ce processus est principalement guidé par les interactions du lymphome à cellules intégrine $\alpha E\beta 7$, CCR4, et le complexe récepteur des cellules T CD4 avec E-cadhérine, CCL22 et major-histocompatibilité complexe classe II molécules (CMH-II), respectivement.[6]



Le mécanisme de l'épidermotropisme dans le mycosis fongöide [6]

B-Le mycosis fongoïde :

1-Définition :

Le mycosis fongoïde est un lymphome cutané T primitif épidermotrope, caractérisé par une prolifération lymphocytaire T de petites à moyennes cellules à noyaux cérébriforme.

2-Épidémiologie :

Le mycosis fongoïde et ses variantes représentent près de 50% de tous les lymphomes cutanés et environ 65% des lymphomes T cutanés [12]. L'incidence annuelle des lymphomes T, qui augmente régulièrement depuis 30 ans . Ils affectent deux fois plus fréquemment l'homme que la femme. Ils peuvent s'observer à tout âge de la vie, mais leur incidence augmente significativement après l'âge de 40 ans, et la maladie se déclare dans la plupart des cas après 60 ans [13,14]. Les facteurs de risques épidémiologiques ne sont pas connus.

3-Étiopathogénie :

Plusieurs théories étiopathogéniques ont été proposées mais les mécanismes moléculaires ne sont pas certains : stimulation antigénique chronique, modification des voies d'apoptose, infection par un (rétro)virus lymphotrope, stimulation lymphocytaire par sécrétion chronique de cytokines.

a-Activation des lymphocytes T dans le mycosis fongoïde :

En plus de leurs capacités de tissu-homing, les cellules T activées ont la possibilité de basculer sur la production de molécules de signalisation et diverses cytokines qui exécutent des fonctions spécifiques effectrices bénéfiques (par

exemple, l'élimination de l'infection) ou, au contraire, qui interviennent dans la maladie inflammatoire. Examen des cellules clonales dans des échantillons de la peau, une biopsie et des échantillons de sang périphérique provenant de patients présentant une atteinte leucémique a montré qu'ils expriment habituellement plusieurs marqueurs d'activation, dont CD45RO, l'antigène nucléaire des cellules proliférantes, et le récepteur de l'interleukine-2 α (CD25) . Après stimulation du récepteur de l'interleukine-2 des lymphocytes T activés subissent une phosphorylation de plusieurs protéines de signalisation intracellulaire dans la famille JAK-STAT de molécules. Il existe des preuves que dans le mycosis fongoïde l'activation constitutive de telles molécules contribue à un état persistant apparente d'activation des cellules T malignes.

Par conséquent, en plus d'être un lymphome, le mycosis fongoïde peut simultanément être considéré comme une maladie inflammatoire de la peau impliquant un stade précoce de cellules clonales et réactives qui ont la capacité de produire des cytokines. Par exemple, l'augmentation de la production de cytokines telles que l'interleukine-4 et l'interleukine-5 dans l'avancement de stades de la maladie qui est impliquée dans l'éosinophilie et l'atopie comme symptômes qui affectent souvent les patients.

Les cellules activées dans le mycosis fongoïde peuvent également avoir des effets régulateurs importants sur les cellules T normales de l'hôte. Par exemple, il a été démontré que les cellules activées ont la capacité de produire de l'interleukine-10 et de facteur de croissance- β transformant, qui peuvent tous les deux profondément inhiber l'immunité à médiation cellulaire. Par ailleurs les cellules peuvent produire des quantités extraordinaires d'interleukine soluble-2 récepteur, qui peut se lier de manière compétitive à l'interleukine-2 nécessaire pour l'activation de la cellule-T normale. Ces phénomènes peuvent expliquer en partie

l'augmentation du risque de cancer secondaire et les infections chez les patients atteints de mycosis fongoïde [12,13].

b-La dominance clonale des lymphocytes T dans le mycosis fongoïde :

Dans plusieurs leucémies et lymphomes T non cutanés, des associations claires avec des mutations spécifiques et les anomalies chromosomiques ont été identifiées dans lequel seraient attendus des effets directs sur l'expression des oncogènes ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur pour aboutir à une expansion clonale. Bien que de telles signatures moléculaires ne sont pas aussi facilement reconnu dans toute forme de lymphome cutané à cellules T, plusieurs observations clés ont été faites dans le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary au niveau génétique. Par exemple, des mutations dans le gène régulateur du cycle cellulaire p53 sont associées à la progression de la maladie. L'analyse par hybridation génomique comparative, un outil de sondage à grande échelle des aberrations génomiques, a révélé plusieurs points chauds de réarrangement chromosomique (par exemple, des suppressions sur les chromosomes 1p, 17p, 10q et 19 et les gains sur 4q, 18 et 17q) dans mycoses fongoïde et le syndrome de Sézary et a ainsi contribué à attirer l'attention sur les gènes critiques pour la progression de la maladie. Plus récemment, Scarisbrick et ses collègues ont noté que certains patients atteints de mycosis fongoïde ont une instabilité microsatellite, une forte propension à l'instabilité génétique qui est très caractéristique de polypose héréditaire du cancer colorectal, un syndrome de cancer familial. En outre, le phénotype microsatellite-instabilité était beaucoup plus fréquente chez les patients atteints de formes avancées de mycosis fongoïde, suggérant fortement que ce phénomène est un contributeur majeur à la mutation des gènes suppresseurs de tumeur impliqués dans l'expansion clonale et la progression de la maladie.[11]

4-Clinique du mycosis fongoïde :

Il s'agit d'un CTCL épidermotrope d'évolution chronique, indolente, longtemps purement cutanée. Les lésions cutanées se présentent initialement sous forme de macules érythémateuses (appelées aussi « patch ») puis de plaques, souvent squameuses, aux contours figurés, siégeant préférentiellement sur les zones photoprotégées (Fig.6). Un prurit est souvent associé [15]. A ce stade précoce, le diagnostic clinique peut être difficile du fait de lésions fluctuantes, eczématiformes ou psoriasiformes et plusieurs biopsies cutanées sont souvent nécessaires pour confirmer le diagnostic. Après plusieurs années, les lésions peuvent s'infiltrer ou confluer pour aboutir à une érythrodermie. Des tumeurs peuvent également apparaître sur des plaques ou en peau saine, siégeant préférentiellement sur le visage, le cuir chevelu et les grands plis. Elles ont tendance à l'ulcération (Fig.7) [16] . L'envahissement extra-cutané est possible, la plupart du temps à un stade avancé, touchant alors les ganglions lymphatiques, le foie, la rate et le poumon.



Fig.6. Patients suivis pour des mycosis fungoïdes au stade de plaques [15]



Fig.7. Patient suivi pour un MF d'évolution tumorale clinique avec transformation cytologique [16]

En dehors de cette forme classique dite « de Alibert-Bazin », il existe de nombreuses formes (bulleuse, hypo ou hyperpigmentée...) aux caractères anatomo-cliniques proches, ne faisant pas l'objet d'entités propres (Fig.8) [15]. Certaines formes de MF sont au contraire considérées comme des entités distinctes du MF classique, du fait de caractéristiques spécifiques :

- le MF pilotrope touche le plus souvent la tête et le cou et 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. Il peut aussi prendre la forme de lésions acnéiformes, de spicules spinulosiques, parfois de tumeurs. Le prurit, plus sévère que dans la forme classique, est un bon paramètre de l'activité de la maladie (Fig.9). S'y associe parfois une mucinose folliculaire. On observe alors des zones inflammatoires chroniques [15,16].
- 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. Aucune localisation extra-cutanée, aucun décès lié à cette pathologie n'est rapporté. 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 CTCL épidermotropes CD8+ agressifs, soit avec les CTCL à cellules γ/δ ou encore avec les MF au stade tumoral [15].
- la chalazodermie granulomateuse est une forme exceptionnelle de CTCL, se présentant comme une zone circonscrite de peau lâche, touchant préférentiellement les plis de flexion, notamment le creux axillaire ou le pli de l'aîne. L'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 [20,36].

- Le syndrome de Sézary est considéré comme la forme érythrodermique et leucémique des CTCL épidermotropes. Il touche 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 d'un cas sur deux [37]. Le visage est souvent infiltré avec un ectropion et l'atteinte du cuir chevelu se traduit par une alopecie érythématosquameuse (Fig.10) [15]. Il se développe généralement de novo (SS classique) mais peut faire suite à un prurit ou à une dermite non spécifique.



Fig.8. MF avec plaques hypopigmentées [15]



Fig.9. Patient suivi pour MF pilotrope [15]



Fig.10. Syndrome de Sézary [15]

L'étendue des lésions, le type lésionnel et le bilan d'extension sont à la base de la classification du mycosis fongoïde en plusieurs stades comme l'indiquent les Tableaux 1 à 5 [38], guidant les choix thérapeutiques selon les recommandations.

Tableau 1.

Classification TNMB des lymphomes cutanés type mycosis fongoïde et syndrome de Sézary : peau (T).

| |
|--|
| T1 : plaques infiltrées ou non (patches) < 10 % surface corporelle |
| T1a : patches seulement |
| T1b : plaques ± patches |
| T2 : plaques infiltrées ou non (patches) ≥ 10 % surface corporelle |
| T2a : patches seulement, |
| T2b : plaques ± patches |
| T3 : tumeur(s) unique ou multiples d'au moins 1 cm de diamètre |
| T4 : érythème confluent couvrant plus de 80 % de la surface corporelle |

Tableau 2.

Classification TNMB des lymphomes cutanés type mycosis fongoïde et syndrome de Sézary : ganglions (N).

| |
|--|
| N0 : pas de ganglions périphériques cliniquement anormaux ; biopsie non nécessaire |
| N1 : ganglions périphériques cliniquement anormaux ; grade histologique 1 (selon classification histopathologique hollandaise) ou LN0-2 (selon classification NCI) |
| N1a : sans clone dominant |
| N1b : avec clone dominant |
| N2 : ganglions périphériques cliniquement anormaux ; grade histologique 2 (selon classification histopathologique hollandaise) ou LN3 (selon classification NCI) |
| N2a : sans clone dominant |
| N2b : avec clone dominant |
| N3 : ganglions périphériques cliniquement anormaux ; grade histologique 3-4 (selon classification histopathologique hollandaise) ou LN4 (selon classification NCI), avec ou sans clone dominant |
| Nx : ganglions périphériques cliniquement anormaux mais sans documentation histologique |

Tableau 3.

Classification TNMB des lymphomes cutanés type mycosis fongoïde et syndrome de Sézary : localisations viscérales (M).

M0 : pas d'atteinte viscérale

M1 : atteinte viscérale spécifique histologiquement documentée (préciser organe(s) atteint(s))

Tableau 4.

Classification TNMB des lymphomes cutanés type mycosis fongoïde et syndrome de Sézary : atteinte sanguine (B).

B0 : absence d'atteinte sanguine significative ; $\leq 5\%$ de lymphocytes atypiques (cellules de Sézary) circulants

B0a : sans clone dominant

B0b : avec clone dominant

B1 : atteinte sanguine modérée ; $> 5\%$ de lymphocytes atypiques (cellules de Sézary) circulants mais absence de critère correspondant au stade B2

B1a : sans clone dominant

B1b : avec clone dominant

B2 : atteinte sanguine importante avec ≥ 1000 cellules de Sézary/ml et clone dominant

Tableau 5.

Stadification des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde/syndrome de Sézary.

| Stade évolutif | 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 |
| 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 |

5-Histologie et immunohistochimie du mycosis fongoïde :

a-Histologie du mycosis fongoïde classique :

Les lésions typiques de MF associent histologiquement :

- un épiderme d'épaisseur normale, avec ou sans spongiose et nécroses kératinocytaires, parfois surmonté de parakératose,
- un infiltrat dermique d'abondance variable, en bande diffuse dans le derme superficiel, constitué essentiellement de lymphocytes, de quelques histiocytes et parfois de polynucléaires éosinophiles ou 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 [39] (Fig.11).

