



SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	8
GENERALITES SUR LES LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS	10
I. Historique	11
II. Pathogénie.....	11
III. Classifications.....	18
IV. Diagnostic positif	21
1. Clinique	21
2. Paraclinique	28
V. Stadification	43
VI.Traitement	50
1.Les moyens thérapeutiques	50
2.Les indications	65
MATERIELS ET METHODES	79
I.Matériels d'étude	80
II.Méthode d'étude	80
III.Analyse des données	81
RESULTATS	82
I.Caractéristiquesépidémiologiques	83
1.Prévalence	83
2.L'incidence annuelle	84
3.Répartition selon l'âge	85
4.Répartition selon le sexe.....	86
5.Répartition selon la profession.....	88
II.Données anatomocliniques	89
1.Délai de consultation	89

2.Antécédents	90
3.Les signes fonctionnels.....	90
4.Etat général	90
5.Présentation clinique initiale	91
5.1.Présentation clinique initiale des lymphomes cutanés primitifs T.....	91
5.2.Présentation clinique initiale des lymphomes cutanés primitifs type B ..	103
III.Etude anatomopathologique.....	107
1.Les lymphomes cutanés primitifs de type T	108
2.Les lymphomes cutanés primitifs de type B	114
IV.L'étude génétique	115
V.Frottis sanguin	115
VI.Le bilan d'extension	115
1.Echographie des aires ganglionnaires	115
2.TDM thoraco–abdomino–pelvienne	115
3.La biopsie ganglionnaire	116
4.La biopsie ostéomédullaire	116
5.Bilan biologique	117
6.Autres	118
VII.Stadification	119
1.Lymphomes cutanés primitifs type MF/SS	119
2.Lymphomes cutanés primitifs non MF/SS	119
VIII.Traitement et évolution	120
1.Les lymphomes cutanés primitifs de type T	120
2.Les lymphomes cutanés primitifs de type B	129
IX.Les causes du décès	131

1.Les lymphomes cutanés primitifs T	131
2.Les lymphomes cutanés primitifs B	133
DISCUSSION	134
I.Caractéristiques épidémiologiques	135
1.Prévalence et incidence	135
2.L'âge moyen :	140
3.Le sexe ratio.....	142
4.Les facteurs de risques et antécédents	143
II.Etude clinique	145
1.Délai diagnostique	145
2.Le prurit	146
3.L'état général	147
4.La présentation clinique initiale des lymphomes cutanés	147
4.1.Les lymphomes cutanés primitifs T	147
4.2.Les lymphomes cutanés primitifs B	153
4.3.L'atteinte ganglionnaire	155
III.Bilan paraclinique initial	156
1.Etude anatomopathologique	156
1.1.La biopsie cutanée avec immunohistochimie	156
1.2.La biopsie ganglionnaire	156
1.3.La biopsie ostéomédullaire	157
2.Bilan biologique sanguin	157
2.1.Le frottis sanguin	157
2.2.Le dosage du LDH	158
3.Le bilan radiologique	159

3.1.L'échographie des aires ganglionnaires	159
3.2.La TDM thoraco–abdomino–pelvienne	160
IV.Stadification	161
V.Traitement et évolution	163
1.Les lymphomes cutanés primitifs T	164
2.Lymphomes cutanés primitifs B	166
VI.Limites et perspectives	168
CONCLUSION	169
RESUMES.....	171
ANNEXES	176
REFERENCES.....	183

ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique.

ADP : adénopathie.

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase.

ATLL : Lymphome/Leucémie à cellules T de l'adulte.

BOM : Biopsie Ostéo-Médullaire.

CD : Cluster of Differentiation.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

CMV : Cytomégalo Virus.

CTCL : Primary Cutaneous T lymphoma.

EBV : Epstein bar virus

EMA : L'antigène épithélial membranaire.

EHU : Etablissement hospitalier universitaire.

HES : Hématoxyline Eosine Safran.

HTLV : Human T leukemia Virus.

IHDAC : Inhibiteur des Histone Désacétylase.

IL : interleukine.

ISCL : International Society of Cutaneous Lymphoma.

LAGC : lymphome anaplasique à grandes cellules.

LBCCF : lymphome B cutané centrofolliculaire.

LBCZM : lymphome B cutané de la zone marginale.

LCP : lymphome cutané primitif.

LDH : Lactate déshydrogénase.

LIV : lymphome intravasculaire.

LTSCP : Lymphome T sous-cutané type panniculite.

MALT : Mucosa Associated Lymphoid Tissu.

MF : Mycosis fongoïde.

MGG : May Grunwald Giemsa.

MTX : Méthotrexate.

NFS : Numération Formule Sanguine.

NK : natural killer.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

PET-scan :Positron Emission Tomography.

PLy : Papulose lymphomatoïde.

REAL : The Revised American European Lymphoma classification.

SHP : Syndrome d'hémophagocytose.

SS : Syndrome de Sézary.

TCR : T cell Receptor.

TDM TAP : Tomodensitométrie Thoraco Abdomino Pelvienne.

TH : Lymphocyte T Helper.

TNM : Tumor Nodes Metastasis.

TSEP : Total Skin Electron Beam Therapy.

WHO/EORTC : World Health Organization /European Organization for Research and Treatment of Cancer.

INTRODUCTION

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. [1]

Les lymphomes cutanés les plus fréquents sont de faible grade de malignité (mycosis fongoïde, lymphoproliférations T CD 30+), mais il existe un certain nombre d'entités d'incidence plus faible mais de très mauvais pronostic (les lymphomes NK\T, le lymphome T épidermotrope CD8+ agressif).[2]

La classification WHO/EORTC et la classification de l'OMS (4e éd., 2008) représentent les premières classifications largement acceptées pour les lymphomes dans lesquelles le spectre complet des lymphomes cutanés primitifs est inclus.

L'intérêt de ces classifications est de regrouper ensemble les entités présentant les mêmes caractéristiques anatomocliniques importantes pour le diagnostic, le pronostic et la prise en charge thérapeutique [3-4]

Les objectifs de notre travail sont :

Objectif principal :

- Etudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives des lymphomes cutanés primitifs diagnostiqués au service de dermatologie au CHU Hassan II de FES.

Objectif secondaire :

- Evaluer nos prises en charge diagnostiques et thérapeutiques par rapport aux recommandations actuelles.

GENERALITES SUR LES LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS

I. Historique :

En 1835, Alibert a utilisé le terme « Mycosis fongoïde » pour décrire la présentation clinique de tumeurs de type champignon caractéristiques de cette entité. [5–6]

En 1974, Pederson a utilisé le terme de « lymphomes cutanés de cellules T » (CTCLs) pour le MF et son variant leucémique, le syndrome de Sézary (SS), qui sont les principaux types de CTCLs [7].

Ce n'est qu'au début des années 90 que le terme de LCBP (lymphome cutané B primitif) a été introduit pour identifier un groupe hétérogène de désordres lymphoprolifératifs avec des caractères cliniques distinctifs et caractérisés par une prolifération, clonale des lymphocytes B, primitivement cutanée [8].

II. Pathogénie

La pathogenèse sous-jacente des lymphomes cutanés est mal comprise. Plusieurs facteurs y sont incriminés [9].

La connaissance de cette pathogénie a plusieurs implications diagnostiques (histologie, immunohistochimie, PCR, cytométrie de flux) et thérapeutiques.

1. Facteurs génétiques

Bien que la dérégulation de certains gènes et voies de signalisation ait été signalée dans les LCP de type T, leur rôle exact dans la pathogenèse de ces troubles est inconnu. La plupart de ces aberrations sont observées dans le chromosome 10 [10].

Des études récentes démontrent l'expression ectopique du gène du cancer testiculaire dans les LCP de type T. Il semble que ce gène fonctionne par inhibition de l'apoptose, induisant ainsi une résistance à diverses formes de modalités

thérapeutiques et contribuant à l'oncogenèse en ciblant des gènes suppresseurs de tumeurs tels que le p53 et le p21 [11].

Le défaut d'expression ou la fonction déficitaire des régulateurs négatifs, y compris le SOCS3 et les protéines tyrosine phosphatases, ont été impliqués dans la dérégulation de la voie Jak-3 / STAT et la prolifération indépendante d'interleukine de cellules T malignes [12,13].

La voie Jak-3/STAT joue un rôle important dans la lutte contre les LCP de type T en favorisant la production d'interleukines IL-5, IL-10, IL-17A et IL-17F ; la régulation de facteurs angiogéniques ; et en interférant avec la résistance aux inhibiteurs de l'histone désacétylase qui sont d'un grand intérêt dans le traitement des lymphomes cutanés primitifs [12,13]. (Figure 1)

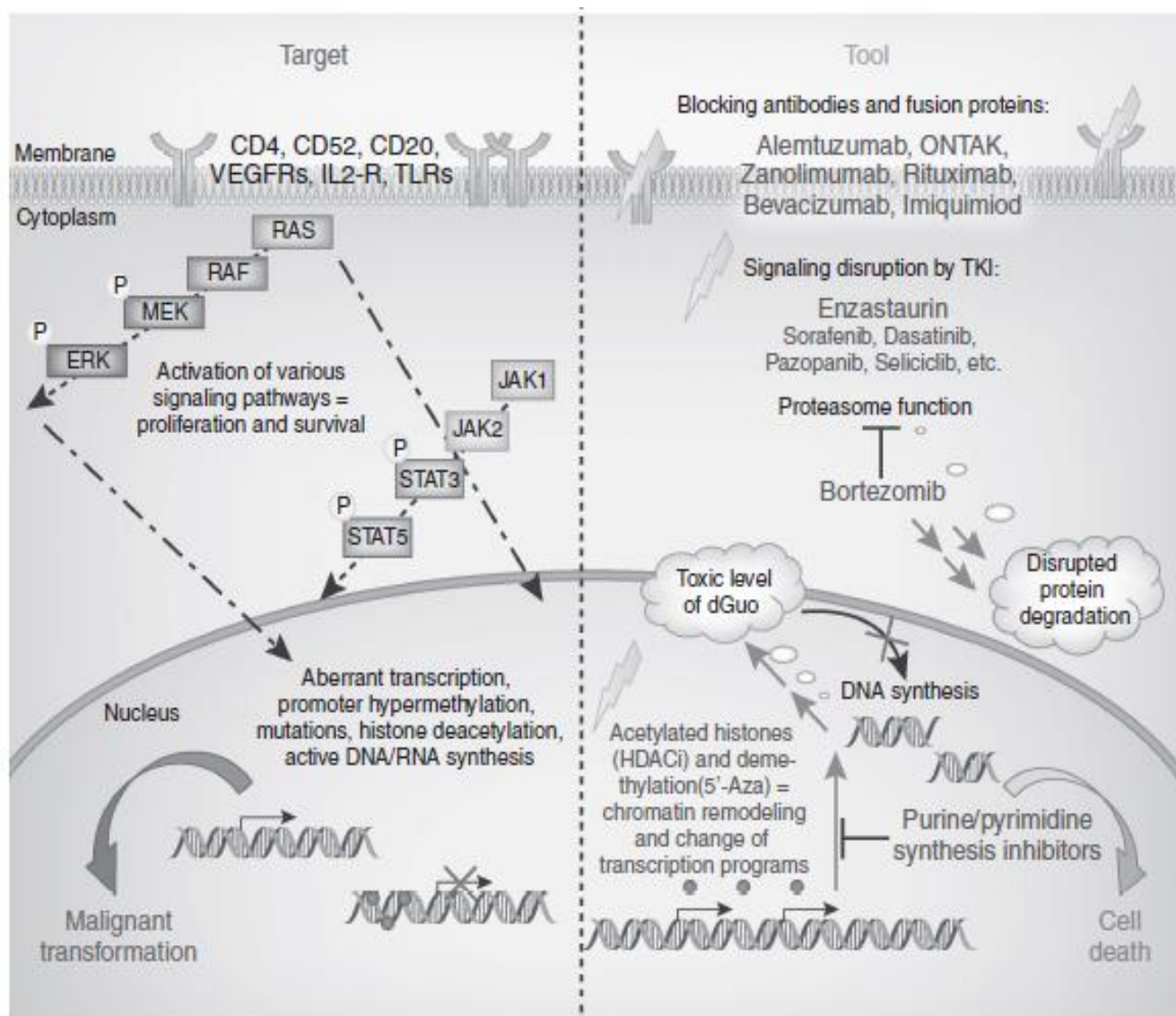


Figure 1 : Facteurs génétiques impliqués dans la pathogénie des lymphomes cutanés et leurs implications thérapeutiques

Journal of Investigative Dermatology (2012) 132, 517-525

Une étude dans laquelle 31 patients avec des lymphomes cutanés primitifs de type B (19 avec lymphome B centrofolliculaire et 12 avec lymphome B diffus à grandes cellules type jambe) ont été évalués par la technique CGH, a révélé que la plupart des cas de lymphomes B centrofolliculaires ont des amplifications d'ADN récurrentes à la région 2p16.1, avec l'amplification du gène c-REL (63% des cas) et des délétions dans la région 14q32.33 (68% des cas) [14,15].

2. Facteurs infectieux

Le rôle des rétrovirus tels que le HTLV-1 et HTLV-2, le VIH, les membres de la famille de l'herpès virus comme l'EBV et le CMV a été suggéré dans la pathogenèse de ces lymphomes [16-18-19].

Il convient également de noter l'association possible entre l'infection par le virus de l'hépatite C et le lymphome B diffus à grandes cellules [17].

Les lymphomes cutanés B de la zone marginale ont été associés à l'infection par *Borrelia Burgdorfri*, mais cette association reste controversée [20].

Une étude anglaise a trouvé un taux élevé de colonisation par le *Staphylocoque Aureus* chez les patients atteints de MF érythrodermique ou de syndrome de Sézary, avec une amélioration clinique de l'érythème après traitement antibiotique [21].

3. Les facteurs immunologiques

Des voies complexes multiples participent dans l'évolution des lymphomes cutanés à cellules T. Ces voies impliquent l'interaction entre les cellules T néoplasiques et les cellules du système immunitaire en particulier les cellules dendritiques et les cellules T non malignes [22].

Dans le MF, les cellules malignes migrent vers la peau en utilisant le ligand E-sélectine sur les cellules endothéliales par l'expression d'un marqueur pour le

« homing cutané » : l'antigène associé aux lymphocytes cutanés (CLA).

La capacité du CLA à servir de médiateur pour le guidage des leucocytes vers la peau dépend des interactions spécifiques des récepteurs aux chimiokines avec leurs ligands. Une de ces interactions se produit par le récepteur de chimiokine CCR4.

La surexpression de ce récepteur a été rapportée dans les cas de LCP de type T avec atteinte du sang périphérique [23].

L'IL-21 joue un rôle de puissant agent anti tumoral. Son expression est diminuée au stade tumoral de MF. D'autre part, dans la peau lésionnelle des LCP de type T, on a signalé une augmentation de l'expression d'IL-9 [24].

Dans les LCP de type T, les lymphocytes T malins présentent une activation de la voie des récepteurs T (TCR), ce qui conduit à la production de cytokines T auxiliaires T (Th2) dépendantes du TCR telles que l'IL-4 et IL-13 et donc une résistance aux mécanismes naturels qui empêchent une prolifération cellulaire incontrôlée [25].

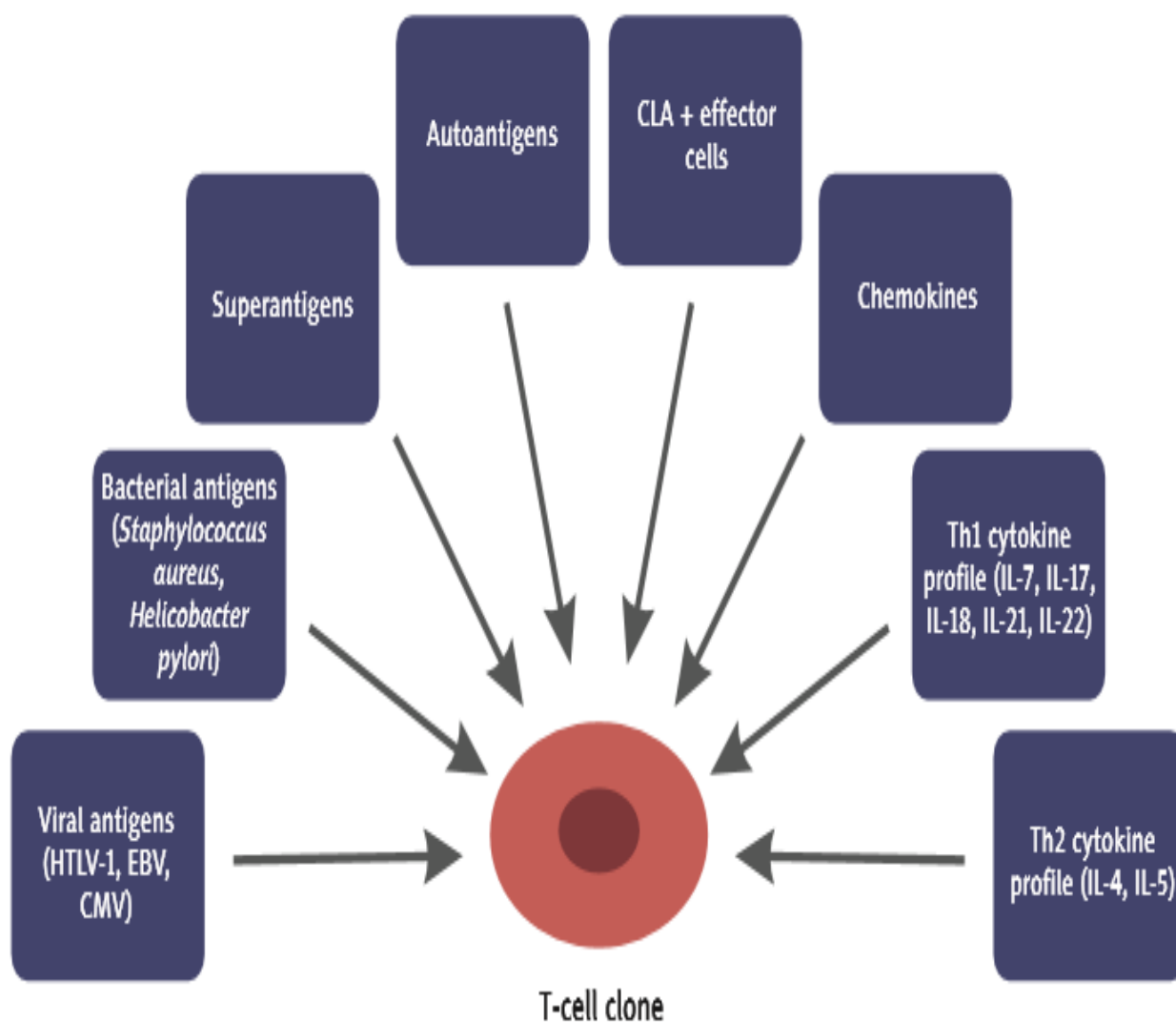


Figure 2 : Physiopathologie des lymphomes T cutanés

Postep Derm Alergol 2015 ; XXXII (5) : 368–383

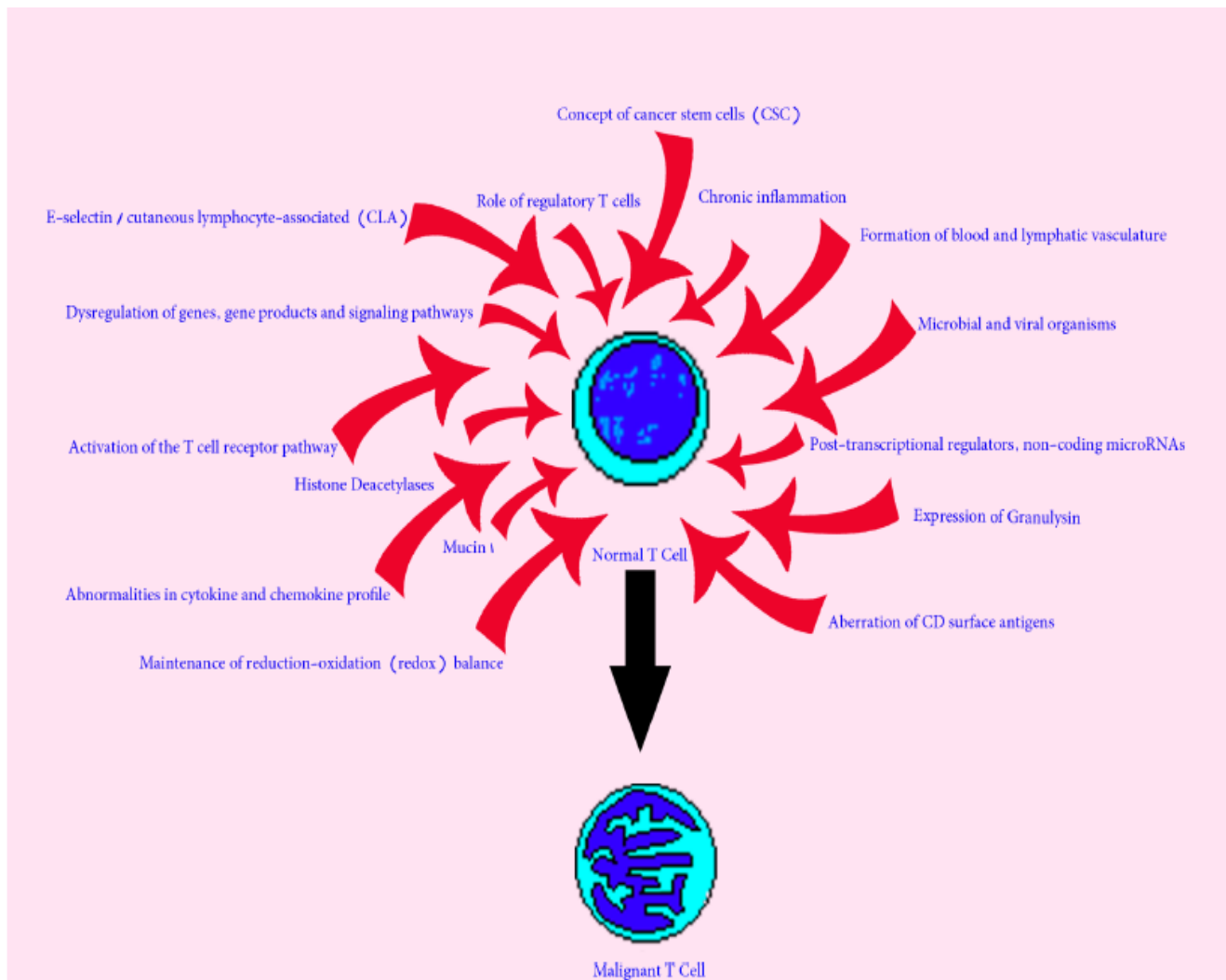


Figure 3 : Etiopathogenesis of cutaneous T cell lymphoma

F1000Research 2016, 5(F1000 Faculty Rev)

4. Les facteurs environnementaux

Une étude américaine suggère que l'hydrochlorothiazide est supposé agir comme une étincelle antigénique, conduisant au MF précoce [26–27].

Des lymphomes cutanés à cellules B ont également été décrits chez des patients traités au méthotrexate [28].

Une étude américaine portant sur 324 cas de patients atteints de MF et SS a montré une association significative observée chez les personnes qui avaient fumé des cigarettes pendant 40 ans ou plus [29].

L'évaluation des facteurs de risque professionnels a montré que les travailleurs agricoles et les horticulteurs, les peintres, les menuisiers et les charpentiers connaissent un risque accru de MF / SS en s'exposant à des solvants tels le benzène et le trichloréthylène [29–30].

III. Classifications

Au cours des dernières années, les connaissances en matière de lymphomes cutanés ont beaucoup évolué. Ces lymphomes étaient auparavant classés en utilisant les classifications établies pour les lymphomes ganglionnaires comme la classification de KIEL [31].

Par la suite, il est apparu indispensable de distinguer les lymphomes primitivement cutanés, c'est-à-dire sans localisation extracutanée au moment du diagnostic, des localisations cutanées secondaires de lymphomes d'autre origine. [32]

La plus récente évolution de la classification des lymphomes T réside dans la classification OMS 2008 des tumeurs hématopoïétiques, qui réunit toutes les hémopathies sans distinction d'organes, mais reconnaît l'existence de lymphomes de localisation cutanée primitive. On y distingue des entités bien définies dont le diagnostic est établi sur la confrontation de données cliniques, anatomo-

pathologiques et phénotypiques, et dont le pronostic est connu. Pour certaines entités d'individualisation plus récente, le pronostic, n'a pas encore pu être clairement établi. Ces entités sont qualifiées de « provisoires ».

ACTUALISATION DE 2016

On note l'apparition de deux nouvelles entités d'évolutions indolente, d'une part le lymphome T CD8+ cutané primitif acral et d'autre l'ulcère cutané-muqueux EBV+. Le terme de « Lymphoprolifération T cutanée primitive CD4+ à petites et moyennes cellules » a remplacé celui de « Lymphome T cutané primitif CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules », mais il reste une entité provisoire.

Enfin on note que le lymphome B à grandes cellules de type membre inférieur devient une entité, extrait des formes NOS (Non Other Specified) de lymphomes B à grandes cellules où il était intégré en 2008.

Pour certaines entités, d'individualisation plus récente, le pronostic n'a pas encore pu être clairement établi. Ces entités sont nommées « provisoires ».

Un grand nombre de lymphomes que l'on rencontre dans la pratique clinique ne peuvent être classés de façon satisfaisante dans l'une ou l'autre des entités individualisées. Ces lymphomes sont qualifiés de lymphomes non spécifiés, (NOS « non other specified »).

Classification OMS de 2008	Actualisation de 2016
Lymphomes à cellules T et NK matures	
- Mycosis fongoïde (MF) et variantes - MF pilotrope - MF pagétoïde - MF chalazodermique - Lymphoproliférations T cutanées CD30+ : - Papulose lymphomatoïde - Lymphome T anaplasique cutané primitif - Lymphome T sous-cutané à type de panniculite (<i>TCR alpha-beta</i>) - Syndrome de Sézary - Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV-1) - Lymphome T gamma-delta cutané primitif - * <i>Lymphome T cutané primitif CD8+ épi dermatrope cytotoxique agressif</i> - * <i>Lymphome T cutané primitif CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules</i> - Lymphome NK/T extraganglionnaire de type nasal - Lymphome T de type hydroa-vacciniforme	- Mycosis fongoïde (MF) et variantes - MF pilotrope - MF pagétoïde - MF chalazodermique - Lymphoproliférations T cutanées CD30+ : - Papulose lymphomatoïde - Lymphome T anaplasique cutané primitif - Lymphome T sous-cutané à type de panniculite - Syndrome de Sézary - Leucémie lymphome T de l'adulte (HTLV-1) - Lymphome T gamma-delta cutané primitif - <i>Lymphome T cutané primitif CD8+ épidermotrope cytotoxique agressif</i> - <i>Lymphoprolifération T cutanée primitive CD4+ à petites et moyennes cellules</i> - Lymphome NK/T extraganglionnaire de type nasal - Lymphoproliférations T de type hydroa-vacciniforme - Lymphome T cutané primitif CD8+ acral
Lymphomes à cellules B matures	Lymphomes à cellules B matures
- Lymphome B centro-folliculaire cutané primitif - Lymphome B de la zone marginale de type MALT extra-ganglionnaire cutané - Lymphome B diffus à grandes cellules NOS : <i>Lymphome B diffus à grandes cellules cutané primitif de type jambes</i> - Granulomatose lymphomatoïde - Lymphome B intravasculaire	- Lymphome B centro-folliculaire cutané primitif - Lymphome B de la zone marginale de type MALT extra-ganglionnaire cutané - Lymphome B diffus à grandes cellules cutané primitif de type jambes - Granulomatose lymphomatoïde - Lymphome B intravasculaire - Ulcère cutané-muqueux EBV+
Syndromes lymphoprolifératifs associés à l'immunodépression	Syndromes lymphoprolifératifs associés à l'immunodépression
- Syndrome lymphoprolifératif associé à une maladie dyimmunitaire - Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation	- Syndrome lymphoprolifératif associé à une maladie dyimmunitaire - Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation

Les entités jugées provisoires apparaissent en italique. Les changements intervenus lors de l'actualisation en 2016 apparaissent en gras.

Principaux lymphomes et hémopathies de présentation habituellement ou fréquemment cutanée primitive, extraits de la classification OMS 2008 actualisée en 2016 [33–34]

IV. Diagnostic positif :

1. Clinique : [2]

1.1. Les lymphomes cutanés primitifs T :

a. Le mycosis fongoïde :

Le mycosis fongoïde classique suit une progression très lente s'étendant sur des années voire des décennies. Il évolue en trois stades décrits par ALIBERT et BAZIN en 1876 :

- ✓ Stade d'érythème pré-mycosique : Les lésions cutanées débutent sous forme de plaques érythémateuses et finement squameuses, non infiltrées, à disposition arciforme, bien limitées, géométriques. Elles sont localisées sur les zones non photo exposées au moins initialement : fesses, flancs, haut des cuisses, creux axillaires mais peuvent ensuite atteindre des zones photo exposées voire le visage. L'état général est conservé.
- ✓ Stade de plaques infiltrées : Ces lésions peuvent ensuite s'épaissir progressivement pour aboutir à des plaques cuivrées plus ou moins infiltrées, parfois érosives voire ulcérées. L'état général est toujours conservé.
- ✓ Stade tumoral : Des lésions tumorales souvent ulcérées apparaissent soit sur les plaques infiltrées présentes antérieurement, soit de novo. Les muqueuses en particulier buccale et génitale peuvent être touchées à ce stade sous forme de lésions nodulaires voire tumorales et ulcérées.

Chez un nombre très restreint de patients, une érythrodermie peut apparaître.

L'état général est altéré.

Dans de très rares cas, le MF est dit « invisible » c'est-à-dire qu'il ne se manifeste par aucune lésion visible mais par un prurit et ce sont alors les biopsies cutanées faites en peau apparemment saine qui permettent de faire le diagnostic.

Les signes fonctionnels sont variés : soit absents, soit dominés par un prurit parfois féroce ou par des sensations douloureuses notamment en cas d'érosions ou d'ulcérations.

La dermoscopie montre :

- Au stade de plaques des aires jaunes orangées ainsi que des vaisseaux linéaires avec ou sans les points rouges qui forment les vaisseaux « spermatozoïde like ».
- Sur les lésions de kératodermie : des squames de couleur ambre (jaune dorée) sur un fond blanc à rose, des fissures rougeâtres non spécifiques sont également visibles.
- Au stade de MF érythrodermique : une combinaison de vascularisation linéaire (incluant des vaisseaux spermatozoïdes like) et de vaisseaux en points sur un fond blanc à rose, des squames blanchâtres non spécifiques sont également visibles.

b. Le syndrome de Sézary :

Le syndrome de Sézary a été décrit en 1983 par Albert Sézary et associait une érythrodermie, des adénopathies superficielles et la présence dans le sang de cellules mononuclées « monstrueuses » appelées cellules de Sézary.

En 2002, l'International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) a ajouté à cette définition des critères biologiques plus précis (nombre absolu de cellules de Sézary circulantes supérieur à 1000/mm³, rapport CD4/CD8 > 10, présence d'un clone lymphocytaire T sanguin).

En 2007, le concept de lymphome T érythrodermique a pris forme à l'issue d'une collaboration de sociétés savantes. Ainsi, l'érythrodermie correspond au stade T4 de la classification TNMB et les manifestations hématologiques permettent de distinguer

trois sortes de lymphomes T cutanés érythrodermiques :

- La forme B0 comporte moins de 5% de cellules atypiques dans le sang, qu'il y ait ou pas un clone T dominant.
- La forme B1 comporte entre 5% de cellules atypiques et moins de 1000/mm³ qu'il y ait ou non un clone T dominant.
- La forme B2 comporte un clone T dominant détecté dans le sang associé à soit plus de 1000 cellules de Sézary par mm³, soit une perte d'expression d'un antigène de surface lymphocytaire (CD7 ou CD26) ou une élévation du rapport CD4/CD8 dans le sang supérieur à 10.

Ainsi, le MF érythrodermique se classe dans le groupe B0, le syndrome de pré-Sézary dans le groupe B1 et le syndrome de Sézary dans le groupe B2.

Par définition, l'érythrodermie est un érythème plus ou moins squameux affectant plus de 90% de la surface corporelle. Dans les lymphomes T érythrodermiques, l'érythrodermie est chronique et souvent pigmentée, œdémateuse, infiltrée et très prurigineuse. Elle peut aussi être très sèche et desquamative voire plus discrète mais toujours prurigineuse.

Les troubles de la thermorégulation sont fréquents. Rapidement, peuvent s'y associer une dépilation avec alopécie, une kératodermie palmoplantaire, un ectropion, une onychodystrophie. Des adénopathies superficielles sont fréquemment retrouvées.

c. Les lymphoproliférations T CD30+ :

- ✓ La papulose lymphomatoïde :

Cliniquement, elle se caractérise par des papules et des nodules de petite taille inférieure à 2cm (le plus souvent quelques millimètres) de couleur érythémateuse à brune, puis évoluent souvent vers une phase ulcérée puis croûteuse voire nécrotique, puis régressent complètement en 3 à 12 semaines (6 semaines en moyenne). Les

récidives sont fréquentes.

La dermoscopie montre :

Pour les lésions débutantes : un patron vasculaire fait de vaisseaux tortueux irradiant du centre vers la périphérie de la lésion avec une zone blanche sans structure autour des vaisseaux

Pour les lésions matures (papules hyperkératosiques) : une zone blanche sans structure est observée au centre de la lésion, le patron vasculaire est toujours présent mais il épargne le centre de la lésion.

Au stade de lésions ulcérées, l'ulcération nécrotique remplace la zone blanche sans structure. On retrouve également une aire marron-grise correspondant au matériel fibrino-cruorique et le patron vasculaire est strictement limité à l'extrémité périphérique de la lésion.

Au stade cicatriciel, aucun patron vasculaire résiduel n'est observé, seulement une zone grise sans structure en rapport avec la persistance d'une pigmentation post-inflammatoire.

✓ Le lymphome T anaplasique CD 30+ :

Il se manifeste par des tumeurs uniques (80%) ou multiples (20%) mesurant 1 à 10 cm de diamètre. Les lésions sont de couleur érythémato-violacée, de consistance ferme et évoluent fréquemment vers l'ulcération.

Lorsque les lésions cutanées sont multiples, elles siègent volontiers sur un même territoire ou sur deux territoires contigus et sont plus rarement disséminés sur le tégument.

Le patient est en bon état général, sans signes généraux associés au lymphome.

La ou les tumeurs peuvent régresser spontanément de façon complète ou partielle dans 30% des cas dans les 2 mois qui suivent leur apparition.

d. Lymphome T sous-cutané à type de panniculite :

Cliniquement, les patients présentent des nodules ou plaques infiltrés profondes uniques mais le plus souvent multiples avec un diamètre variant entre 1 à 20 cm. Ces lésions ne sont souvent pas ulcérées, elles touchent préférentiellement les extrémités en particulier inférieures, le tronc et plus rarement le visage. Après régression, elles peuvent laisser des zones de lipoatrophie.

Des signes systémiques tels que la fièvre, l'asthénie et l'amaigrissement sont fréquents tandis que les adénopathies et l'hépatosplénomégalie sont généralement absents.

e. Le lymphome NK/T cutané de type nasal :

Il survient chez le sujet adulte de sexe masculin généralement à la cinquième décennie.

Il se manifeste par des plaques et/ou tumeurs affectant les extrémités ou le tronc, mais aussi et surtout la ligne médio faciale dans la forme nasale destructive. On note souvent la présence de signes généraux tels que l'asthénie, la fièvre et l'amaigrissement. Un syndrome d'activation macrophagique peut être présent.

f. Les lymphomes T cutanés périphériques : Entités provisoires :

✓ Lymphome T cutané épidermotrope agressif CD8+ :

Le plus souvent, il touche les sujets âgés entre 50 et 70 ans.

Cliniquement, ce lymphome se caractérise par un début très rapide. Les lésions consistent en des papules, nodules et tumeurs localisées ou disséminées à centre ulcéré et nécrosé, ou par des plaques hyperkératosiques. Les extrémités et les muqueuses sont plus particulièrement atteintes. La dissémination à d'autres viscères est possible (poumon, testicule, système nerveux central) mais les ganglions lymphatiques sont souvent épargnés.

✓ Lymphome malin T gamma/delta primitif cutané :

Il se manifeste par des plaques infiltrées et/ou nodules disséminés avec des tumeurs ou des ulcérations siégeant essentiellement au niveau des extrémités.

L'atteinte de la muqueuse est possible. Les aires ganglionnaires, la rate et la moelle osseuse sont habituellement épargnés.

✓ Lymphome T cutané pléomorphe CD4+ à cellules petites et moyennes :

Il est généralement décrit chez des sujets dont l'âge est compris entre 50 à 60 ans sans prédominance de sexe.

Cliniquement, il se manifeste par une papule, nodule, plaque ou tumeur unique érythémato-violacé siégeant typiquement au niveau de la face, le cou et la partie supérieure du tronc. Ces lésions peuvent parfois régresser spontanément après la biopsie et plus rarement peuvent s'ulcérer.

g. Lymphome indolent CD8 acral :

Les lésions se présentent cliniquement comme un gonflement ou par un nodule rosé, non ulcéré, intéressant le pavillon de l'oreille ou plus rarement le lobule. Ces lésions sont d'apparition progressive. Elles ne sont ni douloureuses ni prurigineuses. Elles peuvent être bilatérales, soit au diagnostic soit lors de récives. Dans le cas des atteintes nasales, l'aspect clinique est superposable sous la forme de nodules rosés ou de gonflements ou empâtements de l'arête nasale, la pointe ou l'aile du nez.

h. Lymphome T cutané hydroavacciniforme like :

Les patients se présentent avec des lésions prédominant mais non exclusivement au niveau des zones photo exposées, incluant l'œdème du visage, des zones nécrotiques, des croûtes et des cicatrices déprimées.

