

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2022

Thèse N°105/22

LES LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS:

Expérience du service d'Anatomie Pathologique de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès
(à propos de 16 Cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/03/2022

PAR

Mlle. ABCHOUCH SABRINE

Née le 23 Novembre 1996 à Sefrou

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Les lymphomes cutanes primitifs – Lymphomes cutanes T
lymphomes cutanes B – Mycosis fongide

JURY

M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM.....PRÉSIDENT

Professeur de Médecine interne

M. SINAA MOHAMEDRAPPORTEUR

Professeur agrégé d'Anatomie pathologique

M. ZINEBI ALI.....

Professeur de Médecine interne

M. EL BENAYE JALAL JUGES

Professeur agrégé de Dermatologie

M. EDDOU HICHAM

Professeur agrégé d'Hématologie clinique

PLAN

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	14
MATERIELS ET METHODES.....	16
I. matériel d'étude :	17
II. Méthode d'étude :	17
III. Recueil des données :	17
IV. Analyse des données :	18
RESULTATS.....	19
I. Caractéristiques épidémiologiques :	20
1-Prévalence	20
2-L'incidence annuelle.....	21
3-Répartition selon l'âge	22
4-Répartition selon le sexe	23
II. Aspects cliniques :	25
1-Antécédents des patients :	25
2-Délai de la consultation :	25
3- Motifs de consultation :	26
4- Les signes fonctionnels	28
5- Etat général.....	28
6-Examen clinique :	28

III. Etude anatomopathologique	32
1. Les lymphomes cutanés primitifs de type T :	33
2. Les lymphomes cutanés primitifs de type B :	35
IV. FROTTIS SANGUIN :	40
V BILAN D'EXTENSION :	40
1- Bilan biologique :	40
2. TDM thoraco-abdomino-pelviennne :	40
3. La biopsie ganglionnaire :	41
4. La biopsie ostéomédullaire :	41
VI. Stadification :	41
1. Lymphomes cutanés primitifs type MF/SS :	41
2. Lymphomes cutanés primitifs non MF/SS :	42
VII. TRAITEMENT :	42
1. Les lymphomes cutanés primitifs de type T :	42
2. Les lymphomes cutanés primitifs de type B :	43
DISCUSSION	44
I. Historique :	45
II. RAPPEL HISTOLOGIQUE DE LA PEAU	45
III. Epidémiologie	52
1-Prévalence et incidence	52
2. L'âge moyen :	54
3. Le sexe ratio	55
IV. PATHOGENIE.....	56

1-Facteurs génétiques :	56
2. Facteurs infectieux :.....	58
3. Les facteurs immunologiques :.....	59
4. Les facteurs environnementaux :.....	60
V. CLASSIFICATIONS	62
VI. MOYENS DIAGNOSTIQUES :	66
1.Clinique :.....	66
2- Paraclinique :	67
VII. BILAN D'EXTENSION :	72
VIII. STADIFICATION :	77
IX. ETUDE ANALYTIQUE :	84
1- Les lymphomes cutanés T primitifs :.....	84
1-1 Le mycosis fongoïde.....	84
1-2 Variantes de mycosis fongoïde	98
1-3 Syndrome de Sézary (SS) :.....	109
1-4 Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte	114
1-5 les troubles lymphoprolifératifs cutanés CD30+ :	115
a-Le lymphome anaplasique cutané primitif à grande cellule	116
b-La papulose lymphomatoïde (PL) :.....	119
1-6 Lymphomes T sous cutanés à type de panniculite (LTSCP) :.....	125
1-7 Lymphome T/NK extranodal, de type nasal.....	128
1-8 Infection chronique active par le virus d'Epstein-Barr	132
1-9 Lymphome cutané T gamma/delta :.....	133
1-10. Les lymphomes T cutanés périphériques : Entités provisoires :..	137

2-1 Lymphomes cutanés primitifs centrofolliculaires :.....	144
2-2 Lymphome B de la zone marginale :.....	148
2-3 Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur.....	150
2-4 Lymphome B intravasculaire à grandes cellules B :	153
2-5 L'ulcère cutané-muqueux EBV-positif	155
CONCLUSION	157
ANNEXES	159
RESUMES	166
BIBLIOGRAPHIE	172

LISTE DES 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

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 centrolliculaire.

LBCZM : lymphome B cutané de la zone marginale.

LCP : lymphome cutané primitif.

LDH : Lactate déshydrogénase.

LTSCP : Lymphome T sous-cutané type panniculite.

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.

PL: 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.

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

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des lymphomes cutanés en fonction du sexe et du type anatomopathologique.	24
Tableau 2 : délai moyen de consultation en fonction du type histologique	25
Tableau 3 : Répartition des malades selon le motif de consultation.....	26
Tableau 4:Prévalence des types histologiques de LCP dans notre série en comparaison avec les données de la littérature.	54
Tableau 5: Age médian en fonction du type histologique dans notre série et comparaison aux données de la littérature.....	55
Tableau 6:Sexe ratio en fonction du type histologique dans notre série et comparaison aux données de la littérature.....	56
Tableau 7:Facteurs génétiques impliqués dans la pathogénie des lymphomes cutanés.	57
Tableau 8:Classification de KIEL	63
Tableau 9:Classification WHO–EORTC 2005 des lymphomes cutanés	64
Tableau 10:Classification WHO–EORTC 2018 des lymphomes cutanés	65
Tableau 11:Classification EORTC/ISCL 2007 des lymphomes T cutanés de type MF/SS.	78
Tableau 12:Classification TNM pour les lymphomes cutanés non MF/SS.....	82
Tableau 13:Répartition des lésions cutanées de MF dans notre étude et comparaison aux données de la littérature.	87
Tableau 14:Papulose lymphomatoïde – types histologiques et diagnostic différentiel.	121

LISTE DES FIGURES

Figure 1:(a.b.c.d.e.f.g) : Aspects microscopiques montrant un tissu cutané siège d'un infiltrat lymphoïde tumoral faisant évoquer un lymphome cutané de type mycosis fongoïde (coloration HE ; différents grossissements).....	39
Figure 2:Schéma illustrant les différentes couches de la peau avec ses annexes....	46
Figure 3:Coupe histologique colorée à HE montrant les différentes couches de l'épiderme.	48
Figure 4:Coupe histologique colorée à HE montrant les deux zones du derme.	50
Figure 5:Physiopathologie des lymphomes T cutanés.....	61
Figure 6:MF au stade de plaques non infiltrées	88
Figure 7:MF au stade de plaques infiltrées.....	89
Figure 8:MF au stade tumoral.....	89
Figure 9:Infiltrat en bande avec des lymphocytes intra-épithéliaux et des "micro-abcès de Pautrier".	92
Figure 10:Abcès de Pautrier	92
Figure 11: stade des tumeurs (A) : infiltrats lymphoïdes diffus et denses, sans atteinte de l'épiderme.(B) : des grandes cellules pléomorphes prédominent (transformation en lymphome à grandes cellules).	93
Figure 12:les Manifestations cliniques de la MF folliculotrope.	100
Figure 13:Infiltrats périfolliculaires avec mucinose folliculaire étendue.....	102
Figure 14:Réticulose pagétoïde	104
Figure 15:Réticulose pagétoïde : infiltrat entièrement épidermique constitué de cellules de grande taille.	105
Figure 16:Chalazodermie granulomateuse.....	108

Figure 17:Chalazodermie granulomateuse ; Cellules géantes multinucléées avec des images de lympho-phagocytose.....	108
Figure 18:Erythrodermie avec desquamation chez un patient atteint de SS.....	112
Figure 19: Frottis sanguin coloré au May-Grünwald- Giemsa. Cellule de sézary .	112
Figure 20:Le lymphome anaplasique cutané primitif à grande cellule : nodule solitaire ulcéré de la jambe.	118
Figure 21:Le CD30 est exprimé par la plupart des cellules tumorale.	119
Figure 22 : Papulose lymphomatoïde.....	124
Figure 23:Papulose lymphomatoïde.....	124
Figure 24:Lymphomes T sous cutanés à type de panniculite : plaques érythémateuses et nodules sous-cutanés ulcérés.	127
Figure 25:Infiltration diffuse du tissu sous-cutané simulant une panniculite lobulaire, avec présence de cellules atypiques de grande taille.....	128
Figure 26:Lymphome extranodal à cellules NK/T, type nasal.....	131
Figure 27:Angiocentricité et angiodestruction.....	131
Figure 28:Lymphome cutané T gamma/delta : L'infiltrat peut être épidermotrope et ou dermique et ou sous cutané	136
Figure 29:Lymphome cutané T CD8+ épidermotrope agressif.....	139
Figure 30:Trouble lymphoprolifératif CD4+ à cellules petites et moyennes	141
Figure 31:Lymphome B centro-folliculaire: nodules érythémateux entourés d'une plaque sur le front.	147
Figure 32:Présence de deux populations cellulaire centrocytiques (cellules clivées) et centroblastiques (cellules non clivées).	147
Figure 33:Lymphome cutané de la zone marginale.	149

Figure 34:Lymphome cutané de la zone marginale : Centre germinatif résiduel encerclé par les cellules tumorales.	150
Figure 35:Lymphome cutané primitif diffus à grandes cellules B, type jambe.	152
Figure 36:Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire.	154
Figure 37:Dilatation des veinules post-capillaires avec présence de cellules lymphoïdes pléomorphes en intraluminal.	155

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Répartition des lymphomes cutanés primitifs au service d'anatomopathologie de l'hôpital militaire de Meknès.....	20
Graphique 2: Incidence annuelle des lymphomes cutanés primitifs diagnostiqués au service d'anatomopathologie entre 2014 et 2020	21
Graphique 3 : Age médian en fonction du chaque type histologique.....	22
Graphique 4 : Répartition des lymphomes cutanés primitifs selon le sexe	23
Graphique 5:Répartition des malades selon le motif de consultation.	27
Graphique 6:Répartition des lésions cutanées du mycosis fongoïde.	29
Graphique 7:Répartition des lésions cutanées de mycosis fongoïde en fonction du siège.....	30
Graphique 8.Etendue des lésions cutanées au moment du diagnostic des lymphomes T de type MF.....	31
Graphique 9:Répartition des lymphomes cutanés primitifs en fonction du type histologique.	33
Graphique 10:Répartition des mycosis fongoïde selon les traitements reçus.....	43
Graphique 11:Prévalence du prurit chez les LCP de type T dans notre série comparée à celles de la littérature.	67
Graphique 12:: Pourcentage de patients ayant un taux de LDH élevé dans notre série et celles de la littérature.	76
Graphique 13:Répartition des stades au moment du diagnostic des cas de MF ...	81
Graphique 14:Répartition des stades au moment du diagnostic pour les lymphomes autres que MF/SS.	83

Graphique 15: Traitements utilisés en première intention pour les cas de LCP type B

..... 146

INTRODUCTION

Les Lymphomes cutanés primitifs correspondent, à des lymphomes T ou B localisés au niveau de la peau sans atteinte extra Cutanée évidente au moment du diagnostic. Ils représentent le deuxième site de lymphomes extra ganglionnaires, après les lymphomes digestifs. Ils constituent un groupe d'entités très hétérogènes par leurs caractéristiques cliniques, morphologiques, moléculaires, évolutives, thérapeutiques et pronostiques.(1)

Le mycosis fongoïde (MF) est le type de LCP le plus fréquent et représente près de la moitié de tous les lymphomes cutanés primitifs.(2)

La classification WHO/EORTC (la dernière actualisation était en 2018) et la classification de l'OMS sont les premières classifications largement acceptées pour les lymphomes dans lesquelles le spectre complet des lymphomes cutanés primitifs est inclus.

Ces classifications ont pour but de regrouper ensemble les entités présentant les mêmes caractéristiques anatomocliniques importantes pour le diagnostic, le pronostic et la prise en charge thérapeutique.

Le but de ce travail est d'étudier les aspects cliniques, anatomo-pathologiques, et thérapeutiques chez tous les patients diagnostiqués de lymphome cutané au service d'anatomopathologie et reçus des différents services de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès avec une revue de la littérature.

MATERIELS ET METHODES

I. matériel d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès. Cette étude a porté sur une période de 7 ans allant de janvier 2014 à décembre 2020.

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.

III. RECUEIL DES DONNEES :

Les différentes données étaient recueillies au niveau du :

- Service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès : Registres et comptes rendus anatomopathologiques.
- Service de dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès : Dossiers d'hospitalisation des patients.

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

IV. Analyse des données :

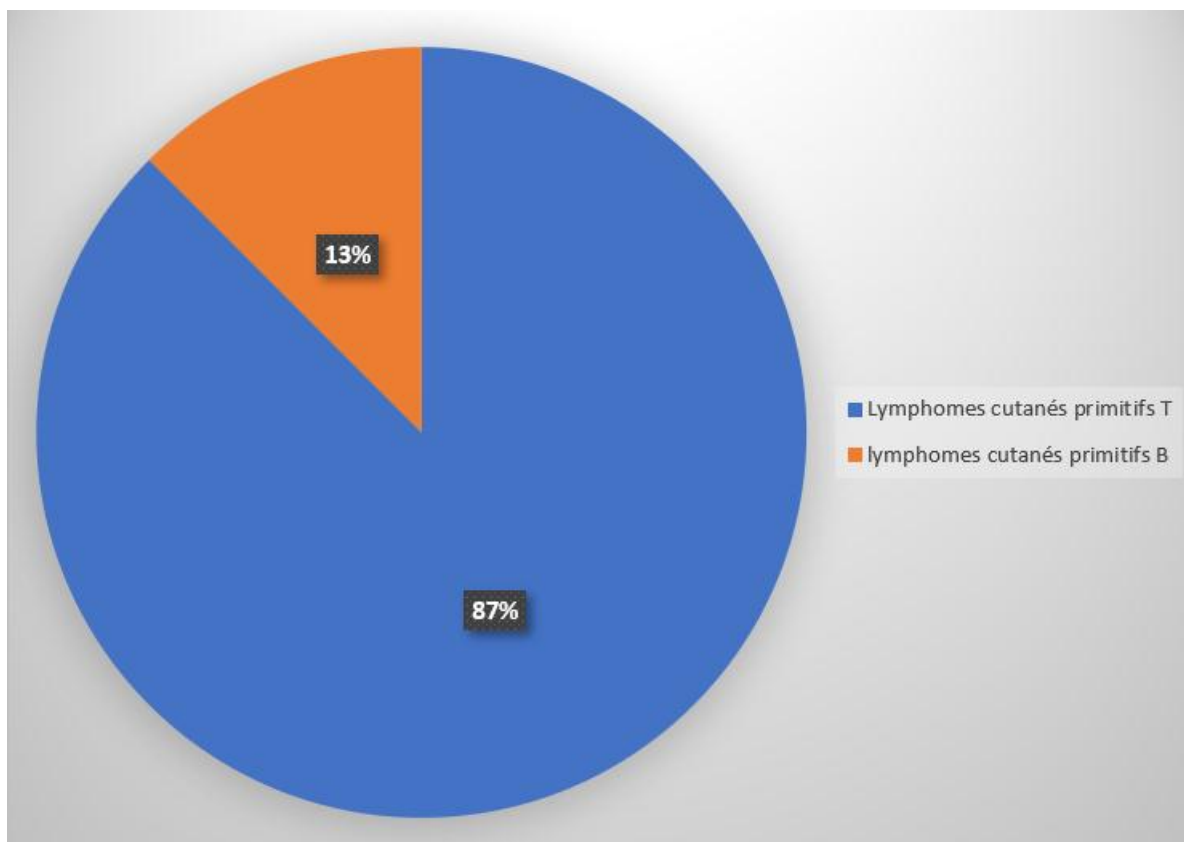
Les données recueillies ont été informatisées et traitées avec le logiciel Microsoft Office Excel

RESULTATS

I. Caractéristiques épidémiologiques :

1-Prévalence

Notre étude a colligé 16 cas de lymphomes cutanés primitifs (LCP), comportant 14 cas de lymphomes cutanés T primitifs soit 87,5 % de l'ensemble des LCP et 2 cas de lymphomes cutanés B primitifs soit 12.5% de l'ensemble des LCP (graphique1).

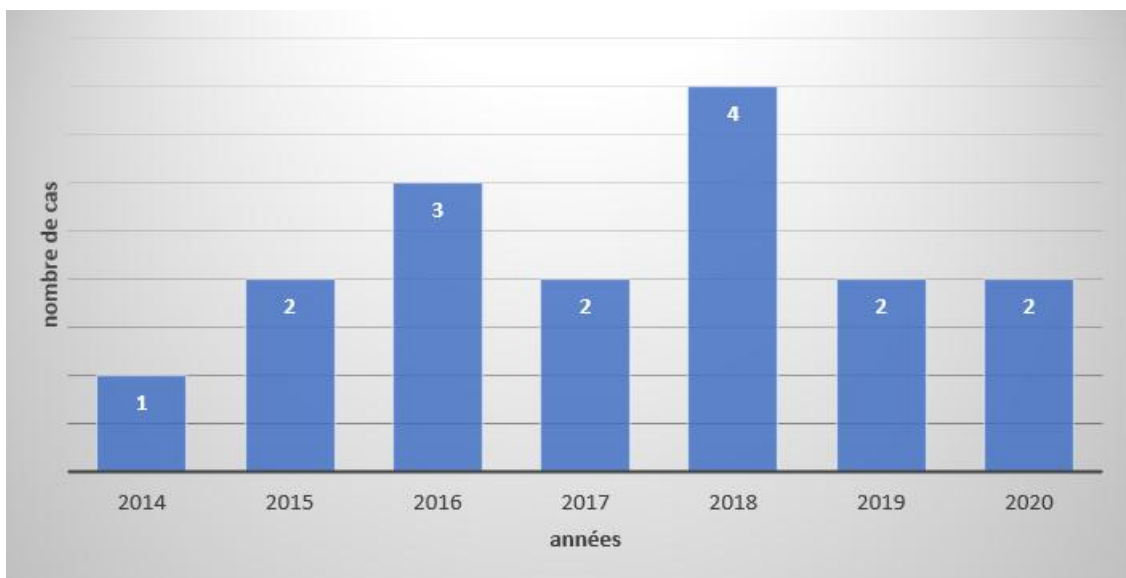


Graphique 1 : Répartition des lymphomes cutanés primitifs au service d'anatomopathologie de l'hôpital militaire de Meknès

2-L'incidence annuelle

Notre étude a colligé 16 patients atteints de lymphomes cutanés primitifs. Ces cas ont été étudiés sur une période de 7 ans allant de janvier 2014 à décembre 2020

37%, soit les 06 cas initiaux de LCP ont été diagnostiqués entre 2014 et 2016, les 10 autres cas soit 63% de cas de LCP ont été diagnostiqués entre 2017 et 2020 avec une moyenne de 02 cas/an (graphique 2)

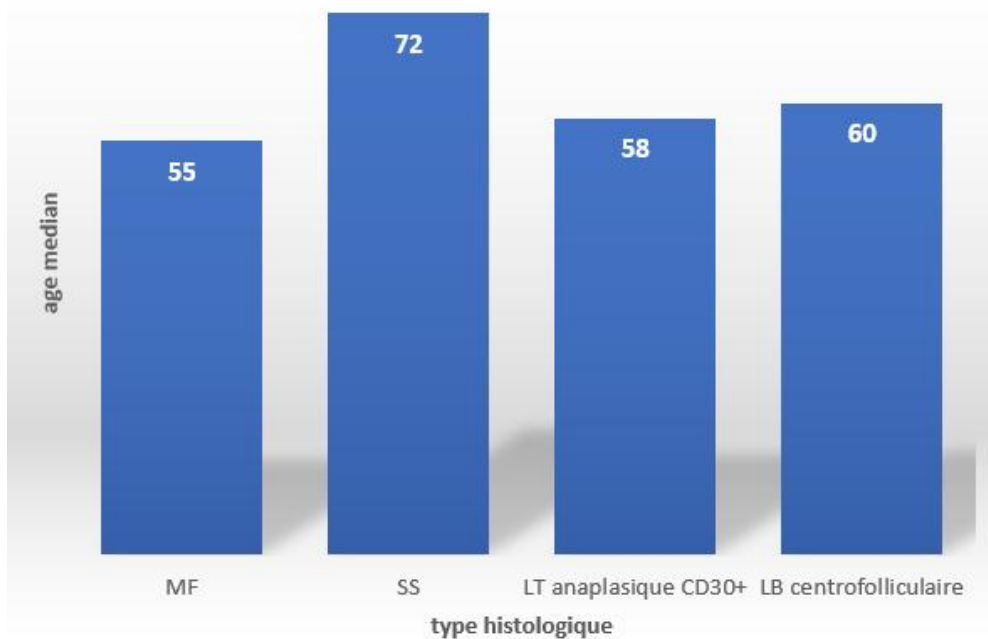


Graphique 2: Incidence annuelle des lymphomes cutanés primitifs diagnostiqués au service d'anatomopathologie entre 2014 et 2020

3-Répartition selon l'âge

L'âge médian du diagnostic des LCP était de 56,75 ans avec des extrêmes d'âge allant de 22 à 80 ans.

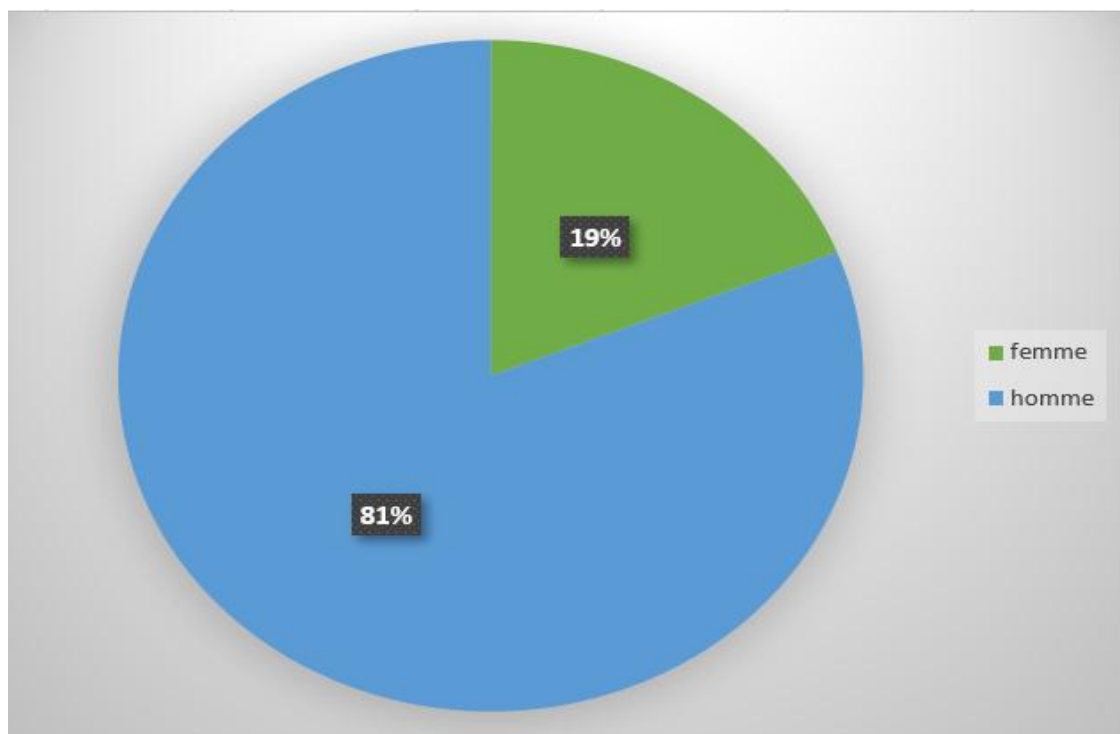
L'âge médian était de 57,46 ans chez les hommes et 53,66 ans chez les femmes. L'âge médian pour les LCP type T était de 56,2 ans. L'âge médian pour les LCP type B était de 60,5 ans.



Graphique 3 : Age médian en fonction du chaque type histologique.

4-Répartition selon le sexe

- Le sex-ratio H/F était de 4,2.
- Il s'agissait de 13 hommes soit 81 % et 03 femmes soit 19 % (graphique 4)
- La répartition des lymphomes cutanés primitifs en fonction du sexe et des formes anatomo-pathologiques est rapportée dans le tableau 1.



Graphique 4 : Répartition des lymphomes cutanés primitifs selon le sexe

Tableau 1 : Répartition des lymphomes cutanés en fonction du sexe et du type anatomopathologique.

Type histologique	Nombres de cas	Sexe masculin	Sexe féminin	Sexe ratio
Lymphomes T	14	12	2	6
Mycosis fongoïde	12	10	2	5
Syndrome de sézary	1	1	0	-
Lymphome T anaplasique à grandes cellules CD30+	1	1	0	-
Lymphomes B	2	1	1	1
Lymphome B centrofolliculaire	2	1	1	1

II. Aspects cliniques :

1-Antécédents des patients :

- trois patients étaient des tabagiques chroniques soit 19 % des cas.
- Deux de nos patients était suivis pour une hypertension artérielle soit 12.5% des cas.
- Une patiente avait une tuberculose pulmonaire traitée.

Il n'a pas été noté d'autres antécédents notamment pas d'antécédent de cancer, de prise médicamenteuse ni d'exposition professionnelle.

2-Délai de la consultation :

- Le délai moyen de consultation était de 22.25 mois avec des extrêmes allant de 3 mois à 6 ans.
- Le délai moyen de consultation en fonction du type histologique était comme suit (tableau 2) :

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

Type histologique	Délai moyen de consultation en mois
MF	27mois
SS	9mois
LT anaplasique CD 30+	6mois
LB centrofolliculaire	7,5mois

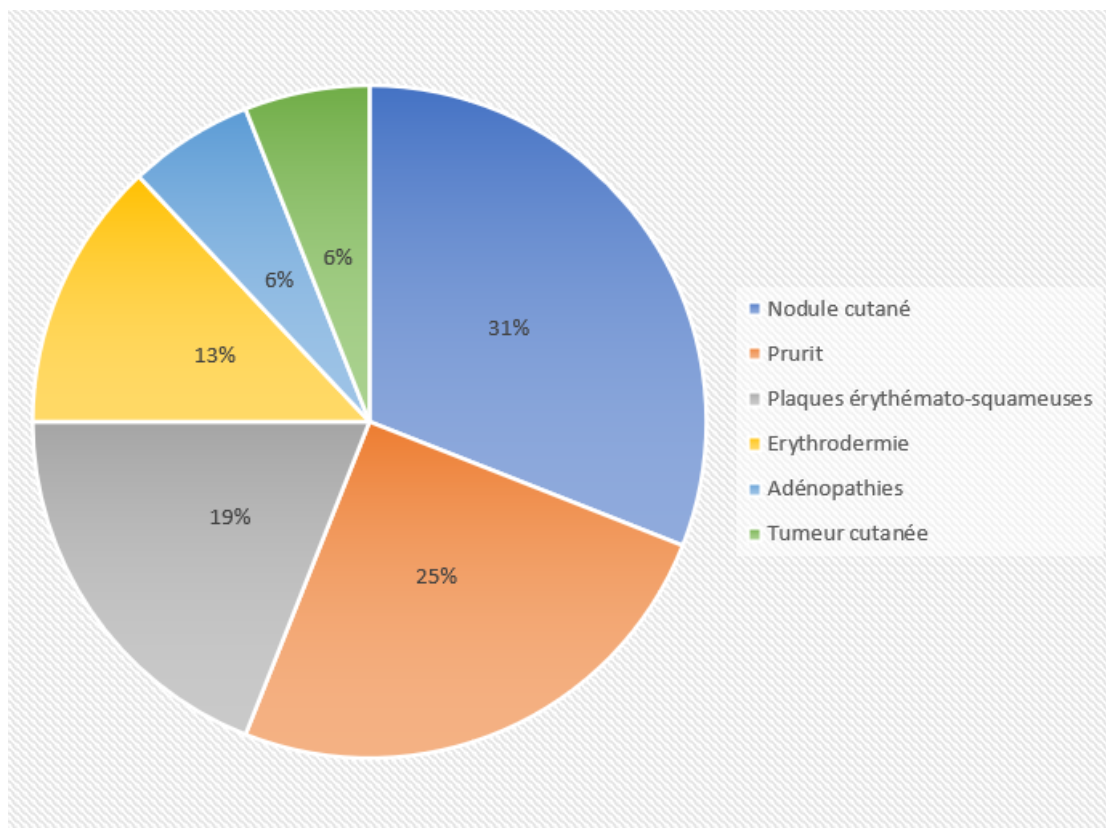
3– Motifs de consultation :

Les différents motifs de consultation étaient les suivants (tableau 3 et graphique 5):

- Prurit : 4 cas.
- Lésions cutanées : 11 cas
 - * Plaques érythémato–squameuses : 3 cas
 - * Nodule cutané : 5 cas.
 - *Erythrodermie : 2 cas
 - * Tumeur cutanée : 1 cas.
- Adénopathies : 1 cas

Tableau 3 : Répartition des malades selon le motif de consultation

Motif de consultation	Nombre de cas	Pourcentage
Nodule cutané	5	31%
Prurit	4	25%
Plaques érythémato–squameuses	3	19%
Erythrodermie	2	13%
Adénopathies	1	6%
Tumeur cutanée	1	6%



Graphique 5: Répartition des malades selon le motif de consultation.

4- Les signes fonctionnels

La douleur était retrouvée chez 02 de nos patients soit 12,5% des cas.

Le prurit était présent chez 10 patients soit 62,5% des cas, dont 09 cas de MF et un de SS.

5- Etat général

11 patients soit 70% des patients avaient un état général conservé au moment du diagnostic. 05 patients soit 30% des cas présentaient une altération de l'état général au moment du diagnostic.

6-Examen clinique :

6-1 Examen dermatologique :

6-1-1 Les lymphomes cutanés T :

✚ Mycosis fongoïde :

***Type de lésions cutanées :**

Chez les 12 cas colligés, les lésions étaient comme suit (graphique 6) :

-Plaques érythémato-squameuses :08 cas soit 66%.

-Kératodermie palmoplantaire : 03 cas soit 25%.

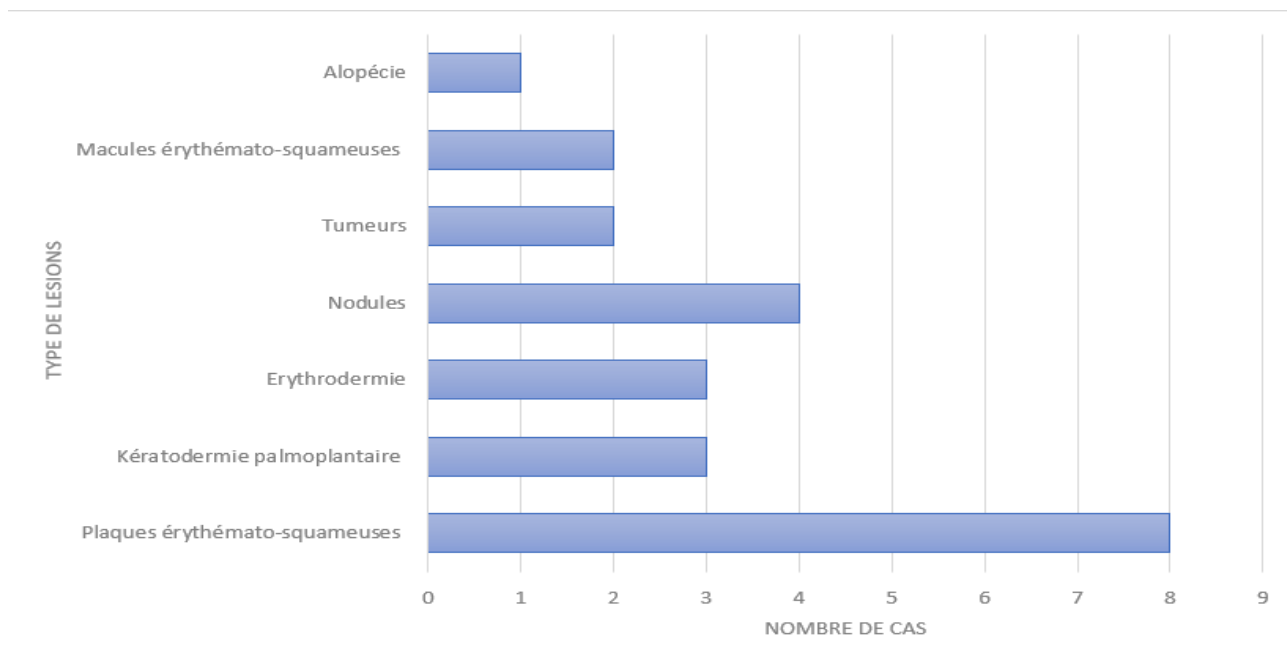
-Erythrodermie :03 cas soit 25%.

- Nodules :04 cas soit 33%.

- Tumeurs :02 cas soit 17%.

-Macules érythémato-squameuses :02 cas soit 17%.

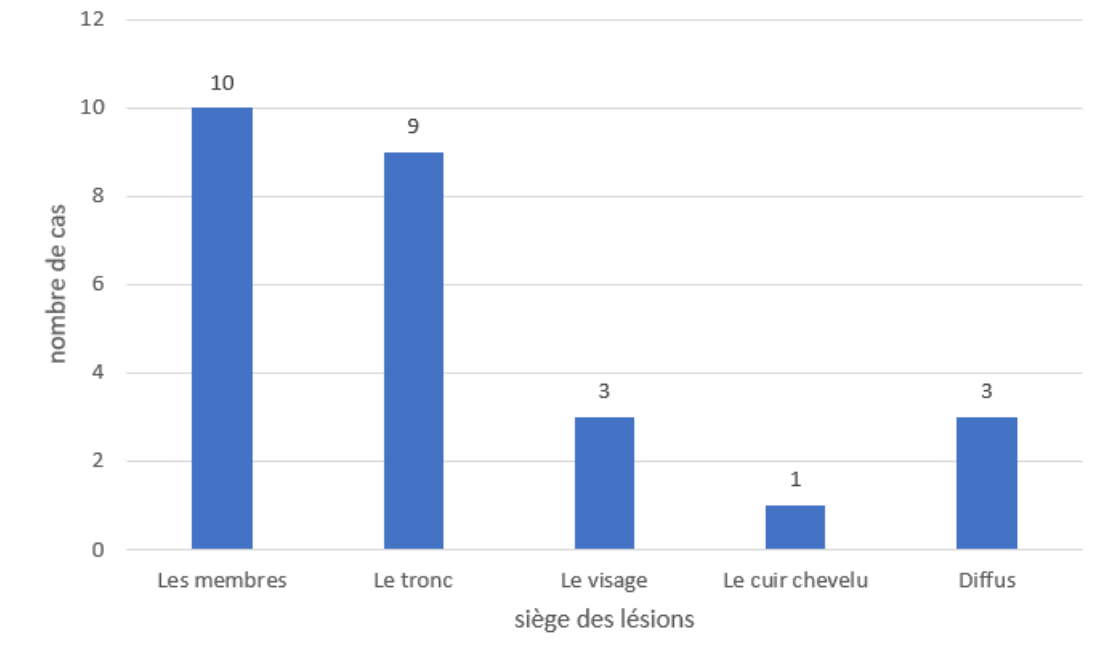
-Alopécie :01 cas soit 8%



Graphique 6: Répartition des lésions cutanées du mycosis fongoïde.

***Siège des lésions (graphique 7) :**

- Les membres : 10 cas
- Le tronc : 09 cas.
- Le visage :03 cas.
- Le cuir chevelu :01 cas.
- Diffus :03 cas.