En fonction du stade de la maladie, les caractéristiques histologiques évoluent. Les lésions vues à un stade précoce ne montrent pas de modifications épidermiques mais un infiltrat lymphocytaire peu abondant, diffus et périvasculaire, du derme papillaire et réticulaire superficiel. Exceptionnellement, des polynucléaires éosinophiles peuvent s'y associer. Il existe un épidermotropisme de cellules lymphoïdes peu nombreuses et peu atypiques[40]. Le diagnostic à cette phase précoce est difficile, les cellules atypiques et l'infiltrat dermique étant peu abondants, certaines dermatoses, notamment eczématiformes, pouvant mimer cette phase débutante du MF. Avec la progression vers le stade tumoral, on observe une 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 se voir, 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- [41]. Cette transformation cytologique survient dans 11 à 23% des cas selon les séries et chez 50% des patients au stade IV de leur maladie [42]. Un enrichissement en lymphocytes B, ainsi qu'en plasmocytes, est alors fréquent. La possibilité qu'un patient présentant des nodules CD30+, puisse développer de façon concomitante au MF, un lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules CD30+, doit être envisagée, bien que la coexistence de plaques typiques de MF soit en faveur d'une transformation d'un MF préexistant [43].

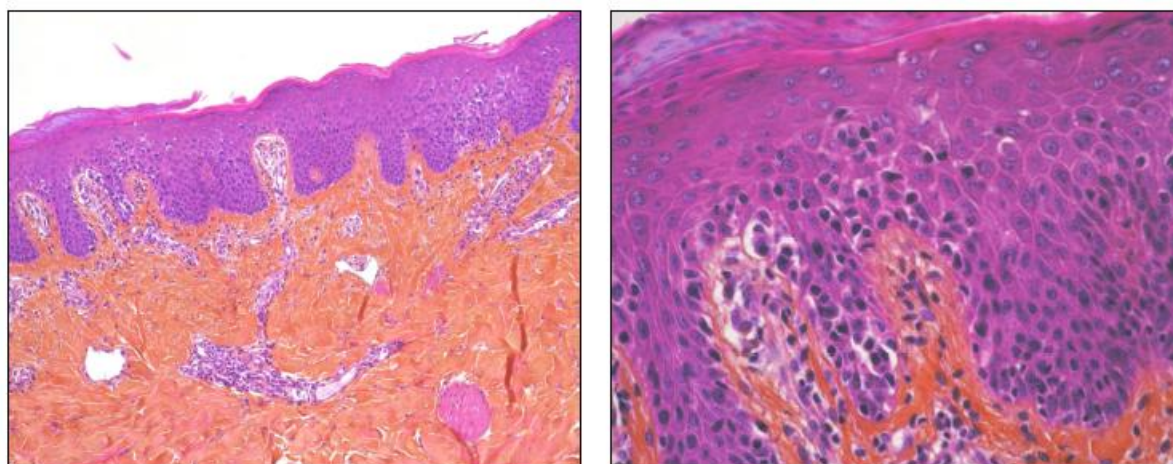


Fig.11. Coupe histologique d'un patient atteint de MF: épidermotropisme de cellules lymphoïdes hyperchromatiques (HESX100) (photo de gauche) ; l'épiderme est infiltré par les cellules lymphoïdes (épidermotropisme et margination) (HESX400) (photo de droite) [39]

b-Immunohistochimie du mycosis fongoïde classique :

Le principe général de cette technique appliquée à l'histopathologie est l'incubation des lames, provenant de blocs en paraffine ou de prélèvements congelés, avec un anticorps polyclonal ou monoclonal destiné à reconnaître spécifiquement un antigène.

Diverses techniques de révélation sont utilisées pour mettre en évidence les anticorps fixés sur la lame :

- Technique peroxydase-antiperoxydase (PAP)
- Technique avidine-biotine
- Technique phosphatase alcaline-antiphosphatase alcaline (APAAP)
- Technique « immunogold silver staining » (IGSS):

L'application de l'IHC dans le diagnostic du mycosis fongoïde permet d'effectuer une analyse immunophénotypique des proliférations lymphocytaires et constitue une aide au diagnostic pour le MF à son stade de début[51].

Les cellules atypiques du MF ont le phénotype des cellules T matures mémoires, CD3+CD4+CD45Ro+CD8-CD30-, rarement CD4-CD8+, sans que le pronostic diffère (Fig.12). Les phénotypes aberrants sont fréquents et variés. Il peut ainsi exister une perte de l'expression des antigènes des lymphocytes matures (CD2, CD5, CD7), notamment dans les lésions évoluées [15]. 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 MF au stade de plaques [44].

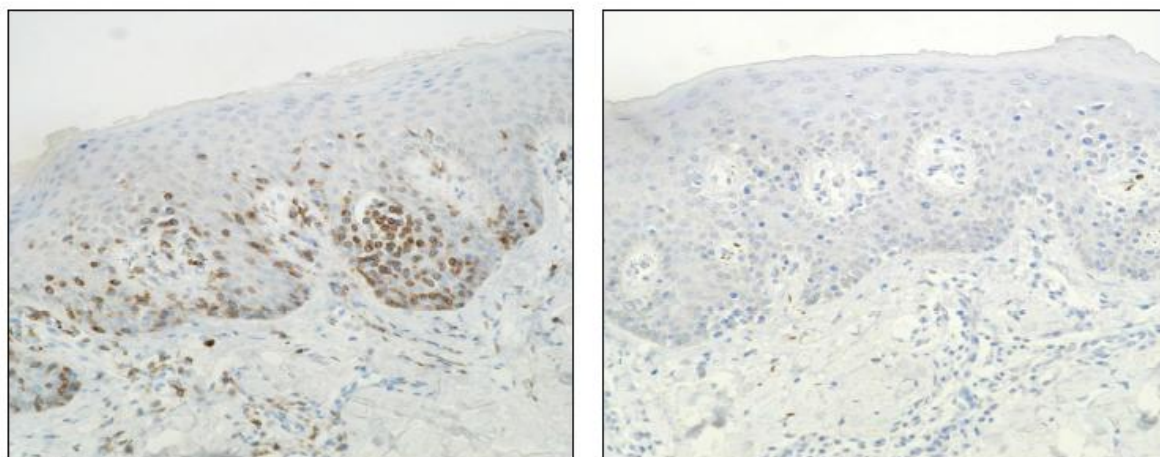


Fig.12. Coupe histologique d'un patient atteint de MF: les lymphocytes épidermotropes sont marqués par l'anticorps anti-CD4 (photo de gauche) et non par l'anticorps anti-CD8 (photo de droite) [15]

c-Variantes de mycosis fongoïde :

▼ Variante pilotrope :

Dans la variante pilotrope du MF, 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 (Fig.13). Il peut également exister un infiltrat de l'épithélium des glandes éccrines (MF syringotrope). Parfois, il s'y associe une dégénérescence mucineuse de l'épithélium folliculaire (mucinosé folliculaire), marquée par le bleu Alcian. Le phénotype des cellules tumorales est le même que dans le MF classique. Des cellules blastiques CD30+ sont fréquemment présentes, ainsi que des cellules B et des plasmocytes [45].

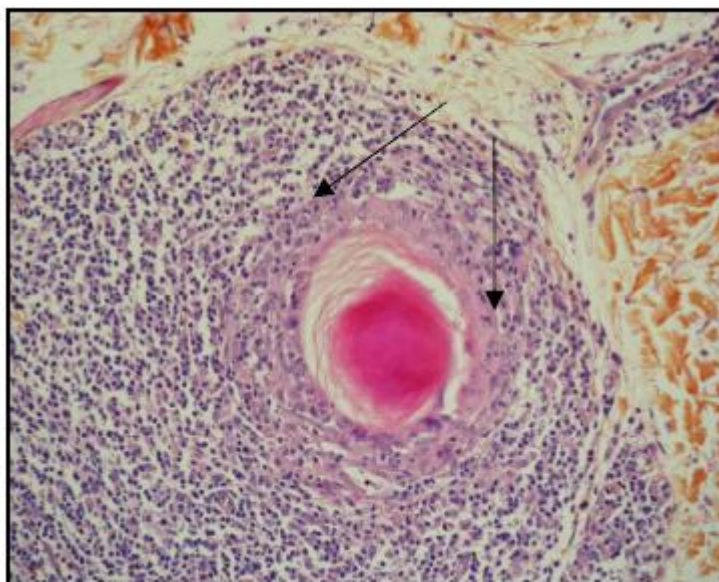


Fig.13. Coupe histologique d'un patient suivi pour un MF pilosus : la gaine pilaire est infiltrée par les cellules lymphoïdes atypiques [45]

▼ Variante pagétoïde ou superficielle :

Dans la variante pagétoïde, l'épiderme est normal ou hyperplasique. Il existe un infiltrat strictement intraépidermique 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 montre 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 fréquente [52].

▼ Chalazodermie granulomateuse :

Elle montre 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+CD8- [15].

▼ Le syndrome de Sézary :

La cellule de Sézary, décrite pour la première fois en 1938, est un lymphocyte atypique, au noyau cérébriforme, à la chromatine dense et au rapport nucléocytoplasmique élevé (Fig.14) . Bien que cette cellule soit présente dans les CTCL, elle n'en est pas spécifique, un petit nombre de cellules morphologiquement identiques pouvant se voir dans la peau et le sang de patients atteints de pathologies dermatologiques bénignes, ainsi que dans le sang de personnes saines [46]. Il est important, d'un point de vue pronostique et thérapeutique, de faire la différence entre les cellules de Sézary circulantes tumorales et réactionnelles [47].

Ainsi, les très grandes cellules de Sézary, de diamètre supérieur à 14 micromètres, sont généralement tumorales.

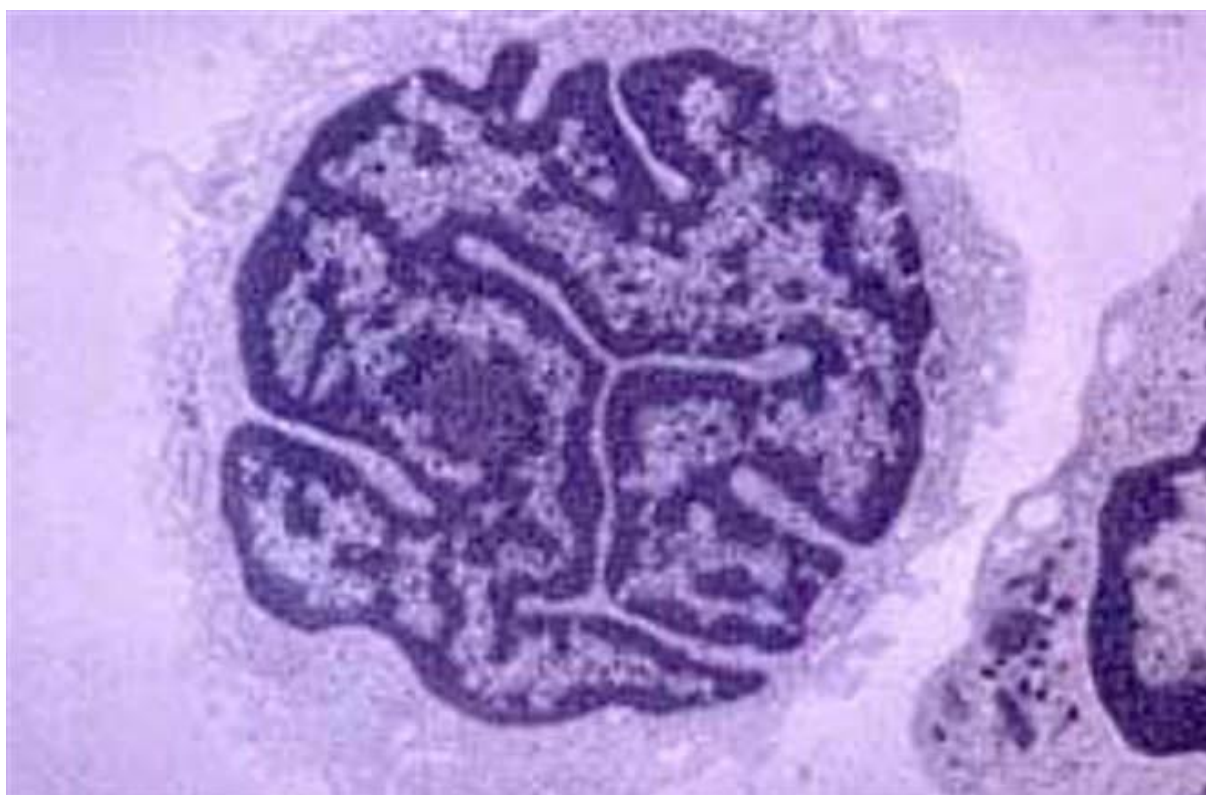


Fig. 14. Photo de microscopie électronique montrant une cellule de Sézary dans lesang. Le rapport nucléocytoplasmique est élevé, le noyau est hyperchromatique et cérébriforme (G x 8 000). [46]

Histologiquement, dans un tiers des cas de SS, les signes histologiques sont non spécifiques, pouvant 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 MF mais l'infiltrat est composé de cellules plus monomorphes et atypiques.