1.2. Les lymphomes cutanés primitifs B :

a. Lymphome B centrofolliculaire :

L'âge médian est de 51 ans avec légère prédominance masculine.

Les lésions cutanées sont des nodules, tumeurs, ou plaques érythémateuses à violacés fermes, à surface lisse, rarement ulcérés. Elles sont le plus souvent uniques ou localisées dans un même territoire cutané. Les sièges les plus fréquents sont l'extrémité céphalique, le cou et le tronc. Seul 5% des lésions siègent au niveau des membres inférieurs et 15% sont multifocales. La présence de papules érythémateuses et de plaques légèrement indurées autour de la tumeur est très caractéristique.

b. Lymphome B de la zone marginale :

L'âge moyen est de 39–55 ans, des cas pédiatriques ont été rapportés. Certaines ont montré qu'ils sont plus fréquents chez les hommes.

Les patients présentent typiquement des papules ou plaques uniques ou regroupées de couleur rouge violacée avec prédilection pour le tronc et les extrémités supérieures. Ces lésions sont rarement ulcérées. Elles sont plus souvent multiples et multifocales qu'au cours des lymphomes B cutanés centrofolliculaires et nombre de cas sont diagnostiqués aux stades T2N0M0 ou T3N0M0.

c. Le lymphome B diffus à grandes cellules de type membre inférieur :

Il survient chez des sujets âgés (âge moyen 76 ans) avec une prédominance féminine. Cliniquement, il est caractérisé typiquement par des tumeurs érythémato-violacées siégeant au niveau d'une ou deux jambes.

Des présentations cliniques variables peuvent être observées notamment à type de nodules sous cutanés ou de plaques infiltrées. Approximativement, 10 à 15% des patients développent des lésions siégeant dans d'autres sites que les MI.

d. Lymphome B intravasculaire:

Les patients présentent le plus souvent des plaques ou patchs indurés ou des télangiectasies arborescentes plus ou moins visibles témoignant de la prolifération endovasculaire dans les vaisseaux du derme.

Dans d'autres situations, les lésions sont des nouures et des nodules dont le caractère hématique est très évocateur mais inconstant.

Des aspects plus rares comme des plaques à type de panniculite ainsi que la survenue d'angiomes stellaires ont été rapportés.

Les lésions cutanées peuvent être douloureuses et s'accompagner d'un œdème inflammatoire des jambes. Des cas de lésions autorégressives ont été rapportés.

2. Paraclinique :

Le diagnostic des LCP est difficile aux stades précoces en raison de la présence de multiples manifestations cliniques et de l'absence de critères diagnostiques définitifs. Par conséquent, dans la plupart des cas, il faut en moyenne 6 ans à partir du début de la maladie jusqu'à confirmation du diagnostic [35].

Pour diagnostiquer les LCP de type T, les lignes directrices préparées par le National Comprehensive Cancer Network aux Etats Unis recommandent la biopsie de sites cutanés suspects et une évaluation ultérieure en termes d'immunohistochimie et d'analyse moléculaire. L'identification des cellules malignes dans le sang périphérique des patients atteints de LCP de type T est précieuse pour la détection des SS au stade précoce et la détermination du pronostic [36].

2.1. Histologie

Les techniques utilisées pour le diagnostic des lymphomes cutanés sont communes aux autres domaines de la pathologie. Les prélèvements fixés font l'objet d'une inclusion en paraffine, permettant la création d'un bloc d'inclusion, à partir duquel sont produites des coupes de 3–4µm. En réhydratant ces coupes, on peut ensuite réaliser une coloration standard, des colorations spéciales et des analyses immuno histochimiques [2].

La coloration standard habituellement utilisée est l'HES, qui associe l'hématéine (coloration bleutée des noyaux cellulaires), l'éosine (coloration rose des cytoplasmes) et le safran (coloration jaune du collagène des tissus de soutien).

Certaines colorations spéciales peuvent être utiles, comme le bleu alcian, qui colore les mucopolysaccharides, intéressant pour mettre en évidence une mucinose folliculaire, parfois associée à un MF pilotrope.

Un examen à faible grossissement doit être effectué pour évaluer l'architecture de l'infiltration (superficielle, superficielle et profonde, profonde ou sous-cutanée), la répartition (péri vasculaire, interstitielle, diffuse ou nodulaire) et l'implication de structures épithéliales (épidermotropisme, syringotropisme).

Cet examen doit être suivi d'un grossissement intermédiaire pour rechercher la composition cellulaire (population monomorphe versus population mixte, présence d'autres cellules inflammatoires) et d'autres caractéristiques (Présence de mucine, angio-invasion, destruction).

Un plus fort grossissement pour l'évaluation de la morphologie cellulaire est ensuite effectué pour évaluer des caractéristiques telles que la forme cellulaire, le cytoplasme, le rapport nucléo-cytoplasmique, les contours nucléaires et la chromatine nucléaire.

Les indices morphologiques ci-dessus fourniront le cadre de base pour la sélection de panneaux d'anticorps appropriés. Par exemple, un infiltrat dermique diffus superficiel avec un épidermotropisme étendu et des "micro-abcès" épidermiques est plus susceptible d'être une prolifération lymphoïde de lymphocytes T. En revanche, un infiltrat dermique profond ou superficiel et profond avec un motif nodulaire est susceptible d'être une prolifération lymphoïde B [37].

Analyse morphologique des infiltrats lymphocytaires pour le diagnostic de lymphome cutané [2].

Lymphome cutané	Architecture	Cytologie	Autres lésions élémentaires
Mycosis fongoïde classique Sézary	1) Bande sous-épidermique + épidermotropisme + pilotropisme/syringotropisme 2) Infiltrat péri-vasculaire	Lymphocyte d'aspect normal/activé Lymphocytes atypiques/Sézaryforme	Mucinose folliculaire Pilotropisme Syringotropisme
Lymphoproliférations T CD30+ : spectre de la papulose lymphomatoïde (PLy) au lymphome T à grandes cellules CD30 positives	PLy : Type A : infiltrat péri-vasculaire dermique superficiel et moyen Type B : rares cellules atypiques Type C : Nappes denses et diffuses de cellules atypiques Lymphome CD30+ : Infiltrat dense et diffus	Lymphocytes atypiques pléomorphe/anaplasique/pseudo-immunoblastique	Hyperplasie et nécrose épidermique Infiltrat inflammatoire (éosinophile neutrophile Plasmocyte) Angiotropisme et vascularite
Leucémie et lymphome T de l'adulte	Idem MF/Sézary	Lymphocytes atypiques de grande taille	
Lymphome T sous-cutané à type de panniculite (alpha-bêta)	Panniculite lymphocytaire avec alignement des lymphocytes en couronnes péri-adipocytaires	Lymphocytes d'aspect normal/activé Lymphocytes atypiques pléomorphes	Cytophagie
Lymphome T gamma-delta	Panniculite lymphocytaire avec alignement des lymphocytes en couronnes péri-adipocytaires Possible épidermotropisme	Lymphocytes d'aspect normal/activé Lymphocytes pléomorphes	Cytophagie
Lymphome T CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules	Infiltrat dense et diffus	Lymphocytes pléomorphes de taille petite à moyenne	
Lymphome T/NK de	Infiltrat diffus	Lymphocytes	Nécrose

type nasal	Possible épidermotropisme Angiotropisme/angiodestruction	atypiques de taille petite à grande	vasculaire
Lymphome T CD8+ épidermotrope agressif	Bande sous-épidermique +épidermotropisme +pilotropisme	Lymphocytes atypiques de taille petite à grande	Nécrose
Lymphome angioimmunoblastique/lymphome T cutané folliculaire ou TFH	Infiltrat péri vasculaire Nappes denses	Lymphocytes atypiques « histiocytoides »	Hyperplasie vasculaire Infiltrat inflammatoire
Lymphome B centro folliculaire	Infiltrat diffus Infiltrat nodulaire Infiltrat interstitiel	Grands et petites centrocytes Centroblastes Immunoblastes	
Lymphome B cutané de la zone marginale	Infiltrat péri-vasculaire et péri- annexiel Nappes denses renfermant des follicules à centres germinatifs Nappes de plasmocytes au pourtour des infiltrats	Lymphocytes d'aspect normal/plasmacytoides, monocytoides Plasmocytes	
Lymphome B à grandes cellules de type jambe	Infiltrat dense et diffus	Grands lymphocytes atypiques nucléolés, immunoblastiques/ centroblastiques	
Lymphome B intravasculaire	Amas intravasculaires	Grands lymphocytes atypiques	Télangiectasies Néo-angiogenèse

2.2. Immunohistochimie

Les techniques immuno histochimiques ont pour objectif de marquer des antigènes protéiques ou glycoprotéiques. Pour cela, les lames sont incubées avec un anticorps dont la partie variable est spécifique d'un ou plusieurs épitopes de l'antigène d'intérêt. L'interaction entre cet anticorps primaire et sa cible confère à la technique sa spécificité. La réaction est visualisée grâce à un système moléculaire qui se fixe sur l'anticorps primaire et qui lui-même comporte une enzyme capable de réagir avec un substrat (chromogène) en donnant un réactif coloré.

Il existe un grand nombre de systèmes moléculaires, reposant parfois sur l'utilisation d'autres anticorps capables de reconnaître l'anticorps primaire et dont les capacités d'amplification sont plus ou moins importantes.

Les enzymes les plus souvent utilisées sont la peroxydase et la phosphatase alcaline.

Dans la mesure où l'analyse porte sur des coupes de tissus, on peut aussi bien détecter des antigènes membranaires qu'intracellulaires, voire nucléaires.

L'immunohistochimie est un outil nécessaire pour le diagnostic des lymphomes cutanés, l'analyse phénotypique permet de :

- Caractériser la nature lymphoïde de l'infiltrat, notamment de faire le diagnostic différentiel avec une hémopathie myéloïde/monocytaire, en particulier une leucémie myélomonocytaire, une leucémie aiguë myéloïde ou une hémopathie à cellules plasmacytoides dendritiques blastiques, grâce aux marqueurs de différenciation lymphoïde, myéloïde/monocytaire et plasmacytoïde dendritique.
- Caractériser la différenciation des lymphocytes néoplasiques : infiltrat de phénotype T ou B, avec éventuellement caractérisation d'un phénotype :

- Auxiliaire CD4+ (MF, SS).
 - Cytotoxique alpha-bêta ou gamma-delta (lymphomes T sous-cutanés, lymphome T CD8+ épidermotrope agressif).
 - T helper (lymphome angio-immunoblastique et lymphome T folliculaire)
 - B centro folliculaire (lymphomes centro folliculaires cutanés primitifs et secondaires)
 - B mature post-germinatif (lymphomes de la zone marginale, lymphomes B à grandes cellules de type jambe).
- Mettre en évidence des trous phénotypiques.
- Mettre en évidence dans les lymphomes B de bas grade, essentiellement les lymphomes B de la zone marginale, l'expression préférentielle d'une chaîne légère, témoin indirect de la présence in situ d'un clone B [2].

2.3. Lymphomes cutanés de type T :

Les marqueurs indispensables à réaliser sur la biopsie en cas de suspicion de MF sont CD3, CD20, CD8, CD30. La recherche d'un trou phénotypique sur les lymphocytes T n'est pas utile sauf cas exceptionnels.

Selon les résultats de l'étude immunohistochimique, d'autres marqueurs peuvent parfois être utilisés pour le diagnostic différentiel, tel que le CD25 en zone d'endémie HTLV1, ou des marqueurs de cytotoxicité, notamment pour le diagnostic différentiel avec un lymphome T CD8+ agressif.

Il faut garder à l'esprit qu'il existe de nombreuses variantes anatomocliniques de MF. Certaines sont reconnues dans la classification OMS (MF pilotrope, MF granulomateux et MF pagétoïde) et d'autre pas (MF CD8+, parfois responsable de lésions hypopigmentées vitiligoïdes, MF interstitiel, donnant un infiltrat dermique

diffus interstitiel, MF eczématiforme, psoriasiforme ou lichénoïde...).

Certains lymphomes se présentent habituellement sous la forme d'un infiltrat périvasculaire. C'est le cas du syndrome de Sézary, des lymphomes T secondaires, avec notamment le lymphome angio-immunoblastique et de la papulose lymphomatoïde de type A.

Dans d'autres situations, l'infiltrat est diffus, comme dans les papuloses de type C, le lymphome T cutané anaplasique primitif, ou le lymphome T pléomorphe à petites et moyennes cellules.

L'existence d'un polymorphisme de l'infiltrat (celules B, polynucléaires) et/ou de signes inflammatoires orientera vers une lymphoprolifération T cutanée CD30+, un lymphome T CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules ou un lymphome T angio-immunoblastique.

En dehors du syndrome de Sézary, où seul le phénotypage lymphocytaire classique peut aider ; dans ces différentes situations c'est surtout l'analyse immunohistochimique qui permettra de classer correctement le lymphome :

- Dans les lymphoproliférations T cutanées CD30+, les cellules atypiques (Anaplasiques et/ou pléomorphes) montrent volontiers un trou phénotypique, expriment pour la plupart le CD30, parfois des protéines de cytotoxicité et sont négative pour ALK-1.
- Les lymphomes T angio-immunoblastiques quant à eux comporteront une proportion de lymphocytes T exprimant les marqueurs TFH (CXCL13, PD1, ICos...), voire le CD10.

En cas de lymphome T de présentation sous-cutanée, il faut faire le diagnostic différentiel entre un LTSCP et un lymphome T gamma-delta. Cette distinction est capitale car le lymphome gamma-delta est de très mauvais pronostic.

Histologiquement, il se présentent de la même manière, avec classiquement un infiltrat épidermotrope associé. Seules les explorations phénotypiques (classiquement les cellules néoplasiques sont CD3+, CD2, CD4-, CD7, CD8-, CD56+) et moléculaires (réarrangement clonal bi-allélique de la chaîne delta) permettent de le distinguer du lymphome T sous-cutané à type de panniculite. [37]

2.4. Les lymphomes cutanés de type B :

Pour le classement des lymphomes B cutanés, les marqueurs utiles, outre le phénotypage lymphocytaire classique (CD20, CD3, CD5) sont :

- Les marqueurs de différenciation des centres folliculaires (Bcl-6, CD10), Bcl 2 (négatif dans la majorité des lymphome B centrofolliculaires cutanés primitifs).
- Les chaînes légères d'immunoglobulines en cas de différenciation plasmocytaire (monotypie dans les lymphomes B cutanés primitifs de la zone marginale).
- Le marqueur Mum1 /IRF4 en cas de lymphome B à grandes cellules.

L'analyse du réseau de cellules folliculaires dendritiques (CD23, CD21, CNA-42) et du marqueur de prolifération Ki-67 (ou MiB1) peut également être utile pour distinguer des structures folliculaires bénignes et néoplasiques.

S'il s'agit d'une prolifération à prédominance de petites cellules, il conviendra de distinguer un lymphome B centrofolliculaire cutané primitif d'un lymphome B cutané primitif de la zone marginale. Il faut par ailleurs se poser la question d'une localisation secondaire d'un lymphome B à petites cellules.

Les lymphomes B à petites cellules systémiques ayant un tropisme particulier pour la peau sont le lymphome folliculaire et la leucémie lymphoïde chronique. Les localisations de lymphomes de la zone marginale sont rares et les formes cutanées de lymphomes du manteau sont quant à elles exceptionnelles.

Dans le cas d'une prolifération à prédominance de grandes cellules, il faudra distinguer un lymphome B centrofolliculaire cutané primitif constitué majoritairement de grandes cellules (grandes cellules aux noyaux clivés n'exprimant pas Mum-1 et Bcl-2) et un lymphome B diffus à grandes cellules, dont le pronostic est bien plus péjoratif.

Dans cette seconde situation, il peut s'agir d'une localisation secondaire ou d'une forme cutanée primitive, dont la forme la plus classique est le lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe (grandes cellules aux noyaux arrondis le plus souvent de phénotype Mum-1+ / Bcl-2 ++. [37]

Marqueurs d'intérêt et profils phénotypiques des lymphomes cutanés [2]

Lymphome cutané	Marqueurs et caractéristiques phénotypiques	Différenciation des cellules néoplasiques
Mycosis fongoïde Sézary	CD3+, CD4+, CD5+, CD8- Trous phénotypiques T	Lymphocyte T auxiliaire (T helper)
Lymphoproliférations T CD30+	CD2+, CD3+/- , CD4+ , CD5+/- , CD7- , CD8- , CD30+	Lymphocyte T auxiliaire (T helper) possiblement cytotoxique
Leucémie/lymphome T de l'adulte	CD3+, CD4+, CD5+ , CD7- , CD8+/- , CD25+ , FoxP3+	Lymphocyte T régulateur
Lymphome T sous cutané à type de panniculite	CD3+ , CD5+ , CD8+ , CD7- , TCR beta+ , TCR delta - , granzyme B+	Lymphocyte T effecteur cytotoxique
Lymphome T gamma- delta	CD3+ , CD4- , CD5- , CD7+/- , CD56+/- , CD8- , TiA1+ , granzyme B+ , TCR beta- , TCR delta +	Lymphocyte T cytotoxique gamma delta
Lymphome T CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules	CD3+ , CD4+, CD5+ , CD7- , CD8- , CXCL13+ , PD1+	Lymphocyte T auxiliaire (T helper)
Lymphome T/NK de type nasal	CD3epsilon +, CD56+, TiA1+, granzyme B+, KI-67/Mib1 + EBV : LMP-1 , HIS eber+	Lymphocyte NK ou T/NK
Lymphome T CD8+ épidermotrope agressif	CD3+, CD4- , CD5+ , CD7- , CD8+ , TiA1+ , granzyme B+	Lymphocyte T effecteur cytotoxique
Lymphome angio-immunoblastique/lymphome	CD3+ , CD4+ , CD5+ , CD7- , CD8 - , CD10+/- ,	Lymphocyte TFH

T cutané folliculaire ou TFH	CXCL13+, PD1 , Bcl16+/-	
Lymphome B centro folliculaire	CD20+ , CD79a+ , Bcl2+/- , Bcl6+ , CD10+/- , réseau de CFD CD23+ , CD21+ , CNA-42+ et marqueur de prolifération (MiB)	Lymphocyte B centro germinatif
Lymphome B cutané de la zone marginale	CD20+, CD79+, Bcl2+, Bcl16- , Mum1+ , IGS+/- , Réseau éclaté de CFD CD 23+ CD21+ , CNA-42+ et marqueur de prolifération (MiB) Monotypie kappa ou lambda	Lymphocyte B post germinatif
Lymphome B à grandes cellules de type jambe	CD20+ , CD79a+ , Bcl2+ , Bcl6+/- , Mum1+ , IgM+ , marqueur de prolifération (MiB+)	Lymphocyte B post germinatif
Lymphome B intravasculaire	CD20+ , CD5+ , Bcl2+	?

2.5. La cytométrie de flux

La cytométrie de flux est une technique d'analyse biologique permettant de mesurer simultanément plusieurs caractéristiques de cellules transportées dans un milieu liquide (cellules circulantes du sang périphérique ou encore cellules issues d'un prélèvement tissulaire non en phase liquide y compris une biopsie cutanée) , et notamment l'expression plus ou moins importante et concomitante de certaines molécules membranaires portées par les cellules analysés , qui correspondent le plus souvent à des marqueurs de différenciation.

Dans le domaine des lymphomes, les molécules de surface sont très utilisées.

Elles ont une nomenclature spécifique (dite CD pour « cluster of differentiation »), provenant surtout de l'analyse en cytométrie de flux :

- CD2 et CD3, marqueurs membranaires panT dont l'expression est en principe quantitativement proche ou très proche (pas plus de 10 à 15% de différence entre ces deux marqueurs).
- Marqueurs membranaires de populations différenciées de lymphocytes T : CD4⁺ (T « auxiliaires » essentiellement), CD8⁺ (T suppresseurs ou cytotoxiques) et rapport CD4/CD8.
- Marqueurs membranaires de populations différenciées de lymphocytes T CD4⁺ : CD7, CD25 (chaîne B récepteur IL2), CD30 et CD95 (Fas) qui sont essentiellement des marqueurs d'activation ; CD26 ; phénotype CD25/CD27FoxP3 qui identifie les lymphocytes T CD4⁺ dits « régulateurs » ; CD158k (KIR3DL2) qui marque certaines populations NK et les cellules de Sézary.
- CD 20, marqueur membranaire panB ; l'analyse de l'expression de CD5 par les lymphocytes CD20⁺ peut également avoir un intérêt pour écarter une leucémie lymphoïde chronique.
- CD 56, marqueur membranaire des lymphocytes NK.
- Récepteur T (TCR).

D'autres paramètres peuvent être évalués mais en général dans des perspectives de recherche ou dans des situations cliniques très particulières, telles que l'expression cytoplasmique de certaines cytokines intracellulaires (notamment les interleukines 2,4 et 5 ou l'interféron gamma pour distinguer les lymphocytes T CD4⁺ de phénotype TH1 et TH2).

L'étude en cytométrie de flux du sang périphérique peut apporter des éléments diagnostiques dans le domaine des lymphomes cutanés, participer à la surveillance de l'évolution de la maladie ou encore à l'estimation de son pronostic.

Un certain nombre d'arguments issus de l'analyse en cytométrie de flux des populations lymphocytaires circulantes peuvent aider au diagnostic de MF/SS :

- Elévation du rapport $CD4+/CD8+ > 6$ dans le SS.
- Surexpression de CD158k ou sous expression de CD 26 dans le SS.
- Sous expression de CD95 par les lymphocytes T $CD4+$ circulants dans le MF.
- Surexpression de CD27 par les lymphocytes T $CD4+$ circulants dans le SS.
- Absence d'expression de CD25 par les lymphocytes T $CD4+$ circulants en cas de doute entre un SS et une leucémie de l'adulte à cellules T (une telle expression serait en faveur de ce dernier diagnostic).

Dans de rares cas, la cytométrie de flux permet par ailleurs—entre autres arguments— de suspecter le caractère systémique et non cutané primitif d'un lymphome, en particulier dans les lymphomes T de phénotype CD8/NK (excès de cellules CD56 circulantes). [38–39]

2.6. Etude génétique

Les techniques de biologie moléculaire jouent un rôle pratiquement dans chacune des étapes de la prise en charge des LCP :

- Diagnostic initial de lymphome cutané : dans les situations douteuses ou la clinique et l'histologie/immunohistochimie sont ambiguës ou discordantes, la présence d'un clone T ou B dominant au sein de la lésion est un fort argument diagnostic.
- Affirmation du caractère primitivement cutané du lymphome : recherche d'un réarrangement entre deux régions chromosomiques qui est l'apanage d'une forme systémique.

- Stadification et établissement du pronostic : la recherche d'un clone dominant fait partie dominante de la stadification initiale des lymphomes T cutanés épidermotropes [2].

V. Stadification :

1. Lymphomes cutanés primitifs T :

1.1. Lymphomes cutanés primitifs T type MF/SS :

Selon les recommandations du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC), le bilan d'extension initial comporte :

- L'examen clinique cutané détermine le type de lésion, la surface corporelle atteinte totale (ceci définit le T dans la classification TNM), nombre de tumeurs si tumeurs, palpation des aires ganglionnaires.
- Biologie : NFS, biochimie sanguine de base, fonction rénale et hépatique, LDH.
- Pour les érythrodermies (T4) ou en cas de T2 étendu (>50% de la surface corporelle) : recherche de cellules de Sézary (en valeur absolue) et immunophénotypage des lymphocytes CD4+ circulants (rapport CD4/CD8, taux CD4+CD7-/CD4+, CD4+CD26-/CD4+ et si possible phénotype KIR3DL2).
- Recherche d'un clone dominant T par PCR sur les lymphocytes sanguins pour comparaison avec un éventuel clone cutané.
- Bilan radiologique selon le stade :
 - T1 et T2, NO : pas d'imagerie obligatoire, même si on peut proposer une radiographie pulmonaire de référence ;
 - Pour les autres stades et pour le SS : scanner thoraco-abdomino-pelvien et/ou TEP-scan. En cas de suspicion d'atteinte viscérale au scanner ou au PET-TDM, une confirmation histologique est recommandée.

La valeur ajoutée du PET-scan n'a pas encore été documentée de manière formelle mais il pourrait permettre de guider la biopsie d'une adénopathie. De même, en cas d'adénopathie palpable, une échographie ganglionnaire peut être

réalisée.

- Biopsie ganglionnaire devant une adénopathie de taille supérieure à 1.5cm.
- La biopsie ostéomédullaire (BOM) n'a pas d'intérêt car elle est négative dans la très grande majorité des cas, et s'il existe un infiltrat lymphomateux, sa présence ne modifie en général pas la prise en charge. Elle ne sera discutée que dans les B2 (plus de 1000 cellules de Sézary circulantes/mm³) ou surtout en cas d'anomalies hématologiques inexplicables. [2]

1.2. Lymphoproliférations CD30+ :

- Lymphome T cutané à grandes cellules CD30+ :

L'examen clinique permet de déterminer le stade clinique T tel qu'il a été défini par l'EORTC et l'ISCL pour les lymphomes cutanés non MF/SS.

Il est recommandé de réaliser un bilan biologique « classique » comprenant une NFS et un dosage des LDH ainsi qu'une TDM TAP. La BOM n'est pas systématique.

En cas d'adénopathie palpable ou d'image anormale au scanner, il est indispensable d'obtenir une histologie. La réalisation d'un PET-scan peut alors être utile pour guider le prélèvement biopsique et pour établir le degré d'hyper métabolisme de la ou les lésions suspectes et de rechercher d'autres foyers hyper métaboliques qui ne seraient pas visibles au scanner.

Dans un lymphome T cutané CD30+, ce bilan doit être négatif, s'il est positif, il ne s'agit pas d'un lymphome cutané primitif. [40]

- Papulose lymphomatoïde :

En dehors de l'examen clinique, aucun bilan biologique ou radiologique n'est systématique sauf si point d'appel.

1.3. Lymphome T cutané épidermotrope agressif CD8+

Devant un lymphome T cutané CD8+ agressif le bilan d'extension doit rechercher des localisations secondaires, aidé par l'imagerie avec un grand intérêt du PET-scan, ainsi qu'une atteinte médullaire par la BOM.

Certains auteurs recommandent de réaliser une sérologie HTLV1 car dans de rares observations cette sérologie était positive. [41]

1.4. Lymphome T sous-cutané à type de panniculite :

Le bilan d'extension comporte la BOM ainsi qu'une TDM thoraco-abdominale, mais la dissémination extracutanée au moment du diagnostic et au cours de l'évolution est exceptionnelle. [42]

2. Les lymphomes cutanés primitifs B

La classification TNM proposée par l'ISCL et l'EORTC pour les lymphomes cutanés non MF/SS (tableau) permet un regroupement en stade en fonction de l'extension.

Par définition, un LBC primitif est limité à la peau lors du diagnostic et est donc classé N0/M0.

2.1. Lymphome B cutané de la zone marginale :

Le bilan biologique doit comporter une numération formule sanguine, un bilan hépatique, une électrophorèse des protides, un dosage de la lactate-déshydrogénase et de la β 2-microglobuline.

La recherche d'une population B monoclonale sanguine par cytométrie de flux ou par PCR peut être utile, la présence d'un clone sanguin identique au clone cutané pouvant faire craindre une dissémination systémique.

En l'absence d'élément évoquant une atteinte systémique, la BOM n'est pas systématique.

La TDM TAP vise à éliminer une organomégalie et à rechercher des ADP profondes. [43]

2.2. Lymphome B centrofolliculaire

Le bilan à demander est identique à celui du lymphome B de la zone marginale.

L'exclusion d'un lymphome systémique est en revanche très importante en raison de ces implications pronostiques et thérapeutiques et il semble utile de réaliser systématiquement en plus des examens sanguins usuels et de l'imagerie thoraco-abdomino-pelvienne une BOM.

Une large étude néerlandaise a en effet suggéré que la présence d'une atteinte médullaire isolée aggravait nettement le pronostic par rapport aux formes purement cutanées, diminuant le taux de survie à 5 ans de 90% à 60%. [44]

2.3. Lymphome B cutané à grandes cellules type membre inférieur :

Le bilan est identique à celui des autres lymphomes B cutanés.

La BOM n'est pas systématique et sera discutée au cas par cas.

Classification EORTC/ISCL 2007 des lymphomes T cutanés de type MF/SS [45] :

Peau (T)	T1 : Plaques infiltrées ou non (« patches ») <10% de la surface corporelle : -T1a : patches seulement -T1b : plaques + patches T2 : Plaques infiltrées ou non (« patches ») >10% de la 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
Ganglions (N)	N0 : pas de ganglions périphériques cliniquement anormaux ; biopsie non nécessaire N1 : ganglions périphériques cliniquement anormaux ; grade histologique 1 allemand ou NCI LNO-2 : -N1a : sans clone dominant -N1b : avec clone dominant N2 : ganglions périphériques cliniquement anormaux ; grade histologique 2 allemand ou NCI LN3 : -N2a : sans clone dominant -N2b : avec clone dominant N3 : ganglions périphériques cliniquement anormaux ; grade histologique 3-4 allemand ou NCI LN4, avec ou sans clone dominant Nx : ganglions périphériques cliniquement anormaux mais sans documentation histologique

Localisation viscérale (M)	M0 : pas d'atteinte viscérale M1 : atteinte viscérale spécifique histologiquement documentée
Atteinte sanguine (B)	B0 : absence d'atteinte sanguine significative ; < 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 avec > 1000 cellules de Sézary/ml et clone dominant

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

Classification TNM pour les lymphomes cutanés non MF/SS [46]

« T » : Atteinte cutanée

- T1 correspond à une lésion cutanée unique
 - T1a si la taille de la lésion est inférieure à 5cm
 - T1b si la taille de la lésion est supérieure à 5cm
- T2 correspond à une atteinte cutanée « régionale » : lésions cutanées multiples situées dans une même région anatomique ou dans 2 régions contiguës
 - T2a : l'ensemble des lésions cutanées est dans une zone inférieure à 15cm
 - T2b : l'ensemble des lésions cutanées est dans une zone entre 15 et 30 cm
 - T2c : l'ensemble des lésions cutanées est dans une zone supérieure à 30 cm
- T3 correspond à une atteinte cutanée généralisée (dans des régions non contiguës) :
 - T3a : lésions cutanées multiples atteignant 2 zones anatomiques non contiguës
 - T3b : lésions cutanées multiples atteignant + de 3 zones anatomiques

« N » : atteinte ganglionnaire

- N0 : pas d'atteinte ganglionnaire clinique ou histologique
- N1 : atteinte d'un ganglion périphérique, l'atteinte cutanée étant dans l'aire de drainage de ce ganglion
- N2 : atteinte de 2 ganglions périphériques ou plus ou atteinte d'un ganglion périphérique à distance de l'atteinte cutanée
- N3 : atteinte de ganglions profonds

« M » : atteinte viscérale

M0 au diagnostic mais peut être « M1 » au cours de l'évolution

VI. Traitement :

A. Les lymphomes cutanés primitifs T :

1. Les moyens thérapeutiques :

1.1. Traitements locaux : skin-directed therapies

a. Les dermocorticoïdes :

Ils agissent en se liant et en activant des récepteurs intra-cytoplasmiques des glucocorticoïdes. Ils ont une action antiinflammatoire et antiproliférative.

Bien qu'ils soient utilisés dans le traitement du MF depuis les années 1960, la fréquence et le choix du type de dermocorticoïdes ne sont pas standardisés.

Ce qui est recommandé actuellement c'est l'utilisation de Clobétrasol crème 0.005% en deux applications par jour sur toutes les lésions y compris celles du visage et des plis.

Une alternative thérapeutique ou association devraient être considérées si une réponse appropriée n'est pas obtenue après 3 mois.

Certains praticiens optent pour des protocoles avec une semaine d'interruption en cas de traitement au long cours afin de réduire les effets secondaires et utilisent des dermocorticoïdes de classe modérée sur le visage et les plis. [48]

b. La chimiothérapie locale :

➤ Mechlorethamine :

Plus communément connu sous le nom de « moutarde azotée », c'est un agent alkylant. Sa haute réactivité à l'ADN entraîne la donation d'un groupe « alkyle » à l'ADN conduisant ainsi, par un mécanisme peu clair, à la perturbation de la fonction cellulaire et l'apoptose.

La présentation en gel à 0.02% a récemment obtenu l'accord de la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats Unis pour le traitement des lymphomes T cutanés type

MF stade IA et IB, chez des patients ayant déjà reçus d'autres traitements à visée dermatologique. Il est utilisé à raison de deux application par jour.

Il y a eu de nombreux effets indésirables locaux associés à la Mechlorethamine topique : une légère dermite d'irritation, le prurit, la dysesthésie et l'eczéma sont les plus communs. [49]

➤ La carmustine :

Appelée également BCNU (bichlorethylnitrosourea), c'est un agent alkylant qui existe sous forme de pommade ou de solution aqueuse.

Les données sur son utilisation proviennent de l'étude de Zackheim à l'université de Californie. Il a publié une étude rétrospective sur 87 patients traités par la Carmustine aqueuse.

La solution mère a été réalisée en dissolvant 100 mg de carmustine dans 50 ml d'éthanol à 95% pour donner 2 mg / ml, Les patients ont appliqué 20 à 30 ml pour délivrer 40 à 60 mg par jour pendant 2 à 3 semaine.

Si les patients développaient une myélosuppression définie par un taux de globules blancs moins de 4000 cellules / ml, la dose a été réduite à 10 mg / j.

L'étude a montré un taux de réponse total de 98%. [48]

c. Les rétinoïdes topiques :

Les rétinoïdes sont un groupe de composés dérivés de vitamine A importants dans plusieurs domaines biologiques, notamment, dans le cas de CTCL, dans la différenciation cellulaire, prolifération et l'apoptose.

Ces effets sont médiés par 2 familles de récepteurs intracellulaires : récepteurs à l'acide rétinoïque (RAR) et les récepteurs rétinoïdes X (RXR).

Le bexarotène est un rétinoïde qui se lie et active sélectivement les récepteurs rétinoïdes X. Il est disponible dans une formule de gel à 1% pour une application

topique.

Le gel est approuvé par le FDA pour le traitement des lésions cutanées des patients avec lymphomes T cutanés (stade IA ou IB), ayant une maladie réfractaire ou persistante après d'autres thérapies ou qui n'ont pas toléré d'autres traitement.

Sa toxicité est légère et essentiellement limitée à une irritation cutanée.

Comme les autres rétinoïdes, le Bexarotène est tératogène et donc contre-indiqué en cas de grossesse et nécessite des précautions particulières chez les femmes en âge de procréer.

Le traitement est appliqué d'abord un jour sur 2, puis la fréquence est augmentée progressivement par des intervalles d'une semaine à une application par jour, 2 applications, 3 applications puis 4 applications. [50]

d. Resiquimod topique :

C'est une imidazoquinoline immunomodulatrice avec une activité d'activation de TLR7 (Tools Like Receptor) et TLR8. Le TLR8 est exprimé par les cellules dendritiques de la peau.

Une étude portant sur 12 patients atteints de lymphomes cutanés primitifs de type T stade IA-IIA traités par le Resiquimod gel 0.3% 3 fois par semaine pendant 8 semaines, montrant une amélioration significative des lésions chez 75% des malades, avec un blanchiment des lésions chez 30%. [51]

e. La photothérapie :

La photothérapie, en particulier, le psoralène plus ultraviolet A (320–400nm, PUVA) et les UVB à bande étroite (311–312 nm) constitue depuis longtemps une pierre angulaire dans le traitement du MF, essentiellement pour la maladie en stade de patchs–plaques occupant plus de 10% de la surface cutanée sans envahissement ganglionnaire.

L'usage de la photothérapie dans le traitement du MF a été rapporté pour la première fois en 1976 et s'est révélé efficace même pour les plaques. En 2005, une étude d'enquête concernant 1399 praticiens, la PUVA a été classé comme le moyen le plus efficace et préféré pour le traitement des MF IA et IB.

De même, la photothérapie UVB est utilisée pour le traitement du MF depuis 1982. Lorsqu'elle est utilisée en monothérapie pour la maladie au stade de patch-plaque, son taux de réponse clinique varie entre 54 et 90%. [52]

Techniquement, la photothérapie dans le MF est prescrite et appliquée en analogie avec ce qui est établi pour le traitement du psoriasis. La puvathérapie est habituellement réalisée avec le 8-methoxypsoralène par voie orale.

En cas de réponse incomplète ou de rechute immédiate, la photothérapie peut être combinée avec des traitements systémiques, le plus souvent les rétinoïdes ou l'interféron alpha (IFN α). [50]

Bien que la photothérapie UVB à spectre étroit n'est pas associée à un risque accru de cancers cutanés non mélanocytaires (NMSCs), des études ont montré que les patients ayant reçu à la fois la photothérapie UVB et la PUVA ont un risque plus élevé de développer des carcinomes basocellulaires. [53]

Bien que la plupart des études sur la photo carcinogénèse aient été réalisées chez des patients atteints de psoriasis, une étude récente portant sur 104 cas de MF stade IA à IIA traités par Puvathérapie au long cours a montré la survenue de cancers cutanés non mélanocytaires chez 26% des cas. [54]

f. Electranthérapie corporelle totale :

Dans l'électranthérapie corporelle totale, des électrons générés dans un accélérateur linéaire sont atténués pour pénétrer la peau à une profondeur limitée. De ce fait, la toxicité vers les organes internes y compris la moelle osseuse est évitée.

Cette technique a une longue histoire dans le traitement des lymphomes cutanés, en 1961 une étude sur le suivi pendant 09 ans de 200 patients a été publiée. [55]

Basé sur les preuves d'études prospectives ayant fait l'objet d'un examen approfondi, un traitement standard consistant en une dose totale de 30–36 Gy appliquée sur une période de 8–10 semaines est capable d'induire des taux de rémissions élevés en particulier chez les stades T2–T3.