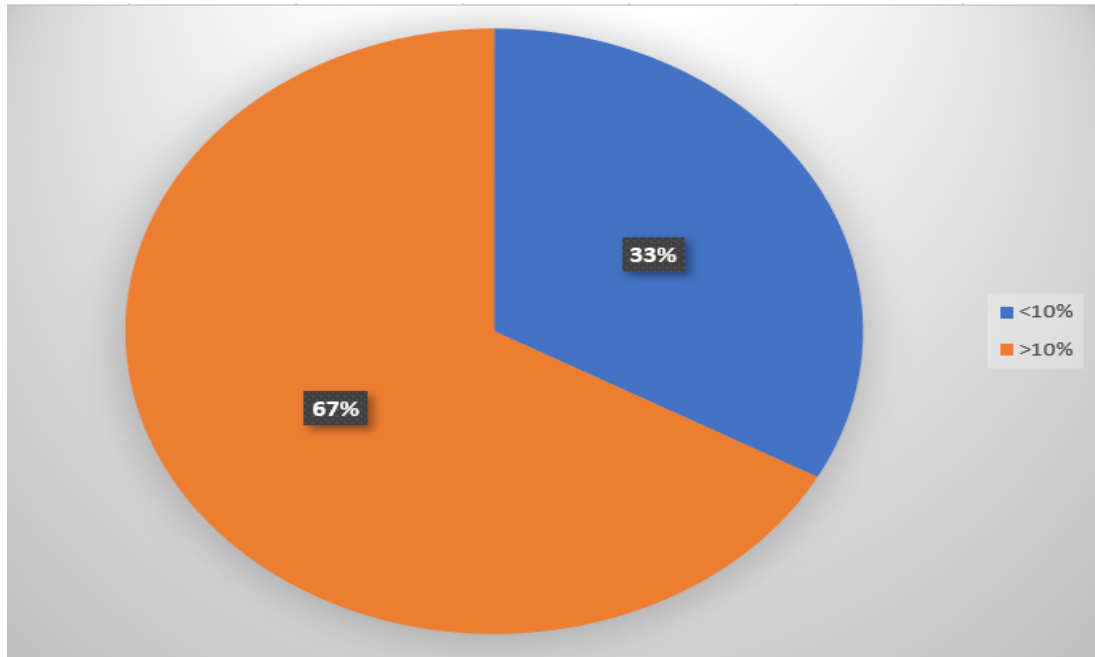
Graphique 7: Répartition des lésions cutanées de mycosis fongoïde en fonction du siège

***Surface cutanée atteinte :**

Pour les 12 cas de lymphomes T cutanés type MF, la surface cutanée atteinte était (graphique 8) :

* <10% dans 33%

* >10% dans 67%



Graphique 8. Etendue des lésions cutanées au moment du diagnostic des lymphomes T de type MF.

✚ Le syndrome de Sézary :

Un cas était observé, avec à l'examen clinique une érythrodermie, une kératodermie palmoplantaire, des nodules.

✚ Le lymphome T primitif anaplasique CD 30+ :

Un cas était observé, avec à l'examen clinique des Nodules et des tumeurs multiples. Ces lésions siégeaient au niveau des membres.

6-1-2 Les lymphomes cutanés B :

Dans notre étude, les deux cas de lymphomes cutanés B primitifs étaient des lymphomes cutanés B centrolliculaire.

Chez les 02 cas colligés, les lésions cutanées étaient comme suit :

-Plaques érythémato-squameuses : dans les deux cas

-Nodules : dans un seul cas

Les lésions siégeaient au niveau de

-Le cuir chevelu et Le visage dans le premier cas

-dans le tronc dans le deuxième cas

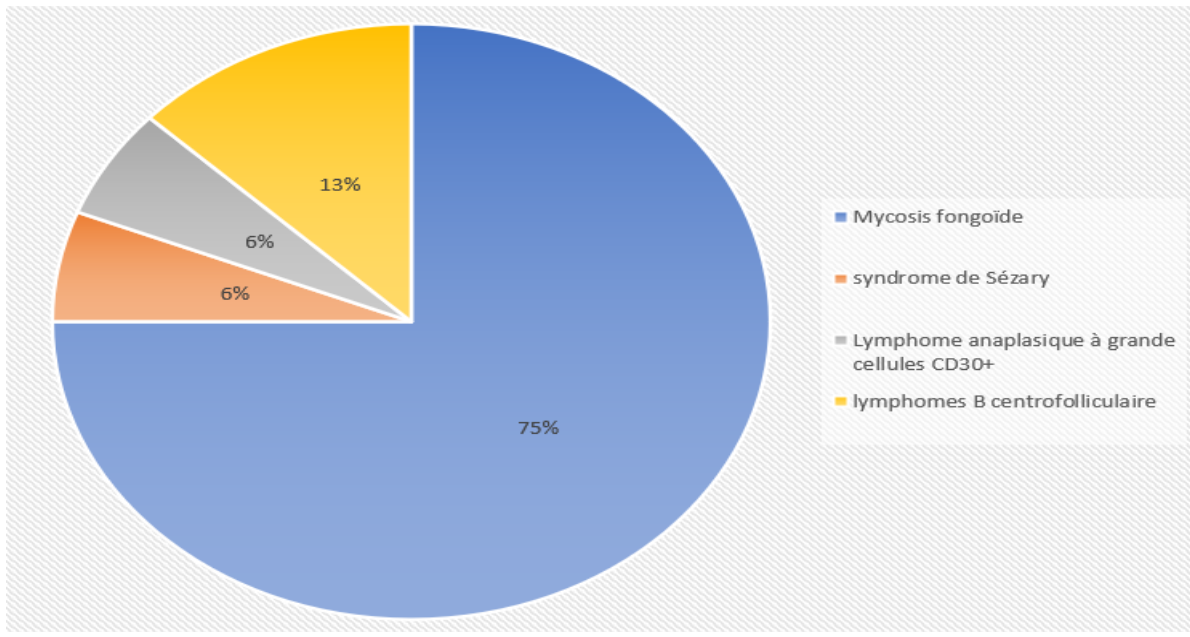
6-2- Les signes associés :

Adénopathies : présentes dans 5 cas soit 31 % des Lymphomes cutanés primitifs.

III. Etude anatomopathologique

Une biopsie cutanée avec étude immunohistochimique a été réalisée chez tous nos patients montrant les résultats suivants (graphique 09) :

- 12 cas de Mycosis fongoïde dont 01 cas de MF folliculotrope
- 1 cas de syndrome de Sézary
- 1 cas de Lymphome anaplasique à grande cellules CD30+
- 2 cas de lymphomes B centrofolliculaire.



Graphique 9: Répartition des lymphomes cutanés primitifs en fonction du type histologique.

1. Les lymphomes cutanés primitifs de type T :

Ces lymphomes étaient retrouvés chez 14 cas soit 87 % des cas.

1-1 Mycosis fongoïde :

Le mycosis fongoïde était retrouvé chez 12 cas soit 75% des cas LCPs.

a. Mycosis fongoïde classique :

- Siège de l'infiltrat :

La topographie de l'infiltrat était dermique superficielle dans 6 cas soit 55% des cas de mycosis fongoïde, dermique superficielle et profonde dans 05 cas soit 45% des cas.

Epidermotropisme était retrouvé dans 80% des cas.

Les abcès de Pautrier étaient observés dans 04 cas soit 36% des cas

- Taille des cellules :

- Cellules de petite taille dans 08 cas soit 72% des cas

- Cellules de taille moyenne a grande dans 03 cas soit 28% des cas.

- Atypies cytonucléaires :

L'aspect cérébriforme des noyaux était retrouvé dans 80% des cas.

- Immunohistochimie :

Les cellules tumorales exprimaient, à l'étude immunohistochimique, l'anticorps anti-CD3, l'anticorps anti- CD4 et l'anticorps anti- CD8 dans tous les cas.

b. Le MF folliculotrope :

Un cas a été retrouvé dans notre série soit 8 % des cas de MF.

L'épidermotropisme et le tropisme pileaire étaient observées avec l'absence de mucinose folliculaire.

1-2 Syndrome de sézary :

Le syndrome de sézary était retrouvé chez 01 cas soit 6,25% des lymphomes cutanés primitifs.

La topographie de l'infiltrat était dermique superficielle et profonde.

L'épidermotropisme était présent.

L'infiltrat lymphoïde était composé de cellules lymphoïdes tantôt de petite taille, tantôt de grande taille, munies d'un noyau irrégulier, hyperchrome.

Les cellules tumorales exprimaient, à l'étude immunohistochimique, l'anticorps anti-CD3. Le CD 30 était négatif.

C'est la présence de cellules de Sézary au frottis sanguin qui a permis le diagnostic.

1-3 Lymphome T anaplasique à grandes cellules CD30+ :

Le lymphome T à grandes cellules CD30+ était retrouvé chez un 1 cas soit 6,25 % des cas.

L'histologie a montré un infiltrat lymphocytaire dermique en nappe sans épidermotropisme fait de cellules de grande taille à noyaux ovoïdes hyper chromatiques irréguliers avec des mitoses multiples.

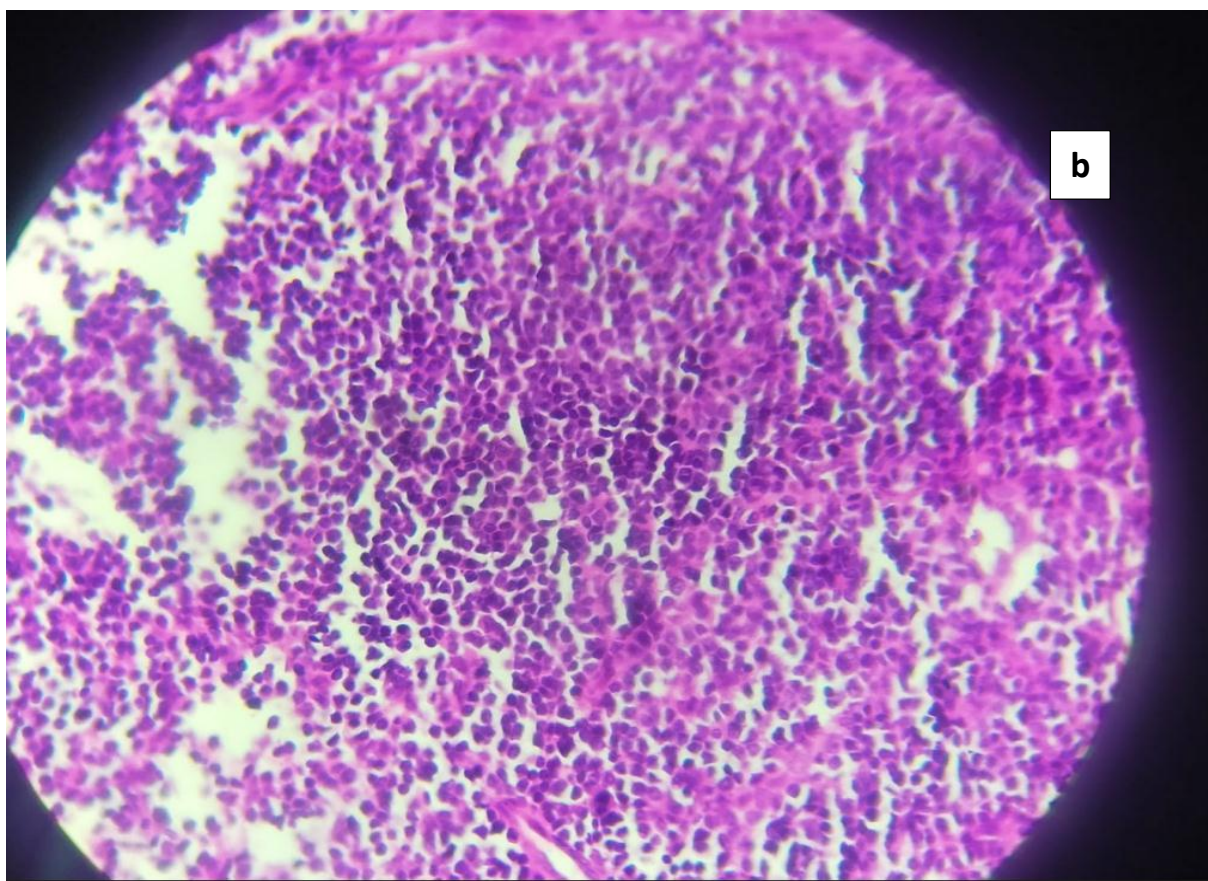
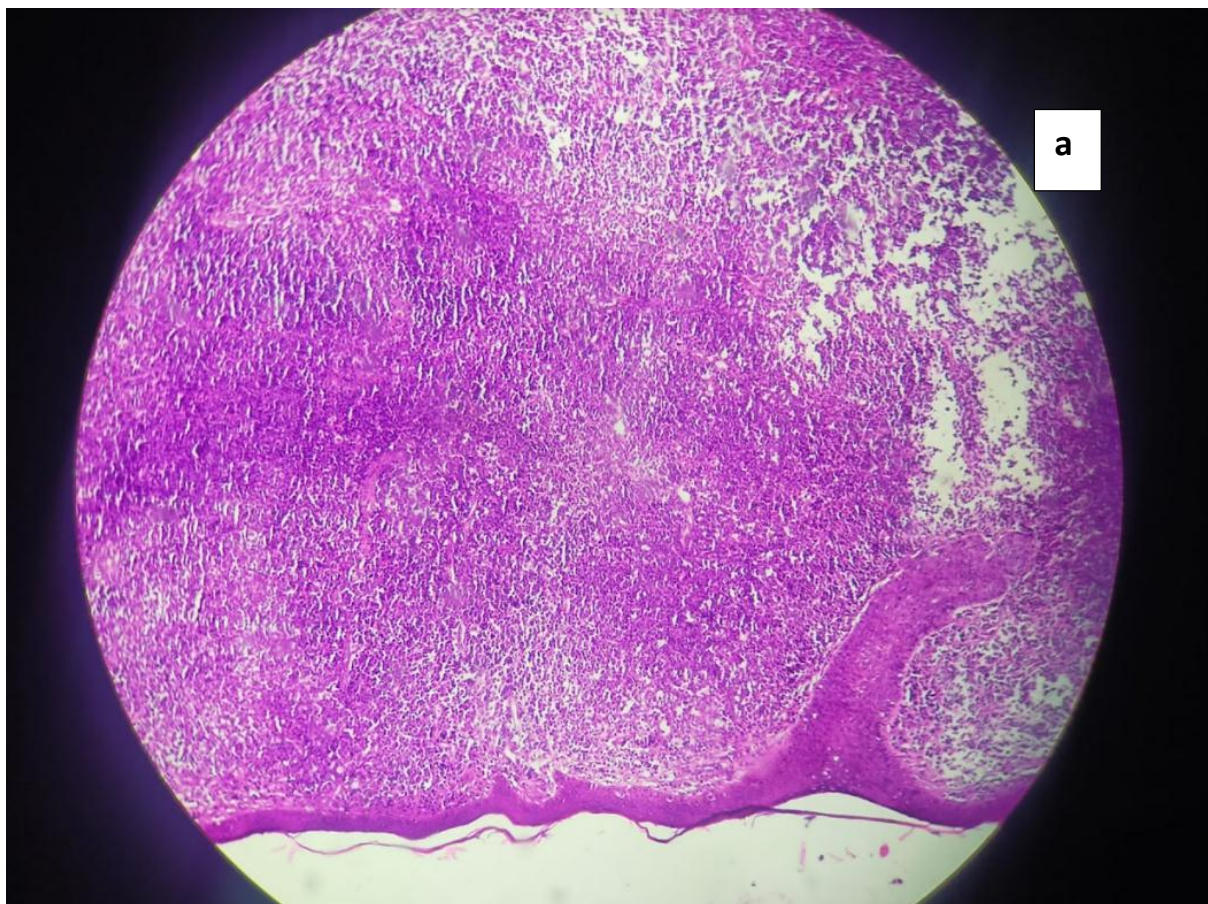
A l'immunohistochimie, le CD 30 et le CD 3 étaient positifs.

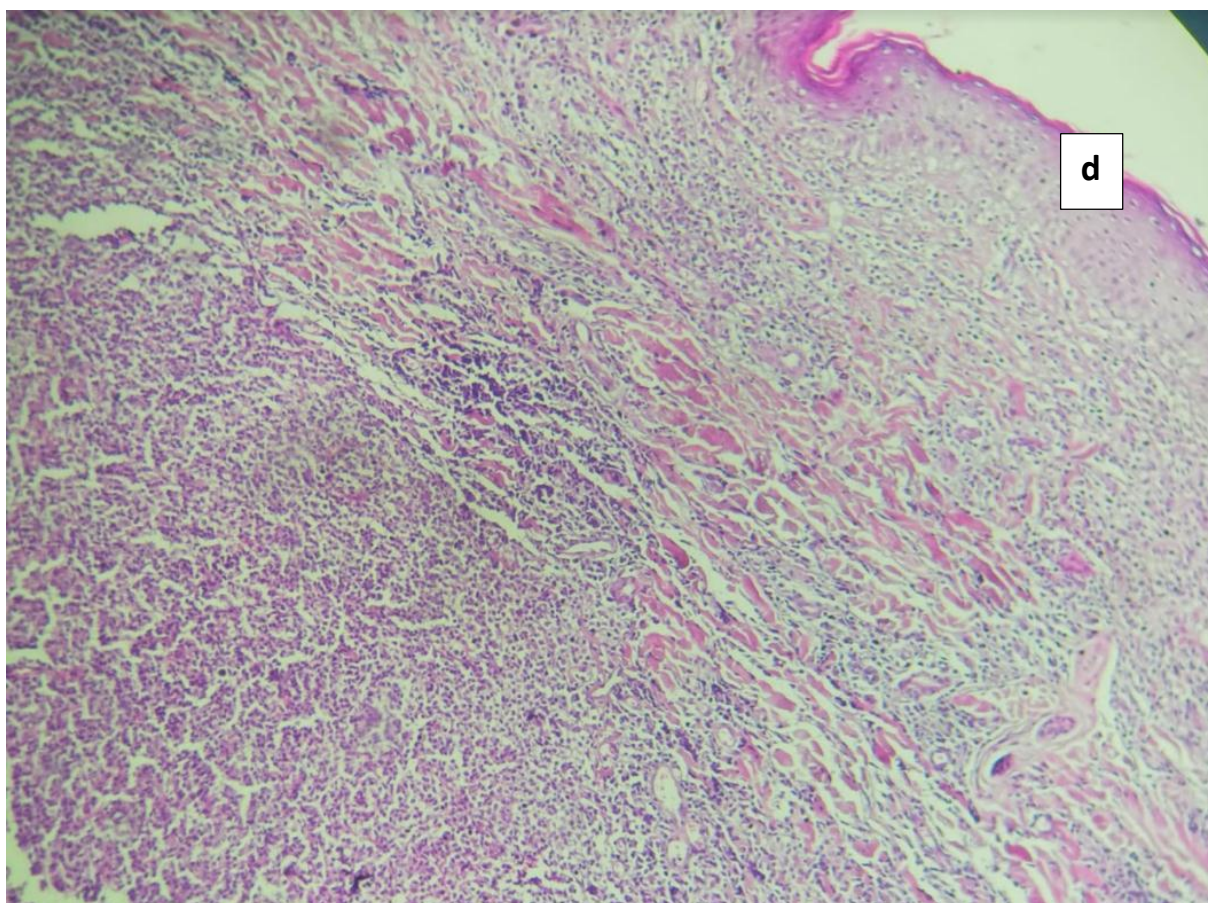
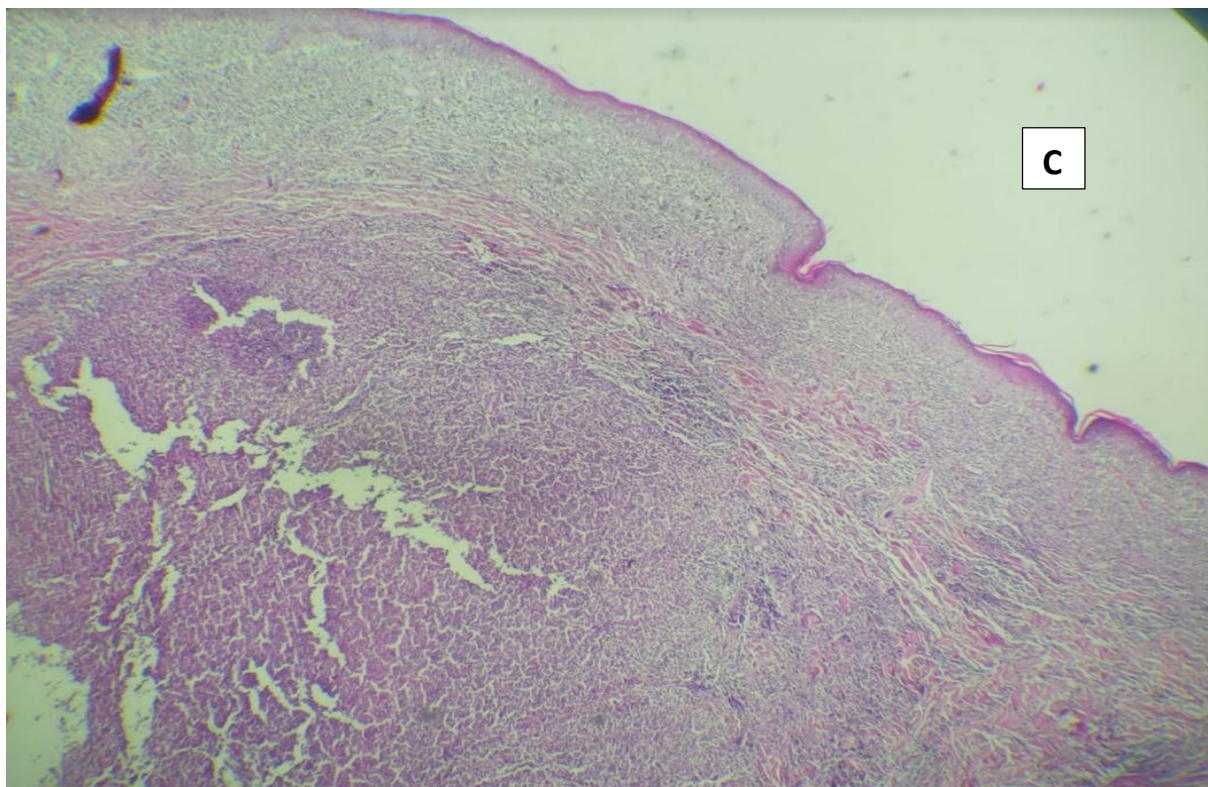
2. Les lymphomes cutanés primitifs de type B :

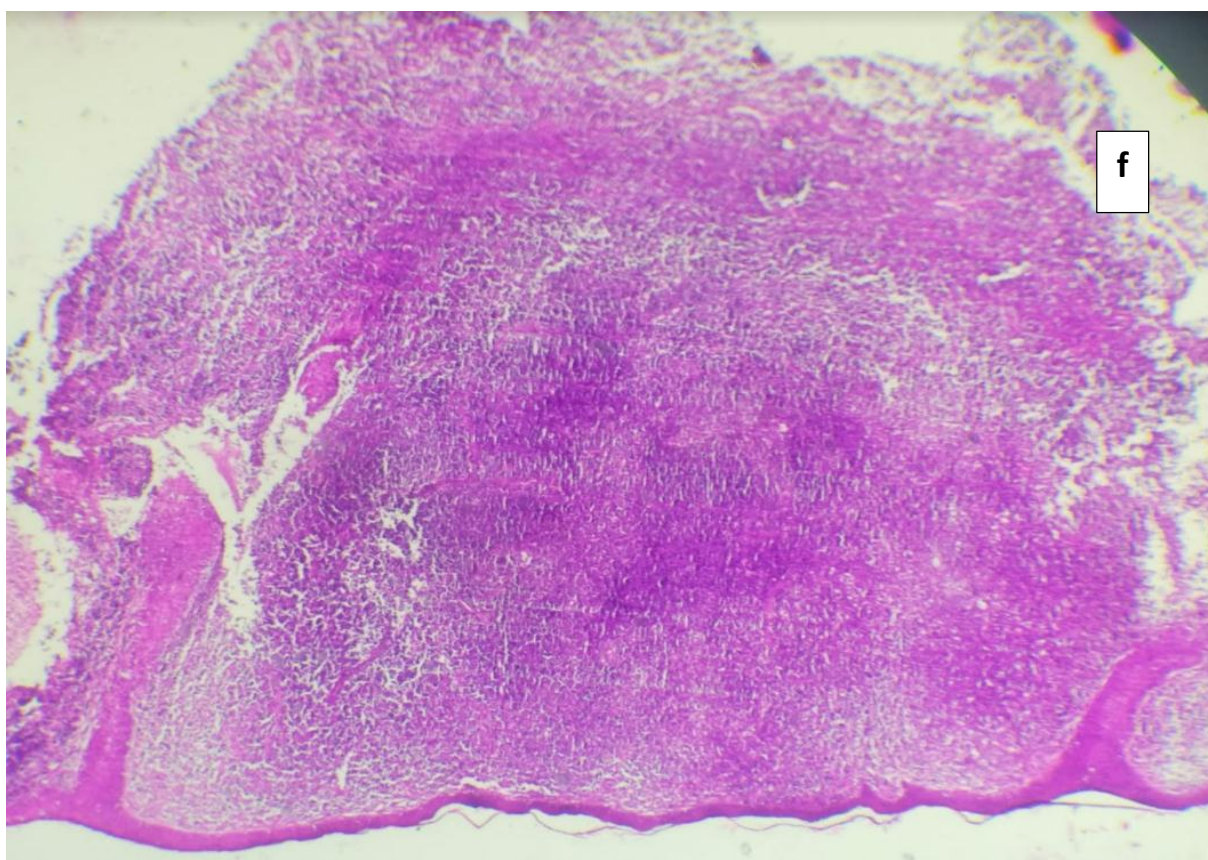
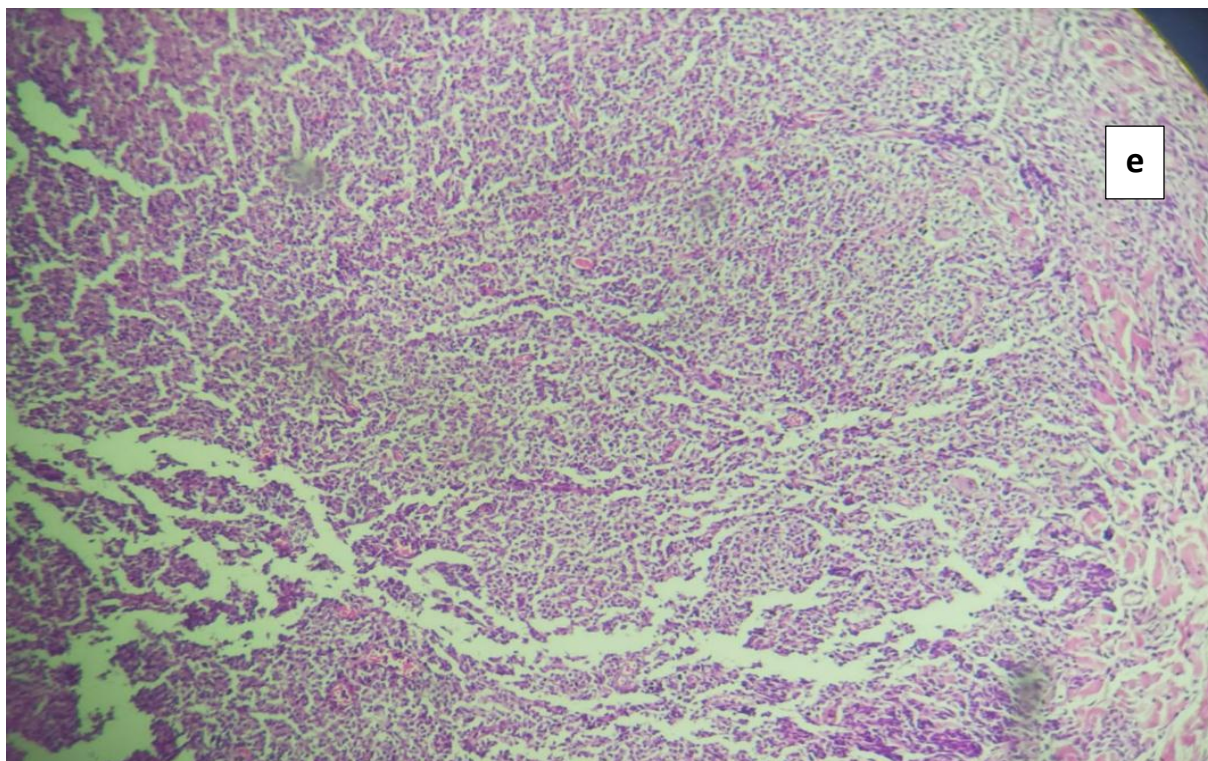
Les lymphomes B centrofolliculaire étaient retrouvés chez 2 cas soit 12,5 % des cas.

L'histologie montre un infiltrat séparé de l'épiderme par une bande de tissu sain, folliculaire, constitué de proportions variables de centrocytes et de centroblastes d'allure parfois allongée, associés à des lymphocytes T réactionnels.

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







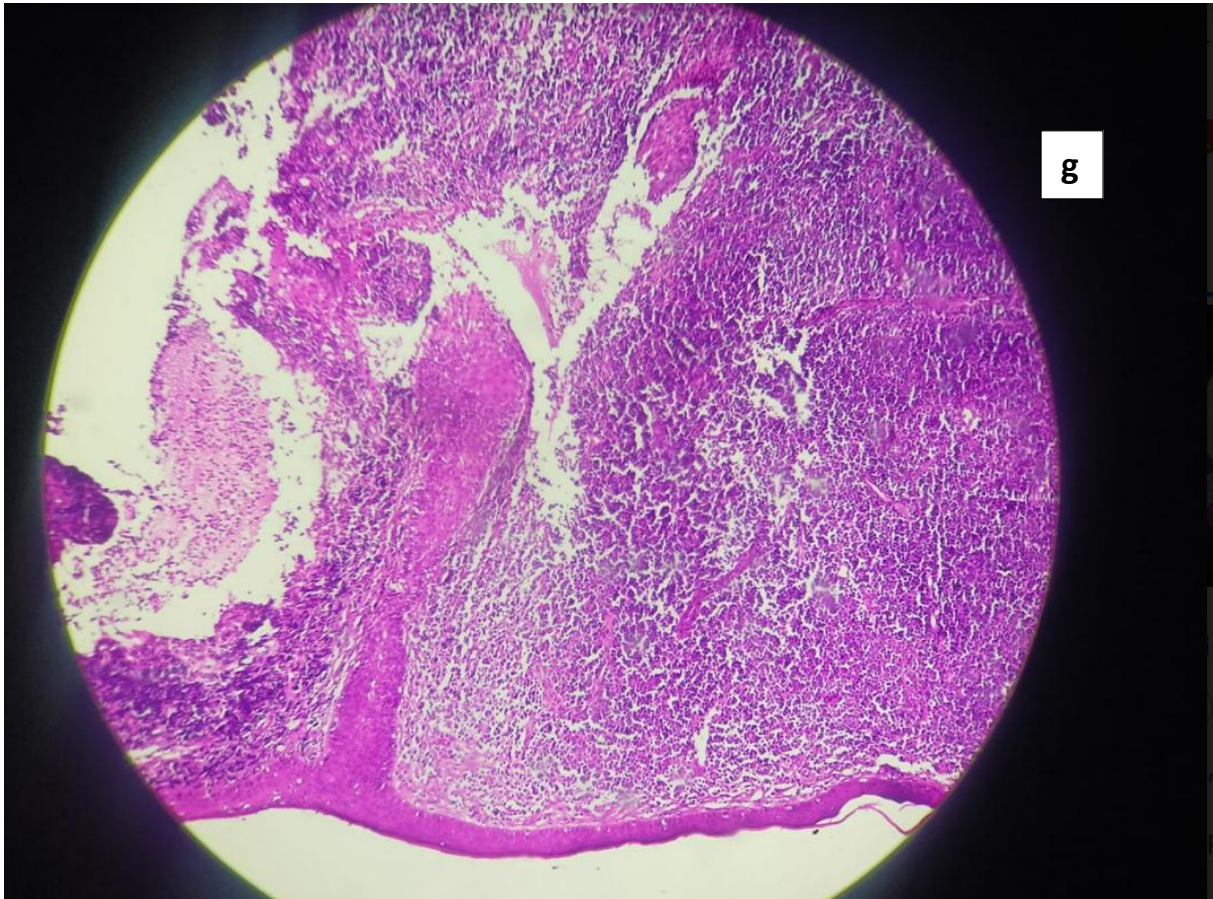


Figure 1:(a.b.c.d.e.f.g) : Aspects microscopiques montrant un tissu cutané siège d'un infiltrat lymphoïde tumoral faisant évoquer un lymphome cutané de type mycosis fongoïde (coloration HE ; différents grossissements) (photos de laboratoire d anatomopathologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès)

IV. FROTTIS SANGUIN :

Les cellules de Sézary étaient présentes dans 01 cas (le cas de syndrome de sézary) avec un nombre supérieur à 1000/mm³.

V BILAN D'EXTENSION :

1 – Bilan biologique :

Il a été indiqué dans tous les cas.

Il a montré une anémie normochrome normocytaire dans 3 cas soit 19 % des cas. Il s'agissait de 2 cas de mycosis fongoïde et 1 cas de syndrome de sézary.

L'hyper éosinophilie était présente dans 02 cas de MF.

Une lymphopénie était objectivée dans le cas de lymphome T anaplasique CD30+.

Il a montré une élévation de la LDH dans 05 cas soit 31% des cas. Il s'agissait de 3 cas de mycosis fongoïde, 01 cas de syndrome de sézary et 1 cas de lymphome B Centrofolliculaire.

2. TDM thoraco–abdomino–pelvienne :

Elle a été réalisée chez 08 patients soit 50% des cas.

Elle était normale dans 05 cas soit 62%.

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

*Localisations secondaires pulmonaires dans 02 cas.

* Localisations secondaires hépatiques dans 01 cas.

3. La biopsie ganglionnaire :

Elle a été pratiquée chez les 5 patients ayant des adénopathies cliniquement suspectes, soit 31% des cas.

* Elle était normale dans 01 cas.

*Un envahissement ganglionnaire a été retrouvé chez 04 patients.

4. La biopsie ostéomédullaire :

Elle a été réalisée chez 05 patients soit 31 % des cas.

Elle était indiquée dans les lymphomes T cutanés étendus et en stades avancés ainsi que dans les lymphomes B cutanés.

-Elle était normale dans 04 cas.

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

VI. 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 : 05 cas.

- IB : 03 cas

- IIB :01 cas.

- IIIA : 02 cas.

- IVA1 : 01 cas correspondant au syndrome de Sézary.
- IVB : 1 cas.

2. Lymphomes cutanés primitifs non MF/SS :

- Les 02 cas de lymphomes B centrofolliculaires étaient stratifiés comme suit :
 - T1a N0 M0 : 01 cas.
 - T2b N0 M0 : 01 cas.
- Pour le seul cas de Lymphome T anaplasique CD 30+, le diagnostic était posé au stade T3a N0M0.

VII. TRAITEMENT :

1. Les lymphomes cutanés primitifs de type T :

1.1. Le mycosis fongoïde :

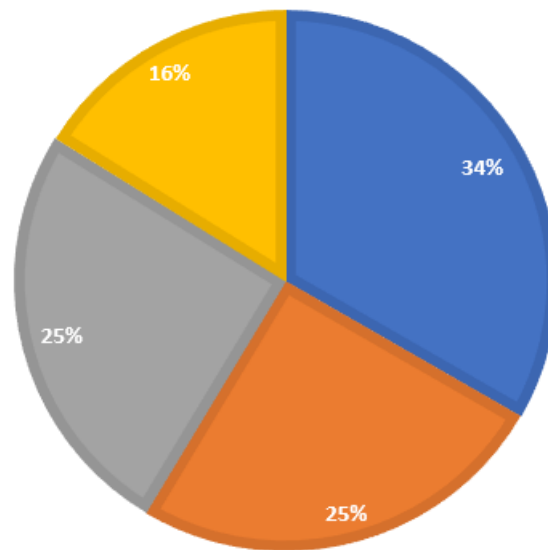
Concernant les 08 cas de MF diagnostiqués à un stade précoce (Ia, Ib), le traitement de première intention était :

- Topique chez 07 patients à base de dermocorticoïdes classe très forte seuls chez 04 cas et associés à la photothérapie chez les autres.