L'épidermotropisme peut être absent, notamment dans les stades avancés. L'infiltrat est dense ou plus éparse, en bande sous-épidermique ou périvasculaire, constitué principalement de cellules de Sézary de grande taille. S'y associe un mélange de lymphocytes, d'histiocytes, parfois d'éosinophiles et de plasmocytes, en nombre peu important. Les microabcès de Pautrier se voient dans 15 à 67% des biopsies cutanées de SS selon les séries et peuvent permettre de différencier les érythrodermies malignes des érythrodermies bénignes [48]. L'envahissement ganglionnaire se traduit par un infiltrat dense et monotone de cellules de Sézary effaçant 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 [15,46]. Des cas de SS avec expression de CD8 plutôt que de CD4 ou coexpression de CD8 et CD4 ou perte de CD2, CD3, CD4 ou CD5 ont également été rapportés [46]. Deux nouveaux marqueurs membranaires des cellules de Sézary ont récemment été mis en évidence : le Kir3dl2/CD158k et la vimentine [49].

6-Le diagnostic différentiel du mycosis fongoïde :

a-De la forme classique :

Les difficultés du diagnostic sont dues soit aux formes de début soit aux formes atypiques de MF.

Dans les formes de début, la lésion a l'aspect d'une dermatose inflammatoire superficielle banale. L'infiltrat est périvasculaire, discontinu, l'épidermotropisme est discret ou absent. On peut noter une spongiose ou une hyperplasie épidermique psoriasiforme. On ne voit pas de lymphocytes atypiques. A ce stade, les lymphocytes réactionnels sont plus nombreux que les lymphocytes tumoraux, c'est pourquoi il est difficile de les mettre en évidence.

Les formes atypiques de MF sont nombreuses. Les 3 critères cités plus haut sont incomplets et/ou masqués par un signe trompeur :

§ les formes avec nécrose font discuter une toxidermie, un lichen bulleux ;

§ les formes avec spongiose font discuter une dermatose de contact, une photodermatose ;

§ les formes lichénoïdes font discuter un lichen plan, un lichen scléreux, un lichen purpurique ;

§ les formes hyperplasiques font discuter un psoriasis ;

§ les formes pustuleuses font discuter une toxidermie, une dermatose neutrophilique ou infectieuse.

b-De la forme folliculaire :

Il se situe à 2 niveaux :

1. la mucinose se distingue d'une spongiose par sa colorabilité par le bleu alcian. Des faux-négatifs peuvent être dus à une solution trop acide. Le pH recommandé est 2,5 ;

2. il est quasiment impossible de différencier une mucinose bénigne d'une mucinose révélant un MF. Le diagnostic repose sur l'évolution.

c-Du lymphome pagétoïde :

Les autres processus tumoraux intraépidermiques sont éliminés par l'immunohistochimie : un mélanome (PS100+, Melan A+, HMB45+), une maladie de Paget (CK7+).

d-De la forme granulomateuse :

D'autres infiltrats granulomateux peuvent être discutés, notamment une sarcoïdose et des infiltrats infectieux. Des colorations spéciales doivent être faites systématiquement (Ziehl, Gram, PAS, Gomori-Grocott). Elles ne détectent aucun germe ni champignons. Si le MF n'est pas connu, la recherche d'un lymphome systémique que la lésion cutanée pourrait révéler est indispensable.

e-De la forme transformée :

La transformation cytologique de l'infiltrat du MF marque le passage vers une évolution péjorative. Ainsi, le mycosis transformé est classé dans le groupe des lymphomes T de haut grade de malignité. Devant une lésion tumorale, il faut contrôler histologiquement qu'il s'agit bien d'une transformation cytologique et non d'une forme granulomateuse ou d'un infiltrat pseudotumoral péripilaire.

La forme tumorale dite « d'emblée » du MF correspond à un lymphome T pléomorphe à grandes cellules qui survient en dehors de tout antécédent de MF. Si l'on n'a pas la notion de plaques préexistantes ou concomitantes, il est impossible de différencier une forme tumorale de MF d'un lymphome T pléomorphe à grandes cellules d'emblée. Une papulose lymphomatoïde peut histologiquement poser des problèmes avec une transformation cytologique de MF.

Le diagnostic différentiel repose sur la présentation clinique : des papules sont en faveur d'une papulose, des tumeurs sont en faveur d'une transformation.

f-Du syndrome de sézary :

Il est parfois impossible d'éliminer les autres causes d'érythrodermie principalement les toxidermies, l'eczéma, le psoriasis. La biologie moléculaire, en montrant le même clone T dans la peau et dans le sang, apporte une aide précieuse au diagnostic.

Entre le MF érythrodermique et le syndrome de Sézary, le diagnostic est impossible à faire histologiquement. Il repose sur l'histoire clinique, la préexistence de plaques, le nombre de cellules de Sézary circulantes [53].

III-MATERIELS

ET METHODES

A-MATERIELS :

1-Malades :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au laboratoire d'Anatomie Pathologique au CHU HASSAN 2 de Fès sur une période de 5 ans (2010 et 2014).

Cette étude a été réalisée à partir des comptes-rendus anatomopathologiques des biopsies cutanées dont l'immunohistochimie a été réalisée à la demande des cliniciens et ce lors du mycosis fongoïde. L'étude des dossiers cliniques des patients sélectionnés a été réalisée au service de Dermatologie.

Nous avons exclu de cette étude les cas dont les dossiers cliniques n'ont pas été retrouvés ou incomplets. Ainsi nous avons retenu 52 cas.

2-Prélèvements tissulaires :

Pour chaque patient, deux biopsies cutanées sont réalisées dans le cadre d'une approche diagnostique, l'une pour une étude histologique, et l'autre pour une immunohistochimie.

Dès que le prélèvement biopsique a été réalisé, le fragment destiné à l'immunohistochimie est acheminé immédiatement au laboratoire d'Anatomie

Pathologique où il est immédiatement congelé dans de l'azote liquide et conservé dans un congélateur à moins 80 degré. Le fragment destiné pour l'étude histologique est fixé dans du formol tamponné à 10%.

B-METHODES D'ETUDE :

Les dossiers ont été recueillis dans le service de Dermatologie. Et une fiche d'exploitation est dressée :

Identité :

Nom et prénom :

IP :

Age :

Sexe :

Région :

Niveau socio-économique :

Antécédents :

Médicaux :

Chirurgicaux :

Familiaux :

Diagnostic clinique :

Macule Plaque Papule Papule folliculaire

Masse Nodule Tumeur

Erythème Squame Prurit

Pigmentation Ulcération Erosion Sclérose Atrophie

Siege : Erythrodermie ADP AEG

Diagnostic biologique :

Présence de cellules de cèzary

Diagnostic histologique :

Type du lymphome : Grade :

Epidermotropisme Thèque intraepidermique Halo clair

Microabcès Cellules : Petites Moyennes Grandes

Prolifération lymphoïde du derme :

Noyaux cérébriformes

Résultats de l'immunohistochimie :

CD 4 CD 8 CD 30 CD 45RO

CD 3 CD 5 CD 20 CD 23

Diagnostic retenu :

Nous avons corrélé les résultats de l'immunohistochimie avec les diagnostics retenus sur des critères cliniques, biologiques et même histologiques. Le but est d'évaluer l'apport diagnostique de l'immunohistochimie dans le mycosis fongoïde.

Cette étude est initialement descriptive puis analytique. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et les variables qualitatives en effectif et en pourcentage, les résultats ont été comparées à l'aide du test de Student avec une valeur $p < 0,05$ considérée comme significative.

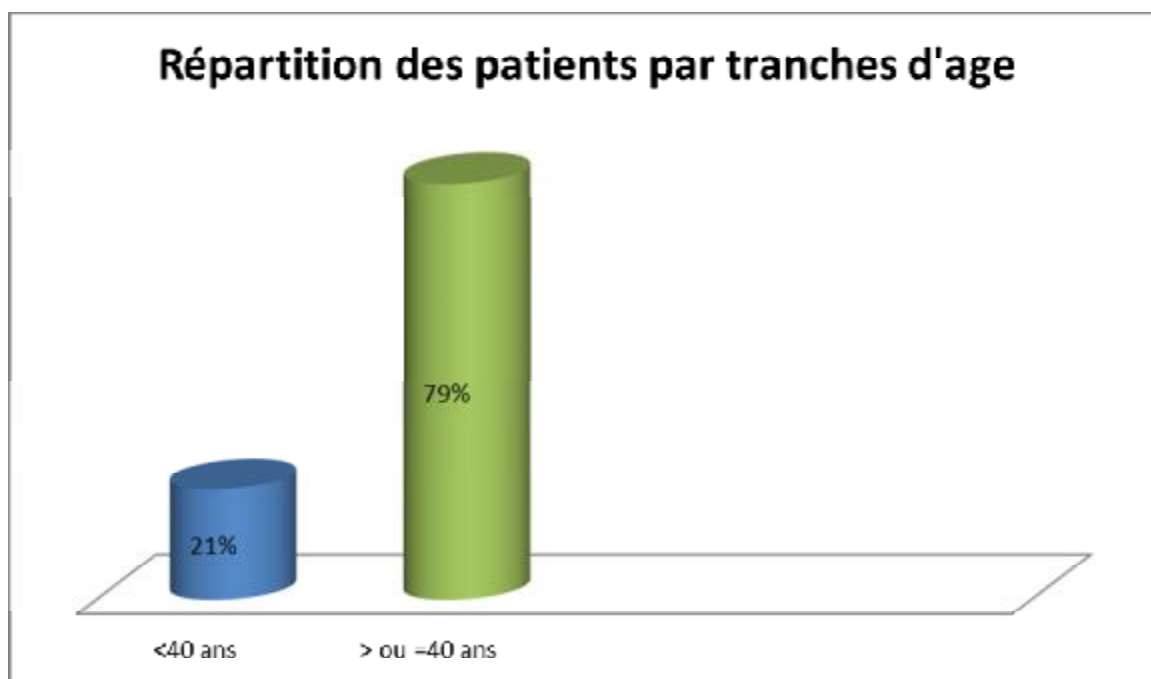
IV - RESULTATS

A- Caractéristiques cliniques générales :

1- Age :

