



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N°220

**L'apport de l'immunohistochimie dans
le diagnostic du mycosis fongoïdes au service
d'anatomopathologie CHU Mohammed VI, Marrakech**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/07/2019

PAR

Mr. Youness ESSAID

Né le 21/11/1992 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Mycosis fongoïdes – Immunohistochimie – Anatomie pathologie – Dermatologie

JURY

Mr M. ZYANI

Professeur de médecine interne

PRESIDENT

Mr. A. FAKHRI

Professeur agrégé d'histologie-embryologie cytogénétique

RAPPORTEUR

Mr. A. BELBACHIR

Professeur agrégé d'anatomie pathologie

Mr. I.TAZI

Professeur agrégé d'hématologie clinique

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريّتي
إنّي تبّيت إليك و إنّي من المسلمين"
صدق الله العظيم





i

Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

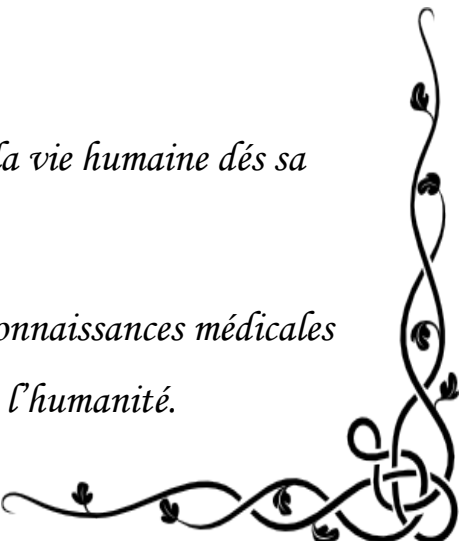
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.





Liste des Professeurs



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. BadieAzzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr.Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE EIMouhtadi	Chirurgie pédiatrique	KAMILI EIOuafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie

AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillo faciale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAÏAT BENOMARRidouan	Chirurgie - générale	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne

CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAFIK Redda	Neurologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale

ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MAOULAININE Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie

DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FADILI Wafaa	Néphrologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDEL FETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique

ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI FatimaEzzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELLASRI Salah	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DAMI Abdallah	Médecine Légale	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie– réanimation	RHARRASSI Isam	Anatomie– patologique

EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation

LISTE ARRÊTÉE LE 22/04/2019



Dédicaces



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse ... 

الله أكبر

*Louange à Dieu tout puissant,
Qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*

A mon très cher père ESSAID MOHAMED:

A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait ex- primer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie re- connaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez enduré pour mon éducation, pour mon bien être. Vos prières et votre présence à mes cotés ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de ma vie. Que dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon che- min...

A ma très chère mère EL BERHICHI NAJISSA:

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. Tu m'as donné la vie et l'envie de vivre, les plus précieux de tous les cadeaux. Sans toi, chère maman, je ne suis qu'un corps sans âme. Tu incarnes la bonté, le bonheur et la ten- dresse. Tu as toujours su donner et donner sans compter. Dans tes bras j'ai grandi, petit à petit ; et aujourd'hui je ne serais pas là sans toi ma chère maman. Oui ! C'est grâce à toi que je deviens médecin. Pour toutes les peines que tu as endurées en m'accompagnant durant ce long parcours, je ne peux qu'exprimer ma gratitude absolue. Ces quelques mots ne sauront te prouver maman combien je t'aime. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver e t t'accorder santé, longue vie et bonheur.



وَقُلْ رَبِّ اَرْحَمُهُمَا
كَمَا رَبَّيَانِي صَغِيرًا

A ma très chère sœur Fatima Ezzahra :

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous, ni la gratitude et ma reconnaissance envers les innombrables et immenses sacrifices que vous avez déployé pour mes études.

Vous n'avez pas cessé de me soutenir et m'encourager durant toutes les années de mes études, vous avez toujours été présents à mes cotés pour me consoler quand il fallait, jamais je ne l'oublierais.

A TOUS LES MEMBRES DE MA FAMILLE :

En particulier mes grands parents haj Atmane , hajja Fatima , mes chers oncles, mes tantes, mes cousines et mes cousins.

J'aurais aimé vous rendre hommage un par un.

Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.

Puisse dieu vous procure bonheur et prospérité.

A MES TRÈS CHÈRES AMIS :Tarik, Abdellah, Redwane, Mouad Yassir, Abdellali, Adnane , Samir, Badr et A TOUS CEUX DONT L'OUBLI DU NOM N'EST PAS CELUI DU CŒUR :

Je ne peux vous citer tous et toutes, car les pages ne le permettraient pas, et je ne peux vous mettre en ordre, car vous m'êtes tous et toutes chères...

Vous étiez toujours là pour me reconforter et me soutenir dans les moments les plus durs.

Merci, chers ami(e)s pour ce joli parcours que nous avons réalisé ensemble.

Je saisis cette occasion pour vous exprimer mon profond respect et vous souhaiter le bonheur, la joie et tout le succès du monde..

Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la vie.

À LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS LAHCEN ESSAID

ET SAFIA HENKRIR:

Que dieu les bénisse et les accueille dans son éternel paradis.

Que ce modeste travail leur rende hommage.

À Dr MOHAMED AAZAZ :

Votre aide à la réalisation de ce travail était d'un grand apport Je vous pris, cher Dr, de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et ma profonde gratitude.

A mes enseignants de primaire, secondaire et de la faculté de médecine de Marrakech. A tous les collègues de classe, d'amphithéâtre et de stage hospitalier.

Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous apporte de même que ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour ma formation, mon instruction et mon bien être. Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et longue vie.

A tous le personnel médical et paramédical du CHU Mohammed IV et de l'hôpital Ibnou Tofaïl. A tous ceux qui durant toutes ces années m'ont tant apporté

A tous ceux que j'ai oublié de nommer A tous ceux que j'aime



Remerciement



**A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE: PROFESSEUR M. ZVANI,
PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR DE MEDECINE
INTERNE, A L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE-MARRAKECH**

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse. J'ai eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect.. Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.
Veuillez, cher maître trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération*

**A MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE : MR. ANASS FAKHRI
PROFESSEUR AGREGE D'HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH.**

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touché par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Merci pour m'avoir guidé tout au long de ce travail. Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé à chaque fois. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect. Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession seront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de cette honorable mission.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE PROFESSEUR H. RAISS
PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIE CHU MOHAMMED VI DE
MARRAKECH

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptez de siéger parmi cet honorable jury.

Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie qui restent exemplaires.

Qu'il nous soit permis, cher Maître, de vous exprimer notre reconnaissance et notre grande estime.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE : MR BELBACHIR ANASS
PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIE
AU CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH

Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans notre jury. Veuillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profond respect et de notre haute considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MADAME LA PROFESSEUR
FZ. HAZMIRI PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIE
AU CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH

C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi notre honorable jury.

L'ampleur de vos connaissances, votre gentillesse et votre disponibilité ont toujours suscité mon admiration.

Veillez trouver dans ce travail, cher maître, l'expression de mon estime et de ma considération.

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR M.I. TAZI
PROFESSEUR AGREGÉ D'HÉMATOLOGIE AU CHU MOHAMMED VI
MARRAKECH**

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande Amabilité de
siéger parmi notre jury de thèse. Vos qualités professionnelles nous ont
beaucoup marquées.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères Remerciements
et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.*

**A TOUTE L'ÉQUIPE DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU
CHU MED VI MARRAKECH:**

*Je suis reconnaissante de l'aide apportée tout au long de ce travail. Veillez
trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués.*

**A TOUTE PERSONNE QUI CONTRIBUER A LA REALISA- TION DE CE
TRAVAIL...**



Liste d'abreviation



Liste d'abreviation

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

TCR : T cell receptor
TNF : Tumor necrosis factor
VCAM : Vascular cell adhesion molecule



Plan



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	3
RESULTATS	6
I. CARACTERISTIQUES CLINIQUES GENERALES	7
1. L'AGE	7
2. LE SEXE	7
II. Caractéristiques du mycosis fongoïde	8
1. Signes cliniques	8
2. Le siège	9
3. Manifestations extra- cutanées	9
III. Résultats histologiques	10
IV. Résultats de l'immunohistochimie	12
V. DIAGNOSTIC FINAL RETENU	13
DISCUSSION	16
I. RAPPEL	17
1. Embryologie et histologie de la peau normale	17
2. L'épidermotropisme lymphocytaire	34
3. La migration des lymphocytes vers la peau :	35
4. Mécanisme de l'épidermotropisme des lymphocytes T au sein du mycosis fongoïde	37
II. Mycosis fongoides	39
1. Historique	39
2. Épidémiologie	39
3. Classifications	44
4. Diagnostic clinique du mycosis fongoïde	52
5. Histologie et immunohistochimie du mycosis fongoïde	61
6. Le diagnostic différentiel du mycosis fongoïde	68
CONCLUSIN	71
ANNEXES	73
RESUME	76
BIBLIOGRAPHIE	82



Introduction



L'Apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic du mycosis fongoïdes au service d'anatomopathologie CHU Mohamed VI, Marrakech

Le mycosis fongoïde (MF) représente plus de 50% de tous les lymphomes cutanés. C'est un lymphome T primitivement cutané clairement identifié au sein de l'ensemble des lymphomes dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2017. Le diagnostic est évoqué cliniquement dans la très grande majorité des cas et la biopsie cutanée vient confirmer le diagnostic.

La physiopathologie du mycosis fongoïde reste mal comprise. Plus que d'une prolifération de lymphocytes dans la peau, il s'agit plutôt d'un défaut d'apoptose induisant une accumulation de lymphocytes ayant un tropisme cutané.

Le mycosis fongoïde se caractérise par une évolution chronique, longtemps purement cutanée, initialement sous forme d'un simple érythème, puis de plaques érythémateuses, plus ou moins squameuses, à contours géographiques souvent encochés, siégeant préférentiellement dans les zones non photoexposées.

Il a été montré récemment que même aux stades précoces de la maladie, alors qu'aucune cellule tumorale n'est détectable dans le sang, on peut mettre en évidence une restriction du répertoire des lymphocytes T du sang. De nombreuses anomalies chromosomiques ont été associées au mycosis fongoïde, mais aucune anomalie récurrente n'a été mise en évidence.

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

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

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



Patients et méthodes



I. MATERIELS :

1. Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au laboratoire d'Anatomie Pathologique au CHU MOHAMED VI de MARRAKECH sur une période de 5 ans (2014 et 2018).

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

Nous avons exclu de cette étude les cas dont les dossiers cliniques n'ont pas été retrouvés ou incomplets. Ainsi nous avons retenu 36 cas.

2. Prélèvements tissulaires :

Pour chaque patient, une biopsie cutanée est réalisée dans le cadre d'une approche diagnostique, histologique et immunohistochimique.

II. METHODES D'ETUDE :

Les dossiers ont été recueillis dans le service de Dermatologie. une fiche d'exploitation est dressée : (voir annexe 1)

Nous avons corrélé les résultats de l'immunohistochimie avec les diagnostics retenus sur des critères cliniques, biologiques et même histologiques.

1. Critères d'inclusion :

- Tous les patients présentant un mycosis fongoïde confirmé histologiquement au service d'anatomie pathologie du CHU Mohamed VI de Marrakech.

2. Critères d'exclusion :

- Mycosis fongoïde en dehors du service d'anatomie pathologie du CHU Mohamed VI de Marrakech
- Les dossiers incomplets.

Le but est d'évaluer l'apport diagnostique de l'immunohistochimie dans le mycosis fongoïde.



Résultats



I. CARACTERISTIQUES CLINIQUES GENERALES

1. L'AGE

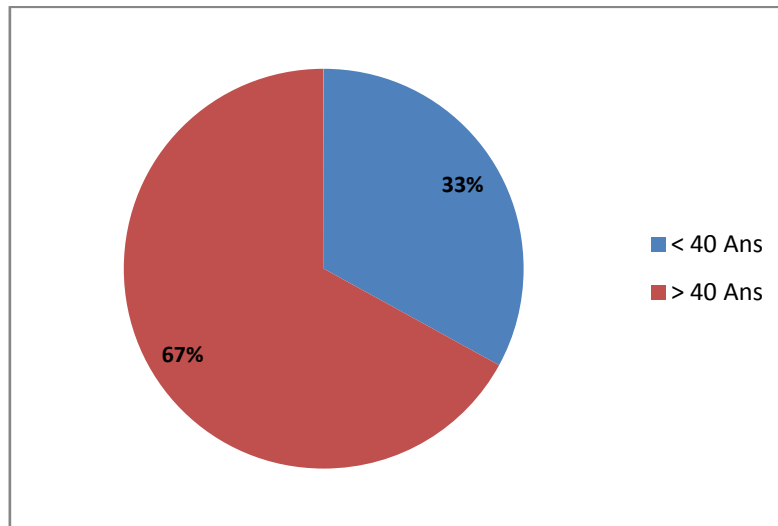


Figure 01 : Répartition des malades par tranches d'âge

Dans notre étude, l'âge moyen de découverte du mycosis fongoïde est de 55 ans. Les extrêmes d'âge se situent entre 20 ans et 85 ans.

Le mycosis fongoïde peut s'observer à tout âge de la vie mais son incidence augmente significativement après l'âge de 40 ans (12 cas qui représente 33% et 24 cas représente 67%).

2. LE SEXE

On a colligé 18 cas de sexe féminin (50%) et 18 cas de sexe masculin (50%). Le sex-ratio (H/F) est de 1.

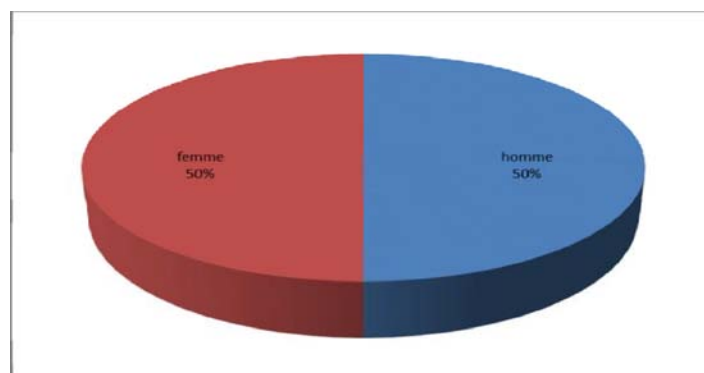


Figure 02 : REPARTITION DES BIOPSIES EN FONCTION DU SEXE

II. Caractéristiques du mycosis fongoïde :

1. Signes cliniques :

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

- Le prurit chez 80% des patients .
- La plaque érythémato squameuse (52%) .
- Les adénopathies (44%) .
- L'érythrodermie (27%) .
- La tumeur cutanée (10%) .

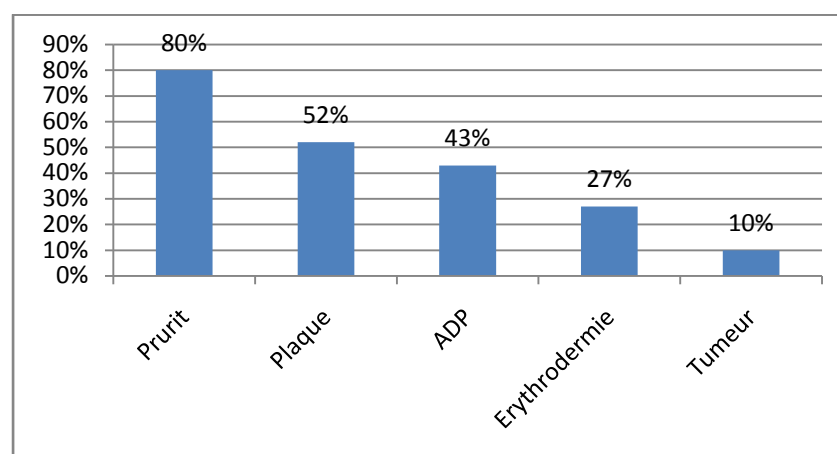


Figure 03 : Le pourcentage des signes cliniques en fonction des patients

2. Le siège :

Les patients présentent des localisations différentes du mycosis fongioïde : visage 13%, cou 5%, tronc 44%, membre supérieur 28%, membre inférieur 37% et 8% des cas ont la forme disséminée, sont représentées dans la figure suivante.