Chez des patients sélectionnés, en cas de rechutes après une bonne réponse initiale, elle peut être associée avec une radiothérapie localisée sur la peau ou les ganglions. [56]

Plus récemment, des régimes à faible dose 10–12 Gy ont été étudiés montrant moins d'effets secondaires par rapport au régime standard, permettant ainsi l'utilisation de l'électranthérapie répétée en cas de rechutes cutanées. [57]

Cependant, il est actuellement inconnu si ces régimes à faible doses sont aussi efficaces que le régime standard dans l'induction de rémissions. [58]

g. La radiothérapie localisée :

La radiothérapie est l'un des traitements les plus efficaces des lymphomes T cutanés. Les lymphocytes sont parmi les cellules les plus radiosensibles.

De faibles doses de radiothérapie entraînent une réponse locale spectaculaire avec peu d'effets secondaires.

Pour les patients atteints de MF, elle a plusieurs applications cliniques :

- Pour les rares cas de MF uni lésionnel, elle est potentiellement curative. Elle peut être utilisée seule ou en combinaison avec des traitements systémiques ou des thérapies dirigées sur la peau.

La dose recommandée pour le MF uni lésionnel et la réticulose pagétoïde est

de 20–24 Gy.

- Pour les patients avec une maladie plus avancée, la radiothérapie des lésions localisées ou de toute la peau permet un contrôle local de la maladie.

Les effets secondaires à court et long terme de la radiothérapie localisée dirigée sur la peau sont minimales. Les patients peuvent développer un érythème et occasionnellement une desquamation dans le champ traité.

A long terme, les patients peuvent avoir des troubles pigmentaires et une alopécie des zones traitées.

Il existe un risque théorique de tumeurs cutanées secondaires bien qu'elles ne soient que rarement rapportées dans la littérature. [59]

1.2. Les traitements systémiques :

a. Les rétinoïdes :

Plusieurs RAR rétinoïdes ont été utilisées pour le traitement du MF/SS, que ce soit par voie topique ou systémique avec des taux de réponse dépassant les 50%.

En 1999, le rétinoïde oral RXR sélectif Bexarotène a eu l'accord de la FDA pour le traitement des CTCLs. [60]

Dans une étude multicentrique phase II–III, 94 patients avec des CTCLs à un stade avancé et qui avaient reçu sans succès au moins une thérapie systémique, ont reçu au moins 300mg/m² par jour de Bexarotène par voie orale.

Chez les patients traités par 300mg/m², un taux de réponse globale de 45% a été rapporté. Cette dose semble avoir un rapport risque/bénéfice optimal.

Les rétinoïdes sont généralement bien tolérés et partagent un profil d'effets secondaires variables selon le produit utilisé. Les effets les plus observés sont la sécheresse cutanéomuqueuse et la perturbation du bilan lipidique.

Tous les rétinoïdes sont tératogènes.

Les effets secondaires les plus communs du Bexarotène sont l'hypertriglycéridémie et l'hypothyroïdie d'origine centrale. De ce fait un bilan lipidique et thyroïdien de référence doit être réalisés avant d'instaurer le traitement [61]

Dans une étude retrospective, tous les patients traités par Bexarotène ont développé l'hyperlipidémie et l'hypothyroïdie le plus souvent dans les semaines suivant l'instauration du traitement. [62]

En conséquence, l'administration d'agents hypolipémiants et de faibles doses de levothyroxine avant l'initiation du traitement est recommandée.

En pratique clinique, le Bexarotène est fréquemment initié à des doses inférieures de 150 mg/m² et augmenté progressivement jusqu'à dose complète en 4 semaines selon la tolérance du patient. [63]

La réponse est obtenue le plus souvent 3 mois après le début du traitement mais peut être retardée. En l'absence de progression de la maladie ou de toxicité, le traitement doit être maintenu jusqu'à 06 mois.

Les autres rétinoïdes les plus utilisés quoique peut étudiés sont l'acitrétine et l'isotrétinoïne. [64]

b. L'interféron alpha :

L'interféron α est un interféron de type I avec des propriétés immunomodulatrices.

Son activité thérapeutique dans le traitement des CTCLs a été initialement rapportée par Bunn et ses collaborateurs en 1984. [65]

Il est associé à un taux de réponse globale de 50 à 70% et de réponse complète de 20 à 30% particulièrement chez les malades au stade de maladie limitée. [66]

Le régime le plus utilisé consiste à commencer par 3MU trois fois par semaine avec une augmentation des doses si réponse incomplète et une dégression pour un

traitement de maintenance. [67]

Les effets secondaires sont dose-dépendants et incluent un syndrome pseudo-grippal, une élévation des transaminases, une leucopénie, une thrombopénie, une dépression souvent non reconnue, des arythmies cardiaques et une dysthyroïdie.

Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres traitements notamment la PUVA et les rétinoïdes.

c. Les inhibiteurs des histone désacétylase (iHDAC) :

Les inhibiteurs des histone déacétylase sont un groupe d'enzymes qui catalysent l'élimination des groupes acétyles des histones et de ce fait sont des régulateurs clés de la régulation épigénétique de la transcription.

Basés sur les résultats de trois études pivot, 3 substances, Vorinostat, Romidepsin et Belinostat sont actuellement approuvés par la FDA pour le traitement des manifestations cutanées chez les patients présentant un CTCL avec une maladie progressive, persistante ou récurrente après deux thérapies systémiques (Vorinostat), et pour le traitement de lymphomes T cutanés périphériques chez les patients ayant reçu au moins une thérapie antérieure (Romidepsin), et pour le traitement des patients ayant un lymphome T cutané périphérique récidivant ou réfractaire.[68-69]

Romidepsin 14 mg/m² est administrée en perfusion intraveineuse sur 4h à J1, J8 et J15 chaque 28 jour. [70]

Vorinostat est administré par voie orale à raison de 400 mg par jour. [71]

L'efficacité et la toxicité de ces substances sont similaires avec un taux de réponse globale de 30%.

Les effets secondaires les plus rapportées sont les nausées, l'asthénie, l'anorexie et la dysgeusie.

La thrombopénie peut également être observée, elle est rapidement réversible à

l'arrêt du traitement. Bien que rares, des arythmies cardiaques incluant l'allongement du QT, de ce fait le potassium et le magnésium doivent être supplémentés si nécessaire.

A noter que le Romidepsin diminue l'efficacité de la contraception orale en entrant en compétition avec les récepteurs des œstrogènes. [72]

d. La chimiothérapie :

➤ Le chlorambucil :

C'est un agent alkylant qui a été développé dans les années 1950 pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et les lymphomes de Hodgkin. Il peut être administré par voie orale. Il a été introduit pour le traitement du SS en association avec la corticothérapie orale en 1970 par Winkelmann. [73]

Le protocole original consistait en l'administration continue de 2-6mg/jour de Chlorambucil et le Prednisone à une dose initiale de 20 mg/jour à diminuer jusqu'à 0-10 mg/jour.

Cependant, vu qu'en plus de la myélosuppression, l'exposition prolongée au Chlorambucil est liée à un risque leucémique au long cours, l'usage continu devrait être évité. [75]

➤ Le méthotrexate :

Il a été développé comme agent cytotoxique anti folate dans les années 1950 constituant ainsi une révolution dans les traitements du cancer en particulier les leucémies de l'enfant. [76]

Par la suite, son efficacité dans le traitement du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde a été démontré à faibles doses hebdomadaires, et depuis il est devenu un traitement standard bien toléré pour de nombreuses pathologies non oncologiques.

➤ Pralatrexate :

Nouveau agent anti folate, avec un nouveau mécanisme de résistance, a été étudié pour la première fois dans l'étude PROPEL. Cette étude a compris un large nombre de patients présentant des lymphomes cutanés T dont la plupart avec une maladie réfractaire. A noter que 12 patients ayant un MF transformé ont été inclus.

Dans cette étude, la dose optimale a été identifiée à 15mg/m² administrée hebdomadairement, 3 semaines sur 4 et était associée à un taux de réponse globale de 43%. [77]

➤ La gemcitabine :

C'est un analogue nucléotidique de deoxycytidine qui inhibe la synthèse de l'ADN ; il a montré son efficacité dans le traitement aussi bien de tumeurs solides que d'hémopathies malignes.

En 1998, Zinzani et ses collaborateurs ont documenté pour la première fois une rémission complète et 4 rémissions partielles par la gemcitabine (1200 mg/m²) chez 8 patients atteints de lymphomes T périphériques et chez 4 cas de MF.

L'essai clinique multicentrique phase II conduit par Zinzani a inclut 44 patients (30 MF, 14 lymphomes T cutanés périphériques) traités par gemcitabine (pendant 3 à 4 semaines pour 3 cures) et a rapporté un taux de réponse globale de 70.5% avec une durée moyenne de réponse de 15 mois. [78]

Par la suite, il a été démontré qu'une dose plus faible de gemcitabine :1000mg/m² a permis d'obtenir un taux de réponse globale de 66% chez 25 patients ayant un MF réfractaire et à un stade avancé. Elle était particulièrement efficace chez les patients ayant un MF au stade de tumeur. [79]

Elle peut être utilisée en combinaison avec un traitement de maintenance par le bexarotène pour la prise en charge de MF au stade de plaques. Elle peut également

être alternée avec la doxorubicine liposomale pour prolonger la durée de la chimiothérapie. [80]

Les effets secondaires les plus fréquents sont la myélosuppression (leucopénie, anémie), une alopecie modérée, une hyperpigmentation généralisée et une élévation des transaminases et de la fonction rénale.

➤ La doxorubicine liposomale :

La doxorubicine est une anthracycline à action antinéoplasique sur les lymphomes ganglionnaires, les tumeurs solides, le myélome multiple et la leucémie aiguë.

La forme liposomale pégylée permet de réduire la toxicité, améliorer l'efficacité et d'améliorer la demi-vie. [81]

Dans une étude rétrospective multicentrique évaluant 34 cas de LCP de type T traités par la doxorubicine liposomale à des doses et des protocoles différents (20–40 mg/m² chaque 2–4 semaines), un taux de réponse globale de 88% a été rapporté. [82]

Les effets secondaires incluent les nausées, vomissements, le syndrome main-pied et la myélosuppression. La cardiopathie est dose-dépendante, elle n'est généralement pas observée à des doses cumulées inférieures à 450–500 mg/m².

➤ La chimiothérapie combinée :

Elle est utilisée pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens depuis les années 1970 avec le régime CHOP : (C)Cyclophosphamide– (H)hydroxydaunorubicin– (O)ncovin–(P)prednisone ou (P)rednisolone.

D'autres agents cytotoxiques ont été essayés pour le traitement des LCP T incluant les analogues puriques (deoxycytosine, 2-chlorodeoxyadenosine, fludarabine), bendamustine et d'autres. [83]

La chimiothérapie combinée est généralement réservée aux patients à un stade avancé qui sont soit réfractaires aux autres thérapies ou bien qui présentent une atteinte viscérale.

Bien qu'elle soit associée à un taux de réponse globale élevé notamment dans le MF et le SS, elle entraîne une myélosuppression ainsi que de nombreuses complications infectieuses. De ce fait, à l'exception d'une maladie réfractaire, extensive ou rapidement progressive ; l'administration de monochimiothérapie est préférée. [84]

e. La Photochimiothérapie extracorporelle (ECP) :

C'est une forme de photothérapie au cours de laquelle le sang est exposé à l'extérieur du corps au 8-methoxypsoralen et aux UVA. Par la suite, les leucocytes irradiés, représentant approximativement 5% des leucocytes du sang périphérique sont perfusés. Le psoralène suite à l'exposition aux UVA se lie à l'ADN par des liaisons covalentes entraînant ainsi l'induction de l'apoptose dans la majorité des lymphocytes traités. [85]

Son usage a été rapporté pour la première fois en 1987 par Edelson pour le traitement des LCPT érythrodermiques avec un taux de réponse de 73%. [86]

Elle a par la suite été approuvée par la FDA aux Etats Unis pour le traitement des LCPT. Elle est maintenant considéré le traitement de choix de première intention pour le syndrome de Sézary.

Elle a un excellent profil de sécurité avec presque pas d'effets secondaires.

Bien qu'elle soit efficace en monothérapie, l'ECP a également été utilisée en combinaison à d'autres traitements incluant l'interféron, le bexarotène et l'électranthérapie corporelle totale. [87]

f. La greffe de cellules souches hématopoïétiques :

Le premier transfert de cellules souches hématopoïétiques à partir de la moelle osseuse allogénique à un patient au stade de maladie terminale a été publié en 1957 par E. Donnall Thomas et lui a valu le prix Nobel en 1990. [88]

Le premier rapport de greffe de cellules souches autologues après irradiation chez un cas de MF est apparu en 1991 et a décrit une rémission complète chez 5 patients sur 6 avec une rechute précoce chez 3 malades répondeurs. [89]

D'autres séries à nombre limité de malades ont confirmé que presque tous les malades greffés vont éventuellement rechuter, de ce fait la greffe de cellules souches autologues est abandonnée dans le traitement du MF/SS. [90]

A l'exception de la radiothérapie localisée sur les lésions uniques de MF, la greffe de cellules souches allogéniques reste le seul traitement à visée curative pour le traitement du MF/SS.

g. Les anticorps monoclonaux :

Certains agents ont démontré leur efficacité pour le traitement des LCP T :

➤ Alemtuzumab : [66]

C'est un anticorps monoclonal recombinant IgG1 dirigé contre le CD52, exprimé à la surface des lymphocytes T et B. Il a été initialement développé et approuvé pour le traitement des hémopathies lymphoïdes. Plus récemment, son effet immunosuppresseur a été utilisé avec succès pour le traitement de la sclérose en plaque.

Des taux de réponses globale de plus de 50% ont été obtenus pour le traitement du MF/SS en utilisant la dose standard de 30 mg en IV trois fois par semaine. A cette dose, l'immunosuppression et les infections opportunistes sont les effets secondaires les plus communs et parfois les plus sévères. [92]

Vu le problème infectieux très important, une étude monocentrique avec 14 patients a évalué l'efficacité de faibles doses sous-cutanées. Il a été administré à des doses progressives jusqu'à 15 mg et s'est révélé efficace avec un taux de réponse globale de 86%, un taux de rémission complète de 21%. [93]

Il est particulièrement efficace chez les patients érythrodermiques (T4) et avec un envahissement sanguin ($B > 1$) et peuvent induire des rémissions au long cours chez des patients sélectionnés. [94]

➤ Brentuximab Vedotin (BV) :

C'est un anticorps conjugué dans lequel un anticorps anti CD30 monoclonal est lié à un agent dirigé contre les microtubules. [95]

Le CD30 est exprimé dans le lymphome de Hodgkin et le lymphome T anaplasique à grandes cellules. Cependant, son expression est variable dans les lésions de MF/SS et est faiblement corrélée à la réponse au traitement.

Dans un essai phase II rapportant l'efficacité de BV dans le MF et SS, il a été trouvé que le BV est très actif dans cette entité de lymphomes avec un taux de réponse globale de 70% et avec 23% des patients montrant une amélioration de plus de 90% des symptômes. [96]

Dans une autre étude portant sur 48 cas de LCPT (incluant la PLy, le lymphome cutané primitif anaplasique CD30+ et le MF/SS CD30+), un taux de réponse globale de 73% a été observé. [97]

➤ Mogamulizumab :

C'est un anticorps monoclonal dirigé contre le CC chemokine receptor 4 (CCR4) exprimé par les cellules tumorales des leucémies à cellules T de l'adulte (ATLL) et d'autres lymphomes à cellules T. [98]

Il est actuellement approuvé au Japon pour le traitement des LCPT réfractaires.

Dans 3 études de première phase, 48 patients avec un LCPT CCR4+ réfractaire ont reçu le Mogamulizumab avec des taux de réponse globale entre 29% et 38%.

Les effets secondaires rapportés étaient minimes : frissons, fièvre, rash, céphalées, nausées. [99]

➤ Denileukin diftitox :

C'est une protéine recombinante consistant en l'interleukine 2 (IL2) liée au domaine catalytique de la toxine diphtérique génétiquement modifiée dans l'intention de cibler les cellules exprimant le récepteur IL-2. Elle a été développée pour le traitement des LCPT et est devenue la première toxine de fusion approuvée. [100]

Son activité dans le traitement des LCPT a été démontrée dans deux essais phase III avec un taux de réponse globale de 30% et 44% et avec un profil de sécurité acceptable. [101]

2. Les indications :

2.1. Le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary : [50]

Selon les recommandations de l'EORTC 2017, le traitement du MF en fonction du stade est comme suit :

a. MF stades IA, IB et IIA :

- ✓ En première ligne : les thérapies à visée dermatologiques « Skin directed therapies »

Type de traitements	Niveau de preuve
Surveillance « wait and Watch » seulement pour les T1a	4
Dermocorticoïdes	3
Photothérapie UVB (T1a et T2a)	2
Puvathérapie	2
Radiothérapie localisée (pour le MF localisé y compris la réticulose pagétoïde)	4
Mechlorethamine	2

- ✓ En deuxième ligne :

Type de traitement	Niveau de preuve
Rétinoïdes	2
Interféron alpha	2
TSEB	2
MTX à faibles doses	4

b. MF stade IIB :

✓ En première ligne :

Type de traitement	Niveau de preuve
Rétinoïdes	2
Interféron alpha	2
TSEB	2
Monochimiothérapie (Gemcitabine, Doxorubicine liposomale)	4
MTX à faibles doses	4
Radiothérapie localisée	4

✓ En deuxième ligne :

Type de traitement	Niveau de preuve
Polychimiothérapie	3
Greffe de cellules souches autologues	3

c. MF stade IIIA et B :

✓ En première ligne :

Type de traitement	Niveau de preuve
Rétinoïdes	2
Interféron alpha	2
Photo chimiothérapie extracorporelle	3
MTX à faibles doses	4
TSEB	2

✓ En deuxième intention :

Type de traitement	Niveau de preuve
Monochimiothérapie (Gemcitabine, Doxorubicine liposomale)	3
Greffe de cellules souches autologues	3

d. MF stade IV A et B :

Type de traitement	Niveau de preuve
Chimiothérapie (Gemcitabine, Doxorubicine liposomale, CHOP et chimiothérapies apparentées)	3
Radiothérapie (Localisée et TSEB)	4
Alemtuzumab	4
Greffe de cellules souches autologues	3

e. Cas particulier du MF pilotrope :

Ils semblent avoir une évolutivité, un pronostic et un profil de sensibilité thérapeutique différents des autres lymphomes T épidermotropes avec une résistance thérapeutique surtout pour les formes avec mucinose.

Le groupe allemand des lymphomes cutanés a subdivisé les patients comme suit :

- Le groupe A : patient avec une atteinte cutanée débutante et localisée, kératose pilaire, papules folliculaires, lésions acnéiformes, plaques peu infiltrées.
- Le groupe B : patient avec une atteinte cutanée avancée : plaques infiltrées, tumeurs, nodules ou érythrodermie.
- Le groupe C : MF avec une atteinte extracutanée (stade IVA–IVB).

Le traitement recommandé en fonction du groupe est :

➤ Le groupe A : SKIN DIRECTED THERAPIES (SDT)

- Les dermocorticoïdes classe très forte en monothérapie pour le stade T1a et en association à la photothérapie pour le stade T2 : puvathérapie si lésions infiltrées et photothérapie UVB pour les lésions moins infiltrées.
- Si échec des SDT : radiothérapie à faible dose.

➤ Le groupe B :

- La puvathérapie+rétinoïdes ou de l'interféron.
- La puvathérapie en monothérapie est moins efficace que dans le groupe A.
- Les dermocorticoïdes topiques et la photothérapie UVB sont inefficaces.

Si échec :

- PUVA combinée à la radiothérapie locale en cas d'atteinte localisée.
- PUVA combinée à l'INF alpha ou aux rétinoïdes en cas d'atteinte étendue.
- PUVA+ radiothérapie de faible dose si plaques ou tumeurs épaisses.

➤ Le groupe C :

Rejoint le traitement du MF classique.

f. Le syndrome de Sézary :

✓ En première ligne :

Type de traitement	Niveau de preuve
Photochimiothérapie extracorporelle	3
Chlorambucil+Corticothérapie orale	3
Rétinoïdes en association avec la PUVA ou l'ECP	3
IFN alpha en association avec la PUVA ou l'ECP	3
Faibles doses de MTX	4

✓ En deuxième intention :

Type de traitement	Niveau de preuve
Chimiothérapie (Gemcitabine, Doxorubicine liposomale, CHOP et chimiothérapies apparentées)	3
Alemtuzumab	4
Greffe de cellules souches autologues	3

g. Le traitement de maintenance :

Le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary sont des pathologies chroniques qui sont généralement considérées incurables, l'objectif principal du traitement est d'obtenir un effet palliatif notamment la rémission des symptômes avec amélioration ou au moins maintien de la qualité de vie.

Seuls la greffe de cellules souches autologues et la radiothérapie des lésions localisées sont des traitements à visée curative. Tous les autres traitements ont un potentiel variable pour l'obtention de la rémission.

Cependant, presque tous les patients vont éventuellement présenter une rechute ou progression de la maladie, que ce soit au cours ou à l'arrêt du traitement, d'où l'intérêt du traitement de maintenance.

Le traitement de maintenance est défini par une exposition continue à une thérapie dirigée sur la peau ou systémique une fois la rémission obtenue, dans le but de maintenir la réponse et de prévenir la récurrence et la progression.

Ce traitement doit être efficace, disponible et facile à appliquer avec un profil de toxicité excellent avec peu ou pas d'interférence avec la qualité de vie.

Ces critères sont largement remplis par une variété de traitements notamment IFN alpha, le MTX à faibles doses, les rétinoïdes, la Puvathérapie, les dermocorticoïdes, le Mechlorethamine.

Comme il n'y a pas de guide concernant l'indication et le choix du traitement de maintenance pour le MF/SS, il doit généralement être considéré pour les patients stade IB (T2b) ou plus à haut risque de rechute et/ou progression.

2.2. Les lymphoproliférations CD30+ : [2]

Il est essentiel dans ce type de lymphomes de s'assurer de leur nature cutanée primitive (le bilan d'extension doit être négatif) car leur pronostic et leur prise en charge se distinguent de leur équivalent ganglionnaire. Il est également indispensable de les distinguer de lymphoproliférations cutanées « secondairement CD30+ » comme les MF transformés.

Le traitement tiendra compte du type de lésion, de leur nombre et de leur distribution sur la peau (déterminant « T » de la classification TNM) et de leur évolutivité.

a. La papulose lymphomatoïde :

Vue la nature chronique de la maladie, la plupart des patients ne nécessitent pas de traitement spécifique, en particulier ceux avec des lésions peu nombreuses et asymptomatiques.

En général, il y a deux approches pour traiter la papulose lymphomatoïde, une approche dirigée sur la peau et une approche systémique.

Les thérapies dirigées sur la peau incluant les dermocorticoïdes et la photothérapie peuvent être utilisés pour soulager les symptômes des malades ayant des lésions localisées. Les dermocorticoïdes peuvent accélérer la régression des lésions, mais dans la majorité des cas, ils ne préviennent pas l'apparition de nouvelles.

L'usage de la photothérapie (aussi bien la puvathérapie que la photothérapie UVB) a été rapporté dans plusieurs études rétrospectives : Kempf et ses collaborateurs ont évalué la réponse thérapeutique de 19 patients traités par puvathérapie, 5 patients ont eu une réponse complète et 13 une réponse partielle.

Donc, la photothérapie peut aider à diminuer le nombre de lésions existantes et ralentir la récurrence de nouvelles lésions. Cependant, en particulier chez les enfants,

le risque de développement de mélanome et de cancers non mélanocytaires devrait être considéré.

Le méthotrexate à des doses de 10–25mg par semaine combiné à l'acide folique a montré de bonnes réponses dans la suppression des poussées de PL. Il est recommandé uniquement chez les patients très symptomatique (atteinte cutanée étendue, ulcération, prurit sévère).

Une autre approche systémique est le Brentuximab Vedotin, il a montré son efficacité dans le traitement de la PL avec un taux de réponse globale initiale de 100% avec une durée moyenne de réponse 26 semaines. La dose utilisée est de 1.8mg/kg chaque 21 jour.

b. Le lymphome anaplasique primitif CD30+ :

Les patients se présentant avec des lésions solitaires ou localisées peuvent être traités avec succès par l'exérèse chirurgicale et l'électranthérapie à faibles doses. Des doses de 30–36 Gy sont suffisantes et ne sont pas associées à des effets secondaires majeurs du fait que seul le derme est pénétré.

Certains patients peuvent bénéficier de la combinaison des deux traitements, en particulier si les marges d'exérèse ne sont pas saines.

Environ 40% des patients traités vont avoir une récurrence des lésions soit dans la même ou dans une zone différente.

Les options thérapeutiques pour les atteintes multifocales ou les rechutes fréquentes incluent le méthotrexate à faibles doses (intra lésionnel ou systémique), les rétinoïdes par voie orale, l'interféron alpha et le Brentuximab Vedotin.

2.3. Le lymphome T sous cutané type panniculite :[102]

Le traitement de cette entité reste controversé, car ils ont d'habitude une évolution indolente et ont un pronostic comparable à celui du MF (en particulier en l'absence de syndrome d'activation macrophagique).

Les approches utilisées communément pour les autres lymphomes cutanés T indolents ont prouvé leur efficacité.

Historiquement, la réponse aux chimiothérapies combinées est généralement de courte durée et les rémissions complètes sont rares.

Il existe des rapports de succès de greffes de cellules souches autologues et de rémissions prolongées avec la chimiothérapie combinée suivi de la greffe de cellules souches autologues.

Cependant, la rareté de cette entité et le besoin peu fréquent de recours à un traitement remettent en question l'intérêt de ces approches.

Comme la plupart des lymphomes indolents, les rechutes ne sont pas associées à une survie réduite.

Le Bexarotène seul a une activité clinique significative sur ces lymphomes avec un taux de réponse globale de 82% incluant des réponses complètes. D'autres agents systémiques ont été utilisés pour le traitement des LCT type panniculite, tels que le MTX par voie orale et les inhibiteurs des histone déacétylase.

L'utilisation de denileukin diftotox chez deux patients a été rapporté avec une preuve de leur efficacité.

2.4. Le lymphome T/NK type nasal :

Du fait de la faible incidence de la maladie, les diverses propositions thérapeutiques n'ont pas fait l'objet d'études mais reposent davantage sur un consensus d'experts émanant d'études pour la plupart rétrospectives. Il n'existe donc pas de traitement optimal défini. La stratégie thérapeutique doit donc faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire incluant des hématologues et proposant si possible l'inclusion dans des essais thérapeutiques.

La radiothérapie lorsqu'elle est utilisée seule dans les formes localisées est régulièrement efficace mais associée à un taux de rechute important au cours des deux premières années.

Les stratégies actuelles visent à proposer y compris aux stades localisés une association radiothérapie et polychimiothérapie. Une association radiothérapie-cisplatine suivie d'une polychimiothérapie par Etoposide, ifosfamide, cisplatine et dexaméthasone a montré des résultats intéressants lors d'un essai prospectif de phase II avec une survie à 2 ans à 78%.

Concernant les rechutes ou stades disséminés, l'administration d'une polychimiothérapie incluant de L-asparaginase, méthotrexate et dexaméthasone a récemment été proposée suite à un autre essai de phase II.

L'association de ce traitement à une radiothérapie lors des stades localisés ou une transplantation médullaire dans les stades avancés doit maintenant être évaluée.

2.5. Les entités provisoires :

a. Le lymphome T gamma delta :

En contraste avec le lymphome T sous cutané type panniculite alpha-beta, le lymphome T gamma delta est plus fréquemment associé au syndrome d'activation macrophagique. Dans la plus large série rétrospective, la survie moyenne était de 31 mois.

Vu le mauvais pronostic, l'agressivité et la mauvaise réponse aux traitements conventionnels, il est recommandé de traiter les patients avec une chimiothérapie d'induction autre que le CHOP suivie de la greffe de cellules souches. [103]

b. Le lymphome T cutané primitif agressif épidermotrope CD8+

Les options thérapeutiques pour cette entité sont mal définies, du fait de sa rareté, son évolution agressive, sa diffusion systémique et ses rechutes fréquentes. En général, les thérapies dirigées sur la peau sont inefficaces y compris la radiothérapie, à moins qu'elles ne soient utilisées en association avec un traitement systémique.

La réponse partielle peut être obtenue de l'association de Bexarotène et de l'électranthérapie corporelle totale.

La polychimiothérapie type CHOP et régimes apparentés est la plus souvent utilisée, mais les pourcentages de rechutes sont élevés, potentiellement améliorés par la greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues. [104]

c. Lymphome T cutané pléomorphe CD4+ à cellules petites et moyennes et le lymphome T CD8+ acral:

Les études suggèrent un pronostic excellent chez ces patients et une réponse durable aux thérapies dirigées sur la peau. [105–106]

Les options thérapeutiques incluent l'excision locale, les corticoïdes topiques et intra-lésionnels et la radiothérapie localisée.

Les pourcentages de rémission sont élevés indépendamment de la modalité thérapeutique utilisée et les pourcentages de rechute sont faibles.

B. Les lymphomes cutanés primitifs B :

1. Les moyens thérapeutiques : [2]

1.1. L'excision chirurgicale :

L'excision chirurgicale est encore souvent réalisée en première intention, en particulier en cas de lésion unique, lorsque le diagnostic de lymphome n'est pas connu et le patient adressé à un chirurgien. L'inconvénient d'une exérèse première est le risque de récurrence en bordure de la cicatrice si les marges sont faibles.

La littérature rapporte plus de 150 cas de LBC traités par exérèse chirurgicale. Il s'agit presque toujours de types histologiques « indolents » (LBC de la zone marginale ou LBC centrofolliculaire). Le taux de rémission complète après exérèse est proche de 100% mais des récurrences sont signalées dans plus de 40% des cas malgré des durées de suivi souvent faibles. [107]

1.2. La radiothérapie :

Elle est considérée comme un traitement de référence des formes indolentes. Elle utilise classiquement des doses de 30 à 45 Gray, délivrées en 3 à 4 semaines avec des marges de 1 à 3 cm. La tendance récente est de limiter les doses à visée curative à environ 30 Gray, voire 20 Gray. L'utilisation de doses plus faibles de 4 Gray à visée palliative a été rapportée.

Les avantages de la radiothérapie sont son efficacité excellente dans les formes indolentes, avec des taux de réponse de près de 100% pour chaque lésion traitée aux doses classiques, et une extrême rareté des récurrences en zones irradiées.

Ses limites sont liées à la difficulté de multiplier les champs d'irradiation en cas de lésions multiples, à l'alopecie possible en cas de lésions du cuir chevelu, à une

efficacité généralement insuffisante dans les LBC GC type MI et aux récurrences à distance.

Le taux de récurrence a été évalué à 60% pour les LBC ZM et 29% pour les LBC CF. [108]

1.3. Antibiotiques :

Une faible proportion des LBC ZM étant associée à l'infection borélienne dans des pays endémiques, l'intérêt d'une antibiothérapie a été suggéré. Des réponses complètes inconstantes (<50%) ont été rapportées dans les LBC ZM confirmés et associés à l'infection borélienne.

L'intérêt d'une antibiothérapie première systématique en zone d'endémie tient aussi à son efficacité dans les lymphocytomes boréliens qui, dans certaines formes, peuvent être très difficile à distinguer histologiquement d'authentiques LBC ZM ou LBC CF. Le traitement de première ligne du lymphocytome borélien repose sur la doxycycline mais l'utilisation des céphalosporines pourrait être plus efficace dans les LBC ZM associés à l'infection borélienne. [109]

1.4. L'interféron intra lésionnel :

L'utilisation de l'interféron intra lésionnel n'a été rapporté que dans des cas isolés ou de petites séries de LBC CF ou LBC ZM à des doses variant de 1 million à 6 millions d'unités 3 fois par semaine en fonction de la taille des lésions traitées.

Les taux de réponse complète étaient élevés. Des récurrences survenaient dans 20 à 30% des cas, suivies de nouvelles rémissions après reprise des injections d'interféron. Du fait du petit nombre de cas et du faible recul évolutif, l'évaluation de ce traitement reste insuffisante.

1.5. Le Rituximab :

C'est un anticorps monoclonal recombinant dirigé contre l'antigène CD20 approuvé pour le traitement du lymphome B systémique réfractaire ou en cas de rechutes.

De plus, des études récentes ont démontré son succès dans le traitement des LCP type B, en particulier le LBC ZM et le LBC CF dans les zones difficiles à traiter (le scalp et la face) [110]

Des petites séries de LBC ZM et/ou LBC CF comportant un total de 60 cas, une réponse complète a été obtenue dans plus de 80% des cas, avec des schémas d'administration variables, tant que pour la voie d'administration (intra lésionnelle ou intraveineuse) que pour le nombre d'injection : de 1-2 injections systémiques jusqu'à 6 mois de traitement intra lésionnel, avec le plus souvent 4 perfusions de 375 mg/m² à une semaine d'intervalle, et dans certains cas jusqu'à 8 perfusions. Des récives sont survenues dans près de 50% des cas après traitement intra lésionnel, mais moins d'un tiers après un traitement systémique. [111]

Dans les LBC GC type MI, seule 8 rémissions complètes ont été observées après 4 à 8 perfusions de rituximab. [112]

MATERIELS ET METHODES

I. Matériels d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive.

✓ Durée d'étude :

Notre travail s'est étalé sur une période de 08 ans (de Janvier 2009 à Décembre 2016).

✓ Lieu d'étude :

- Elle a été réalisée au sein du service de dermatologie vénérologie du CHU Hassan II de FES.

✓ Pour la réalisation de ce travail, nous nous sommes basés sur :

- a. Les registres du service de dermatologie.
- b. Les dossiers des malades.
- c. Les registres du service d'anatomo-pathologie.

II. Méthode d'étude :

Notre travail a porté sur tous les cas de lymphomes cutanés primitifs.

Les critères d'inclusion nécessaires pour retenir les patients étaient les suivants :

- Le diagnostic histologique et immunohistochimique de lymphome cutané.
- Une localisation initialement cutanée avec ou sans atteinte extracutanée secondaire.

Le critère d'exclusion était le caractère secondaire de la localisation cutanée lymphomateuse.

Les patients inclus étaient suivis depuis la date du diagnostic jusqu'à la date de la dernière consultation.

Une fiche d'exploitation préétablie (annexe 1) a permis le recueil des données épidémiologiques, cliniques, histologiques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives à partir des dossiers des malades.

III. Analyse des données :

Les données recueillies ont été informatisées et traitées avec le logiciel Microsoft Office Excel 2016.

RESULTATS

I. Caractéristiques épidémiologiques :

1. Prévalence

Notre étude a recueilli 60 cas de lymphomes cutanés primitifs dont 54 cas de lymphomes T soit 90% de l'ensemble des LCP et 6 cas de lymphomes B soit 10% de l'ensemble des LCP (figure1).

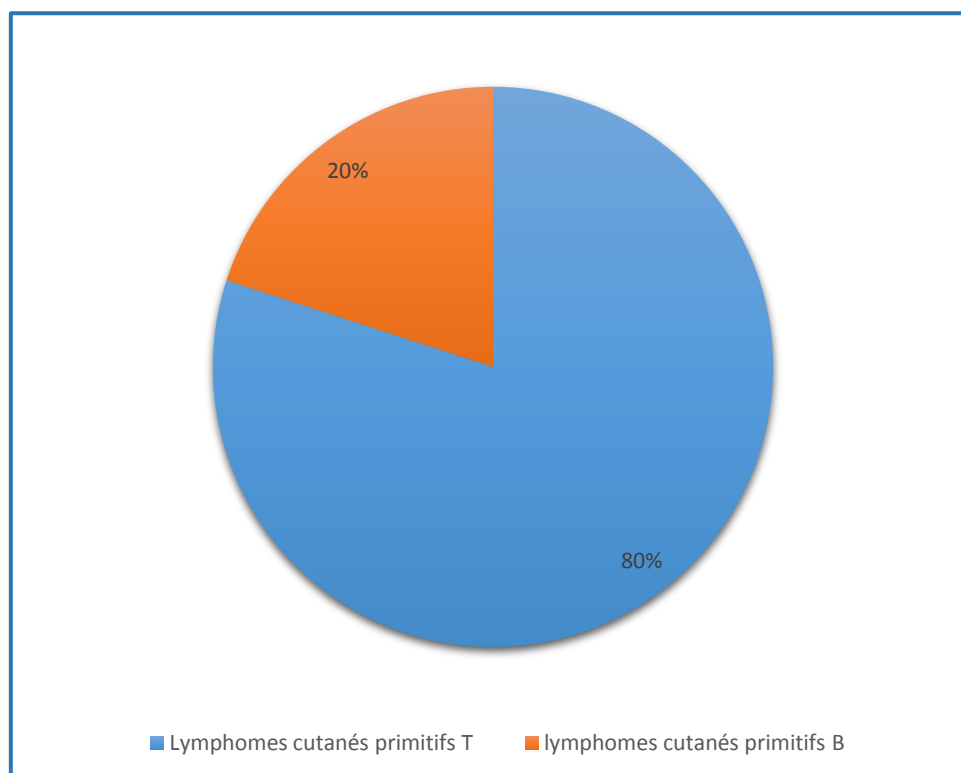


Figure 1 : Répartition des lymphomes cutanés primitifs au service de dermatologie
CHU Hassan II de FES.