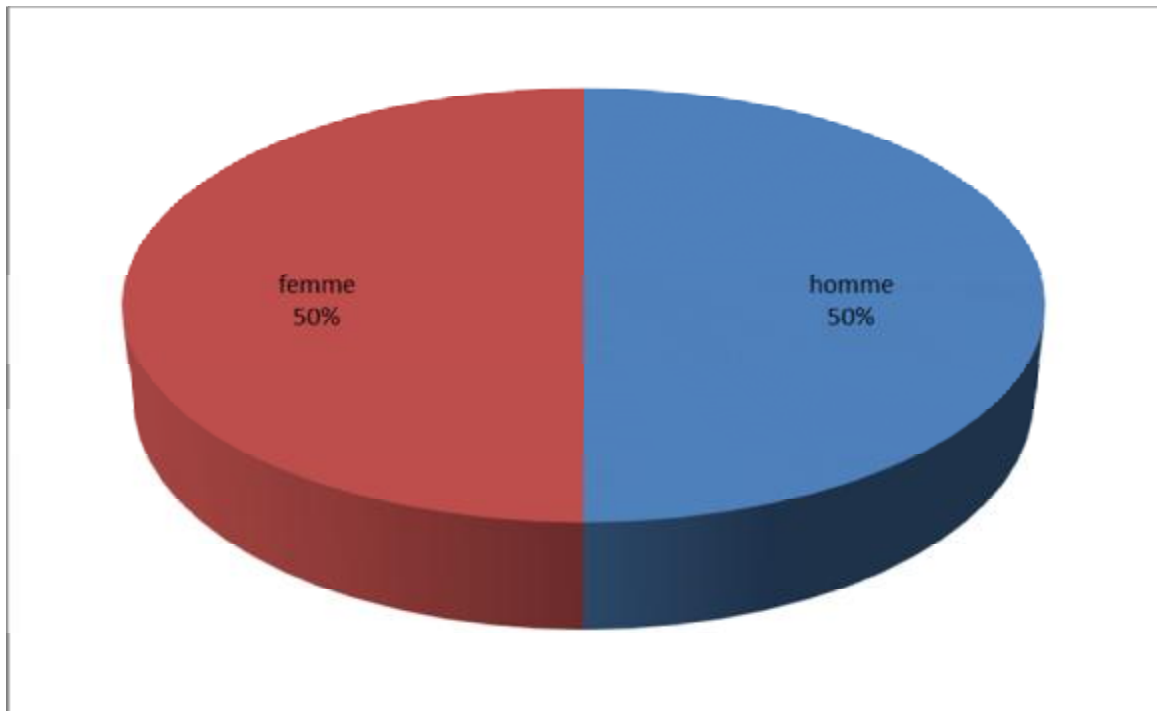
Dans notre étude, l'âge moyen de découverte du mycosis fongoïde est de 54 ans. Les extrêmes d'âge se situent entre 16 ans et 90 ans.

Le mycosis fongoïde peut s'observer à tout âge de la vie (11cas qui représente 21%), mais son incidence augmente significativement après l'âge de 40 ans (41 cas représente 79%).



2-Sexe :

Notre série comprend 26 femmes (50 %) et 26 hommes (50 %) avec un sexe-ratio femme/homme de 1.



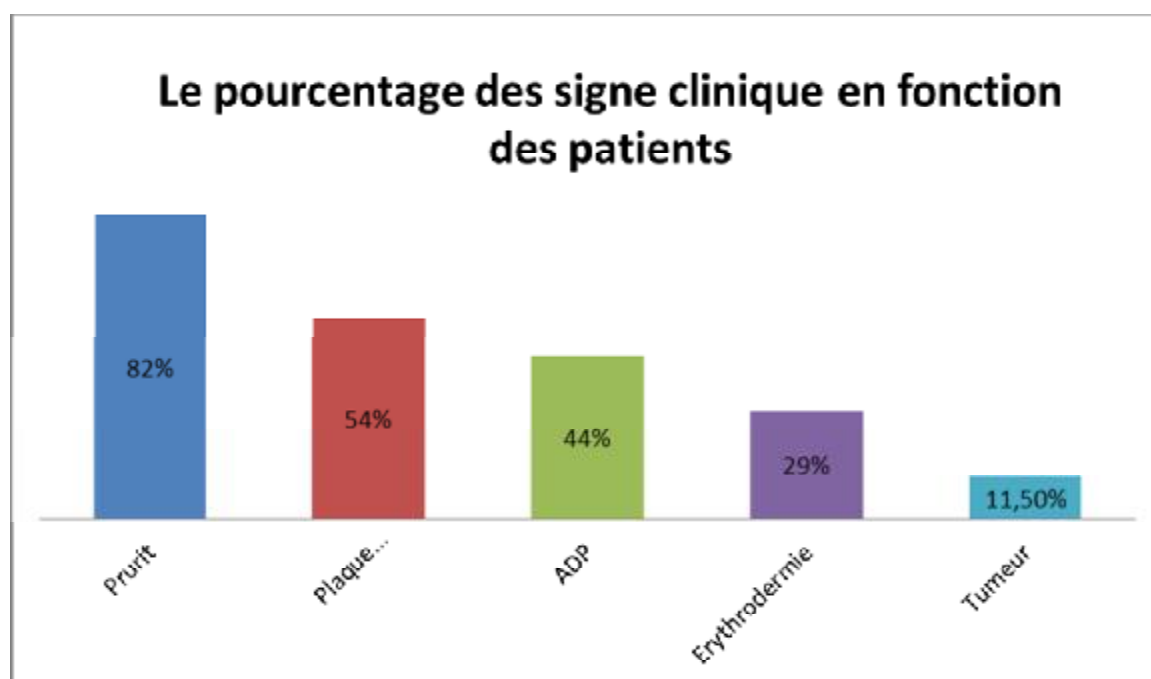
REPARTITION DES BIOPSIES EN FONCTION DU SEXE

B- Caractéristiques du mycosis fongoïde :

1- Signes cliniques :

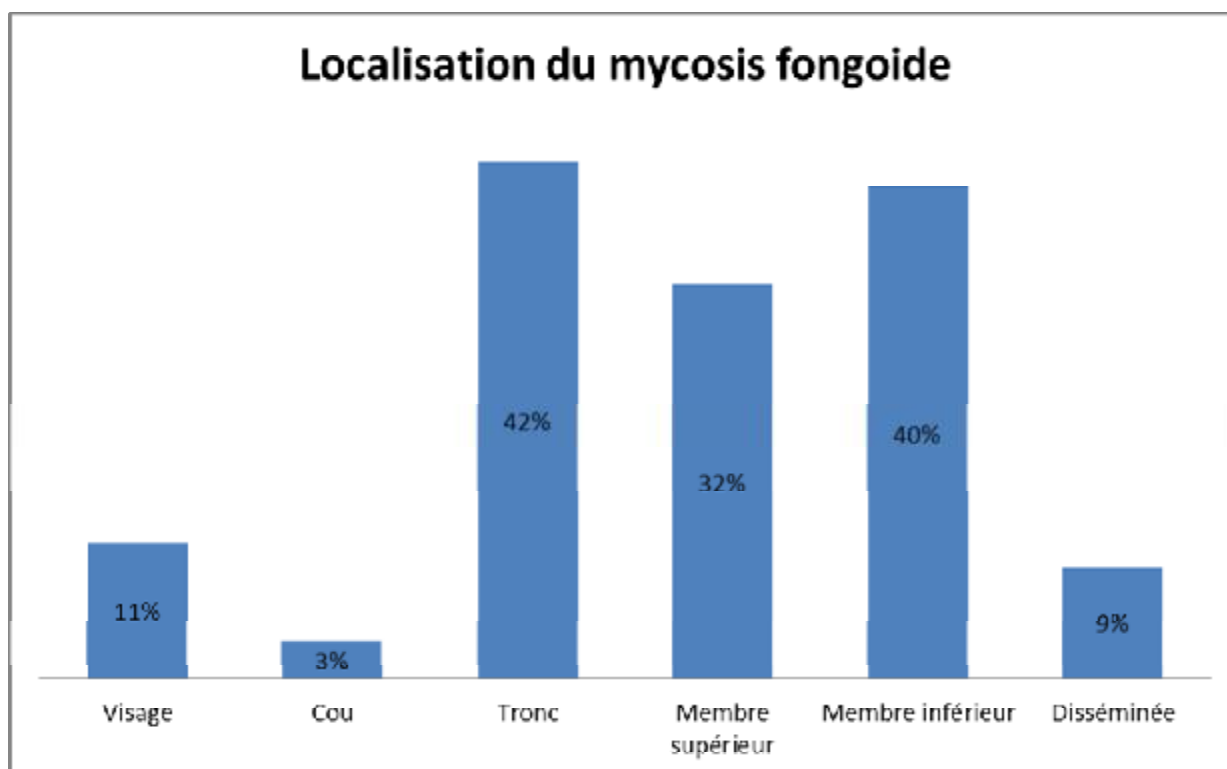
Il existe cinq principaux signes cliniques, par ordre de fréquence dans notre série on trouve :

- Le prurit chez 82% des patients
- La plaque érythémato squameuse (54%)
- Les adénopathies (44%)
- L'érythrodermie (29%)
- La tumeur (11,5%)



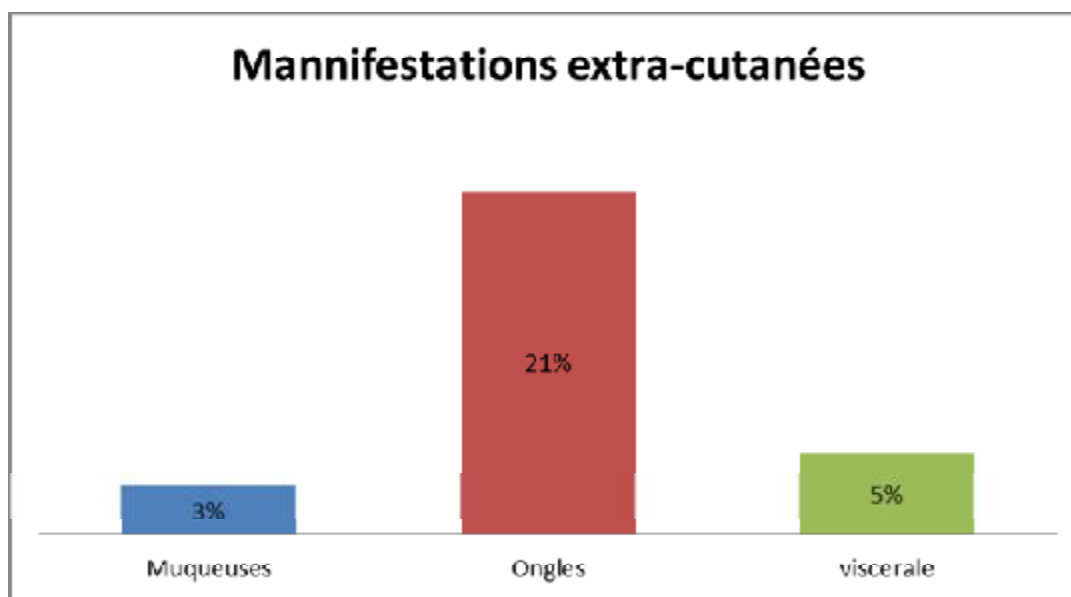
2-Le siège :

Les patients présentent des localisations différentes du mycosis fongoïde : visage 11%, Cou 3%, tronc 42%, membre supérieur 32%, membre inférieur 40% et disséminée 9% , sont représentées dans la figure suivante.



3-Mannifestations extra-cutanées :

Certains patients ont une atteinte extra-cutanée (muqueuses, ongles ou viscérale) au cours de l'évolution de leur maladie. Les atteintes extra-cutanées sont résumées et représentées selon leur pourcentage dans la figure.