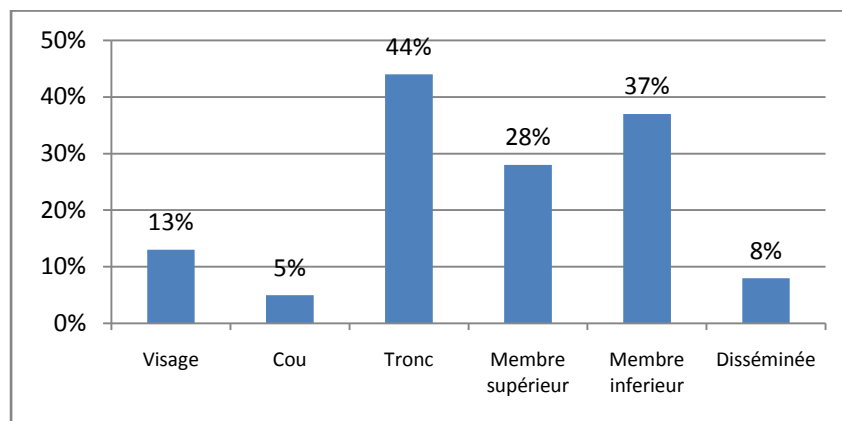


Figure 04 : Localisation du mycosis fongioïde .

3. Manifestations extra- cutanées :

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

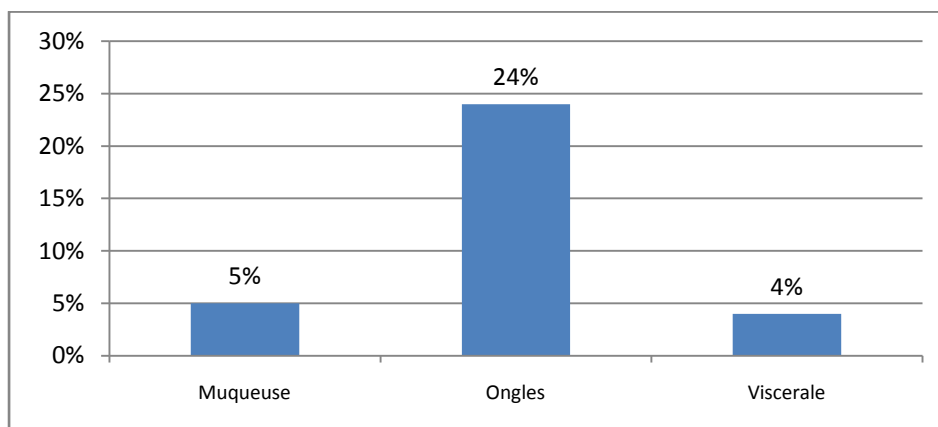


Figure 05: Les atteintes extra- cutanées

Les atteintes extra- cutanées sont dominées par l'atteinte des ongles (24%)

III. Résultats histologiques :

Sur les 36 biopsies réalisées, 22 biopsies présentaient des Petites cellules alors (61%) et dans 8 biopsies des cellules à moyenne taille (22%) et 6 biopsie des grandes cellules (17%).

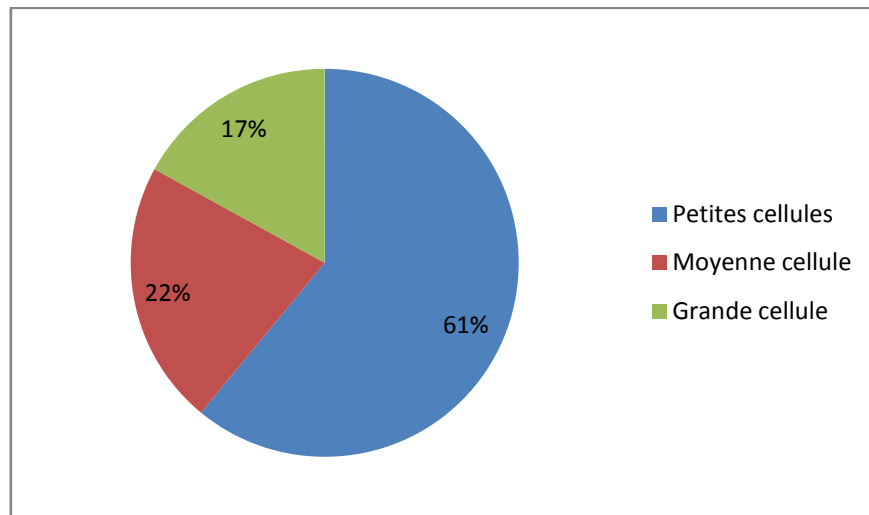


Figure 06 : La taille des cellules

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

- ✓ Prolifération au niveau du derme superficiel 8 biopsies- > 22%.
- ✓ bande sous épidermique 16 biopsies- > 45% .
- ✓ Nappes diffuses 7 biopsies- > 19%
- ✓ Nodulaires 4 biopsies- > 11% .
- ✓ périfolliculaires 1 biopsie- > 3% .

Ces résultats sont représentés dans la figure suivante :

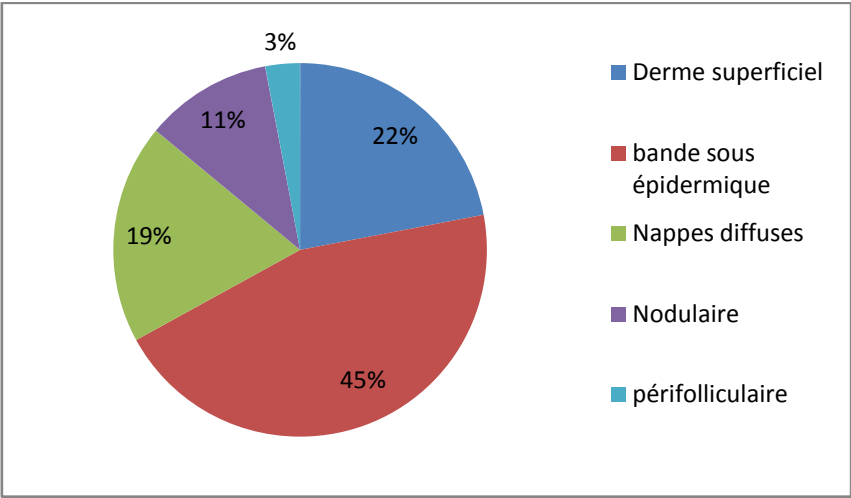


Figure 07 : La localisation de la prolifération lymphoïde

Les lésions histologiques du mycosis fongoïde sont caractérisées par la présence d'épidermotropisme 87%, thèques intraépidermiques 14%, d'halo clair 44%, de microabcès 0%, et de noyaux cérébriforme 57%.

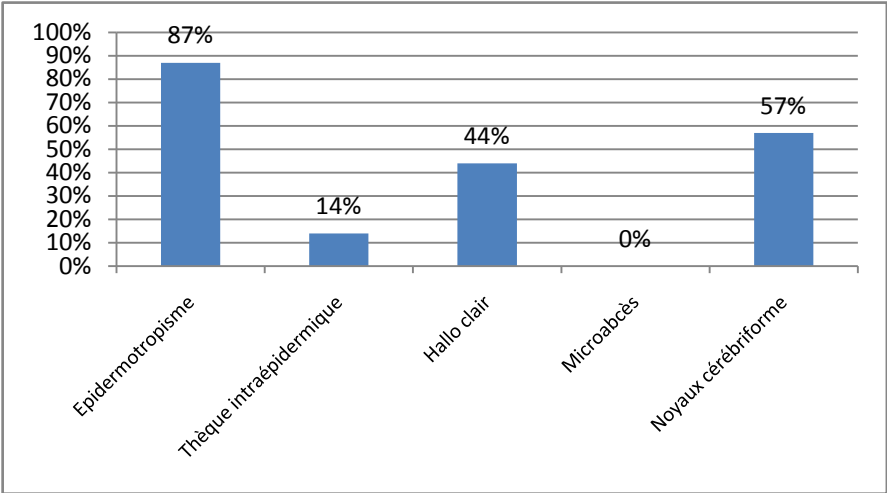


Figure 08 :Les signes histologiques du mycosis fongoïde

IV. Résultats de l'immunohistochimie :

En immunohistochimie, les marqueurs suivants étaient retrouvés : CD4+ (94%), CD8+ (22%), CD30+ (8%), CD3+ (81%), CD5+ (8%), CD23+ (2%).

Marqueurs	N	%
CD4+	34	94%
CD8+	8	22%
CD30+	3	8%
CD45RO	0	0%
CD3+	29	81%
CD5+	3	8%
CD23+	1	2%
CD20	1	2%

Avec prédominance du phénotype CD3+ CD4+ CD8- CD30- qui présente un pourcentage de 56% des biopsies réalisées.

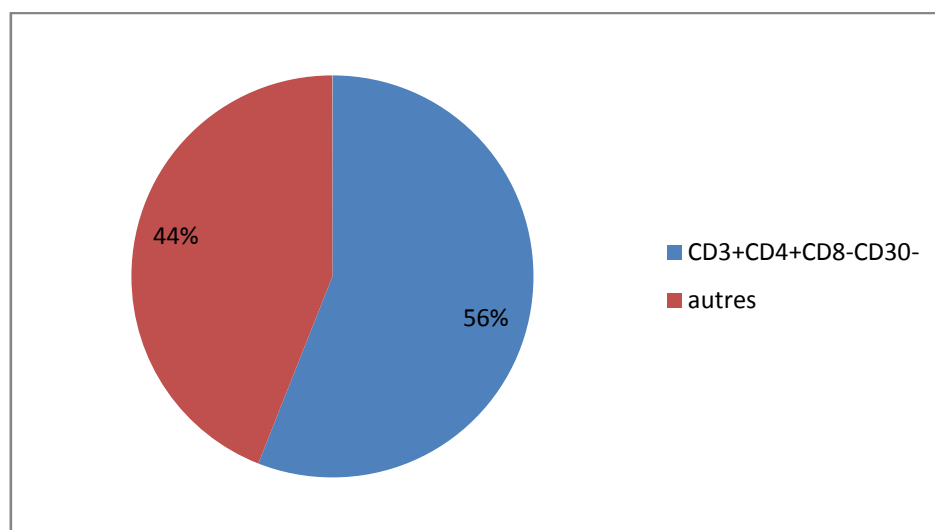


Figure 09 : Le pourcentage du phénotype CD3+ CD4+ CD8- CD30 -

V. DIAGNOSTIC FINAL RETENU :

Les critères pris en compte pour retenir un diagnostic final était des critères cliniques, histologiques et immunohistochimiques.

Les diagnostics finaux sont réparties en deux groupes. Le mycosis fongoïde classique avec 31 cas et représentent 86% du totale des cas étudiés. Le mycosis fongoïde transformé en lymphome avec 05 cas et représentent 14% de total des cas.

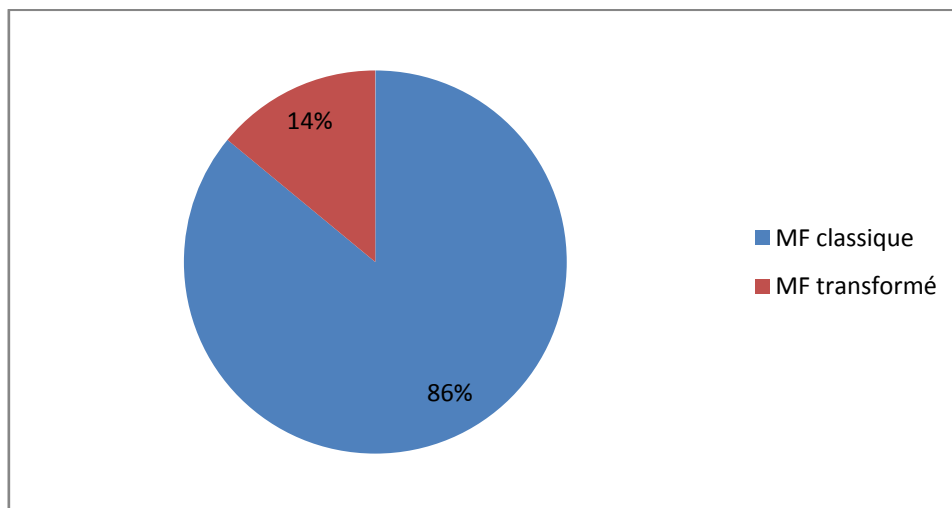


Figure 10 : Diagnostics finaux retenus

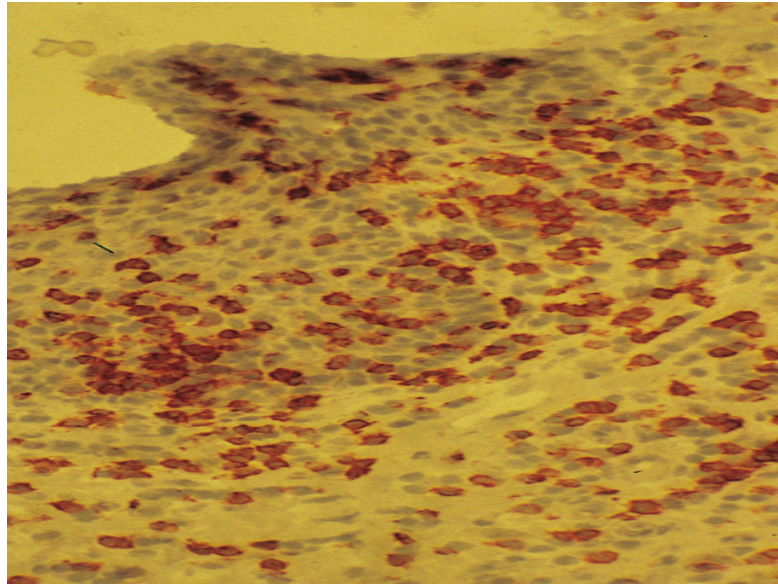


Figure 11: Immunomarquage CD4+ d'une majorité de cellules lymphoïdes dermiques et intra-épidermiques. Grossissement $\times 200$ (79)

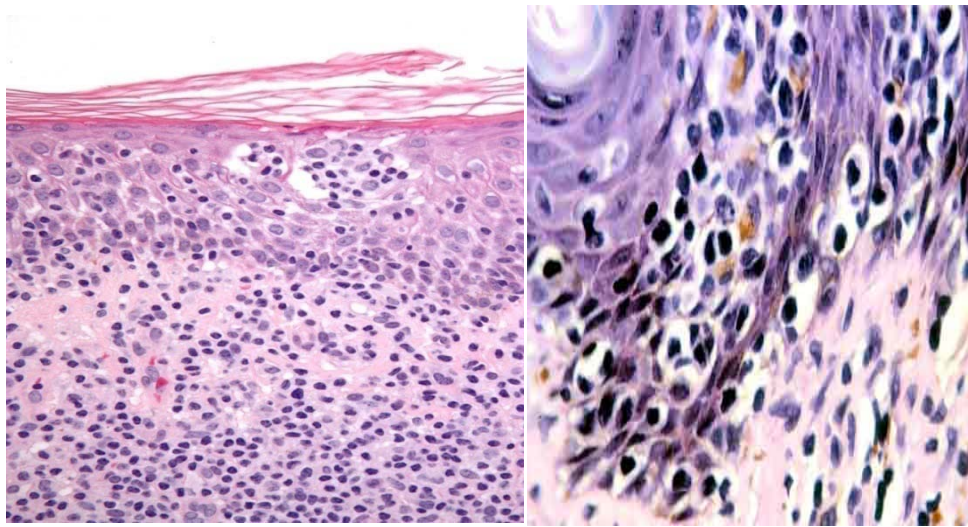


Figure 12 Abcès de pautrier (79)

Figure 13 : halo clair(79)

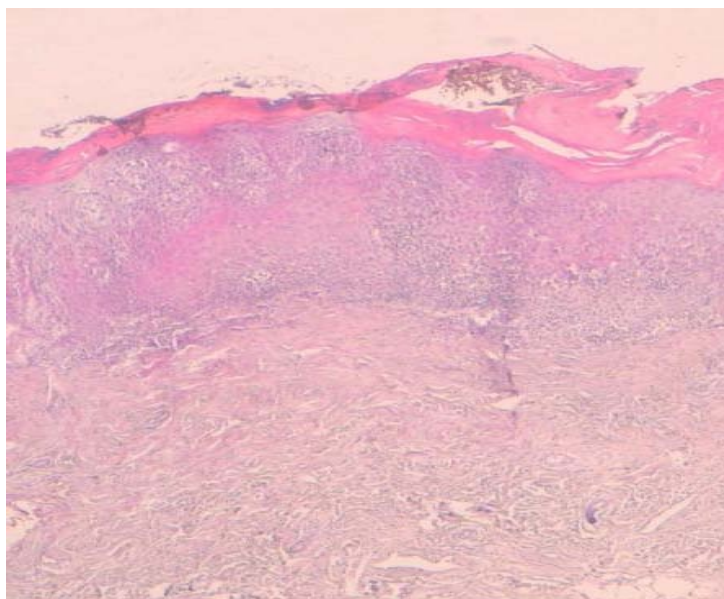


Figure 14 :Tissu cutané revêtu par un épithélium malpighien, surmonté par une hyperkératose parakératosique. Le derme papillaire est le siège d'un infiltrat lymphocytaire dense (HES x 5)(79)



Discussion



I. RAPPEL

1. Embryologie et histologie de la peau normale :

1.1 Rappel embryologique : (1)

La peau a une origine double, ectoblastique et mésoblastique. A la fin de la gastrulation, à la troisième semaine du développement, on distingue trois feuillets :

- ✓ le neuro-ectoblaste superficiel,
- ✓ le mésoblaste intermédiaire
- ✓ et l'endoblaste ou feuillet profond.