2. L'incidence annuelle

33%, soit les 20 cas initiaux de LCP ont été diagnostiqués entre 2009 et 2012, les 40 autres cas soit 66% de cas de LCP ont été diagnostiqués entre 2013 et 2016 avec une moyenne de 06 cas/an. (Figure 2)

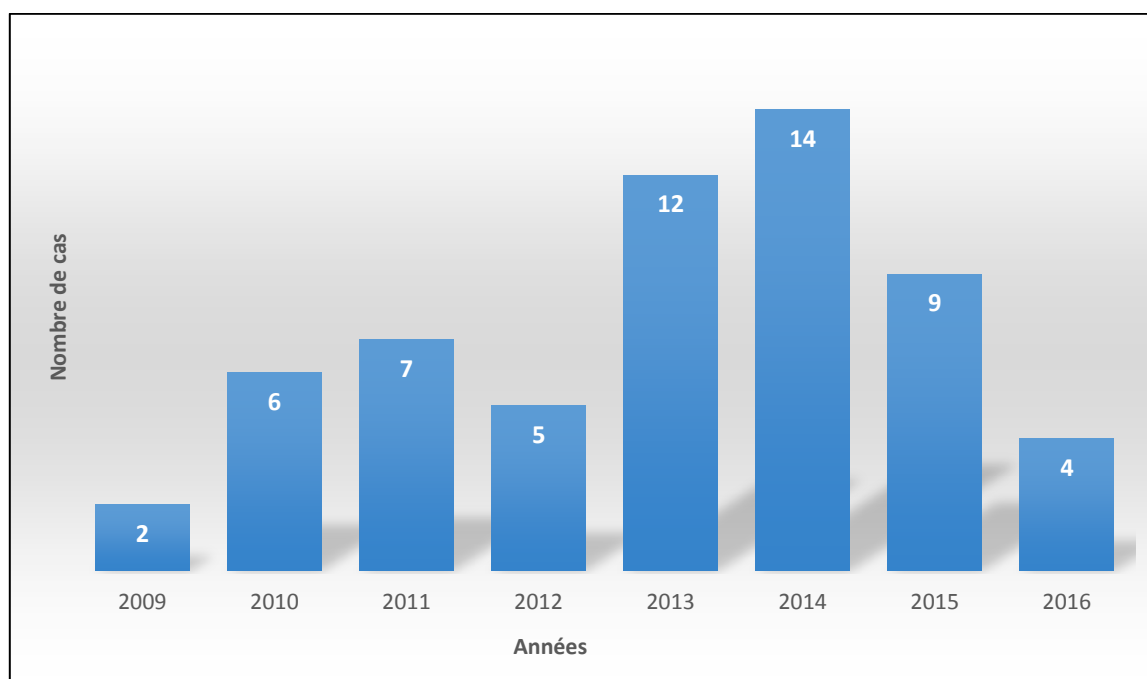


Figure 2 : Incidence annuelle des lymphomes cutanés primitifs diagnostiqués au service de dermatologie entre 2009 et 2016

3. Répartition selon l'âge

L'âge médian du diagnostic des LCP était de 56 ans avec des extrêmes d'âge allant de 16 à 83 ans.

L'âge médian était de 57 ans chez les hommes et 53 ans chez les femmes.

L'âge médian pour les LCP type T était de 55 ans.

L'âge médian pour les LCP type B était de 58 ans.

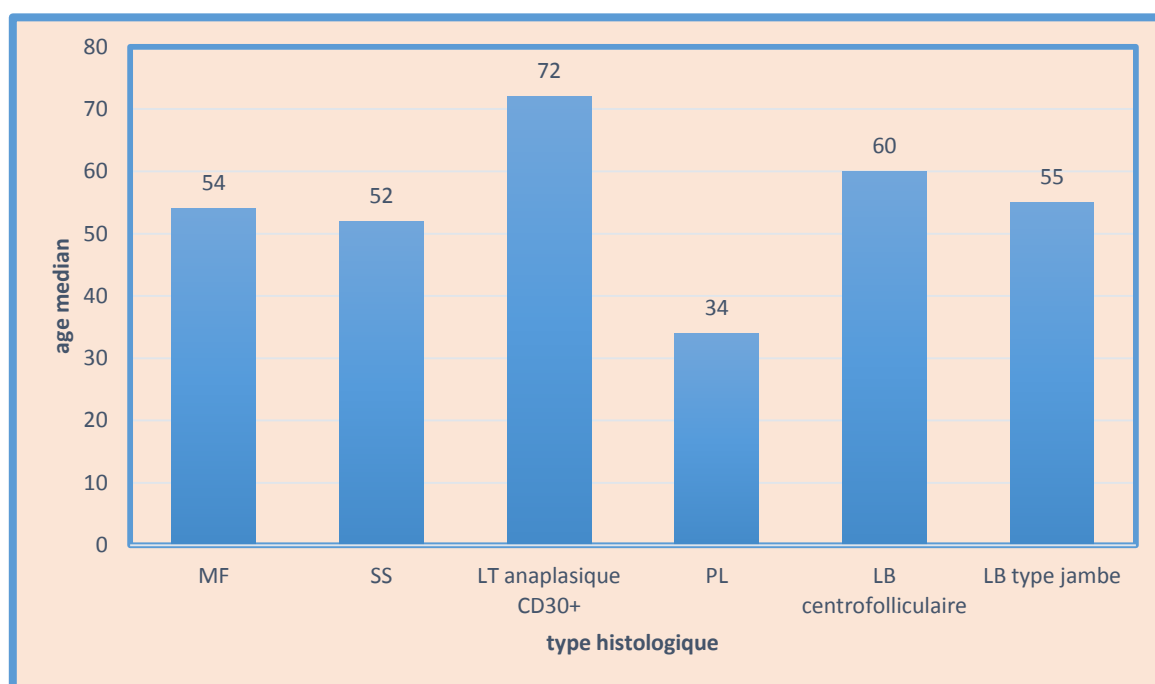


Figure 03 : Age médian en fonction du type histologique

4. Répartition selon le sexe

Notre étude a objectivé une prédominance masculine avec un sexe ratio H/F de 1,3.

Il s'agissait de 34 hommes soit 56% et de 26 femmes soit 44%. (Figure 4)

Le sexe ratio pour les LCP de type T était de 1,2.

Le sexe ratio pour les LCP de type B était de 2.

La répartition des LCP en fonction du sexe et du type histologique est rapportée dans le tableau 1.

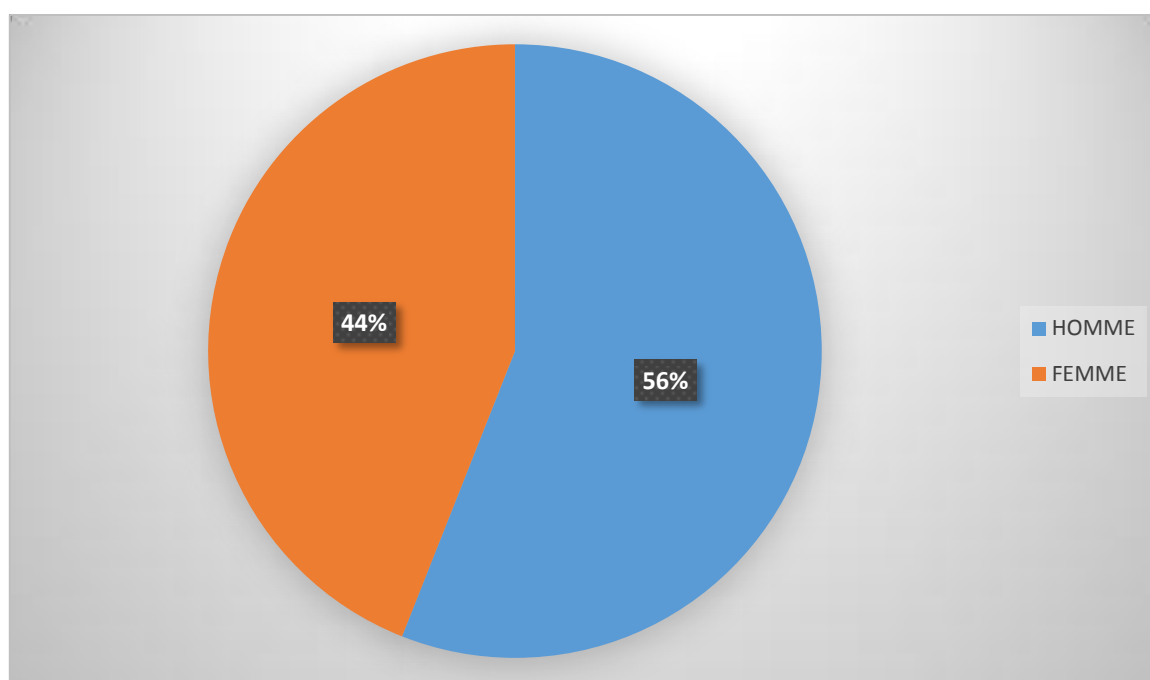


Figure 4 : Répartition des lymphomes cutanés primitifs selon le sexe

Tableau 1 : Répartition des patients selon le sexe et le type histologique

Type histologique	Nombres de cas	Sexe masculin	Sexe féminin	Sexe ratio
Mycosis fongoïde	47	25	22	1.13
Syndrome de Sézary	02	1	1	1
Lymphome T CD30+ anaplasique à grandes cellules	04	3	1	3
Forme frontière entre PLy de type C et LAGC CD30+	01	1	0	–
Lymphome B centrofolliculaire	04	3	1	3
Lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe	02	1	1	1

5. Répartition selon la profession

La profession a été précisée chez tous les malades.

Vingt-six patients étaient sans profession soit 46.4%, 14 patients étaient des agriculteurs soit 23%.

Les autres patients étaient des commerçants (5 cas), des maçons (3cas), des artisans (3 cas), des instituteurs (3cas), des fonctionnaires (3 cas), un militaire et 2 étudiants. (Figure 4)

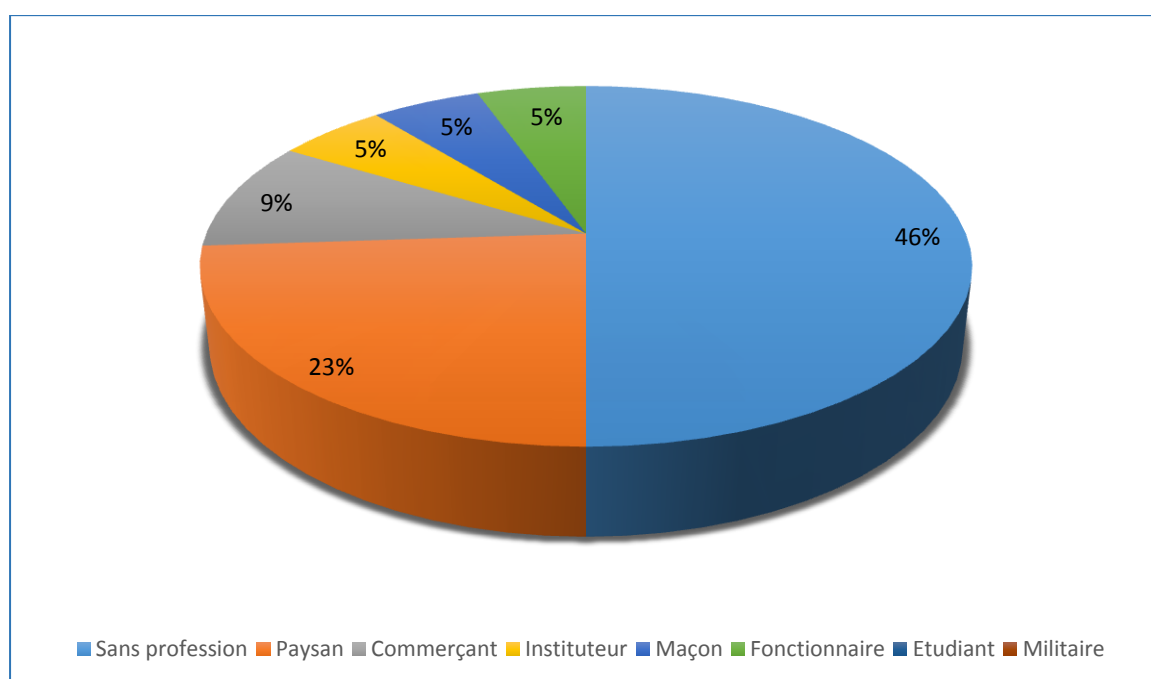


Figure 5 : Répartition des cas de lymphomes cutanés primitifs selon la profession.

II. Données anatomocliniques :

1. Délai de consultation :

Le délai moyen de consultation était de 5 ans avec des extrêmes allant de 03 mois à 24 ans.

Le délai moyen de consultation des LCP de type T était de 5.25 ans.

Le délai moyen de consultation des LCP de type B était de 4 ans.

Le délai moyen de consultation en fonction du type histologique était comme suit :

Tableau 2 : le délai moyen de consultation en fonction du type histologique

Type histologique	Délai moyen de consultation en années
MF	06 ans
SS	02 ans
Forme frontière PLy de type C et LAGC CD 30+	02 ans
LT anaplasique CD 30+	0.5 an
LB centrofolliculaire	3.8 ans
LB diffus à grandes cellules type jambe	0.75 an

2. Antécédents

Le tabagisme chronique a été retrouvé chez 14 de nos patients soit 23% des cas.

Onze de nos patients était suivis pour une hypertension artérielle soit 18.9% des cas.

Concernant les antécédents dermatologiques : L'antécédent familial de LCP a été retrouvé dans un seul cas (mère et fils suivis pour un lymphome B centrofolliculaire) et une patiente présentait un carcinome basocellulaire de la face.

Trois patients avaient une tuberculose pulmonaire guérie.

D'autres antécédents ont été retrouvés : diabète (03 cas), goitre (02 cas), lupus (01 cas) et purpura thrombopénique idiopathique (01 cas).

3. Les signes fonctionnels

La douleur était retrouvée chez dix de nos patients soit 17% des cas.

Le prurit était présent chez 43 patients (dont 41 cas de MF) soit 71% des cas, son intensité était :

- Minime chez 6 patients soit 10% des cas.
- Modérée chez 17 patients soit 28.8% des cas.
- Sévère chez 20 patients soit 33.8%

4. Etat général

69.5% des patients avaient un état général conservé au moment du diagnostic.

Dix-huit patients soit 30.5% des cas présentaient une altération de l'état général au moment du diagnostic.

5. Présentation clinique initiale

5.1. Présentation clinique initiale des lymphomes cutanés primitifs T

a. Type de lésions cutanées

- Mycosis fongoïde :

Chez les 47 cas colligés, les lésions étaient comme suit :

- Plaques érythémato-squameuses :32 cas soit 66%.
- Kératodermie palmoplantaire : 12 cas soit 25%.
- Erythrodermie :11 cas soit 22%.
- Nodules :11 cas soit 22%.
- Tumeurs :10 cas soit 20%.
- Macules érythémato-squameuses :08 cas soit 17%.
- Alopécie :3 cas.
- Chalazodermie : 01 cas.
- Faciès léonin : 01 cas.



MF au stade d'érythème pré-mycosique



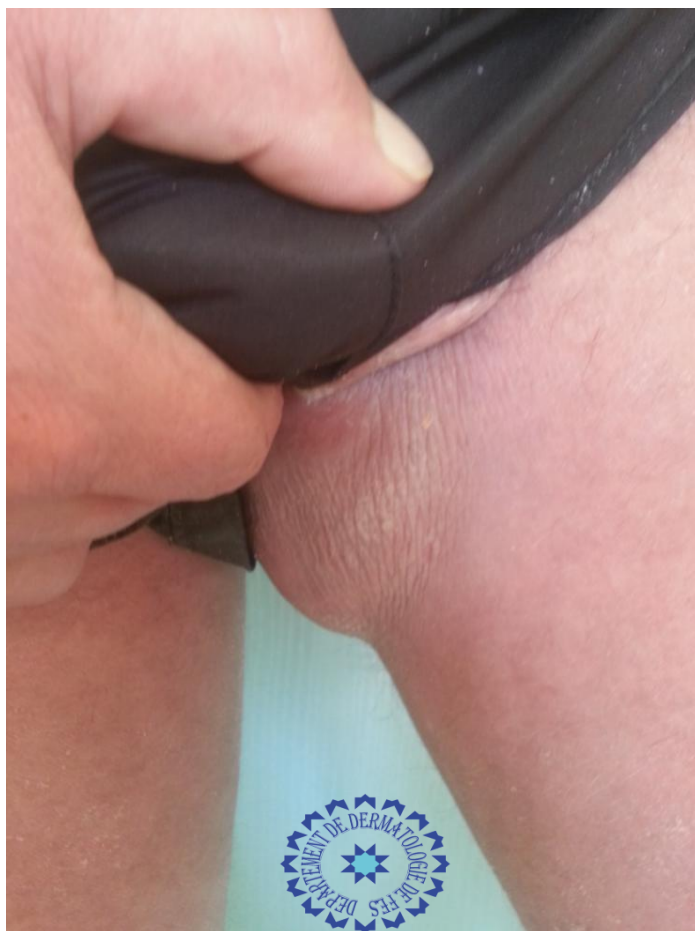
MF au stade de plaques



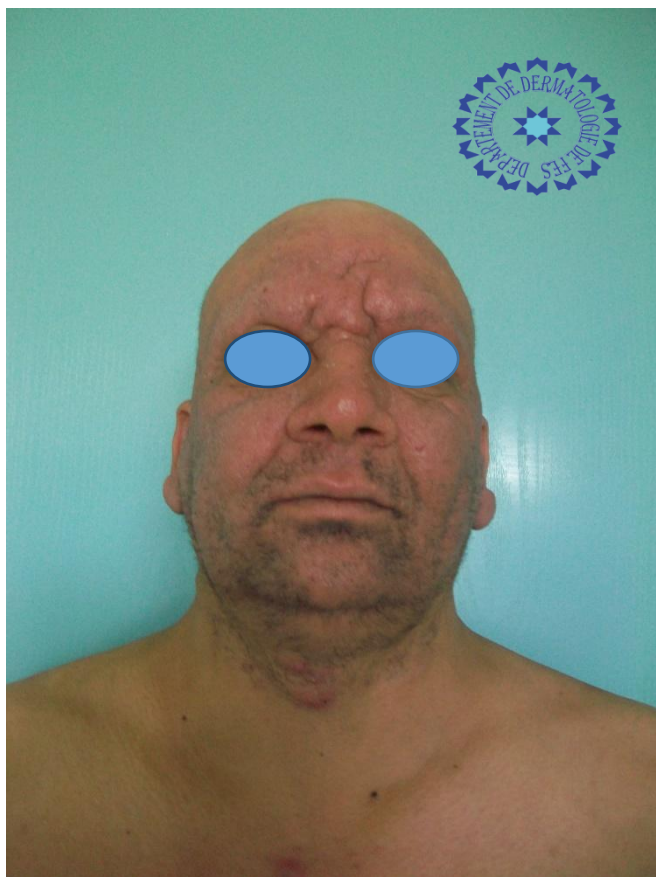
MF au stade érythrodermique[194]



MF au stade tumoral



Mycosis fongoïde chalazodermique



Dépilation des sourcils et alopécie du cuir chevelu dans le cadre d'un MF pilotrope

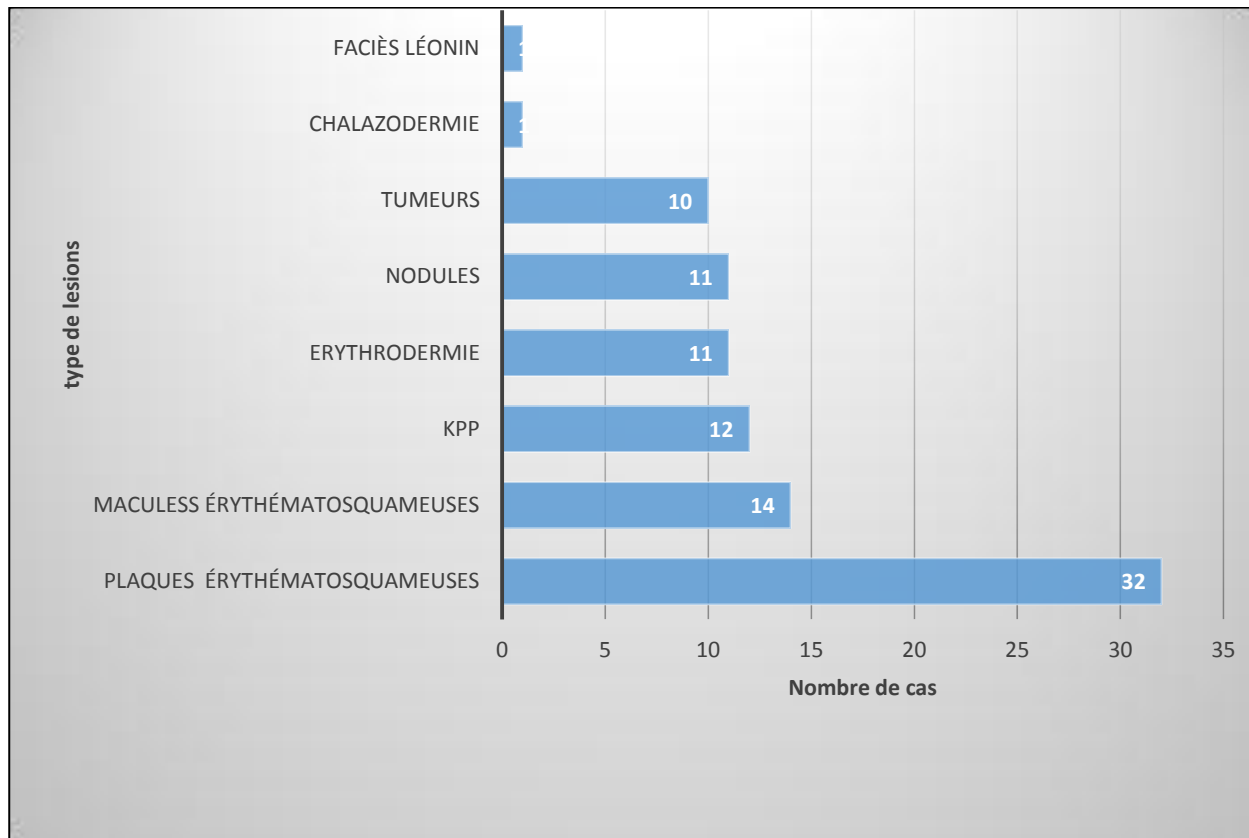


Figure 6 : Répartition des lésions cutanées du mycosis fongoïde.

- Le syndrome de Sézary :

Deux cas ont été retrouvés dans notre série avec une érythrodermie, une kératodermie palmoplantaire, des nodules et des tumeurs sans atteinte unguéale.

- Le lymphome T primitif anaplasique CD 30+ :

Sur les quatre cas colligés, les lésions cutanées étaient comme suit :

- Nodules : 03 cas.
- Tumeurs : 03 cas.
- Plaques érythémato-squameuses : deux cas.
- Papules dans un seul cas.

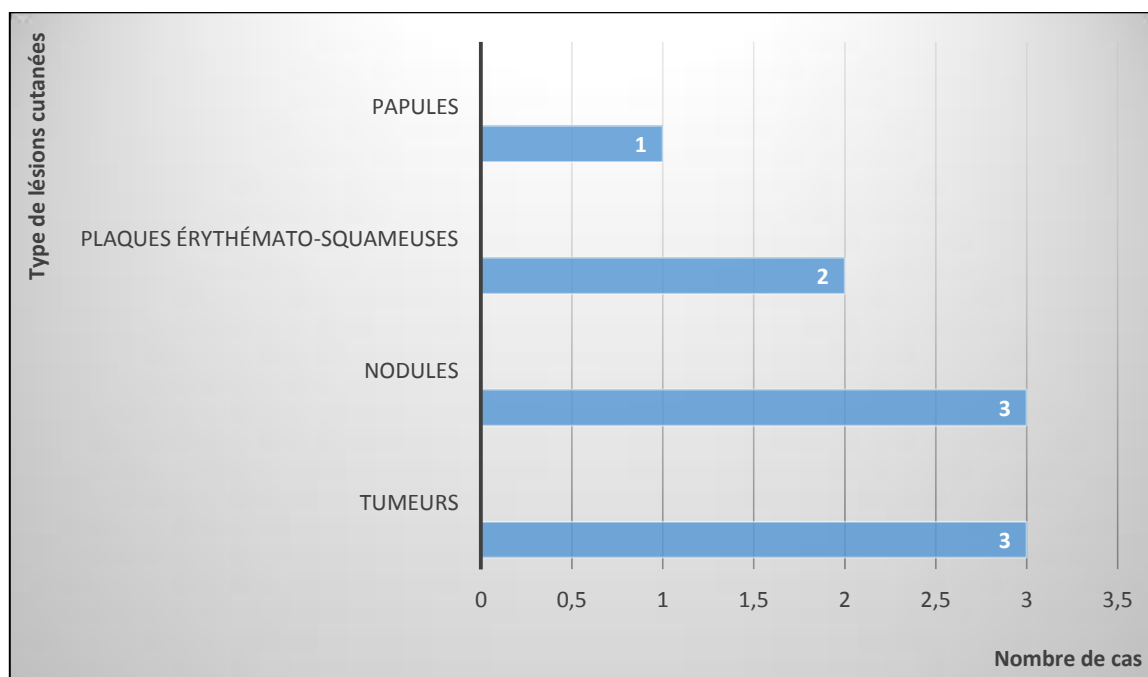


Figure 7 : Répartition des lésions cutanées du lymphome anaplasique T CD30+



Tumeurs ulcéro-bourgeonnantes : lymphome cutané primitif anaplasique CD30+

- Forme frontière entre PLy de type C et LAGC CD30+ :

Un seul cas a été retrouvé dans notre série présentant sur le plan clinique des papules et des nodules ulcéreux et nécrotiques avec notion de régression spontanée.

b. Siège des lésions

- Mycosis fongoïde :
 - Les membres : 44 cas.
 - Le tronc : 44 cas.
 - Le visage : 10 cas.
 - Le cuir chevelu : 7 cas.
 - Diffus : 11 cas.

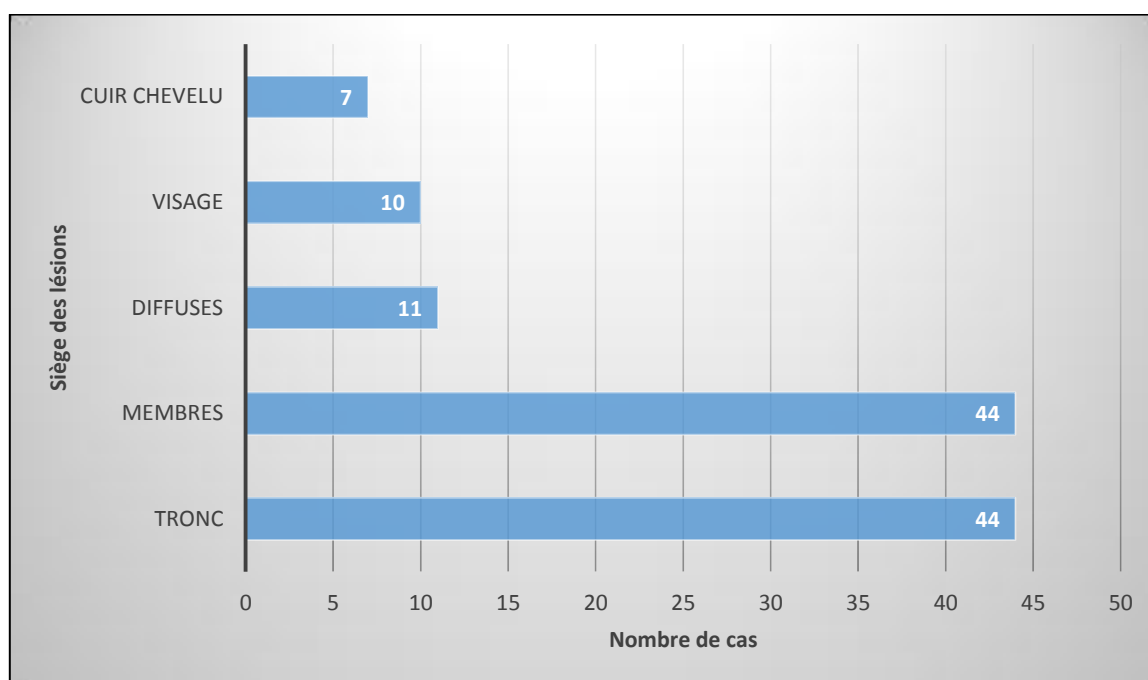


Figure 08 : Répartition du siège des lésions cutanées de mycosis fongoïde.

- Le lymphome T primitif CD 30+ :
 - Les membres : 03 cas.
 - Le cuir chevelu : 01 cas.
 - Le visage : 01 cas.
- Forme frontière entre PLy de type C et LAGC CD30+ : Pour le seul cas colligé dans notre série, les lésions siégeaient au niveau du tronc et des membres.

c. Surface cutanée atteinte :

Pour les 47 cas de lymphomes T cutanés type MF, la surface cutanée atteinte était :

- <10% dans 38%.
- >10% dans 62%.

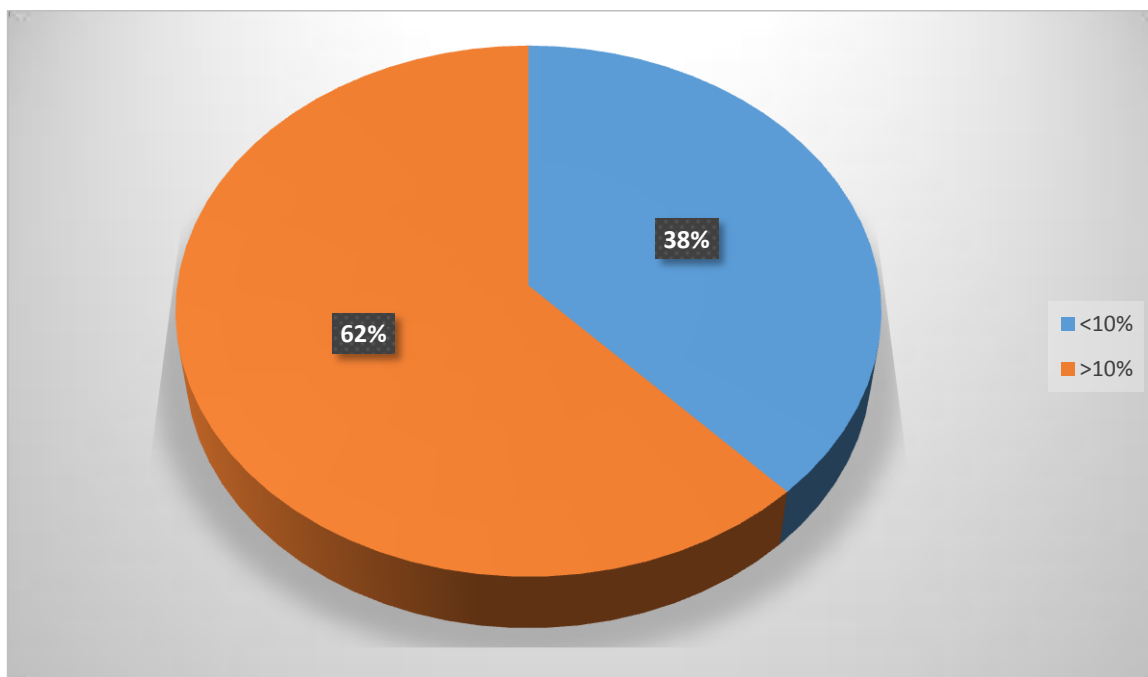


Figure 09 : Etendue des lésions cutanées au moment du diagnostic des lymphomes T de type MF.

d. L'atteinte des muqueuses :

L'atteinte des muqueuses était retrouvée dans 03 cas de MF érythrodermique à type de :

- Macules pigmentées du palais.
- Chéilite érosive.
- Ectropion.

e. L'atteinte ganglionnaire :

Les adénopathies étaient présentes dans 24 cas de cas de MF, elles étaient d'allure :

- Tumorale dans 14 cas soit 58%.
- Inflammatoire dans 10 cas soit 42%.

Pour les lymphoproliférations T primitif CD30+, des adénopathies d'allure tumorale étaient retrouvées chez 02 patients sur les 5 cas colligés avec un pourcentage de 40%.

5.2. Présentation clinique initiale des lymphomes cutanés primitifs type B :**a. Type de lésions cutanées :**

Chez les 06 cas colligés, les lésions cutanées étaient comme suit :

- Plaques érythémato-squameuses : 04 cas.
- Tumeurs :03 cas.
- Nodules :02 cas.
- Ulcération :01 cas.

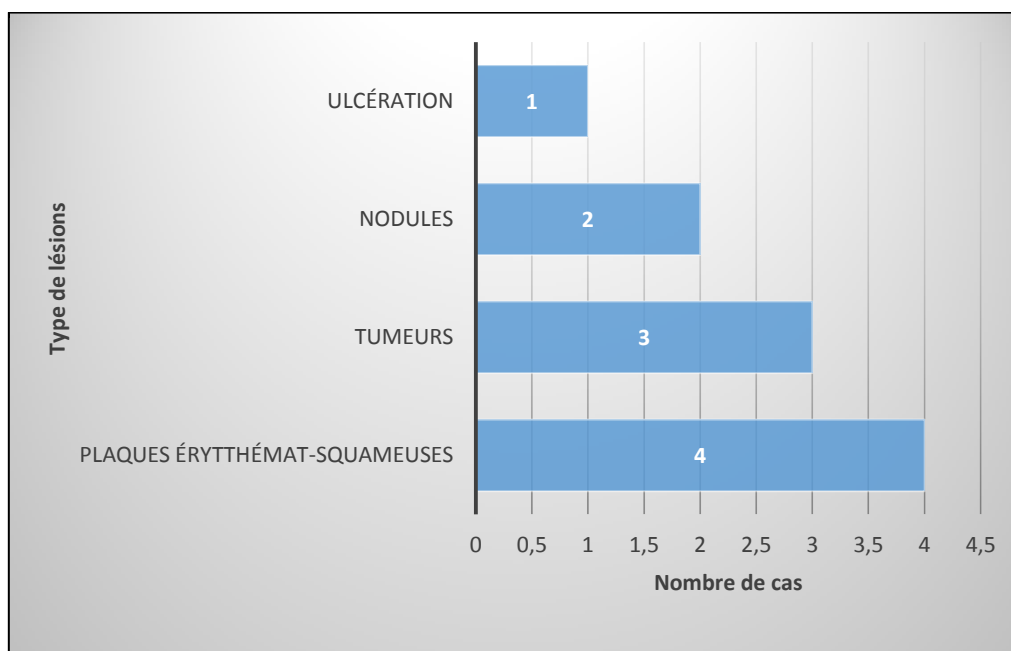


Figure 10 : Répartition des lésions cutanées des lymphomes B.



Tumeur érythémato-violacée temporale
droite : Lymphome B centrofolliculaire



Tumeur érythémato-violacée de la cuisse droite : Lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe.

b. Siège des lésions :

- Les membres :03 cas.
- Le tronc : 02cas.
- Le cuir chevelu :01 cas.
- Le visage :01 cas.

c. La surface cutanée atteinte :

Les lésions étaient multiples dans 83% des cas :

- Elles siégeaient dans un même territoire cutané ou dans deux territoires contigus dans 66% des cas.
- L'atteinte cutanée était diffuse dans 16% des cas.

d. L'atteinte des muqueuses :

L'atteinte des muqueuses était absente chez tous les cas de lymphomes primitifs de type B.

e. L'atteinte ganglionnaire :

Des adénopathies d'allure tumorale étaient retrouvées chez 02 cas de lymphomes primitifs de type B soit 33% des cas.