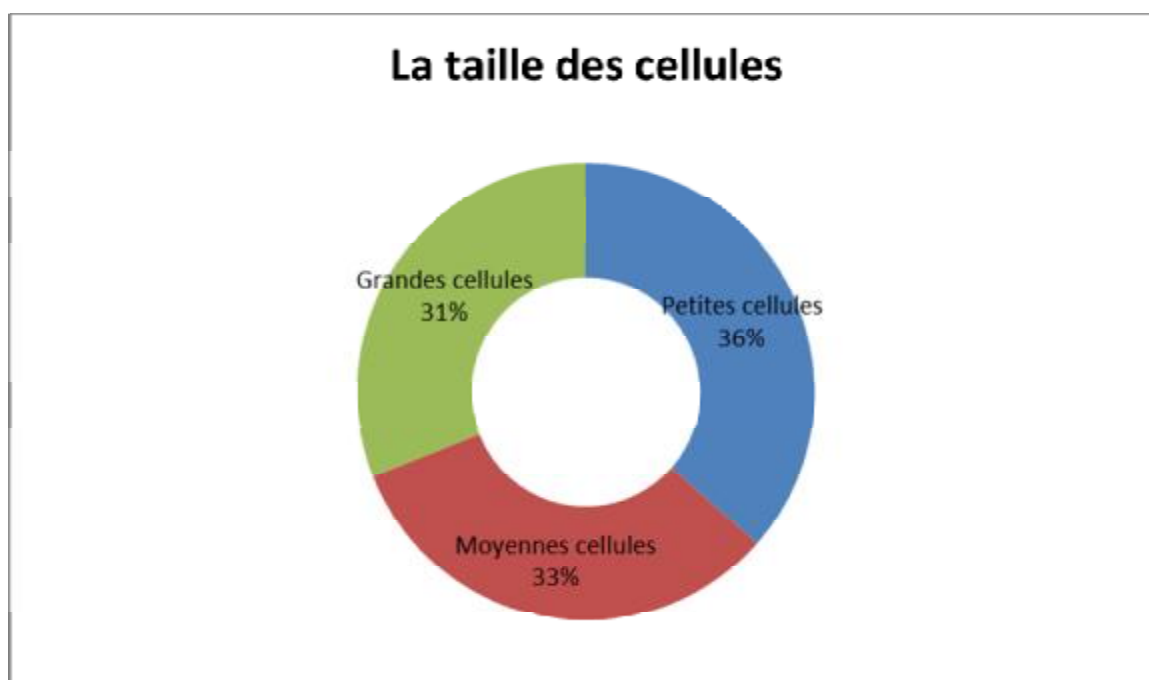
Les atteintes extra-cutanées sont dominées par l'atteinte des ongles (21%)

C-Diagnostic biologique :

Tout le patients dans notre étude présentent un bilan biologique avec absence des cellules de cézary.

D-Résultats histologiques :

Sur les 52 biopsies réalisées, 19 biopsies présentaient des Petites cellules alors 36,5% et dans 17 biopsies des cellules à moyenne taille (32,5%)et 16 biopsie des grandes cellules (31%).



L'infiltrat dermique prend différentes formes et localisation dans les couches de la peau :

prolifération au niveau du derme superficiel 12 biopsies -> 23%

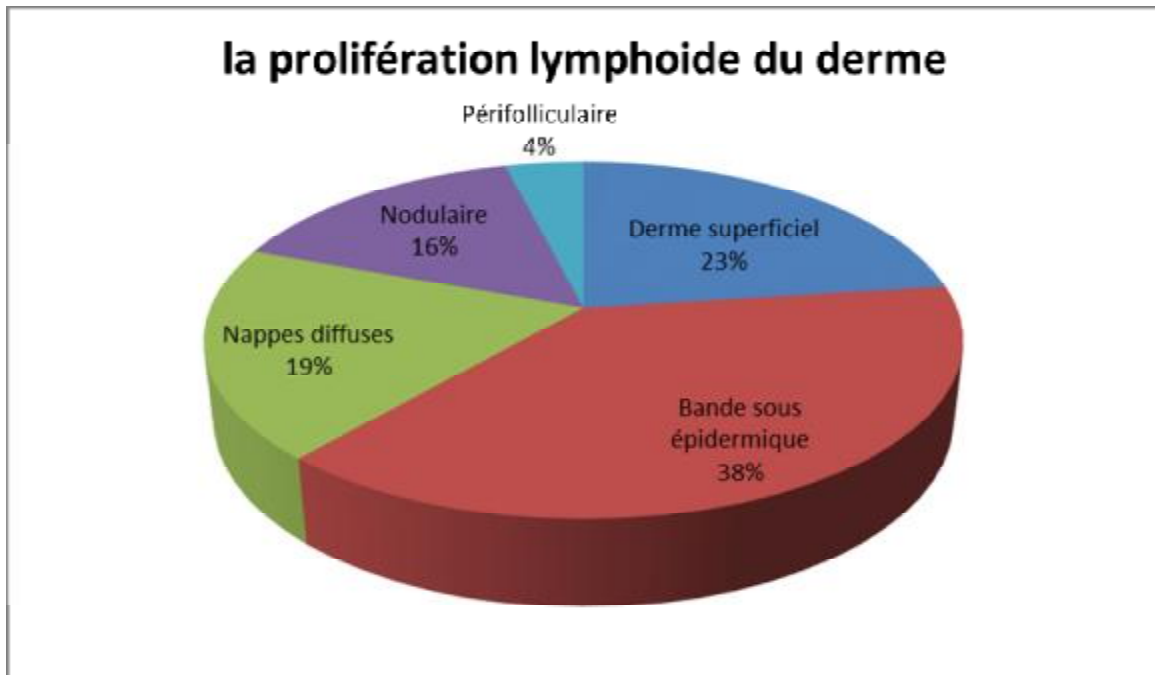
bande sous épidermique 20 biopsies -> 38,4%

Nappes diffuses 10 biopsies -> 19,2%

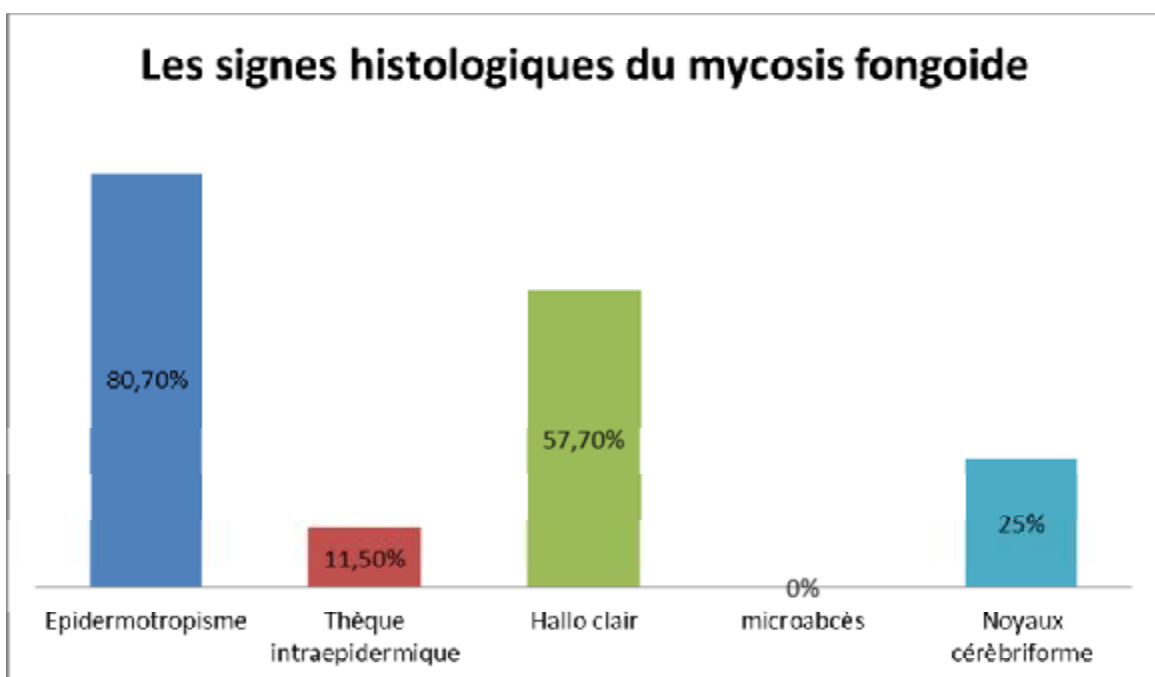
Nodulaires 8 biopsies -> 15,4%

périfolliculaires 2 -> 4%

Ces résultats sont représentés dans la figure suivante :



Les lésions histologique du mycosis fongoïde sont caractérisées par la présence d'épidermotropisme 80,7%, thèque intraépidermique 11,5%, halo claire 57,7%, microabcès 0%, noyaux cérébriforme 25%.

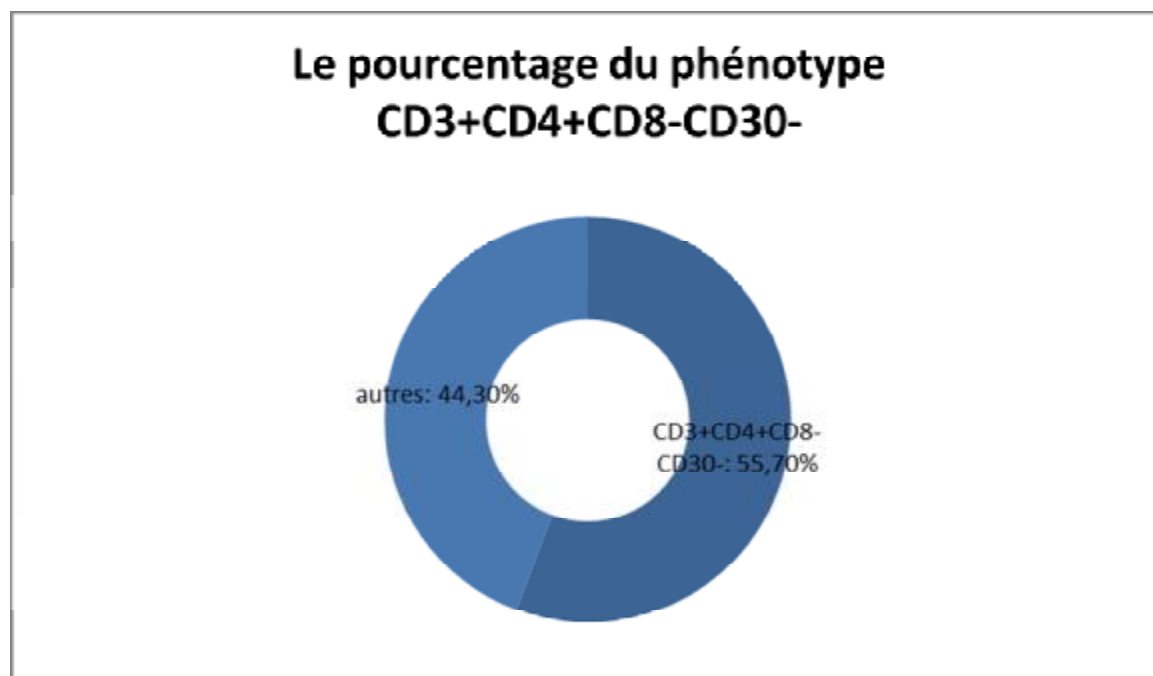


E-Résultats de l'immunohistochimie :

En immunohistochimie, les marqueurs suivants étaient retrouvés : CD4+ (88,5%), CD8+ (21%), CD30+ (7,5%), CD3+ (82,5%), CD5+ (4%), CD23+(2%).

| Marqueurs | N | % |
|-----------|----|-------|
| CD4+ | 46 | 88,5% |
| CD8+ | 11 | 21% |
| CD30+ | 4 | 7,5% |
| CD45RO | 0 | 0% |
| CD3+ | 43 | 82,5% |
| CD5+ | 2 | 4% |
| CD23+ | 1 | 2% |
| CD20 | 0 | 0% |