Au moment de la formation du tube neural, des cellules s'isolent de chaque bord de la plaque neurale pour former les crêtes neurales, celles-ci, sans connexion avec l'ectoblaste, sont parallèles au tube neural et se métamérisent en segments assez nombreux qui se forment aux dépens de la plaque interne du mésoblaste.

Des crêtes neurales dérivent, entre autres, les neurones des ganglions rachidiens et du système nerveux orthosympathique, les cellules paraganglionnaires, les cellules de Schwann des nerfs périphériques, les mélanocytes et les cellules du système neuroendocrine, les cellules mésenchymateuses du derme céphalique ont également une origine neuroblastique contrairement à celle du derme du reste du corps.

À la fin de la neurulation, l'ectoblaste ou ectoderme, séparé du tube et des crêtes neurales, donne naissance à l'épiderme.

Le derme et l'hypoderme sont issus des plaques cutanées ou dermatomes qui se forment à la quatrième semaine à partir de la paroi externe des somites.

❖ Séquences de la différenciation des divers éléments de la peau :

✓ **Epiderme :**

L'ectoblaste primitif est une couche monostratifiée de cellules cubiques, au début du deuxième mois, il se bi-stratifie par formation d'une seconde couche de cellules épithéliales polyédriques aplaties constituant le péri derme. Celui-ci exfolie, puis remplacé dès le quatrième mois par un épithélium malpighien kératinisant. A la fin du cinquième mois, la stratification définitive de l'épiderme est acquise. Sur le plan ultra structural et immuno-histochimique, les desmosomes et les tight junctions apparaissent dès le premier mois, les tonofilaments au deuxième mois, les hémidesmosomes des kératinocytes basaux et les fibres d'ancrage au troisième mois, à ce stade de l'embryogenèse, les antigènes de la membrane basale (laminine, antigène de la pemphigoïde, collagène type IV) sont déjà exprimées, tout comme les principaux antigènes du cell coat des kératinocytes.

✓ **Mélanocytes :**

Ils sont présents dans l'épiderme dès le deuxième mois, mais n'y deviennent identifiables qu'à partir du troisième mois lors de l'apparition des premiers prémélanosomes DOPA+, les mélanosomes apparaissent au quatrième mois et les premières images de pigmentation kératinocytaire au sixième mois de la vie foetale. Les cellules de Merkel apparaissent au quatrième mois, les cellules de Langerhans sont beaucoup plus précoces et sont présentes avant la migration des mélanoblastes de la crête neurale.

✓ **Derme :**

Il acquiert sa différenciation en tissu conjonctif, contenant des fibres élastiques et collagènes au cours des troisième et quatrième mois, il se forme à partir de la plaque cutanée des somites du mésoblaste.

1.2 Histologie de la Peau :

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

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

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

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

Deux sortes de tissus constituent la peau :

- ✓ l'épiderme provient du feuillet embryonnaire superficiel (ectoderme). Il est donc de nature épithéliale ;
- ✓ le derme auquel on rattache l'hypoderme. Ils dérivent tous deux du feuillet embryonnaire moyen (mésoderme ou mésenchyme) et sont de nature conjonctive. Épiderme et derme s'articulent suivant une surface qui constitue la jonction dermo-épidermique. De nombreuses papilles dermiques, en forme de

cône, s'étendent vers le haut et déforment la face de l'épiderme ; les languettes épithéliales qui séparent les papilles dermiques portent le nom de crêtes épidermiques.

Les annexes de l'épiderme sont en grande partie situées dans le derme et proviennent de l'ectoderme (fig15).

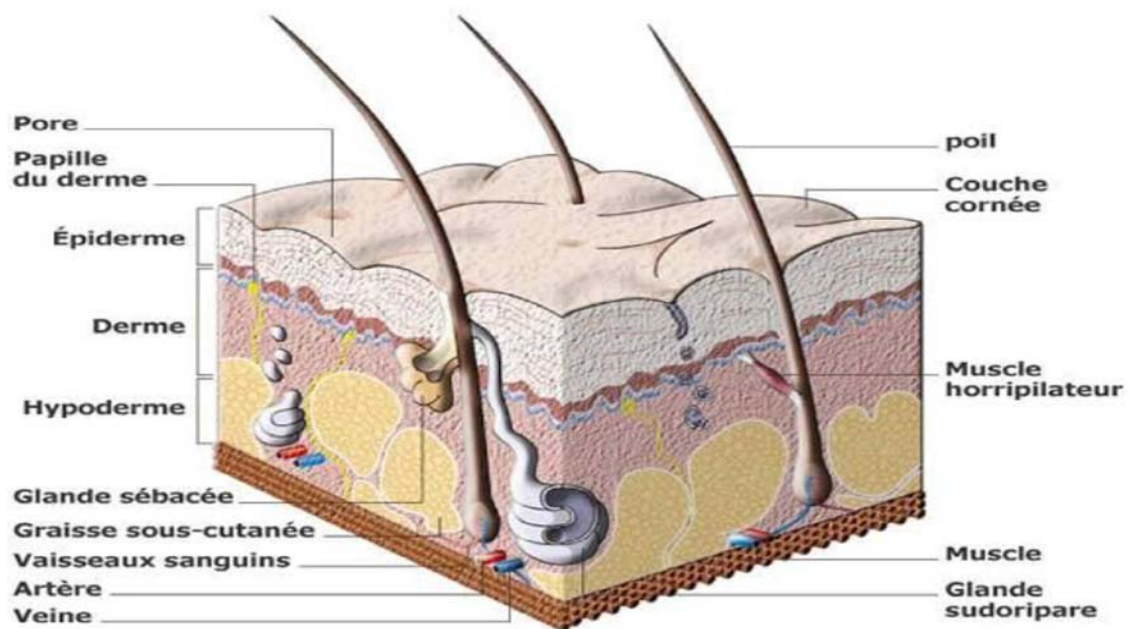


Figure 15: Coupe schématique montrant les différents constituants du tissu cutané (2)

a) Epiderme :

L'épiderme est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et orthokératosique. Il est normalement constitué de 4 types cellulaires. Les kératinocytes représentent 80% de l'ensemble de ses cellules. Ce sont eux qui en migrant, donnent à l'épiderme ses caractéristiques morphologiques : stratification en plusieurs couches et cellules superficielles pavimenteuses et anucléées. Les 20% d'autres cellules de l'épiderme sont dispersées entre les kératinocytes. Elles sont mal vues sur les préparations histologiques standards. Ce sont les mélanocytes, les cellules immunocompétentes (cellules de Langerhans et lymphocytes) et les cellules de Merkel. (3 ; 4) .

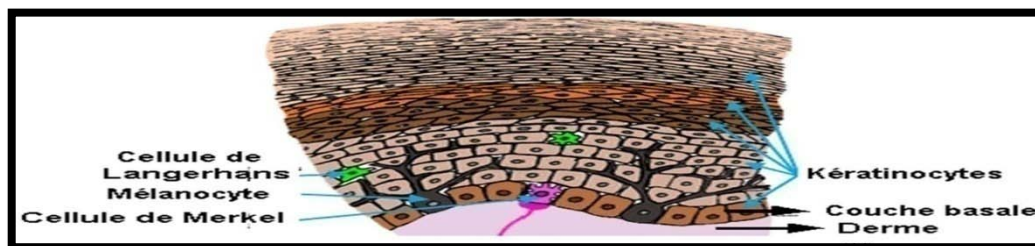


Figure 16 : Les 4 populations cellulaires de l'épiderme (2)

❖ *Les kératinocytes (5)*

Constituent 80% des cellules épidermiques. Les kératinocytes assurent trois grandes fonctions liées à des structures morphologiquement individualisables :

- la cohésion de l'épiderme et sa protection contre les agressions mécaniques en rapport avec le cytosquelette et les systèmes de jonction des kératinocytes entre eux.
- une fonction de barrière entre les milieux intérieur et extérieur en rapport avec la différenciation terminale des kératinocytes en cornéocytes.
- la protection contre les radiations lumineuses en rapport avec les **mélanosomes de stade IV** qu'ils ont phagocyté.

Les kératinocytes de l'épiderme se répartissent dans 4 couches qui sont bien visibles en **microscopie optique** et dénommées de la profondeur à la superficie: **couche basale, couche spineuse, couche granuleuse et couche cornée.**

- ✓ **La couche basale** est constituée d'une assise unique de kératinocytes cylindriques, directement en contact avec la jonction dermo-épidermique. Parmi les kératinocytes basaux se trouvent les cellules souches qui assurent le renouvellement de l'épiderme, d'où la présence de cellules en mitose dans la couche basale.
- ✓ **La couche spineuse** est constituée de plusieurs assises de kératinocytes polygonaux.

Leurs contours apparaissent hérissés d'épines, d'où le nom de couche spineuse. Ces épines correspondent aux desmosomes qui accrochent les kératinocytes entre eux.

- ✓ **La couche granuleuse** est constituée de plusieurs assises de cellules aplaties, au grand axe parallèle à la jonction dermo-épidermique. L'apparition dans le cytoplasme des kératinocytes de granulations basophiles est à l'origine de l'appellation couche granuleuse.
- ✓ **La couche cornée** est constituée de plusieurs assises de cellules aplaties, anucléées, appelées cornéocytes. La couche cornée est compacte en profondeur au contact de la couche granuleuse, et desquamante en superficie. La migration des kératinocytes de la couche basale vers la couche cornée se fait normalement en 3 à 4 semaines

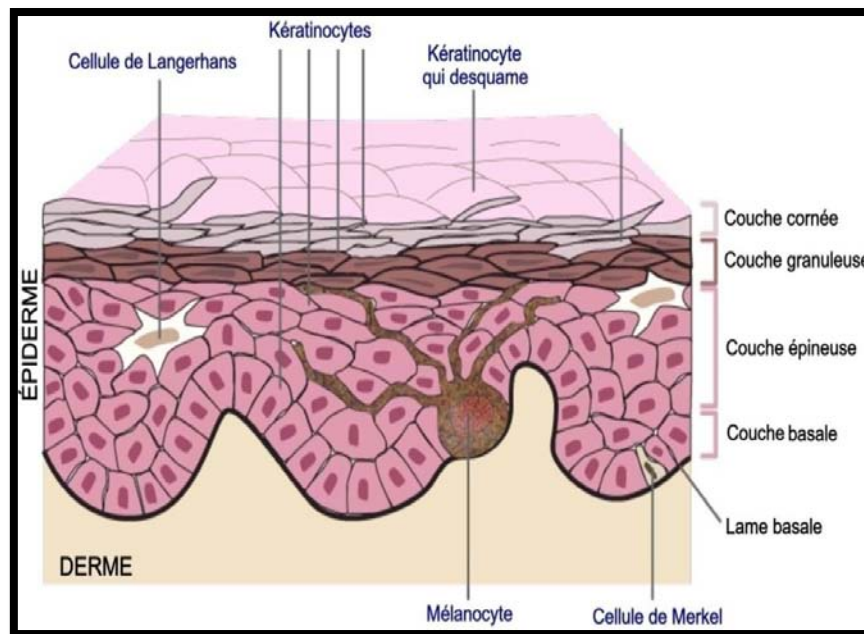


Figure 17 : Les 4 couches de l'épiderme (2)

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

Figure 18 : Histologie de la peau. (6)

❖ Les mélanocytes :

Les mélanocytes constituent la deuxième grande population épidermique. Ils proviennent de la crête neurale. Ils sont intercalés entre les kératinocytes basaux. Porteurs de dendrites interkératinocytaires, ils se distinguent de façon variable. On observe en moyenne un mélanocyte pour dix kératinocytes. Depuis les travaux de Fitzpatrick et de son groupe, on reconnaît l'unité de la mélanisation épidermique, qui est composée d'un mélanocyte et de 36 kératinocytes adjacents ou sus-jacents, auxquels il transfère la mélanine (phéomélanines et eumélanines), qu'il est le seul à synthétiser.

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

Les mélanines ont deux fonctions :

- elles donnent à la peau sa « couleur » (pigmentation constitutive), les Phéomélanines étant des pigments jaunes-rouges qui apparaissent après irradiation Et les eumélanines, des pigments bruns-noirs ; la pigmentation constitutive s'oppose à la pigmentation « facultative », communément appelée bronzage par les ultraviolets ;
- les eumélanines ont un rôle photoprotecteur ; en revanche, les phéomélanines sont carcinogènes.

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

❖ **Les cellules de Langerhans :**

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

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

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

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

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

❖ **Les cellules de Merkel :**

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

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

Ces cellules ne sont visibles qu'en microscopie électronique. Elles ne sont pas visibles en

L'Apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic du mycosis fongoïdes au service d'anatomopathologie CHU Mohamed VI, Marrakech

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

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

Les cellules de Merkel expriment aussi la synaptophysine au niveau des membranes de vésicules claires. Enfin, les cellules de Merkel possèdent des canaux calciques voltages dépendants (fig. 19).

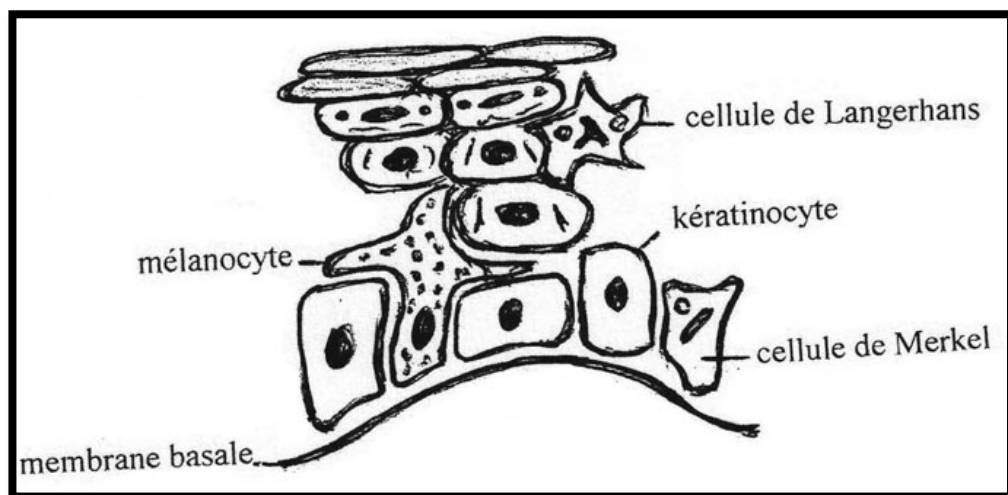


Figure 19 : Les cellules de Merkel. (6)

✓ **La jonction dermo-épidermique :**

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

membrane de séparation.

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

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

- la membrane plasmique de la cellule basale avec un hémidesmosome ;
- la lamina lucida, claire aux électrons ;
- des fibrilles d'ancrage de structure collagène mélangées à des fibrilles élastiques.

Elle est élaborée conjointement par les fibroblastes et les kératinocytes.

b) Derme :

Le derme est la couche essentielle de la peau. Il lui confère sa résistance et son élasticité.