III. Etude anatomopathologique

Une biopsie cutanée avec étude immunohistochimique a été réalisée chez tous nos patients montrant les résultats suivants :

- ✓ Lymphomes cutanés primitifs T : 54 cas (90%).
 - Mycosis fongoïde 49 cas soit 81.6% dont :
 - 05cas de mycosis fongoïde transformé CD30-.
 - 03 cas de mycosis fongoïde folliculotrope.
 - 02 cas de mycosis fongoïde granulomateux.
 - Lymphome T anaplasique CD 30+ : 04 cas (6.7%).
 - Forme frontière entre PLy de type C et LAGC CD 30+ : 01 cas (1.7%).
- ✓ Lymphomes cutanés primitifs B : 06 cas (10%) :
 - Lymphome B centrofolliculaire : 04 cas (6.7%).
 - Lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe : 02 cas (3.4%)

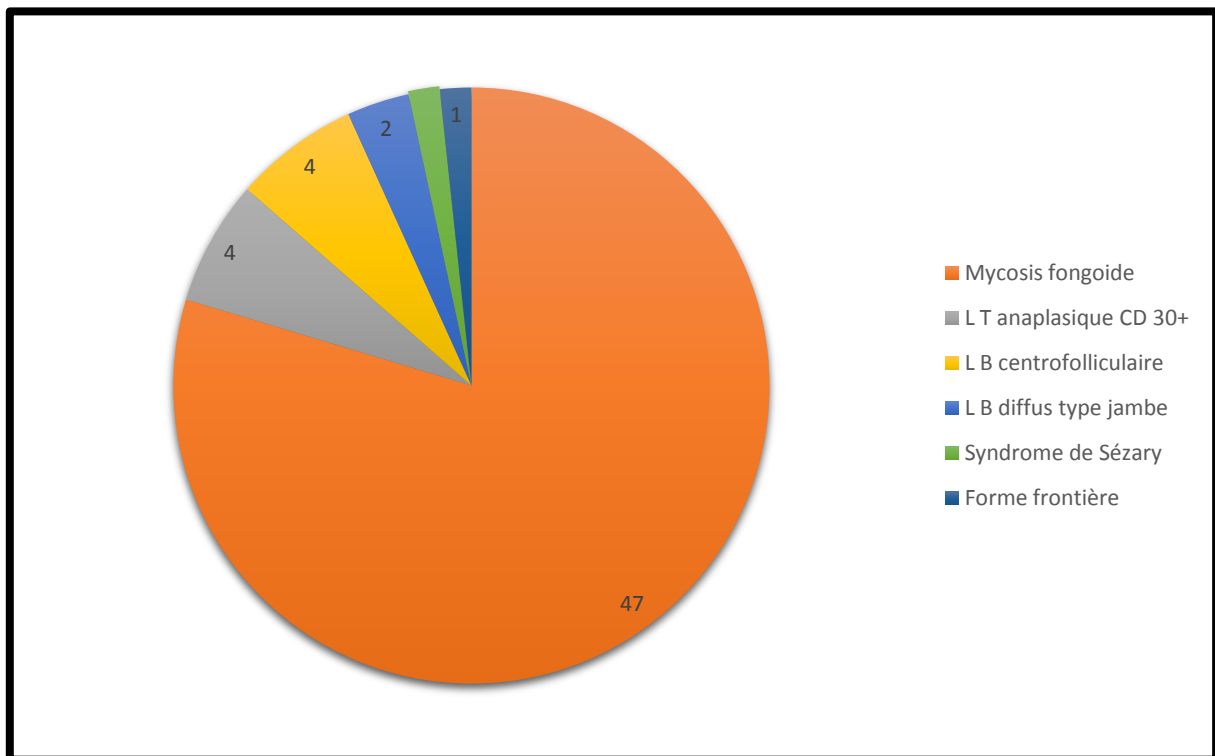
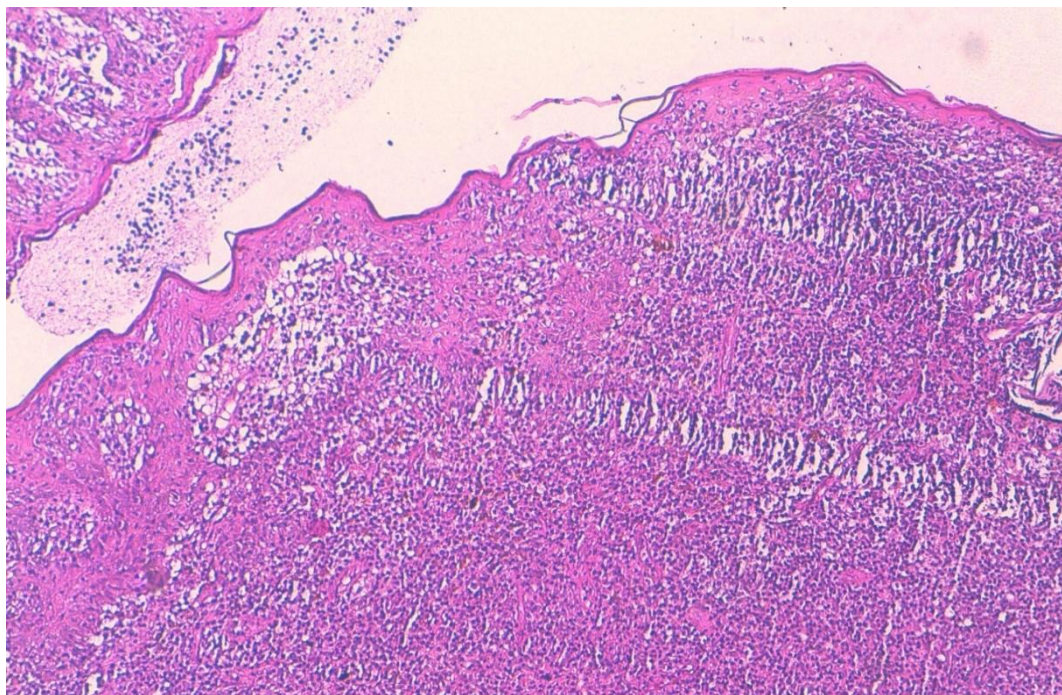


Figure 11 : Répartition des types histologiques des lymphomes cutanés primitifs

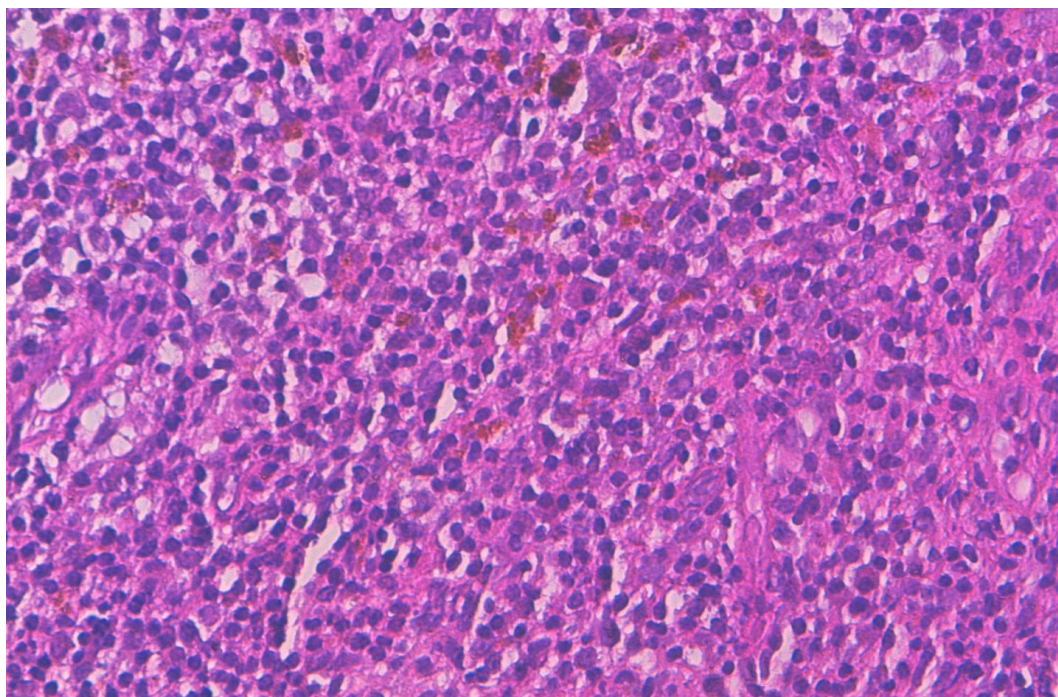
1. Les lymphomes cutanés primitifs de type T :

a. Mycosis fongoïde classique :

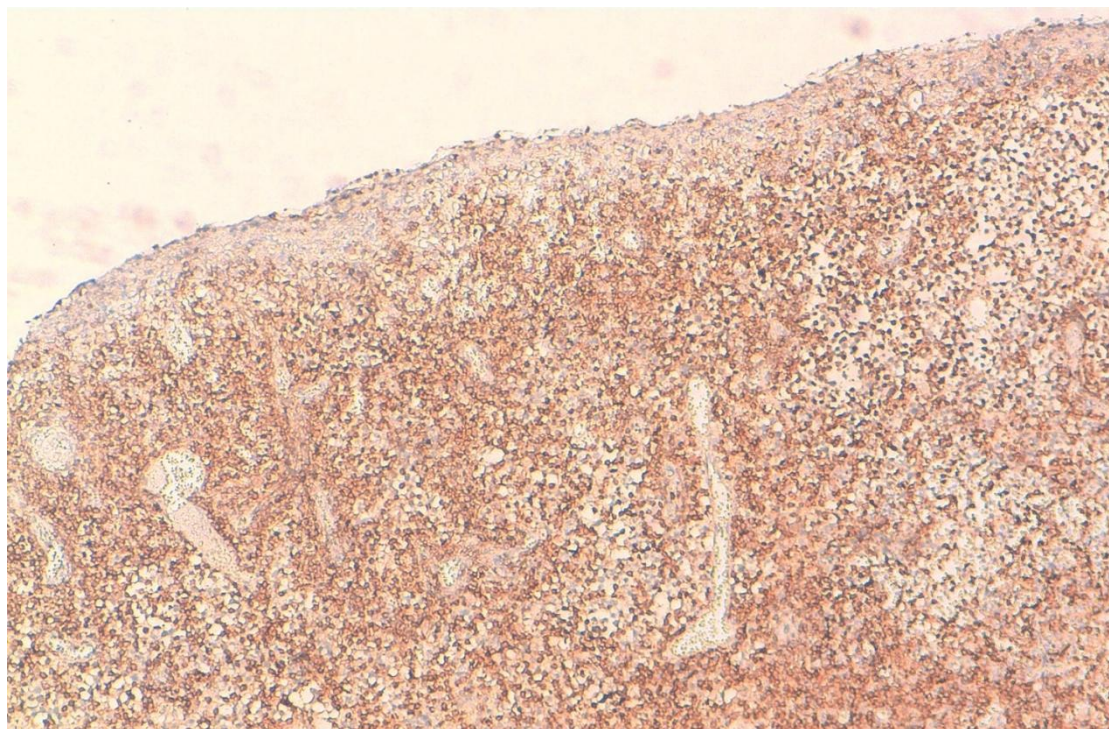
- Siège de l'infiltrat :
 - Epidermotropisme était retrouvé dans 87% des cas.
 - La disposition en bande sous-épidermique : dans 36% des cas.
 - L'infiltrat était dermique diffus dans 31% des cas.
- Taille des cellules :
 - Cellules de petite taille dans 80% des cas.
 - Cellules de taille moyenne dans 06 cas soit 12%.
 - Cellules de grande taille dans 04 cas soit 8%.
- Atypies cytonucléaires :
 - L'aspect cérébriforme des noyaux était retrouvé dans 89% des cas.
 - Le halo clair péri nucléaire était présent dans 44% des cas.
- Immunohistochimie :
 - Le CD3 était positif dans 46 cas soit 97.8%.
 - Le CD4 était positif dans 44 cas soit 93%.
 - Le CD 5 était positif dans 04 cas.
 - Le CD30 était négatif dans les 5 cas de MF transformé.



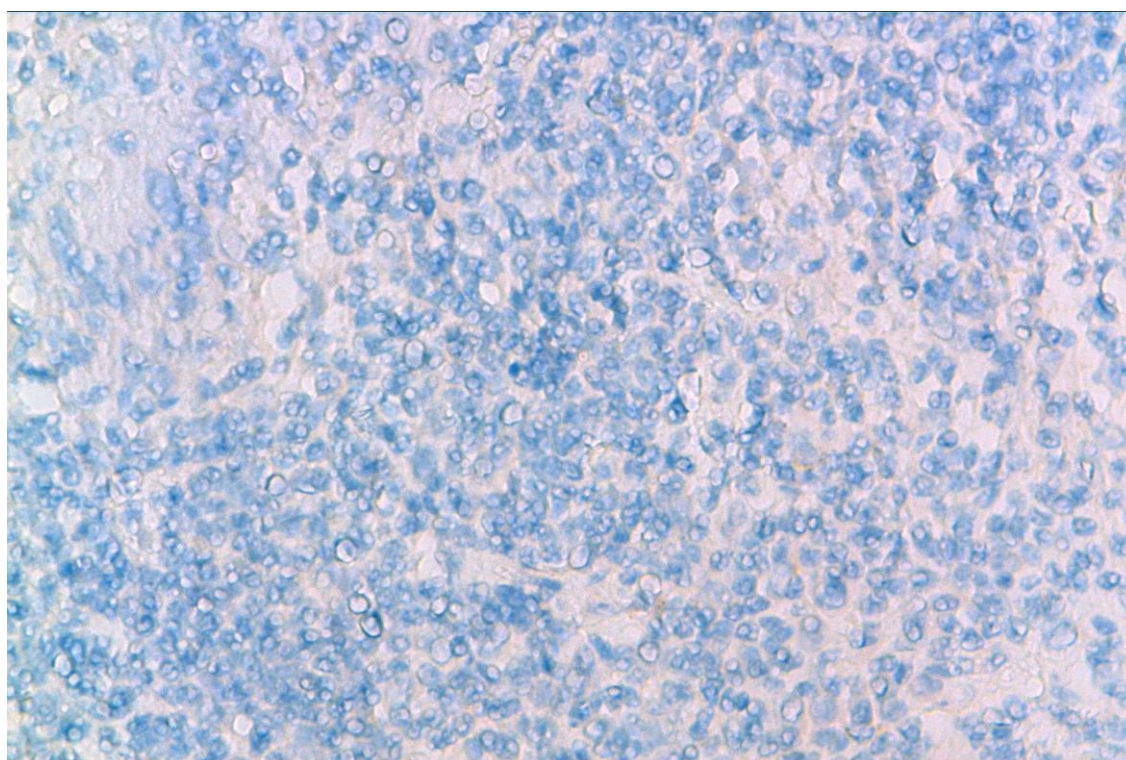
Prolifération lymphomateuse intéressant toute la hauteur du derme avec épidermotropisme.[133]



Incontinence pigmentaire avec réaction mélanophagique témoignant du prurit [133]



Eléments épidermotropes CD4+ [133]



Marquage CD 30 négatif [133]

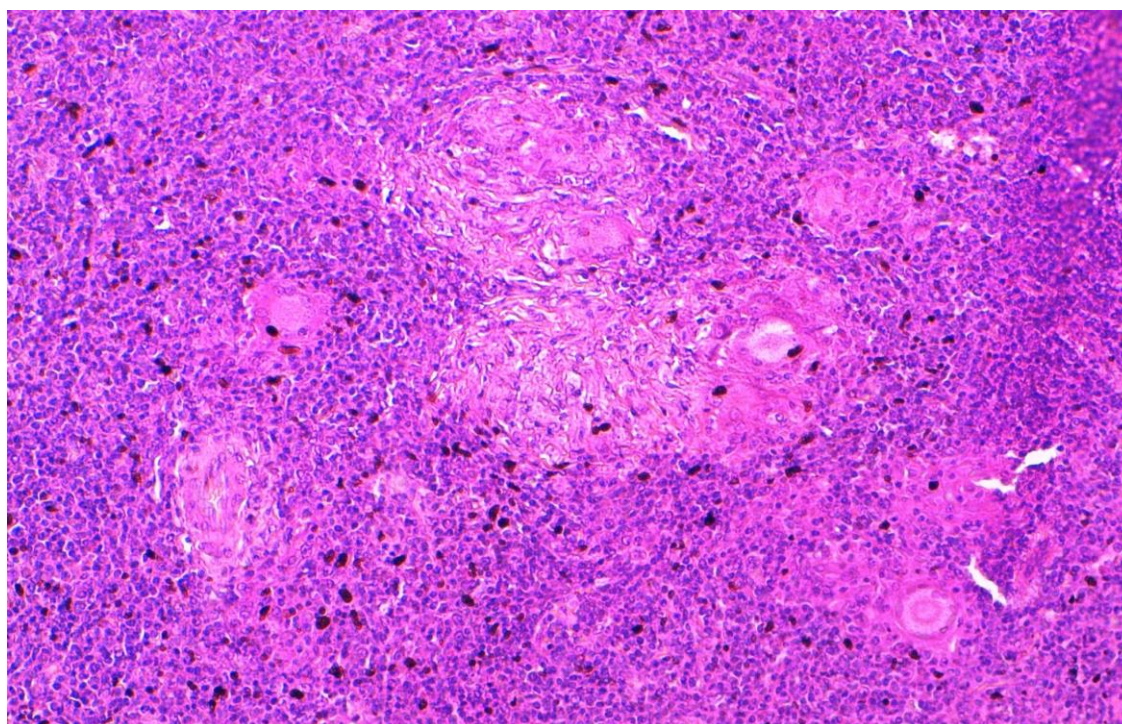
b. Le MF folliculotrope :

Trois cas ont été retrouvés dans notre série soit 6% des cas de MF.

L'épidermotropisme et le tropisme pilaire étaient observées dans les 03 cas avec l'absence de mucinose folliculaire.

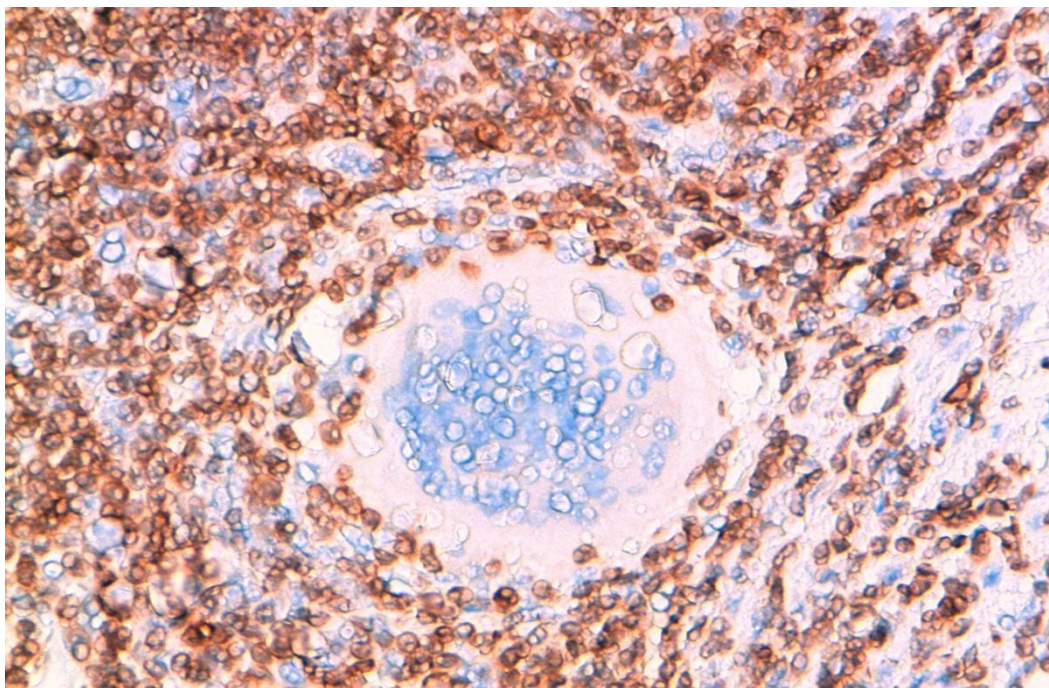
c. Le MF granulomateux :

Deux cas ont été observés soit 4% des cas de MF dont un cas associant un MF granulomateux à un MF classique.

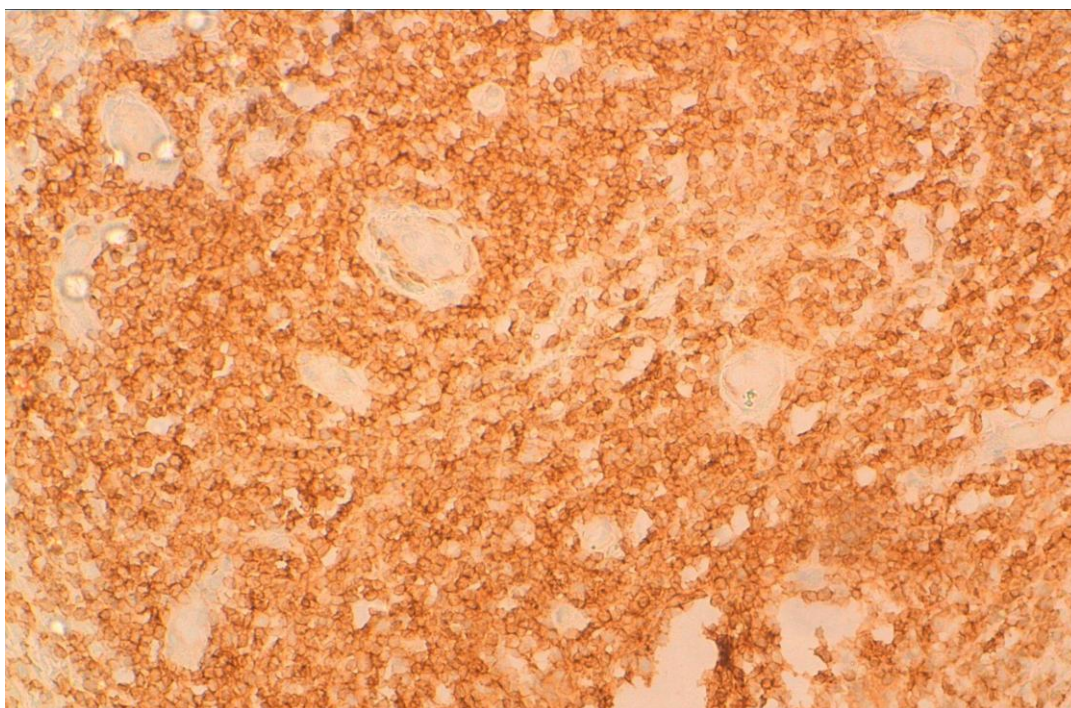


Prolifération lymphomateuse épithélio-gigantocellulaire : MF granulomateux.

[133]



Cellule géante mêlée à la prolifération lymphocytaire CD 3+ [133]



Cellules tumorales CD4 + [133]

d. Le syndrome de Sézary :

Deux cas ont été retrouvés dans notre série soit 3.3% des lymphomes cutanés primitifs.

L'histologie a montré un épidermotropisme avec pilotropisme et la présence de cellules de grandes tailles qui représentaient plus 25% de la prolifération lymphoïde.

Le CD 30 était négatif.

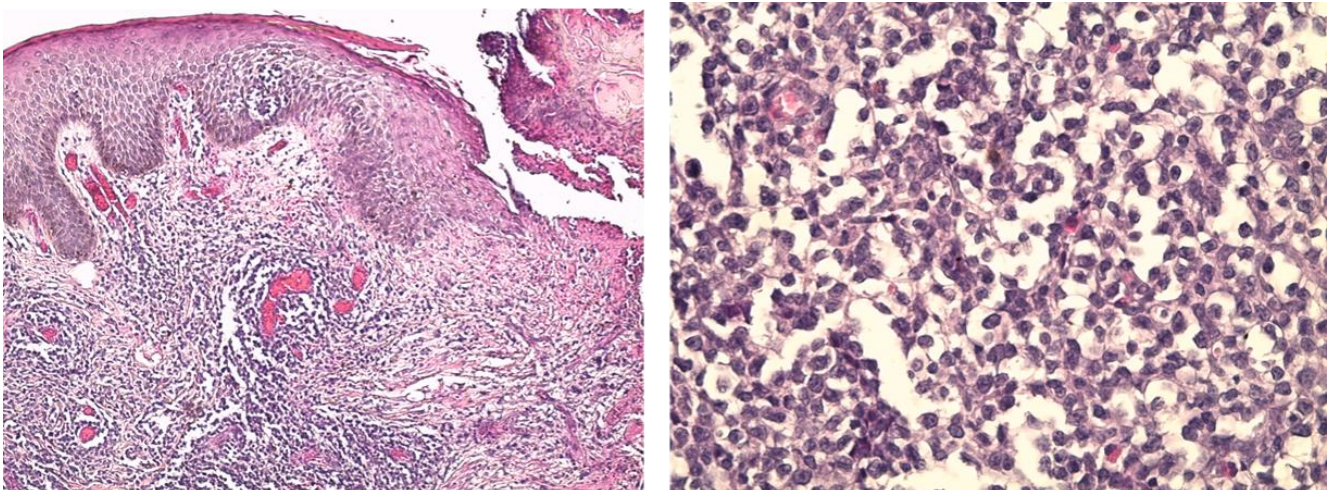
C'est le frottis sanguin qui a posé le diagnostic.

e. Le lymphome T anaplasique CD30+ :

Quatre cas étaient observés dans notre série soit 6.7% des lymphomes cutanés primitifs.

L'histologie a montré dans les 04 cas un infiltrat lymphocytaire dermique en nappe sans épidermotropisme fait de cellules de grande taille à noyaux ovoïdes hyper chromatiques irréguliers avec des mitoses multiples représentant plus de 75% de l'infiltrat.

A l'immunohistochimie, le CD 30 et le CD 3 étaient positifs dans tous les cas.



Ulcération épidermique avec des infiltrats lymphocytaires denses au niveau du derme [135]

f. Forme frontière :

Un seul cas a été observé dans notre étude.

A l'histologie, on notait l'absence d'épidermotropisme et la présence d'un infiltrat occupant toute la hauteur du derme s'insinuant en profondeur autour des vaisseaux sans les envahir.

Cet infiltrat était fait de lymphocytes atypiques de grandes tailles pourvus de noyaux ovoïdes ou irréguliers macronucléolés ressemblant à des cellules de Reed Sternberg.

A l'immunohistochimie : les anticorps anti CD3, CD4, CD5 et EMA étaient positifs ainsi que l'anticorps anti CD30 qui était exprimé par 15% des cellules.

2. Les lymphomes cutanés primitifs de type B :**a. Le lymphome B centrofolliculaire**

Quatre cas étaient observés dans notre série soit 6.7% des lymphomes cutanés primitifs.

L'infiltrat lymphocytaire était dermique dans tous les cas fait de cellules de grandes taille avec la présence d'un discret épidermotropisme dans 02 cas.

Les lymphocytes présentaient des atypies cytonucléaires : noyaux ovoïdes nucléolés hyper chromatiques avec un cytoplasme clair.

Les anticorps anti CD 20 ainsi que le Bcl 6 étaient positifs dans tous les cas.

b. Le lymphome B diffus à grandes cellules type jambe.

Deux cas ont été retrouvés soit 3.4% des lymphomes cutanés primitifs.

Histologiquement, on retrouvait un infiltrat siégeant au niveau du derme fait de lymphocytes de grandes taille avec des noyaux augmentés de taille de contours irréguliers hyperchromatiques ainsi qu'une anisocaryose.

Les anticorps anti CD 20 ainsi que le Bcl 2 étaient positifs dans les deux cas.

IV. L'étude génétique :

L'étude de la clonalité de la peau et du sang à la recherche d'un clone dominant n'a pas été faite car non disponible dans notre CHU.

V. Frottis sanguin :

Les cellules de Sézary étaient présentes dans trois cas dont deux cas de syndrome de Sézary avec un nombre supérieur à 1000/mm³ et un cas de mycosis fongoïde avec un pourcentage de cellules de Sézary à 4%.

VI. Le bilan d'extension :

1. Echographie des aires ganglionnaires :

L'échographie des aires ganglionnaires a été réalisée chez tous les patients.

Elle était normale ou montrait des adénopathies d'allure inflammatoire dans 48 cas soit 80%.

Elle a objectivé des adénopathies d'allure tumorale dans 12 cas soit 20%.

2. TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

Elle a été réalisée chez 36 patients soit 61% des cas.

Elle était normale dans 21 cas soit 58%.

Dans les autres cas, elle a révélé des anomalies à type de :

- Localisations secondaires pulmonaires dans 08 cas.
- Localisations secondaires hépatiques dans 01 cas.
- Splénomégalie dans 05 cas.
- Hépatomégalie dans 03 cas.
- Ostéocondensation d'allure lymphomateuse dans 01 cas.
- Epanchement pleural dans 1 cas.

- Epaississement du diaphragme dans 1 cas.
- Nodule mammaire dans 1 cas.

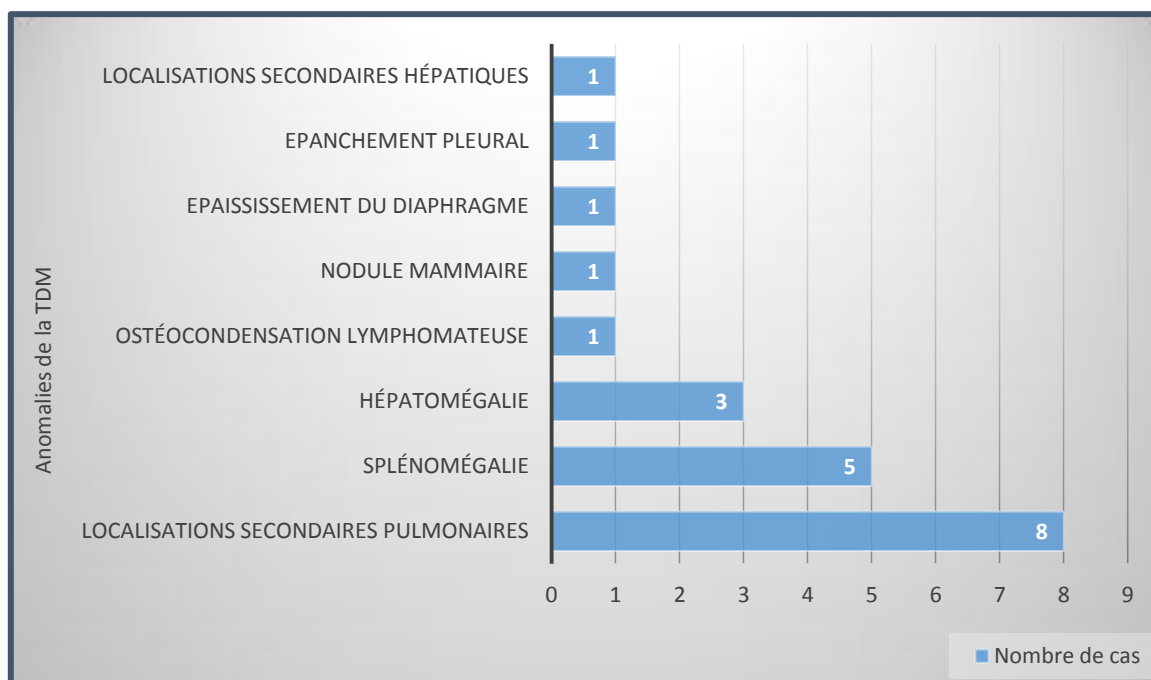


Figure 12 : Anomalies retrouvées sur la TDM TAP

3. La biopsie ganglionnaire :

Elle a été faite chez 11 patients soit 18% des cas.

- Elle était normale dans 04 cas.
- Un envahissement ganglionnaire a été retrouvé chez 07 patients dont un lymphome B centrofolliculaire et 06 cas de mycosis fongoïde.

4. La biopsie ostéomédullaire :

Réalisée chez 08 patients soit 13% des cas : Un lymphome B centrofolliculaire, un lymphome B diffus à grandes cellules type jambe et 06 cas de mycosis fongoïde.

- Elle était normale dans 07 cas.
- Elle a objectivé un envahissement médullaire dans 01 seul cas de mycosis fongoïde.

5. Bilan biologique :

- Une NFS a été réalisée chez tous les patients :
- Elle était normale chez 34 patients soit 63% des cas.
 - Une anémie a été retrouvée chez 14 patients : macrocytaire dans deux cas, normo chrome normocytaire dans 09 cas et microcytaire chez 03 patients.
 - L'hyper éosinophilie était présente dans 07 cas de MF.
 - Une lymphopénie était objectivée dans 02 cas dont un MF et un lymphome T anaplasique CD30+.
 - La thrombopénie était observée chez 03 cas dont un MF pilotrope, un lymphome B type jambe et un lymphome anaplasique CD 30+.

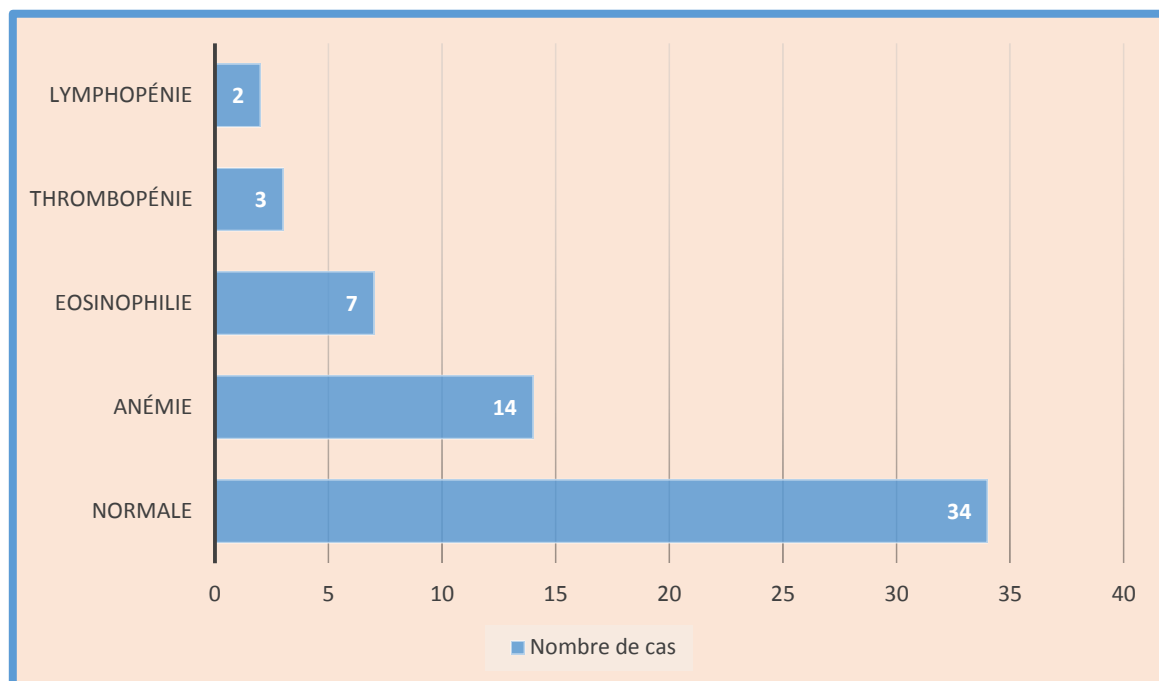


Figure 13 : Résultats de la NFS faite chez les cas de LCPs

- Le dosage du taux de lactate déshydrogénase (LDH) était fait chez tous les patients :
 - Pour les lymphomes T : il était élevé dans 23 cas soit 46%.
 - Pour les lymphomes B, il était élevé dans la moitié des cas.
- La β 2-microglobuline était faite chez tous les cas de lymphome B, elle était élevée chez 02 patients soit 33%.

6. Autres :

La ponction biopsie hépatique a été réalisée chez deux patients :

- Un cas de MF pilotrope candidat à un traitement par le méthotrexate avec échec du fibroscanner vue l'obésité : la biopsie a montré une hépatite chronique modérément active avec une fibrose septale mais ne contre-indiquant pas le MTX en association à un traitement hépatoprotecteur.
- Un cas de MF transformé CD 30- avec une hépatomégalie sur la TDM : ne montrant pas de localisation lymphomateuse.

VII. Stadification :

La stadification est basée sur la classification TNMB de WHO/EORTC 2007.

1. Lymphomes cutanés primitifs type MF/SS :

Les cas de MF étaient classés comme suit :

- IA : 18 cas.
- IB : 12 cas.
- IIB : 6 cas.
- IIIA : 9 cas.
- IVA1 : 2 cas correspondant au syndrome de Sézary.
- IVA2 : 1 cas.
- IVB : 1 cas.

2. Lymphomes cutanés primitifs non MF/SS :

- Lymphome T anaplasique CD 30+ : le diagnostic était posé au stade :
 - T1b N0 M0 : 01 cas.
 - T2b N0 M0 : 01 cas.
 - T3a N0 M0 : 02 cas.
 - T3b N0 M0 : 01 cas.
- Pour le seul cas de forme frontière, le diagnostic était posé au stade T3a N0M0.
- Les cas de lymphomes B centrofolliculaires étaient stadifiés comme suit :
 - T1a N0 M0 : 01 cas.
 - T2b N0 M0 : 02 cas.
 - T3b N0 M0 : 01 cas.
- Les deux cas de lymphomes B diffus à grandes cellules de type jambe étaient classés T2a N0 M0.

VIII. Traitement et évolution :

1. Les lymphomes cutanés primitifs de type T :

1.1. Le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary :

1.1.1. Les moyens thérapeutiques :

Les traitements utilisés étaient comme suit :

❖ Locaux :

- Les dermocorticoïdes seuls classe très forte (Bétaméthasone et Clobétasol propionate) en deux applications/jour dans 16 cas.
- Les dermocorticoïdes associés à la photothérapie dans 15 cas : Photothérapie UVB chez 06 patients et PUVA chez 9 patients.

❖ Systémiques :

- Le méthotrexate dans 14 cas.
- Le chlorambucil 4mg/jour associé à la corticothérapie 0.5 mg/KG/J dans 03 cas.
- Les rétinoïdes : 02 cas.
- L'interféron alpha à raison de 15 MU 3 fois/semaine : dans 1 seul cas.
- Une monochimiothérapie type Gemcitabine dans 06 cas.
- Une polychimiothérapie (CHOP ou CHOEP) dans 09 cas.
- Pour les deux cas de syndrome de Sézary :
 - Le premier cas a reçu le Méthotrexate.
 - Le deuxième cas a reçu une polychimiothérapie type CHOEP.

1.1.2. Les indications :

Concernant les 30 cas de MF diagnostiqués à un stade précoce (Ia, Ib), le traitement de première intention était :

- Topique chez 24 patients à base de dermocorticoïdes classe très forte seuls chez la moitié des cas et associés à la photothérapie chez les autres. Cette photothérapie était de type PUVA chez 6 patients et de type UVB chez les 6 autres. Elle était indiquée en association aux DC chez les malades présentant des lésions infiltrées (T1b et T2b).
- Systémique à base de Méthotrexate à la dose de 25mg/semaine chez 06 patients stade IB qui ne pouvaient pas se déplacer pour bénéficier des séances de photothérapie.

Pour les 29 cas diagnostiqués à un stade tardif, le traitement utilisé en première intention était le MTX chez 14 patients, les DC+PUVA chez 03 cas, la chimiothérapie par voie orale (Chlorambucil) chez 01 cas, la monochimiothérapie (2 cas), la polychimiothérapie (3 cas).