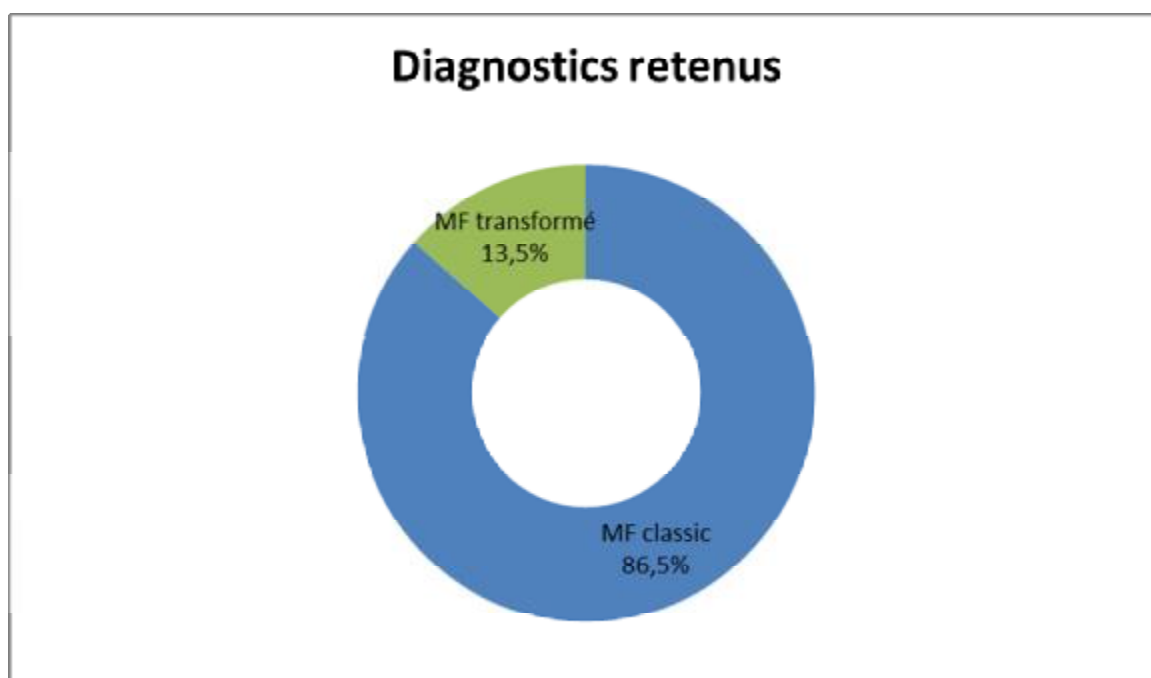
Avec prédominance du phénotype CD3+ CD4+ CD8- CD30- qui présente un pourcentage de 55,7% des biopsies réalisées.



F-DIAGNOSTIC FINAL RETENU :

Les critères pris en compte pour retenir un diagnostic final était des critères cliniques, paracliniques, histologiques et sur les données de l'immunohistochimie.

Les diagnostics finaux sont réparties en deux groupes. Le mycosis fongoïde classic avec 45 cas et représentent 86,5% du totale des cas étudiés. Le mycosis fongoïde transformé avec 07 cas et représentent 13,5% de total des cas.



G-Corrélation du diagnostic final retenu avec le diagnostic clinique, histologique et immunohistochimique :

Répartition des malades en fonction de l'âge, du sexe et leurs diagnostics finaux :

| | MF Classic | MF Transformé |
|-------------|------------|---------------|
| Age | | |
| <40ans | 10=>22% | 1=>14% |
| >ou=40ans | 35=>78% | 6=>86% |
| Sexe | | |
| homme | 22=>49% | 4=>57% |
| femme | 23=>51% | 3=>43% |

Répartition des malades en fonction de leurs signes cliniques et leurs diagnostics finaux :

| | MF Classic | MF Transformé |
|----------------------------|------------|---------------|
| Signes cliniques | | |
| Prurit | 38=>84% | 5=>71% |
| Plaques érythemasquameuses | 28=>62% | 0% |
| ADP | 19=>42% | 4=>57% |
| Erythrodermie | 12=>26% | 3=>42% |
| Tumeur | 4=>9% | 2=>29% |

Répartition des malades en fonction de la localisation cutanée et leurs diagnostics finaux :

| | MF Classic | MF Transformé |
|----------------------------|------------|---------------|
| Localisation cutané | | |
| Visage | 6=>13% | 0% |
| Cou | 1=>2% | 1=>14% |
| Tronc | 20=>44% | 2=>28% |
| MS | 16=>13% | 1=>14% |
| MI | 13=>29% | 2=>28% |
| Disséminé | 3=>6% | 2=>28% |

Répartition des malades en fonction de l'âge, du sexe et leurs diagnostics finaux :

| | MF Classic | MF Transformé |
|------------------------------|------------|---------------|
| Manifestations extracutanées | 14=>31% | 2=>28% |
| Muqueuses | 2=>4% | 0% |
| Ongles | 9=>20% | 2=>28% |
| Viscerale | 3=>6% | 0% |

Répartition des malades en fonction des résultats histologique et leurs diagnostics finaux :

| | MF Classic | MF Transformé |
|---|------------|---------------|
| Résultats histologiques | | |
| Petites cellules | 17=>73% | 2=>28% |
| Moyennes cellules | 17=>37% | 0% |
| Grandes cellules | 16=>35% | 3=>42% |
| Epidermotropisme | 39=>86% | 3=>42% |
| Thèque intraépidermique | 6=>13% | 0% |
| Halo clair | 28=>62% | 2=>28% |
| Microabcès | 0% | 0% |
| Nyx cérébriforme | 13=>29% | 0% |
| Prolifération lymphoïde du derme | | |
| Derme superficiel | 11=>24% | 1=>14% |
| Bande sous épidermique | 19=>42% | 1=>14% |
| Nappes diffuses | 8=>17% | 2=>28% |
| Nodulaire | 8=>17% | 0% |
| Périfolliculaire | 2=>4% | 0% |

Répartition des malades en fonction des résultats immunohistochimiques et leurs diagnostics finaux :

| | MF Classic | MF Transformé |
|---------------------------------------|------------|---------------|
| Résultats immunohistochimiques | | |
| CD3+ | 38=>84% | 5=>71% |
| CD4+ | 40=>89% | 6=>86% |
| CD8+ | 11=>24% | 0% |
| CD30+ | 0% | 4=>57% |
| CD3+CD4+CD8-CD30- | 26=>58% | 3=>43% |

En analyse univariée, aucune corrélation significative n'est retrouvée entre les diagnostics retenus avec l'âge et le sexe d'une part et la présentation clinique d'autre part ($P > 0,05$).

Cependant, parmi les patients dont le diagnostic retenu était un MF transformé, 42% significativement présente histologiquement des grandes cellules ($P=0,02$).

Dans les résultats immunohistologiques 58% des MF classic et 43% des MF transformé présente non significativement un phénotype CD3+CD4+CD8-CD30- dont P était supérieur à 0,05.

V - DISCUSSION

Le mycosis fongoïde et ses variantes représentent près de 50% de tous les lymphomes cutanés et environ 65% des lymphomes T cutanés [12]. Ils affectent deux fois plus fréquemment l'homme que la femme. Ils peuvent s'observer à tout âge de la vie, mais leur incidence augmente significativement après l'âge de 40 ans, et la maladie se déclare dans la plupart des cas après 60 ans. Les facteurs de risques épidémiologiques ne sont pas connus [13,14].

Toutes les études menées sur le mycosis fongoïde sont en accord pour souligner la prédominance masculine, par contre dans notre série le sexe-ratio était à 1 sans prédominance d'un sexe par rapport à l'autre. Concernant l'âge, l'âge moyen de nos patients lors du diagnostic du MF est de 54 ans avec des extrêmes d'âge entre 16 et 90 ans.

Le mycosis fongoïde se caractérise par une évolution chronique, longtemps purement cutanée, initialement sous forme d'un simple érythème, puis de plaques érythémateuses, plus ou moins squameuses, à contours géographiques souvent encochés, siégeant préférentiellement dans les zones non photoexposées (plis axillaires, zone du « caleçon », faces internes des membres).

Le prurit est très fréquent et souvent précoce. Le caractère fixe des lésions, leurs contours bien limités, leur récurrence fréquente après traitement par dermocorticoïdes sont des arguments cliniques évocateurs du diagnostic. Initialement, le diagnostic peut être difficile à affirmer avec des lésions d'évolution fluctuante, d'aspect eczématiforme ou psoriasiforme, le plus souvent prurigineuses. Plusieurs biopsies peuvent être nécessaires pour affirmer le diagnostic [16]. Il existe par ailleurs de multiples formes cliniques atypiques, le diagnostic étant souvent dans ce cas une découverte histologique : lésions dysidrosiformes, plaques hypopigmentées, ichtyose acquise, kératodermie et pustulose palmoplantaires, éruptions vésiculeuses, bulleuses, plaques hyperpigmentées [54].

Après plusieurs années, les lésions de mycosis fongoïde peuvent devenir plus infiltrées, surtout en bordure, ou même confluentes, conduisant parfois à l'érythrodermie. Des tumeurs peuvent apparaître soit sur des plaques, soit en peau apparemment saine. Ces tumeurs ont tendance à l'ulcération. Ce stade tumoral correspond souvent (mais pas toujours) à une transformation histologique avec la présence de plus de 25% de grandes cellules au sein de l'infiltrat (mycosis fongoïde transformé), ce qui constitue un tournant évolutif de la maladie, assombrissant le pronostic, l'atteinte ganglionnaire ou viscérale étant plus fréquente dans les mycosis fongoïdes transformés [15,55].

Dans notre série 54% des patients présente des plaques érythematsquameuses au diagnostic du mycosis fongoïde, 82,7% présentaient un prurit et 11,5% des patients présente une tumeur dont 29% des MF transformés se manifestent cliniquement par ce symptôme. Cependant les autres signes cliniques se manifestent dans notre série avec des pourcentages variés étant inférieurs à 50%.

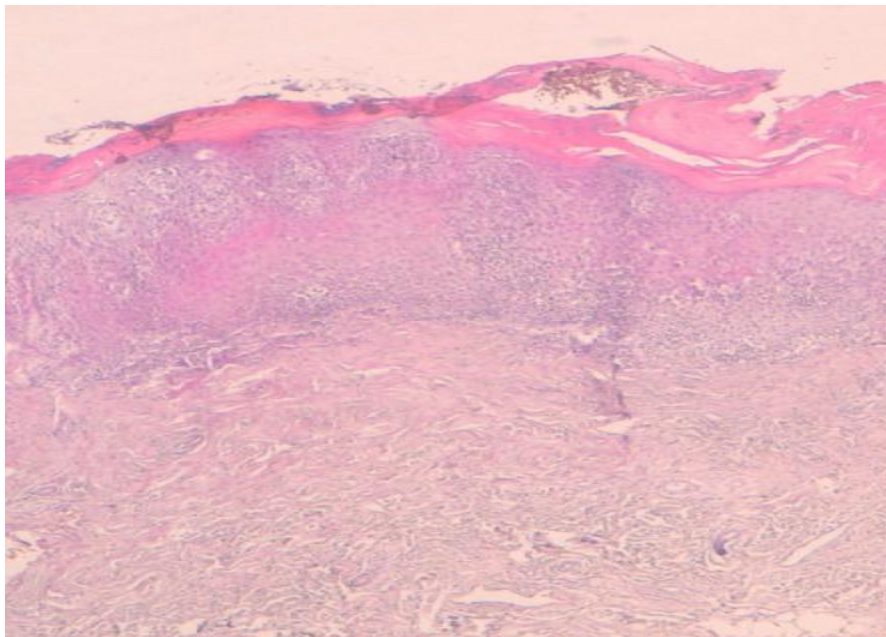
L'expression clinique de l'atteinte extra cutané est très polymorphe dont 31% de nos patients ont eu une atteinte extra-cutané au cours de l'évolution de leur maladie avec prédominance de l'atteinte des ongles par un pourcentage de 21%.