Il contient beaucoup moins de cellules (fibroblastes, macrophages), mais présente une grande quantité de tissu de soutien riche en fibres conjonctives :

- ✓ Collagène : donne soutien, extensibilité et résistance à la peau, très abondant dans la peau cicatricielle et responsable d'hypertrophie.
- ✓ Elastine : donne élasticité à la peau saine, pratiquement inexistant dans le tissu cicatricielle .Il est aussi le lieu de passage des vaisseaux sanguins, des lymphatiques et des nerfs.

➤ *Organisation architecturale*

Le derme comporte deux zones: le derme papillaire et le derme réticulaire.

- ✓ **Le derme papillaire**, superficiel, mince, est constitué de l'ensemble des papilles dermiques situées entre les crêtes épidermiques. Il est formé de tissu conjonctif lâche avec des fibres de collagène, fines, isolées et orientées le plus souvent perpendiculairement ou obliquement par rapport au plan de la membrane basale, des fibres de réticuline, l'arborisation terminale du réseau élastique, des fibroblastes, des cellules d'origine hématopoïétiques autour des anses capillaires terminales des vaisseaux sanguins, les anses borgnes lymphatiques, des terminaisons nerveuses et les récepteurs au tact que sont les corpuscules de Meissner.
- ✓ **Le derme réticulaire sous-jacent est d'épaisseur variable**. Il est formé d'un tissu conjonctif dense constitué essentiellement de fibres : les fibres de collagène épaisses en gros faisceaux et les fibres élastiques s'entrecroisent dans toutes les directions dans des plans grossièrement parallèles à la surface cutanée

Le derme réticulaire contient aussi de petites artérioles, des veinules et des glomus artério-veineux, des lymphatiques, des petits nerfs sensitifs et du système nerveux autonome, des follicules pilo-sébacés et les muscles arrecteurs des poils (sauf au niveau des paumes et des plantes) et enfin les canaux excréteurs des glandes sudorales.

➤ *Le réseau élastique du derme*

Le réseau élastique du derme est composé de trois sortes de fibres : les fibres oxytalanes, les fibres d'élaunine et les fibres élastiques proprement dites, matures

- ✓ **Les fibres oxytalanes** situées dans le derme papillaire jusqu'au contact de la lamina densa, forment de fines arborisations, non anastomosées, perpendiculaires à la jonction dermo-épidermique et sont exclusivement constituées de microfibrilles tubulaires de 12 nm de diamètre
 - ✓ **Les fibres élastiques** matures situées au niveau du derme réticulaire, des septa interlobulaires de l'hypoderme et autour des glandes sébacées et des glandes sudorales, apparaissent de couleur brique, ondulées, plus ou moins épaisses, parfois anastomosées, entre les fibres de collagène. Elles comprennent une vaste plage amorphe, claire aux électrons entourée d'un fin manchon de microfibrilles tubulaires, denses aux électrons, identiques aux microfibrilles constituant les fibres oxytalanes
 - ✓ **Les fibres d'élaunine** formant un plexus parallèle à la jonction dermoépidermique, à la jonction entre le derme papillaire et le derme réticulaire. Elles sont anastomosées avec les fibres oxytalanes du derme papillaire et les fibres élastiques matures du derme réticulaire. Ce sont des fibres élastiques immatures avec une composante fibrillaire prédominant sur les plages amorphes.
- **Les fibres dites « de collagène » et dites « de réticuline »**
- ✓ **Les "fibres de collagène"** forment de longs trousseaux, sinueux et rubanés, d'une longueur indéfinie, s'entrecroisant sans systématisation ni anastomose, de diamètre variable (0,5 à quelques dizaines de microns). Les trousseaux sont constitués de fibrilles de diamètre régulier en moyenne à 90 nm (75 -105 nm) en coupe transversale ; en coupe longitudinale, ces fibrilles présentent une striation transversale due à l'alternance de bandes claires et denses aux électrons suivant une périodicité de 67 nm. Les collagènes I, III et V qui appartenant au groupe

des "collagènes fibrillaires à striation périodique" et les collagènes du groupe des FACITS (collagène XIV et XVI) sont impliqués dans l'assemblage des fibrilles entre elles.

- ✓ **Les fibres dites « de réticuline »** situées au niveau des lames basales de la jonction dermo-épidermique, des vaisseaux, des nerfs et des cellules adipeuses, correspondent en microscopie électronique à des fibrilles à striation périodique de petit diamètre (inférieur à 60 nm), isolées ou organisées en petits trousseaux . Biochimiquement, elles sont constituées majoritairement de collagène III. Elles sont non extensibles et non élastiques. Elles donnent au derme sa résistance aux forces de traction.

➤ ***Les cellules du derme***

Les cellules sont plus abondantes au niveau du derme papillaire que du derme réticulaire.

Elles englobent des cellules fixes et des cellules mobiles d'origine hématopoïétique :

- ✓ Les cellules fixes sont les fibroblastes/fibrocytes et les adipocytes à vésicule uniloculaire des lobules graisseux.
- ✓ Les cellules d'origine hématopoïétique sont les mastocytes, les macrophages, les **cellules** dendritiques dermiques et en faible proportion dans les conditions physiologiques les lymphocytes, les plasmocytes et les granulocytes.

Dans les conditions physiologiques, le derme et l'hypoderme ne contiennent pas de myofibroblaste.

➤ *La substance fondamentale du derme*

La substance fondamentale amorphe apparaît vide et totalement claire aux électrons. Elle est constituée en majeure partie par de l'acide hyaluronique (glycosaminoglycane dit GAG, non sulfaté) et des protéoglycanes elles-mêmes formées de GAG sulfatés (chondroïtine sulfate, dermatane sulfate et heparane sulfate) fixés sur un axe protéique.

c) L'hypoderme

Continuant le derme vers la profondeur, l'hypoderme est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé.

Il s'étend jusqu'aux plans aponévrotiques ou périostés sauf au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins, où il n'y a pas d'hypoderme.

L'hypoderme est constitué de lobes eux-mêmes subdivisés en petits **lobules graisseux** de tissu adipeux blanc séparés par des **septums interlobulaires** conjonctivo-élastiques servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme.

L'abondance du tissu adipeux varie avec les habitudes alimentaires mais aussi les régions du corps et le sexe. L'hypoderme contient les récepteurs à la pression de Vater-Pacini.

– *Lobules graisseux :*

Ils sont composés par les adipocytes. Ce sont des volumineuses cellules dont le cytoplasme est optiquement vide, puisque leur contenu liquide a disparu. On voit bien leur contour cellulaire : ce sont des cellules arrondies, possédant un noyau vacuolaire

allongé refoulé contre la membrane.

Entre les adipocytes, on trouve de petits capillaires.

Les adipocytes sont groupés en lobules primaires, dont la vascularisation artérielle est de type terminal. Ces lobules primaires sont à leur tour organisés en superstructures qui sont les lobules secondaires, visibles à l'oeil nu, et d'une taille d'environ 1cm. Ces lobules sont séparés les uns des autres par les septums.

❖ *Septums interlobulaires :*

Ils sont constitués de lames plus ou moins larges faites de tissu conjonctif avec quelques fibrocytes. On y trouve des artères, des veines, et des nerfs dont la structure a été développée plus haut. Ils servent en fait de lieu de passage aux vaisseaux qui vont assurer la vascularisation de la peau.

d) Vascularisation du derme et de l'hypoderme (7)

- ✓ L'épiderme, comme tout épithélium, n'est pas vascularisé ; il est nourri par imbibition par les réseaux capillaires des papilles dermiques. Le derme et l'hypoderme sont en revanche richement vascularisés par un réseau très systématisé d'artéριοles de moyen puis petit calibre, de capillaires et de veinules
- ✓ A la partie profonde de l'hypoderme, les artères abordent le tégument et forment un premier réseau anastomotique parallèle à la surface cutanée.

De celui-ci, partent perpendiculairement des branches qui traversent l'hypoderme, en donnant des collatérales destinées à vasculariser les lobules graisseux et les annexes : glandes sudoripares et follicules pileux. Ces branches se réunissent à la partie profonde du derme réticulaire pour former un deuxième réseau

anastomotique dont les mailles sont parallèles au premier réseau anastomotique et à la surface cutanée. De ce deuxième réseau anastomotique, partent perpendiculairement des artérioles qui abandonnent des branches pour les annexes cutanées et le derme réticulaire et finissant par s'anastomoser en un troisième réseau à la jonction derme papillaire–derme réticulaire. De ce dernier réseau, partent des capillaires qui gagnent les papilles dermiques.

- ✓ Le réseau veineux est calqué sur le modèle artériel. Les lymphatiques naissent par une anse borgne du sommet des papilles dermiques et suivent le trajet du réseau veineux.

Des anastomoses artério–veineuses avec ou sans glomus se trouvent au niveau du lit des ongles et des régions palmo–plantaires (mains, doigts, pieds et orteils). Elles jouent un rôle fondamental dans la thermorégulation.

e) **Annexes cutanées :**

Les annexes cutanées regroupent :

- ✓ **Les glandes cutanées** : glandes sudoripares (sudorales) eccrines et apocrines et glandes sébacées
- ✓ **Les phanères** (poils et ongles).

En règle, les glandes sébacées sont annexées aux poils, l'ensemble constituant les follicules pilo–sébacés. Les glandes sudoripares apocrines sont annexées à certains de ces follicules pilo–sébacés alors que les glandes sudoripares eccrines sont toujours indépendantes des poils.

Ainsi, la face superficielle de l'épiderme est criblée d'une multitude de petits orifices correspondant aux ostiums pilaires et aux pores sudoraux. Les annexes de la peau sont toutes d'origine épidermique mais situées dans le derme

et l'hypoderme ; ceci est très important car elles constituent une source de cellules profondément ancrées dans la peau capables de régénérer l'épiderme si besoin.

2. L'épidermotropisme lymphocytaire :

L'épidermotropisme est un phénomène caractérisé par la migration et la colonisation de l'épiderme par des cellules qui dépassent les constituants normaux de l'infiltration intraépidermique et présence de cellules qui ne se trouvent généralement pas dans l'épiderme.

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

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

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

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

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

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

Les lymphocytes cutanés expriment le dimère á du récepteur à l'antigène du

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

Ces cellules appartiendraient à la classe des cellules natural killer (NK). (8)

3. La migration des lymphocytes vers la peau :

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

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

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

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

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

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

L'Apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic du mycosis fongoïdes au service d'anatomopathologie CHU Mohamed VI, Marrakech

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dans ces situations, il a été suggéré que l'émergence de clones lymphocytaires malins n'exprimant plus d'interféron- gamma entraînerait une diminution de l'expression des molécules ICAM- 1 à la surface des kératinocytes et, par voie de conséquence, une perte d'adhésion des lymphocytes à l'épiderme. (9,10)

4. Mécanisme de l'épidermotropisme des lymphocytes T au sein du mycosis fongoïde :

Dans le mycosis fongoïde, les cellules migre à la peau grâce à des interactions avec des cellules endothéliales des capillaires dermiques. Les cellules circulants du lymphome cutané portant l'antigène des lymphocytes (CLA) roulent le long des cellules endothéliales exprimant E- sélectine. Les récepteurs de chimiokines (par exemple, le récepteur de la chimiokine CC 4 [CCR4]) sur les cellules T malignes reconnaissent les chimiokines (par exemple, un ligand chimiokine CC 17 [CCL17]) qui ont émané de l'épiderme et liée à la face luminale des cellules endothéliales, ce qui facilite grandement la liaison de leucocytes associé à une fonction de type antigène 1 sur les cellules de lymphome à une molécule d'adhésion intercellulaire 1 sur les cellules endothéliales et une extravasation ultérieure dans le derme. De là, les cellules du lymphome présentent souvent une affinité pour les cellules de l'épiderme et se regroupent autour des cellules de Langerhans, formant les microabcès de Pautrier, qui peuvent être observés à l'examen histologique. Ce processus est principalement guidé par les interactions du lymphome à cellules intégrine $\alpha\text{E}\beta 7$, CCR4, et le complexe récepteur des cellules T CD4 ave E- cadhérine, CCL22 et major- histocompatibilité complexe classe II molécules (CMH- II), respectivement.(11).

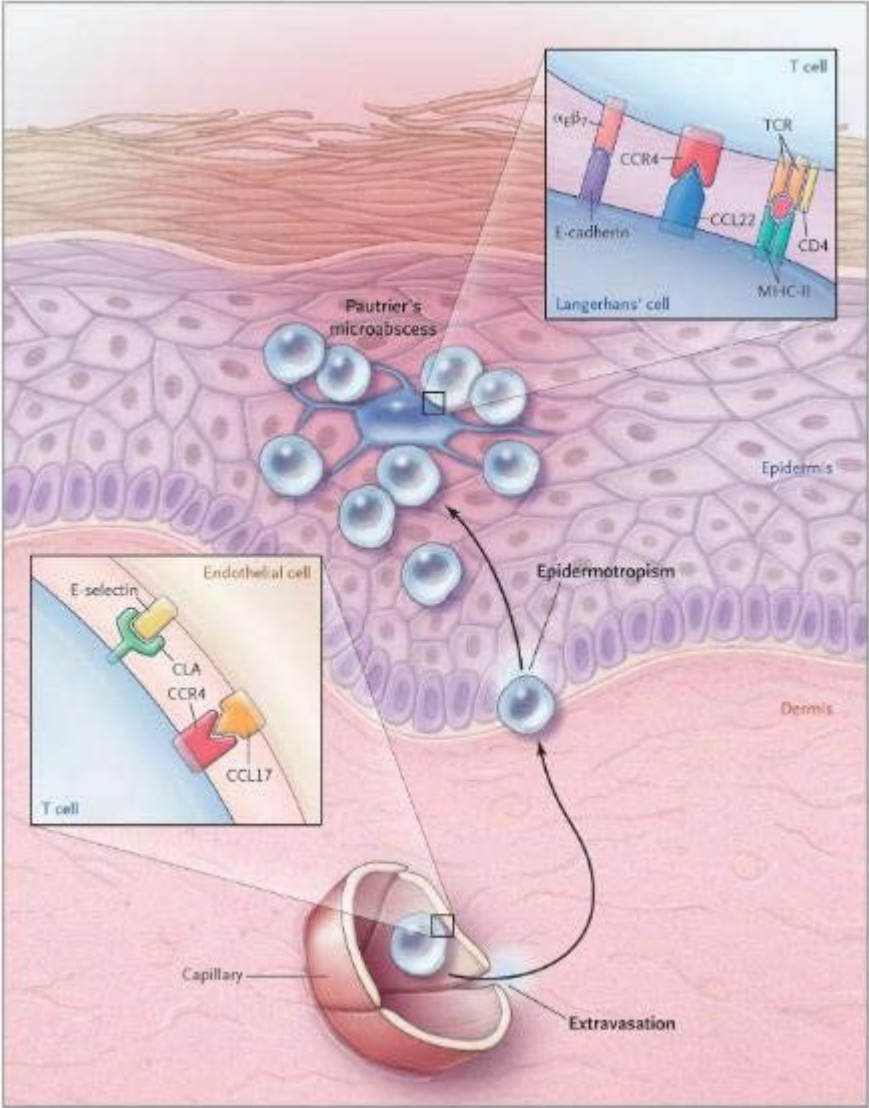


Figure.20: Le mécanisme de l'épidermotropisme dans le mycosis fongoïde (11)

II. Mycosis fongoïdes:

1. 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 1806 Alibert (dermatologue français) est le premier à utiliser le terme de mycosis fongoïde pour décrire un nouveau cas atteint de lésions squameuses et violacées qui évoluent en tumeurs semblables à des champignons (12).

En 1870, Bazin suggère qu'il existe une évolution naturelle d'une phase prémycosique, en plaques, puis en tumeurs (13)

Plus tard Besnier et Hallopeau (14) décrivent des cas érythrodermiques, suivis en 1938 par Sézary et Bouverain (15) qui rapportent la triade érythrodermie, adénopathies et grandes cellules mononuclées circulantes. C'est le syndrome de Sézary.

Il faut attendre 1973 avant que Lutzner et al. montrent que tous ces désordres sont dus à des proliférations de lymphocytes T.

Enfin, Epstein et al. montrent que les lésions cutanées et extra cutanées (adénopathies ou viscérales) sont dues aux lymphomes cutanés primitifs et secondaires à son extension.