- Systémique à base de Méthotrexate à la dose de 25mg/semaine chez 01 patient

Pour les 04 cas diagnostiqués à un stade tardif, le traitement utilisé en première intention était le MTX chez 02 patient, et la chimiothérapie dans 02 cas

■ Dermocorticoïdes seuls ■ Dermocorticoïdes+photothérapie ■ Méthotrexate ■ la chimiothérapie



Graphique 10: Répartition des mycosis fongicoïde selon les traitements reçus

1-2 Syndrome de sézary :

Le seul cas de la série (stade IVA1) a été traité a été par la polychimiothérapie type CHOP

1.3 Le lymphome anaplasique CD30+

Le patient qui présentait la lymphome anaplasique CD30+(stade T3a N0M0) a été traite par le MTX.

2. Les lymphomes cutanés primitifs de type B :

Pour les 02 cas des lymphomes B Centrofolliculaire de la série les traitements utilisés étaient :

- l'excision chirurgicale dans le cas avec un stade précoce (T1a N0 M0)
- Une polychimiothérapie type RCHOP dans le cas avec un stade avancé (T2b N0 M0)

DISCUSSION

I. Historique :

Le groupe de lymphomes cutanés primitifs est resté longtemps mal connu, sa reconnaissance et son individualisation par rapport aux lymphomes systémiques ont été longues.

En 1835, Alibert a utilisé le terme « Mycosis fongoïde » pour décrire la présentation clinique de tumeurs de type champignon caractéristiques de cette entité. (3,4)

En 1870, Bazin suggère qu'il existe une évolution naturelle d'une phase pré-mycosique, en plaques, puis en tumeurs.(5)

En 1974, Pederson a utilisé le terme de « lymphomes cutanés de cellules T » pour le MF et le syndrome de Sézary (SS), qui sont les principaux types de LCPs.(6)

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 des lymphocytes B, primitivement cutanée.(7)

II. RAPPEL HISTOLOGIQUE DE LA PEAU

La peau constitue l'organe le plus grand du corps humain, Composée de plusieurs couches de tissus, elle forme une barrière de protection de l'organisme contre le milieu extérieur, mais assure également d'autres fonctions vitales.

Elle est composée de quatre régions, de la surface vers la profondeur, de l'épiderme, de la jonction dermo-épidermique, le derme et de l'hypoderme. Les follicules pilosébacés sont des annexes de la peau provenant de l'épiderme embryonnaire, mais principalement situés dans le derme et l'hypoderme(figure 2).(8)

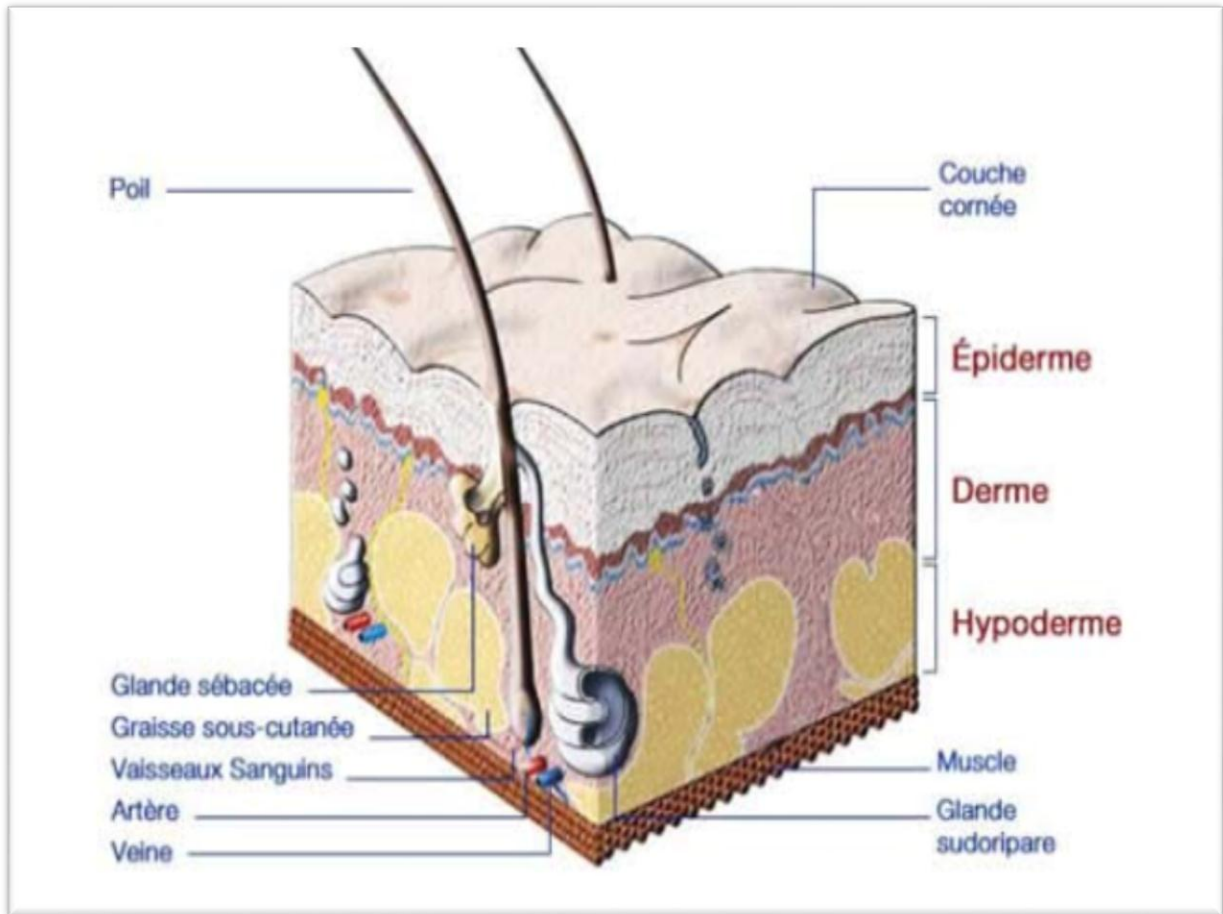


Figure 2:Schéma illustrant les différentes couches de la peau avec ses annexes(9)

1. L'épiderme :

L'épiderme, partie la plus superficielle de la peau, est un épithélium de revêtement pavimenteux, stratifié, kératinisé. Il réalise une unité symbiotique où coexistent plusieurs populations cellulaires.il comporte :

- les kératinocytes : 80% des cellules de l'épiderme

Les 20% de cellules restantes, sont dispersés entre les kératinocytes. Ce

sont :

- les mélanocytes, provenant des crêtes neurales, Localisés dans la couche basale (1 mélanocyte / 35 kératinocytes), Synthétisent un pigment : mélanine
- les cellules de Langerhans – des cellules immunocompétentes et
- les cellules de Merkel, provenant des kératinocytes basaux de la peau fœtale.

1.1 Les kératinocytes :

80% des cellules de l'épiderme. Ils sont organisés en 4 couches (figure 3)

– Le stratum basal ou couche basale :

Situés au contact de la jonction dermo-épidermique (JDE), C'est la couche germinale de l'épiderme, formée par une rangée de cellules cylindrique ou cubiques basse à disposition palissadique.

– Le stratum spinosum ou corps muqueux de Malpighi :

5 à 6 couches de cellules polyédriques séparées par des ponts. Cellules polyédriques, basophiles à noyau arrondi dans les couches profondes ; cellules aplaties, moins basophiles dans couches superficielles.

– Le stratum granulosum ou couche granuleuse :

1 à 5 couches de cellules aplaties contenant des grains de kératohyaline, basophiles. Au fur et à mesure de l'ascension, les cellules perdent leurs organites, les noyaux dégénèrent, la membrane plasmique se densifie.

– Le stratum cornéum ou couche cornée :

2 à 5 assises de cellules aplaties, éosinophiles dépourvus de noyaux ou d'autres organites et pleines d'une protéine fibreuse, la kératine.

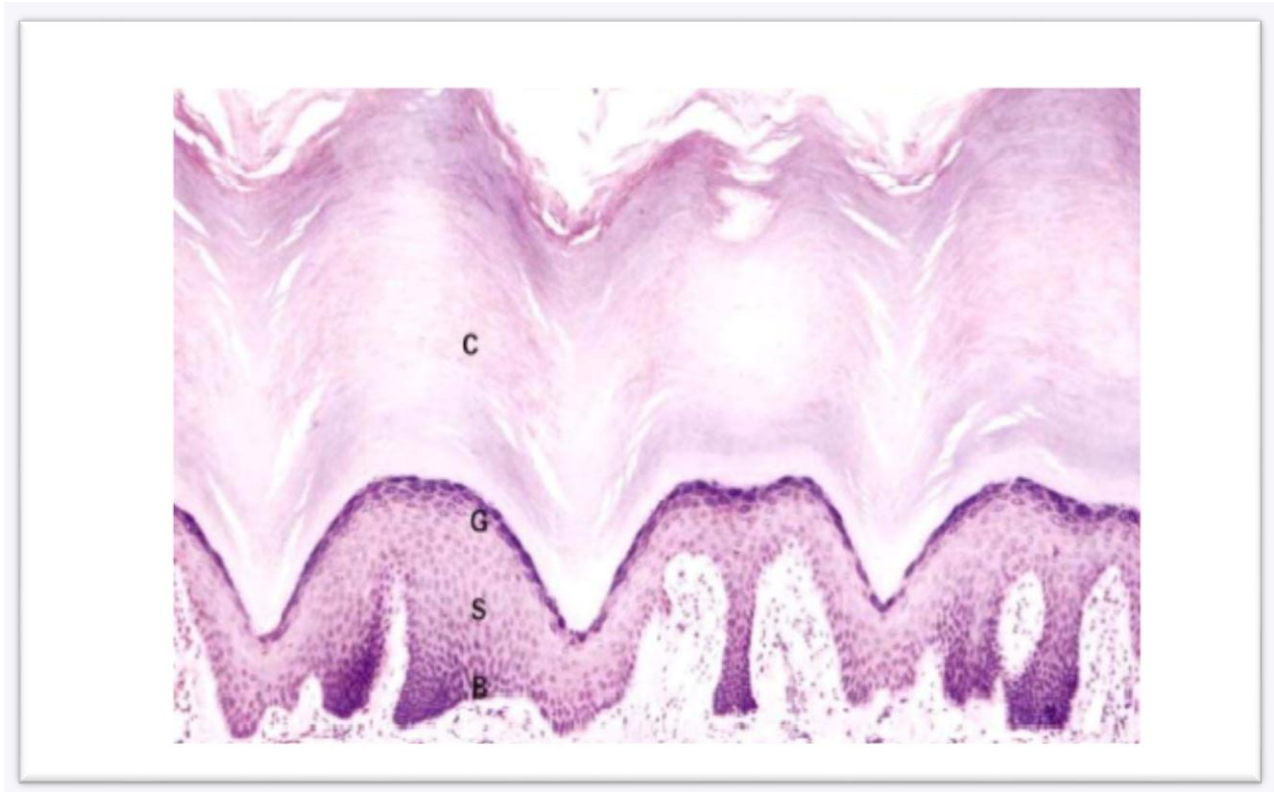


Figure 3: Coupe histologique colorée à HE montrant les différentes couches de l'épiderme.(9)

B: stratum basale, S: stratum spinosum, G: stratum granulosum, C: stratum cornéum

2. Le derme :

D'origine mésoblastique, est constitué par un tissu conjonctif riche en vaisseaux sanguins. Comporte deux zones (figure 4) :

- Le derme superficiel ou papillaire :

Zone des papilles dermiques. Il correspond à un tissu conjonctif lâche, les fibres élastiques très fines perpendiculaires à la jonction dermo-épidermique (fibres d'oxytalane). On y trouve également des artérioles, des veinules et des capillaires sinueux, ainsi que des vaisseaux lymphatiques et de fins rameaux de terminaisons nerveuses.

- Le derme profond ou réticulaire :

Plus dense que précédente avec fibres de collagène en faisceaux, les fibres élastiques enchevêtrées en plexus (fibres d'élaunine)

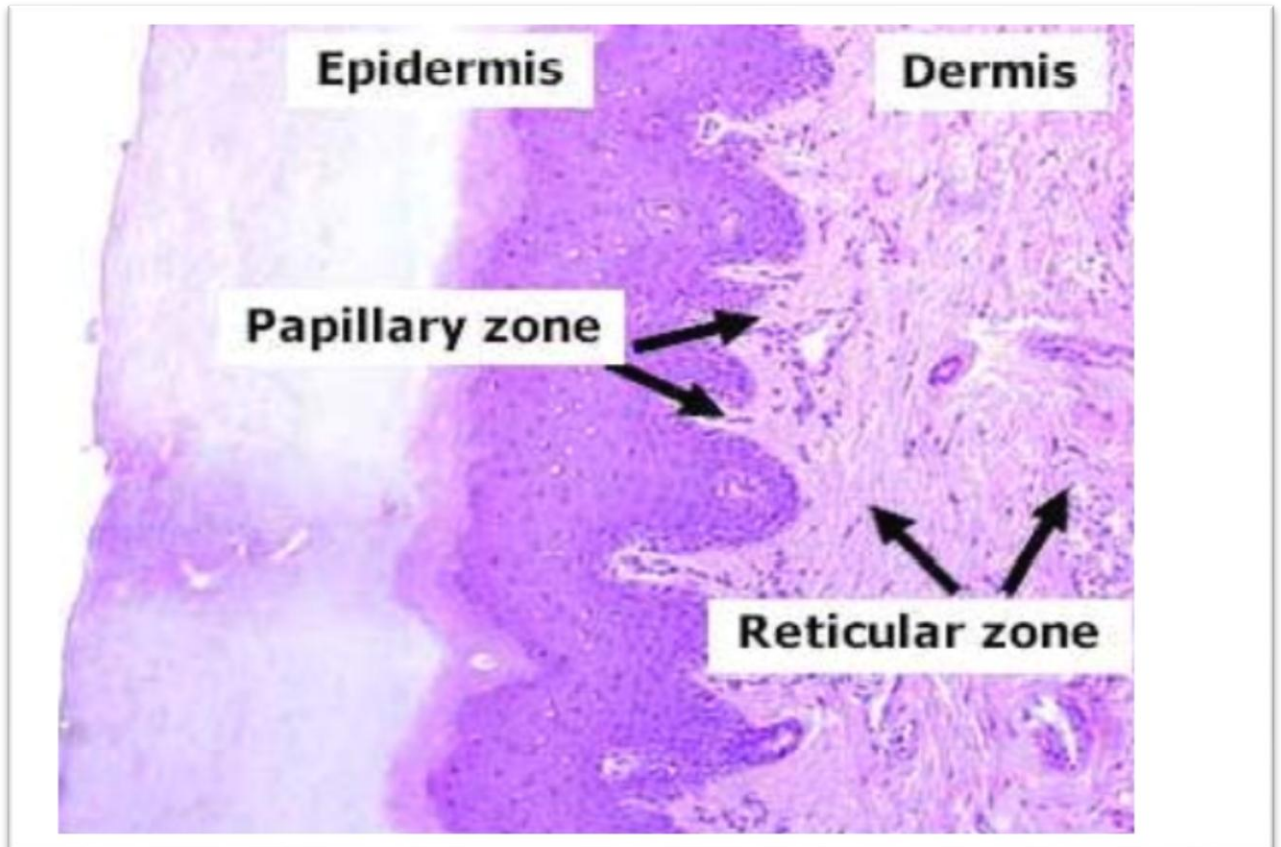


Figure 4: Coupe histologique colorée à HE montrant les deux zones du derme (9).

Les cellules dermiques sont de deux types :

- Les cellules qui se forment in situ, à savoir les fibroblastes, les histiocytes et des rares mastocytes.
- Les autres cellules sont en très petit nombre à l'état normal et sont constituées de cellules sanguines, tels les polynucléaires, les lymphocytes et les plasmocytes.

La population lymphocytaire cutanée normale comprend uniquement des lymphocytes T. La plupart de ces lymphocytes T sont des lymphocytes T mémoire

; moins de 5% sont naïves.(10) Les lymphocytes T naïves résident dans le sang ou les ganglions lymphatiques.(11)

Les lymphocytes se regroupent majoritairement dans le derme papillaire, autour des veinules post-capillaires. Les rares cellules T en situation épidermique appartiennent à la sous-classe suppressive/cytotoxique CD8+.

3- L'hypoderme :

Situé en dessous du derme, il assure la mobilité de la peau sur les plans sous-jacents. Il est constitué d'un Tissu conjonctif très riche en lobules adipeux dont l'importance est variable selon les régions et selon les sujets. Il contient les corpuscules tactiles de Vater Pacini et les glandes sudoripares.

4- Les annexes cutanées :

- Les follicules pilo-sébacés :

Ils contiennent le poil et ses gaines, des glandes sébacées et, dans certains territoires, un muscle arrecteur et/ou des glandes sudorales apocrines.

- Les glandes sudoripares :

Des glandes exocrines, tubuleuses simples pelotonnées, sécrétant la sueur.

L'intérêt de ce rappel histologique est de préciser les différents constituants de la peau pour reconnaître un infiltrat lymphoïde pathologique, et aussi de rechercher la topographie de l'infiltrat (épidermique, dermique, hypodermique), son phénotype, l'état des annexes, l'état des vaisseaux qui constituent des arguments importants pour le diagnostic.

III. Epidémiologie

1-Prévalence et incidence

Notre étude a colligé 16 cas de lymphomes cutanés primitifs T et B sur une période de 07 ans (entre Janvier 2014 et Décembre 2020) avec une incidence estimée à 2 cas par an.

Cette incidence annuelle est proche à celle observée au CHU de Marrakech : 25 cas sur une période de 08 ans soit 3.25 cas par an(12).

Elle est inférieure 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(13)

Aux Etats-Unis, l'incidence est environ 1 cas/100 000 habitants(14)

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(14)

Le mycosis fongoïde constitue la forme la plus fréquente et représente 44% de l'ensemble des lymphomes cutanés primitifs selon une étude autrichienne et hollandaise portant sur 1905 cas de lymphomes cutanés primitifs colligés entre 1986 et 2002.(1)

Une étude réalisée aux États-Unis grâce au réseau de surveillance épidémiologique SEER sur une période de 30 ans, avait montré une incidence annuelle des lymphomes T cutanés, de 6,4 cas/millions pour la période 1973-2002 avec une augmentation continue de 2,9 cas/million par décennie(14)

Une deuxième 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(15) . Selon

cette étude, les LCP T présentent 71% de l'ensemble des LCP et sont plus fréquents chez les sujets de race noire.

Dans notre série, les lymphomes cutanés T constituent également le type le plus fréquent avec 87 % de l'ensemble des lymphomes cutanés primitifs. Le mycosis fongoïde représente le lymphome cutané T le plus fréquent avec 75 % de l'ensemble des lymphomes cutanés primitifs, ce qui rejoint les données de la littérature

1.2. Lymphomes cutanés primitifs B

Les lymphomes cutanés primitifs B représentent 22% à 24% des lymphomes cutanés primitifs.

Les lymphomes B Centro folliculaires représentent le type histologique le plus fréquent : 11% de l'ensemble des lymphomes cutanés primitifs(16)

Au Maroc, on constate la prédominance du LBCCF dans la série de Casablanca et la série de Fès, 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.(12,17)

Dans notre série, les lymphomes B sont aussi moins fréquents, représentant 13 % des lymphomes cutanés primitifs dont 100% de lymphome B Centro folliculaire.

Tableau 4:Prévalence des types histologiques de LCP dans notre série en comparaison avec les données de la littérature.

Type de lymphome	Notre étude	CHU Fès	CHU Marrakech	CHU de CASA	Autriche
MF	75%	78%	46%	74%	50%
SS	6%	3.4%	12%	5%	4%
Lymphome anaplasique CD30+	6%	6.7%	15%	7%	3.2%
Lymphome B centrofolliculaire	13%	6.6%	–	10%	41%

2. L'âge moyen :

Les lymphomes cutanés primitifs sont rares avant l'âge de 20 ans et leur incidence augmente avec l'âge pour atteindre son maximum entre 80 et 85 ans, l'âge moyen au diagnostic est de 55–60 ans(18)

Dans notre série l'âge moyen était de 57 ans ce qui rejoint les données des séries marocaines notamment celle de Fès avec un âge moyen de 56 ans et celle de Marrakech avec un âge moyen de 55 ans.(12,17)

La plupart des séries mondiales avaient des résultats proches notamment la série Européenne de l'Autriche avec un âge moyen de 58.3 ans.(19)

Tableau 5: Age médian en fonction du type histologique dans notre série et comparaison aux données de la littérature

Type histologique	Notre série	CHU de Fès	CHU de Marrakech	L'Autriche
MF	55	54	55	63
SS	72	52	71	68
Lymphome T anaplasique CD30+	58	72	45	49
Lymphome B centrofolliculaire	60	60	-	64

3. Le sexe ratio

Aux Etats Unis une étude multicentrique a été menée dans 08 Etats en se basant sur les données du programme SEER, elle a retrouvé une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1.72(14)

Ces résultats rejoignent ceux des séries marocaines notamment celle de Marrakech avec un sexe ratio de 1.8 (12).

Dans notre série, nous avons remarqué aussi une nette prédominance masculine, 13 patients étaient des hommes (81%) et 03 étaient des femmes (19%), soit un sexe ratio H/F de 4,2.

Tableau 6: Sexe ratio en fonction du type histologique dans notre série et comparaison aux données de la littérature.

Type histologique	Notre étude	CHU de Fes	CHU de Marrakech	Autriche
MF	5	1,13	1	1,93
SS	-	1	-	0,5
Lymphome anaplasique CD30+	-	3	3	0,67
Lymphome B centrofolliculaire	1	3	-	1

IV. PATHOGENIE

L'étiologie et les facteurs de risque des lymphomes cutanés primitifs sont mal connus, Plusieurs facteurs y sont incriminés.(20)

1-Facteurs génétiques :

Les lymphomes cutanés T présentent des anomalies génomiques complexes et diverses, Les aberrations chromosomiques surviennent le plus souvent sur les chromosomes 8, 10 et 17.(21)

L'analyse génomique de 220 patients atteints de lymphome cutané T a identifié 55 mutations motrices et impliqué 14 voies qui incluent largement celles engagées dans l'activation, la fonction, la migration et la différenciation des lymphocytes

T ; modification de la chromatine ; cycle cellulaire, survie et prolifération ; et la réponse aux dommages de l'ADN. (22)(tableau 07)

Tableau 7:Facteurs génétiques impliqués dans la pathogénie des lymphomes cutanés.(22)

Voie biologique	Gène/voie affecté(e)
Fonction des lymphocytes T, signalisation des cytokines	CD28, CARD11, PDCD1, PLCG1, RLTPR, PTPRN2, PRKCB, PRKCQ, CSNK1A1, CCR4, ZEB4, JAK1/2/3, STAT3/5B, TNFRSF1B, NFKB2, IRF4
Modification de la chromatine	ARID1A, DNMT3A, KMT2C, KMT2D, SETDB2, TRRAP, TET1/2, KDM6A, NCOR1, BCOR, SMARCB1, CTCF
Cycle cellulaire, survie et prolifération	CDKN2A, CDKN1A, CDK4, MYC, RB1, RPSKA1, FAS, MAPK et PI3K-Akt Dathwavs
Réponse aux dommages à l'ADN	TP53, GAB

La plupart des mutations ponctuelles (74 %) sont C > T en raison de la mutagenèse liée à l'âge et aux UVB. (21,23)

La voie Jak-3/STAT joue un rôle important dans la lutte contre les LCP de type T par 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.(24,25)

Une étude dans laquelle 31 patients avec des lymphomes cutanés primitifs de type B, a montré 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).(26,27)

2. Facteurs infectieux :

Le rôle des virus a fait l'objet de nombreux travaux. Les 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 évoqué dans la pathogenèse de ces lymphomes.(28-30)

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).

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.

L'infection virale peut favoriser l'infiltration tumorale en induisant la production de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), d'IL-6 et d'IL-1a dans les kératinocytes. En plus, dans la peau, ces organismes jouent le rôle d'un antigène chronique stable, ce qui se traduit par une prolifération clonale de lymphocytes T, conduisant aux CTCL.(28)

Les infections chroniques à *Borrélia Burgdorféri* semblent être impliquées dans la pathogénie de certains types de lymphomes cutanés B primitifs, mais cette association reste controversée.(31)

Le *Staphylocoque Aureus* dans une série des patients atteints de MF érythrodermique ou de syndrome de Sézary, était capable d'agir comme un super antigène et de stimuler la prolifération des lymphocytes T malins. Avec une amélioration clinique de l'érythème après traitement antibiotique.(32)

3. Les facteurs immunologiques :

Plusieurs voies complexes participent dans l'évolution des lymphomes cutanés à cellules T. Ces voies impliquent une interaction entre les lymphocytes T néoplasiques et les cellules du système immunitaire (notamment les cellules dendritiques et les lymphocytes T non malignes).(33)

La granulysine est un agent cytotoxique, pro-inflammatoire et antimicrobien qui se trouve avec les granzymes et la perforine dans les granules de lymphocytes T cytotoxiques et de cellules tueuses naturelles. Il joue un rôle dans l'immunité innée, la chimiotaxie et l'immunologie tumorale et il a été démontré qu'il est impliqué dans la progression du MF.(33)

Dans le MF, les cellules malignes migrent vers la peau en utilisant le ligand E-sélectine sur les cellules endothéliales par l'expression de 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.(34)

Dans les lymphomes cutanés T, les lymphocytes T malins présentent une activation de la voie des récepteurs T (TCR), ce qui conduit à la formation 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.(21)

4. Les facteurs environnementaux :

Les études cas-témoins les plus anciennes ne montrent pas de risque accru de MF chez les patients fumeurs ou alcooliques. Par contre 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.(35)

Dans notre série, le tabagisme a été retrouvé dans 02 cas parmi les patients ayant un mycosis fongoïde.

Une étude américaine suggère que les sujets ayant des antécédents familiaux positifs de myélome multiple et les sujets travaillant dans des fermes agricoles, ou en tant que peintres, charpentiers ou travailleurs du bois, pourraient être exposés à un risque accru de MF/SS.la présence Des antécédents d'eczéma pendant plus de 10 ans avant le diagnostic de MF/SS augmentaient également le risque.(35)

Dans notre série, aucun ATCD personnel ou familiale de cancer n'a été retrouvé.

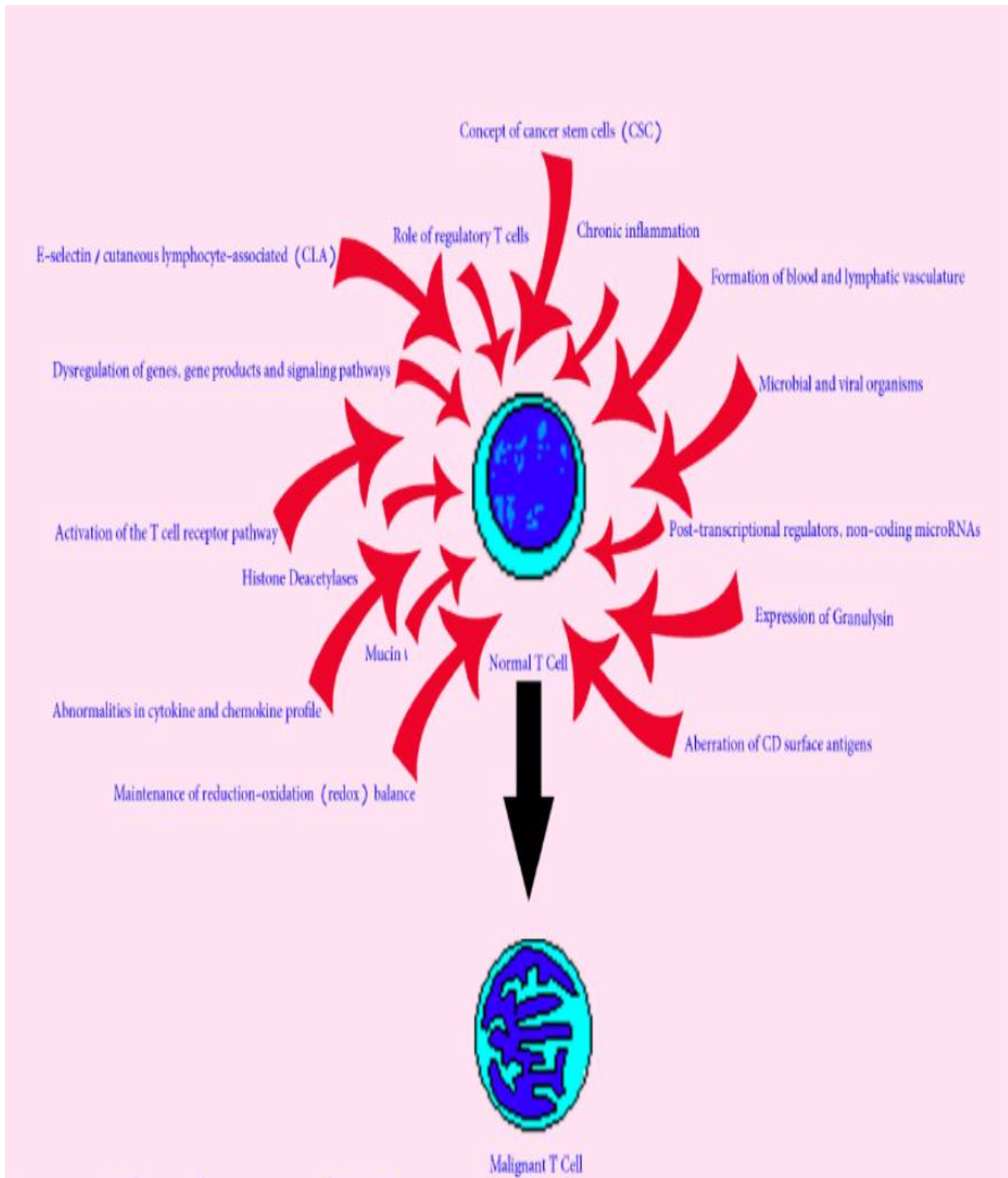


Figure 5: Physiopathologie des lymphomes T cutanés.(36)

V. CLASSIFICATIONS

La classification des lymphomes cutanés a beaucoup varié au cours des dernières années, elle est passée d'une série très limitée de sous-catégories de lymphomes extra ganglionnaire (la classification de KIEL) (37) ,à une classification beaucoup plus pragmatique et plus adaptée à la pratique quotidienne (classification de WHO-EORTC), résultat d'une collaboration entre l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) et l'OMS (Organisation mondiale de la santé).

Le principe de la classification de KIEL (tableau 08) est basé sur le fait que chaque étape de maturation cellulaire lymphoïde a un équivalent néoplasique. Parmi les inconvénients de cette classification :de faire appliquer aux lymphomes cutanés des protocoles thérapeutiques conçus pour des lymphomes ganglionnaires, mais certaines chimiothérapies agressives ne sont pas adaptées aux lymphomes cutanés de faible grade de malignité.

Pour préciser les caractéristiques des lymphomes cutanée la classification de WHO-EORTC pour les LCPs a été introduite en 2005(tableau 09). Elle est basée sur une combinaison de critères cliniques, histologiques, immunohistochimiques et génétiques. Elle présente l'avantage d'apporter des éléments pronostiques ayant un intérêt pratique pour la prise en charge d'un lymphome cutané primitif.(1)

Une actualisation de cette classification a été publiée en 2018(tableau 10). Dans cette actualisation de 2018 le lymphome cutané primitif acral CD8 + à cellules T et l'ulcère cutanéomuqueux EBV + sont inclus en tant que nouvelles entités provisoires, et une nouvelle section sur les formes cutanées de la maladie chronique active à EBV a été ajoutée. Le terme « lymphome T cutané primitif CD4 + à petites/moyennes cellules » a été modifié en « trouble lymphoprolifératif cutané primaire à petites/moyennes cellules

T CD4+ » en raison de son comportement clinique indolent et de son potentiel malin incertain. Des modifications ont également été apportées dans les sections sur la papulose lymphomatoïde, augmentant le spectre des types histologiques et génétiques, et les lymphomes cutanés primitifs de la zone marginale reconnaissant 2 sous-types différents. (2)

Tableau 8:Classification de KIEL(37)

Lymphome B		Lymphome T	
Bas grade		Bas grade	
<ul style="list-style-type: none"> - Lymphocytaire : Leucémie lymphocytaire chronique Leucémie prolymphocytaire Leucémie à tricholeucocytes - Lymphoplasmocytaire / cytoïde (immunocytome) - Plasmocytaire - Centroblastique / centrocytique Folliculaire et / ou diffus 		<ul style="list-style-type: none"> - Lymphocytaire : Leucémie lymphocytaire chronique Leucémie prolymphocytaire -Petite cellule cérébriforme (mycosis fongoïde, syndrome de Sézary) - Lymphoépithélioïde (lymphome de Lennert) - Angioimmunoblastique - LM des zones T - Petites cellules pléomorphes (HTLV1) 	
Haut grade		Haut grade	
<ul style="list-style-type: none"> - Centroblastique - Immunoblastique - Grandes cellules, anaplasique - Lymphome de burkitt - Lymphoblastique 		<ul style="list-style-type: none"> - Pléomorphe à moyennes et grandes cellules - Immunoblastique - Grandes cellules, anaplasique - Lymphoblastique 	

Tableau 9: Classification WHO-EORTC 2005 des lymphomes cutanés(1)

Lymphomes cutanés T et NK
<ul style="list-style-type: none"> - Mycosis fongoïde - Formes cliniques de mycosis fongoïde et lymphomes apparentés * Mycosis fongoïde (MF) Folliculotrope * Lymphome pagétoïde *Chalazodermie granulomateuse - Syndrome de Sézary - Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte - Lymphoproliférations cutanées CD30+ *Lymphome anaplasique à grandes cellules *Papulose lymphomatoïde - Lymphome T sous-cutané (α/β) - Lymphome T/NK extranodal, de type nasal - Lymphome T cutanés périphériques (entités provisoires) *Lymphome cutané agressif épidermotrope CD8+ * Lymphomes cutanés γ/δ *Lymphome pléiomorphe à cellules petites et moyennes CD4+
Lymphome cutanés B
<ul style="list-style-type: none"> - Lymphome cutané de la zone marginale - Lymphome cutané des centres folliculaires - Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur - Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres - Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire
Prolifération de précurseurs hématologiques
<ul style="list-style-type: none"> • Hématodermie CD4+ CD56+ (leucémie/lymphome à cellules dendritiques plasmacytoïdes)

Tableau 10: Classification WHO-EORTC 2018 des lymphomes cutanés(2)

<p>Lymphomes cutanés T</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mycosis fongoïde (MF) - Variantes de MF * Réticulose pagétoïde * MF folliculotrope * chalazodermique granulomateuse - Syndrome de sézary - leucémie / lymphome T de l'adulte - Troubles lymphoprolifératifs CD30+ primitivement cutanée * Lymphome anaplasique cutané primaire à grandes cellules * Papulose lymphomatoïde - Lymphome T sous-cutané de type panniculite - Lymphome NK/T extranodal, type nasal - Infection chronique active à EBV - Lymphome T périphérique cutané primitif, sous-types rares * Lymphome T cutané primitif γ/δ * Lymphome Cutané primitif CD8+ cytotoxique épidermotrope agressif (provisoire) * trouble lymphoprolifératif cutané primitif CD4+ à petites/moyennes cellules T (provisoire) * Lymphome T cutané primitif CD8+ acral (provisoire) - Lymphome cutané primaire à cellules T périphériques, non spécifié
<p>Lymphomes cutanés B</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lymphome cutané primitif de la zone marginale - Lymphome cutané primitif centrofolliculaire - Lymphome cutané primitif B diffus à grandes cellules, type jambe - Ulcère cutané-muqueux EBV + (provisoire) - Lymphome intravasculaire à grandes cellules B

VI. MOYENS DIAGNOSTIQUES :

Le diagnostic de lymphome cutané se base sur une confrontation de l'aspect clinique aux données histologiques et de biologie moléculaire.