L'analyse histopathologique montre un infiltrat lymphocytaire dans le derme superficiel en bande sous-épidermique. Cet infiltrat est constitué de lymphocytes atypiques au noyau circonvoûté et hyperchromatique qui se disposent également le long de la basale épidermique « en file indienne » et tendent à migrer vers l'épiderme (épidermotropisme) de façon isolée ou parfois sous forme de thèques.

Ces signes peuvent cependant manquer aux stades initiaux, soulignant l'importance d'une confrontation anatomoclinique voire de la répétition des biopsies pour faire le diagnostic.

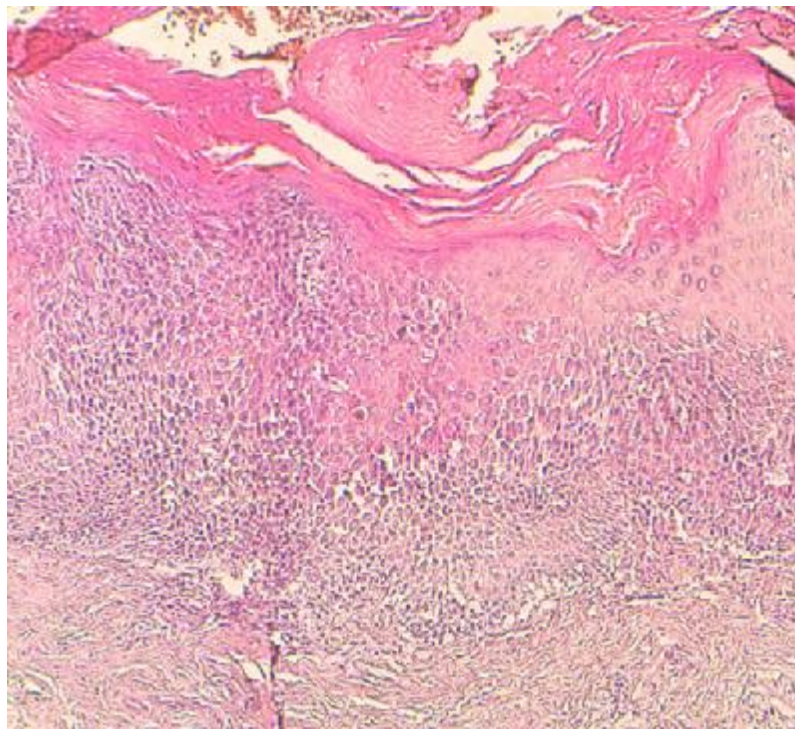
En immunohistochimie, les cellules atypiques sont classiquement de phénotype CD3+, CD4+, CD8-, CD30- [56] .

Notre analyse histopathologique a confirmé ce que décrit la littérature, savoir que les lésions histologique les plus fréquemment rencontrées : un infiltrat dermique fait de cellules lymphoïdes atypiques de taille petite à moyenne regroupées en bande sous épidermique caractérisées par un épidermotropisme avec prédominance des grandes cellules dans la forme transformé par rapport à la forme classic.

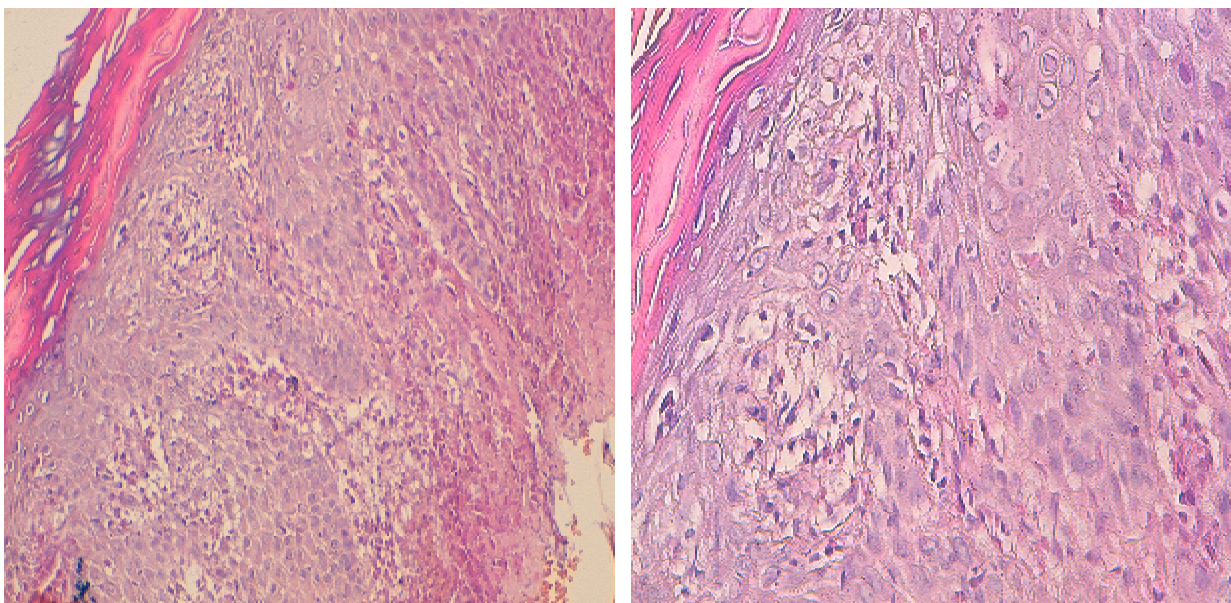


Tissu cutané revêtu par un épithélium malpighien, surmonté par une hyperkératose parakératosique. Le derme papillaire est le siège d'un infiltrat lymphocytaire dense

(HES x 5)

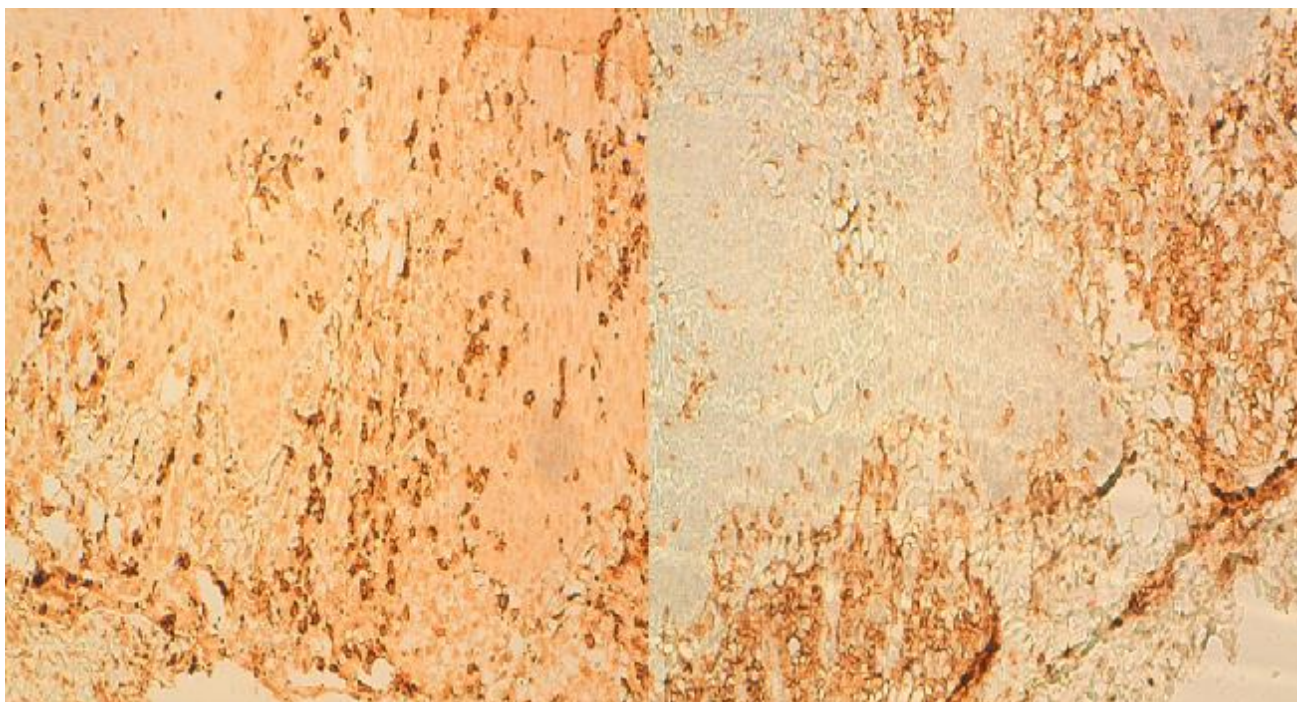


L'épithélium malpighien légèrement acanthosique, siège d'un épidermotropisme
(HES x 10)



L'épithélium malpighien légèrement acanthosique, siège d'un
épidermotropisme fait de lymphocytes isolés qui présentent des atypies discrètes.
Ils sont dotés d'un noyau plus large, anguleux et parfois entouré d'un halo clair (HES
x20, x 40)

Nos résultats immunohistochimiques, montre une prédominance dans les deux formes du MF de l'Ag CD4 qui est retrouvé chez 88,5% des patients, CD3 chez 82,5% des patients et le phénotype CD3+CD4+CD8-CD30- figure dans 55,7% des biopsies, par contre les deux formes se différencient par la prédominance de l'Ag CD8 dans la forme classic et son absence dans l'autre forme et prédominance du CD30 dans la forme transformé qui est absent dans l'autre forme.



Étude immunohistochimie: les cellules lymphocytaires sont de phénotype CD4+. Le CD8 marque quelques rares lymphocytes réactionnels

VI-CONCLUSION

L'immunohistochimie est une technique de marquage qui consiste à révéler les motifs antigéniques, présents sur les lymphocytes T atypiques, par application d'anticorps (AC) spécifiques du motif antigénique à révéler ce qui permet d'effectuer une analyse immunophénotypique et aide au diagnostic du MF surtout à son stade de début.

Dans le mycosis fongoïde les antigènes fréquemment détectés par l'IHC sont le CD3, CD4, CD8 et CD30, et on note une prédominance du phénotype CD3+CD4+CD8-CD30-.

Notre travail a cherché à apprécier l'apport de l'IHC dans le diagnostic du mycosis fongoïde. Nos résultats ont été superposables à ceux de la littérature. Ils ont pu démontrer l'intérêt capital de l'IHC dans la démarche diagnostique mycosis fongoïde.

VII-RESUME

Résumé

Le mycosis fongoïde est le type le plus fréquent des lymphomes cutanés malins à lymphocytes T et représente deux pour cent de l'ensemble des lymphomes. Il s'agit d'une maladie mettant en jeu le pronostic vital dans ses stades avancés. Son diagnostic nécessite la combinaison d'examen clinique, anatomopathologique et immunohistochimique.

L'application de la technique de l'immunohistochimie aux biopsies cutanées, pour y rechercher des motifs antigéniques cellulaires ou tissulaires, a permis d'améliorer le diagnostic du mycosis fongoïde. Le principe de la technique consiste à révéler des motifs antigéniques, présents sur une biopsie cutanée, par application d'anticorps (AC) spécifiques du motif antigénique à révéler.

Cette technique permet d'une part de confirmer la nature T de l'infiltrat et d'autre part son caractère monoclonal. Mais présente également des limites en rapport avec le stade de la maladie et l'hétérogénéité de l'infiltrat.

Notre travail porte sur une étude rétrospective au laboratoire d'Anatomie Pathologie du CHU Hassan 2 de Fès. Et ce à partir des dossiers de patients suivis au service de dermatologie et ayant bénéficiés d'un examen immunohistochimique sur une période de cinq ans (2010-2014).