Les traitements utilisés en fonction du stade sont détaillés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Les traitements reçus en fonction du stade chez les cas de MF/SS

N*	Histologie	Stade	Traitement de première ligne	Traitement de deuxième ligne	Traitement de troisième ligne	Evolution
1	MF	IA T1N0M0	DC			Favorable
2	MF	IA T1N0M0	DC			PDV
3	MF	IA T1N0M0	DC			Favorable
4	MF	IA T1N0M0	DC			Favorable
5	MF	IA T1N0M0	DC			Favorable
6	MF	IA T1N0M0	DC			Favorable
7	MF	IA T1N0M0	DC			Favorable
8	MF	IA T1N0M0	DC			Favorable
9	MF	IA T1N0M0	DC			Favorable
10	MF	IA T1N0M0	DC			Favorable
11	MF	IA T1N0M0	DC			Favorable
12	MF	IA T1N0M0	DC			Favorable
13	MF	IA T1N0M0	DC+ photothérapie UVB			Favorable
14	MF	IA T1N0M0	DC+Photothérapie UVB			Favorable
15	MF	IA T1N0M0	DC+ photothérapie UVB			Favorable
16	MF	IA T1N0M0	DC+ photothérapie UVB			Favorable
17	MF	IA T1N0M0	DC+PUVA			Favorable
18	MF	IA T1N0M0	DC+PUVA			PDV
19	MF	IA T1N0M0	DC+PUVA			Favorable
20	MF	IBT2N0M0	DC+PUVA			Favorable

21	MF	IB T2N0M0	DC+PUVA			Favorable
22	MF	IB T2N0M0	DC+PUVA			Favorable
23	MF	IB T2N0M0	DC+Photothérapie UVB			Favorable
24	MF	IB T2N0M0	DC+Photothérapie UVB	Chlorambucil+CO	CHOP	Décès
25	MF	IB T2N0M0	DC+MTX			Favorable
26	MF	IB T2N0M0	DC+MTX			Favorable
27	MF	IB T2N0M0	DC+MTX			Favorable
28	MF	IB T2N0M0	DC+MTX			Favorable
29	MF	IB T2N0M0	DC+MTX			Favorable
30	MF	IB T2N0M0	DC+MTX puis	Gemcitabine	CHOEP	Décès
31	MF	IIB T3N0M0	Décès avant traitement			
32	MF	IIB T3N0M0	DC+MTX			Favorable
33	MF	IIB T3N0M0	DC+PUVA	Chlorambucil+CO puis MTX	Interféron puis CHOP	Décès
34	MF	IIB T3N1M0	DC+MTX	CHOP		Décès
35	MF	IIB T3N1M0	DC+PUVA	MTX+Rétinoïde		Favorable
36	MF	IIB T3N1M0	DC+MTX	Gemcitabine		Favorable
37	MF	III A T4N0M0	DC+MTX			PDV
38	MF	III A T4N0M0	DC+MTX			PDV

39	MF	IIIA T4N0M0	DC+MTX	Rétinoïde- PUVA puis Chlorambuci I+CO	Gemcitabine	Maladie réfractair
40	MF	IIIA T4N0M0	DC+PUVA	Chlorambuci I+CO	Gemcitabine puis CHOP	Décès
41	MF	IIIA T4N1M0	CHOP			Décès
42	MF	IIIA T4 N1M0	Chlorambuci I+CO			Favorable
43	MF	IIIA T4N1M0	CHOP			Décès
44	MF	IIIA T4N1M0	MTX	CHOP		Décès
45	MF	IIIA T4N2M0	CHOP			Décès
46	MF	IVA2 T3N2M0B0	Gemcitabine	CHOEP		Décès
47	MF	IVA1 T4N0M0B2 →Syndrom e de Sézary	MTX			Favorable
48	MF	IVA T4N1M0B2 →Syndrom e de Sézary	CHOEP			PDV
49	MF	IVB T4N2M1B0	Gemcitabine			Décès

1.1.3. Evolution :

a. Le mycosis fongoïde :

- Stade IA : 19 cas.
 - L'évolution était favorable avec disparition des lésions et du prurit chez 17 patients dont deux MF type kératodermie plantaire. Ils étaient mis sous traitement local seulement et sans nécessité d'un traitement de deuxième ligne.
 - Deux patients sont perdus de vue.
- Stade IB : 11 cas :
 - L'évolution était favorable chez 9 cas dont un MF pilotrope. Ils étaient mis sous traitement de première intention à base de l'association dermocorticoïdes + MTX ou dermocorticoïdes+ puvathérapie sans nécessité de recours à une autre lignée thérapeutique.
 - Le recours à un traitement de deuxième intention était nécessaire chez deux malades :
 - Un patient mis sous DC+Photothérapie UVB sans amélioration a été mis d'abord sous Chlorambucil+Corticothérapie orale puis devant la progression de la maladie et l'installation de l'érythrodermie sous polychimiothérapie type CHOP, le malade est décédé 1 an et demi après le diagnostic.
 - Un patient mis sous DC+MTX ayant présenté une progression de la maladie avec l'apparition de nouvelles lésions cutanées et de métastases pulmonaires, une transformation en LMNH CD30- a été confirmée et le malade a été mis sous chimiothérapie type gemcitabine 4 cures puis type CHOEP dont il a reçu 5 cures. Il est décédé deux ans après le diagnostic.

- Stade IIB : 6 cas
 - L'évolution était favorable chez trois patients.
 - Le décès est survenu dans 03 cas dont deux MF transformé CD30- et un MF folliculotrope ayant nécessité le recours à une polychimiothérapie après l'échec des autres lignées thérapeutiques.
- Stade IIIA : 9 cas
 - Deux patients sont perdus de vue.
 - L'évolution était favorable chez un patient.
 - Une patiente a présenté une maladie réfractaire mise respectivement sous 6 cures de CHOP, Chlorambucil+Corticothérapie orale puis Gemcitabine 04 cures après une transformation CD30-, actuellement elle est candidate à une greffe de cellules souches autologues.
 - Le décès est survenu dans 05 cas dont un MF pilotrope et deux MF transformé mis sous chimiothérapie.
- Stade IVA :
 - C'était un patient suivi dans notre formation pendant 02 ans, ayant été mis sous chimiothérapie type Gemcitabine puis CHOEP, il est décédé à la suite d'une neutropénie fébrile.
- Stade IVB : 1 cas
 - Il s'agissait d'une patiente suivie pour un MF depuis 03 ans mise sous Gemcitabine avec une bonne évolution. Au cours de son suivi, elle a installé un syndrome oedémato-ascitique et le diagnostic d'une tumeur ovarienne métastatique a été posée, la malade est décédée avant de débiter la chimiothérapie pour son néoplasie gynécologique.

b. Le syndrome de Sézary :2 cas

- L'évolution était favorable chez une patiente mise sous MTX (à défaut de se procurer le Chlorambucil).
- Le deuxième patient a été mis sous polychimiothérapie type CHOP dont il a reçu 3 cures avec bonne amélioration puis fut perdu de vue.

1.2. Le lymphome anaplasique CD30+

Pour les 04 cas de lymphome anaplasique CD30+ :

- Un cas stade T1b N0M0 a été traité par des injections intra-lésionnelles de Méthotrexate montrant une évolution initialement favorable avec diminution de la taille de la tumeur puis a présenté une progression de la maladie avec un envahissement ganglionnaire, il est décédé avant l'instauration de la chimiothérapie.
- Un cas classé initialement T3 a N0M0 a présenté au cours de son suivi des localisations secondaires osseuses et pulmonaires et est décédé avant l'instauration d'une chimiothérapie.
- Les autres cas stade T2bN0M0 et T3bN0M0 sont décédés avant l'instauration de traitement.

1.3. La forme frontière entre PL de type C et LAGC CD30+ :

Le seul cas de la série a été traité par le Méthotrexate puis par une polychimiothérapie type CHOEP avant de décéder.

Tableau 4 : Traitements reçus en fonction du stade pour les cas de lymphoproliférations CD30+

Type histologique	Stade	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
Forme frontière	T3a N0M0	MTX	CHOEP
LAGC CD30+	T1 N0M0	MTX intra lésionnel	
LAGC CD30+	T2b N0M0	Décès avant traitement	
LAGC CD30+	T3a N0M0	Décès avant traitement	
LAGC CD30+	T3b N0M0	Décès avant traitement	

2. Les lymphomes cutanés primitifs de type B :

2.1. Le lymphome B centrofolliculaire :

2.1.1. Les moyens thérapeutiques :

Pour les 04 cas de la série, les traitements utilisés étaient :

- Les dermocorticoïdes pour un seul cas.
- L'exérèse chirurgicale dans un seul cas.
- Une polychimiothérapie type RCHOP puis type RICE dans un seul cas.
- Un anticorps monoclonal anti CD 20 : le rituximab dans un seul cas.

2.1.2. Les indications :

Les traitements utilisés en fonction du stade sont détaillés dans le tableau5.

Tableau 5 : Traitements reçus en fonction du stade chez les cas de lymphomes cutanés primitifs de type B

Numéro	Histologie	Stade	Traitement de première ligne	Traitement de deuxième ligne	Evolution
1	LBCF	T1a N0 M0	Dermocorticoïdes	Rituximab	Favorable
2	LBCF	T2a N0 M0	Exérèse chirurgicale		Favorable
3	LBCF	T2a N0 M0	RCHOP	RICE	Favorable
4	LBCF	T2b N0 M0	Décès avant traitement		
5	LB diffus type jambe	T2a N0 M0	RCHOP+Radiothérapie		Favorable
6	LB diffus type jambe	T2a N0 M0	RCHOP		Décès

2.1.3. L'évolution :

- L'évolution était favorable chez 3 patients.
- Un patient est décédé avant le traitement.

2.2. Le lymphome B diffus à grandes cellules type jambe :**2.2.1. Les moyens thérapeutiques :**

Les traitements utilisés étaient :

- Une polychimiothérapie type RCHOP seule dans 1 cas.
- Une polychimiothérapie type RCHOP associée à la radiothérapie dans un 1 cas.

2.2.2. Les indications :

Les traitements utilisés en fonction du stade sont détaillés dans le tableau 4.

2.2.3. L'évolution :

- L'évolution était favorable chez un seul cas mis sous radiothérapie +RCHOP 8 cures, actuellement en rémission complète.
- Une patiente mise sous polychimiothérapie type RCHOP est décédée à la suite d'une neutropénie fébrile.

IX. Les causes du décès :

Dans notre série, 19 patients sont décédés soit 31% des cas.

- 9 patients par état de choc septique secondaire à la chimiothérapie.
- 5 patients de cause indéterminée.
- 4 patients suite à la progression de leur maladie avant l'administration d'une chimiothérapie.
- Une patiente d'une néoplasie associée.

1. Les lymphomes cutanés primitifs T :

1.1. Le mycosis fongoïde :

Le décès est survenu chez 12 patients soit 24.5% des cas.

➤ Stade IB :

Deux patients sont décédés :

- Pour le premier, il s'agissait d'un patient qui avait été mis initialement sous DC+Photothérapie UVB sans amélioration, par la suite sous Chlorambucil+CO.

Devant la progression de sa maladie et l'installation de l'érythrodermie, il fut mis sous polychimiothérapie type CHOP avant de décéder à la suite d'un état de choc septique.

- Pour le deuxième cas, il s'agissait d'une patiente classée initialement stade IB mise sous DC avec une amélioration des lésions. Au cours du suivi, elle a installé une érythrodermie avec des ADP d'allure tumorale et fut hospitalisée pour bilan d'extension. L'évolution fut marquée par le développement d'une infection à Staphylocoque Aureus Résistant à la Méthicilline. Elle est décédée de son infection avant l'instauration un traitement systémique de sa pathologie lymphomateuse.

➤ Stade IIB :

Trois patients sont décédés :

- Deux patients ont un cas de MF transformé CD30-, mis sous polychimiothérapie type CHOP sont décédés après leur sortie de l'hôpital d'une cause indéterminée.
- Le troisième patient (MF pilotrope) mis sous chimiothérapie type CHOP est décédé par pancytopenie fébrile.

➤ Stade IIIA :

Le décès est survenu chez 5 patients, les causes de décès étaient :

- Etat de choc septique chez deux patients mis sous polychimiothérapie type CHOP.
- Cause indéterminée chez un MF transformé CD30- et un cas de MF pilotrope mis sous polychimiothérapie.
- Pancytopenie fébrile chez un malade mis sous Chlorambucil.

➤ Stade IVA2 :

Le seul malade de la série classé stade IVA est décédé d'une pancytopenie fébrile secondaire à une polychimiothérapie type CHOEP.

➤ Stade IVB :

Une patiente suivie pour un mycosis fongoïde sous chimiothérapie type Gemcitabine a été diagnostiquée au cours de son suivi d'un cancer de l'ovaire métastatique avec carcinose péritonéale, elle est décédée de sa néoplasie ovarienne.

1.2. Le lymphome T cutané anaplasique CD30+ :

- Pour le premier cas, un lymphome systémique était fortement suspect, le malade est décédé suite à la progression de sa pathologie lymphomateuse avant la confirmation de son caractère secondaire.
- Pour le deuxième cas classé initialement stade T1b N0M0, l'évolution a été marqué par l'augmentation en taille de la tumeur et l'apparition d'adénopathies d'où son hospitalisation pour bilan d'extension, il est décédé à sa sortie d'une cause indéterminée.
- La troisième patiente classée T3 N0M0 est décédée par sepsis suite à la surinfection des lésions cutanées.
- La 4 ème malade classée T3 N0M0 est décédée à sa sortie d'une cause indéterminée.

1.3. La forme frontière entre PLy de type C et LAGC CD30+ :

Décès d'une pancytopenie fébrile suite à l'instauration d'une polychimiothérapie de type CHOEP.

2. Les lymphomes cutanés primitifs B :

1.1. Le lymphome B centrofolliculaire :

Un patient classé stade T2b N0M0 est décédé d'un sepsis sur péritonite avant l'instauration d'un traitement.

1.2. Le lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe :

Il s'agissait d'une malade classée stade T2 N0M0 mise sous polychimiothérapie type RCHOP qui est décédée à la suite d'une pancytopenie fébrile.

DISCUSSION

I. Caractéristiques épidémiologiques :

1. Prévalence et incidence

Notre étude a colligé 60 cas de lymphomes cutanés primitifs T et B sur une période de 08 ans (entre Janvier 2009 et Décembre 2016). Elle n'a concerné que les malades hospitalisés au sein du service de dermatologie du CHU de Fès avec une incidence estimée à 7.5 cas par an.

Cette incidence annuelle est proche de celle retrouvée en Algérie par l'équipe de l'EHU d'ORAN qui a colligé 23 cas de LCP sur une période de 03 ans. [114]

Elle est supérieure à celle observée au CHU de Marrakech : 25 cas sur une période de 08 ans soit 3.25 cas par an. [113]

Une étude rétrospective réalisée au CHU Ibn Rochd à Casablanca entre 1971 et 1991 a colligé 65 cas de lymphomes cutanés avec une prévalence de 1,5%. Une seconde étude réalisée au même centre entre 1991 et 2000 a rapporté 175 cas de lymphomes cutanés avec une prévalence de 18,6% montrant ainsi une augmentation significative de la prévalence des lymphomes cutanés essentiellement le mycosis fongoïde [115].

Tableau 6 : Evolution de la répartition des cancers cutanés vus dans le service de dermatologie de Casablanca entre 1991 et 2010.

	1992—2010 (19 ans)	1971—1991 (21 ans)	p
Carcinome basocellulaire	253 (26,9 %)	2373 (58 %)	< 0,05
Carcinome spinocellulaire	223 (23,7 %)	1512 (32 %)	< 0,05
Lymphomes	175 (18,6 %)	65 (1,5 %)	< 0,05
Mycosis fongoïde	116 (12,3 %)	43 (0,9 %)	< 0,05
Autres lymphomes	59 (6,2 %)	22 (0,05 %)	< 0,05
Mélanome	98 (10,4 %)	151 (3,5 %)	< 0,05
Sarcomes	99 (10,5 %)	172 (4 %)	< 0,05
Sarcome de Kaposi	66 (7 %)	38 (0,8 %)	< 0,05
Autres sarcomes	33 (3,5 %)	77 (1,7 %)	< 0,05
Métastases	28 (2,9 %)	43 (1 %)	< 0,05
Tumeurs annexielles	10 (1 %)	—	
Autres	53 (5 %)	—	
Total	939	4316	

H. Benchikhi, Ann Dermat Venereol 139 ;12 :838–39.

1.1. Lymphomes cutanés primitifs T

L'incidence mondiale des lymphomes cutanés est estimée à 1/100 000 par an ; entre 71 et 77% sont des lymphomes cutanés à cellules T [118].

Dans les pays occidentaux, environ 75 à 80% de tous les LCP sont classés comme lymphomes T cutanés, et le mycosis fongoïde (MF) est le sous-type le plus courant. Les lymphoproliférations CD30+ sont le deuxième sous-type le plus commun de LCP T [116].

Aux Etats Unis, une étude réalisée entre 1973 et 2002 par le réseau de surveillance épidémiologique SEER ayant recueilli 4783 cas de LCP T avait montré une incidence annuelle de 6,4 /millions avec une augmentation continue de 2,9/millions par décennie au cours de la période d'étude ainsi qu'une nette prédominance masculine [118].

Une seconde étude portant sur 6230 cas de LCP T diagnostiqués entre 1973 et 2009 a montré que l'incidence globale des LCP T s'est stabilisée depuis 1998 (Tableau 3). Selon cette même étude, les LCP T présentent 71% de l'ensemble des LCP et sont plus fréquents chez les sujets de race noire [118].

En France, selon une étude portant sur 71 cas de LCP diagnostiqués entre 1980 et 2003, le taux d'incidence de CTCL était de 0,34 pour 100 000 personnes-année et a augmenté de façon significative de 0,2 à 0,57 ($p < 0.005$). On note également la prédominance du MF qui représentait 58% des cas de LCP T [119].

Dans notre étude, les lymphomes cutanés de type T représentaient 90% de l'ensemble des lymphomes cutanés. Le mycosis fongoïde était le type histologique prédominant avec une fréquence de 78% ce qui rejoint les données de la littérature suivi du lymphome anaplasique CD30+ (6.7%).

Tableau 7 : Incidence des lymphomes T cutanés primitifs aux Etats-Unis

Table 1. Incidence Rates of CTCL From 9 SEER Registries Between 1973 and 2009

Characteristic	Cases of CTCL per Million Persons, No.						
	1973-1979	1980-1984	1985-1989	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009
Overall incidence	2.8	4.8	5.4	7.1	9.8	10.5	10.2
Subject age, y							
0-54	1.2	2.3	2.4	3.2	4.1	5.1	5.2
55-69	8.4	11.4	13.8	18.0	25.9	25.0	22.9
70-84	10.8	18.4	19.9	27.6	38.9	38.3	36.3
≥85	4.6	12.4	18.5	19.6	25.6	34.5	35.8
Sex							
Male	4.2	6.9	7.8	10.0	12.5	13.7	12.8
Female	1.8	3.2	3.6	4.9	7.6	8.1	8.2
Male to female IRR	2.3	2.2	2.2	2.0	1.6	1.7	1.6
Race							
Black	4.3	8.7	6.3	10.7	12.4	13.8	12.6
White	2.7	4.4	5.4	6.7	9.7	10.2	9.8
Black to white IRR	1.6	2.0	1.2	1.6	1.3	1.4	1.3
Diagnosis							
Mycosis fungoides	2.8	4.5	4.9	4.8	5.6	5.7	5.6
Other CTCL	0.1	0.3	0.5	2.2	4.2	4.8	4.7
Registry							
San Francisco	4.5	6.2	7.3	11.7	16.2	13.8	14.3
Connecticut	3.0	5.2	7.3	8.8	10.6	10.1	8.8
Detroit	2.6	6.8	4.8	7.7	10.3	12.9	11.9
Hawaii	2.9	2.4	3.0	3.7	5.6	7.3	6.9
Iowa	2.0	2.7	3.8	4.7	5.0	6.7	7.8
New Mexico	2.1	4.5	3.4	3.8	9.0	8.5	8.7
Seattle	3.4	4.1	5.4	6.2	10.4	9.8	9.7
Utah	2.0	3.8	5.4	3.0	5.8	9.7	10.2
Atlanta	2.1	3.1	4.3	7.3	7.7	10.2	9.2

JAMA Dermatologie November 2013 Volume 149, Number 11

1.2. Lymphomes cutanés primitifs B

Les lymphomes cutanés primitifs B représentent 22% à 24% de l'ensemble des LCP. Le lymphome B centrofolliculaire est le type histologique le plus fréquent (11% de l'ensemble des lymphomes cutanés type B [119]).

Dans les registres de lymphomes européens, des différences significatives existent en ce qui concerne les lymphomes cutanés à cellules B :

- Les Pays-Bas présentent une prévalence beaucoup plus élevée de lymphomes B centrofolliculaire (72%) par rapport à l'Allemagne ou d'Autriche (41% et 45%).
- On note également un taux plus élevé de lymphomes B de la zone marginale en Autriche (42%) que dans l'Allemagne (11%) ou aux Pays-Bas (24%).
- Il n'y a pas de différence significative dans la distribution du lymphome B diffus à grandes cellules type jambe.

Au Maroc, des différences existent également avec la prédominance du LBCCF à Casablanca, alors qu'aucun cas de LBCCF n'a été retrouvé dans la série de Marrakech ou tous les cas recensés étaient des lymphomes type jambe.

Dans notre étude, les LCPB présentaient 10 % de l'ensemble des LCP. Le type histologique prédominant était le lymphome B centrofolliculaire avec une fréquence de 66.6 % de l'ensemble des lymphomes B.

Tableau 8 : Prévalence des types histologiques de LCP dans notre série en comparaison avec les données de la littérature

Type de lymphome	Prévalence des lymphomes				
	Notre étude	CHU Marrakech	CHU de CASA	Allemagne	Autriche
MF	78%	46%	74%	59%	50%
SS	3.4%	12%	5%	2%	4%
Lymphome anaplasique CD30+	6.7%	15%	7%	7%	3.2%
Lymphome B centrofolliculaire	6.6%	–	10%	45%	41%
Lymphome B diffus à grandes cellules	3.4%	23%	1%	11%	15%

2. L'âge moyen :

Les lymphomes cutanés primitifs sont rares avant l'âge de 20 ans et leur incidence augmente avec l'âge.

Dans notre série l'âge moyen était de 56 ans ce qui rejoint les données des séries marocaines notamment celle de Casablanca avec un âge moyen de 53.9 ans et celle de Marrakech avec un âge moyen de 55 ans. [115–113]

Les séries maghrébines également ont retrouvé des résultats similaires aux nôtres avec un âge moyen de 50 à l'EHU d'ORAN [114] et de 51 en Tunisie. [121]

La plupart des séries mondiales avaient des résultats proches :

- Européennes notamment l'Autriche avec un âge moyen de 58.3 ans [122]
- Asiatique celle de la Corée avec un âge médian de 49 ans. [123]
- Amérique latine au Brésil avec un âge médian de 59.2. [124]

Tableau 9 : Age médian en fonction du type histologique dans notre série et comparaison aux données de la littérature

Type histologique	Age médian				
	Notre série	CHU de Marrakech	L'Autriche	Allemagne	France
MF	54	55	63	63	62
SS	52	71	68	57	67
Lymphome T anaplasique CD30+	72	45	49	61	48
Lymphome B centrofolliculaire	60	–	64	60	59
Lymphome B diffus à grandes cellules type jambe	55	60	70	71	83

3. Le sexe ratio

En ce qui concerne la répartition homme/femme pour les LCP de notre étude, nous avons remarqué une nette prédominance masculine, 34 patients étaient des hommes (56%) et 26 étaient des femmes (44%), soit un sexe ratio H/F de 1.3.

Ces résultats rejoignent ceux des séries marocaines notamment celle de Marrakech avec un sexe ratio de 1.8 et celle de Casablanca avec un sexe ratio de 1.4. [113–115]

L'étude tunisienne multicentrique réalisée dans 06 centres hospitaliers avait retrouvé également une nette prédominance masculine avec 74 hommes et 26 femmes. [121]

Aux Etats Unis une étude multicentrique a été menée dans 08 Etats en se basant sur les données du programme SEER, elle a colligé 3884 cas avec un sexe ratio de 1.72. [118]

Tableau 10 : Sexe ratio en fonction du type histologique dans notre série et comparaison aux données de la littérature

Type histologique	Sexe ratio				
	Notre étude	CHU de Marrakech	Allemagne	Autriche	France
MF	1.13	1	1.93	1.93	1.6
SS	1	–	1	0.5	1
Lymphome anaplasique CD30+	3	3	1.1	0.67	2
Lymphome B centrofolliculaire	3	–	0.9	1	1.7
Lymphome B diffus à grande cellule type jambe	1	2	0.9	0.5	–

4. Les facteurs de risques et antécédents :

➤ La profession :

L'évaluation des facteurs de risque professionnels a montré que les travailleurs agricoles et les horticulteurs, les peintres, les menuisiers et les charpentiers connaissent un risque accru de MF / SS en s'exposant à des solvants tels le benzène et le trichloréthylène [29].

Dans notre série, 33% de nos patients exerçaient des professions à risque (agriculteur, maçon, artisan).

➤ Le tabagisme :

Une étude américaine portant sur 324 cas de patients atteints de MF et SS a montré une association significative observée chez les personnes qui avaient fumé des cigarettes pendant 40 ans ou plus [29].

Le tabagisme chronique a été retrouvé chez 14 de nos patients soit 23% des cas.

La série de Marrakech avait retrouvé également le tabagisme chez 19% des cas.

[113]

➤ Les néoplasies associées :

Dans notre série, deux patients soit 3% présentaient une néoplasie associée : un carcinome basocellulaire de la face et un cancer de l'ovaire métastatique.

Cette association a également été retrouvée dans la série du CHU de Grenoble : Onze patients, soit 10.5% de la population étudiée, ont développé 14 cancers solides, avant, simultanément ou après le diagnostic de PCL. [126]

➤ Le virus HTLV-1 :

L'infection à HTLV-1 est considéré comme un facteur de risque de survenue des LCP de type T en particulier la leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL).

Les régions endémiques de HTLV-1 à savoir le Japon, l'Amérique centrale et du Sud présentent une prévalence élevée de l'ATLL. [125]

Dans notre série, aucun cas d'ATLL n'a été retrouvé et ce fait la sérologie virale de l'HTLV-1 n'a pas été réalisée.

II. Etude clinique :

1. Délai diagnostique :

Nous avons constaté dans notre série un retard diagnostique avec un délai moyen de consultation de 05 ans. Ceci peut être expliqué par :

- Le caractère indolent de certains types histologiques notamment le MF.
- L'usage par automédication des dermocorticoïdes.
- La méconnaissance de ces néoplasies par la plupart des praticiens non dermatologues.
- La confusion des formes précoces avec d'autres dermatoses inflammatoires (Psoriasis, Eczéma) aussi bien cliniquement qu'histologiquement.

En France, au CHU de Grenoble, le délai moyen de diagnostic était de 26 mois, il variait entre 01 mois à 15 ans. [126]

Tableau 11 : Délai moyen de consultation dans notre série et comparaison aux données de la littérature

Type histologique	Délai moyen de diagnostic (années)			
	Notre étude	CHU de Marrakech	CHU de Grenoble	Brésil
MF	06 ans	02 ans	2.3 ans	03 ans
SS	02 ans	0.6 an	1.5 ans	1.5 ans
LAGC CD 30+	0.5 an	1.7 ans	7 mois	0.75 ans
LBC CF	3.8 ans	0.75 ans	2 ans	0.7 an
LBC type jambe	0.75 an	–	0.3 ans	0.25 an

2. Le prurit :

Le prurit est l'une des principales caractéristiques des lymphomes cutanés de type T en particulier le syndrome de Sézary et le MF. Approximativement, un tiers des patients diagnostiqués d'un LCP de type T présentent un prurit. Il peut même constituer la seule manifestation clinique de la pathologie lymphomateuse dans certains cas. [127]

Dans notre étude, il a été rapporté par 43 cas de LCP de type T (71%) y compris 41 cas de MF alors que dans la série de Marrakech, il n'était présent que chez 24% des cas. [113]

Au Brésil, 43% des patients ayant un lymphome T cutané avaient un prurit. [124]

Cette prévalence élevée du prurit dans notre série serait expliquée par le pourcentage élevé du MF et du SS qui présentaient 90% de l'ensemble des cas de LCP de type T.

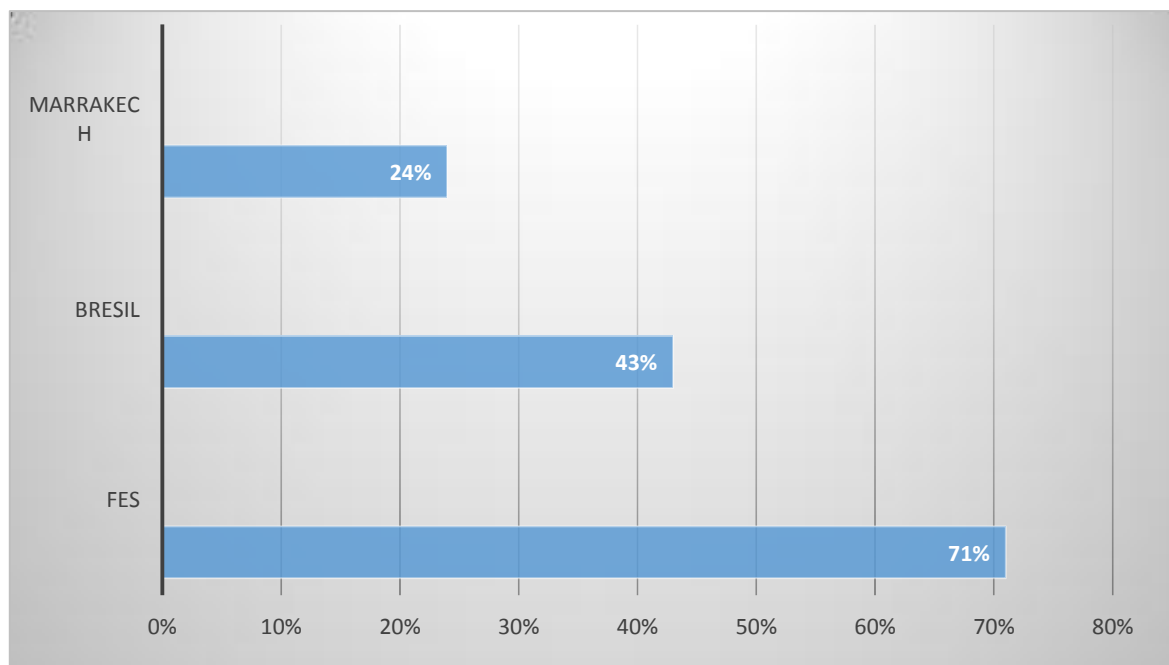


Figure 14 : Prévalence du prurit chez les LCP de type T dans notre série comparée à celles de la littérature

3. L'état général :

Au moment du diagnostic, 30% des patients présentaient une altération de l'état général. Ce chiffre était nettement plus élevé que celui trouvé dans la série de Grenoble dans laquelle seul 2% des patients avaient une altération de l'état général, en raison d'un délai diagnostic beaucoup plus précoce. [126]

Ceci traduit la fréquence des stades avancés au moment du diagnostic dans notre service.

4. La présentation clinique initiale des lymphomes cutanés :

4.1. Les lymphomes cutanés primitifs T :

4.1.1. Type de lésions cutanées :

Les lésions cutanées au moment du diagnostic de LCTP dans notre série étaient différentes en fonction de chaque type anatomo-pathologique.

➤ Pour le MF :

On notait la prédominance des plaques infiltrées (32 cas) par rapport aux plaques non infiltrées (08 cas), 22% des patients présentaient une érythrodermie et 20% des tumeurs. La chalazodermie et le faciès léonin n'ont été retrouvés que chez 2% des patients.

Cette prédominance des lésions infiltrées était également notée dans la série de Casablanca qui avait objectivé un pourcentage de 52% de plaques érythémato-squameuses infiltrées, suivi des tumeurs et de l'érythrodermie avec 27%. [115]

Dans la série du CHU Mohammed VI de Marrakech, les lésions cutanées le plus retrouvées étaient l'érythrodermie et les plaques érythémato-squameuses. [113]

Ces lésions cutanées étaient accompagnées dans la grande majorité des cas de prurit, aussi bien dans notre série que dans les séries de Casablanca et de Marrakech.

Toutefois, l'étude du CHU de Grenoble avait comme résultat une fréquence plus

élevée des lésions non infiltrées (46.5%) par rapport au lésions infiltrées (21.5%), ceci peut être expliqué par un délai de consultation plus court par rapport à celui de notre population. [126]

➤ Pour les lymphoproliférations CD30+ :

Les nodules et les tumeurs étaient les principales manifestations cliniques présentes chez 80% des malades ce qui rejoint les données de la série coréenne [123] ainsi que celles de Casablanca [115]. Ces lésions étaient dans la plupart des cas ulcérées.

Tableau 12 : Répartition des lésions cutanées de MF dans notre étude et comparaison aux données de la littérature

Type de lésions cutanées	Notre Etude	Casablanca	Marrakech	France
Macules érythémato-squameuses	17%	–	38%	46.5%
Plaques érythémato-squameuses	68%	52%	15%	21.5%
Nodules ou tumeurs	24%	27%	8%	1%
Erythrodermie	23%	27%	25%	7%
Kératodermie palmo plantaire	25.5%	14%	6%	–

4.1.2. Topographie et étendue des lésions :

➤ MF :

En ce qui concerne le siège des lésions cutanées, elles intéressaient dans la plupart des cas (73%) les zones photo cachées notamment la zone du caleçon, les racines des membres et le tronc.

L'étendue de l'atteinte cutanée lors de la présentation initiale des MF a été évaluée grâce au stade T de la classification TNM des CTCL de type MF/SS. Les lésions étaient localisées classées T1 dans 38% des cas, elles étaient diffuses classées T2 dans 62% des cas. Ceci étant dû au retard de diagnostic.

Ces résultats sont pratiquement similaires à ceux des autres séries marocaines, à savoir la série de Marrakech avec un pourcentage plus élevé des lésions généralisées (66%) par rapport aux lésions localisées (34%) et celle de l'hôpital militaire de Meknès avait objectivé aussi la prédominance des stades étendus. [113–128]

Dans une étude portant sur 44 cas de MF en Suède ; on notait la prédominance des stades T1 (50%) par rapport aux stades T2 (36%), vu l'accès facile aux soins et la précocité du diagnostic. [129] Ces données étaient rapportées également en France par le CHU de Grenoble. [126]

D'après les résultats retrouvés dans les différentes séries de la littérature, on peut conclure qu'au Maroc, on note une extension plus avancée au moment du diagnostic des LCTP. La plupart étant diagnostiqués à un stade très tardif de la maladie, contrairement aux autres séries étudiées au cours desquelles le diagnostic se faisait à un stade plus précoce T1 ou bien T2.

Cette différence concernant l'étendue des lésions ; peut être expliquée par l'accès qui est plus facile au sein des services de soins dans les pays industrialisés et par un retard important de diagnostic de nos patients.

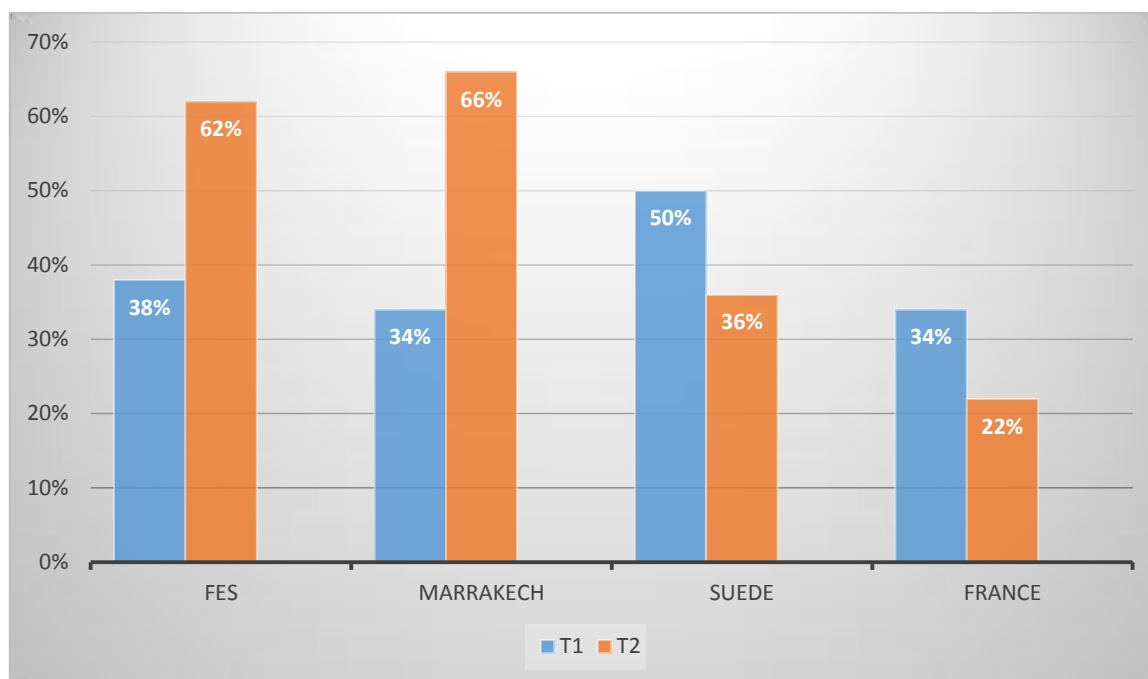
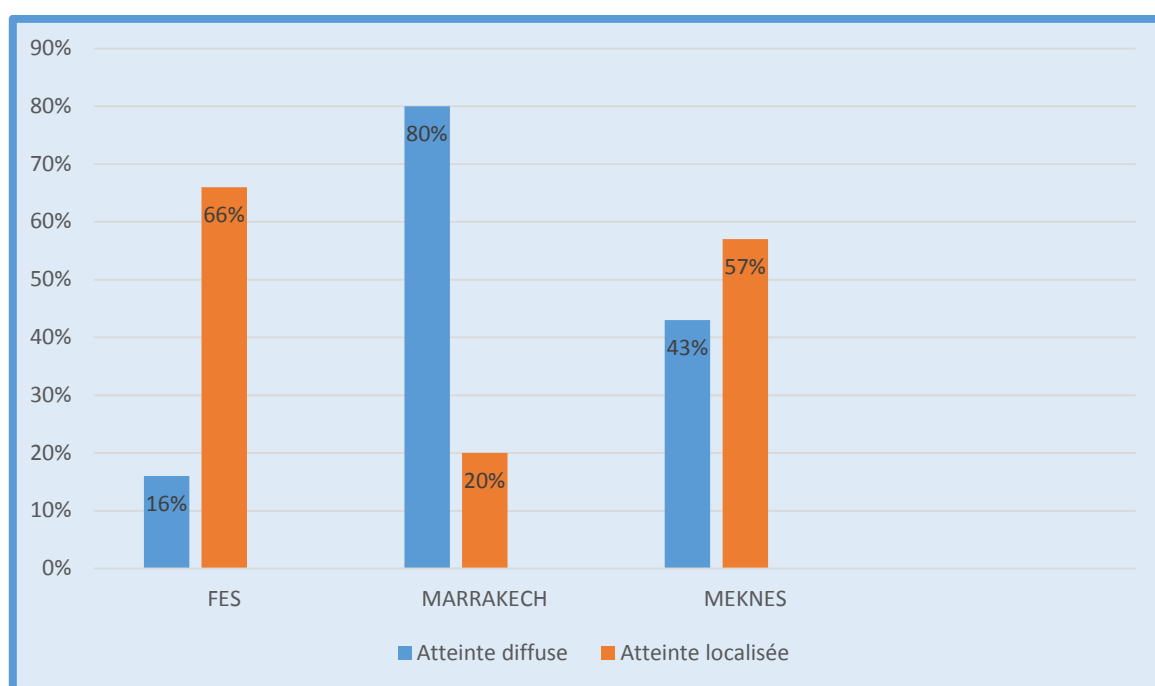


Figure 15 : La surface cutanée atteinte au moment du diagnostic chez les cas de MF dans notre série et comparaison aux données de la littérature

➤ Les lymphoproliférations CD 30+

Les lésions cutanées siégeaient dans 80% au niveau des membres, dans 17%, elles étaient uniques. L'atteinte cutanée initiale était plus localisée (66%) que diffuse (16%).