1. Clinique :

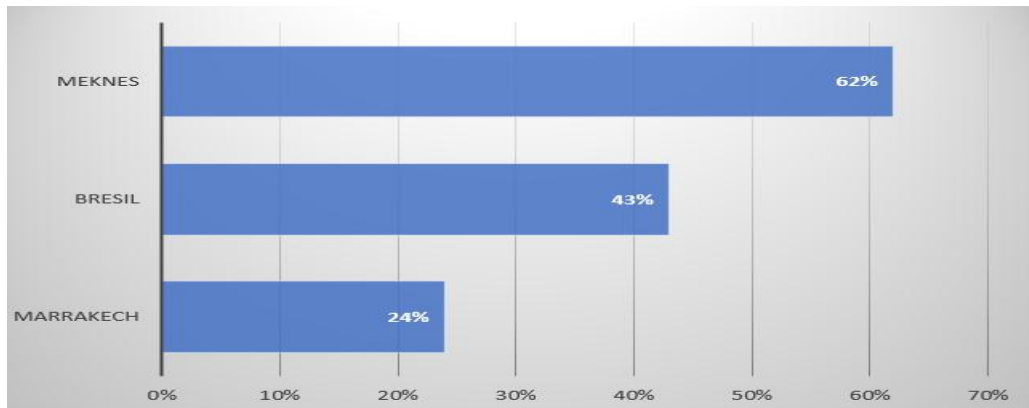
+ Signes dermatologiques :

À type de prurit, plaques érythémato-squameuses, papules, pustules, nodules, érythrodermie, ou alopecie, bulles hémorragiques, kératodermie palmoplantaire...

Ces lésions peuvent être uniques ou multiples, localisées ou généralisées. Leur siège est variable selon le type du lymphome.

Dans notre série le motif de consultation principal était les lésions cutanées type Plaques érythémato-squameuses et des nodules dans 50% des cas Ces résultats rejoignent ceux des séries marocaines notamment celle de Marrakech.(12)

Le prurit été rapporté comme signe fonctionnel par 10 patients soit 62,5% des cas, dont 09 cas de MF et un de SS. Alors que dans la série de Marrakech, il n'était présent que chez 24% des cas. Au Brésil, 43% des patients ayant un lymphome T cutané avaient un prurit.(12,38) Cette prévalence élevée du prurit dans notre série serait expliquée par le pourcentage élevé du MF et du SS qui présentaient 81% de l'ensemble des cas de LCP de type T.



Graphique 11:Prévalence du prurit chez les LCP de type T dans notre série comparée à celles de la littérature.

✚ Signes généraux :

Les signes d'altération de l'état général notamment : asthénie, anorexie, amaigrissement.

Au moment du diagnostic, 30% des patients de notre série 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 diagnostique beaucoup plus précoce.(39) Ceci traduit la fréquence des stades avancés au moment du diagnostic dans notre service.

2- Paraclinique :

2-1 Histologie :

La biopsie doit porter sur la lésion la plus infiltrée en évitant les zones infectées ou nécrosées, elle doit mesurer 1 cm au minimum, de préférence à la lame de bistouri. Mais en cas de suspicion de MF, des biopsies cutanées doivent être prélevées, de préférence multiples, notamment dans les formes où l'infiltrat risque d'être discret (érythrodermie, suspicion de lymphome pilotrope). Les lésions étant assez superficielles, la biopsie au

trépan (punch, en général de 4mm de diamètre) est plus pratique que la biopsie en fuseau faite au bistouri, car elle peut être facilement répétée en plusieurs endroits, avec une rançon cicatricielle moindre.(40) Il faut manipuler les tissus avec le plus grand soin. Tous les traumatismes peuvent être la cause d'artefacts qui vont gêner l'analyse.

Les prélèvements fixés dans le formol 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 faire une coloration standard, des colorations spéciales et des analyses immuno- histochimiques.

La coloration standard couramment 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).

Des colorations spéciales peuvent être utiles, comme le bleu alcian, qui colore les mucopolysaccharides, permet de mettre en évidence une mucinose folliculaire, L'Orcéine qui permet la coloration des fibres élastiques.

Un examen à faible grossissement on appréciera l'architecture globale de l'infiltrat lymphoïde (superficielle, superficielle et profonde, profonde ou sous-cutanée), la répartition (péri vasculaire, interstitielle, diffuse ou nodulaire) et aussi l'implication de structures épithéliales (épidermotropisme, syringotropisme).

Suivi d'un grossissement intermédiaire pour rechercher la composition cellulaire (on appréciera l'homogénéité de l'infiltrat ou, au contraire son pléomorphisme ou, encore, son caractère polymorphe faisant coexister des cellules d'origine différente) et d'autres caractéristiques (Présence de mucine, angio-invasion, destruction).

Un plus fort grossissement permet d'évaluer la morphologie et les caractéristiques des cellules telles que la forme cellulaire, le cytoplasme, le rapport nucléocytoplasmique, les contours nucléaires et la chromatine nucléaire.

Dans la plupart des cas, cette étape permet de différencier un lymphome d'un infiltrat lymphocytaire bénin d'une part, de classer le lymphome d'autre part. Cependant, il existe toujours un doute sur le phénotype B ou T de l'infiltrat, d'où l'intérêt d'un complément d'étude immunohistochimique.

2.2. Immunohistochimie :

Le principe de l'immunohistochimie repose sur la reconnaissance d'un antigène par un anticorps spécifique et la révélation de ce complexe antigène-anticorps par une réaction chimique grâce à une enzyme et son substrat.

L'immunohistochimie est un outil nécessaire pour le diagnostic des lymphomes cutanés, l'analyse phénotypique permet de (41) :

- Caractériser la nature lymphoïde de l'infiltrat, particulièrement de faire le diagnostic différentiel avec une hémopathie myéloïde/monocytaire, notamment une leucémie myélomonocytaire, une leucémie aiguë myéloïde ou une hémopathie à cellules plasmacytoïdes dendritiques blastiques, grâce aux marqueurs de différenciation lymphoïde, myéloïde/monocytaire et plasmacytoïde dendritique.
- De classer le type de l'infiltrat : en type B grâce au marquage par les anticorps monoclonaux anti-CD19, anti-CD20 ou anti-CD22 ou en type T grâce au marquage par les anticorps monoclonaux anti-CD3, anti-CD4 ou anti-CD8.

- D'affirmer la monoclonalité des cellules lymphomateuses, ceci uniquement dans les lymphomes B, en montrant, à leur surface ou dans leur cytoplasme, la présence d'immunoglobulines ayant la même chaîne lourde et l'expression prédominante de l'une des chaînes légères (kappa ou lambda).
- Dans les lymphomes T : l'étude immunohistochimique permet d'une part de mettre en évidence, grâce à l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-CD30, le caractère CD30 positif ou non des cellules proliférantes, et aussi d'apporter un argument supplémentaire en faveur du diagnostic de lymphome en montrant l'absence d'expression d'un ou plusieurs antigènes pan T (CD3, CD4, CD8), d'autre part elle permet de rechercher l'expression de la mutation NTM/ALK dans certains lymphomes T, anticorps anti-Bcl2 et Mum1, anti-CD10, anti-CD5 dans certains lymphomes B.

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.

2-3 Etude génétique :

Ces 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, L'étude, par PCR, des réarrangements des gènes codant pour la chaîne gamma du récepteur à l'antigène des lymphocytes T ou des réarrangements des gènes codant pour les immunoglobulines permet d'objectiver la présence d'un clone

lymphocytaire dominant dans un infiltrat cutané, une biopsie ganglionnaire ou un prélèvement de sang périphérique.

- ✓ Affirmer le caractère primitivement cutané du lymphome : recherche d'un réarrangement entre deux régions chromosomiques qui est l'apanage d'une forme systémique.
- ✓ Le diagnostic étiologique : Les techniques d'hybridation in situ et de PCR peuvent être utiles au diagnostic étiologique : EBV (Epstein-Barr virus), HTLV-1 (human T leukemia-lymphoma associated virus-1), borrelia Burgdoferi. Les études génomiques ne sont pas de pratique courante. Certaines translocations peuvent être recherchées notamment t(14,18) (q32, q21) et t(3,14) (p14, q32) dans les lymphomes B.(41)
- ✓ Stadification et établissement du pronostic : la recherche d'un clone dominant fait partie de la stadification initiale des lymphomes T cutanés épidermotropes.

2-4 Frottis sanguin :

Il est indiqué dans deux situations(42) :

- pour Diagnostiquer un syndrome de sézary : par la mise en évidence des cellules de Sézary qui sont recherchées sur frottis sanguins après coloration au May Grunwald Giemsa.
- pour Rechercher un envahissement sanguin au cours d'un mycosis fongoïde

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 de notre série.

Dans notre série Les cellules de Sézary étaient présentes dans 01 cas (le cas de syndrome de sézary) soit 6,25% des cas avec un nombre supérieur à 1000/mm³.

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.(12)

VII. BILAN D'EXTENSION :

Le bilan d'extension des lymphomes cutanés est essentiellement réalisé pour classer le lymphome cutané et, dans le cas des lymphomes B, pour préciser leur caractère primitif ou secondaire. Il permet une évaluation précise de l'ensemble des atteintes, donc une évaluation des facteurs pronostiques et un choix raisonné de la stratégie thérapeutique.

❖ Lymphomes cutanés primitifs T type MF/SS :

Le bilan d'extension initial comporte :

- L'examen clinique cutané qui précise 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.

-la 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) :il faut rechercher les 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.

–le 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. Si suspicion d'atteinte viscérale au scanner ou au PET–TDM, une confirmation histologique est recommandée

– 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 en général ne modifie 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.(40)

❖ Lymphoproliférations CD30+ :

L'examen clinique détermine le stade clinique T tel qu'il a été défini par l'EORTC et l'ISCL pour les lymphomes cutanés non MF/SS, et vérifier l'absence d'adénopathies.

Un bilan biologique « classique » comprenant une NFS et un dosage des LDH, fonctions rénale et hépatique.

L'imagerie doit comprendre une TDM thoraco–abdominopelvienne, en revanche cet examen n'est pas recommandé pour les papuloses lymphoïdes .la BOM n'est pas réalisée dans les papuloses lymphoïdes et elle est optionnelle dans les lymphomes cutané CD 30+ (43)

En cas d'adénopathie palpable ou d'image anormale au scanner, il est indispensable d'obtenir une histologie.

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)

❖ Lymphome T cutané épidermotrope agressif CD8+ :

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

Certains auteurs recommandent de réaliser une sérologie HTLV1 car dans de rares observations cette sérologie était positive.(44)

❖ Les lymphomes cutanés primitifs B

Par définition, un LBC primitif est limité à la peau lors du diagnostic et est donc classé NO/M0.

– Lymphome B cutané de la zone marginale : Le bilan biologique comporte une NFS, un bilan hépatique, une électrophorèse des protéides, 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 car la présence d'un clone sanguin identique au clone cutané pouvant faire craindre une dissémination systémique. En l'absence d'atteinte ganglionnaire ou viscérale, la BOM n'est pas recommandée car la présence isolée d'une atteinte médullaire ne semble modifier ni le taux de survie ni le traitement.

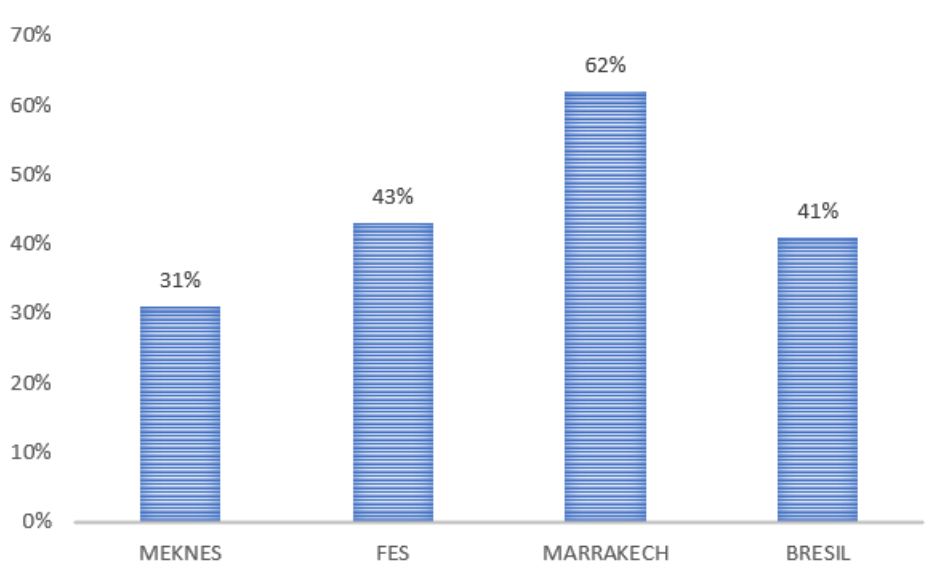
- Lymphome B Centrofolliculaire : Le bilan à demander est celui du lymphome B de la zone marginale. la réalisation de l'imagerie thoraco-abdominopelvienne et la BOM est systématique et la présence d'un envahissement (médullaire ou ganglionnaire) exclut le lymphome des champs des LBC.

- 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.

Dans notre étude, le LDH était réalisé chez tous les patients et s'est avéré élevé dans 31% des cas. Au sein du CHU de Marrakech, le dosage de LDH a été fait chez tous les malades avec un taux élevé dans 62% des cas.(12) Ce taux était élevé chez 43% des cas de la série de Fès. Au Brésil, il était de l'ordre de 41%.(38)(graphique 12)

La biopsie ganglionnaire a été faite chez 05 patients ayant des adénopathies cliniquement suspectes avec un pourcentage de 31% et a révélé un envahissement ganglionnaire chez 04 malades.

Pour La biopsie ostéomédullaire, elle a été faite chez 05 cas de notre série. 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. A Fès elle a été faite chez 06 cas avec envahissement médullaire retrouvé dans un seul cas.(12,17)



Graphique 12:: Pourcentage de patients ayant un taux de LDH élevé dans notre série et celles de la littérature.

La TDM thoraco–abdomino–pelvienne, 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. (08 patients soit 50% des cas). A Fès elle a été faite 36 patients soit 61% des cas.

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, ou bien d’anomalies en rapport avec l’extension métastatique de la maladie.

VIII. STADIFICATION :

À l'issue du bilan d'extension, les patients atteints d'un lymphome primitivement cutané sont classés en stades selon une classification TNMB. Cette stadification diffère selon le type de lymphome, mycosis fongoïde et lymphomes T érythrodermiques (SS) d'une part, autres lymphomes primitivement cutanés d'autre part.

1-Classification des lymphomes T cutanés de type MF/SS

La classification TNMB de la MF et de la SS a été proposée et révisée en 2007 par la société internationale des lymphomes cutanés (ISCL) et du groupe de travail sur les lymphomes cutanés de l'organisation européenne de recherche et de traitement du cancer (EORTC)(45,46)

Le stade T est classé par les types et l'étendue des lésions cutanées, Le stade N est déterminé en fonction de l'étendue pathologique de la distribution des cellules tumorales dans les ganglions lymphatiques, Le stade M est basé sur la présence ou l'absence d'une atteinte viscérale, Le stade B est classé en fonction de l'étendue des lymphocytes atypiques dans le sang périphérique.(47)

Tableau 11: Classification EORTC/ISCL 2007 des lymphomes T cutanés de type MF/SS.(45) :

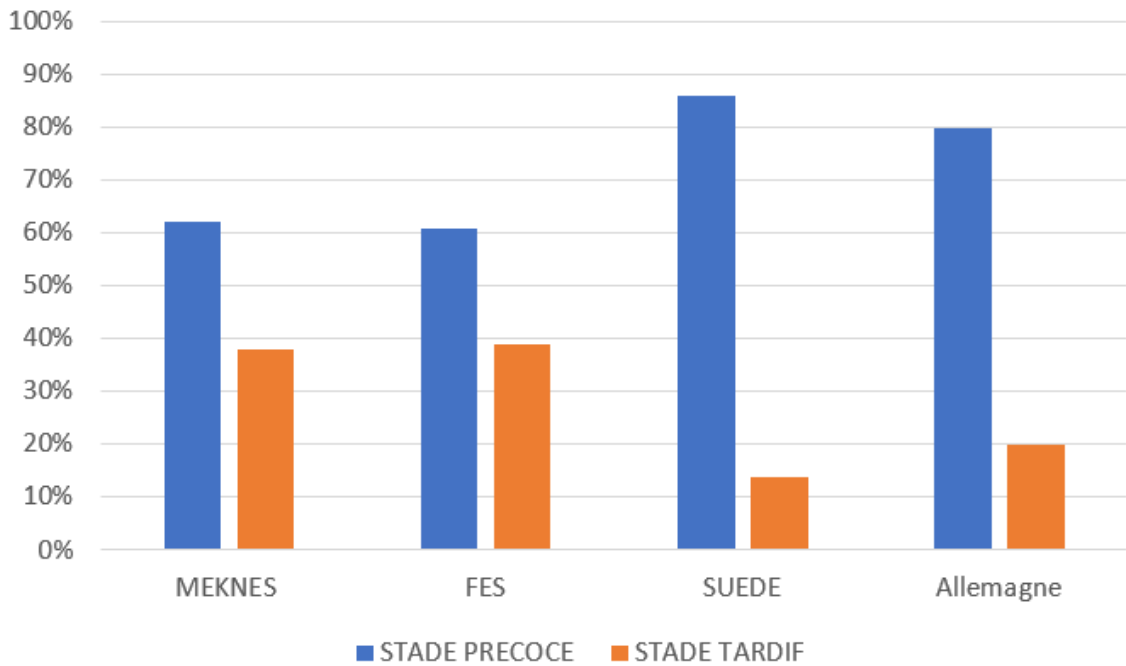
T (peau)	T1	Atteinte de moins de 10 % de la surface cutanée
	T1a	Plaques non infiltrées
	T1b	Présence de papules ou de plaques infiltrées, qu'il y ait ou non des plaques non infiltrées
	T2	Atteinte de plus de 10 % de la surface cutanée
	T2a	Plaques non infiltrées
	T2b	Présence de papules ou de plaques infiltrées, qu'il y ait ou non des plaques non infiltrées
	T3	Présence d'au moins une tumeur (> 1 cm de diamètre)
	T4	Érythème confluent sur plus de 80 % de la surface cutanée (érythrodermie)
N (ganglion)	N0	Absence d'adénomégalie superficielle palpable (biopsie non requise)
	NX	Adénomégalie superficielle palpable (> 1,5 cm ou fixée, irrégulière ou plusieurs adénomégalias en amas) pour laquelle on ne dispose pas de renseignements histologiques
	N1	Adénomégalie superficielle palpable (> 1,5 cm ou fixée, irrégulière ou plusieurs adénomégalias en amas) et, à l'histologie, absence de lymphocytes atypiques ou lymphocytes atypiques non regroupés en plages de plus de 3 à 6 cellules
	N1a	Absence de clone T dominant en PCR
	N1b	Présence d'un clone T dominant en PCR
	N2	Adénomégalie superficielle palpable (>1,5 cm ou fixée, irrégulière ou plusieurs adénomégalias en amas) et, à l'histologie, agrégats de lymphocytes atypiques (noyaux

		cérébrifomes) mais respect de l'architecture globale du ganglion
	N2a	Absence de clone T dominant en PCR
	N2b	Présence d'un clone T dominant en PCR
	N3	Adénomégalie superficielle palpable (> 1,5 cm ou fixée, irrégulière ou plusieurs adénomégales en amas) et, à l'histologie, destruction partielle ou complète de l'architecture ganglionnaire avec présence de nombreuses cellules atypiques, qu'il y ait ou non un clone T dominant en PCR
M(métastases)	M0	Absence d'atteinte viscérale
	M1	Atteinte viscérale
B(sang)	B0	Moins de 5 % des lymphocytes circulants sont des cellules de Sézary
	B0a	Absence de clone T dominant en PCR
	B0b	Présence d'un clone T dominant en PCR
	B1	Plus de 5 % des lymphocytes circulants sont des cellules de Sézary mais leur nombre n'excède pas 1 000/ μ L
	B1a	Absence de clone T dominant en PCR
	B1b	Présence d'un clone T dominant en PCR
	B2	Présence d'un clone T dominant en PCR et : <ul style="list-style-type: none"> - soit plus de 1 000 cellules de Sézary/μL - soit un des deux critères suivants : $CD4/CD8 \geq 10$ ou perte de l'expression d'une molécule à la surface des lymphocytes circulants ($CD4+/CD7- \geq 40\%$, $CD4+/CD26- \geq 30\%$)

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

Dans notre étude, 62% des cas de MF ont été diagnostiqués à un stade précoce (IA-IB). Le pourcentage (38%) 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%. (48) De même, en Allemagne ; il était de 20% dans une étude portant sur 352 cas. (49)



Graphique 13: Répartition des stades au moment du diagnostic des cas de MF

2- Classification des lymphomes cutanés autres que le mycosis fongoïde et le syndrome de sezary

Dans les autres lymphomes cutanés, la classification TNM des lymphomes cutanés autres que le MF et le SS est généralement utilisée.(50)

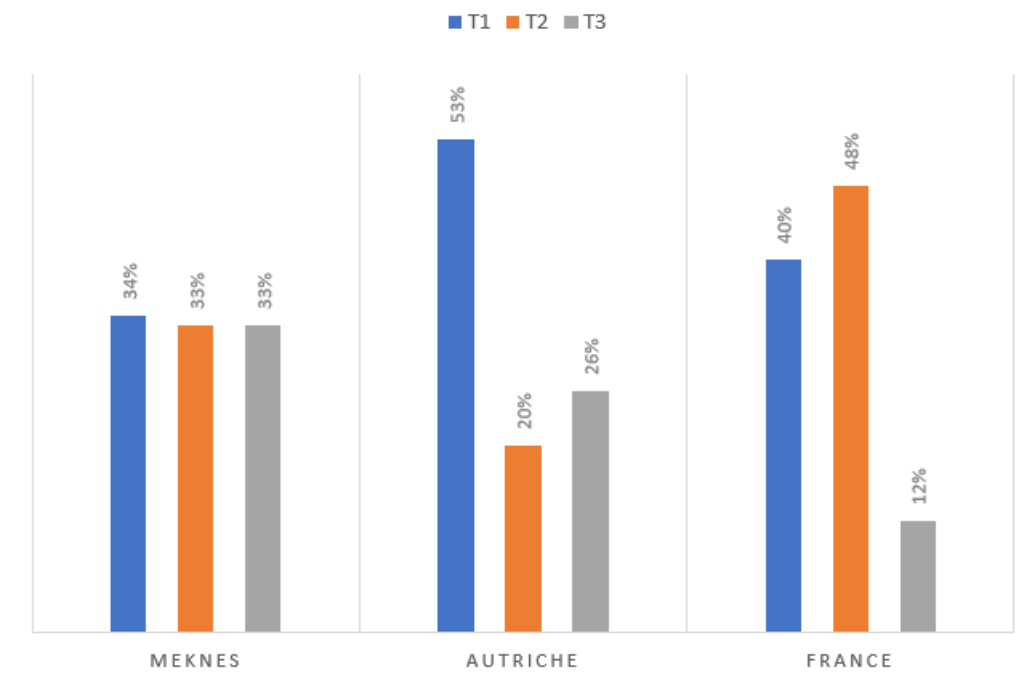
Le stade T est déterminé par le nombre et la distribution des lésions cutanées et le stade N par le nombre et la distribution de l'atteinte des ganglions lymphatiques. Le stade M est identique à la classification TNMB du MF et du SS.(47)

Tableau 12:Classification TNM pour les lymphomes cutanés non MF/SS(50) :

« T » : Atteinte cutanée
<p>-T1 correspond à une lésion cutanée unique</p> <ul style="list-style-type: none"> -T1a si la taille de la lésion est inférieure à 5cm -T1b si la taille de la lésion est supérieure à 5cm <p>-T2 correspond à une atteinte cutanée « régionale » : lésions cutanées multiples situées dans une même région anatomique ou dans 2 régions contiguës</p> <ul style="list-style-type: none"> -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 <p>-T3 correspond à une atteinte cutanée généralisée (dans des régions non contiguës) :</p> <ul style="list-style-type: none"> -T3a : lésions cutanées multiples atteignant 2 zones anatomiques non contiguës -T3b : lésions cutanées multiples atteignant + de 3 zones anatomiques
« N » : atteinte ganglionnaire
<p>-N0 : pas d'atteinte ganglionnaire clinique ou histologique</p> <p>-N1 : atteinte d'un ganglion périphérique, l'atteinte cutanée étant dans l'aire de drainage de ce ganglion</p> <p>-N2 : atteinte de 2 ganglions périphériques ou plus ou atteinte d'un ganglion périphérique à distance de l'atteinte cutanée</p> <p>-N3 : atteinte de ganglions profonds</p>
« M » : atteinte viscérale
<p>-M0 : Absence d'atteinte viscérale (hors ganglion profond)</p> <p>-M1 : Présence d'une atteinte viscérale (hors ganglion profond)</p>

Concernant les lymphomes cutanés primitifs non MF/SS de notre série, 34% des cas étaient diagnostiqués à un stade de lésion unique T1, le reste 66%, 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.(19,39)



Graphique 14: Répartition des stades au moment du diagnostic pour les lymphomes autres que MF/SS.

IX. ETUDE ANALYTIQUE :

1- Les lymphomes cutanés T primitifs :

1-1 Le mycosis fongoïde

❖ Incidence :

Mycosis fongoïde (MF) est le type le plus fréquent, représente 60 % des lymphomes cutanés T et près de 50% de tous les lymphomes cutanés primitifs.(2)

Dans notre série, le MF est aussi le type le plus fréquent il représente 75% des lymphomes cutanés primitifs, ce qui rejoint celui de la littérature

L'incidence de MF est de 1400 cas/an (51), avec des variations régionales marquées(15) et avec une incidence plus élevée chez les Noirs (52)

Une prédominance masculine est signalée dans la plupart des études. Elle a été constatée également dans notre série, constituant 83% des cas.

Le mycosis fongoïde est une maladie de l'adulte d'âge moyen (55-60 ans). Il existe des cas de mycosis fongoïde touchant l'enfant et l'adolescent.(53)

L'âge moyen de notre série est de 55 ans, rejoignant ainsi les données de la littérature

❖ Clinique :

Le mycosis fongoïde classique suit une progression très lente s'étendant sur des années, évolue en trois phases cliniques caractéristiques, décrites par Alibert et Bazin en 1876 :

➤ Stade d'érythème pré-mycosique (figure 6) :

Les lésions cutanées débutent sous forme de plaques érythémateuses et finement squameuses, non infiltrées, à disposition arciforme, bien limitées, géométriques, Ces lésions sont prurigineuses. Parfois, leur aspect est plus atypique eczématiforme ou pytriasiforme. Au début Elles sont localisées sur les zones non photo exposées : fesses, flancs, haut des cuisses, creux axillaires mais peuvent ensuite atteindre des zones photo exposées voire le visage. L'état général est conservé.

➤ Stade des plaques infiltrées (figure 7) :

Ces lésions peuvent ensuite s'épaissir progressivement pour aboutir à des plaques cuivrées plus ou moins infiltrées, parfois érosives voire même ulcérées. Situées principalement sur le tronc et la racine des membres. Dans certains cas, on peut trouver une atteinte du visage. L'atteinte du cuir chevelu peut être responsable d'une alopecie plus ou moins complète dans les zones lésionnelles, Qui est rare selon les données de la littérature (54). L'état général est toujours conservé.

➤ Stade tumoral (figure 8) :

Des lésions tumorales souvent ulcérées apparaissent soit sur les plaques infiltrées présentes antérieurement, soit de novo. Les muqueuses notamment buccale et génitale peuvent être touchées à ce stade sous forme de lésions nodulaires voire tumorales et ulcérées.

On peut voir des patients ayant les trois types de lésions simultanément à des sites différents du tégument(55).

L'érythrodermie est rare, peut-être de novo ou résulter de la progression des plaques érythémateuses ; difficile à distinguer cliniquement du Syndrome de Sézary en l'absence d'histoire antérieure de MF

Le prurit est souvent le symptôme le plus précoce, il est inconstant et peut apparaître isolément au début de la maladie ou plus tard.(56)

Dans notre série On note la prédominance des plaques Plaques érythémato-squameuses (08 cas) de MF soit 66%. 33% des patients présentaient des nodules et 17% des tumeurs. L'érythrodermie est présente dans 25% des cas L'alopécie été retrouvé que chez un patient.

Cette prédominance des plaques 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%.(57) Dans la série du CHU Mohammed VI de Marrakech et Fès, les lésions cutanées le plus retrouvées étaient l'érythrodermie et les plaques érythémato-squameuses.(12,17)

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%).(39) ceci peut être expliqué par un délai de consultation plus court par rapport à celui de notre population.

Tableau 13: Répartition des lésions cutanées de MF dans notre étude et comparaison aux données de la littérature.

Type de lésions cutanées	Notre Etude	Fès	Casablanca	Marrakech	France
Macules érythémato-squameuses	17%	17%	–	38%	46,5%
Plaques érythémato-squameuses	66%	68%	52%	15%	21,5%
Nodules	33%	24%	27%	8%	1%
Erythrodermie	25%	23%	27%	25%	7%
Kératodermie palmo plantaire	25%	25,5%	14%	6%	–

Ces lésions cutanées étaient accompagnées dans la grande majorité des cas de prurit (75%des cas), aussi bien dans notre série que dans les séries de Casablanca, de Marrakech et de Fès.

En ce qui concerne le siège des lésions cutanées dans notre série, elles intéressaient dans la plupart des cas les zones photo cachées (les membres et le tronc) comme ce qui est rapporté dans la littérature.

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 33% des cas, elles étaient diffuses classées T2 dans 67% des cas. Ceci étant dû au retard de diagnostic. Ces résultats sont pratiquement similaires à ceux des autres séries marocaines, notamment la série de Marrakech avec un pourcentage plus élevé des lésions généralisées (66%) par rapport aux lésions localisées (34%). Alors qu'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 (48). On peut conclure qu'au Maroc, on note une extension plus avancée au moment du diagnostic des LCTP.



Figure 6:MF au stade de plaques non infiltrées (55)



Figure 7:MF au stade de plaques infiltrées(55)



Figure 8:MF au stade tumoral(58)

❖ Histologie

L'examen histologique des lésions cutanées dans le MF permet de confirmer leur nature, et il est indispensable au diagnostic différentiel, entre les différents types de LCTP, mais aussi les érythrodermies inflammatoires bénignes (EID). Ces dernières peuvent être d'étiologies variées : médicamenteuse, infectieuse, dermatologique (psoriasis, eczéma, dermatite atopique, pityriasis rubra pilaire), ou bien idiopathique.

Dans le MF l'infiltrat est caractérisé par sa topographie Il a une situation dermique superficielle et il forme une bande continue sous épidermique à limite inférieure nette (figure 9), avec exocytose dans le corps muqueux. Cette exocytose peut donner différents aspects, selon que les cellules sont isolées les unes des autres ou, au contraire, réparties en « file indienne » le long de la basale, ou groupées en thèque intra épidermique : formant l'aspect classique des « microabcès » de Pautrier (figure 10), dans lesquels les cellules mononucléées, situées dans l'épiderme, sont entourées d'un halo clair (59).ces microabcès sont spécifiques de MF (60), mais ils peuvent être absents dans les lésions précoces en particulier dans les biopsies réalisées sous traitement et ils sont généralement absents dans le stade des tumeurs.(55)

L'infiltrat est aussi caractéristique par sa composition : constitué principalement de cellules monomorphes de taille petite à intermédiaire, contenant de gros noyaux hyperchromatiques, cérébriformes, et un cytoplasme clair (à la coloration hématoxyline-éosine).(61)

Les MF précoces (stade macules-papules) sont difficiles à distinguer des dermatoses bénignes, les cellules atypiques étant peu nombreuses et l'épidermotropisme peu fréquent (62). Le diagnostic peut, alors, nécessiter la répétition des biopsies cutanées.

Cela peut également expliquer le retard de plusieurs mois voire plusieurs années pour le diagnostic de MF.(63,64)

L'histologie des MF au stade plaque bien constituée, est plus évocatrice, avec un infiltrat plus important de lymphocytes alignés « en collier de perles », et des abcès de Pautrier dans un tiers des cas et un épidermotropisme fréquent. Au stade des tumeurs, l'épidermotropisme devient en revanche moins fréquent, et l'infiltrat se fait plus massif et diffus, avec possibilité de transformation péjorative en lymphome à grandes cellules. Cette transformation se caractérise par >25% de grandes cellules CD30+/- parmi l'infiltrat lymphoïde, incluant des cellules blastiques aux nucléoles proéminents et des cellules larges anaplasiques.(65)

Dans notre série l'infiltrat était dermique superficielle dans 60% des cas, constitué de Cellules de petite taille dans 07 cas soit 70% des cas avec L'aspect cérébriforme des noyaux dans 80% des cas. Epidermotropisme était retrouvé dans 80% des cas. Les abcès de Pautrier étaient observés dans 04 cas soit 36% des cas. Dans la série de Marrakech L'épidermotropisme était observé dans 100% des cas et les abcès de Pautrier étaient observés dans 59% des cas.