2. Épidémiologie :

Le mycosis fongoïde et ses variantes représentent près de 50% de tous les lymphomes cutanés et environ 65% des lymphomes T cutanés (16). L'incidence annuelle des lymphomes T, qui augmente régulièrement depuis 30 ans . Ils affectent deux fois plus fréquemment l'homme que la femme. Ils peuvent s'observer à tout âge de la vie, mais leur incidence augmente significativement après l'âge de 40 ans, et la maladie se déclare dans la plupart des cas après 60 ans (17,18). Les facteurs de risques épidémiologiques ne sont pas connus.

L'Apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic du mycosis fongoides au service d'anatomopathologie CHU Mohamed VI, Marrakech

Dans notre série l'âge moyen était de 55 ans ce qui rejoint les données des séries marocaines notamment celle de Casablanca avec un âge moyen de 53.9 ans et celle de Marrakech avec un âge moyen de 55 ans (73,74).

Les séries maghrébines également ont retrouvé des résultats similaires aux nôtres avec un âge moyen de 50 à l'EHU d'ORAN (75) et de 51 en Tunisie (76).

En ce qui concerne la répartition homme/femme pour le MF de notre étude, nous avons remarqué qu'il n'y a pas de prédominance de sexe, 18 patients étaient des hommes (50%) et 18 étaient des femmes (50%), soit un sexe ratio H/F de 1.

Ces résultats diffèrent des séries marocaines notamment celle de Marrakech avec un sexe ratio de 1.8 et celle de Casablanca avec un sexe ratio de 1.4 (73,74). L'étude tunisienne multicentrique réalisée dans 06 centres hospitaliers avait retrouvé également une nette prédominance masculine avec 74 hommes et 26 femmes (76). Aux Etats Unis une étude multicentrique a été menée dans 08 Etats en se basant sur les données du programme SEER, elle a colligé 3884 cas avec un sexe ratio de 1.72 (80) .

2.1 Etiopathogénie :

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

2.1-1 Facteurs favorisant :

a) Facteurs génétiques :

On considérait que le MF avait une transmission familiale mais l'absence de groupes familiaux atteints rapportés dans la littérature, suggèrent qu'il n'y a pas de cause génétique primitive.

Le progrès récent en biologie moléculaire et en immunologie a permis

d'étudier la pathogénie de ces lymphomes.

Une association du MF et SS avec certains antigènes d'histocompatibilité est décrite (19). Spécialement Aw31, Aw32, B8, Bw38 et DR5. En effet, l'Ag DR5 est fréquemment retrouvé chez les patients atteints de lymphomes cutanés T (32% versus 11% chez des sujets sains). Des aberrations chromosomiques ont été identifiées dans les cellules tumorales, à type de délétions et de translocations des chromosomes 1 ou 6 (19).

Récemment, les études moléculaires ont révélé des mutations sur les gènes suppresseurs chez les malades atteints de MF et SS. Dans 50–85% des patients testés, l'anomalie génétique la plus fréquente est une altération de NAV3, qui semble agir comme un gène suppresseur des cellules T tumorales (20).

b) Facteurs viraux :

Le rôle des virus a fait l'objet de nombreux travaux. Le virus HTLV-1 (Human T-lymphotrophic virus-1) est un agent étiologique reconnu dans le développement du lymphome leucémique de l'adulte type T. En fait, le virus a été retrouvé dans le sang et dans les lésions cutanées de certains patients atteints de MF ou SS (21). Cependant, plusieurs études ont révélé l'absence du rôle du HTLV-1 qui n'a pas été retrouvé chez la majorité des patients atteints de lymphomes T cutanés (22).

L'EBV (Epstein Barr Virus) a été retrouvé dans les lésions cutanées et des taux élevés d'anticorps anti-EBV ont également été rapportés chez les malades, mais ces réactivations virales pourraient être des phénomènes secondaires.

Le rôle d'autres virus tels que le Cytomégalovirus est encore mal élucidé, quelques auteurs constatent une séropositivité significativement plus importante chez les patients atteints de MF et de SS que chez des sujets sains (23).

c) Facteurs environnementaux :

Le rôle des facteurs environnementaux a fait l'objet de plusieurs études. Des facteurs environnementaux et professionnels tels que l'exposition à des produits chimiques comme les hydrocarbures halogénés aromatiques et les pesticides qui ont été impliqués mais, l'étude californienne de Whittemore; la plus large étude cas-témoins réalisée sur 174 cas de MF, n'a pas réussi à affirmer cette hypothèse (24).

2.1-2 Notion de système immunitaire cutané:

Les nombreux travaux concernant les interactions entre la peau et les organes du système immunitaire ont conduit, dès la fin des années 1970, à l'élaboration du concept de système immunitaire cutané ou skin associated lymphoid tissue (SALT) (25).

Ce concept rend compte du rôle joué par les différents types cellulaires constituant la peau dans les voies afférentes et efférentes de la réaction immune, rôle qui est illustré de manière spectaculaire par le phénomène de réaction du greffon contre l'hôte, au cours duquel la peau est l'organe principalement atteint.

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

2.1-3 Activation des lymphocytes T dans le mycosis fongoide :

En plus de leurs capacités de tissu-homing, les cellules T activées ont la possibilité de basculer sur la production de molécules de signalisation et diverses cytokines qui exécutent des fonctions spécifiques effectrices bénéfiques (par exemple, l'élimination de l'infection) ou, au contraire, qui interviennent dans la maladie inflammatoire. Examen des cellules clonales dans des échantillons de la peau, une biopsie et des échantillons de sang périphérique provenant de patients présentant une atteinte leucémique a montré qu'ils expriment habituellement plusieurs marqueurs d'activation, dont CD45RO, l'antigène

nucléaire des cellules proliférantes, et le récepteur de l'interleukine- 2 α (CD25) . Après stimulation du récepteur de l'interleukine- 2 des lymphocytes T activés subissent une phosphorylation de plusieurs protéines de signalisation intracellulaire dans la famille JAK- STAT de molécules. Il existe des preuves que dans le mycosis fongoïde l'activation constitutive de telles molécules contribue à un état persistant apparente d'activation des cellules T malignes.

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

Les cellules activées dans le mycosis fongoïde peuvent également avoir des effets régulateurs importants sur les cellules T normales de l'hôte. Par exemple, il a été démontré que les cellules activées ont la capacité de produire de l'interleukine- 10 et de facteur de croissance- β transformant, qui peuvent tous les deux profondément inhiber l'immunité à médiation cellulaire. Par ailleurs les cellules peuvent produire des quantités extraordinaires d'interleukine solubles- 2 récepteur, qui peut se lier de manière compétitive à l'interleukine- 2 nécessaire pour l'activation de la cellule- T normale. Ces phénomènes peuvent expliquer en partie l'augmentation du risque de cancer secondaire et les infections chez les patients atteints de mycosis fongoïde (16,17).

2.1-4 La dominance clonale des lymphocytes T dans le mycosis fongoïde :

Dans plusieurs leucémies et lymphomes T non cutanés, des associations claires avec des mutations spécifiques et les anomalies chromosomiques ont été identifiés dans lequel seraient attendus des effets directs sur l'expression des oncogènes ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur pour aboutir à une expansion clonale. Bien que de telles

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

3. Classifications :

3.1 Évolution des entités et des classifications

Au cours des dernières années, les connaissances et les concepts en matière de lymphomes cutanés ont beaucoup évolué. Ces lymphomes étaient auparavant classés en utilisant les classifications établies pour les lymphomes ganglionnaires comme la classification à usage clinique (27) ou la classification actualisée de Kiel (28) (tableau 1). Par la suite, il est apparu indispensable de distinguer les lymphomes primitivement cutanés, c'est-à-dire sans localisation extra-cutanée au moment du diagnostic après un bilan d'extension complet, des localisations cutanées secondaires de lymphomes d'autre origine.

Tableau I- Comparaison des classifications EORTC, Kiel et REAL.
(Les entités jugées provisoires apparaissent en italique.)

Classification de Kiel	Classification EORTC 1997	Classification REAL
Lymphomes T		
Petites cellules cérébriformes	Mycosis fongoïde (MF)	Mycosis fongoïde
Non listé	MF avec mucinose folliculaire	Non listé
Non listé	Réticulose pagétoïde	Non listé
Non listé	<i>Chalazodermie granulomateuse</i>	Non listé
Petites cellules cérébriformes	Syndrome de Sézary	Syndrome de Sézary
Non listé	Papulose lymphomatoïde	Non listé
Lymphome T à grandes cellules anaplasique (CD30)	Anaplasique	Anaplasique à grandes cellules CD30
Pléomorphe, moyennes et grandes cellules	Pléomorphe	T périphérique
T immunoblastique	Immunoblastique	T périphérique
	Lymphome T à grandes cellules CD30-	T périphérique
Pléomorphe, moyennes et grandes cellules	Pléomorphe à grandes cellules	
T immunoblastique	Immunoblastique	
Pléomorphe, petites cellules	<i>Pléomorphe, à petites et moyennes cellules</i>	T périphérique
Non listé	<i>Lymphome T sous-cutané</i>	Lymphome T sous-cutané

En effet, plusieurs études ont montré que pour un tableau histologique proche et même parfois identique, le pronostic des lymphomes primitivement cutanés pouvait être très différent de celui des lymphomes d'autres localisations, en particulier ganglionnaires (29,30)

Les mécanismes moléculaires responsables du tropisme cutané des lymphomes semblent proches de ceux utilisés par les lymphocytes normaux, en situation inflammatoire. On connaît de mieux en mieux les molécules de surface propres aux différents sites de l'organisme, permettant la recirculation et le « homing » de sous populations particulières de lymphocytes. C'est le cas pour la peau de l'antigène CLA (cutaneous lymphocyte associated antigen), généralement exprimé par les lymphocytes lorsqu'ils sont recrutés dans la peau. Cela pourrait suggérer que ces lymphomes sont développés à partir de sous populations particulières de lymphocytes ayant un tropisme cutané. À côté du CLA, d'autres antigènes sont impliqués. Ainsi la perte d'expression de CD26 par les cellules de Sézary, une caractéristique phénotypique classique de ce lymphome, pourrait représenter un mécanisme particulier de « homing » cutané pour les cellules néoplasiques. En effet, CD26 est une peptidase associée à la membrane cellulaire, capable de cliver SDF-1, ligand de CXCR4, qui est exprimé par les cellules de Sézary. La perte de CD26 permettrait donc l'interaction de CXCR4 avec son ligand SDF-1, favorisant l'invasion cutanée (31).

La mise en évidence de particularités propres aux lymphomes initialement localisés à la peau et la démonstration de la mauvaise reproductibilité de la classification de Kiel pour ce type de lymphomes (32,33) ont par la suite conduit le Groupe Européen d'Étude des Lymphomes Cutanés de l'EORTC à proposer une classification mieux adaptée (tableau 2) (34).

Tableau II- Lymphomes de présentation cutanée primitive selon la classification OMS- EORTC 2005, fréquence et survie estimée (42)

(La papulose lymphomatoïde et le lymphome T cutané à grandes cellules anaplasique constituent le groupe des lymphoproliférations cutanées CD30+).

Classification OMS- EORTC
Lymphomes T cutanés
• Lymphomes indolents :
Mycosis Fongoides (MF)
MF pilotrope
Réticulose pagétoïde (MF type Woringer- Kolopp)
MF granulomateux
Lymphomes T cutanés à grandes cellules anaplasiques
Papulose lymphomatoïde
Lymphome T sous cutané à type de panniculite
Lymphome T cutané pléomorphe à petites et moyennes cellules
• Lymphomes agressifs :
Syndrome de Sézary
Lymphome NK/ T de type nasal cutané primitif
Lymphome T CD8+ agressif cutané primitif
Lymphome T gd cutané primitif
Lymphome cutané non classé

Cette classification a évolué, avec une nouvelle version en 2005 (35). qui visait à homogénéiser les concepts avec ceux de la classification OMS. Cette évolution est marquée de nombreuses évolutions, traduisant dans l'intervalle une progression importante dans la connaissance des caractéristiques phénotypiques et moléculaires des lymphomes.

Cette nouvelle version a vu notamment la validation d'entités provisoires comme le MF granulomateux (ex- chalazodermie granulomateuse) et le lymphome T pléomorphe à petites et moyennes cellules. Certaines entités ont totalement disparu, rejoignant le groupe des lymphomes non classés, comme les lymphomes T à grandes cellules CD30- ainsi que les lymphomes T immunoblastiques.

Inversement, certaines entités font alors leur apparition ; c'est le cas du lymphome T/ NK cutané primitif, du lymphome T gamma- delta cutané, ainsi que du lymphome T épidermotrope CD8+ agressif.

La plus récente évolution de la classification des lymphomes T réside dans la classification OMS 2008 des tumeurs hématopoïétiques (36) qui réunit toutes les hémopathies, sans distinction d'organe, mais reconnaît l'existence de nombreux lymphomes de présentation cutanée primitive.

Ce n'est que dans cette classification OMS 2008 actuelle que certaines divisions importantes apparaissent, comme la séparation entre les lymphomes T sous- cutanés de phénotype alpha- bêta et gamma delta. Ces derniers, qui se distinguent par un pronostic bien plus péjoratif (37), forment maintenant un groupe à part, les lymphomes cutanés de phénotype gamma- delta, avec possible présentation sous- cutanée.

Certaines entités jamais citées dans les classifications dédiées à la peau de l'EORTC y sont également mentionnées, comme le spectre des lymphoproliférations et lymphomes associés au virus d'Epstein- Barr (EBV), incluant les lymphoproliférations

L'Apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic du mycosis fongoides au service d'anatomopathologie CHU Mohamed VI, Marrakech

malignes à cellules T EBV+ et les lymphomes T de type hydroavacciniforme, ou les lymphomes associés au virus EBV, dont la granulomatose lymphomatoïde.

On y distingue également des entités bien définies dont le diagnostic est établi sur la confrontation de données cliniques, anatomo-pathologiques et phénotypiques, et dont le pronostic est connu. Pour certaines entités d'individualisation plus récente, le pronostic n'a pas encore pu être clairement établi. Ces entités sont qualifiées de « provisoires ».

Une mention particulière doit être faite pour la néoplasie à cellules plasmacytoïdes dendritiques blastiques. On sait maintenant que les cellules tumorales de cette hémopathie sont des cellules plasmacytoïdes dendritiques (CPD) transformées.

Certaines particularités phénotypiques des cellules néoplasiques, comme la positivité de CD56 et de TdT, normalement absentes dans les CPD, sont à l'origine d'une certaine errance dans la terminologie appliquée à cette maladie.

Avant d'être mise en rapport avec les CPD (38,39), elle était initialement considérée comme une forme de lymphome natural killer immature en raison de la positivité de CD56 (« lymphome NK blastique »), puis nommée « hémato-dermie CD4+ CD56+ » dans la classification OMS-EORTC de 2005, avant d'être rebaptisée « tumeur à cellules plasmacytoïdes dendritiques blastiques » dans la dernière classification OMS 2008 des tumeurs hématopoïétiques (36).

Un des intérêts de cette classification unique est ainsi de réduire la séparation parfois artificielle qui était faite entre les lymphomes cutanés primitifs et les lymphomes cutanés secondaires. En effet, si certains lymphomes se présentent exclusivement dans la peau alors que d'autres sont toujours extra-cutanés au moment du diagnostic, tout en pouvant s'accompagner ultérieurement de localisations secondaires, de nombreuses entités peuvent de façon variable se présenter primitivement ou secondairement dans la peau, c'est par exemple le cas des lymphomes T/ NK de type nasal (40) et des lymphomes

associés au virus HTLV- 1 (leucémies lymphomes T de l'adulte).

Par ailleurs, il est vrai que certaines entités classiquement intégrées dans les lymphomes cutanés primitifs ont en réalité presque toujours une atteinte extra-cutanée au moment du diagnostic ; c'est le cas du syndrome de Sézary et de la néoplasie à cellules plasmacytoïdes dentitiques blastiques, qui s'accompagnent généralement toujours d'une phase leucémique.

Tableau III - Principaux lymphomes de présentation habituellement ou fréquemment cutanée primitive, extraits de la classification OMS 2008 (43). (Les entités jugées provisoires apparaissent en italique.)