Nos résultats s'opposent à ceux de la série de Marrakech dans laquelle les lésions cutanées étaient plutôt diffuses dans 80% des cas, ainsi que celle de l'Hôpital Militaire de Meknès avec un pourcentage de lésions diffuses de 57%. [113–128]



4.1.3. L'atteinte ganglionnaire :

Dans toutes les séries marocaines, le pourcentage d'ADP superficielles palpables au moment du diagnostic était important.

Concernant la nôtre, l'examen clinique a révélé la présence d'adénopathies superficielles dans 51% des cas, elles étaient d'allure tumorale chez 12 cas de MF et 02 cas de lymphome anaplasique CD30+, ce qui correspond à 30% de l'ensemble des LCP de type T. L'envahissement ganglionnaire été confirmé sur la biopsie dans 07 cas.

Les séries de Meknès et Marrakech avaient trouvé respectivement 46% et 45% d'adénopathies mais sans envahissement ganglionnaire à la biopsie. [113–128]

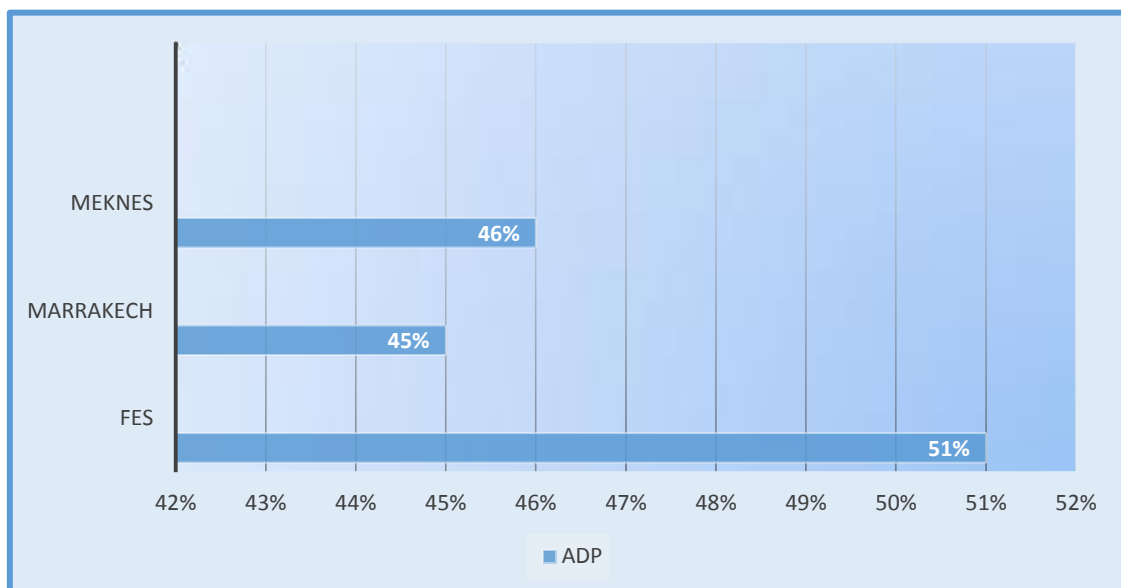


Figure 16 : Pourcentage d'adénopathies palpables chez les cas de LCP type T dans les différentes séries marocaines.

4.2. Les lymphomes cutanés primitifs B :

4.2.1. Type de lésions cutanées :

Les lésions cutanées pour les LCP de type B étaient par ordre décroissant de fréquence : Des tumeurs (50%), des plaques érythémato-squameuses (34%) et des nodules (16%).

Nos résultats étaient similaires à ceux de l'étude faite en Italie incluant 161 cas de lymphomes B qui avait montré la prédominance des tumeurs (69%), suivies des plaques (21%) et enfin des nodules (5%). [131]

Au CHU de Grenoble, la présentation clinique initiale était dominée par les nodules (32%), suivis des plaques (24%) et enfin les tumeurs (8%). [126]

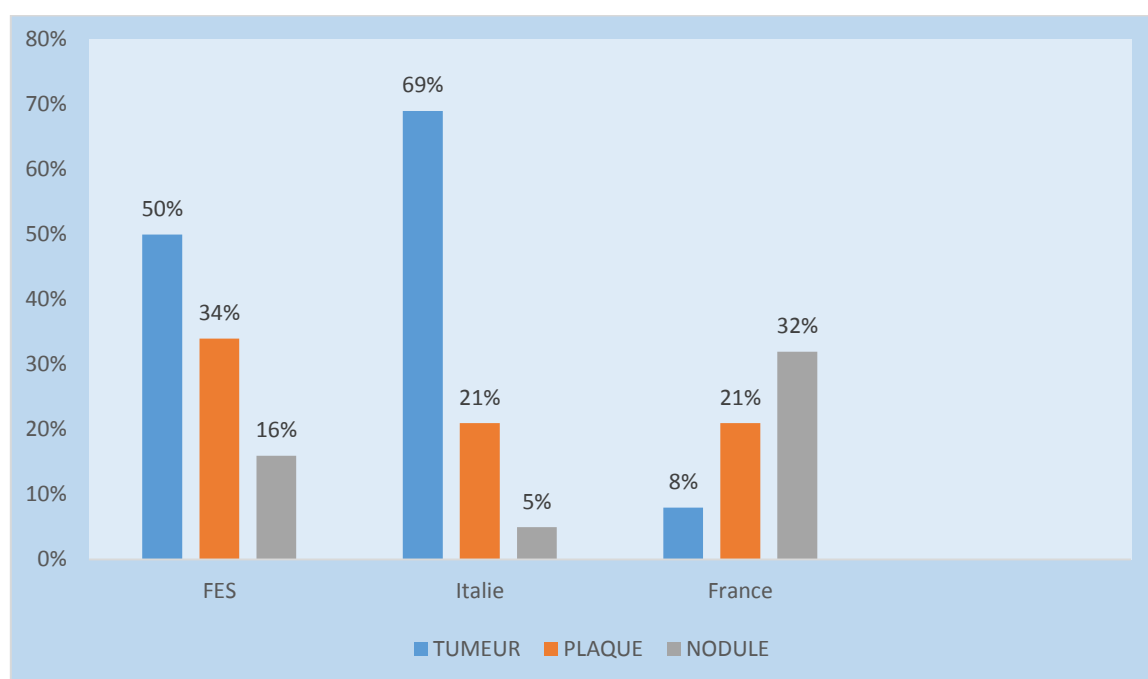


Figure 17 : Type de lésions cutanées au moment du diagnostic des LCP de type B dans notre série et celles de la littérature

4.2.2. Topographie et étendue des lésions cutanées :

➤ Pour le lymphome B centrofolliculaire :

Les lésions siégeaient respectivement au niveau du tronc (50%), les membres (25%) et l'extrémité céphalique (25%).

L'atteinte cutanée était localisée (un seul territoire ou deux territoires cutanés contigus) dans 67% des cas, elle était diffuse dans 16% des cas. Dans 17% des cas, les lésions étaient uniques.

Nos données rejoignent celles de la littérature notamment la série italienne avec un pourcentage des lésions localisées de 98% ainsi que la série de Marrakech avec un pourcentage de 66%. [131–113]

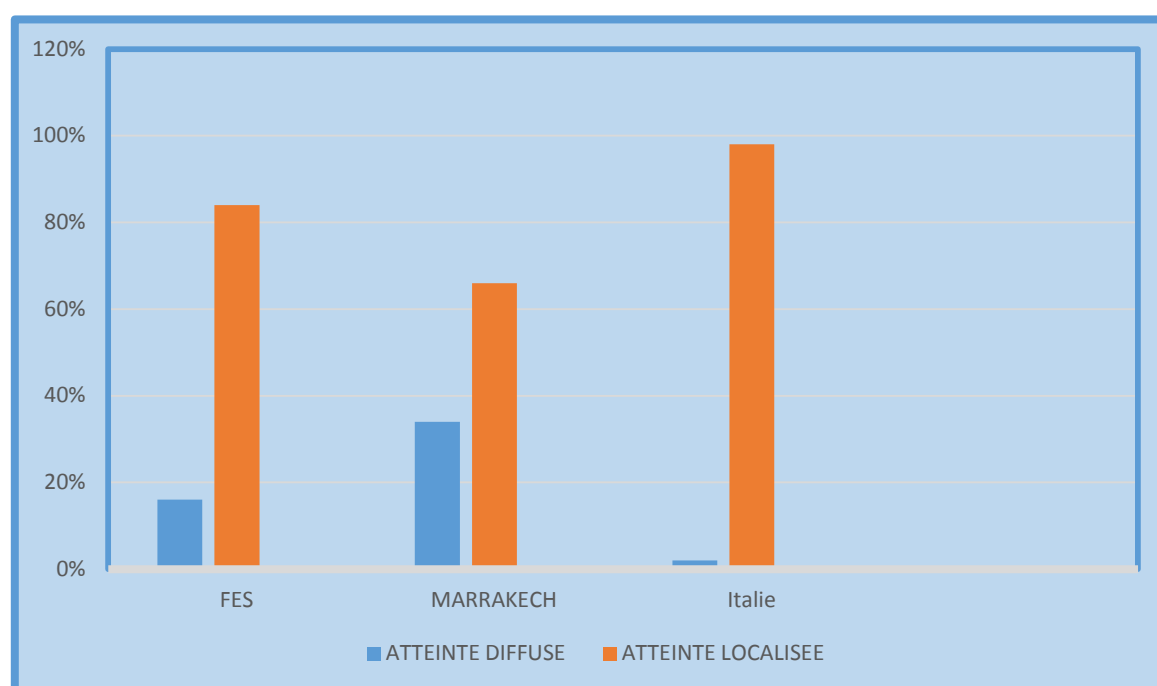


Figure 17 : Extension des lésions cutanées au moment du diagnostic des LCP de type B dans notre série et celles de la littérature

4.3. L'atteinte ganglionnaire :

La palpation des aires ganglionnaires a retrouvé la présence d'ADP cliniquement suspectes dans 33% des cas. Dans la série de Marrakech, elles étaient présentes chez 38% des cas. [113]

L'envahissement ganglionnaire a été confirmé sur biopsie chez un seul cas de lymphome B centrofolliculaire dans notre série.

III. Bilan paraclinique initial :

1. Etude anatomopathologique :

1.1. La biopsie cutanée avec immunohistochimie :

Une biopsie cutanée comprenant un immunophénotypage avec étude de l'expression des marqueurs des cellules (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 et ceux des cellules B (CD 20, Bcl 2, Bcl 6, CD 10) est nécessaire afin de poser le diagnostic de LCP.

L'étude de l'expression du CD30 peut être indiquée en cas de suspicion de lymphoprolifération CD30+ ou de transformation cytologique d'un MF.

Dans notre série ainsi que dans les différentes séries marocaines et européennes, les biopsies cutanées associée à l'étude immunohistochimique ont été réalisées chez 100% des malades.

L'immunohistochimie reste l'outil le plus performant dans le diagnostic des

LCP, mais son coût élevé entraine une utilisation d'un nombre minimal d'anticorps, chose qui pourrait expliquer en partie le retard diagnostique chez la majorité des malades atteints de LCP.

1.2. La biopsie ganglionnaire :

La biopsie ganglionnaire est indiquée devant une adénopathie de taille supérieure à 1.5 cm ou d'image anormale au scanner. [2]

Dans notre cas, elle a été faite chez 11 patients avec un pourcentage de 18% et a révélé un envahissement ganglionnaire chez 07 malades soit 11% de l'ensemble des cas de lymphomes cutanés primitifs.

Dans la série de Grenoble concernant 105 cas de lymphome cutanés primitifs, la biopsie ganglionnaire a été réalisée chez 06 patients et n'a pas objectivé d'envahissement ganglionnaire. [126]

1.3. La biopsie ostéomédullaire :

La biopsie ostéomédullaire est recommandée dans :

- Le MF en cas d'anomalies hématologiques inexplicables et dans les stades B2.
- Dans le lymphome T cutané épidermotrope agressif CD8+.
- Lymphome T sous-cutané à type de panniculite.
- Elle est discutée au cas par cas dans les lymphomes B.

Dans notre étude, elle a été faite chez 06 cas de MF présentant des anomalies sur la NFS, un LBCF et un LBDGC type jambe. L'envahissement médullaire a été retrouvé dans un seul cas de MF.

A Marrakech, elle a été réalisée chez 84% des malades et a retrouvé une localisation lymphomateuse dans 15% des cas. Au sein du CHU de Grenoble, elle a été réalisée chez 3 cas de LCTP épidermotropes, et aucune d'entre elles ne montrait d'envahissement tumoral spécifique. [113-126]

2. Bilan biologique sanguin :

2.1. Le frottis sanguin :

La recherche de cellules de Sézary circulantes, recommandée dans le bilan des LCTP de type MF/SS a été réalisée chez tous les cas de MF et SS.

Les deux cas de SS retrouvés dans notre série sont une femme âgée de 39 ans et un homme âgé de 65 ans qui présentaient sur le frottis un taux de cellules de Sézary circulantes >1000 cellules/mm³.

Nos résultats sont identiques à ceux de l'hôpital militaire de Meknès dans lequel le frottis sanguin a été fait chez tous les cas de MF/SS et avait retrouvé deux cas de Syndrome de Sézary. [128]

Dans la série de Marrakech, il a été demandé chez 73% des cas de MF/SS, et avait révélé un taux >1000 cellules/mm³ dans 03 cas. [113]

Au sein du CHU de Grenoble, le frottis sanguins a été réalisé dans 94% des LCTP épidermotropes, Seuls deux MF avaient plus de 5% de cellules de Sézary circulantes et deux SS avaient respectivement 12 et 15% de cellules de Sézary circulantes. [126]

D'après nos résultats et ceux des différentes séries de la littérature, on constate que le frottis sanguin a été réalisé chez la majorité des LCTP épidermotropes. La réalisation de cet examen morphologique reste indispensable pour poser le diagnostic du SS en montrant des lymphocytes atypiques aux noyaux cérébriformes ainsi qu'un chiffre absolu d'au moins 1000 cellules de Sézary par millimètre cube de sang.

2.2. Le dosage du LDH :

Le lactate déshydrogénase est un marqueur non spécifique de la masse tumorale, son dosage est indiqué dans le bilan initial de tous les PCL. Dans notre étude, il était réalisé chez tous les patients et s'est avéré élevé dans 43% des cas.

Au sein du CHU Mohammed VI de Marrakech, le dosage de LDH a été fait chez tous les malades avec un taux élevé dans 62% des cas. [113] Ce taux était élevé chez seulement 26% des cas à Grenoble. [126] Au Brésil, il était de l'ordre de 41%. [124]

L'augmentation fréquente du taux du LDH dans notre série ainsi que dans les autres études marocaines, témoigne de l'agressivité de la maladie et de son extension, ceci peut être expliqué par le caractère agressif de ces types de lymphomes ainsi qu'à leur diagnostic à un stade très avancé.

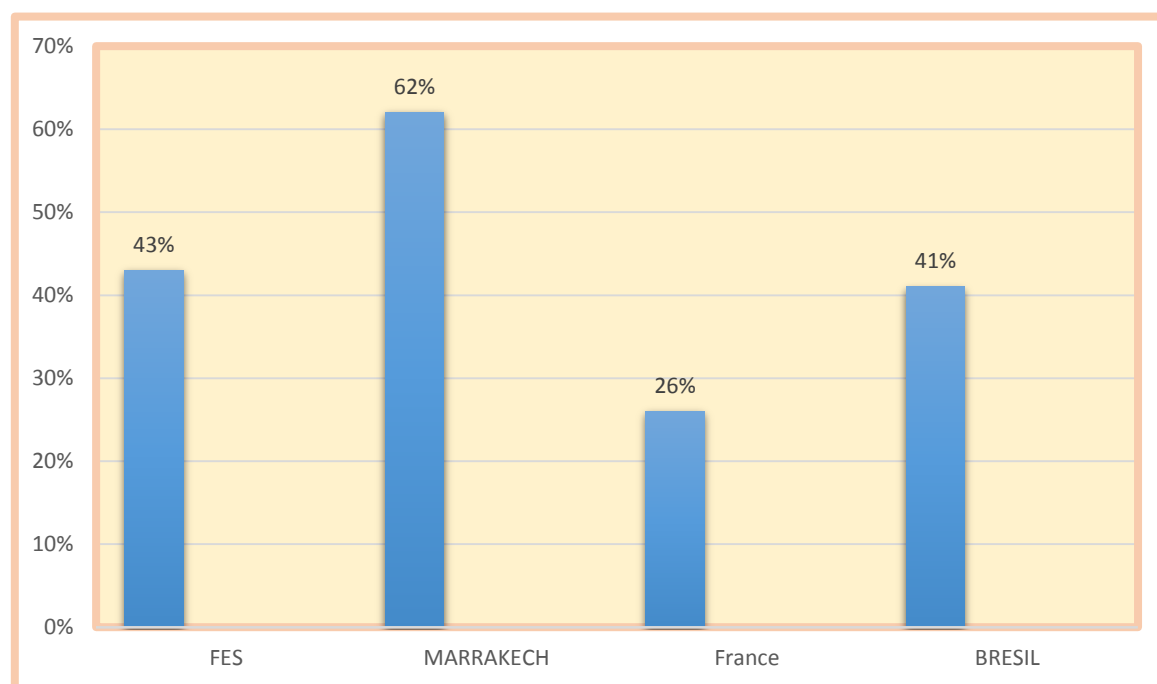


Figure 18 : Pourcentage de patients ayant un taux de LDH élevé dans notre série et celles de la littérature

3. Le bilan radiologique :

3.1. L'échographie des aires ganglionnaires :

L'échographie des aires ganglionnaires faite chez tous les patients a révélé la présence d'adénopathies d'allure tumorale dans 12 cas soit 20% des cas. Le caractère lymphomateux a été confirmé histologiquement dans 11 cas, le deuxième étant décédé avant la réalisation de la biopsie ganglionnaire.

Nos résultats confirment l'intérêt de la réalisation d'une biopsie ganglionnaire devant la présence d'images radiologiques anormales.

3.2. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

L'imagerie à type de PET-Scan ou à défaut la TDM TAP est recommandée dans [2] :

- Les MF stade T3-T4.
- Le syndrome de Sézary.
- Le lymphome T primitif anaplasique CD30+.
- Le lymphome T cutané-épidermotrope agressif CD8+.
- Le lymphome T sous cutané à type de panniculite.
- Les lymphomes B cutanés.

Dans notre série, elle a été faite chez tous les cas de lymphomes B et de lymphomes T primitifs anaplasiques CD30+ ainsi que chez les cas de MF étendus, érythrodermiques ou à un stade tumoral. (36 patients soit 61% des cas).

Elle a révélé des anomalies (localisations secondaires pulmonaires, mammaires et hépatiques ; ostéocondensation, hépatosplénomégalie ...) chez 15 patients.

A Meknès, elle a montré des localisations secondaires surrénaliennes et pulmonaires chez un cas. [128]

Au sein du CHU de Grenoble, 3 MF avaient des adénopathies de localisation sus-claviculaire et rétro-péritonéale suspectes au scanner, ayant conduit à une biopsie-exérèse pour analyse histologique. [126]

Nos résultats ainsi que ceux retrouvés dans la littérature, montrent que les lymphomes cutanés primitifs diagnostiqués à un stade avancé, s'accompagnent le plus souvent d'anomalies radiologiques sous formes d'adénopathies périphériques ou bien profondes, ou bien d'anomalies en rapport avec l'extension métastatique de la maladie.

IV. Stadification :

La stadification était basée sur la plus récente classification TNMB de WHO/EORTC

2008.

Elle est différente selon qu'il s'agisse du MF et des lymphomes T érythrodermiques ou bien des autres lymphomes cutanés.

Dans notre étude, 61% des cas de MF ont été diagnostiqués à un stade précoce (IA-IB). Le pourcentage (39%) de patients diagnostiqués à des stades tardifs (IIB-IVB) était élevé par rapport aux données de la littérature.

En effet, dans une étude rétrospective réalisée en Suède portant sur 44 patients, ce pourcentage était de 14%. [129] De même, en Allemagne ;il était de 20% dans une étude portant sur 352 cas.[130]

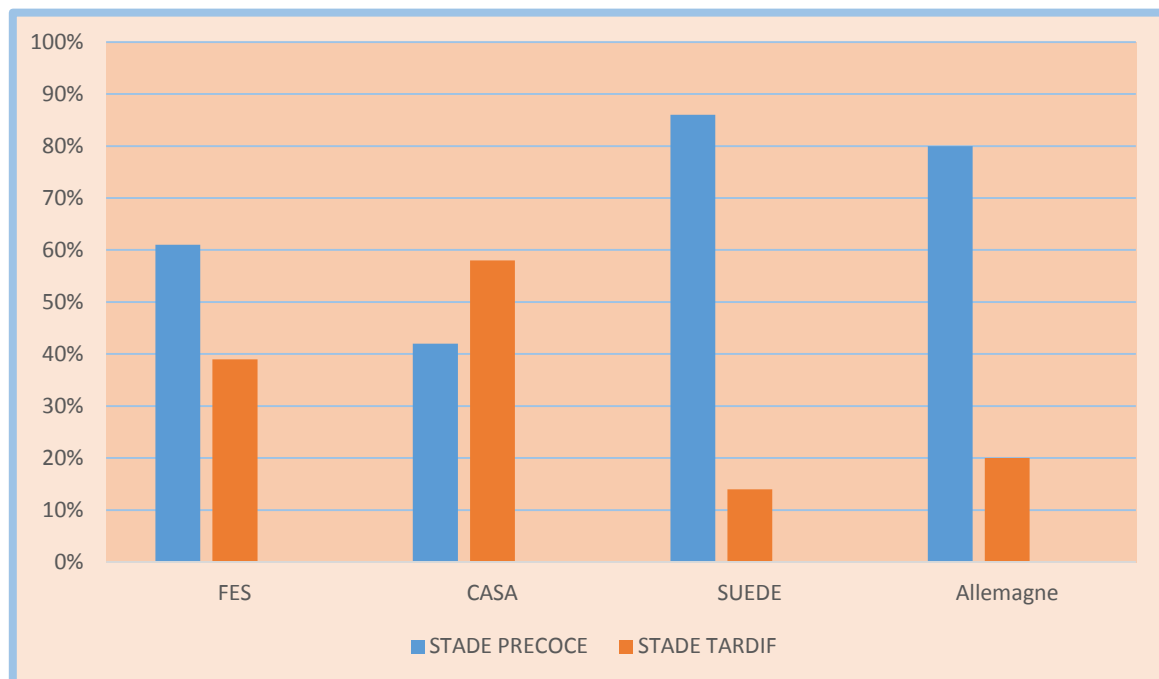


Figure 19 : Répartition des stades au moment du diagnostic des cas de MF

Concernant les lymphomes cutanés primitifs non MF/SS, seuls 18% des cas étaient diagnostiqués à un stade de lésion unique T1, le reste 82%, était diagnostiqué à un stade avancé T2 et T3.

Ces résultats sont contradictoires avec les données de la littérature notamment la série Autrichienne dans laquelle les stades T1 présentaient plus de 50% des cas ainsi que la série française avec 40% de patients diagnostiqués à un stade T1. [122–126]

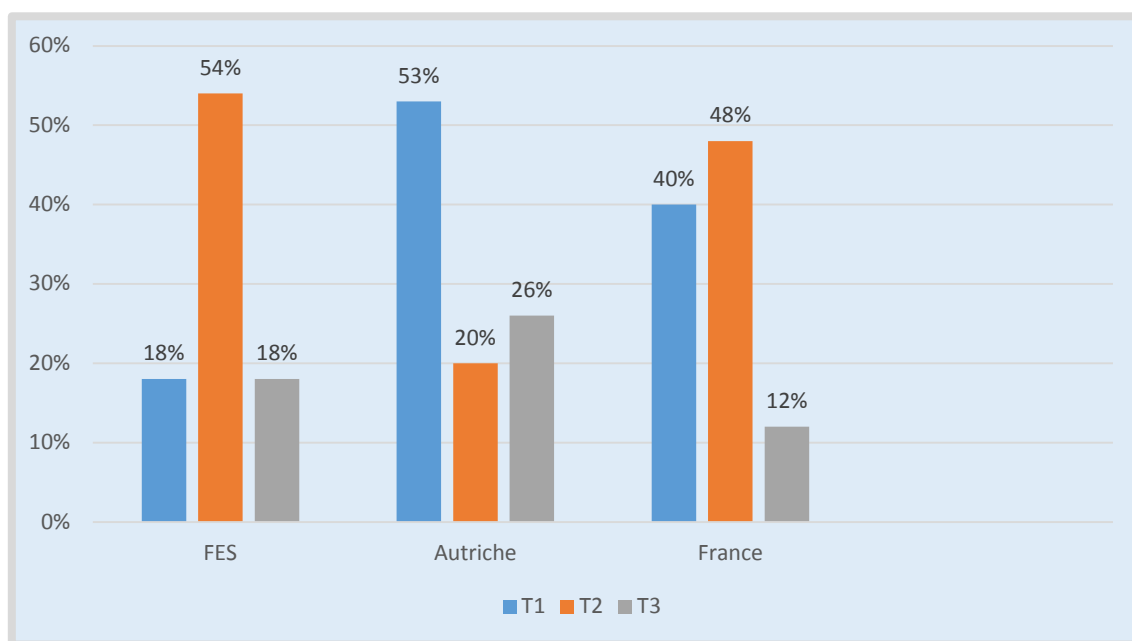


Figure 20 : Répartition des stades au moment du diagnostic pour les lymphomes autres que MF/SS

V. Traitement et évolution :

Pour les 60 cas de lymphomes cutanés primitifs colligés dans notre série, l'évolution était favorable dans 60% des cas. 8% des patients sont perdus de vue.

Le décès est survenu dans 31% des cas.

En Corée, sur une série de 422 patients, le pourcentage de décès était de 5%.

En Allemagne, sur une série de 299 malades, ce taux était de 13%.

Aux Etats-Unis, sur un total de 3884 cas, il était de 14%.

On constate donc que le pourcentage de décès dans notre série était nettement plus élevé par rapport aux données de la littérature. Ceci peut être expliqué par le retard diagnostic et la prédominance des stades tardifs.

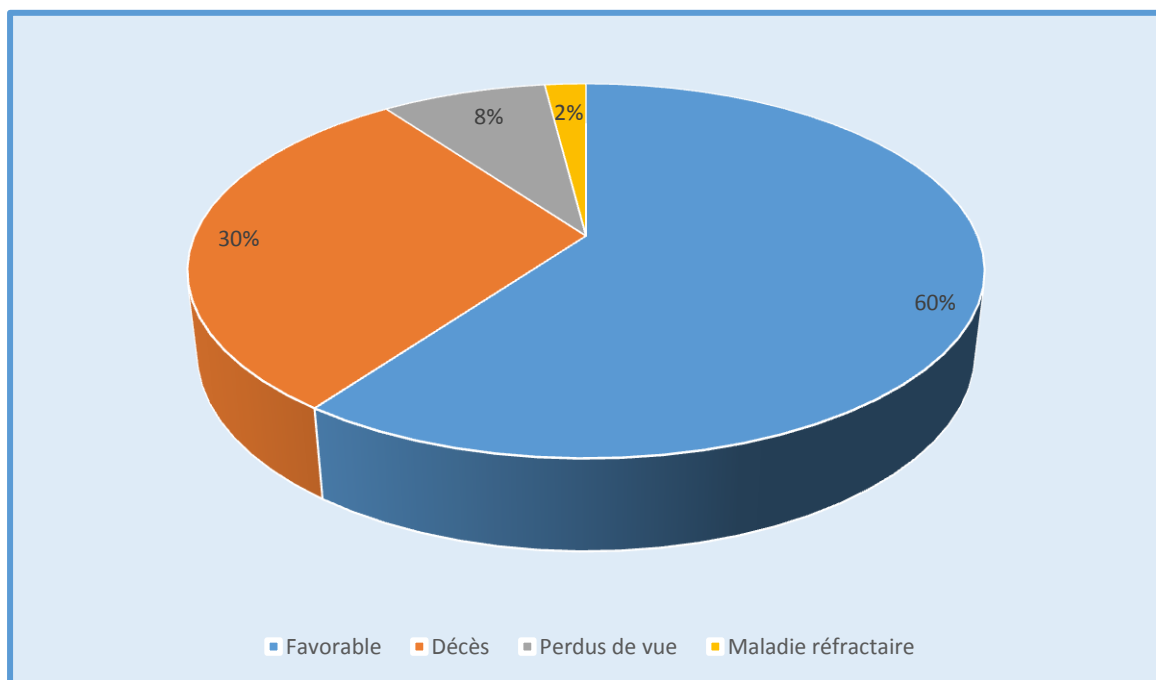


Figure 21 : Evolution des cas de lymphomes cutané primitifs de notre série

1. Les lymphomes cutanés primitifs T :

1.1. Le mycosis fongoïde et syndrome de Sézary :

✓ Traitements utilisés :

Dans notre série, la majorité des patients (56%) a reçu un traitement local (Skin Directed Therapy) en première intention.

Le reste (44%) a reçu un traitement systémique notamment le MTX chez 28% des cas, et la chimiothérapie chez 14% des malades.

Parmi les traitements utilisés en deuxième intention ; on comptait les rétinoïdes notamment (Bexarotène et l'Acitrétine), le chlorambucil à la dose de 4mg/jour associé à la corticothérapie orale à la dose de 10 mg/jour ainsi que l'interféron Alpha à la dose de 15MU 3 fois/semaine.

La radiothérapie localisée n'a pas été prescrite car aucun de nos malades ne présentaient de lésion unique.

Les agents alkylants (Carmustine et Mechlorethamine), les anticorps monoclonaux ainsi que les inhibiteurs des Histone Désacétylase non disponibles au Maroc n'ont pas été utilisés.

On ne dispose pas non plus de la Photochimiothérapie Extra Corporelle technique très efficace avec un excellent profil de sécurité, de ce fait elle n'a malheureusement pas pu être administrée chez nos patients ayant une maladie à un stade érythrodermique.

Cette prédominance de l'utilisation des traitements topiques en première ligne rejoint les données des autres séries marocaines, maghrébines et européennes.

Dans la série de Marrakech portant sur 18 cas de MF/SS, le traitement topique était utilisé en première intention chez 54% des cas. [113]

En Tunisie, ce pourcentage était de 70%.[121]

En Suède et en Autriche, il était respectivement de 59% et de 79%. [129–122]

Tableau 13 : Les traitements utilisés en première intention pour les cas de MF/SS

Traitement	Fès	Marrakech	Tunisie	Autriche
DC seuls	24%	8%	37%	38%
DC+PUVA	12%	8%	18%	17%
MTX	28%	23%	–	2%
Caryolysine	–	15%	24%	–
Chimiothérapie	14%	31%	20%	–

✓ Evolution :

Une réponse complète (RC) définie par un dégagement de plus de 75% des lésions cutanées a été obtenue chez 26 patients dont un cas de MF pilotrope soit 53% des cas.

Une réponse partielle définie par un dégagement de plus de 50% des lésions cutanées a été obtenue chez 4 patients soit 8% des cas.

Le taux réponse globale initiale correspondant au pourcentage de patient ayant une réponse complète ou partielle était donc de 61%.

La progression –définie par l'augmentation >25% des lésions cutanées ou passage vers un stade supérieur sous traitement– est survenue chez 09 patients (18%).

La transformation en lymphome à grandes cellules CD30– a été observée chez 05 patients.

04 patients sont perdus de vue (8%).

Une patiente (2%) présente une maladie réfractaire aux différentes lignées, elle est actuellement candidate à une greffe de cellules souches autologues.

✓ Le décès :

Le décès est survenu chez 24 % des cas, il était fréquemment dû aux effets secondaires de la polychimiothérapie.

Nos résultats rejoignent ceux de l'étude suédoise portant sur 44 cas de MF avec un taux de décès de 25% ainsi que celle allemande portant sur 309 cas avec un pourcentage de 15%. [136]

Ceci montre donc que le MF –classé parmi les entités indolentes de LCP–peut avoir une évolution fatale si diagnostiqué à un stade tardif.

1.2. Lymphoproliférations CD30+ :

Seul un cas de lymphome anaplasique primitif CD30+ a pu recevoir un traitement par injection intra lésionnelles de MTX, les autres, ayant présenté des localisations systémiques au cours du suivi sont décédés avant l'instauration d'une chimiothérapie.

Ces résultats montrent que le lymphome cutané primitif anaplasique CD30+, bien que classé parmi les entités indolentes des LCP de type T peut engager le pronostic vital lorsqu'il s'agit d'une localisation cutanée révélant par la suite un lymphome systémique.

2. Lymphomes cutanés primitifs B :

✓ Traitements utilisés :

On notait la prédominance des traitements systémiques 60% (Chimiothérapie), par rapport aux traitements locaux 40% (DC et chirurgie).

Nos résultats rejoignent ceux des autres séries marocaines notamment celle de Casablanca avec 20% des patients seulement mis sous traitement local et la série de Marrakech avec un pourcentage de 33% de patients mis sous thérapie locale. [115–113]

Cependant, ces données s'opposent à la plupart des séries mondiales :

- Une étude portant sur 136 cas de LCP de type B réalisée au Canada a montré la prédominance des traitements locaux 78% par rapport aux traitements systémiques. [132]
- En Autriche, le pourcentage des traitements locaux était de 74%. [122]

Ceci peut être expliqué par le délai de consultation retardé de notre population.

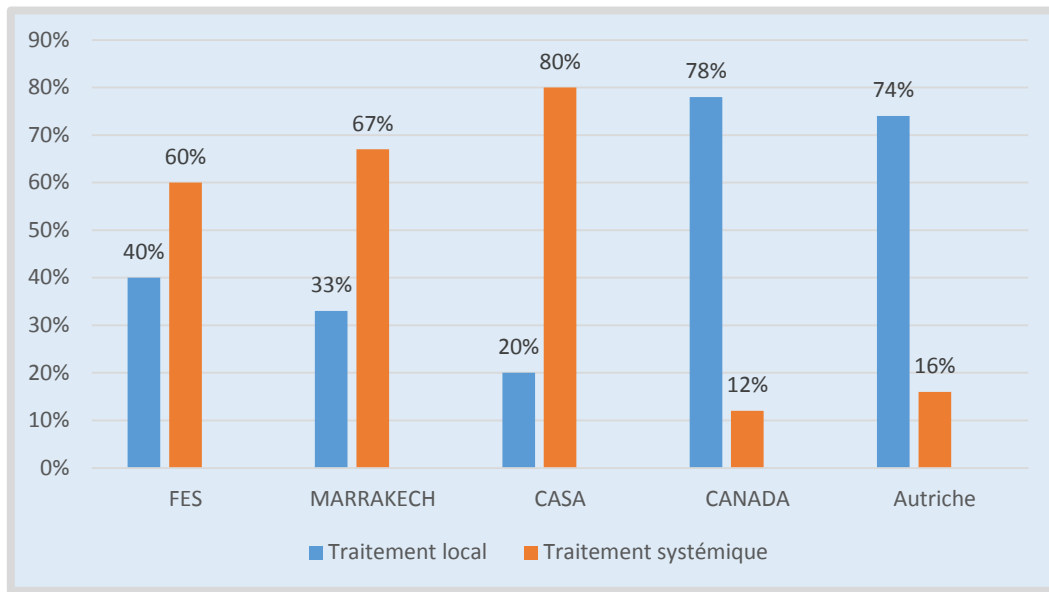


Figure 22: Traitements utilisés en première intention pour les cas de LCP type B

✓ L'évolution :

L'évolution était favorable chez 67% des malades avec une rémission complète chez 3 patients soit 50% et une récurrence locale chez une seule patiente 18%.

✓ Le décès est survenu dans 2 cas. (33%)

Nos résultats rejoignent ceux de la série Casablancaise avec une évolution favorable dans 62.5% ainsi que celle de l'Autriche avec un pourcentage de 67%. [115–122]

VI. Limites et perspectives :

Dans notre étude, nous étions limités par plusieurs facteurs :

- Le recueil rétrospectif des données.
- Le retard de consultation de nos malades.
- L'indisponibilité de certaines thérapies non invasives (l'électranthérapie corporelle totale, la greffe de cellules souches autologues, les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs des histones désacétylase), ce qui nous a obligé à avoir recours à la chimiothérapie plus fréquemment.