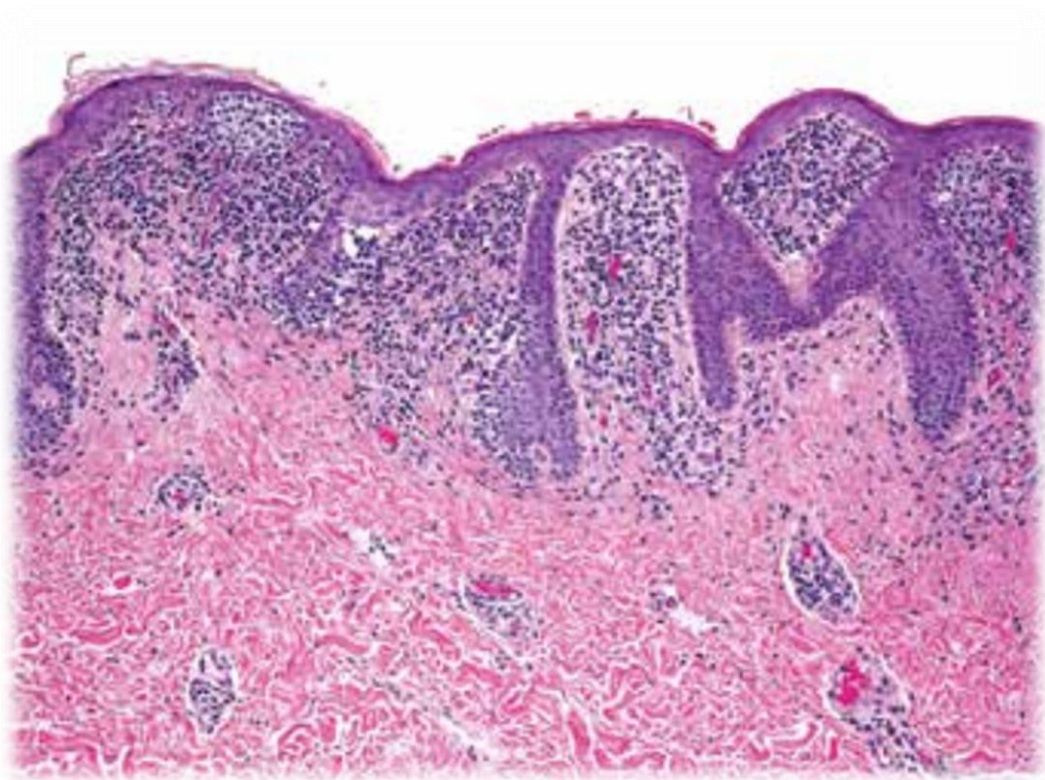


Figure 9:Infiltrat en bande avec des lymphocytes intra-épithéliaux et des "micro-absès de Pautrier".(55)

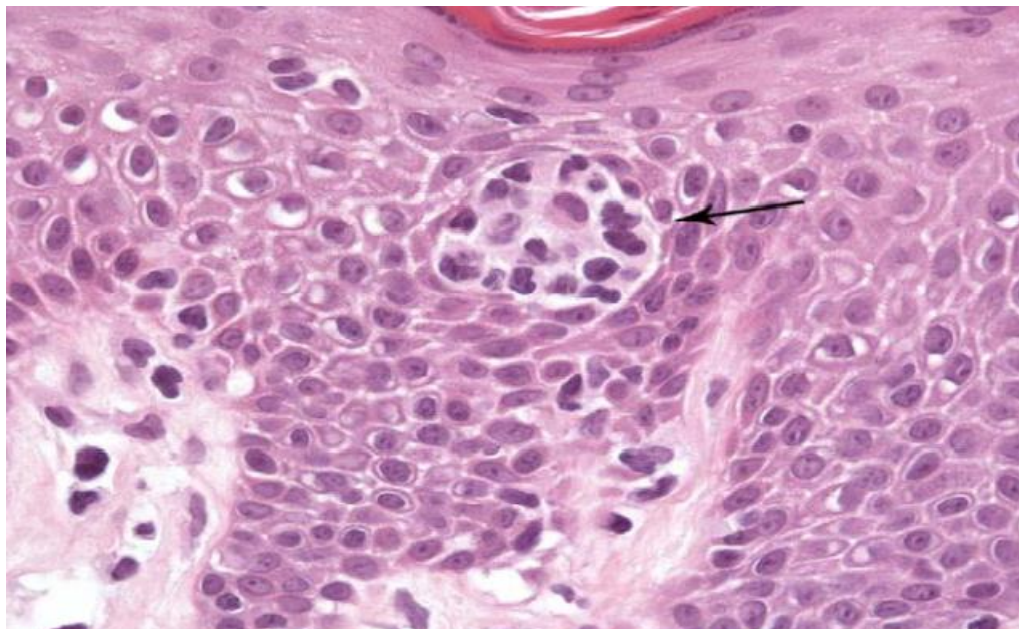


Figure 10:Absès de Pautrier (55)

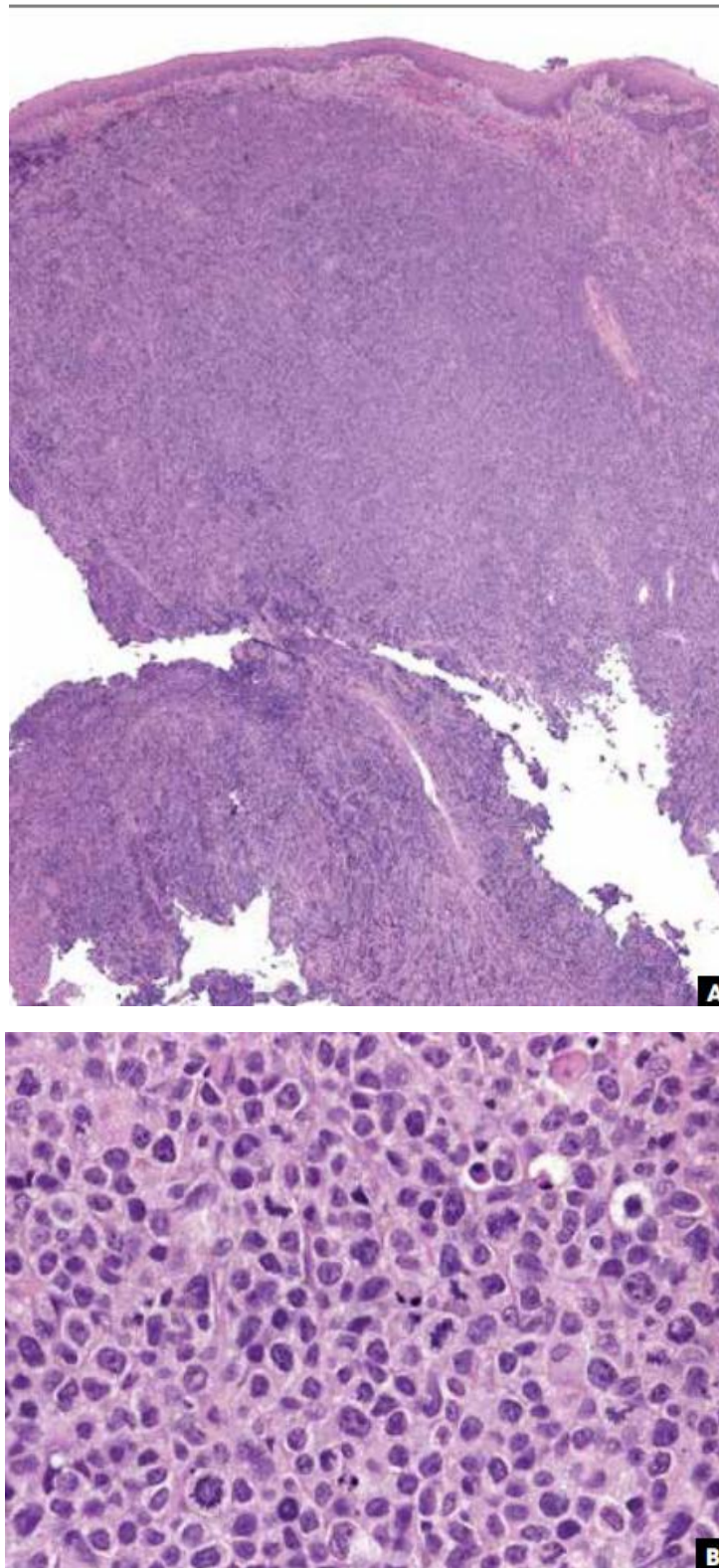


Figure 11: stade des tumeurs (A) : infiltrats lymphoïdes diffus et denses, sans atteinte de l'épiderme.(B) : des grandes cellules pléomorphes prédominant (transformation en lymphome à grandes cellules).(55)

❖ Immunohistochimie :

L'immunophénotypage des cellules tumorales est généralement celui de lymphocytes T matures (CD1-, CD3+, CD45RO+), exprimant, comme la majorité des lymphomes T cutanés, le phénotype T auxiliaire de type « mémoire » : CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CDw29+, CD45RO+, CD45RA-. Dans les lésions tumorales, il peut y avoir une perte des antigènes des cellules T (CD2, CD3, CD5).(55) Les marqueurs cytotoxiques tels que le TIA-1, le granzyme B et la perforine sont négatifs dans les cas classiques de MF, mais il existe une minorité de cas présentant un phénotype Cytotoxique(TCRβ+, TCRγ-, CD3+, CD4-, CD5+, CD8+, TIA-1+ or TCRβ-, TCRγ+, CD3+, CD4-, CD5+, CD8+ / -, TIA-1+).(66)

Un rapport CD4/CD8 élevé et la perte de CD7 par analyse histologique est en faveur de diagnostic de MF/SS, mais ces résultats sont également observés dans les dermatoses inflammatoires.(67,68)

Il n'y a pas de différences cliniques et/ou pronostiques entre les cas avec phénotype T auxiliaire ou phénotype cytotoxique (69,70). Cependant, dans les cas de phénotype cytotoxique, la corrélation avec les caractéristiques cliniques est importante pour exclure d'autres lymphomes cytotoxiques.

❖ Génotype :

Les gènes TCR sont réarrangés de manière clonale dans la majorité des cas de MF, mais le pourcentage de cas positifs dépend de la méthode choisie.(71)

Le séquençage à haut débit du TCR augmente la sensibilité et la spécificité de l'analyse du TCR et permet de mieux caractériser les clones néoplasiques.(72)

c. Traitement :

Le traitement de la MF est planifié principalement en fonction du stade et de l'étendue de la maladie.(73,74)

Pour les phases précoces de la MF, qui peuvent durer plusieurs années ou décennies, des stratégies de traitement non agressives sont préférables.(55)

Les thérapies dirigées vers la peau (photothérapie UV, dermocorticoïdes, Puvathérapie) sont les principales stratégies pour le stade précoce de la MF et les thérapies systémiques (rétinoïdes, chimiothérapie, thérapie ciblée) pour la maladie avancée (plaque étendue et stade tumoral).(73,75)

Il convient de noter que chez certains patients au stade IA (stade du patch limité), une stratégie de surveillance et d'attente peut être justifiée. Au début de la MF (stade patch et plaque limitée), les thérapies dirigées vers la peau comprennent un traitement par photothérapie UV (bande étroite UVB, psoralène UVA [PUVA]), des dermocorticoïdes, et la nouvelle méchloréthamine topique (un agent cytotoxique appliqué localement).

Les approches topiques de dermocorticoïdes et la photothérapie donnent une réponse clinique complète chez jusqu'à 60 % et 80 % à 90 % des patients, respectivement. Ces thérapies doivent être appliquées par intermittence pour prévenir ou réduire les complications à long terme du traitement aux rayons UV (cancers épithéliaux de la peau) et la toxicité des dermocorticoïdes puissants (atrophie et fragilité de la peau). La méchloréthamine topique (moutarde azotée) représente une nouvelle thérapie pour le MF au stade patch et plaque limitée avec des taux de réponse allant jusqu'à 60 % des patients et représente une alternative, mais ce traitement est plus coûteux et il peut entraîner des dermatites irritatives et allergiques .(64)

Chez les patients présentant des rechutes ou une évolution réfractaire au traitement, on peut associer le traitement cutané à un traitement systémique comprenant des rétinoïdes et des analogues de rétinoïdes (acitrétine ; bexarotène) ou du méthotrexate à faible dose. L'interféron- α (IFN), représente une alternative efficace aux rétinoïdes et donne des taux de réponse de plus de 50 % en association avec la PUVA.(64)

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

Récemment, de nouvelles options de traitement sont devenues disponibles, telles que le mogamulizumab, un anticorps humanisé contre le CCR4 (récepteur de chimiokine CC 4) en tant que thérapie ciblée qui conduit à une survie prolongée sans progression. Les inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDACi), comme le vorinostat, la romidepsine et le resminostat, interagissent avec diverses voies impliquées dans la croissance des cellules tumorales. La réponse clinique au traitement par HDACi est observée chez environ un tiers des patients. Le resminostat est testé dans des essais cliniques en tant que traitement d'entretien et semble améliorer la réponse aux autres traitements.

Dans les stades plus avancés (plaques étendues, stade tumoral), les monochimiothérapies par gemcitabine ou doxorubicine liposomale pégylée sont efficaces. Les régimes de chimiothérapie à base de CHOP doivent être limités aux patients présentant une propagation extra cutanée. De plus, ils semblent augmenter le risque de septicémie. Les cellules néoplasiques dans les tumeurs MF peuvent exprimer le CD30, ce qui en fait des candidats pour une thérapie ciblée.

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques est une option de traitement potentiellement curatif et est efficace chez jusqu'à 60 % des patients atteints de MF avancé et du syndrome de Sézary, mais elle est limitée par le taux de rechute élevé et la mortalité élevée associée à cette thérapie (76).

Les toxines bactériennes, notamment celles de *Staphylococcus aureus*, sont capables d'activer STAT3 et de stimuler la prolifération des cellules tumorales, et de supprimer l'activité des cellules CD8+ infiltrant la tumeur contre les cellules tumorales. Le traitement antibiotique a entraîné une amélioration clinique du MF et le syndrome de Sézary.(77)

Dans notre série, la majorité des patients (58%) a reçu un traitement local en première intention. Le reste (41%) a reçu un traitement systémique notamment le MTX chez 25% des cas, et la chimiothérapie chez 16% des malades.

Cette prédominance de l'utilisation des traitements topiques en première ligne rejoint les données des autres séries marocaines, et européennes. (Dans la série de Marrakech, le traitement topique était utilisé en première intention chez 54% des cas, et en Autriche il était de 79%).(12,19)

❖ Pronostic :

Le pronostic dépend principalement du stade tumoral.(74)

- Au stade T1 (le stade le plus fréquent), le mycosis fongoïde est un lymphome d'excellent pronostic qui n'altère pas l'espérance de vie des malades, les taux de survie spécifiques à 5 et 10 ans sont de 100 % et les taux d'évolution vers un stade plus avancé sont de 5 % à 5 ans et de 10 % à 10 ans.

- Au stade T2, les taux de survie à 5 et 10 ans sont d'environ 95 et 85 % et le risque d'évolution vers un stade plus avancé est de 20 % à 5 ans et de 30 à 40 % à 10 ans.
- Aux stades T3 (tumeurs) et T4 (érythrodermie), le pronostic chute, avec des taux de survie à 5 ans voisins de 50 % toutes formes confondues.
- les autres facteurs de mauvais pronostic sont : Age > 60 ans, Taux des LDH élevé, Pourcentage diminué des lymphocytes CD8 dans la tumeur, Taux élevé des récepteurs solubles de l'interleukine 2 , Clonalité T détectée par la PCR au niveau de l'infiltrat cutané Clones T identiques au niveau de la peau et au niveau du sang .(54)

1-2 Variantes de mycosis fongoïde

Il existe 3 variantes de MF reconnus dans la classification WHO-EORTC avec différentes caractéristiques cliniques et histologiques(1,2). À côté de ces variantes, il existe de nombreuses variantes cliniques, comme le mycosis fongoïde bulleux ou le mycosis fongoïde hyper- et hypo pigmenté (affecte principalement les afro-américaines ; il a une évolution indolente, l'immunophénotypage est celui de la cellules TCD81 atypique).(78,79)

a- Mycosis fongoïde folliculotrope (FMF) :

Le mycosis fongoïde (MF) folliculotrope ou pilotrope constitue 10% de tous les cas de MF, Il est caractérisé par un tropisme particulier de l'infiltrat pour les follicules pileux avec ou sans dégénérescence mucineuse (mucinoïse folliculaire).(80)

Dans notre série, il représente 8% des cas de MF

❖ Clinique :

Le MF folliculotrope se présente principalement chez les adultes mais il a également été signalée chez les enfants et les adolescents. Les hommes sont plus souvent touchés que les femmes.(81,82)

Les lésions prédominent souvent sur la tête et le tronc et l'atteinte pilaire réalise des lésions évocatrices : papules folliculaires, kystes, comédons, alopecie (figure12)

Le prurit est important et l'inflammation des lésions est fréquente. Ces lésions caractéristiques sont associées aux lésions classiques du mycosis fongoïde : soit des plaques infiltrées, soit des lésions tumorales.

Dans de rares cas, la MF folliculotrope peut se présenter sous la forme d'une lésion cutanée solitaire (MF folliculotrope solitaire ou uni lésionnelle) ou d'une érythrodermie.(83,84)

Dans notre série, le cas de MF folliculotrope se présente sous forme de plaques érythémato-squameuses infiltrées prurigineuses, avec alopecie il n'y avait pas de papules folliculaires comme ce qui est rapporté dans la littérature.

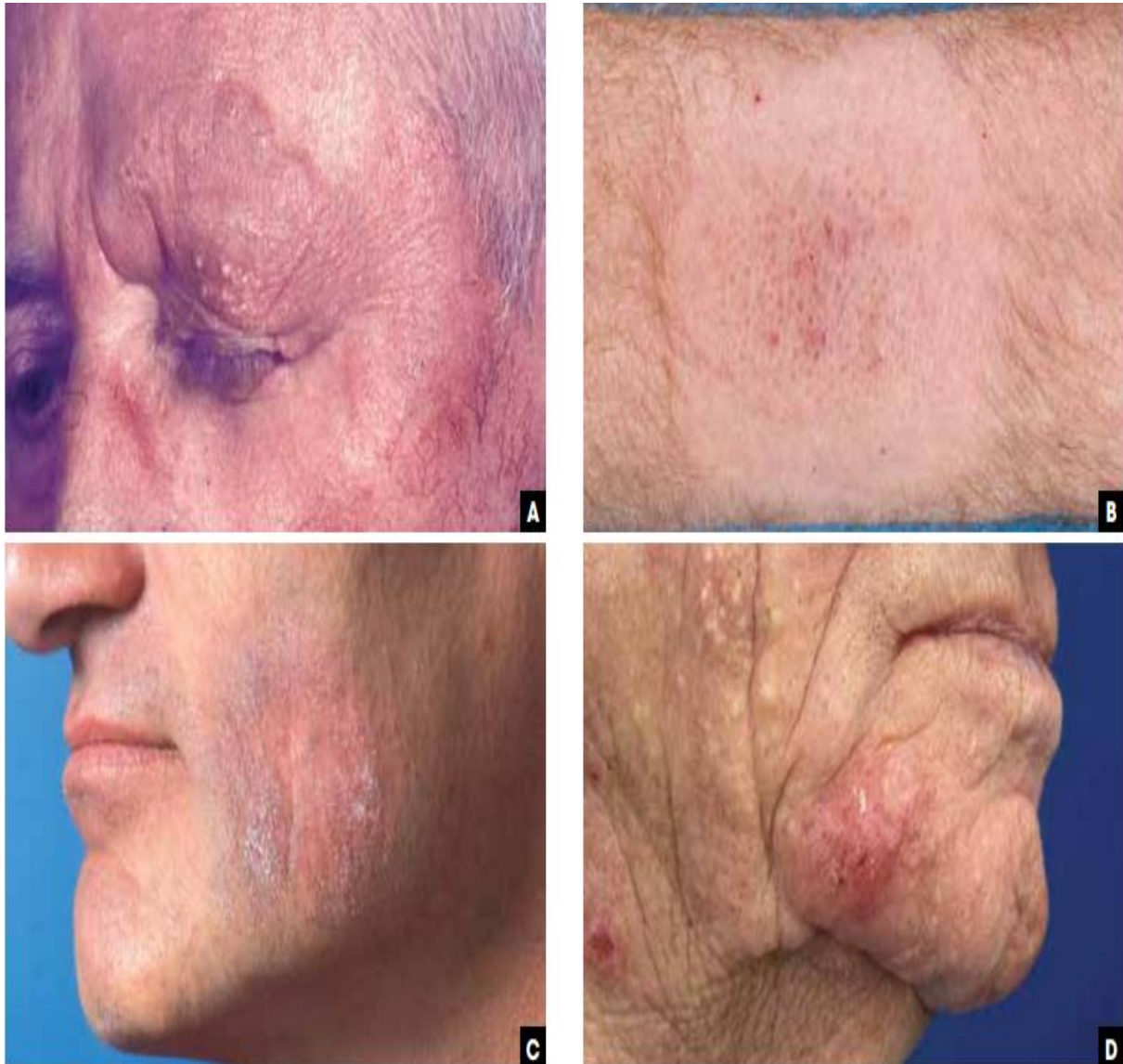


Figure 12:les Manifestations cliniques de la MF folliculotrope. (A) Plaque infiltrée avec alopécie et lésions kystiques au-dessus de l'oeil gauche ; (B) papules folliculaires groupées sur le bras droit ; (C) plaque infiltrée avec papules hyperkératosiques sur la joue gauche ; (D) tumeur érythémateuse et nombreuses lésions kystiques (85)

❖ Histologie et immunohistochimie :

Sur le plan histologique le MF folliculotrope l'infiltrat dermique a une localisation essentiellement périvasculaire et périannexielle avec une infiltration marquée de l'épithélium folliculaire, Les lymphocytes atypiques avec des noyaux cérébriformes et hyperchromatiques infiltrent et entourent les follicules pileux c'est le pilotropisme.

Des dépôts de mucine, colorés en bleu par le bleu alcian, peut être observés dans l'épithélium folliculaire envahi la mucinose folliculaire. Mais des cas sans mucinose folliculaire ont également été décrits.(86)

La mucinose folliculaire peut s'observer dans d'autres circonstances (rosacée, lupus érythémateux, une folliculite banale), Aucun signe histologique ne permet formellement de distinguer théoriquement entre une mucinose folliculaire bénigne d'une mucinose folliculaire associée au MF. Une confrontation anatomo-clinique et une multiplication des biopsies en lieux et temps différents sont souvent utiles pour aboutir à un diagnostic.

L'infiltration de l'épithélium folliculaire peut s'accompagner d'une infiltration des glandes sudoripares eccrines (syringotropisme), une combinaison qui est souvent désignée sous le nom de MF syringotrope.(87)

La mucinose folliculaire était absent dans le cas de MF folliculaires rapportés dans notre série.

La transformation en lymphome à grandes cellules, définie par la présence de plus de 25 % de cellules blastiques, a été signalée dans plus de 20 % des cas de MF folliculotrope et elle est plus fréquente que dans la MF classique. (81)

Les cellules tumorales expriment habituellement le phénotype CD1-, CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-, et dans la plupart des cas Des réarrangements clonaux du gène du TCR sont mis en évidence.(88)

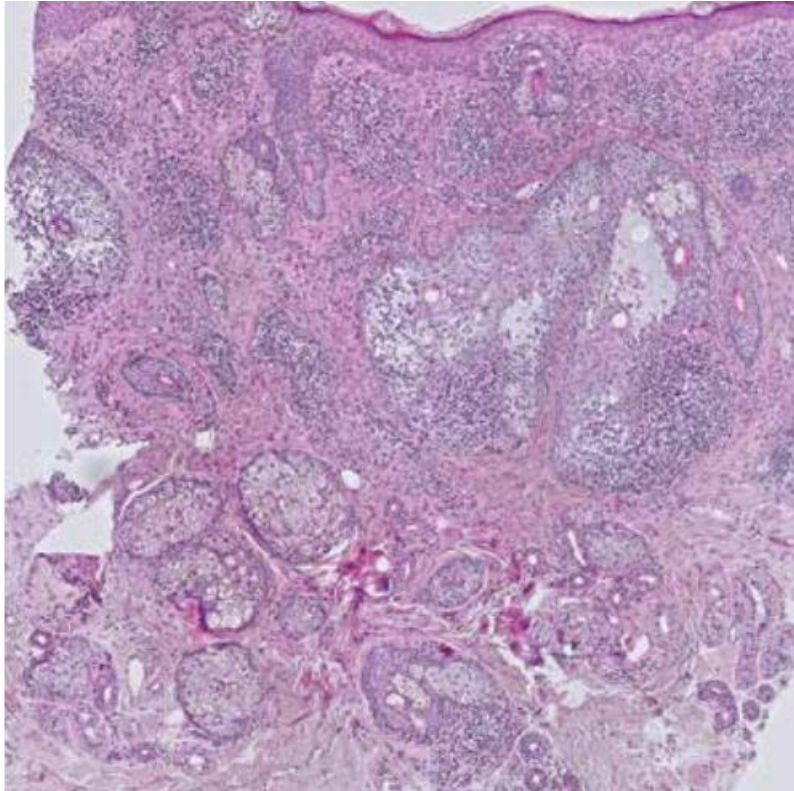


Figure 13:Infiltrats périfolliculaires avec mucinose folliculaire étendue.(85)

❖ **Traitement et pronostic :**

Des études antérieures ont souligné que la MF folliculotrope est généralement moins sensible à plusieurs thérapies dirigées vers la peau et suit une évolution clinique plus agressive par rapport à la MF classique, et donc doit être traitée de manière plus agressive.(89) Cependant, des études clinicopathologiques récentes ont défini un sous-groupe de patients atteints de FMF avec un comportement clinique indolent et un excellent pronostic, similaire à celui de la MF classique à un stade précoce.(90,91)

La reconnaissance des sous-groupes indolents et plus agressifs de MF folliculotrope est importante d'un point de vue thérapeutique. Cela suggère qu'une approche thérapeutique progressive et adaptée au stade peut être suivie.(92)

Les patients atteints de FMF à un stade précoce peuvent bénéficier d'un traitement dirigé vers la peau (STD) non agressif, tel que les dermocorticoïdes, le psoralène plus les ultraviolets A (PUVA), ou la moutarde azotée topique. Chez les patients atteints de stade avancé de la FMF, ces STD sont moins efficaces. Pour ces patients, la PUVA combinée à une radiothérapie locale, la PUVA combinée à l'interféron alfa, et/ou la PUVA combinée à l'interféron alfa, et/ou des rétinoïdes ou l'irradiation totale de la peau par faisceau d'électrons de la peau ont été recommandés.(92)

Pour les rares patients atteints de FMF présentant une plaque ou une tumeur solitaire, la radiothérapie locale est très efficace et constitue le mode de traitement préféré.(83)

les facteurs de mauvais pronostic dans le FMF sont : le stade, l'âge avancé, la transformation en grandes cellules et une infection bactérienne secondaire étendue.(81)

b-la réticulose pagétoïde :

La réticulose pagétoïde est une variante rare de la MF, caractérisée par la présence de plaques localisées avec une prolifération intra-épidermique de cellules T néoplasiques ce terme de réticulose pagétoïde ne doit être utilisé que pour le type localisé (type Woringer-Kolopp) et non pas pour le type disséminé (type Ketrón-Goodman).(1,93)

❖ Clinique

Il s'agit d'une lésion unique (forme de Woringer-kolopp) en plaque érythémato-squameuse, hyperkératosique (figure 14), siégeant souvent sur l'extrémité d'un membre et d'évolution lentement progressive.(93)



Figure 14:Réticulose pagétoïde : une plaque hyperkératosique sur le poignet droit (85).

Histologie et immunohistochimie :

L'épidermotropisme de l'infiltrat est massif, avec une acanthose et une désagrégation des couches basales de l'épiderme. L'infiltrat est entièrement intra épidermique constitué de cellules de moyenne à grande taille (figure 15). Dans l'épiderme, elles sont isolées ou disposées en nids ou en amas, d'où le terme de « pagétoïde »

Les cellules tumorales expriment le phénotype CD3+, CD4+, CD8- ou, dans 50 % des cas, le phénotype CD3+, CD4-, CD8+, voire CD4-, CD8-. L'antigène CD30 peut être exprimé. Dans quelques cas, une perte de l'expression de l'antigène CD7 a été rapportée.

Le réarrangement clonal du gène du TCR est habituellement détecté

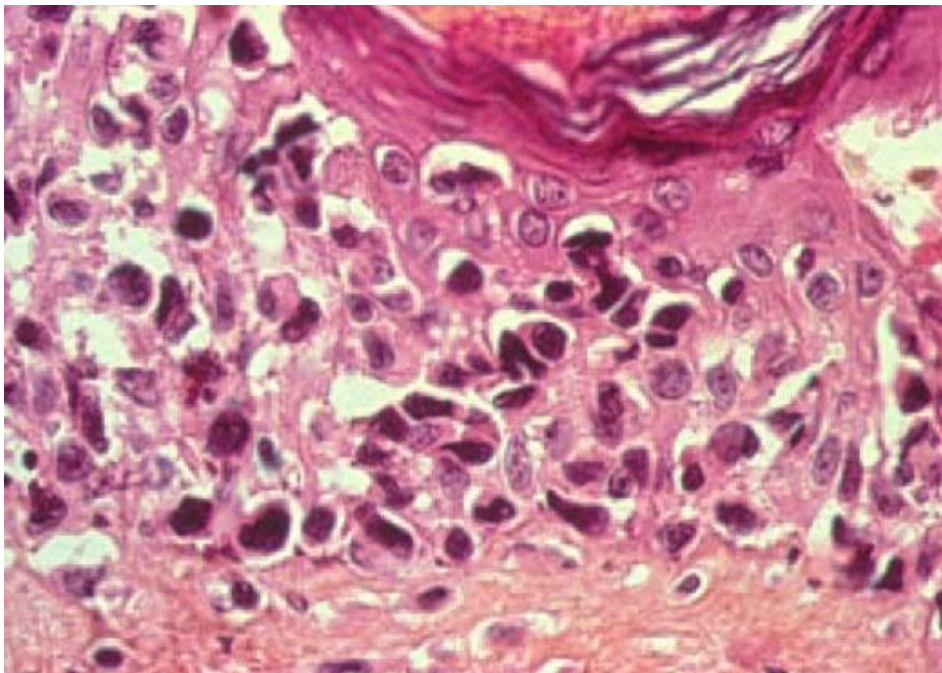


Figure 15:Réticulose pagétoïde : infiltrat entièrement épidermique constitué de cellules de grande taille. (85)

❖ Traitement et pronostic

Le traitement préféré est la radiothérapie ou l'excision chirurgicale.

Le pronostic est excellent. Des récurrences locales après traitement ont toutefois été signalées mais ils sont rares

c-Chalazodermie granulomateuse (granulomatous slack skin)

La chalazodermie granulomateuse est une variante extrêmement rare de la MF. Elle touche principalement l'homme jeune

❖ Clinique :

Elle se caractérise cliniquement par une atteinte des plis axillaires et inguinaux. Les lésions initiales sont des petites plaques rouges violacé, initialement fermes qui, en s'étendant, deviennent atrophiques au centre pour donner des zones de peau flasque caractéristiques qui pendent parfois de manière spectaculaire.(94)(figure 16)

L'association à une maladie de Hodgkin est classique, retrouvée dans près d'un tiers des cas. Des cas de mycosis fongoïde associés ont également été rapportés.(95)

❖ Histologie et immunohistochimie :

Sur le plan histologique, il existe un infiltrat granulomateux massif du derme et de l'hypoderme, qui détruisent le tissu élastique, constitué de petits lymphocytes à noyau modérément convoluté, avec épidermotropisme sous forme d'éléments isolés ou groupés en petits amas, de nombreuses cellules géantes multinucléées et de macrophages (figure 17). L'activité de phagocytose des fibres élastiques et des lymphocytes est intense. La présence de cellules géantes multinucléées contenant plus

de 10 noyaux par cellule est considérée comme un élément caractéristique, mais a également été observée dans des cas de MF granulomateux.(94)

La plupart des cas ont un phénotype CD3+, CD4+, CD8- et présente un réarrangement monoclonal du récepteur T

❖ **Traitement et pronostic :**

Le traitement de la chalazodermie granulomateuse n'est pas satisfaisant. Des patients ont été traités avec PUVA, la radiothérapie, l'excision chirurgicale, l'interféron et d'autres thérapies systémiques, mais des réponses complètes n'ont jamais été rapportées.

Le SGS est caractérisé par une évolution clinique indolente et lentement progressive. Mais en raison du risque accru d'un second lymphome malin, un suivi à long terme est nécessaire.(94,96)



Figure 16:Chalazodermie granulomateuse(85)

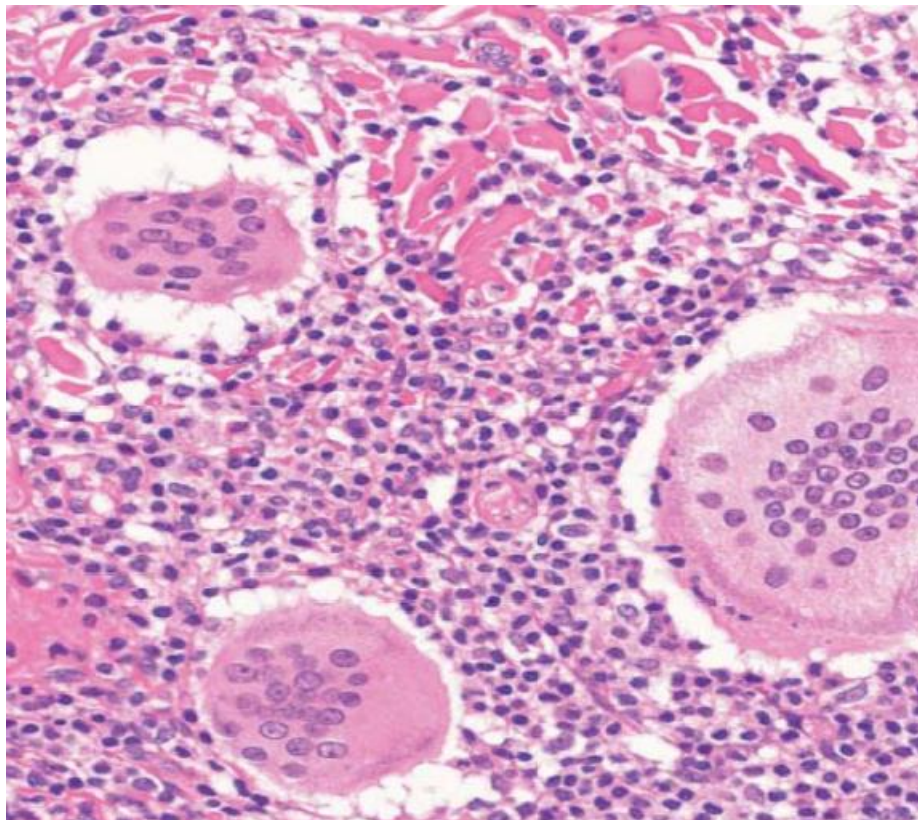


Figure 17:Chalazodermie granulomateuse ; Cellules géantes multinucléées avec des images de lympho-phagocytose. (85)

1-3 Syndrome de Sézary (SS) :

Le syndrome de sézary (SS) est une variante leucémique agressive rare des lymphomes cutanés T(97) , et souvent regroupé avec le MF à un stade avancé, ce qui rend l'étude de son épidémiologie difficile. Aux États-Unis, l'incidence du SS est de 0,1-0,3 pour 1 000 000 de personnes et représente 2,5 % de tous les lymphomes cutanés T. Il affecte notamment adulte, habituellement après 60 ans avec une prédominance masculine.(14,98)

Dans notre série Le syndrome de sézary était retrouvé chez 01 cas soit 6,25% des lymphomes cutanés primitifs.

❖ Clinique :

La plupart des patients atteints de SS sont des adultes âgés (le plus souvent des hommes blancs). Ce qui rejoint notre série ou on a que des hommes avec un âge moyen de 71 ans.

Le syndrome de Sézary est caractérisé par la triade : érythrodermie (définie comme érythème affectant plus de 90 % de la surface du corps) souvent sèche, prurit intense qui est présent pendant des mois à des années avant le diagnostic, et des adénopathies avec la présence de 5% ou plus de cellules de Sézary dans le sang(99,100) .Ces symptômes sont présents dans le cas de notre série.

La kératodermie palmoplantaire, une onychodystrophie , l'alopecie et un ectropion sont d'autres manifestations fréquemment associées(100). Le faciès léonin est rare.

❖ Frottis sanguin :

La cellule de Sézary est recherchée sur les frottis sanguins par l'utilisation de la coloration de May-Grünwald-Giemsa, c'est une cellule dont le noyau encoché possède une chromatine dense, parcourue de sillons en « coup d'ongle » dessinés à la surface nucléaire (figure 19).

Les cellules de Sézary constituent, l'un des éléments du diagnostic de syndrome de Sézary. Lorsque leur nombre est supérieur à 1 000/mm³ ou 15 cellules de Sézary pour 100 lymphocytes circulants.