Lymphomes à cellules T et NK matures
<p>Lymphomes de bas grade :</p> <ul style="list-style-type: none">• Mycosis fongoïde (MF) et variantes :<ul style="list-style-type: none">- MF pilotrope- MF pagétoïde- MF chalazodermique• Lymphoproliférations T cutanées CD30+ :<ul style="list-style-type: none">- Papulose lymphomatoïde- Lymphome T anaplasique cutané primitif• Lymphome T sous-cutané à type de panniculite (<i>TCR alpha-bêta</i>)• Lymphome T de type hydroavacciniforme
<p>Lymphomes de haut grade :</p> <ul style="list-style-type: none">• Syndrome de Sézary• Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV-1)• Lymphome T gamma-delta cutané primitif (<i>cutané/sous-cutané</i>)• Lymphome NK/T extraganglionnaire de type nasal
<p>Entités provisoires</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Lymphome T cutané primitif pléomorphe à petites/moyennes cellules</i>• <i>Lymphome T cutané primitif CD8+ cytotoxique épidermotrope agressif</i>

3.2 Actualisation 2017 de la classification OMS 2008 :

Tableau IV- Actualisation 2017 de la classification OMS 2008 des LCTP

Classification OMS de 2008	Actualisation de 2017
<ul style="list-style-type: none"> - Mycosis Fongoïde (MF) et variantes : MF pilotrope MF pagétoïde MF chalazodermique - lymphoproliférations T cutanées CD30+ Papulose lymphomatoïde Lymphomes T anaplasique cutané primitif -Lymphome T sous-cutané à type de panniculite (TCR alpha-beta) - Syndrome de Sézary -leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV-1) - lymphome T gamma-delta cutané primitif -*Lymphome T cutané primitif CD8+ épidermotrope cytotoxique agressif -*Lymphome T cutané primitif CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules -Lymphomes NK/T extra-ganglionnaire de type nasal - lymphome T de type hydro-avacciniforme 	<ul style="list-style-type: none"> - Mycosis fongoïde (MF) et variantes : MF pilotrope MF pagétoïde MF chalazodermique - lymphoproliférations T cutanées CD30+ Papulose lymphomatoïde Lymphomes T anaplasique cutané primitif -Lymphome T sous-cutané à type de panniculite - Syndrome de Sézary -leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV-1) -lymphome T gamma-delta cutané primitif -Lymphome T cutané primitif CD8+ épidermotrope cytotoxique agressif - Lymphome T cutané primitif CD4+ - Lymphome NK/ T extra- ganglionnaire de type nasal -Lymphoproliférations T de type hydroavacciniforme - Lymphome T cutané primitif CD8+ acral

Il existe en réalité peu de changements entre la classification de 2008 et l'actualisation de 2017 pour ce qui est des lymphomes cutanés. On note l'apparition de deux nouvelles entités d'évolutions indolente, avec d'une part le lymphome T CD8+ cutané primitif acral et d'autre par l'ulcère cutané- muqueux EBV+ . Le terme de « Lymphoprolifération T cutanée primitive CD4+ à petites et moyennes cellules » vient remplacer celui de « Lymphome T cutané primitif CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules », mais l'entité reste provisoire (41,77,78).

4. Diagnostic clinique du mycosis fongoïde :

❖ *Lésions cutanées:*

Le prurit, inconstant, est souvent le symptôme le plus précoce. Il peut apparaître isolément au début de la maladie ou plus tard. Les lésions cutanées évoluent en trois phases.

➤ Stade dit des érythèmes « prémycosiques »

Le premier stade est celui des lésions non infiltrées. Il est caractérisé par des plaques ou des nappes érythématosquameuses, bien limitées et très prurigineuses (fig 21). Elles évoluent comme des dermatoses bénignes et peuvent simuler un tableau d'eczéma, d'eczématides plus souvent pityriasiformes que psoriasiformes ou revêtir l'aspect de parapsoriasis à grandes plaques simples ou poïkilodermiques.

Beaucoup plus rarement, l'aspect est celui d'une plaque unique (44), de lésions hypopigmentées (45) vésiculobulleuses, d'une kératodermie palmoplantaire (46) ou d'une capillarite purpurique et pigmentaire (47) . Encore plus exceptionnellement, le mycosis fongoïde pourra se présenter comme une kératose lichénoïde striée ou une ichtyose acquise.

Des aspects lésionnels très différents peuvent être observés chez un même malade à différentes périodes, voire simultanément. Cette première période s'étend en

général sur des années et le diagnostic de mycosis fongoïde est souvent difficile à affirmer, même sur des biopsies itératives.

➤ **Stade des plaques infiltrées:**

Au deuxième stade, les plaques s'infiltrent souvent en bordure, formant des bourrelets cuivrés ou des arcs de cercle rouge foncé et fermes. Ailleurs, les plaques s'épaississent en totalité (fig 22).

En réalité, le degré d'infiltration, non seulement, varie d'une lésion à l'autre, mais peut aussi varier au sein d'une même lésion, d'où l'aspect serpigineux ou « gyrata » de certaines lésions.

Elles ont habituellement une distribution asymétrique, avec une prédilection pour les hanches, les fesses, les lombes, les creux axillaires et inguinaux, la poitrine. Chez certains patients, il existe une atteinte prédominante des paumes et/ou des plantes, avec hyperkératose et fissuration de la peau. L'atteinte du cuir chevelu peut conduire à une alopécie plus ou moins complète dans les zones lésionnelles.

À ce stade, l'évolution s'accélère. Tout au long de cette évolution, l'état général est remarquablement respecté (48).

➤ **Stade tumoral:**

Le troisième stade est représenté par l'apparition de nodules tumoraux, en peau saine, sur des lésions non infiltrées ou sur des plaques infiltrées. Les tumeurs sont généralement à base large, arrondies et hémisphériques, leur taille variant entre celle d'une noisette et celle d'une orange (fig 23). Plus rarement, il s'agit de vastes placards tumoraux. Ces lésions peuvent s'ulcérer secondairement.

Il n'est pas rare de voir des patients ayant les trois types de lésions simultanément à des sites différents du tégument (48).

❖ *Lésions extra-cutanées*

Des adénopathies dans les territoires de drainage des lésions cutanées sont observées au stade tardif de la maladie ; elles sont fermes, mobiles, indolores.

Les localisations viscérales, rares et souvent asymptomatiques (foie, rate, poumons surtout), sont le plus souvent des constatations d'autopsie (49). Les atteintes viscérales symptomatiques, qu'elles soient neurologiques ou autre, précèdent ou accompagnent souvent les transformations en lymphomes à grandes cellules (50) .



Figure 21 : MF au stade de plaques non infiltrées (72)



Figure 22: MF au stade de plaques infiltrées (72)



Figure. 23 : MF au stade tumoral (72)

En dehors de cette forme classique dite « de Alibert- Bazin », il existe de nombreuses formes (bulleuse, hypo ou hyperpigmentée...) aux caractères anatomo- cliniques proches, ne faisant pas l'objet d'entités propres (Fig.24) (51) .Certaines formes de MF sont au contraire considérées comme des entités distinctes du MF classique, du fait de caractéristiques spécifiques :

- le MF pilotrope touche le plus souvent la tête et le cou et se présente comme des papules érythémateuses folliculaires, parfois coalescentes, conduisant à une dépilation ou une alopécie. Des plaques infiltrées et dépilées des sourcils sont très caractéristiques. Il peut aussi prendre la forme de lésions acnéiformes, de spicules spinulosiques, parfois de tumeurs. Le prurit, plus sévère que dans la forme classique, est un bon paramètre de l'activité de la maladie (Fig.25). S'y associe parfois une mucinose folliculaire. On observe alors des zones inflammatoires chroniques (51,52) .
- le lymphome pagétoïde, dans sa forme localisée (type Woringer- Kolopp), se présente comme une plaque psoriasiforme unique, lentement progressive, touchant le plus souvent les extrémités. Aucune localisation extra- cutanée, aucun décès lié à cette pathologie n'est rapporté. Actuellement, seule cette forme localisée est considérée comme un lymphome pagétoïde, la forme disséminée de Ketrón- Goodman, auparavant intégrée dans ce groupe, étant actuellement considérée comme un MF disséminé à classer avec soit avec les CTCL épidermotropes CD8+ agressifs, soit avec les CTCL à cellules γ/δ ou encore avec les MF au stade tumoral (51).

L'Apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic du mycosis fongoides au service d'anatomopathologie CHU Mohamed VI, Marrakech

La chalazodermie granulomateuse est une forme exceptionnelle de CTCL, se présentant comme une zone circonscrite de peau lâche, touchant préférentiellement les plis de flexion, notamment le creux axillaire ou le pli de l'aîne. L'évolution est généralement indolente. Elle est associée dans un tiers des cas à une maladie de Hodgkin et la coexistence avec un MF classique a également été rapportée (53,54).

Le syndrome de Sézary est considéré comme la forme érythrodermique et leucémique des CTCL épidermotropes. Il touche uniquement les adultes et se présente comme une érythrodermie infiltrée, extrêmement prurigineuse, fréquemment associée à une desquamation, une onychodystrophie, une kératodermie palmoplantaire ou encore à des adénopathies qui sont présentes dans plus d'un cas sur deux (55) . Le visage est souvent infiltré avec un ectropion et l'atteinte du cuir chevelu se traduit par une alopecie érythématosquameuse (51). Il se développe généralement de novo (SS classique) mais peut faire suite à un prurit ou à une dermite non spécifique (Fig.26).



Figure.24: MF avec plaques hypopigmentées (51)



Figure.25 : Patient suivi pour MF pilotrope (51)



Figure.26 : Syndrome de Sézary (51)

L'étendue des lésions, le type lésionnel et le bilan d'extension sont à la base de la classification du mycosis fongoïde en plusieurs stades comme l'indiquent les

Tableaux 5 à 7 (56), guidant les choix thérapeutiques selon les recommandations.

Tableau 5: classification TNMB des lymphomes cutanés type mycosis fongoïde et syndrome de sézary :prau (T)

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

Tableau V: classification TNMB des lymphomes cutanés type mycosis fongoïde et syndrome de sézary :ganglions (N)

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

Tableau VII :classification TNMB des lymphomes cutanés type mycosis fongoïde et syndrome de sézary :lolocalisations viscérales (M)

M0 : pas d'atteinte viscérale
M1 : atteinte viscérale spécifique histologiquement documentée (préciser organe(s) atteint(s))

5. Histologie et immunohistochimie du mycosis fongoïde :

5.1 Histologie du mycosis fongoïde classique :

5.1-1 Matériels d'étude:

Biopsie cutanée:

➤ *Choix du siège de la biopsie*

La biopsie doit porter généralement sur la zone la plus indurée de la lésion. Il faut éviter les zones nécrosées ou surinfectées (57).

➤ *Technique:*

Une biopsie cutanée de taille convenable doit être faite. Elle doit mesurer 1 cm au minimum, de préférence en fuseau, au bistouri à lame, plutôt qu'à l'emporte-pièce. Souvent, il est nécessaire de réaliser plusieurs prélèvements, soit simultanément sur des lésions cutanées d'aspects différents soit lors de consultations successives. Lors des diverses étapes de la biopsie (anesthésie, prélèvement, découpe de la partie profonde de la carotte, dépôt de la pièce dans le fixateur), on a toujours intérêt à manipuler les tissus avec le plus grand soin. Tous les traumatismes peuvent être la cause d'artefacts qui vont gêner l'analyse (57). Le prélèvement est adressé soit à l'état frais soit fixé rapidement dans le formol tamponné.

5.1-2 Moyens d'étude:

➤ *Colorations standards:*

Hématéine-éosine ou hématéine- éosine- safran

➤ *Colorations spéciales:*

Le PAS, le bleu alcian permettant la recherche de la mucine L'Orceine permet la coloration des fibres élastiques.

L'examen histologique permet de préciser : la topographie de l'infiltrat, le type de cellules, la présence de critères cytologiques de malignité, l'existence d'épidermotropisme, l'existence d'une agression vis-à-vis des annexes et des fibres

collagènes, l'état des parois vasculaires, la présence de follicules lymphoïdes, l'envahissement de l'hypoderme.

Les lésions typiques de MF associent histologiquement :

- un épiderme d'épaisseur normale, avec ou sans spongiose et nécroses kératinocytaires, parfois surmonté de parakératose,
- un infiltrat dermique d'abondance variable, en bande diffuse dans le derme superficiel, constitué essentiellement de lymphocytes, de quelques histiocytes et parfois de polynucléaires éosinophiles ou de véritables granulomes,
- des cellules lymphoïdes atypiques de taille petite à moyenne, hyperchromatiques et parfois sézariformes, présentes en nombre variable dans l'infiltrat dermique mais surtout dans l'épiderme, isolées, marginées le long de la membrane basale ou regroupées en abcès de Pautrier,
- une fibrose du derme papillaire liée au caractère chronique des lésions (58) (Fig.27).

En fonction du stade de la maladie, les caractéristiques histologiques évoluent. Les lésions vues à un stade précoce ne montrent pas de modifications épidermiques mais un infiltrat lymphocytaire peu abondant, diffus et périvasculaire, du derme papillaire et réticulaire superficiel. Exceptionnellement, des polynucléaires éosinophiles peuvent s'y associer. Il existe un épidermotropisme de cellules lymphoïdes peu nombreuses et peu atypiques (59). Le diagnostic à cette phase précoce est difficile, les cellules atypiques et l'infiltrat dermique étant peu abondants, certaines dermatoses, notamment eczématiformes, pouvant mimer cette phase débutante du MF. Avec la progression vers le stade tumoral, on observe une perte des caractéristiques histologiques typiques. En effet, l'infiltrat dermique devient plus diffus. Le nombre et la taille des cellules tumorales augmentent et l'épidermotropisme disparaît. Des mitoses peuvent se voir, associées à des cellules en apoptose. Ce stade tumoral, rarement présent au diagnostic, correspond, dans la majorité des cas, à une transformation cytologique, avec l'apparition, au sein de l'infiltrat dermique, d'au moins 25% de grandes cellules CD30+ ou CD30- (60). Cette transformation

L'Apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic du mycosis fongoïdes au service d'anatomopathologie CHU Mohamed VI, Marrakech

cytologique survient dans 11 à 23% des cas selon les séries et chez 50% des patients au stade IV de leur maladie (61). Un enrichissement en lymphocytes B, ainsi qu'en plasmocytes, est alors fréquent. La possibilité qu'un patient présentant des nodules CD30+, puisse développer de façon concomitante au MF, un lymphome cutané primitif anaplasiques à grandes cellules CD30+, doit être envisagée, bien que la coexistence de plaques typiques de MF soit en faveur d'une transformation d'un MF préexistant (62)

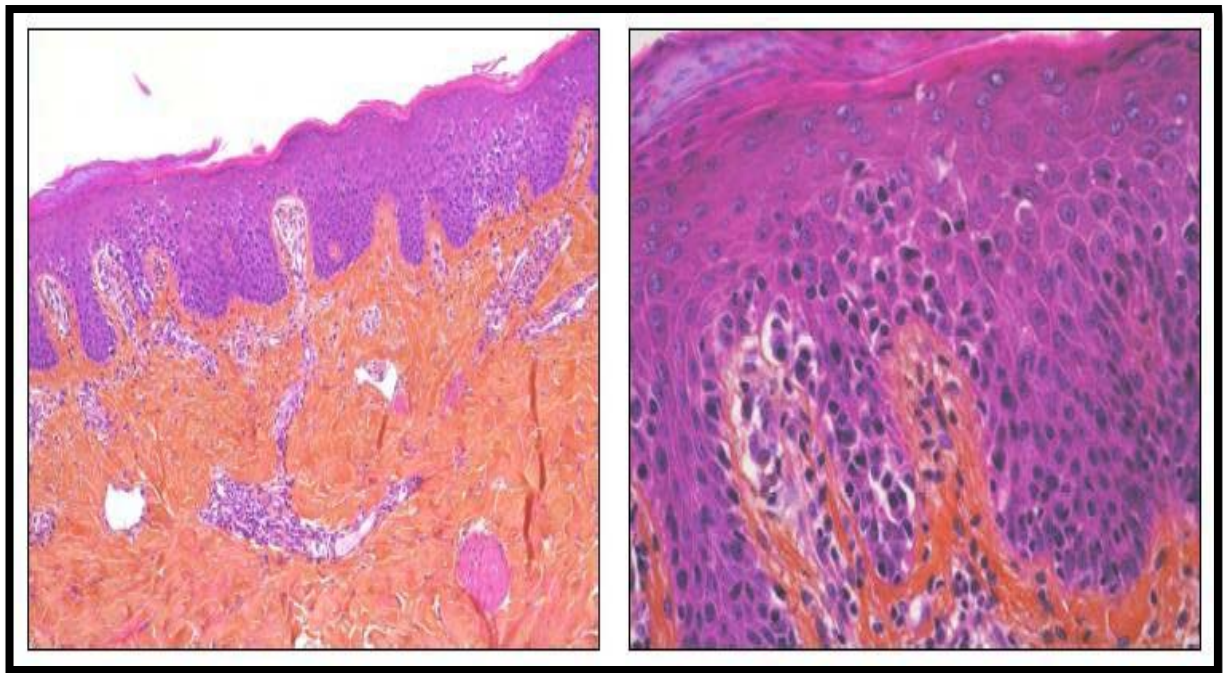


Figure 27 : Coupe histologique d'un patient atteint de MF: épidermotropisme de cellules lymphoïdes hyperchromatiques (HESX100) (photo de gauche) ; l'épiderme est infiltré par les cellules lymphoïdes (épidermotropisme et margination) (HESX400) (photo de droite) (58)

5.2 Immunohistochimie du mycosis fongoïde classique :

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

L'application de l'IHC dans le diagnostic du mycosis fongoïde permet d'effectuer une analyse immunophénotypique des proliférations lymphocytaires et constitue une aide au diagnostic pour le MF à son stade de début (63) .