Summary

The fungoid mycosis is the most frequent type of clever lymphomes in lymphocytes T and represents two for one hundred all the lymphomes. It is about an illness putting vital forecast into play in its advanced stadiums. Its diagnosis requires the combination of clinical examination, anatomopathologique and immunohistochimique.

The application of the technology of the immunohistochimie in the cutaneous biopsies, to search motives there antigéniques cellular or tissulaires, allowed to improve the diagnosis of the mycosis fongoïde. The principle of technology consists in revealing motives antigéniques, present on a cutaneous biopsy, by application of antibodies specific (AC) of antigénique motive to be revealed.

This technology allows on one hand to confirm nature T of the infiltrat and in other part its monoclonal character. But present également of borders in touch with the stadium of the disease, and the hétérogeïinité of the infiltrat.

Our job concerns a retrospective study in the laboratory of Anatomy Pathology of the CHU HASSAN 2 Fes. And it from the files of patients followed in the service of dermatology and having benefited from an examination immunohistochimique over a period of five years (2010-2014).

مطبق

الظلال الغوانية هو النوع الأكثر شيوعاً من الأورام الفطرية الخبيثة للخلايا التائية وتمثل اثنين في المئة من جميع الأورام الفطرية. يمثل هذا المرض ديداً حياً إلا أن ناساً في أقاليم قديمة. تشخيصه يتطلب الجمع بين الفحص لسوي، التشخيص المرضي أو لم نلني
تطبيقات قديمة نلني في خزعات الجلد لبحث عن مستضدات الخلايا ولا نلني، سمح بتطوير تشخيص الظل
الغوانية. بدلة نلني هو لكشف عن مستضدات موجودة من خلاص بيق لأجسام مضادة على هذا المستضدات التمراد
كشفا على خزعات الجلد
هذلة نلني سميخ أكيد ببيعة خلايا نلني من جهة وطابعها خليلة من جهة أخرى وكلديها قوتت لقر حلة
ظرا المرض واختلاف نوع الخلايا
وكعدم نلني اسنة نلني في مخدر والتشريح المرضي لوكزلاستشفا نلني لجلسل نلني بفل. وهذا من
سجلات المرضي الخاضعين لتتبع في قسم الأورام الجلدية لذين خضوا أيضا لفطر لم نلني على نلني د ا د خسي و ات من
2010 إلى 2014.

VIII - BIBLIOGRAPHIE

- [1] Groupe éditorial CEDEF (2005) Comprendre la peau : histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol Venereol* 132 :855-48
- [2] Audurier J, Ledest B, Ren C. Le toucher. Du stimulus au cerveau : Sous la peau des récepteurs somatosensoriels. <http://toucher92.e-monsite.com>
- [3] de Sevin E, Andrieu-Guitrancourt J, Dehesdin D (1995) Anatomie de l'oreille externe. EMC (Elsevier Masson SAS), Oto-rhino-laryngologie, 20-010-A-10
- [4] Civatte J (1982) Histopathologie cutanée. Éditions Flammarion Médecine-Sciences
- [5] Lever WF (1969) Histologie de la peau. Éditions Masson et Cie
- [6] Joya Sahu, Marjan Sepassi, Mitchell Nagao, Youn H Kim. (2014) Recent clinical evidence for topical mechlorethamine in mycosis fungoides. *Clinical Investigation* 4, 745-761
- [7] M. Alcántara-Hernández, C. Torres-Zárate, G. Pérez-Montesinos, F. Jurado-Santacruz, M.A. Domínguez-Gómez, A. Peniche-Castellanos, E. Ferat-Osorio, N. Neri, M.J. Nambo, I. Alvarado-Cabrero, M. Moreno-Lafont, S. Huerta-Yepez, L.C. Bonifaz. (2014) Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 alpha impacts FoxP3 levels in mycosis fungoides-Cutaneous T-cell lymphoma: Clinical implications. *International Journal of Cancer* 134:10.1002/ijc.v134.9, 2136-2145
- [8] Hiraku Suga, Makoto Sugaya, Tomomitsu Miyagaki, Makiko Kawaguchi, Hideki Fujita, Yoshihide Asano, Yayoi Tada, Takafumi Kadono, Shinichi Sato. (2014) The Role of IL-32 in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Journal of Investigative Dermatology* 134, 1428-1435

- [9] Sarah I. Jawed, Patricia L. Myskowski, Steven Horwitz, Alison Moskowitz, Christiane Querfeld. (2014) Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *Journal of the American Academy of Dermatology* 70, 205.e1-205.e16
- [10] Pierre Schneider, Louis-François Plassa, Philippe Ratajczak, Christophe Leboeuf, Laurence Verneuil, Maxime Battistella, Armand Bensussan, Martine Bagot, Anne Janin. (2014) NKp46-Specific Expression on Skin-Resident CD4+ Lymphocytes in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Journal of Investigative Dermatology* 134, 574-578
- [11] Stephen Chu-Sung Hu, Chi-Ling Lin, Chien-Hui Hong, Hsin-Su Yu, Gwo-Shing Chen, Chih-Hung Lee. (2013) CCR7 expression correlates with subcutaneous involvement in mycosis fungoides skin lesions and promotes migration of mycosis fungoides cells (MyLa) through mTOR activation. *Journal of Dermatological Science*
- [12] Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
- [13] Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* 2007;143:854-9.
- [14] Bradford PT, Devesca SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113:5064-73.
- [15] Willemze, R., et al., WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005. 105(10): p. 3768-85.
- [16] Beylot-Barry, M., [Definition, classification, clinical and histological diagnosis of cutaneous T-cell lymphomas]. *Ann Dermatol Venereol*, 2005. 132 Spec No 2: p. 5S5-10.

- [17] Bachelez, H., [Cutaneous lymphomas]. *Rev Prat*, 2007. 57(5): p. 469-75.
- [18] Slater, D.N., The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: apractical marriage of two giants. *Br J Dermatol*, 2005. 153(5): p. 874-80.
- [19] Willemze, R., et al., EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: aproposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood*, 1997. 90(1): p. 354-71.
- [20] Harris, N.L., et al., The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Mod Pathol*, 2000. 13(2): p. 193-207.
- [21] De Francesco, M.A., et al., Polymorphism analysis of Epstein-Barr virus isolates of lymphoblastoid cell lines from patients with mycosis fungoides. *J Med Microbiol*, 2004. 53(Pt 5): p. 381-7.
- [22] Huang, K.P., et al., Second lymphomas and other malignant neoplasms in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: evidence from population-based and clinical cohorts. *Arch Dermatol*, 2007. 143(1): p. 45-50.
- [23] Bekkenk, M.W., et al., Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*, 2000. 95(12): p. 3653-61.
- [24] Setoyama, M., Y. Katahira, and T. Kanzaki, Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous manifestations: the smouldering type with skin manifestations has a poorer prognosis than previously thought. *J Dermatol*, 1999. 26(12): p. 785-90.

- [25] Delsol, G., [In Process Citation]. *Ann Pathol*, 2008. 28 Spec No 1(1): p. S20-4.
9. Criscione, V.D. and M.A. Weinstock, Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol*, 2007. 143(7): p. 854-9.
- [26] Riou-Gotta, M.O., et al., Primary cutaneous lymphomas: a population-based descriptive study of 71 consecutive cases diagnosed between 1980 and 2003. *Leuk Lymphoma*, 2008. 49(8): p. 1537-44.
- [27] Grob, J.J., [Epidemiology of mycosis fungoides]. *Ann Dermatol Venereol*, 2005. 132 Spec No 2: p. 5S11-2. 12. Saunes, M., T.I. Lund Nilsen, and T.B. Johannesen, Incidence of primary cutaneous Tcell lymphoma in Norway. *Br J Dermatol*, 2008.
- [28] Yasukawa, K., et al., The spectrum of cutaneous lymphomas in Japan: a study of 62 cases based on the World Health Organization Classification. *J Cutan Pathol*, 2006. 33(7): p. 487-91.
- [29] Fink-Puches, R., et al., Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood*, 2002. 99(3): p. 800-5.
- [30] El Shabrawi-Caelen, L., H. Kerl, and L. Cerroni, Lymphomatoid papulosis: reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B, and C. *Arch Dermatol*, 2004. 140(4): p. 441-7.
- [31] Willemze, R., et al., Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood*, 2008. 111(2): p. 838-45.
- [32] Chan, J.K., et al., Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood*, 1997. 89(12): p. 4501-13.

- [33] Mraz-Gernhard, S., et al., Natural killer/natural killer-like T-cell lymphoma, CD56+, presenting in the skin: an increasingly recognized entity with an aggressive course. *J Clin Oncol*, 2001. 19(8): p. 2179-88.
- [34] Berti, E., et al., Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol*, 1999. 155(2): p. 483-92.
- [35] Arnulf, B., et al., Nonhepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma: a subset of cytotoxic lymphomas with mucosal or skin localization. *Blood*, 1998. 91(5): p. 1723-31.
- [36] Clarijs, M., et al., Granulomatous slack skin: treatment with extensive surgery and review of the literature. *Dermatology*, 2003. 206(4): p. 393-7.
- [37] Wieselthier, J.S. and H.K. Koh, Sezary syndrome: diagnosis, prognosis, and critical review of treatment options. *J Am Acad Dermatol*, 1990. 22(3): p. 381-401.
- [38] Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society of Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713-22.
- [39] Guitart, J., et al., Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol*, 2001. 28(4):p. 174-83.
- [40] Smoller, B.R., et al., Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003. 17(6): p. 1277-311.
- [41] Diamandidou, E., et al., Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood*, 1998. 92(4): p.1150-9.

- [42] Arulogun, S.O., et al., Long term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T cell lymphoma and large cell transformation. *Blood*, 2008.
- [43] Olsen, E., et al., Revisions to the staging and classification of 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*, 2007. 110(6): p. 1713-22.
- [44] Vermeer, M.H., et al., Expression of cytotoxic proteins by neoplastic T cells in mycosis fungoides increases with progression from plaque stage to tumor stage disease. *Am J Pathol*, 1999. 154(4): p. 1203-10.
- [45] van Doorn, R., E. Scheffer, and R. Willemze, Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol*, 2002. 138(2): p. 191-8.
- [46] Vonderheid, E.C., et al., Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol*, 2002. 46(1): p. 95-106.
- [47] Weinberg, J.M., et al., The clonal nature of circulating Sezary cells. *Blood*, 1995. 86(11): p. 4257-62.
- [48] Sentis, H.J., R. Willemze, and E. Scheffer, Histopathologic studies in Sezary syndrome and erythrodermic mycosis fungoides: a comparison with benign forms of erythroderma. *J Am Acad Dermatol*, 1986. 15(6): p. 1217-26.
- [49] Ortonne, N., et al., Significance of circulating T-cell clones in Sezary syndrome. *Blood*, 2006. 107(10): p. 4030-8.

- [50] Berti, E., et al., Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol*, 1999. 155(2): p. 483-92.
- [51] Kanitakis J, Vassieva S, Woodley D. Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman, 1998
- [52] Haghghi, B., et al., Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Mod Pathol*, 2000. 13(5): p. 502-10.
- [53] J. WECHSLER, Histopathologie cutanée, Mycosis fongoïde, *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:849-52
- [54] D'Incan M, Souteyrand P. Mycosis fongoïde et formes apparentées. In: Saurat JH, Lachapelle JM, Lipsker D, Thomas L, editors. *Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles*. Paris: Masson; 2009. p. 515-9.
- [55] Vergier B, De Muret A, Beylot-Barry M, Vaillant L, Chene G, Carlotti A, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. *Blood* 2000;95:2212-8.
- [56] C. Ram-Wolff, EMC - Dermatologie, LymphomesT cutanés type mycosis fongoïde/syndrome de Sézary (incluant parapsoriasis) 98-680-B-10.