❖ Histologie et immunohistochimie :

La différenciation entre SS a un stade précoce et les dermatoses inflammatoires érythrodermiques (EID) peut être difficile

Les caractéristiques histologiques cutanées sont similaires à celles du mycosis fongoïde. Il se caractérise par un infiltrat périvasculaire dermique superficiel en bande accolé à l'épiderme qui contient des cellules lymphoïdes atypiques aux noyaux cérébriformes avec des profondes incisures réalisant cet aspect d'épidermotropisme caractéristique. Les cellules peuvent être isolées dans l'épiderme ou groupées en petit amas entourés d'un halo clair constituant ainsi, les classiques micro-abcès de Pautrier. Cependant, les infiltrats périvasculaires superficiels peuvent être clairsemés, l'épidermotropisme peut être minime ou absent, et dans un tiers des biopsies des patients présentant un SS classique, le tableau histologique peut être aspécifique..(101)

Puisque la présentation clinique et histopathologique peut être non spécifique, la démonstration de l'implication du sang périphérique est cruciale pour le diagnostic du SS. Les critères d'atteinte sanguine comprennent, outre la détection d'un clone T circulant, soit

un nombre absolu de cellules de Sézary $>1000/\mu\text{L}$, soit une population élargie de cellules T CD4⁺ se traduisant par un rapport CD4/CD8 ≥ 10 , des cellules CD4⁺/CD7⁻ $\geq 40\%$, ou des cellules CD4⁺/CD26⁻ $\geq 30\%$.(2)

Des études récentes ont découvert de nouveaux biomarqueurs, dont, entre autres, PD-1 (CD279) et KIRDL2 (CD158k), qui peuvent faciliter la différenciation entre SS et EID tant au niveau de la peau que du sang périphérique.(102) Les analyses de l'expression génétique des cellules de Sézary circulantes ont montré un schéma caractéristique avec une surexpression de PLS3, TWIST1, DNMT3, EPH4, CD158k/KIRDL2 et NKp46, et une expression réduite de STAT4.15,16 Il a été démontré que les combinaisons de ces gènes modifiés permettent de différencier de manière fiable le SS et les EID.(103)



Figure 18: Erythrodermie avec desquamation chez un patient atteint de SS(104)

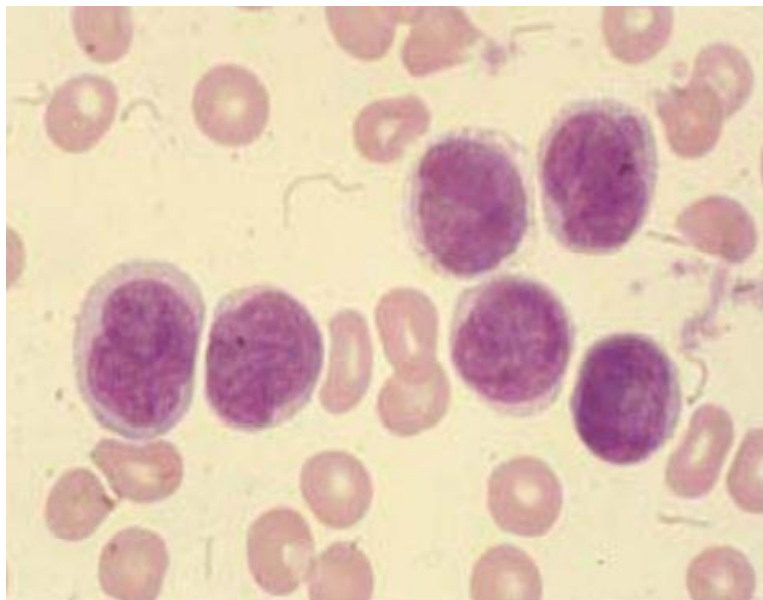


Figure 19: Frottis sanguin coloré au May-Grünwald- Giemsa. Cellule de sézary : cellule à noyau encoché avec une chromatine dense, parcourue de sillons (104)

❖ Traitement :

Les traitements de première intention pour le SS comprennent la photophérèse extracorporelle (ECP) ; l'interféron- α (IFN- α) sous-cutané ; le bexarotène oral ; et le méthotrexate oral, sous-cutané ou intramusculaire à faible dose. De nombreux schémas d'association sont possibles : bexarotène et IFN- α ; bexarotène et ECP ; IFN- α et ECP ; bexarotène, IFN- α et ECP ; IFN- α et MTX à faible dose ; et IFN- α , MTX à faible dose et ECP. Les agents systémiques adjuvants comprennent les antihistaminiques, la doxépine et la gabapentine. Les émoullients et les dermocorticoïdes peuvent être utiles en cas de prurit.(104)

La thérapie systémique peut également être associée à une thérapie dirigée vers la peau : psoralène plus ultraviolet A (PUVA) avec bexarotène, IFN- α et ECP ; MTX à faible dose et moutarde azotée topique ; PUVA et bexarotène ; et la thérapie totale par faisceau d'électrons cutanés (TSEBT) peut être associée à l'ECP, l'IFN- α et le bexarotène. (104,105)

Les traitements de deuxième intention pour le SS comprennent la monochimiothérapie les HDACi (vorinostat par voie orale et romidepsine par voie intraveineuse), la chimiothérapie combinée [fludarabine et cyclophosphamide ; cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone (CHOP)], ou immunothérapie ciblée incluant le brentuximab (anti-CD30), l'alemtuzumab (anti-CD52) et le mogalumizumab (anti-CCR4).(73,105)

Le seul cas de la série (stade IVA1) a été traité a été par la polychimiothérapie type CHOP.

❖ Pronostic :

Parce qu'il est rare et généralement regroupé avec le MF dans la littérature, les facteurs pronostiques du SS ne sont pas bien connus. Un âge avancé et une LDH élevée peuvent prédire un mauvais pronostic.(106) Dans la plus grande étude de patients atteints de SS, la survie médiane après le diagnostic était de 4 ans, avec une survie globale de 42,3 % 5 ans après le diagnostic.(100)

1-4 Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte

Les leucémies/lymphomes à cellules T de l'adulte résultent d'une infection par le virus human T cell lymphotropic virus-1 (HTLV-1). Ce virus est un problème de santé publique car il est endémique dans les Caraïbes, une partie de l'Amérique Centrale et de l'Amérique du Sud et la partie sud-ouest du Japon. Et son infection entraîne diverses maladies chroniques.(107)

❖ Clinique :

La maladie se développe chez une minorité de sujets porteurs après une ou plusieurs décennies. Elle se présente le plus souvent sous la forme de lésions disséminées semblables à celles du mycosis fongoïde en plaques avec adénopathies, atteinte viscérale, hypercalcémie et lésions cutanées secondaires. Les signes cutanés, se présentent sous la forme de lésions disséminées. Il existe néanmoins des formes chroniques ou sub-aiguës.

❖ Histologie et immunohistochimie :

Le plus souvent On trouve un infiltrat épidermotrope, avec même des abcès de Pautrier similaires au mycosis fongoïde. Il est constitué de lymphocytes de taille moyenne à grande, à noyau polylobé.

Comme ces résultats ressemblent à ceux d'autres lymphomes cutanés T, l'analyse immunohistochimique joue un rôle essentiel dans le diagnostic.

L'expression de CD25 par les cellules tumorales est caractéristique. On peut mettre en évidence aussi une intégration clonale du génome du virus HTLV-1.(107)

❖ **Traitement et pronostic :**

La leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte est classée dans les sous-types suivants, chronique, lymphome et aigu selon la classification de Shimoyama. Les sous-types aigus et La forme lymphomateuse sont considérés comme très agressifs, tandis que les sous-types subaiguës (smoldering) et chroniques sont fréquemment associées à des lésions cutanées d'aspect proche du MF, et des taux de survie bien meilleurs.(108)

En termes de traitement, une réunion de consensus internationale a recommandé un traitement de première ligne avec des chimiothérapies combinées avec ou sans greffe ultérieure de cellules souches hématopoïétiques allogéniques pour les patients atteints de lymphome T de l'adulte (ATL) agressif. Chez les patients atteints d'ATL indolent, l'interféron α associé à la zidovudine (IFN/AZT) ou l'attente sous surveillance sont recommandés si les patients sont symptomatiques, et l'attente sous surveillance seule est recommandée si les patients sont asymptomatiques.(109)

1-5 les troubles lymphoprolifératifs cutanés CD30+ :

Les troubles lymphoprolifératifs cutanés CD30+ sont des lymphomes indolents constituent la deuxième forme la plus courante de lymphome cutané représentant environ 25% de tous les lymphomes cutanés. Ils comprennent la papulose lymphomatoïde, le lymphome anaplasique cutané primaire à grandes cellules et les lésions limites.(1,110)

Malgré l'expression de CD30 par les cellules néoplasiques, ces troubles diffèrent dans leur présentation clinique, leurs caractéristiques histologiques ainsi que dans le traitement et le pronostic.(110)

a- Le lymphome anaplasique cutané primitif à grande cellule

❖ Clinique :

Il se manifeste cliniquement par des tumeurs uniques (80%) ou multiples (20%) mesurant 1 à 10 cm de diamètre (figure 20). Les lésions sont de couleur érythémato-violacée, de consistance ferme et évoluent fréquemment vers l'ulcération. Ce lymphome affecte principalement les adultes (60ans) et rarement les enfants. Il affecte fréquemment le sexe masculin avec un sexe ratio homme/femme de l'ordre de 3/1.(111)

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.

La ou les tumeurs peuvent régresser spontanément de façon complète ou partielle dans 10 à 42 % des cas. Les récives après une régression spontanée sont toutefois fréquentes. Mais la dissémination extra cutanée ne survient que chez 10% à 15% des patients.

Un seul cas a été retrouvé dans notre série avec à l'examen clinique des Nodules et des tumeurs multiples.

❖ Histologie et immunohistochimie :

L'épidermotropisme est rare, mais on a souvent une hyperplasie épidermique avec un infiltrat neutrophile. L'infiltrat est nodulaire, dermique s'étendant à l'hypoderme. Il comporte des cellules de grande taille, à gros noyau irrégulier, hyperchromatique, ayant un ou plusieurs nucléoles éosinophiles. Cet aspect a également été noté dans notre cas.

Des amas de petits lymphocytes réactionnels sont généralement présents

Le CD30+ est exprimé par plus de 75%des cellules tumorales (figure 21). Le phénotype est le plus souvent CD4+. Contrairement aux lymphomes anaplasiques à grandes cellules systémiques, les cellules tumorales expriment l'antigène CLA (cutaneous lymphocyte antigen) associé à un tropisme cutané mais elles n'expriment pas l'antigène ALK (anaplastic lymphoma kinase).(64,110)

Ils ne sont pas associés à la translocation t (2 ; 5) (p23; q35) qui est caractéristique des lymphomes CD30+ systémiques.(112)

❖ Traitement et pronostic

L'excision chirurgicale ou la radiothérapie est le traitement de première intention pour les patients avec des lésions solitaires ou localisés. Pour les patients présentant des lésions multifocales, il est recommandé de recourir au méthotrexate à faible dose (MTX ; jusqu'à 25 mg/kg par semaine) ou à la radiothérapie locale en cas de lésions peu nombreuses. Le BV (brentuximab vedotin) est un traitement efficace avec des taux de réponse élevés chez les patients qui ne répondent pas au MTX ou qui développent une propagation extracutanée aux ganglions lymphatiques locorégionaux.

La chimiothérapie multi-agents est indiquée uniquement chez les patients présentant une propagation extracutanée aux organes viscéraux ou au SNC ou une absence de réponse au BV.(113)

Le cas retrouvé dans notre série a été traité par le MTX car le diagnostic était posé à un stade tardif (T3a N0M0).

Bien que les rechutes soient fréquentes, le lymphome anaplasique cutané primitif à grande cellule a un pronostic favorable avec un taux de survie à 5 ans de 90 %.(114)



Figure 20:Le lymphome anaplasique cutané primitif à grande cellule : nodule solitaire ulcéré de la jambe. (111)

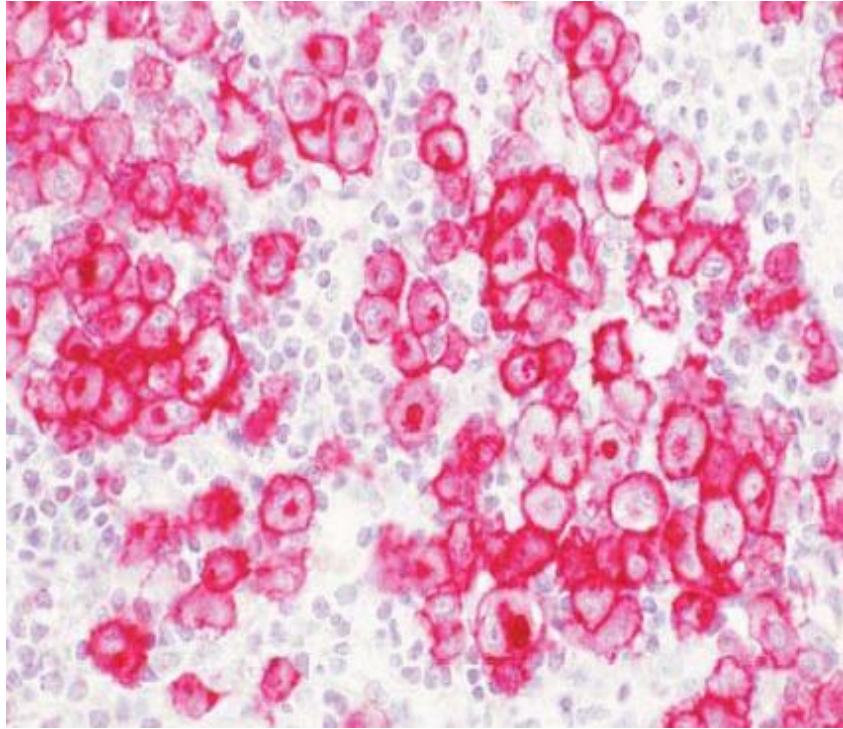


Figure 21:Le CD30 est exprimé par la plupart des cellules tumorale. (111)

b- La papulose lymphomatoïde (PL) :

❖ Clinique :

La PL atteint l'adulte d'âge variant entre 34 et 71 ans avec une légère prédominance masculine, mais les enfants peuvent être également affectés.(115)

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 (figure 22), Dans de rares cas, des lésions pustuleuses ou des ulcères peuvent être observés. Ces lésions régressent spontanément en 3 à 12 semaines (6 semaines en moyenne). Parfois, des cicatrices varioliformes hypo- ou hyperpigmentées sont laissées après la régression des lésions de PL. Le nombre de lésions varie de quelques-unes à des centaines de lésions.(110)

❖ Histologie :

Cinq variantes histologiques (A–E) et un type génotypique distinct de la LP Avec réarrangement de 6p25.3 sont reconnus dans l'actualisation 2018 de la Classification de WHO–EORTC (tableau 12).(1,2)

Il est important de noter que plusieurs types histologiques peuvent être présents de manière synchrone chez le même patient. Les types A et C sont les manifestations histologiques les plus courantes, représentant 80 % de toutes les biopsies de la LP .(116) Certains types de la LP, en particulier les types D et type E, présentent un risque particulier d'être interprétés à tort comme des lymphomes agressifs. Les caractéristiques principales des différents types histologiques de la LP sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 14: Papulose lymphomatoïde – types histologiques et diagnostic différentiel. (110)

Les types de la LP	Histologie	Diagnostic différentiel	Les critères de distinction
Type A	Infiltrat Dispersés Ou en petits groupes disposés de grands Lymphocytes CD30+ atypiques. Mélange d'histiocytes, d'éosinophiles, Neutrophiles.	– Mycosis fongoïde (transformation) – Lymphome hodgkinien – Réaction à une piqûre d'arthropode	– Taches et plaques dans le MF contre lésions papulonodulaires dans la LP – Examen de stadification – Présentation clinique, prurit
Type B	Infiltrat épidermotropique de lymphocytes de petite taille à moyenne avec Expression variable de CD30.	– Mycosis fongoïde (stade patch/plaque)	– Les plaques de la MF et les lésions papulo-nodulaires autorégressives de la LP.
Type C	Infiltrat nodulaire de gros lymphocytes atypiques CD30+. Seulement quelques Cellules réactives.	– Lymphome anaplasique à grandes cellules (Forme primaire cutanée ou systémique) – Mycosis fongoïde (transformation) – Lymphome périphérique à cellules T, NOS (Forme primaire cutanée ou ganglionnaire)	– Présentation clinique avec des nodules solitaires ou groupés dans le pcALCL ; examens de stadification dans le sALCL. – Taches et plaques précédant les tumeurs dans le MF – Absence de CD30 ou expression

		<ul style="list-style-type: none"> - Lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte 	<p>seulement par une minorité des cellules tumorales ; examens de stadification</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intégration du HTLV-1/2 dans le génome des cellules tumorales.
Type D	<p>Epidermotropisme prononcé des Lymphocytes atypiques avec expression De CD8 et CD30.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Réticulose pagétoïde -lymphome cutané agressive cytotoxique CD8+. 	<ul style="list-style-type: none"> - Lésion localisée ou solitaire, érythémateuse et squameuse. - Plaques et nodules multiples à évolution rapide avec érosions et nécroses.
Type E	<p>Infiltrats angioinvasifs de lymphocytes atypiques CD30+. Hémorragie, Nécrose extensive et ulcération.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphome extranodal à cellules NK/T, type nasal - Lymphome gamma/delta cutané - Lymphome anaplasique à grandes cellules (Forme angio-invasive) 	<ul style="list-style-type: none"> - Association avec l'EBV - IHC : Expression du TCR gamma/delta, absence de l'expression du TCR alpha/beta. - Présentation clinique avec des nodules solitaires ou groupés Dans le pcALCL ; examens de stadification dans le sALCL.

❖ Traitement et Pronostic :

La LP a un excellent pronostic avec un taux de survie à 5 et 10 ans de presque 100%. Néanmoins, les patients atteints de lymphome lymphoïde sont à risque de développer un second lymphome, en particulier une MF et un lymphome de Hodgkin.

Compte tenu de l'excellent pronostic, une stratégie de surveillance et d'attente pour la PL peut être justifiée. La photothérapie (UVB à bande étroite ou PUVA) et le méthotrexate à faible dose (5–20 mg par semaine) sont les thérapies les plus courantes, mais les rechutes après l'arrêt du traitement sont fréquentes.(113) Ainsi, les effets de ces thérapies doivent être mis en balance avec les effets indésirables à long terme. Pour les patients présentant des lésions disséminées et ne répondant pas aux thérapies par MTX ou rayons UV, le BV (brentuximab vedotin) représente une nouvelle stratégie thérapeutique et a été utilisé avec une dose plus faible que pour les autres lymphomes à cellules T CD30+. Pour les lésions plus importantes (c'est-à-dire de 2–3 cm de diamètre) qui ne régressent pas dans les 3 mois, une excision chirurgicale ou une radiothérapie locale peuvent être appliquées.(64)

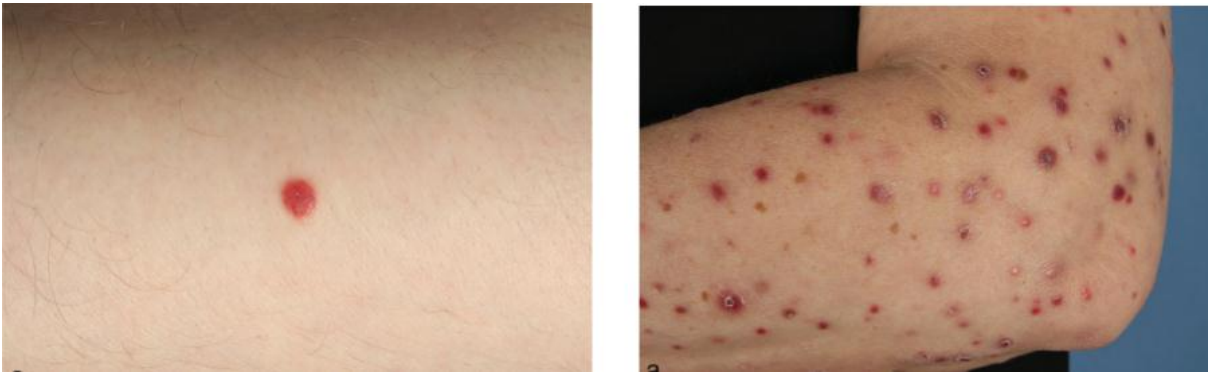


Figure 22 : Papulose lymphomatoïde.(117)

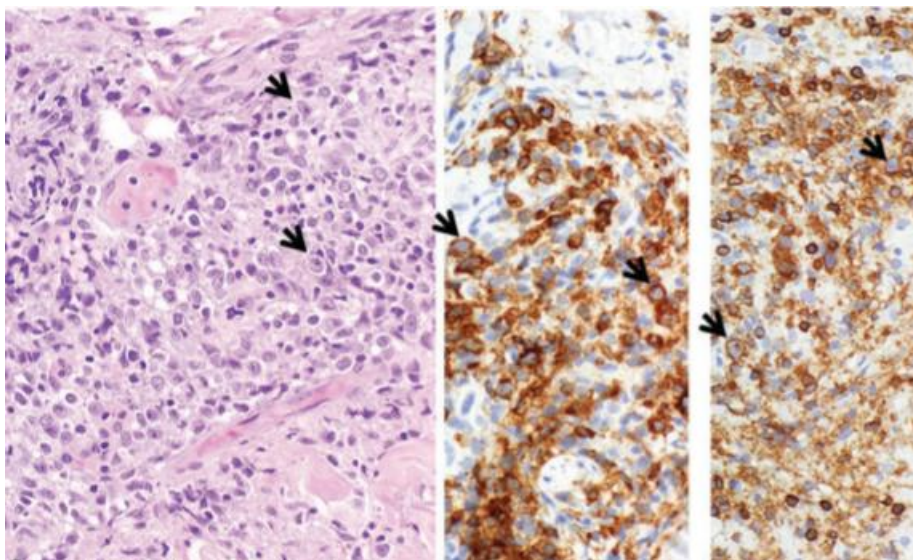


Figure 23: Papulose lymphomatoïde: Infiltrat mixte composé de lymphocytes, d'histiocytes, de quelques éosinophiles et de blastes (les blastes sont marqués par des flèches). Les blastes expriment CD30. (117)

1-6 Lymphomes T sous cutanés à type de panniculite (LTSCP) :

Le lymphome T sous-cutané de type panniculite (LTSCP) est un lymphome cutané primitif rare composé de lymphocytes T alpha-bêta cytotoxiques qui mime la panniculite. La distinction avec le lymphome cutané primaire à cellules T gamma delta plus agressif a été faite dans la révision de 2008 de la classification de l'Organisation mondiale de la santé (WHO) des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes.

❖ Clinique :

Il affecte le sujet jeune (âge moyen 36 ans) avec une légère prédominance féminine

Sur le plan clinique, les patients présentent des nodules ou plaques infiltrés profondes uniques mais le plus souvent multiples avec un diamètre variant entre 1 à 20 cm (figure 24). Ces lésions ne sont souvent pas ulcérées, elles touchent préférentiellement les extrémités notamment inférieures, le tronc et plus rarement le visage. Après régression, elles peuvent laisser des zones de lipoatrophie. Des signes systémiques comme la fièvre, l'asthénie et l'amaigrissement sont fréquents tandis que les adénopathies et l'hépatosplénomégalie sont généralement absents.

Les maladies auto-immunes sont présentes dans environ 20 % des cas, et la panniculite lupique érythémateuse (PLE) fait généralement partie du diagnostic différentiel en raison de ses caractéristiques cliniques et histologiques similaires.(118)

❖ Histologie et immunohistochimie :

Elle montre un infiltrat hypodermique simulant une panniculite (figure 25). Le derme et l'épiderme ne sont pas généralement atteints. Il est constitué de lymphocytes atypiques de taille variable, souvent associés à de nombreux histiocytes d'aspect vacuolaire. Les cellules tumorales entourent les lobules graisseux. Des aspects de nécrose et de

cytophagocytose sont parfois associés. La distinction avec les panniculites inflammatoires surtout le lupus est difficile , et c'est la corrélation clinique et histologique qui permet le diagnostic.(118)

Les cellules tumorales ont un phénotype CD3+, CD4-, CD8+, elles expriment les marqueurs de cytotoxicité (perforine, granzyme B, TIA-1) et le récepteur alpha/bêta du récepteur T pour l'antigène

Un réarrangement clonal des gènes du récepteur T est le plus souvent mis en évidence dans les lésions.

❖ **Traitement :**

La chimiothérapie avec un ou plusieurs agents était la norme de soins lorsque le LTSCP et le lymphome T gamma delta cutané primitif étaient considérés comme la même maladie. La différence de pronostic a conduit à distinguer ces deux entités dans la révision 2008 de la classification de OMS. Aucune approche de traitement standard n'existe actuellement pour le LTSCP. Des études ont montré que la plupart des cas sont traités avec succès avec des corticostéroïdes systémiques ou des agents immunosuppresseurs tels que l'étoposide, la cyclosporine A, le méthotrexate, le chlorambucil et le bexarotène (119).

Une chimiothérapie conventionnelle à base de doxorubicine peut être employée lorsque la maladie est évolutive. La radiothérapie peut entraîner des rémissions à long terme et peut jouer un rôle palliatif chez les patients atteints d'une maladie localisée. Les greffes de cellules souches peuvent être réalisées dans des cas réfractaires ou disséminés.

❖ Pronostic :

La plupart des cas ont un excellent pronostic et suivent une évolution clinique indolente avec un taux de survie globale à 5 ans de 85 à 91 %. L'association à un syndrome d'hémophagocytose (survient dans 15 à 20 % des cas) est de mauvais pronostic. Plus récemment, l'atteinte des membres supérieurs est associée à un plus mauvais pronostic.(120)



Figure 24:Lymphomes T sous cutanés à type de panniculite : plaques érythémateuses et nodules sous-cutanés ulcérés. (118)

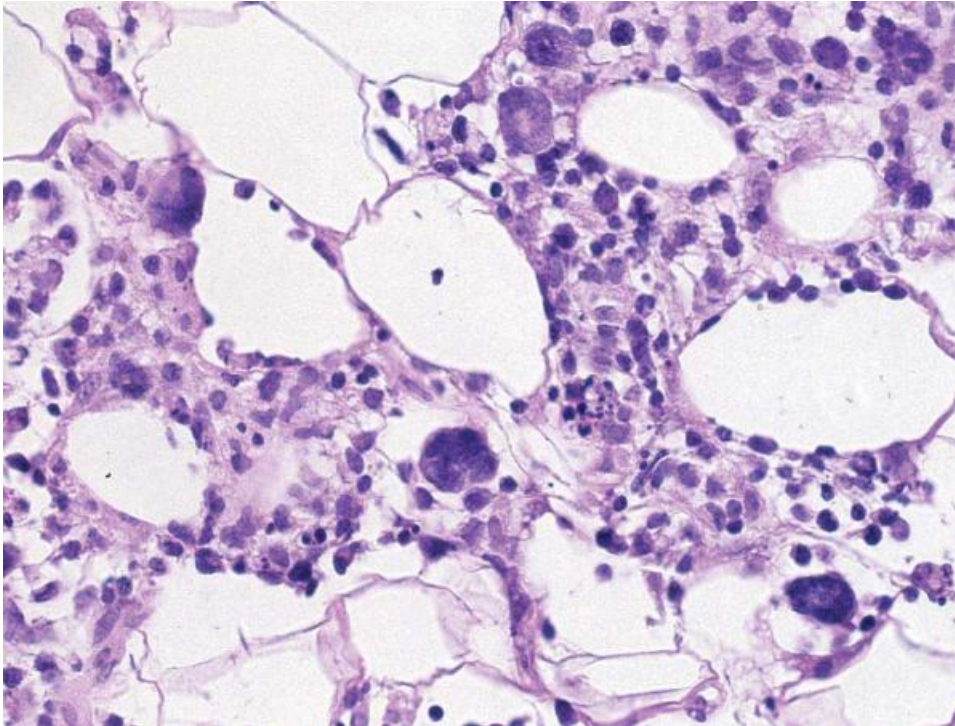


Figure 25:Infiltration diffuse du tissu sous-cutané simulant une panniculite lobulaire, avec présence de cellules atypiques de grande taille. (118)

1-7 Lymphome T/NK extranodal, de type nasal

Le lymphome extranodal à cellules NK/T, type nasal est une tumeur maligne agressive associée à l'infection par le virus d'Epstein-Barr, avec une prédilection géographique et raciale pour certains pays d'Asie et d'Amérique latine. Les lymphomes se manifestent par un processus nécrotique affectant les structures nasales ou aérodigestives supérieures et, rarement, des sites extranasaux tels que la peau et le tractus gastro-intestinal. Environ 10 % des cas d'ENKTL se manifestent par une maladie cutanée primaire.(121)

❖ Clinique :

Il survient chez le sujet adulte de sexe masculin généralement à la cinquième décennie. Il se manifeste par des plaques et/ou tumeurs généralement ulcérées, affectant les extrémités ou le tronc, mais aussi la ligne médio faciale dans la forme nasale destructive. On note souvent la présence de signes généraux comme l'asthénie, la fièvre et l'amaigrissement. Un syndrome d'activation macrophagique peut être présent.(1)

❖ Histologie et immunohistochimie :

Un infiltrat dense, constitué de lymphocytes de taille variable, associés à des histiocytes, des plasmocytes et des éosinophiles. Il est dermique et peut parfois s'étendre à l'hypoderme. Le point le plus marquant est le caractère de l'infiltrat angiocentrique et angiodestructeur marqué (figure 27), accompagné parfois d'une nécrose tissulaire extensive. Un épidermotropisme focal peut être observé dans 30 % des cas. L'index mitotique est élevé et les corps apoptotiques sont nombreux.

Les cellules tumorales expriment typiquement CD2, CD56 et les protéines cytotoxiques (TIA- 1, granzymeB, perforine). L'EBV est presque toujours mis en évidence par hybridation in situ dans la majorité des cellules néoplasiques.

Dans de rares cas CD56 négatifs, la détection de l'EBV et l'expression des protéines cytotoxiques sont nécessaires pour le diagnostic.

❖ Traitement et pronostic :

En raison de sa rareté et du manque d'essais contrôlés randomisés, un traitement standard pour ce lymphome est encore inconnu. Les cas d'atteinte cutanée de la peau doivent être traités de la même manière que ceux qui présentent avec une atteinte

extracutanée. La radiothérapie (RT), la chimiothérapie systémique, ou la thérapie combinée sont considérées comme le traitement de première intention, mais les résultats sont décevants et les rechutes fréquentes. La greffe des cellules souches hématopoïétiques doit être envisagée dans certains cas ; cependant, le rôle et le moment de la greffe autologue et allogénique ne sont toujours pas clairs.(122)

Ce lymphome est très agressif la plupart des patients mourant en quelques mois après le diagnostic. L'atteinte extracutanée prédit un résultat encore plus médiocre (survie médiane de 4 mois contre 27 mois pour les patients ne présentant que des lésions cutanées).(123)

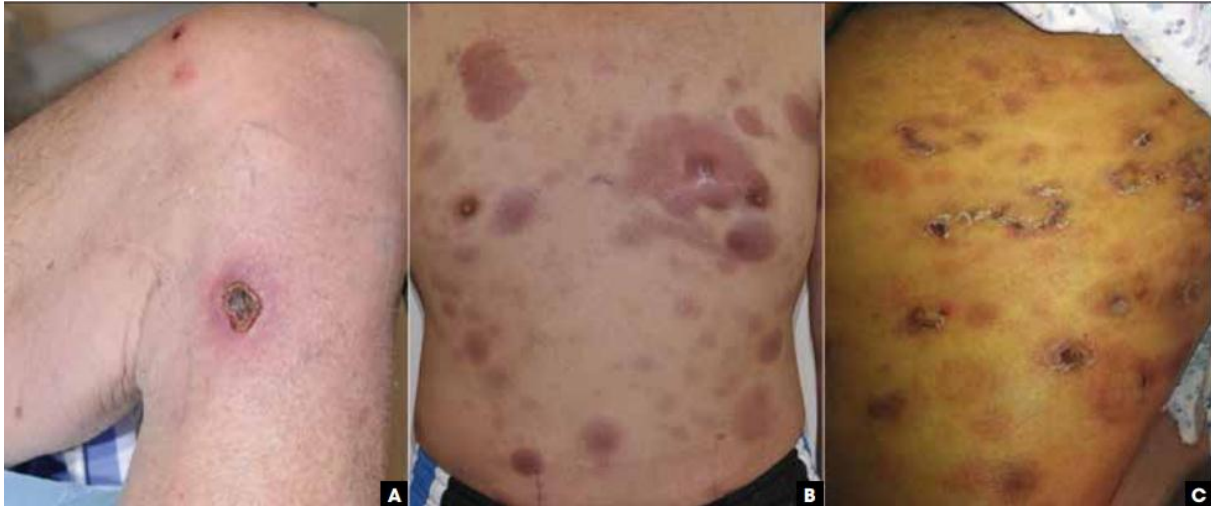


Figure 26: Lymphome extranodal à cellules NK/T, type nasal. (A) Plaques ulcérées sur les extrémités inférieures. (B) Nombreuses plaques érythémato-violacées sur le thorax. (C) Plaques annulaires et rondes de 1-2 cm avec des croûtes hémorragiques impliquant la cuisse. (121)

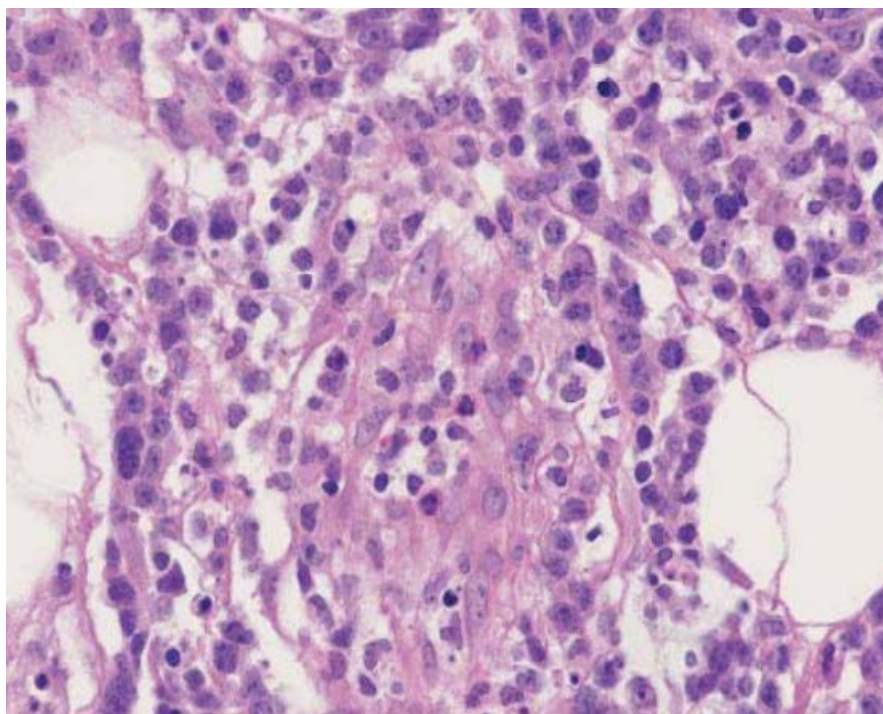


Figure 27: Angiocentricité et angiodestruction. (1)

1-8 Infection chronique active par le virus d'Epstein-Barr

L'infection chronique active par le virus Epstein-Barr (CAEBV) est une maladie dans laquelle les cellules T ou NK infectées par le virus Epstein-Barr (EBV) sont activées et prolifèrent de manière clonale.

Il existe deux types de maladies du CAEBV cutané : le syndrome lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme (le HV-LPD) et l'allergie sévère aux piqûres de moustiques (sMBA)

❖ Clinique :

Le HV-LPD est une maladie principalement infantile, principalement associée à des vésicules qui se développent dans les zones cutanées photo exposées, laissant des cicatrices après la guérison. Le trouble varie sa forme d'un type qui reste local à la peau à un type qui évolue vers la fièvre, la lymphadénopathie ou l'hépatosplénomégalie.

Le sMBA est un trouble associé à des piqûres de moustiques suivies de fièvre accompagnée de rougeurs, de vésicules, d'ulcères et de nécrose, laissant des cicatrices dans les zones de piqûres.

Les deux sont des manifestations cutanées d'une infection chronique active à EBV avec un risque de progression vers un lymphome systémique à EBV + T ou à cellules tueuses naturelles (NK).(124)

❖ Histologie et immunohistochimie :

Le syndrome lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme (le HV-LPD) se manifeste par une dégénérescence réticulée de l'épiderme avec infiltration péri-vasculaire dense de lymphocytes de phénotype T CD8 +

Alors que les réactions d'hypersensibilité aux piqûres de moustiques ont plus souvent un phénotype de cellules NK accompagnées d'infiltrats inflammatoires dans le derme et sous-cutané.