Les cellules atypiques du MF ont le phénotype des cellules T matures mémoires, CD3+ CD4+ CD45Ro+ CD8- CD30- , rarement CD4- CD8+ , sans que le pronostic diffère (Fig.28). Les phénotypes aberrants sont fréquents et variés. Il peut ainsi exister une perte de l'expression des antigènes des lymphocytes matures (CD2, CD5, CD7), notamment dans les lésions évoluées (51). Ces phénotypes aberrants sont des éléments importants d'aide au diagnostic. L'expression de protéines cytotoxiques par les cellules tumorales est retrouvée dans 10% des MF au stade de plaques (64) .

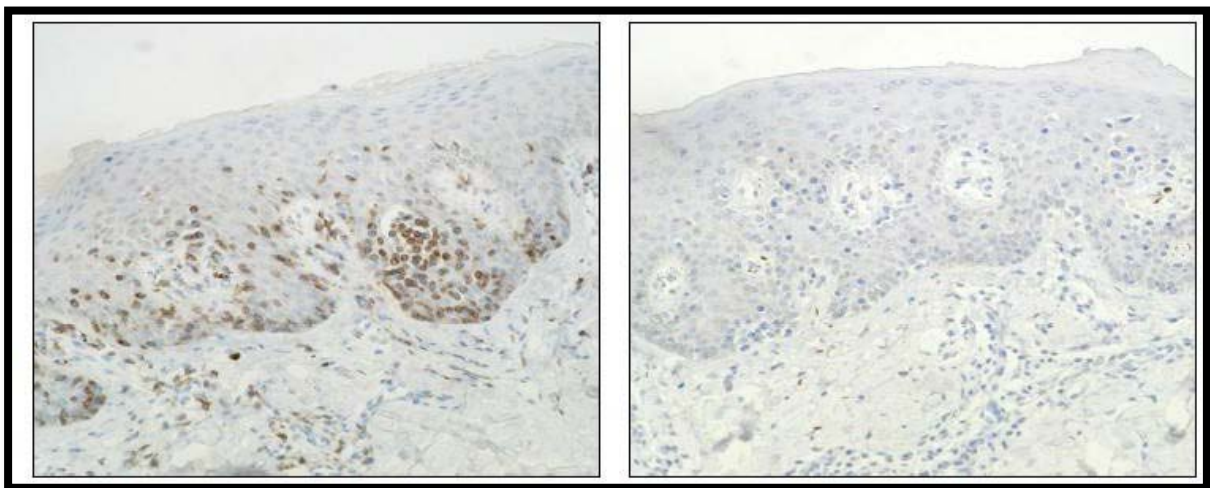


Figure.28 : Coupe histologique d'un patient atteint de MF: les lymphocytes épidermotropes sont marqués par l'anticorps anti- CD4 (photo de gauche) et non par l'anticorps anti- CD8 (photo de droite) (51).

5.3 Variantes de mycosis fongoïde :

❖ Variante pilotrope :

Dans la variante pilotrope du MF, l'infiltrat dermique périvasculaire et périfolliculaire est associé à une infiltration de l'épithélium folliculaire faite de cellules T atypiques, petites à moyennes, parfois grandes, au noyau cérébriforme, épargnant ou non l'épiderme (Fig.29). Il peut également exister un infiltrat de l'épithélium des glandes éccrines (MF syringotrope). Parfois, il s'y associe une dégénérescence mucineuse de l'épithélium folliculaire (mucinose folliculaire), marquée par le bleu Alcian. Le phénotype des cellules tumorales est le même que dans le MF classique. Des cellules blastiques CD30+ sont fréquemment présentes, ainsi que des cellules B et des plasmocytes (65) .

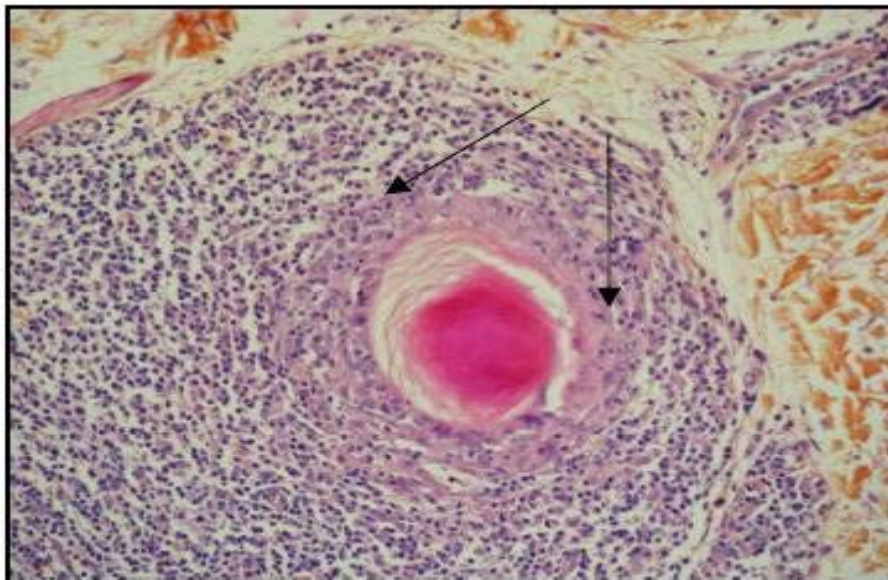


Figure 29 : Coupe histologique d'un patient suivi pour un MF pilotrope : la gaine pilaire est infiltrée par les cellules lymphoïdes atypiques (65).

❖ Variante pagétoïde ou superficielle :

Dans la variante pagétoïde, l'épiderme est normal ou hyperplasique. Il existe un infiltrat strictement intraépidermique de cellules pagétoïdes, isolées ou en nid. Les cellules atypiques de l'infiltrat, de taille moyenne à grande, ont un noyau souvent hyperchromatique ou cérébriforme et un cytoplasme abondant. Le derme superficiel montre un infiltrat mixte, sans cellules néoplasiques. Les cellules néoplasiques ont un phénotype CD3+ CD4+ CD8- ou CD3+ CD4- CD8+ . L'expression de l'antigène CD30 est fréquente (66).

❖ Chalazodermie granulomateuse :

Elle montre un infiltrat dermique dense et granulomateux de cellules tumorales atypiques, de macrophages et souvent de cellules géantes, associé à une destruction du tissu élastique et à un infiltrat épidermique focal de cellules tumorales. Les cellules tumorales sont de phénotype CD3+ CD4+ CD8- (51)

❖ Le syndrome de Sézary :

La cellule de Sézary, décrite pour la première fois en 1938, est un lymphocyte atypique, au noyau cérébriforme, à la chromatine dense et au rapport nucléocytoplasmique élevé (Fig.30) . Bien que cette cellule soit présente dans les CTCL, elle n'en est pas spécifique, un petit nombre de cellules morphologiquement identiques pouvant se voir dans la peau et le sang de patients atteints de pathologies dermatologiques bénignes, ainsi que dans le sang de personnes saines (67) . Il est important, d'un point de vue pronostique et thérapeutique, de faire la différence entre les cellules de Sézary circulantes tumorales et réactionnelles (68) .

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



Figure 30 : Photo de microscopie électronique montrant une cellule de Sézary dans lesang. Le rapport nucléocytoplasmique est élevé, le noyau est hyperchromatique et cérébriforme (G x 8 000). (67)

Histologiquement, dans un tiers des cas de SS, les signes histologiques sont non spécifiques, pouvant mimer une érythrodermie bénigne, notamment une dermatite atopique, probablement en raison d'un passé commun de prurit et de grattage.

Dans les autres cas, les caractéristiques histologiques sont proches de celles du MF mais l'infiltrat est composé de cellules plus monomorphes et atypiques.

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

Les microabcès de Pautrier se voient dans 15 à 67% des biopsies cutanées de SS selon les séries et peuvent permettre de différencier les érythrodermies malignes des érythrodermies bénignes (69) . L'envahissement ganglionnaire se traduit par un infiltrat dense et monotone de cellules de Sézary effaçant l'architecture ganglionnaire.

Sur le plan immunohistochimique, les cellules de Sézary ont un phénotype de cellules T mûres, généralement CD3+ CD4+ CD8- , plus ou moins associé à la perte de l'expression de CD7 (dans 60 à 70% des SS) et de CD26 (51,67) Des cas de SS avec expression de CD8 plutôt que de CD4 ou coexpression de CD8 et CD4 ou perte de CD2, CD3, CD4 ou CD5 ont également été rapportés (67) .Deux nouveaux marqueurs membranaires des cellules de Sézary ont récemment été mis en évidence : le Kir3dl2/ CD158k et la vimentine (70) .

6. Le diagnostic différentiel du mycosis fongoïde :

6.1 De la forme classique :

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

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

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

- les formes avec nécrose font discuter une toxidermie, un lichen bulleux ;
- les formes avec spongiose font discuter une dermatose de contact, une photodermatose ;

- les formes lichénoïdes font discuter un lichen plan, un lichen scléreux, un lichen purpurique ;
- les formes hyperplasiques font discuter un psoriasis ;
- les formes pustuleuses font discuter une ,toxidermie, une dermatose neutrophilique ou infectieuse.

6.2 De la forme folliculaire :

Il se situe à 2 niveaux :

- la mucinose se distingue d'une spongiose par sa colorabilité par le bleu alcian. Des faux- négatifs peuvent être dus à une solution trop acide. Le pH recommandé est 2,5
- il est quasiment impossible de différencier une mucinose bénigne d'une mucinose révélant un MF. Le diagnostic repose sur l'évolution.

6.3 Du lymphome pagétoïde :

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

6.4 De la forme granulomateuse :

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

6.5 De la forme transformée :

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

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

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

6.6 Du syndrome de sézary :

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

Entre le MF érythrodermique et le syndrome de Sézary, le diagnostic est impossible à faire histologiquement. Il repose sur l'histoire clinique, la préexistence de plaques, le nombre de cellules de Sézary circulantes (71) .



Conclusion



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

Dans le mycosis fongoïde les antigènes fréquemment détectés par l'IHC sont le CD3, CD4, CD8 et CD30, et on note une prédominance du phénotype CD3+ CD4+ CD8- CD30- les lésions histologiques les plus fréquemment rencontrées : un infiltrat dermique fait de cellules lymphoïdes atypiques de taille petite à moyenne regroupées en bande sous épidermique caractérisées par un épidermotropisme avec prédominance des grandes cellules dans la forme transformé par rapport à la forme classic.

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



Annexes



Annexe 1

Identité :

Nom et prénom :

IP :

Age :

Sexe :

Région :

Niveau socio- économique :

Antécédents :

Médicaux :

Chirurgicaux :

Familiaux :

Diagnostic clinique :

Macule Plaque Papule Papule folliculaire

Masse Nodule Tumeur

L'Apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic du mycosis fongoides au service d'anatomopathologie CHU Mohamed VI, Marrakech

Erythème Squame Prurit

Pigmentation Ulcération Erosion Sclérose Atrophie

Siege : Erythrodermie ADP AEG

Diagnostic histologique :

Type du lymphome : Grade :

Epidermotropisme Thèque intraepidermique Halo clair Microabcès Cellules

: Petites Moyennes Grandes Prolifération lymphoïde du derme :

Noyaux cérébriformes

Résultats de l'immunohistochimie :

CD 4

CD 8

CD 30

CD 45RO

CD 3

CD 5

CD 20

CD 23



Résumé



RÉSUMÉ :

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

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

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

Notre travail porte sur une étude rétrospective au laboratoire d'Anatomie Pathologie du CHU Mohamed VI de Marrakech. Et ce à partir des dossiers de patients suivis au service de dermatologie et ayant bénéficiés d'un examen immunohistochimique sur une période de cinq ans (2014- 2018). Ainsi nous avons retenu 36 cas suivis en dermatologie et pour lesquels une IHC a été réalisée.

Toutes les études menées sur le mycosis fongoïde sont en accord pour souligner la prédominance masculine, par contre dans notre série le sexe- ratio était à 1 sans prédominance d'un sexe par rapport à l'autre. Concernant l'âge, l'âge moyen de nos patients lors du diagnostic du MF est de 55 ans avec des extrêmes d'âge entre 20 et 85 ans.

L'Apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic du mycosis fongoides au service d'anatomopathologie CHU Mohamed VI, Marrakech

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

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

L'IHC a réussi à démonter qu'elle possédait une grande valeur diagnostic dans le mycosis fongoides. Elle permet de confirmer un diagnostic dont la clinique et l'histologie sont compatibles, de trancher dans un doute diagnostic clinique et/ou histologique et d'éliminer un diagnostic clinique et/ou histologique et d'en retenir un autre.

ABSTRACT :

Mycosis fungoides is the most common type of malignant T-cell skin lymphoma and accounts for two percent of all lymphomas. It is a life-threatening disease in its advanced stages. Its diagnosis requires a combination of clinical, anatomopathological and immunohistochemical examination.

The application of the immunohistochemistry technique to skin biopsies, to look for cellular or tissue antigenic patterns, has improved the diagnosis of mycosis fungoides. The principle of the technique consists in revealing antigenic patterns, present on a skin biopsy, by applying antibodies (AC) specific to the antigenic pattern to be revealed.

This technique confirms the T nature of the infiltrate and its monoclonal character. But also has limitations related to the stage of the disease and the heterogeneity of the infiltrate.

Our work concerns a retrospective study at the laboratory of Anatomy Pathology of the Mohamed VI University Hospital of Marrakech. This is based on the records of patients followed in the dermatology department who have had an immunohistochemical examination over a five-year period (2014–2018). Thus we retained 36 cases followed in dermatology and for which an IHC was performed.

All studies conducted on fungal mycosis agree to underline male predominance, however in our series the sex ratio was 1 with no predominance of one sex over the other. Regarding age, the average age of our patients at the time of diagnosis of FP is 55 years with extremes of age between 20 and 85 years.

In immunohistochemistry, atypical cells are classically of the phenotype CD3+,

CD4+, CD8 -, CD30- .

Our histopathological analysis confirmed what the literature describes, namely that the most frequently encountered histological lesions: a dermal infiltrate made of small to medium atypical lymphoid cells grouped in subepidermal bands characterized by epidermotropism with predominance of large cells in the transformed form compared to the classic form.

The IHC was able to demonstrate that it had a high diagnostic value in mycosis fungoides. It makes it possible to confirm a diagnosis whose clinical and histology are compatible, to decide in a doubt clinical and/or histological diagnosis and to eliminate a clinical and/or histological diagnosis and to select another one.

ملخص

الفطار الفطري (والمعروف أيضا بمتلازمة أليبير بازين أو الورم الحبيبي الفطري) هو الشكل الأكثر شيوعا للأورام اللمفاوية الجلدية للكريات اللمفاوية التائية ويمثل إثنين بالمائة من مجموع الأورام اللمفاوية. قد يؤدي بحياة المرضى في مراحل المتقدمة.

يقتضي التشخيص الجمع بين فحص سريري ودراسة بواسطة علم الأمراض التشريحي، إضافة إلى فحص الكيمياء النسيجية المناعية. تطبق هذه الأخيرة على خزعة من الجلد قصد البحث عن حاتمات خلوية أو نسيجية، مما سهل عملية تشخيص الفطار الفطري.