Vu ces limites, nous considérons les résultats de notre travail comme étant des résultats préliminaires nécessitant d'être mieux étayés à l'avenir par de larges études comparatives et multicentriques avec un échantillonnage plus représentatif.

Notre souhait à travers ce travail est de sensibiliser les médecins généralistes au diagnostic précoce de ces pathologies pour la plupart indolentes, afin de privilégier les thérapies dirigées sur la peau et d'éviter les effets secondaires parfois dramatiques de la chimiothérapie.

La poursuite de ce travail permettra d'affiner nos résultats, d'évaluer nos pratiques cliniques et pourrait participer à l'élaboration d'un registre national pour l'étude des lymphomes cutanés primitifs.

CONCLUSION

Les lymphomes cutanés primitifs (LCP) forment un groupe hétérogène de proliférations de cellules lymphoïdes T et B matures.

Notre étude rétrospective a permis de recenser 60 cas de LCPs et de mettre en évidence l'augmentation récente du nombre de cas diagnostiqués grâce à l'amélioration de l'accès aux services de soins, au développement des techniques d'immunohistochimie ainsi que la sensibilisation de certains cliniciens non dermatologues à ce diagnostic.

Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de notre série ainsi que la répartition histologique des cas sont proches de celles de la plupart des centres hospitaliers marocains.

En effet, le mycosis fongoïde et les lymphoproliférations CD 30+ étaient les types histologiques les plus fréquents.

Elle a cependant noté un délai de consultation plus long par rapport aux données de la littérature ; du fait de la méconnaissance de cette entité clinique par nos confrères généralistes d'une part et de l'usage fréquent par automédication des dermocorticoïdes d'autre part.

Nous avons été heurtés à des problèmes diagnostiques :

- La difficulté du diagnostic qui repose sur la confrontation anatomoclinique.
- L'absence de l'étude génétique dans notre centre.

Concernant la prise en charge thérapeutique :

- Les formes indolentes et les stades précoces ont bénéficié d'un traitement topique avec une évolution très favorable.
- Les formes agressives et les stades tardifs ont nécessité le recours à une polychimiothérapie.

Le décès était dû dans la plupart des cas à des complications iatrogènes.

RESUMES

Résumé :

Les lymphomes cutanés primitifs sont des proliférations clonales de lymphocytes matures d'origine T ou B localisées au niveau de la peau.

Le but de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif de ces tumeurs.

C'est une étude rétrospective réalisée au service de dermatologie du CHU HASSAN II de FES entre 2009 et 2016, portant sur 60 patients présentant un lymphome cutané primitif.

La moyenne d'âge était de 56 ans (16–83 ans) et le sexe ratio H/F était de 1,3. La corrélation anatomoclinique a retrouvé 54 cas de lymphomes cutanés T primitifs (47 mycosis fongoïdes, 2 syndromes de Sézary, 1 papulose lymphomatoïde, 4 lymphomes anaplasiques à grandes cellules CD30+) et 6 lymphomes cutanés B primitifs.

Le frottis sanguin était réalisé chez tous les cas de mycosisfongoïde avec un taux significatif de cellules de Sézary dans les 2 cas de syndrome de Sézary. L'échographie des aires ganglionnaires était faite chez tous les patients. La TDM thoraco–abdomino–pelvienne était demandée dans 36 cas. La biopsie ostéomédullaire était réalisée dans 08 cas avec infiltration dans 1 cas de mycosis fongoïde. Le taux de lactate déshydrogénase (LDH) était augmenté dans 26 cas.

Les traitements indiqués variaient selon le type et le stade du lymphome incluant : les dermocorticoïdes, la photothérapie, le méthotrexate, la chirurgie et la chimiothérapie.

L'évolution était favorable dans 36 cas (60%), le décès est survenu dans 19 cas (31%) et 5 patients sont perdus de vue (8%).

Le diagnostic des lymphomes cutanés primitifs nécessite une confrontation anatomoclinique et la plupart de ces lymphomes ont un pronostic favorable, justifiant l'utilisation de traitements non agressifs bien tolérés et efficaces.

Abstract:

Primary cutaneous lymphomas are clonal proliferations from mature lymphocytes of T or B origin T, located at skin level.

The aim of our study is to know the epidemiological and clinical profiles, treatment and outcome of these tumors. This is a retrospective study conducted at the dermatology department of the UHC Hassan Second of FES between including 60 patients with primary cutaneous lymphoma.

The average age was 56 years (16–83ans). The sex ratio M / F was 1.3. Diagnosis was based on anatomoclinical correlation. It was 54 cases of cutaneous T cell lymphoma (47 cases of mycosis fungoides, 2 cases of Sezary Syndrome, 1 case of lymphomatoid papulosis, 4 cases of anaplastic large cell CD30+) and 6 cases of cutaneous B cell lymphomas.

Blood smear was made in all cases with a significant rate of Sezary cells making diagnosis in the 2 cases of Sezary syndrome. Thoracoabdominal CT was performed in 36 cases. Bone marrow biopsy was performed in 08 cases with infiltration in 1 case of mycosis fungoides. Lactate dehydrogenase (LDH) serum titer was increased in 26 cases.

Indicated treatments varied by type and stage of disease including : corticosteroids, phototherapy, methotrexate, surgery and chemotherapy. Outcome was favorable in 36 cases (60%), 19 cases are dead (31%) and are 5 (8%) lost to follow-up.

Diagnosis of primary cutaneous lymphomas cells requires anatomoclinical confrontation and most cutaneous lymphomas cells have a favorable prognosis, justifying the use of non aggressive, well tolerated and effective treatments.

ملخص:

الأورام الجلدية اللمفاوية الأولية هي عبارة عن تكاثر نسيلى للخلايا اللمفاوية المتواجدة على مستوى الجلد .

الهدف من عملنا هو دراسة السمات الوبائية، السريرية، العلاجية والتطورية لهذه الأورام .

لهذا قمنا بدراسة استعادية

أجريت في قسم الأمراض الجلدية، درست بين عامي 2009 و 2016 بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس

كانت نسبة الجنس ذكر / أنثى (٠١٠٣) كان متوسط العمر 56 سنة (٨٣-١٦) فيها 60 حالة .

تمكنت الدراسة التشريحية المرضية من تشخيص ٥٤ ورم اللمفاوى جلديا ت (١٣ قطار قطراني، 2 وحالات متلازمة سيزاري، 1 حالة آثرة الحطاطات، ٤ أورام لمفاوية للخلايا الكبيرة المتحولة) و 6 أورام لمفاوية جلدية ب .

تم إجراء مسحة الدم في كل حالات القطر القطراني مع نسبة كبيرة من خلايا سيزاري في ٢ حالات متلازمة سيزاري .

أجري الفحص فوق الموجات للغدد اللمفاوية عند جميع الحالات وبالماسح الضوئي في ٣٦ حالة .

تم تنفيذ خزع النخاع الشوكي في ٠٨ حالة مع إصابة في حالة واحدة .

يختلف العلاج حسب نوع ومرحلة الورم اللمفاوي كانت النتيجة إيجابية في ٣٦ حالة، (٦٠٪) موت في ١٩ حالة (٣١٪) اختفاء في ٥ حالات ٨٪

إن تشخيص الأورام اللمفاوية الجلدية الأولية يتطلب المواجهة التشريحية السريرية مع العلم أن معظم هذه الأورام غير عدوانية مما يبرر استخدام علاجات غير مضرّة وفعالة.

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION DES LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS

Service de dermatologie–vénéréologie

CHUHASSAN II – FES

I–IDENTITE

- Numéro de téléphone
- Nom et prénom
- Index Patient
- Sexe
- Age
- Profession

III –HISTOIRE DE MALADIE

1– Signes fonctionnels :

- Prurit d'intensité :
 - ✓ Légère
 - ✓ Modérée
 - ✓ Sévère
- Douleur
- Altération de l'état général.

2– Durée d'évolution.

IV –EXAMEN CLINIQUE

1–La peau :

- Type de lésions :
 - ✓ Macule érythémateuse
 - ✓ Plaque érythémato–squameuse
 - ✓ Papule

- ✓ Papule folliculaire
- ✓ Nodule
- ✓ Tumeur
- ✓ Ulcération
- ✓ Erythrodermie
- ✓ Kératodermie palmo plantaire
- ✓ Poikilodermie
- ✓ Macules hypochromiques
- ✓ Lésions comédoniennes
- Siège des lésions :
 - ✓ Céphalique
 - ✓ Visage
 - ✓ Tronc
 - ✓ Membres
 - ✓ Cuir chevelu
 - ✓ Autres
- Surface corporelle atteinte :
 - ✓ <10%
 - ✓ >10%

2-Atteinte des muqueuses :

- Oui
- Non

3- Présence d'adénopathies :

- Oui
 - ✓ Inflammatoires

- ✓ Tumorales

- Non

Localisation

V- ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

1-Histologie cutanée

- Siège de l'infiltrat :
 - ✓ Epidermotrope et ou annexotrope.
 - ✓ Dermique péri vasculaire ou diffus.
 - ✓ Majoritairement hypodermique.
 - ✓ Jonction dermoépidermique en file indienne.
- Type de cellules :
 - ✓ Grandes cellules
 - ✓ Petites cellules
- Critères cytologiques de malignité :
 - ✓ Mitoses
 - ✓ Atypies cytonucléaires
- Mucinose folliculaire.
- Présence de micro-abcès de PAUTRIER.
- Présence de granulome épithélioïde.
- Immunohistochimie :
 - ✓ CD 4
 - ✓ CD1
 - ✓ CD 25
 - ✓ CD 3
 - ✓ CD 2

- ✓ CD 45
- ✓ CD 8
- ✓ CD 30
- ✓ CD 56
- ✓ CD 5
- ✓ CD 10
- ✓ CD 20
- ✓ Bcl 2
- ✓ Bcl6
- ✓ Mum 1
- ✓ Pax 5

2-Histologie ganglionnaire

- Type d'infiltrat :
 - ✓ Diffus
 - ✓ Nodulaire
- Taille des cellules
- Population réactionnelle
- Immunohistochimie

VI- FROTTIS SANGUIN

Présence de cellules de Sézary

☐ Oui (pourcentage)

☐ Non

VII-BILAN D'EXTENSION

1-TDM TAP

2-Echographie des aires ganglionnaires

3-Biopsie ostéomédullaire

4–Autres

VIII–BILAN D’EVOLUTIVITE

1–LDH

2– B– 2microglobuline

3–NFS

IX–Classifications :

1–Lymphome T

2–Lymphome B

X–TRAITEMENT

1–Traitement topique

- Dermocorticoïdes
- B –Chimiothérapie topique
- Rétinoïde topique
- Photothérapie
- Radiothérapie
- F–Autres

2–Traitement systémique :

A– Thérapies biologiques et immunitaires :

- Interféron
- Rétinoïdes
- Anticorps monoclonaux

B–Mono chimiothérapie

C–Poly chimiothérapie

3–Chirurgie

XI–EVOLUTION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE :

- Un mois :
 - Trois mois
 - Six mois :
 - Un an :
 - Rémission complète
 - Rémission partielle
 - Echec
 - Récidive
 - Décès
- Oui : la cause
 - Non

REFERENCES

- [1] Willemze, R., et al., WHO–EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005. 105(10) : p. 3768–85
- [2] Bagot, M. s. (2013) , sous l'égide du groupe français d'étude des lymphomes cutanés. *Les lymphomes cutanés*. Paris : Springer–Verlag.
- [3] Classification of cutaneous lymphomas – an update
Werner Kempf^{1,2} & Christian A. Sander³ ¹Kempf und Pfaltz, Histologische Diagnostik and ²n ,Department of Dermatology, University Hospital Zürich, Zürich, Switzerland and ³Department of Dermatology, Asklepios Hospital, St Georg, Hamburger, Germany Kempf W & Sander C A (2010) *Histopathology* 56, 57–70
- [4] Cutaneous primary B–cell lymphomas: from diagnosis to treatment Margarida Lima . *An Bras Dermatol*. 2015;90(5):687–706
- [5] Mycosis Fongoïde, Then and Now Have We Travelled ? Meera Mahalingam, MBBS, MD, PhD, FRCPath* and Vijaya B. Reddy, MD w(Adv Anat Pathol 2015 ;22 :376–383)
- [6] Steffen C. The man behind the eponym dermatology in historical perspective : Albert Sezary and the Sezary syndrome. *Am J Dermatopathol*. 2006;28(4):357–67.
- [7] Rodd AL, Verreries K, Karagiannis TC : Current and Emerging Therapeutics for Cutaneous T–Cell Lymphoma : Histone Deacetylase Inhibitors. *Lymphoma*. 2012 ;2012 : 1–10, 290685.
- [8] Berti E, Alessi E, Caputo R, et al: Reticulohistiocytoma of the dorsum. *J Am Acad Dermatol* 19 :259–272, 1988.
- [9] Molecular Genetics of Cutaneous Lymphomas
SEAN WHITTAKER Skin Tumour Unit, St. John's Institute of Dermatology, St. Thomas' Hôpital, London, UK

- [10] Litvinov IV, Netchiporouk E, Cordeiro B, et al.: Ectopic expression of embryonic stem cell and other developmental genes in cutaneous T-cell lymphoma. *Oncoimmunology*. 2014 ; 3(11) : e97002
- [11] Whole genome sequencing reveals oncogenic mutations in mycosis fungoides
Laura Y. McGirt^{1,2}, Peilin Jia^{3,4}, Devin A. Baerenwald², Robert J. Duszynski⁵, Kimberly B. Dahlman^{6,7}, John A. Zic², Jeffrey P. Zwerner², Donald Hucks⁶, Utpal Dave^{8,9}, Zhongming Zhao^{3,4,7,10}, and Christine M. Eischen⁵.
- [12] Karenko L, Hahtola S, Ranki A. Molecular cytogenetics in the study of cutaneous T-cell lymphomas (CTCL). *Cytogenet Genome Res*. 2007 ;118(2-4):353-361.
- [13] Kitadate A, Ikeda S, Teshima K, et al.: MicroRNA-16 mediates the regulation of a senescence-apoptosis switch in cutaneous T-cell and other non-Hodgkin lymphomas. *Oncogene*. 2016 ; 35(28) : 3692-704
- [14] Dijkman R, Tensen CP, Buettner M, Niedobitek G, Willemze R, Vermeer MH. Primary cutaneous follicle center lymphoma and primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type, are both targeted by aberrant somatic hypermutation but demonstrate differential expression of AID. *Blood*. 2006 ;107 :4926-9.
- [15] Belaud-Rotureau MA, Marietta V, Vergier B, Mainhaguet G, Turmo M, Idrissi Y, et al. Inactivation of p16INK4a/CDKN2A gene may be a diagnostic feature of large B-cell lymphoma leg type among cutaneous B-cell lymphomas. *Virchow Arch*. 2008 ;452 :607-20.
- [16] Carbone A, Cesarman E, Spina M, Gloghini A, Schulz TF. HIV-associated lymphomas and gamma-herpes viruses. *Blood*. 2009 ;113 :1213-24.
- [17] Michaelis S, Kazakov DV, Schmid M, Dummer R, Burg G, Kempf W. Hepatitis C and G viruses in B-cell lymphomas of the skin. *J Cut Pathol*. 2003 ;30 :369-72.
- [18] Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides

- and Sezary syndrome. *Blood* 2003; 101:2132–6.
- [19] Nahidi Y, Meibodi NT, Ghazvini K, et al. : Evaluation of the Association Between Epstein–Barr Virus and Mycosis Fungoides. *Indian J Dermatol.* 2015 ; 60(3) : 321.
- [20] Garbe C, Stein H, Dienemann D, Orfanos CE. *Borrelia burgdorferi*–associated cutaneous B–cell lymphoma : clinical and immunohistologic characterization of four cases. *J Am Acad. Dermatol.* 1991 ;24 :584–90.
- [21] Talpur R, Basset R, Duvic M. Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol* 2008;159;105–12;
- [22] Shareef MM, Elgarhy LH, Wasfy Rel–S: Expression of Granulysin and FOXP3 in Cutaneous T Cell Lymphoma and Sézary Syndrome. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16(13): 5359–64.
- [23] Rodd AL, Ververis K, Karagiannis TC : Current and Emerging Therapeutics for Cutaneous T–Cell Lymphoma : Histone Acétylase Inhibitors. *Lymphoma.* 2012 ; 2012 : 1–10, 290685.
- [24] Tabasara M, Sugaya M, Oka T, et al. : Decreased interleukin–21 expression in skin and blood in advanced mycosis fungoides. *J Dermatol.* 2016 ; 43(7) : 819–22.
- [25] Choi J, Goh G, Walradt T, et al. : Genomic landscape of cutaneous T cell lymphoma. *Nat Genet.* 2015 ; 47(9) : 1011–9.
- [26] Magro CM, Crowson AN, Kovatich AJ, Burns F. Drug–induced reversible lymphoid dyscrasia : a clonal lymphomatoid dermatitis of memory and activated T cells. *Hum Pathol.* 2003 ;34(2) :119–29.
- [27] Jahan–Tigh RR, Huen AO, Lee GL, Pozadzides JV, Liu P, Duvic M. Hydrochlorothiazide and cutaneous T cell lymphoma : prospective analysis and case series. *Cancer.* 2013 ;119(4) :825–31.

- [28] Viraben R, Brousse P, Lamant L. Reversible cutaneous lymphoma occurring during methotrexate therapy. *Br J Dermatol*. 1996 ;135 :116–8.
- [29] Aschebrook-Kilfoy B, Cocco P, La Vecchia C, et al. Medical history, life style, family history, and occupational risk factors for mycosis fungoides and Sezary syndrome : The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *JNCI Monographs* 2014 ; 2014 : 98–105.
- [30] Morales-Suarez-Varela MM, Olsen J, Johannes P, et al. Occupational exposures and mycosis fungoides. A European multicentre case-control study (Europe). *Cancer Causes Control*. 2005 ;16(10) :1253–1259.
- [31] The Non Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project (1982) National Cancer Institute sponsored study of classifications of non Hodgkin's lymphomas/ Dummer and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 49 :2112–35.
- [32] Beljaards RC, Kaudewitz P, Berti E (1993) et al. Primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma : definition of a new type of cutaneous lymphoma with a favorable prognosis. A European Multi center Study of 47 patients. *Cancer* 71 :2097–104.
- [33] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al, (2008) In : WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. 4th ed. Press IAO/WHO, Lyon.
- [34] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of the lymphoid neoplasms. *N Engl J Med*. 2016 ; 375(2) : 207–20.
- [50] Sidiropoulos KG, Martinez-Escala ME, Yelamos O, et al. : Primary cutaneous T-cell lymphomas : a review. *J Clin Pathol*. 2015 ; 68(12) : 1003–10.
- [35] Gibson JF, Huang J, Liu KJ, et al. : Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) : Current practices in blood assessment and the utility of T-cell receptor (TCR)-V β chain restriction. *J Am Acad Dermatol*. 2016 ; 74(5) : 870–7.

- [36] Workup of Cutaneous Lymphoid Lesions in the Diagnosis of Primary Cutaneous Lymphoma (Arch Pathol Lab Med. 2015 ;139 :338–350 ; doi : 10.5858/ arpa.2014–0018–CP)
- rganization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016 ;127 :2375–2390.
- [37] l'Association Française des Internes en Anatomie et Cytologie Pathologiques (AFIAP) Cours National 2011 du D.E.S. D'Anatomie et Cytologie Pathologiques
- [38] Kelemen K, Guitart J, Kuzel TM et al. (2008) The usefulness of CD26 in flow cytometric analysis of peripheral blood in Sézary syndrome. Am J Clin Pathol 129 : 146–56
- [39] Poszepczynska–Guigné E, Shciavon V, D'Incan M et al. (2004) CD158k/KIR3DL2 is a new phenotypic marker of Sezary cells : relevance for the diagnosis and follow–up of Sezary syndrome. J Invest Dermatol 122 :820–3
- [40] Beylot–Barry M, Dereure O, Vergier B et al (2010) Prise en charge des lymphomes cutanés T. Recommandations du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés. Ann Dermatol 137 :611–21
- [41] Ohmatsu H, Sugaya M, Fujita H et al. (2007) Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T cell lymphoma with a CD15(+) CD30(–) phenotype. Eur J Dermatol 17 :441–2
- [42] Willemze R, Jansen PM, Cerroni L et al. (2008) Subcutaneous panniculitis–like T–cell lymphoma : definition, classification, and pronostics factors : an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. Blood 111 :838–45
- [43] Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH et al. (2008) European Organization for Research and Treatement of Cancer and International Society for Cuteanous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B–cell lymphomas. Blood 112 :1600–9

- [44] Senff NJ, Kluin-Nelemans HC, 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 :52–6
- [45] Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome) Part I. Diagnosis : Clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers Sarah I. Jawed, Patricia L. Myskowski, Steven Horwitz, Alison Moskowitz, and Christiane Querfeld *J AM ACAD DERMATOL* FEBRUARY 2014
- [46] Kim YM, Willemze R, Pimpinelli N et al. (2007) TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary 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. *Blood* 110 : 479–84
- [47] Changing Incidence Trends of Cutaneous T-Cell Lymphoma
Kaveri Korgavkar, BS ; Michael Xiong, BS ; Martin Weinstock, MD, PhD
- [48] Skin-Directed Therapies in Cutaneous T-Cell Lymphoma Cuong V. Nguyen, MD, Kimberly A. Bohjanen, MD. *Dermatol Clin* – (2015)
<http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2015.05.004>
- [49] Lessin SR, Duvic M, Guitart J, Pandya AG, Strober BE, Olsen EA, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma : positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel Mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol* 2013 ;149(1) :25e32
- [50] European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome e Update 2017. Franz Trautinger, Johanna Eder, Chalid Assaf, Martine Bagot

Antonio Cozzio, Reinhard Dummer, Robert Gniadecki, Claus-Detlev Klemke, Pablo. Ortiz-Romero, Evangelia Papadavid, Nicola Pimpinelli, Pietro Quaglino, Annamari Ranki, Julia Scarisbrick, Rudolf Stadler, Liisa Va"keva", Maarten H. Vermeer, Sean Whittaker, Rein Willemze, Robert Knobler. *European Journal of Cancer* 77 (2017) 57e74

[51] Topical Resiquimod can induce disease regression and enhance T-cell effector functions in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood First Edition paper*, July 30, 2015 ; DOI 10.1182/blood-2015-02-630335.

[52] Joyce W. Hoot, Li Wang, Terry Kho & Oleg E. Akilov (2017) : The Effect of Phototherapy on Progression to Tumors in Patients with Patch and Plaque Stage of Mycosis Fungoides, *Journal of Dermatological Treatment*, DOI : 10.1080/09546634.2017.1365113

[53] Heam RM, Kerr AC, Rahim KF, et al. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *The British journal of dermatology*. 2008 Sep ;159(4) :931-5. Doi : 10.1111/j.1365- 2133.2008.08776.x. PubMed PMID : 18834483 ; Eng.

[54] Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy [Comparative Study]. *Archives of dermatology*. 2005 Mar ;141(3) :305-11.

[55] Fromer JL, Johnston DO, Salzman FA, Trump JG, Wright KA. Management of lymphoma cutis with low megavolt electron beam therapy : nine year follow-up in 200 cases. *South Med J* 1961 ;54 :769e76

[56] Maingon P, Truc G, Dalac S, Barillot I, Lambert D, Petrella T, et al. Radiotherapy of advanced mycosis fungoides : indications and results of total skin electron beam

- and photon beam irradiation. *Radiother Oncol* 2000 ;54 :73e8.
- [57] Low-dose total skin electron beam therapy for cutaneous lymphoma Minimal risk of acute toxicities Kai Kroeger · Khaled Elsayad · Christos Moustakis · Uwe Haverkamp · Hans Theodor Eich *Strahlenther Onkol.* 2017 Aug 7
- [58] Hoppe RT, Harrison C, Tavallae M, Bashey S, Sundram U, Li S, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides : results of a pooled analysis from 3 phase-II Clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2015 ;72 :286e92.
- [59] Radiation Therapy for Cutaneous T-Cell Lymphomas Daniel J. Tandberg, MD, Oana Craciunescu, PhD, Chris R. Kelsey, MD. *Dermatol Clin* 33 (2015) 703–713
<http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2015.05.006>
- [60] CME Information : Cutaneous T-cell lymphoma : 2016 Update on diagnosis, risk-stratification, and management Ryan A. Wilcox *American Journal of Hematology*, Vol. 91, No. 1, January 2016
- [61] Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma : multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 :2456–2471.
- [62] Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL, et al. Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 2009 ; 160 :1299–1307.
- [63] Scarisbrick JJ, Morris S, Azurdia R, et al. UK. consensus statement on safe clinical prescribing of Bexarotene for patients with cutaneous Tcell lymphoma. *Br J Dermatol* 2013 ; 168 :192–200.
- [64] Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther* 2006 ;19(5) :264e71.
- [65] Bunn Jr PA, Foon KA, Ihde DC, Longo DL, Eddy J, Winkler CF, et al. Recombinant

leukocyte A interferon : an active agent in advanced cutaneous T-cell lymphomas.

Ann Intern Med 1984 ;101(4) :484e7

[66] Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH, et al. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome treated by interferon-alfa. Br J Dermatol 1999 ; 140 :427-431.

[67] Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Dermatol Ther 2003 ;16 :311e21.

[68] Duvic M, Talpur R, Ni X, Zhang C, Hazarika P, Kelly C, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Blood 2007 ;109 :31e9.

[69] Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2007 ;25(21) :3109e15.

[70] Piekarz RL, Frye R, Turner M, Wright JJ, Allen SL, Kirschbaum MH, et al. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2009 ;27(32) :5410-7.

[71] Duvic M, Talpur R, Ni X, Zhang C, Hazarika P, Kelly C, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Blood. 2007 ;109(1) :31-9.

[72] Prince HM, Dickinson M. Romidepsin for cutaneous T-cell lymphoma. Clin Cancer Res.2012 ;18(13) :3509-15.

[73] Ultmann JE, Hyman GA, Gellhorn A. Chlorambucil in treatment of chronic lymphocytic leukemia and certain lymphomas. JAMA 1956 ;162(3) :178e83.

[74] Coors EA, Von den Driesch P. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell

- lymphoma with intermittent chlorambucil and fluocortolone therapy. *Br J Dermatol* 2000 ;143 :127e31.
- [75] Palmer RG, Denman AM. Malignancies induced by chlorambucil. *Cancer Treat Rev* 1984 ;11(2) :121e9.
- [76] Meyer LM, Miller FR, Rowen MJ, Bock G, Rutzky J. Treatment of acute leukemia with amethopterin (4-amino, 10-methyl pteroyl glutamic acid). *Acta Haematol* 1950 ;4(3) :157e67.
- [77] O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma : Results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol* 2011 ;29 :1182-1189.
- [78] Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma : experience in 44 patients. *J Clin Oncol*. 2000 ;18 :2603-2606.
- [79] Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisarnthanarax N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006 ;7 :51-58.
- [80] Duvic M. Systemic monotherapy vs combination therapy for CTCL : rational and future strategies : review. *Oncology (Williston Park)*. 2007 ;21 :33-40.
- [81] Gabizon AA. Selective tumor localization and improved therapeutic index of anthracyclines encapsulated in long-circulating liposomes. *Cancer Res*.1992 ;52 :891-896.
- [82] Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 2003 ;98 :993-1001.
- [83] Zaja F, Baldini L, Ferreri AJM, Luminari S, Grossi A, Salvi F, et al. Bendamustine

- salvage therapy for T cell neoplasms. *Ann Hematol* 2013 ;92 :1249e54.
- [84] Cutaneous T-cell lymphoma : 2016 Update on diagnosis, risk-stratification, and management Ryan A. Wilcox. *American Journal of Hematology*, Vol. 91, No. 1, January 2016
- [85] Bladon J, Taylor PC. Lymphocytes treated by extracorporeal photopheresis demonstrate a drop in the Bcl-2/Bax ratio : A possible mechanism involved in extracorporeal-photopheresis-induced apoptosis. *Dermatology* 2002 ; 204 :104-107.
- [86] Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987 ;316(6) :297e303.
- [87] Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 ;28 :1e37.
- [88] Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957 ;257(11):491e6.
- [89] Bigler RD, Crilley P, Mically B, Brady LW, Topolsky D, Bulova S, et al. Autologous bone marrow transplantation for advanced stage mycosis fungoides. *Bone Marrow Transplant* 1991 ;7(2):133e7.
- [90] Virmani P, Zain J, Rosen ST, Myskowski PL, Querfeld C. Hematopoietic stem cell transplantation for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Dermatol Clin* 2015 ;33 :807e18.
- [91] Scott AM, Wolchock JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 2012 ;12 :278e87.

- [92] Querfeld C, Mehta N, Rosen ST, Guitart J, Rademaker A, Gerami P, et al. Alemtuzumab for relapsed and refractory erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma : a single institution experience from the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center. *Leuk Lymphoma* 2009 ;50(12) :1969e76.
- [93] Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, Ortoncelli M, Novelli M, Lisa F, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sezary syndrome : clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica*. 2007 ;92(6):784-94.
- [94] de Masson A, Guitera P, Brice P, Moulonguet I, Mouly F, Bouaziz J-D, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2014 ;170 :720e4
- [95] Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol* 2016 ;17 : e254e62.
- [96] Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sezary syndrome with variable CD30 expression level : a multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol* 2015 ;33(32) :3750e8
- [97] Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30 cutaneous t-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2015 ;33(32) :3759e65
- [98] Duvic M, Evans M, Wang C. Mogamulizumab for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma : recent advances and clinical potential. *Ther Adv Hematol* 2016 ;7(3):171e4.
- [99] Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, et al. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-cc chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and

- cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2014 ;32(11):1157e64
- [100] Baldo BA. Chimeric fusion proteins used for therapy : indications, Mechanism, and safety. Drug Saf 2015 ;38 :455e79.
- [101] Prince HM, Duvic M, Martin A, Sterry W, Assaf C, Sun Y, et al. Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2010 ; 28(11) :1870e7.
- [102] Managing Patients with Cutaneous B-Cell and T-Cell Lymphomas Other Than Mycosis Fungoides Meenal Kheterpal 1,2 & Neha Mehta-Shah3,4 & Pooja Virmani 1,5 & Patricia L. Myskowski 1,5 & Alison Moskowitz3,6 & Steven M. Horwitz3,4. Curr Hematol Malig 2016 Rep DOI 10.1007/s11899-016-0322-5
- [103] Takahashi Y, Takata K, Kato S, et al. Clinicopathological analysis of 17 primary cutaneous T-cell lymphoma of the gammadelta phenotype from Japan. Cancer Sci. 2014 ;105(7) :912-23.
- [104] Robson A, Assaf C, Bagot M, et al. Aggressive epidermotropic cutaneous CD8+ lymphoma : a cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features. Report of an EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. Histopathology. 2015 ;67(4)
- [105] James E, Sokhn JG, Gibson JF, et al. CD4 + primary cutaneous small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma : a retrospective case series and review of literature. Leuk lymphoma. 2015 ;56(4) :951-7.
- [106] Swick BL, Baum CL, Venkat AP, Liu V. Indolent CD8+ lymphoid proliferation of the ear : report of two cases and review of the literature. J Cutan Pathol. 2011 ;38(2) :209-15.
- [107] Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH 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 :1600–9

[108] Senf NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ et al. (2007) Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-cell lymphomas classified according to the WHO–EORTC classification. Arch Dermatol 143 :1520–6

[109] Fühler M, Ottmann KW, Tronnier M (2010) Cutaneous marginal zone lymphoma and infection with Borrelia Burgdorfri. Hautarzt 61 :145–7

[110] Intralesional anti-CD20 antibody for low-grade primary cutaneous B-cell lymphoma : Adverse reactions correlate with favorable clinical outcome Franziska C. Eberle, Julia Holstein, Alexander Scheu¹, Falko Fend², Amir S. Yazdi¹ JDDG 1610–0379/2017

[111] Seker M, Ustaalioglu BBO, Bilici A et al. (2010) Eight-cycle rituximab therapy resulted in complete remission in primary cutaneous marginal zone lymphoma. Leuk Res 34 :160–3

[112] Fenot M, Quereux G, Brocard A et al. (2010) Rituximab for primary cutaneous diffuse large B cell leg type lymphoma. Eur J Dermatol 20 :753–7

[113] N. Dahbi. Les Lymphomes Cutanés Primitifs : Expérience Du Service De Dermatologie Chu Mohammed Vi, Marrakech. Année 2011

[114] Étude rétrospective de 23cas de lymphomes cutanés primitifs suivis à l'EHU d'Oran entre 2009—2012 A. Serradj, A. Djelad, Y. Abiyad, H. Saleh, M. Mahammedi, H. Kadi Service dermatologie, EHU, Oran, Algérie

[115] Benchikhi H. Evolution de la répartition des cancers cutanés vus dans le service de dermatologie de Casablanca entre les périodes 1971–1991 et 1992–2011. Ann Dermat Venereol 139 ;12 :838–39.

[116] Cutaneous lymphomas in Germany :an analysis of the Central Cutaneous

Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG) Chalid Assaf¹, Sylke Gellrich¹, Matthias Steinhoff¹, Dorothée Nashan^{2,3}, Franca Weiße⁴, Edgar Dippel^{5,6}, Esther Coors^{7,8}, Anette Stein⁹, Philippa Gollin¹⁰, Ulrike Henke¹¹, Sabrina Adam-Murati¹, André Koch¹², Claus-Detlev Klemke⁵, Rudolf Stadler¹³, Wolfram Sterry¹

[117] Primary cutaneous lymphoma in southern Brazil : a 12-year single-center experience Lisia M. Nudelmann^{1,2}, MD, MSc, and Renan R. Bonamigo^{2,3}, PhD

[118] Incidence of Cutaneous T-Cell Lymphoma in the United States, 1973–2002 Vincent D. Criscione, AB ; Martin A. Weinstock, MD, PhD

[119] Primary cutaneous lymphomas : A population-based descriptive study of 71 consecutive cases diagnosed between 1980 and 2003

Marie Odile Riou-Gotta, Evelyne Fournier, Isabelle Mermet, Fabien Pelletier, Philippe Humbert, Arlette Danzon & Prof. François Aubin

[120] WHO–EORTC classification for cutaneous lymphomas

Rein Willemze, Elaine S. Jaffe, Gunter Burg, Lorenzo Cerroni, Emilio Berti, Steven H. Swerdlow, Elisabeth Ralfkiaer, Sergio Chimenti, Jose L. Diaz-Perez, Lyn M. Duncan, Florent Grange, Nancy Lee Harris, Werner Kempf, Helmut Kerl, Michael Kurrer, Robert Knobler, Nicola Pimpinelli, Christian Sander, Marco Santucci, Wolfram Sterry, Maarten H. Vermeer, Janine Wechsler, Sean Whittaker, and Chris J. L. M. Meijer

[121] Lymphomes cutanés en Tunisie : profil clinique et résultats thérapeutiques

M Maalej, H Frikha Cancer/Radiother 1998 ; 2 : 404–7 Elsevier, Paris

[122] Frequency of primary cutaneous lymphoma variants in Austria : retrospective data from a dermatology referral centre between 2006 and 2013 Eder et al. JEADV 2015, 29, 1517–1523

[123] Cutaneous Lymphoma in Korea : A Nationwide Retrospective Study. H. S. Lee et

- al. Acta Derm Venereol 2016 ; 96 : 535–539
- [124] Primary cutaneous lymphoma in southern Brazil : a 12-year Single-center experience. Nudelmann and Bonamigo. International Journal of Dermatology 2015, 54, e512–e520
- [125] Hamada T, Iwatsuki K. Cutaneous lymphoma in Japan : a Nationwide study of 1733 patients. J Dermatol 2014 ; 41 : 3–10.]
- [126] Marie Charavin-Cocuzza. Etude retrospective de 105 cas de lymphomes cutanés primitifs suivis au CHU de Grenoble entre 1997 et 2008 : caractéristiques épidémiologiques, anatomocliniques, évolutives et evaluation de nos pratiques cliniques. Médecine humaine et pathologie. 2009. <dumas-00631588>
- [127] Pruritus in Cutaneous T-cell Lymphoma. Tobias Gorge and Meinhard Schiller DOI 10.1007/978-1-84882-322-8_18,
- [128] S. Hlimi. Les Lymphomes cutanés T primitifs, (À PROPOS DE 15 CAS), Hôpital Militaire de Meknès, 2017.
- [129] Mycosis Fungoides : A Retrospective Study of 44 Swedish Cases. Yvonne EKLUND, Annika ARONSSON, Artur SCHMIDTCHEN and Thomas RELANDER. Acta Derm Venereol 2016 ; 96 : 669–673
- [130] Cutaneous lymphomas in Germany : an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). Chalid Assaf et Al JDDG ; 2007 • 5 :662–669
- [131] Primary cutaneous B-cell lymphoma other than marginal zone : clinicopathologic analysis of 161 cases : Comparison with current classification and definition of prognostic markers. Marco Lucioni and Al, Cancer Medicine 2016 ; 5(10) :2740–2755. Doi : 10.1002/cam4.865
- [132] Treatment and Outcomes in Patients With Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma :

The BC Cancer Agency Experience. Sarah N. Hamilton and Al. Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 87, No. 4, pp. 719e725, 2013

[133]Service de dermatologie, CHU Hassan II de FES

[134] Service d'anatomopathologie, CHU Hassan II de FES

[135]S Elloudi, H Elmahi, H Baybay, S Gallouj, M Rimani, FZ Mernissi (2016) A Case of an Unusually Aggressive Cutaneous Anaplastic Large T-Cell Lymphoma in a Young Patient. Int J Cancer Stud Res. 5(4), 111–114.

[136] Mycosisfongoides: Disease Evolution and Prognosis of 309 Dutch Patients, Remco van Doorn and Al, Arch Dermatol.2000;136:504–510

.