❖ Traitement et pronostic :

L'utilisation combinée de stéroïdes, d'étoposide et de cyclosporine ou de chimiothérapies cytotoxiques, conformément au traitement du lymphome, a été choisie, mais il n'existe pas de chimiothérapie efficace pour éradiquer les cellules néoplasiques infectées par l'EBV.(124) En général, les patients présentant une maladie limitée à la peau ont un pronostic favorable, tandis que HV-LPD et le sMBA comportent un risque d'évolution vers un CAEBV systémique.(47)

1-9 Lymphome cutané T gamma/delta :

Lymphome cutané T gamma/delta est une entité distincte composée d'une prolifération clonale de cellules T matures exprimant le TCR γ/δ et des molécules cytotoxiques, avec un spectre relativement hétérogène de caractéristiques cliniques et histologiques. Ce lymphome est rare, représentant <1% de tous les lymphomes cutanés.(1)

❖ Clinique

La présentation clinique est variable. Les patients présentent généralement des plaques, des tumeurs ou des nodules indurés, larges et profonds, qui peuvent ressembler à une panniculite. Et présentent souvent des caractéristiques érosives, ulcérées ou nécrotiques superficielles superposées, 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.

Un syndrome d'hémophagocytose comprenant de la fièvre, hépatosplénomégalie et cytopénie peuvent accompagner cette maladie, surtout chez les patients présentant des lésions sous-cutanées.(125)

❖ Histologie et immunohistochimie :

Trois types histologiques cutanés peuvent être présents : épidermotrope, dermique, et sous cutané (figure 28). Chacun d'eux pouvant être présent chez le même patient et il n'est pas rare qu'ils soient dans une même lésion.

Un infiltrat constitué de lymphocytes de taille moyenne à grande à noyau hyperchromatique, entourant les lobules graisseux, est associé à des images de nécrose comme dans le lymphome sous-cutané / β , mais il n'est pas limité à l'hypoderme.

La nécrose et l'infiltration angiocentrique sont fréquemment retrouvées. Au niveau de l'épiderme, il peut réaliser un simple épidermotropisme modéré ou parfois un véritable aspect pagétoïde. Au niveau de l'hypoderme il peut prendre l'aspect d'une panniculite.

Les cellules tumorales ont un phénotype : CD3+, CD4- , CD5- , CD7+/- , CD56+/- , CD8- , TiA1+, granzyme B+, TCR beta-, TCR delta +. L'EBV n'est généralement pas présent dans les cellules néoplasiques.

Les études moléculaires montrent généralement un réarrangement monoclonal des gènes TCR

❖ **Traitement et pronostic :**

En contraste avec, le lymphome T gamma delta est plus fréquemment associé au syndrome d'activation macrophagique que le lymphome T sous cutané type panniculite alpha-beta. Dans une 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.(126)

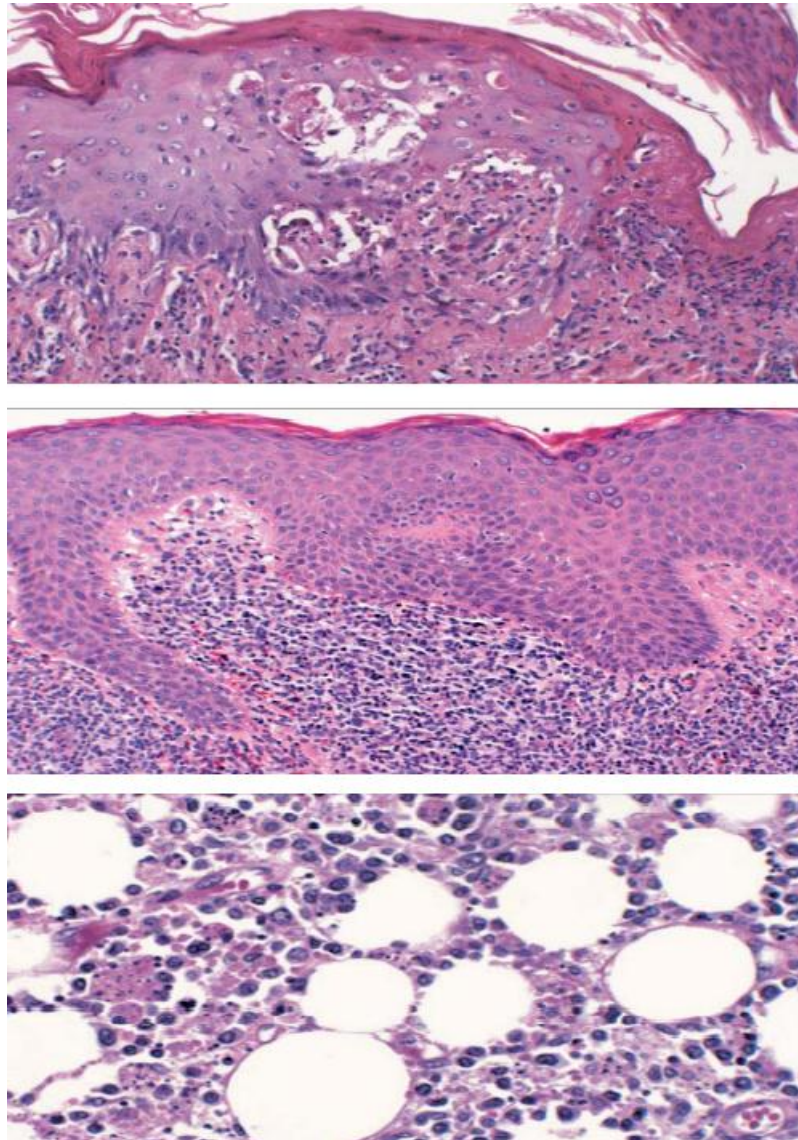


Figure 28:Lymphome cutané T gamma/delta : L'infiltrat peut être épidermotrope et ou dermique et ou sous cutané .(122)

1-10. Les lymphomes T cutanés périphériques : Entités provisoires :**a-Lymphome T cutané épidermotrope agressif CD8+ :****❖ Clinique :**

C'est un lymphome rare (représente moins de 1% de l'ensemble des LCP), mais très agressif 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 progression est rapide avec possibilité d'extension extra-cutanée et métastases (au niveau de poumon, testicule, système nerveux central) mais les ganglions lymphatiques sont souvent épargnés.

❖ Histologie et immunohistochimie :

L'aspect histologique et cytologique est variable allant d'un aspect lichénoïde avec épidermotropisme pagétoïde très marqué avec œdème sous épidermique, vers un infiltrat nodulaire profond. Les cellules sont de taille petite à moyenne ou moyenne à grande de type pléomorphe (noyaux de taille irrégulière) ou blastique.(1,127)

Il existe une nécrose importante de l'épiderme et des annexes. L'angiocentricité et l'angioinvasion peuvent être présentes.

Les cellules tumorales expriment CD3+, CD8+, CD7+ CD45RA+, Bf1+, avec expression des marqueurs de cytotoxicité (granzyme B, perforine et TIA-1). L'EBV doit être négatif pour un diagnostic définitif. L'indice de prolifération Ki-67 est élevé.

Les cellules néoplasiques présentent des réarrangements clonaux du gène TCR.

❖ Traitement et pronostic :

En raison du pronostic sombre, le traitement comprend une polychimiothérapie et une greffe de moelle osseuse.(128)



Figure 29: Lymphome cutané T CD8+ épidermotrope agressif : (A-D): plaques et lésions papulonodulaires hémorragiques ; (B) lésions nécrotiques et hémorragiques ; (C) infiltrat périvasculaire et périannexiel, lichénoïde, fortement épidermotrope. (127)

b-Trouble lymphoproliferatif CD4+ à cellules petites et moyennes :

Ce lymphome est toujours répertorié comme une entité provisoire considérée comme une prolifération néoplasique indolente de cellules T auxiliaires folliculaires.

❖ Clinique :

C'est un lymphome rare, représente moins de 3% des LCP. Il est généralement décrit chez des sujets dont l'âge est compris entre 50 à 60 ans sans prédominance de sexe.

Sur le plan clinique, 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 (figure 30) .(129)

❖ Histologie et immunohistochimie :

Sur le plan histologique on trouve un infiltrat dense diffus ou nodulaire du derme avec tendance à un infiltrer l'hypoderme, cet infiltrat est constitué de cellules pléomorphes de taille petite a moyenne (figure 30) qui sont mêlés parfois à quelques cellules de grande taille représentant moins de 30 %. Les lymphocytes B et les histiocytes sont souvent associés. Un épidermotropisme peut être focalement présent.

Le phénotype de ce type de lymphome est CD3+, CD4+, CD8-, CD30 -, PD-1 (CD279) +, BCL6 +, et CXCL13+. Les protéines cytotoxiques (granzyme B et TIA-1) sont absentes. Un réarrangement clonal, du gène du récepteur T, est présent.(129)

❖ Traitement et pronostic :

Les patients ont un excellent pronostic et, dans les cas typiques, la stadification n'est pas recommandée. Si les lésions cutanées ne disparaissent pas spontanément après la

biopsie, elles doivent être traitées principalement par des corticoïdes intra lésionnels, une exérèse chirurgicale ou, dans de rares cas, par radiothérapie.(2)

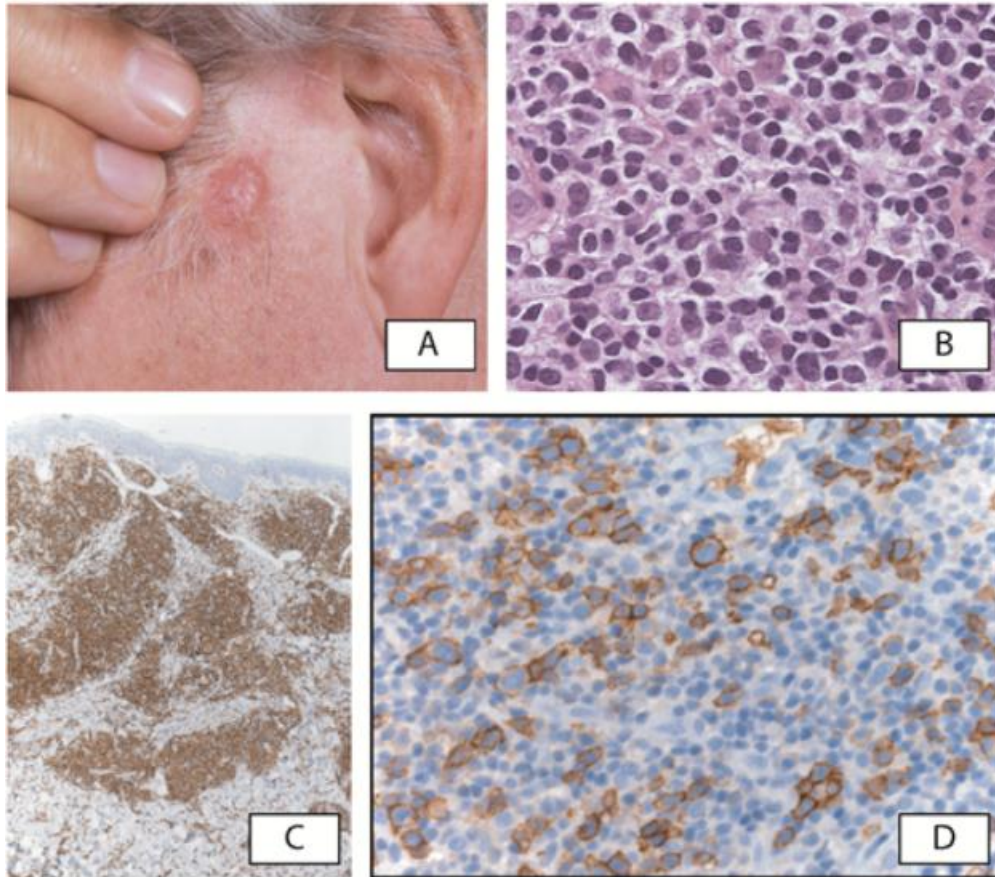


Figure 30: Trouble lymphoprolifératif CD4+ à cellules petites et moyennes :
(A) une tumeur sur la joue gauche. (B) l'infiltrat dermique atypique montrant
une prédominance de petites/moyennes cellules lymphoïdes et de grandes
cellules lymphoïdes dispersées, qui expriment le CD4(C). (D) Expression de
CD279/PD1. (2)

c-Lymphome indolent CD8 acral :

Le lymphome T acral CD8+ (CD8+ ATCL) est une nouvelle entité provisoire introduite pour la première fois dans la classification OMS révisée 2017 et dans l'actualisation 2018 de la classification WHO-EORTC. Caractérisée par un infiltrat diffus de lymphocytes T CD8 + cytotoxiques de taille moyenne, évoquant un lymphome malin agressif, mais avec un comportement clinique indolent.

❖ Clinique :

Les patients présentent généralement une papule ou un nodule solitaire à progression lente, préférentiellement situé sur l'oreille ou moins fréquemment sur d'autres sites acraux, y compris le nez et le pied. (130) Ces lésions ne sont ni douloureuses ni prurigineuses. Elles peuvent être bilatérales, soit au diagnostic soit lors de récives.

❖ Histologie et immunohistochimie :

L'histologie montre des infiltrats dermiques denses non épidermotropes de lymphocytes atypiques de taille petite à moyenne.

Les cellules atypiques présentent un phénotype de cellules T CD3 +, CD4 -, CD8 + et CD30 - avec une perte variable d'antigènes pan-T (CD2, CD5, CD7). Ils sont positifs pour TIA-1, mais contrairement aux autres types de CD8 + CTCL, sont négatifs pour d'autres protéines cytotoxiques (granzyme B, perforine).(130) Dans presque tous les cas, le taux de prolifération est très faible (<10%). L'EBV est négatif.

❖ Traitement et pronostic :

L'évolution est indolente avec un excellent pronostic. La stadification n'est pas nécessaire dans les cas présentant une présentation clinique et une histologie

typique. Les lésions cutanées peuvent facilement être traitées par exérèse chirurgicale ou radiothérapie. Des rechutes cutanées peuvent survenir, mais la dissémination vers des sites extracutanés est exceptionnelle.(2,64).

2-Les lymphomes cutanés B primitifs :

Les lymphomes cutanés primitifs à cellules représentent environ 20 à 25 % de tous les lymphomes cutanés primitifs. L'incidence de ces entités rares est estimée à <1 pour 100 000 personnes/an et augmente avec l'âge.(1,2)

La classification de l' Organisation mondiale de la santé–Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (WHO–EORTC) a récemment été mise à jour pour définir au mieux ce groupe hétérogène de lymphomes cutanés primitifs .Dans cette actualisation ,les trois entités les plus fréquentes sont le lymphome cutané primitif de la zone marginale (LBCZM), le lymphome cutané primitif du centre folliculaire (LBCCF) et le lymphome cutané primitif diffus à grandes cellules B, type jambe (PCDLBCL, LT). LBCZM et LBCCF ont un comportement indolent tandis que PCDLBCL, LT est un sous–ensemble agressif.

Le lymphome intravasculaire à grandes cellules B est une entité extrêmement rare, le plus souvent associée à une atteinte extracutanée (système nerveux central, poumon) qui peut également se présenter sous forme d'une maladie limitée de la peau. Inclus en tant que nouvelle entité dans la révision 2016 de la classification OMS et dans l'actualisation la classification 2018

L'ulcère cutané–muqueux EBV–positif (EBV–MCU) a été inclus en tant que nouvelle entité provisoire dans la classification révisée de l'OMS 2017.et dans la classification actualisée 2018.(2)

Dans notre étude, les lymphomes B centrofolliculaires représentent 100 % des lymphomes B cutanés.

2-1 Lymphomes cutanés primitifs centrofolliculaires :

❖ Clinique :

Le lymphome des centres folliculaires représentant environ 60% des cas des lymphomes cutanés B. 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. Situés principalement sur le tronc et l'extrémité céphalique. La forme diffuse des lésions est rare. La présence de papules érythémateuses et de plaques légèrement indurées autour de la tumeur est très caractéristique (figure 31). La régression spontanée est rare et les lésions ont tendance à grossir sans traitement.(131)

Dans notre série les lésions cutanées étaient des plaques érythémato-squameuses et des nodules. Ces lésions siégeaient au niveau de : Le cuir chevelu et Le visage dans le premier cas dans les membres dans le deuxième cas. Ce qui rejoint les données de la littérature.

❖ Histologie et immunohistochimie :

L'histologie montre un infiltrat séparé de l'épiderme par une bande de tissu sain (appelée « grenz zone »), folliculaire ou diffus, constitué de proportions variables de centrocytes et de centroblastes d'allure parfois allongée (figure 32), associés à des lymphocytes T réactionnels. Cet aspect a également été noté dans les deux cas de notre cas.

Les lymphocytes B tumoraux sont CD20+, CD79a+, bcl-6+. Le CD10 peut être exprimé dans les formes folliculaires. Contrairement aux lymphomes folliculaires ganglionnaires et secondairement cutanés, les lymphomes folliculaires cutanés n'expriment pas bcl-2 et MUM-1/IRF4. La coexpression de Bcl-2 et de CD10 devrait conduire à exclure un lymphome folliculaire ganglionnaire primitif avec atteinte cutanée secondaire.(132)

Un réarrangement clonal des immunoglobulines est souvent détecté. La mutation *MYD88* L265P est absente, et la translocation t (14;18) , présente dans les lymphomes folliculaires systémiques, est extrêmement rare.(131)

❖ **Traitement :**

En cas de lésions localisée, les thérapies de première ligne sont généralement la radiothérapie locale ou l'excision chirurgicale. L'efficacité des antibiotiques en cas de sérologie positive à *Borrelia burgdorferi* est encore controversée.

Les formes disséminées peuvent être traitées par les anticorps monoclonaux anti-CD20 (Rituximab), administrés par voie systémique ou en injection intra-tumorale. Ou l'interféron alpha sous-cutané.(133,134)

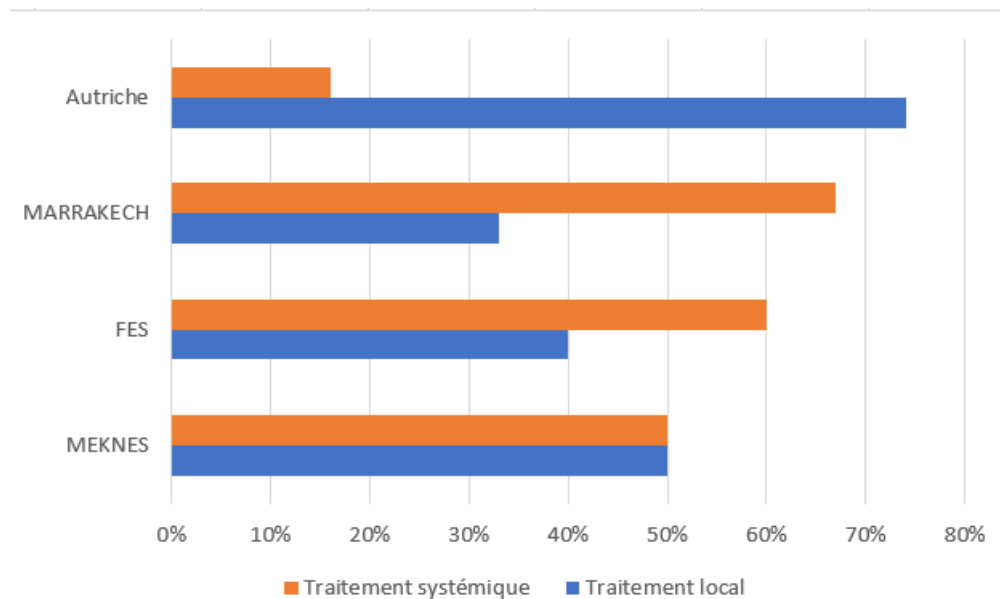
Pour les 02 cas de notre série les traitements utilisés étaient :

- l'excision chirurgicale (traitement local) dans le cas avec un stade précoce (T1a N0 M0)

-Une polychimiothérapie type RCHOP dans le cas avec un stade avancé (T2b N0 M0)

Nos résultats rejoignent ceux des autres séries marocaines notamment celle de Fès avec 40% des patients seulement mis sous traitement local et la série de Marrakech avec

un pourcentage de 33% de patients mis sous thérapie locale.(12,17) Cependant, ces données s'opposent à la plupart des séries mondiales : En Autriche, le pourcentage des traitements locaux était de 74%.(19) Ceci peut être expliqué par le délai de consultation retardé de notre population.



Graphique 15: Traitements utilisés en première intention pour les cas de LCP

type B

❖ **Pronostic :**

Le pronostic est favorable, Le taux de survie à cinq ans est d'environ 95 %, bien que la localisation sur les jambes ait été associée à un pronostic plus sombre. Les rechutes surviennent dans environ la moitié des cas mais la dissémination extracutanée est rare.(131)



Figure 31: Lymphome B centro-folliculaire: nodules érythémateux entourés d'une plaque sur le front.(128)

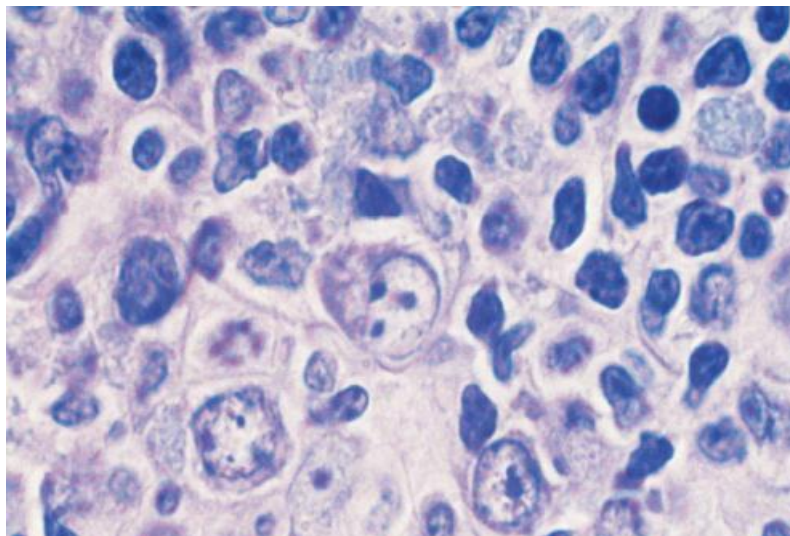


Figure 32: Présence de deux populations cellulaires centrocytiques (cellules clivées) et centroblastiques (cellules non clivées). (128)

2-2 Lymphome B de la zone marginale :

❖ Clinique :

Ce lymphome représente 9% du LCP.(2) IL affecte généralement les adultes d'âge moyen, des cas pédiatriques ont été rapportés.

Les patients présentent typiquement des papules ou plaques uniques ou regroupées de couleur rouge violacée, situées préférentiellement sur le tronc ou les membres supérieurs (figure 33). Ces lésions sont rarement ulcérées. Elles sont plus souvent multiples et multifocales qu'au cours des lymphomes B cutanés centrofolliculaires. Les lésions peuvent régresser spontanément et/ou évoluer vers un aspect cicatriciel de type anétodermique.(131)

Des rechutes cutanées surviennent dans la moitié des cas mais la propagation extracutanée est très rare.

❖ Histologie et immunohistochimie :

Elle est caractérisée par une prolifération qui comprend des petits lymphocytes, des centrocytes, des cellules lymphoplasmocytaires, des plasmocytes et également de lymphocytes T réactifs. Des éosinophiles sont observés dans environ 25 % des cas. Il existe souvent des follicules réactionnels. Les plasmocytes monotypiques sont plus fréquemment trouvés en périphérie des infiltrats et dans la partie superficielle du derme. Les exceptionnels cas de plasmocytomes cutanés sans atteinte extracutanée sont rattachés à ce type de lymphome.

Les cellules B de la zone marginale ont un phénotype CD20+, CD79a+, bcl-2+, CD5-, CD10, bcl-6-, alors que les follicules réactionnels sont CD10+, bcl-6+, bcl-2-

Certains cas présentent la translocation (14 ;18) (q32 ; q21), alors que les translocations (11 ;18) et (1 ;14), mises en évidence dans les lymphomes du MALT gastriques, n'ont pas été retrouvées dans les formes cutanées. Des altérations récurrentes du gène FAS ont été récemment mises en évidence, suggérant qu'une régulation de l'apoptose pourrait être un mécanisme expliquant le comportement indolent de ce lymphome.(135)

❖ **Traitement et pronostic :**

L'excision chirurgicale, la radiothérapie, les stéroïdes intralésionnels ou l'interféron alpha intralésionnel sont des options de traitement. Le pronostic est excellent avec une survie à 5 ans proche de 100 %. En effet, bien que les rechutes cutanées soient fréquentes, l'évolution extracutanée reste rare.(2)

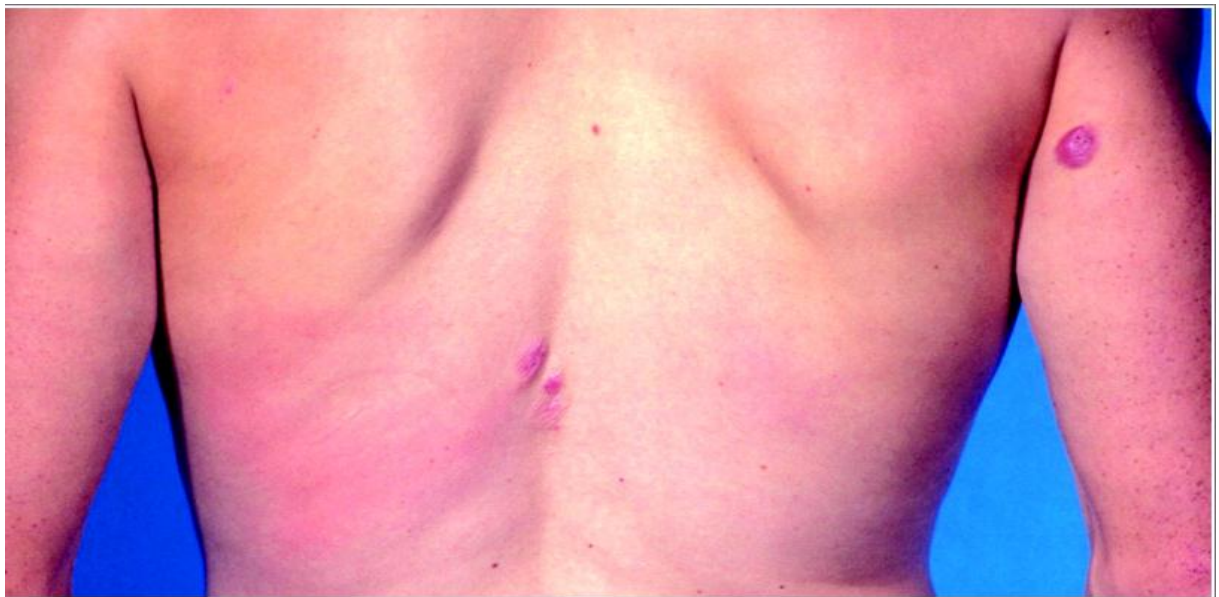


Figure 33:Lymphome cutané de la zone marginale. Présentation clinique caractéristique avec de multiples nodules et de petites tumeurs sur le dos et les bras. (1)

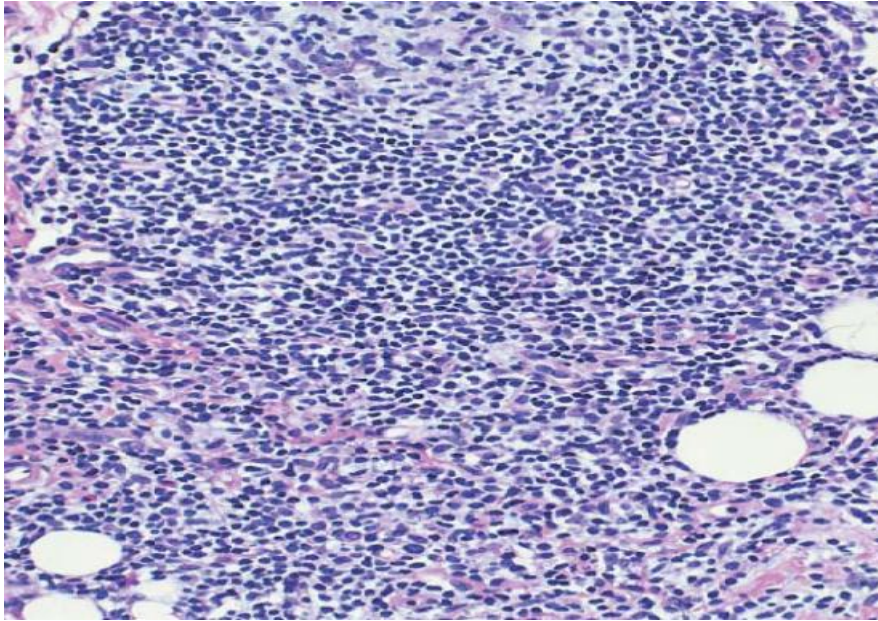


Figure 34:Lymphome cutané de la zone marginale : Centre germinatif résiduel encerclé par les cellules tumorales. (1)

2-3 Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur :

❖ Clinique :

Il survient chez des sujets âgés avec une prédominance féminine. La forme clinique la plus fréquente est celle qui touche les membres inférieurs, d'où la terminologie élargie de lymphomes de type membre inférieur, retenue dans la classification WHO-EORTC.(1)

Cliniquement, il est caractérisé typiquement par des tumeurs érythémato-violacées parfois ulcérées à croissance rapide siégeant au niveau d'une ou deux jambes (figure 35). Approximativement, 10 à 15% des patients développent des lésions siégeant dans d'autres sites que les MI.(131)

Des présentations cliniques variables peuvent être observées notamment à type de nodules sous cutanés ou de plaques infiltrées.

❖ **Histologie et immunohistochimie :**

Un infiltrat diffus du derme souvent étendu jusqu'à l'hypoderme, L'épiderme peut être ulcéré par contre il n'existe généralement pas d'épidermotropisme. On observe une population de cellules rondes monomorphes, de taille moyenne à grande, de type d'immunoblastes ou de centroblastes (figure 35), disposés en plages confluentes, avec de nombreuses mitoses et peu de petits lymphocytes réactionnels.

Les cellules expriment les marqueurs B (CD 19, CD20, CD22, CD79a). L'expression de Bcl-2 est forte, Bcl-6 variable et CD10 négative. Dans 75% des cas, l'expression de cMYC est présente. Lorsqu'elle est présente, la double expression de MYC et Bcl-2 est évocatrice.(136)

La prolifération est élevée avec Ki67 autour de 60 à 90%. Les altérations génétiques comprennent diverses translocations (par exemple, BCL6 et MYC), des délétions (par exemple, BLIMP1 ; CDKN2A) et des mutations (par exemple, MYD88).(128)

❖ **Traitement :**

Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur est un lymphome agressif affectant les personnes âgées et sa prise en charge est donc difficile. Le traitement local est utilisé comme traitement palliatif chez les patients ne supportant pas les traitements systémiques, ou en association avec des traitements systémiques. L'excision chirurgicale d'une seule lésion ou la radiothérapie locale peuvent aider à soulager les symptômes, bien que l'effet soit principalement temporaire

Actuellement, le traitement de première intention est le rituximab et une chimiothérapie combinée, le plus souvent des schémas thérapeutiques de type cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (CHOP) si l'état général du patient le permet. Le pronostic peut être encore amélioré en utilisant le rituximab-polychimiothérapie adapté à l'âge.(137)

❖ **Pronostic :**

Le pronostic est plus défavorable que celui des lymphomes des centres folliculaires et les lymphomes de la zone marginale avec un taux de survie à 5 ans de 50 %. De multiples lésions cutanées est associée à un pronostic plus défavorable.(47)

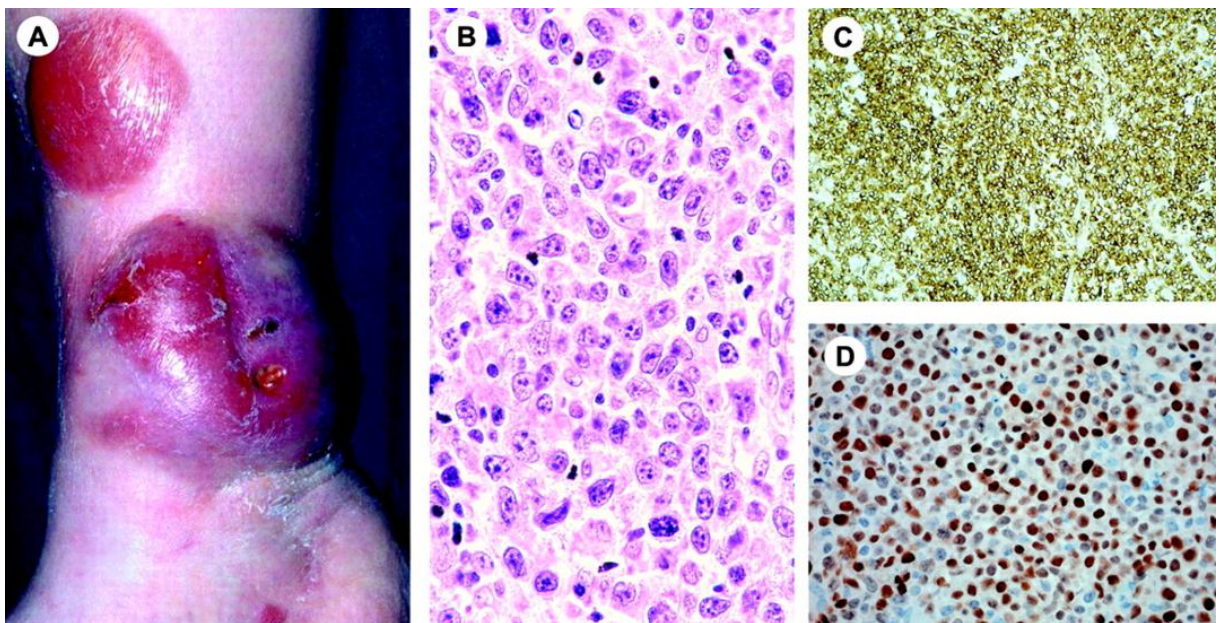


Figure 35: Lymphome cutané primitif diffus à grandes cellules B, type jambe. (A) Présentation clinique avec tumeurs multiples sur la partie inférieure de la jambe droite. (B) Prolifération monotone de centroblastes et d'immunoblastes. (C) De façon caractéristique les lymphocytes B neoplasique exprime fortement bcl2(C) et Mum 1 /IRF4(D) (1)

2-4 Lymphome B intravasculaire à grandes cellules B :

Le lymphome intravasculaire à grandes cellules B est définie par une accumulation de grandes cellules B néoplasiques dans la lumière des vaisseaux sanguins. Ce lymphome est une entité extrêmement rare, le plus souvent associée à une atteinte extracutanée (système nerveux central, poumon) qui peut également se présenter sous forme d'une maladie limitée par la peau.

❖ Clinique :

Il atteint surtout le sujet âgé. 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 (figure 36).

Dans d'autres cas, 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.

❖ Histologie et immunohistochimie :

L'examen histologique montre dans le derme et l'hypoderme des vaisseaux dilatés remplis de grandes cellules B tumorales CD20+ (figure 37). Ces cellules peuvent causer occlusion des veinules, des capillaires et des artérioles. Dans certains cas de petits nombres de cellules tumorales peuvent également être observés autour des vaisseaux.

Les cellules tumorales expriment les marqueurs B et peuvent co-exprimer le CD10 ou CD5, il existe une hyperexpression de la protéine BCL-2 dans la majorité des cas, avec absence du réarrangement du gène BCL-2.

❖ Traitement et pronostic :

Le traitement repose sur les polychimiothérapies type CHOP et Rituximab.

Le pronostic est défavorable, même si les formes purement cutanées lors du diagnostic sont souvent moins rapidement agressives



Figure 36:Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire. (2)

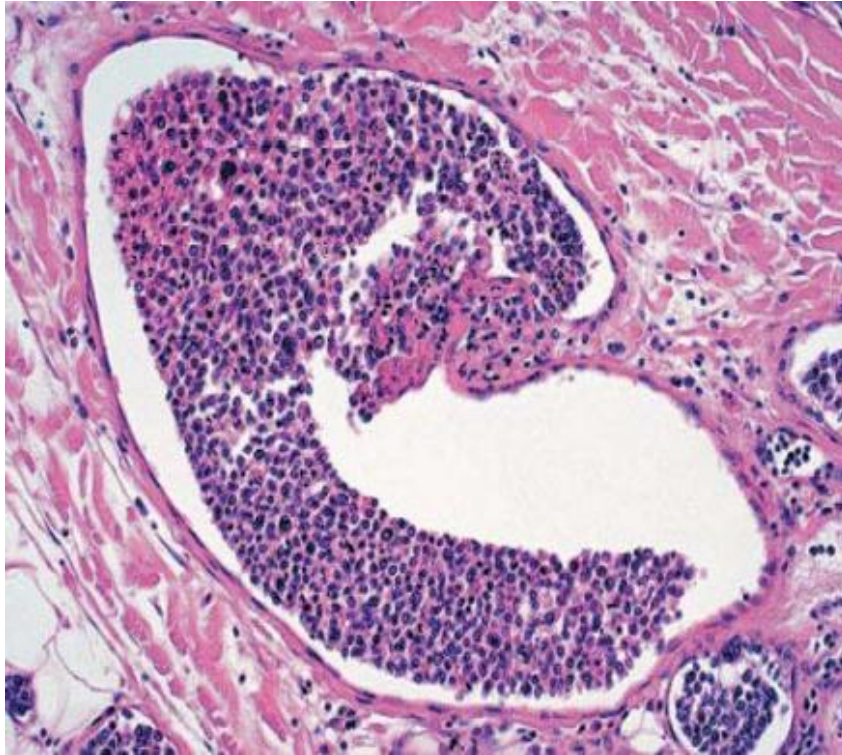


Figure 37:Dilatation des veinules post-capillaires avec présence de cellules lymphoïdes pléomorphes en intraluminal. (2)

2-5 L'ulcère cutanéomuqueux EBV-positif

L'ulcère cutanéomuqueux EBV-positif est une nouvelle entité provisoire qui se caractérise par le développement d'une ulcération solitaire d'évolution rapide et nettement délimitée impliquant la peau, la muqueuse oropharyngée et le tractus gastro-intestinal, chez les patients présentant une immunosuppression liée à l'âge ou iatrogène (méthotrexate, azathioprine, cyclosporine, inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale).

Histologiquement, les lésions contiennent de grandes cellules Hodgkin-like EBV + B dans un fond inflammatoire mixte.

Ces grandes cellules transformées, présentent une expression variable de CD20, avec un phénotype de centre non germinal (IRF4/MUM1 +, CD10 -, BCL6 -) et expriment généralement CD30 avec coexpression de CD15 dans près de la moitié des cas.

Dans les cas iatrogènes, la réduction du traitement immunosuppresseur sans chimiothérapie ou radiothérapie supplémentaire peut entraîner une rémission complète.

CONCLUSION

Les lymphomes cutanés primitifs sont des lymphomes rares forment un groupe hétérogène de proliférations de cellules lymphoïdes T et B matures. Ils doivent être différenciés des lymphomes secondairement cutanés surtout que leur prise en charge et leur pronostic sont différents

Leur diagnostic repose sur la confrontation étroite des données cliniques, histologiques et immunohistochimiques et moléculaires.

Le Mycosis fongoïde et les lymphoproliférations CD30+ sont les plus fréquents des lymphomes T et ont une évolution indolente sauf en cas de transformation.

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.

D'autres études notamment prospectives, incluant un nombre plus important de lymphomes cutanés sont indispensables pour dresser le profil anatomo-pathologique des lymphomes cutanés primitifs de notre région.

ANNEXES

ANNEXE 1**FICHE D'EXPLOITATION DES LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS****Service d'anatomopathologie****Hôpital militaire Molay Ismail Meknès****I) Identité**

*Nom et prénom

* Age :

*Sexe :

*Origine :

*Niveau socio-économique :

II) ATCDs*** Personnels :**

– Médicaux :

o) Tabagisme :

o) Alcoolisme :

o) Prise médicamenteuse :

o) Irradiation :

o) Cancer : si oui, le (s) quel (s)

o) Autres :

–Chirurgicaux

***Familiaux :**

III) -HISTOIRE DE MALADIE

1- Signes fonctionnels

- Prurit
- Douleur
- Altération de l'état général.

2- Durée d'évolution

IV) -EXAMEN CLINIQUE

1- Ex général :

2- Ex dermatologique :

** Ex de la peau :*

o) Type de lésion :

- ✓ Macule érythémateuse
- ✓ Plaque érythémato-squameuse
- ✓ Papule
- ✓ Papule folliculaire
- ✓ Nodule
- ✓ Tumeur
- ✓ Ulcération
- ✓ Erythrodermie
- ✓ Kératodermie palmo plantaire
- ✓ Poikilodermie

- ✓ Macules homochromiques
- ✓ Lésions comédiennes

o) Siège :

o) Surface corporelle atteinte :

- ✓ <10%
- ✓ >10%

**Ex des muqueuses :*

** Ex des phanères :*

3- Examen des aires ganglionnaires

4- Examen abdominal :

5- Examen pleuro pulmonaire :

6- Examen neurologique :

7- Examen ostéoarticulaire :

8- Examen cardiovasculaire :

9- Autres :

V)- ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

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

*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

–Histologie ganglionnaire

VI)– FROTTIS SANGUIN

Présence de cellules de Sézary

Oui (pourcentage)

Non

VII) –Diagnostic retenu :**VIII)–BILAN D’EXTENSION**

*Bilan biologique :

- NFS :
- LDH :
- Bilan hépatique :
- Bilan rénal :
- Bilan phosphocalcique :
- Electrophorèse des protéines :
- Autres :

* TDM TAP :

*Biopsie ostéo-médullaire :

*Autres :

IX) –Stadification**X)–TRAITEMENT****1–Traitement topique**

- Dermocorticoïdes
- Chimiothérapie topique
- Rétinoïde topique

- Photothérapie
- Radiothérapie
- Autres

2-Traitement systémique :

A- Thérapies biologiques et immunitaires :(Interféron, Rétinoïdes, Anticorps monoclonaux)

B- Mono chimiothérapie

C- Poly chimiothérapie

3-Chirurgie

RESUMES

Résumé :

Les lymphomes cutanés primitifs 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.

Le but de notre travail est d'étudier les aspects épidémiologique, cliniques, anatomo-pathologiques et thérapeutiques de ces tumeurs.

C'est une étude rétrospective réalisée au service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire moulay Ismail Meknès entre janvier 2014 à décembre 2020, portant sur 16 patients présentant un lymphome cutané primitif.

La moyenne d'âge était de 56,75 ans (22–80 ans) et le sexe ratio H/F était de 4,2. Le premier motif de consultation était les nodules cutanés (31%). La corrélation anatomoclinique a retrouvé 14 cas de lymphomes cutanés T primitifs (12 mycosis fongoïdes, 1 syndrome de Sézary, 1 lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+) et 02 cas de lymphomes cutanés B primitifs.

Le frottis sanguin était réalisé chez tous les cas de mycosis fongoïde et de syndrome de sézary avec un taux significatif de cellules de Sézary dans le cas de syndrome de Sézary. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne était demandée dans 08 cas. La biopsie ganglionnaire était positive chez 04 patients. La biopsie ostéomédullaire était réalisée dans 05 cas avec infiltration dans 1 cas de mycosis fongoïde. Le taux de lactate déshydrogénase (LDH) était augmenté dans 05 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.

Le diagnostic des lymphomes cutanés primitifs nécessite une confrontation étroite entre les données cliniques, histologiques, immunohistochimiques et moléculaires. 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 of mature lymphocytes of B or T origin, localized to the skin, without argument for an extracutaneous localization at the time of diagnosis.

The aim of our study is to know the epidemiological, clinical, anatomopathological and therapeutic aspects of these tumors.

This is a retrospective study carried out in the department of pathological anatomy of the Moulay Ismail Meknes military hospital between January 2014 and December 2020, involving 16 patients with primary cutaneous lymphoma.

The average age was 56.75 years (22–80 years) and the sex ratio M/F was 4.2. The primary reason for consultation was skin nodules (31%). Anatomoclinical correlation revealed 14 cases of primary cutaneous T-cell lymphomas (12 mycosis fungoides, 1 Sézary syndrome, 1 anaplastic large cell lymphoma CD30+) and 02 cases of primary cutaneous B-cell lymphomas.

Blood smear was performed in all cases of mycosis fungoides and Sézary syndrome with a significant rate of Sézary cells in the case of Sézary syndrome. Thoracoabdomino–pelvic CT was requested in 08 cases. Lymph node biopsy was positive in 04 patients. Bone marrow biopsy was performed in 05 cases with infiltration in 1 case of mycosis fungoides. The lactate dehydrogenase (LDH) serum titer was increased in 05 cases.

Indicated treatments varied by type and stage of disease including: corticosteroids, phototherapy, methotrexate, surgery and chemotherapy.

Primary cutaneous lymphomas diagnosis requires a close confrontation between the clinical, histological, immunohistochemical and molecular data. 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 نسيلي للخلايا اللمفاوية المتواجدة على مستوى الجلد مع عدم وجود حجة لتوطن غير الجلد في وقت التشخيص.

الهدف من عملنا هو دراسة الجوانب الوبائية، السريرية، التشريحية والعلاجية لهذه الأورام. لهذا قمنا بدراسة استعادية أجريت في قسم التشريح المرضي في مستشفى مولاي إسماعيل مكناس العسكري بين يناير 2014 وديسمبر 2020، وشملت 16 مريضاً يعانون من الأورام الجلدية اللمفاوية الأولية. كان متوسط العمر 56.75 سنة (22-80 سنة) وكانت نسبة الذكور إلى الإناث 4.2. السبب الأول للاستشارة كان العقيدات الجلدية. (31%)

تمكنت الدراسة التشريحية المرضية من تشخيص 4 أورام لمفاوية جلديات (2 قطار قطراني، حالة واحدة من متلازمة سيزاري و ورم لمفي للخلايا الكبيرة المتحولة) و 2 أورام لمفاوية جلدية ب.

تم إجراء مسحة الدم في كل حالات القطر القطراني ومتلازمة سيزاري مع نسبة كبيرة من خاليا سيزاري في حالة متلازمة سيزاري. تم إجراء الماسح الضوئي في 8 حالة. كانت العقد اللمفاوية مصابة في 4 حالات. تم تنفيذ خزع النخاع الشوكي في 5 حالة مع إصابة في حالة واحدة.

يختلف العلاج حسب نوع ومرحلة الورم اللمفاوي بما في ذلك: الكورتيكوستيرويدات الموضعية، العلاج بالضوء، الميثوتريكسات، الجراحة والعلاج الكيميائي.

إن تشخيص الأورام اللمفية الجلدية يستلزم دراسة دقيقة للمعطيات السريرية، التشريحية، الكيميائية النسيجية المناعية والجزئية مع العلم أن معظم هذه الأورام غير عدوانية مما يبرر استخدام علاجات غير مضرّة وفعالة.

BIBLIOGRAPHIE

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO–EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 15 mai 2005;105(10):3768-85.
2. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO–EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 18 avr 2019;133(16):1703-14.
3. Steffen C. The man behind the eponym dermatology in historical perspective: Albert Sézary and the Sézary syndrome. *Am J Dermatopathol*. août 2006;28(4):357-67.
4. Mahalingam M, Reddy VB. Mycosis Fungoides, Then and Now... Have We Travelled? *Adv Anat Pathol*. nov 2015;22(6):376-83.
5. Hoppe RT, Wood GS, Abel EA. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome: pathology, staging, and treatment. *Curr Probl Cancer*. déc 1990;14(6):293-371.
6. Rodd AL, Ververis K, Karagiannis TC. Current and Emerging Therapeutics for Cutaneous T-Cell Lymphoma: Histone Deacetylase Inhibitors. *Lymphoma*. 16 août 2012;2012:e290685.
7. Berti E, Alessi E, Caputo R, Gianotti R, Delia D, Vezzoni P. Reticulohistiocytoma of the dorsum. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19(2 I):259-72.
8. Wheater PR, Young B, Heath JH. Histologie fonctionnelle. Traduction de la 4 ème édition anglaise par pierre validire, Harcourt publisher 2000

9. Cribier B, Grosshans E. Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. *Encycl Méd Chir, Dermatologie*, 98-085-A-10, 2002, 16 p
10. Wang X-N, McGovern N, Gunawan M, Richardson C, Windebank M, Siah T-W, et al. A three-dimensional atlas of human dermal leukocytes, lymphatics, and blood vessels. *J Invest Dermatol*. avr 2014;134(4):965-74.
11. Clark RA, Chong B, Mirchandani N, Brinster NK, Yamanaka K-I, Dowgiert RK, et al. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 avr 2006;176(7):4431-9.
12. Dahbi N, Amal S. LES LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS : Expérience du service de dermatologie CHU Mohammed VI, Marrakech. 2011;4.
13. Étude rétrospective de 23 cas 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
14. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973–2002. *Arch Dermatol*. juill 2007;143(7):854-9.
15. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol*. nov 2013;149(11):1295-9.
16. Riou-Gotta MO, Fournier E, Mermet I, Pelletier F, Humbert P, Danzon A, et al. Primary cutaneous lymphomas: a population-based descriptive

- study of 71 consecutive cases diagnosed between 1980 and 2003. *Leuk Lymphoma*. août 2008;49(8):1537-44.
17. Mrabat s lymphomes cutanés T et B expérience de service de dermatologie de CHU Hassan 2 de Fès.2017
 18. Masson E. Lymphomes cutanés : apport de la classification Organisation mondiale de la santé (OMS)–European Organization for research and Treatment of Cancer (EORTC) .
 19. Eder J, Kern A, Moser J, Kitzwögerer M, Sedivy R, Trautinger F. Frequency of primary cutaneous lymphoma variants in Austria: retrospective data from a dermatology referral centre between 2006 and 2013. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. août 2015;29(8):1517-23.
 20. Whittaker S. Molecular genetics of cutaneous lymphomas. *Ann N Y Acad Sci*. sept 2001;941:39-45.
 21. Choi J, Goh G, Walradt T, Hong BS, Bunick CG, Chen K, et al. Genomic landscape of cutaneous T cell lymphoma. *Nat Genet*. sept 2015;47(9):1011-9.
 22. Park J, Yang J, Wenzel AT, Ramachandran A, Lee WJ, Daniels JC, et al. Genomic analysis of 220 CTCLs identifies a novel recurrent gain-of-function alteration in *RLTPR* (p.Q575E). *Blood*. 21 sept 2017;130(12):1430-40.
 23. van Doorn R, Slieker RC, Boonk SE, Zoutman WH, Goeman JJ, Bagot M, et al. Epigenomic Analysis of Sézary Syndrome Defines Patterns of Aberrant

- DNA Methylation and Identifies Diagnostic Markers. *J Invest Dermatol.* sept 2016;136(9):1876-84.
24. 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.
25. Kitadate A, Ikeda S, Teshima K, Ito M, Toyota I, Hasunuma N, et al. MicroRNA-16 mediates the regulation of a senescence-apoptosis switch in cutaneous T-cell and other non-Hodgkin lymphomas. *Oncogene.* 14 juill 2016;35(28):3692-704.
26. 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.* 15 juin 2006;107(12):4926-9.
27. Kreisel F, Kulkarni S, Kerns RT, Hassan A, Deshmukh H, Nagarajan R, et al. High-resolution array comparative genomic hybridization (aCGH) identifies copy number alterations in diffuse large B-cell lymphoma that predict response to immuno-chemotherapy. *Cancer Genet.* mars 2011;204(3):10.1016/j.cancer-gen.2010.12.010.
28. Nahidi Y, Meibodi NT, Ghazvini K, Esmaily H, Hesamifard M. Evaluation of the Association Between Epstein-Barr Virus and Mycosis Fungoides. *Indian J Dermatol.* juin 2015;60(3):321.

29. Carbone A, Cesarman E, Spina M, Gloghini A, Schulz TF. Lymphomes associés au VIH et virus de l'herpès gamma. *Sang*. 2009;113(6):1213–1224. doi:10.1182/blood-2008-09-180315
30. Herne, K. L., Talpur, R., Breuer-McHam, J., Champlin, R., & Duvic, M. (2003). Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*, 101(6), 2132–2136.
31. 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*. avr 1991;24(4):584-90.
32. Krejsgaard T, Willerslev-Olsen A, Lindahl LM, Bonefeld CM, Koralov SB, Geisler C, et al. Staphylococcal enterotoxins stimulate lymphoma-associated immune dysregulation. *Blood*. 31 juill 2014;124(5):761-70.
33. Shareef MM, Elgarhy LH, Wasfy RE-S. Expression of Granulysin and FOXP3 in Cutaneous T Cell Lymphoma and Sézary Syndrome. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2015;16(13):5359-64.
34. Rodd AL, Ververis K, Karagiannis TC. Current and Emerging Therapeutics for Cutaneous T-Cell Lymphoma: Histone Deacetylase Inhibitors. *Lymphoma*. 16 août 2012;2012:e290685.
35. Aschebrook-Kilfoy B, Cocco P, La Vecchia C, Chang ET, Vajdic CM, Kadin ME, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mycosis fungoides and Sézary syndrome: the InterLymph

- Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* août 2014;2014(48):98-105.
36. Bagherani N, Smoller BR. An overview of cutaneous T cell lymphomas. *F1000Research.* 28 juill 2016;5:F1000 Faculty Rev-1882.
37. Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, Kapanci Y, Rilke F, Kelényi G, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet Lond Engl.* 6 févr 1988;1(8580):292-3.
38. Nudelman LM, Bonamigo RR. Primary cutaneous lymphoma in southern Brazil: a 12-year single-center experience. *Int J Dermatol.* déc 2015;54(12):e512-520.
39. Charavin-Cocuzza M. Étude rétrospective de 105 cas de lymphomes cutanés primitifs suivis au CHU de Grenoble entre 1997 et 2008 : caractéristiques épidémiologiques, anatomocliniques, évolutives et évaluation de nos pratiques cliniques. 12 mars 2009;112.
40. Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B, Barete S, Laroche L, Machet L, et al. Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. *Ann Dermatol Vénéréologie.* oct 2010;137(10):611-21.
41. Mao X, Orchard G, Lillington DM, Child FJ, Vonderheid EC, Nowell PC, et al. BCL2 and JUNB abnormalities in primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol.* sept 2004;151(3):546-56.

42. PE L, G B, D W, A S. Pathology and Genetics of Skin Tumours: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Pathology-And-Genetics-Of-Skin-Tumours-2005>
43. Benner MF, Willemze R. Bone marrow examination has limited value in the staging of patients with an anaplastic large cell lymphoma first presenting in the skin. Retrospective analysis of 107 patients. *Br J Dermatol.* nov 2008;159(5):1148-51.
44. Yoshizawa N, Yagi H, Horibe T, Takigawa M, Sugiura M. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma with a CD15(+)/CD30(-) phenotype. *Eur J Dermatol EJD.* oct 2007;17(5):441-2.
45. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood.* 15 sept 2007;110(6):1713-22.
46. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European

- Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2011;29(18):2598-607.
47. Miyagaki T. Diagnosis and prognostic stratification of cutaneous lymphoma. *J Dermatol*. févr 2022;49(2):210-22.
48. Eklund Y, Aronsson A, Schmidtchen A, Relander T. Mycosis Fungoides: A Retrospective Study of 44 Swedish Cases. *Acta Derm Venereol*. 15 juin 2016;96(5):669-73.
49. Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M, Nashan D, Weisse F, Dippel E, et al. Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. août 2007;5(8):662-8.
50. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110(2):479-84
51. Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, Abel EA, Adams RM, Nickoloff BJ, et al. Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 18 oct 1989;81(20):1560-7.

52. Su C, Nguyen KA, Bai HX, Cao Y, Tao Y, Xiao R, et al. Racial disparity in mycosis fungoides: An analysis of 4495 cases from the US National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol.* sept 2017;77(3):497–502.e2.
53. Fink-Puches R, Chott A, Ardigó M, Simonitsch I, Ferrara G, Kerl H, et al. The spectrum of cutaneous lymphomas in patients less than 20 years of age. *Pediatr Dermatol.* oct 2004;21(5):525-33.
54. Smith BD, Wilson LD. Cutaneous lymphoma. *Curr Probl Cancer.* avr 2008;32(2):43-87.
55. Cerroni L. Mycosis fungoides—clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* mars 2018;37(1):2-10.
56. Pruritus in Cutaneous T-cell Lymphoma. Tobias Görgé and Meinhard Schiller DOI 10.1007/978-1-84882-322-8_18,
57. 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.
58. Larocca C, Kupper T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* févr 2019;33(1):103-20.
59. Souteyrand P, Incan M, Gouyon I. Lymphomes cutanés épidermotropes. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie,* 98–680–A–10, 1999, 15 p

60. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol.* janv 2002;46(1):95-106.
61. Klemke CD, Booken N, Weiss C, Nicolay JP, Goerdt S, Felcht M, et al. Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sézary syndrome in differentiation from other erythrodermic skin diseases: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force Study of 97 cases. *Br J Dermatol.* juill 2015;173(1):93-105.
62. Song SX, Willemze R, Swerdlow SH, Kinney MC, Said JW. Mycosis fungoides: report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop. *Am J Clin Pathol.* avr 2013;139(4):466-90.
63. Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol.* avr 2005;29(4):550-60.
64. Kempf W, Mitteldorf C. Cutaneous T-cell lymphomas—An update 2021. *Hematol Oncol.* 2021;39(S1):46-51.
65. Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, Vaillant L, Ekouevi D, Chene G, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood.* 1 avr 2000;95(7):2212-8.

66. Rodríguez–Pinilla SM, Ortiz–Romero PL, Monsalvez V, Tomás IE, Almagro M, Sevilla A, et al. TCR- γ expression in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol.* mars 2013;37(3):375-84.
67. Tirumalae R, Panjwani PK. Origin Use of CD4, CD8, and CD1a Immunostains in Distinguishing Mycosis Fungoides from its Inflammatory Mimics: A Pilot Study. *Indian J Dermatol.* nov 2012;57(6):424-7.
68. Murphy M, Fullen D, Carlson JA. Low CD7 expression in benign and malignant cutaneous lymphocytic infiltrates: experience with an antibody reactive with paraffin-embedded tissue. *Am J Dermatopathol.* févr 2002;24(1):6-16.
69. Massone C, Crisman G, Kerl H, Cerroni L. The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phenotype and T-cell clonality. *Br J Dermatol.* sept 2008;159(4):881-6.
70. Martinez–Escala ME, Kantor RW, Cices A, Zhou XA, Kaplan JB, Pro B, et al. CD8+ mycosis fungoides: A low-grade lymphoproliferative disorder. *J Am Acad Dermatol.* sept 2017;77(3):489-96.
71. Ponti R, Quaglino P, Novelli M, Fierro MT, Comessatti A, Peroni A, et al. T-cell receptor gamma gene rearrangement by multiplex polymerase chain reaction/heteroduplex analysis in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides/Sézary syndrome) and benign inflammatory disease: correlation with clinical, histological and immunophenotypical findings. *Br J Dermatol.* sept 2005;153(3):565-73.

72. Matos TR, de Rie MA, Teunissen MBM. Research Techniques Made Simple: High-Throughput Sequencing of the T-Cell Receptor. *J Invest Dermatol.* juin 2017;137(6):e131-8.
73. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* mai 2017;77:57-74.
74. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 nov 2015;33(32):3766-73.
75. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, ESMO Guidelines Committee. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 oct 2018;29(Suppl 4):iv30-40.
76. Iqbal M, Reljic T, Ayala E, Sher T, Murthy H, Roy V, et al. Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Cutaneous T Cell Lymphoma: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* janv 2020;26(1):76-82.

77. Lindahl LM, Willerslev-Olsen A, Gjerdrum LMR, Nielsen PR, Blümel E, Rittig AH, et al. Antibiotics inhibit tumor and disease activity in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 26 sept 2019;134(13):1072-83.
78. Ahn CS, ALSayyah A, Sangüeza OP. Mycosis fungoides: an updated review of clinicopathologic variants. *Am J Dermatopathol*. déc 2014;36(12):933-48; quiz 949-51.
79. Furlan FC, Sanches JA. Hypopigmented mycosis fungoides: a review of its clinical features and pathophysiology. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6):954-60.
80. van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol*. févr 2002;138(2):191-8.
81. Wieser I, Wang C, Alberti-Violetti S, et al. Clinical characteristics, risk factors and long-term outcome of 114 patients with folliculotropic mycosis fungoides. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(6):453-459. doi:10.1007/s00403-017-1744-1
82. Hodak E, Amitay-Laish I, Feinmesser M, Davidovici B, David M, Zvulunov A, et al. Juvenile mycosis fungoides: cutaneous T-cell lymphoma with frequent follicular involvement. *J Am Acad Dermatol*. juin 2014;70(6):993-1001.

83. Folliculotropic mycosis fungoides presenting with a solitary lesion: Clinicopathological features and long-term follow-up data in a series of 9 cases – van Santen – 2018 – Journal of Cutaneous Pathology
84. Amitay–Laish I, Feinmesser M, Ben–Amitai D, Fenig E, Sorin D, Hodak E. Unilesional folliculotropic mycosis fungoides: a unique variant of cutaneous lymphoma. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. janv 2016;30(1):25-9.
85. Willemze R. Mycosis fungoides variants—clinicopathologic features, differential diagnosis, and treatment. Semin Cutan Med Surg. mars 2018;37(1):11-7.
86. Vergier B, Beylot–Barry M, Beylot C, de Mascarel A, Delaunay M, de Muret A, et al. Pilotropic cutaneous T–cell lymphoma without mucinosis. A variant of mycosis fungoides? French Study Group of Cutaneous Lymphomas. Arch Dermatol. juin 1996;132(6):683-7.
87. de Masson A, Battistella M, Vignon–Pennamen M–D, Cavelier–Balloy B, Mouly F, Rybojad M, et al. Syringotropic mycosis fungoides: clinical and histologic features, response to treatment, and outcome in 19 patients. J Am Acad Dermatol. nov 2014;71(5):926-34.
88. Gerami P, Guitart J. The spectrum of histopathologic and immunohistochemical findings in folliculotropic mycosis fungoides. Am J Surg Pathol. sept 2007;31(9):1430-8.

89. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J. Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* juin 2008;144(6):738-46.
90. van Santen S, Roach REJ, van Doorn R, Horváth B, Bruijn MS, Sanders CJG, et al. Clinical Staging and Prognostic Factors in Folliculotropic Mycosis Fungoides. *JAMA Dermatol.* 1 sept 2016;152(9):992-1000.
91. Hodak E, Amitay-Laish I, Atzmony L, Prag-Naveh H, Yanichkin N, Barzilai A, et al. New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): A single-center experience. *J Am Acad Dermatol.* août 2016;75(2):347-55.
92. van Santen S, van Doorn R, Neelis KJ, Daniëls LA, Horváth B, Bruijn MS, et al. Recommendations for treatment in folliculotropic mycosis fungoides: report of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol.* juill 2017;177(1):223-8.
93. Haghighi B, Smoller BR, LeBoit PE, Warnke RA, Sander CA, Kohler S. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* mai 2000;13(5):502-10.
94. Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M, Lucioni M, Wechsler J, Audring H, et al. Granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin: a multicenter study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization For Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Arch Dermatol.* déc 2008;144(12):1609-17.

95. van Haselen CW, Toonstra J, van der Putte SJ, van Dongen JJ, van Hees CL, van Vloten WA. Granulomatous slack skin. Report of three patients with an updated review of the literature. *Dermatol Basel Switz.* 1998;196(4):382-91.
96. Clarijs M, Poot F, Laka A, Pirard C, Bourlond A. Granulomatous slack skin: treatment with extensive surgery and review of the literature. *Dermatol Basel Switz.* 2003;206(4):393-7.
97. Cristofolletti C, Narducci MG, Russo G. Sézary Syndrome, recent biomarkers and new drugs. *Chin Clin Oncol.* févr 2019;8(1):2.
98. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood.* 21 mai 2009;113(21):5064-73.
99. Wieselthier JS, Koh HK. Sézary syndrome: diagnosis, prognosis, and critical review of treatment options. *J Am Acad Dermatol.* mars 1990;22(3):381-401.
100. Kubica AW, Davis MDP, Weaver AL, Killian JM, Pittelkow MR. Sézary syndrome: a study of 176 patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol.* déc 2012;67(6):1189-99.
101. Klemke CD, Booken N, Weiss C, Nicolay JP, Goerdt S, Felcht M, et al. Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sézary syndrome in differentiation from other erythrodermic skin diseases: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer

- (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force Study of 97 cases. *Br J Dermatol.* juill 2015;173(1):93-105.
102. Hurabielle C, Thonnart N, Ram-Wolff C, Sicard H, Bensussan A, Bagot M, et al. Usefulness of KIR3DL2 to Diagnose, Follow-Up, and Manage the Treatment of Patients with Sézary Syndrome. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 juill 2017;23(14):3619-27.
103. Boonk SE, Zoutman WH, Marie-Cardine A, et al. Evaluation of Immunophenotypic and Molecular Biomarkers for Sézary Syndrome Using Standard Operating Procedures: A Multicenter Study of 59 Patients. *J Invest Dermatol.* 2016;136(7):1364-1372. doi:10.1016/j.jid.2016.01.038
104. Spicknall KE. Sézary syndrome—clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* mars 2018;37(1):18-23.
105. Virmani P, Hwang SH, Hastings JG, Haverkos BM, Kohnken B, Gru AA, et al. Systemic therapy for cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what, and why? *Expert Rev Hematol.* févr 2017;10(2):111-21.
106. Vidulich KA, Talpur R, Bassett RL, Duvic M. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol.* mars 2009;48(3):243-52.

-
107. Rodríguez-Zúñiga MJM, Cortez-Franco F, Qujiano-Gomero E. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr.* juin 2018;109(5):399-407.
108. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol.* nov 1991;79(3):428-37.
109. Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, et al. Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood.* 10 déc 2015;126(24):2570-7.
110. Kempf W, Kerl K, Mitteldorf C. Cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders— clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* mars 2018;37(1):24-9.
111. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood.* 15 juin 2000;95(12):3653-61.
112. DeCoteau JF, Butmarc JR, Kinney MC, Kadin ME. The t(2;5) chromosomal translocation is not a common feature of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: comparison with anaplastic large-cell lymphoma of nodal origin. *Blood.* 15 avr 1996;87(8):3437-41.
-

113. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 13 oct 2011;118(15):4024-35.
114. Benner MF, Willemze R. Applicability and prognostic value of the new TNM classification system in 135 patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Arch Dermatol*. déc 2009;145(12):1399-404.
115. de Souza A, Camilleri MJ, Wada DA, Appert DL, Gibson LE, el-Azhary RA. Clinical, histopathologic, and immunophenotypic features of lymphomatoid papulosis with CD8 predominance in 14 pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. déc 2009;61(6):993-1000.
116. El Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. Lymphomatoid papulosis: reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B, and C. *Arch Dermatol*. avr 2004;140(4):441-7.
117. Wagner G, Rose C, Klapper W, Sachse MM. Lymphomatoid papulosis. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. mars 2020;18(3):199-205.
118. Musick SR, Lynch DT. Subcutaneous Panniculitis Like T-cell Lymphoma. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
119. Fujii K. New Therapies and Immunological Findings in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol*. 2018;8:198.

120. Rutnin S, Porntharukcharoen S, Boonsakan P. Clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular analysis of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: A retrospective study in a tertiary care center. *J Cutan Pathol.* janv 2019;46(1):44-51.
121. Takata K, Hong M-E, Sitthinamsuwan P, Loong F, Tan S-Y, Liao J-Y, et al. Primary cutaneous NK/T-cell lymphoma, nasal type and CD56-positive peripheral T-cell lymphoma: a cellular lineage and clinicopathologic study of 60 patients from Asia. *Am J Surg Pathol.* janv 2015;39(1):1-12.
122. Geller S, Myskowski PL, Pulitzer M. NK/T-cell lymphoma, nasal type, $\gamma\delta$ T-cell lymphoma, and CD8-positive epidermotropic T-cell lymphoma—clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* mars 2018;37(1):30-8.
123. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJLM, Willemze R. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* juill 2004;15(7):1097-108.
124. Arai A. Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection: The Elucidation of the Pathophysiology and the Development of Therapeutic Methods. *Microorganisms.* 15 janv 2021;9(1):180.
125. Toro JR, Beaty M, Sorbara L, Turner ML, White J, Kingma DW, et al. gamma delta T-cell lymphoma of the skin: a clinical, microscopic, and molecular study. *Arch Dermatol.* août 2000;136(8):1024-32.

126. Takahashi Y, Takata K, Kato S, Sato Y, Asano N, Ogino T, et al. Clinicopathological analysis of 17 primary cutaneous T-cell lymphoma of the $\gamma\delta$ phenotype from Japan. *Cancer Sci.* juill 2014;105(7):912-23.
127. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJ, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol.* août 1999;155(2):483-92.
128. Kempf W, Zimmermann A-K, Mitteldorf C. Cutaneous lymphomas—An update 2019. *Hematol Oncol.* 2019;37(S1):43-7.
129. Gru AA, Wick MR, Eid M. Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder—clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* mars 2018;37(1):39-48.
130. Greenblatt D, Ally M, Child F, Scarisbrick J, Whittaker S, Morris S, et al. Indolent CD8(+) lymphoid proliferation of acral sites: a clinicopathologic study of six patients with some atypical features. *J Cutan Pathol.* févr 2013;40(2):248-58.
131. Dumont M, Battistella M, Ram-Wolff C, Bagot M, de Masson A. Diagnosis and Treatment of Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: State of the Art and Perspectives. *Cancers.* 8 juin 2020;12(6):1497.
132. Guinard E, Alenezi F, Lamant L, Szablewski V, Tournier E, Laurent C, et al. Staging of primary cutaneous follicle centre B-cell lymphoma: bone

- marrow biopsy, CD10, BCL2 and t(14;18) are not relevant prognostic factors. *Eur J Dermatol EJD*. 17 avr 2019;
133. Eberle FC, Holstein J, Scheu A, Fend F, Yazdi AS. Intralesional anti-CD20 antibody for low-grade primary cutaneous B-cell lymphoma: Adverse reactions correlate with favorable clinical outcome. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. mars 2017;15(3):319-23.
134. Vandersee S, Terhorst D, Humme D, Beyer M. Treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas with subcutaneous interferon-alfa. *J Am Acad Dermatol*. avr 2014;70(4):709-15.
135. Maurus K, Appenzeller S, Roth S, Kuper J, Rost S, Meierjohann S, et al. Panel Sequencing Shows Recurrent Genetic FAS Alterations in Primary Cutaneous Marginal Zone Lymphoma. *J Invest Dermatol*. juill 2018;138(7):1573-81.
136. Menguy S, Frison E, Prochazkova-Carlotti M, Dalle S, Dereure O, Boulinguez S, et al. Double-hit or dual expression of MYC and BCL2 in primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. août 2018;31(8):1332-42.
137. Grange F, Maubec E, Bagot M, Beylot-Barry M, Joly P, Dalle S, et al. Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. *Arch Dermatol*. mars 2009;145(3):329-30.



أطروحة رقم 22/105

سنة 2022

الأورام الجلدية للمفاوية الأولية :

تجربة قسم التشريح المرضي بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس

(بصدد 16 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/03/15

من طرف

الآنسة أبشوش صبرين

المزداة في 23 نونبر 1996 بصفرو

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

الأورام الجلدية للمفاوية الأولية - الأورام الجلدية نوع ت - الأورام الجلدية نوع ب - قطار قطراني

اللجنة

الرئيس السيد مودن محمد كريم
	أستاذ في الطب الداخلي
المشرف السيد سينا محمد
	أستاذ مبرز في التشريح المرضي
أعضاء السيد زيني علي
	أستاذ في الطب الداخلي
 السيد البناي جلال
	أستاذ مبرز في طب الجلد
 السيد الضو هشام
	أستاذ مبرز في علم الدم السريري