تعتمد هذه التقنية على كشف الحاتمات المتواجدة ضمن الخزعة الجلدية، وذلك عبر تطبيق مضادات أجسام خاصة بالحاتمات المرجو إبرازها.

تمكن هذه التقنية من تأكيد الطبيعة التائية للإلتهاب من جهة، ومن كون هذه الخلايا وحيدة النسلية من جهة أخرى، غير أن لها حدودا تتمثل في صعوبة تحديد المرحلة السريرية للمرض إضافة إلى الطبيعة غير المتجانسة للإلتهاب.

إن عملنا هذا يخص دراسة رجعية بمختبر التشريح الطبي المرضي بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، حيث تم جرد مجموعة من المرضى المتتبعين بمصلحة الأمراض الجلدية والذين استفادوا من فحص الكيمياء النسيجية المناعية على امتداد خمس سنوات (2014-2018). تم انتقاء 36 حالة من هؤلاء المرضى.

جل الدراسات الخاصة بالفطار الفطري تتفق على هيمنة الجنس الذكري، في حين أن دراستنا لم تلحظ أي هيمنة، بل كانت النسبة بين الجنسين بمعدل 1. فيما يخص الفئة العمرية، فقد كان متوسط العمر لحظة الكشف عن المرض محصورا في 55 سنة، مع 20 سنة كحد أدنى و 85 سنة كحد أقصى.

أما عن فحص الكيمياء النسيجية المناعية، فقد كان النمط الظاهري من أصناف CD3، CD4+ و CD8- و

-30CD

L'Apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic du mycosis fongoides au service d'anatomopathologie CHU Mohamed VI, Marrakech

لقد قمنا خلال التشريح المرضي النسيجي بتأكيد ما جاءت به الدراسات، أي أن الأصناف النسيجية المهيمنة عبارة عن التهاب لمفاوي مكون من مجموعة من الخلايا غير النمطية ذات أحجام صغيرة إلى متوسطة، مجتمعة على طول شريط تحت الطبقة الخارجية للجلد، متميزة بتوزيع تسود فيه خلايا ذات حجم أكبر في الحالة المتحولة مقارنة مع الحالة النمطية.

أبان فحص الكيمياء النسيجية المناعية عن قدرته في تسهيل تشخيص الفطار الفطرائي، حيث يمكن من الحسم في حالة وجود تناقض بين الفحص السريري و التشريح النسيجي من جهة، وعن تأكيد أو تفنيد تشخيص سريري أو/و نسيجي من جهة أخرى.



Bibliographie



1. **Cribier B, Grosshans B E.**
Histologie de la peau normale.
In: Encyclopédie médico-chirurgicale.
2. **Ann Dermatol Venereol**
Comprendre la peau ; Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes 2005; 132:855–48
3. **B. DRÉNO ,**
Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes,
Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 136, Supplément 6, October 2009, Pages S247–S251
4. **B. CRIBIER, E.GROSSHANS ,**
Histologie de la peau normale et lésions
histopathologiques élémentaires, *Encycl Méd Chir* 1994 ; 12–220–A–10.
5. **Prost–Squarcioni C, Heller M, Ftaitag S.**
Histologie et histophysiologies de la peau et de ses annexes.
Ann Dermatol Venerol; 2005. 855–48 p.
6. **Groupe éditorial CEDEF (2005) Comprendre la peau :**
histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes.
Ann Dermatol Venereol 132:855– 48
7. **KANOKVALAI K, PIAMPHONGSANT T.**
Linear IgA bullous dermatosis of childhood: a long term study.
J Med Assoc Thai 1999; 82; 7: 707–712.
8. **Sarah I. Jawed, Patricia L. Myskowski, ET AL**
Primary cutaneous T- cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *Journal of the American Academy of Dermatology* 70, 205.e1– 205.e16
9. **PierreSchneider, Louis–François Plassa, ET AL**
NKp46– Specific Expression on Skin– Resident CD4+ Lymphocytes in Mycosis Fungoides and
Sézary Syndrome. *Journal of Investigative Dermatology* 134, 574– 578.

- 10. Stephen Chu–Sung Hu, Chi–Ling Lin,ET AL**
CCR7 expression correlates with subcutaneous involvement in mycosis fungoides skin lesions and promotes migration of mycosis fungoides cells (MyLa) through mTOR activation. *Journal of Dermatological Science*.
- 11. Joya Sahu, Marjan Sepassi, Mitchell Nagao, Youn H Kim.**
Recent clinical evidence for topical mechlorethamine in mycosis fungoides. *Clinical Investigation* 4, 745– 761
- 12. Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R.**
Mycosis Fungoides And Sézary Syndrome. *Blood* 1996; 88:2385– 409.
- 13. Hoppe RT.**
Mycosis Fungoides And The Sézary Syndrome: Pathology, Staging, And Treatment. *Curr Probl Cancer* 1990; 295– 361.
- 14. Besnier E, Hallopeau H.**
On The Erythroderma Of Mycosisfungoides. *J Cut Gen Urin Dis* 1892 ; 10 : 453.
- 15. Sézary A, Bouvrain Y.**
Erythrodermie Avec Presence De Cellules Monstreuses Dans Derme Et Sang Circulant. *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1938;45:254– 60.
- 16. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al.**
WHO– EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768–85.
- 17. Criscione VD, Weinstock MA.**
Incidence of cutaneous T– cell lymphoma in the United States, 1973– 2002. *Arch Dermatol* 2007;143:854–9.
- 18. Bradford PT, Devesca SS, Anderson WF, Toro JR.**
Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population– based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113:5064–73.

19. **Zinzani P.L, Ferreri A.J.M, Cerroni L.** Mycosis fungoides. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2008;65:172–82.
20. **Hwang S, J Janik J, Jaff E, Wilson W.** Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Lancet* 2008; 371:945–57.
21. **Hall W, Liu CR, Schneewind O, Takahashi H, Kaplan MH, Roupe G et al.** Deleted HTLV-I provirus in blood and cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides. *Science* 1991;253:317–20.
22. **Wood G.S, Salvekar A, Schaffer J, Crooks CF, Henghold W, Fivenson DP et al.** Evidence against a role for human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in the pathogenesis of American cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1996;107:301–7.
23. **Herne KL, Talpur R, Breuer-McHam J, Champlin R, Duvic M.** Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2003;101:2132–6.
24. **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* 1989;81:1560–7.
25. **Nickoloff BJ, Wrone-Smith T.** Adhesion molecules and inflammatory cell migration pathways in the skin. *Skin immune system (SIS). New York : CRC Press, 1997 : 365–376*
26. **Sarris AH, Esgleyes-Ribot T, Crow M, Broxmeyer HE, Karasavas N, Pugh W et al.** Cytokine loops involving interferon- γ and IP-10, a cytokine chemotactic for CD4+ lymphocytes: an explanation for the epidermotropism of cutaneous T-cell lymphoma *Blood* 1995 ; 85 : 651–658
27. **The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project**
National Cancer Institute Sponsored Study Of Classifications Of Non-Hodgkin's Lymphomas: Summary And Description Of A Working Formulation For Clinical Usage. *Cancer* 49: 2112– 35

28. **Stansfeld AG, Diebold J, Noel H *Et Al.***
Updated Kiel Classification For Lymphomas. *Lancet* 8580: 292– 3.
29. **Beljaards RC, Kaudewitz P, Berti E (1993) *Et Al.***
Primary Cutaneous CD30– Positive Large Cell Lymphoma: Definition Of A New Type Of Cutaneous Lymphoma With A Favorable Prognosis. A European Multicenter Study Of 47 Patients. *Cancer* 71: 2097– 104.
30. **Willemze R, Meijer CJ, Scheff Er E *Et Al.***
Diff Use Large Cell Lymphomas Of Follicular Center Cell Origin Presenting In The Skin. A Clinicopathologic And Immunologic Study Of 16 Patients. *Am J Pathol* 126: 325– 33.
31. **. Narducci MG, Scala E, Bresin A *Et Al.***
Skin Homing Of Sezary Cells Involves SDF– 1– CXCR4 Signaling And Down–Regulation Of CD26/Dipeptidylpeptidase IV. *Blood* 107: 1108– 15
32. **Hastrup N, Hamilton– Dutoit S, Ralfkiaer E, Pallesen G.**
Peripheral T– Cell Lymphomas: An Evaluation Of Reproducibility Of The Updated Kiel Classification. *Histopathology* 18: 99– 105
33. **Noorduyn LA, Van Der Valk P, Van Heerde P *Et Al.***
Stage Is A Better Prognostic Indicator Than Morphologic Subtype In Primary Noncutaneous T– Cell Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 93: 49– 57
34. **Willemze R, Kerl H, Sterry W *Et Al.***
EORTC Classification For Primary Cutaneous Lymphomas: A Proposal From The Cutaneous Lymphoma Study Group Of The European Organization For Research And Treatment Of Cancer. *Blood* 90: 354– 71.
35. **Willemze R, Jaff E ES, Burg G *Et Al.***
WHO– EORTC Classification For Cutaneous Lymphomas. *Blood* 105: 3768– 85
36. **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL *Et Al.***
In: WHO Classification Of Tumours Of Haematopoietic And Lymphoid Tissues. 4th Ed. Press laoroci, Lyon

37. **Willemze R, Jansen PM, Cerroni L *Et Al.***
Subcutaneous Panniculitis– Like T– Cell Lymphoma: Definition, Classification, And Prognostic Factors: An EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study Of 83 Cases. *Blood* 111: 838– 45.
38. **Petrella T, Comeau MR, Maynadie M *Et Al.***
'Agranular CD4+ CD56+ Hematodermic Neoplasm' (Blastic NK–Cell Lymphoma) Originates From A Population Of CD56+ Precursor Cells Related To Plasmacytoid Monocytes. *Am J Surg Pathol* 26: 852– 62.
39. **Petrella T, Bagot M, Willemze R *Et Al.***
Blastic NK– Cell Lymphomas (Agranular CD4+ CD56+ Hematodermic Neoplasms): A Review. *Am J Clin Pathol* 123: 662– 75.
40. **Yu JB, Zuo Z, Tang Y *Et Al.***
Extranodal Nasal– Type Natural Killer/ T– Cell Lymphoma Of The Skin: A Clinicopathologic Study Of 16 Cases In China. *Hum Pathol* 40: 807– 16
41. **Swerdlow SH *Et Al.***
The 2016 Revision Of The World Health Organization Classification Of Lymphoid Neoplasms. *Blood* 2016;127: 2375– 2390. WHO Classification Of Tumors Of Haematopoietic And Lymphoid Tissues, IARC Press, 2008.
42. **Riou–Gotta, M.O., *Et Al.*,**
Primary Cutaneous Lymphomas: A Population– Based Descriptive Study Of 71 Consecutive Cases Diagnosed Between 1980 And 2003. *Leuk Lymphoma*, 2008. 49(8): P. 1537– 44.
43. **Yasukawa, K., *Et Al.*,**
The Spectrum Of Cutaneous Lymphomas In Japan: A Study Of 62 Cases Based On The World Health Organization Classification. *J Cutan Pathol*, 2006. 33(7): P. 487– 91.
44. **Verret JL, Rousselet MC, Peria P.**
Mycosis fongoïde unilésionnel en plaque, trois observations.
Ann Dermatol Vénérolog 1997 ; 124 : 527–530 .

45. **Robert C, Moulonguet I, Baudot N, Flageul V, Dubertret L.** Hypopigmented mycosis fungoides in a light-skinned woman. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 341-343
46. **Hannah M, Jacyk WK.**
Palmoplantar hyperkeratotic plaque - Hyperkeratotic mycosis fungoides restricted to the palms and soles.
Arch Dermatol 1998 ; 134 : 1021
47. **Lipsker D, Cribier B, Heid E, Grosshans E.**
Les capillarités purpuriques et pigmentaires sont parfois des états prélymphomateux.
Ann Dermatol Vénéreol 1998 ; 125 (suppl 3) : S30-S31
48. **Souteyrand P, Incan M, Gouyon I.** Lymphomes cutanés épidermotropes.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie, 98-680-A-10, 1999, 15 p.
49. **Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R.** Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 1996 ; 88 : 2385-2409
50. **Peris K, Fagnoli MC, Berardelli A, Crecco M, Tomaselli R, Chimenti S.**
Peripheral nervous system involvement in a patient with large T-cell lymphoma arising from a preexisting mycosis fungoides.
Br J Dermatol 1998 ; 138 : 299-301.
51. **Willemze, R., et al.,**
WHO- EORTC classification for cutaneous lymphomas.
Blood, 2005. 105(10): p. 3768- 85.
52. **Beylot- Barry, M.,**
[Definition, classification, clinical and histological diagnosis of cutaneous T- cell lymphomas]. *Ann Dermatol Venereol*, 2005. 132 Spec No 2: p. 5S5- 10.
53. **Harris, N.L., et al.,**
The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Mod Pathol*, 2000. 13(2): p. 193- 207.

- 54. Clarijs, M., et al.,**
Granulomatous slack skin: treatment with extensive surgery and review of the literature. *Dermatology*, 2003. 206(4): p. 393– 7.
- 55. Wieselthier, J.S. and H.K. Koh,**
Sezary syndrome: diagnosis, prognosis, and critical review of treatment options. *J Am Acad Dermatol*, 1990. 22(3): p. 381– 401.
- 56. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al.**
Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society of Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713–22.
- 57. Mao X, Orchard G, Lillington D M.**
BCL2 and JUNB abnormalities in primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol* 2004; 151: 546–556.
- 58. Guitart, J., et al.,**
Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol*, 2001. 28(4):p. 174– 83.
- 59. Smoller, B.R., et al.,**
Histopathology and genetics of cutaneous T- cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003. 17(6): p. 1277– 311.
- 60. Diamandidou, E., et al.,**
Transformation of mycosis fungoides/ Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood*, 1998. 92(4): p.1150– 9.
- 61. Arulogun, S.O., et al.,**
Long term outcomes of patients with advanced– stage cutaneous T cell lymphoma and large cell transformation. *Blood*, 2008.

- 62. Olsen, E., et al.,**
Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007. 110(6): p. 1713– 22.
- 63. Kanitakis J, Vassieva S, Woodley D.**
Diagnostic immunohistochemistry of the skin. London : Chapman, 1998
- 64. Vermeer, M.H., et al.,**
Expression of cytotoxic proteins by neoplastic T cells in mycosis fungoides increases with progression from plaque stage to tumor stage disease. *Am J Pathol*, 1999. 154(4): p. 1203– 10.
- 65. van Doorn, R., E. Scheffer, and R. Willemze,**
Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without Associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow– up study of 51 patients. *Arch Dermatol*, 2002.
- 66. Haghighi, B., et al.,**
Pagetoid reticulosis (Woringer– Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Mod Pathol*, 2000. 13(5): p. 502– 10.
- 67. Vonderheid, E.C., et al.,**
Update on erythrodermic cutaneous T– cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol*, 2002. 46(1): p. 95– 106.
- 68. Weinberg, J.M., et al.,**
The clonal nature of circulating Sezary cells. *Blood*, 1995. 86(11): p. 4257– 62.

69. **Sentis, H.J., R. Willemze, and E. Scheffer,**
Histopathologic studies in Sezary syndrome and erythrodermic mycosis fungoides: a comparison with benign forms of erythroderma. *J Am Acad Dermatol*, 1986. 15(6): p. 1217- 26.
70. **Ortonne, N., et al.,**
Significance of circulating T- cell clones in Sezary syndrome.
Blood, 2006. 107(10): p. 4030- 8.
71. **J. WECHSLER,**
Histopathologie cutanée, Mycosis fongoïde, *Ann Dermatol Venereol*2004;131:849-5
72. **Benjamin D.S, Lynn D.W.**
Cutaneous lymphoma.
Curr Probl Cancer 2008;32:43-87.
73. **N. Dahbi.**
Les Lymphomes Cutanés Primitifs : Expérience Du Service De Dermatologie Chu Mohammed Vi, Marrakech. Année 2011
74. **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
75. Étude rétrospective de 23cas de lymphomes cutanés primitifs suivis à l'EHU d'Oran entre 2009—2012 A. Serradj, A. Djelad, Y. Abiyad, H. Saleh, M. Mahammedi, H. Kadi Service dermatologie, EHU, Oran, Algérie
76. **Lymphomes cutanés en Tunisie :**
profil clinique et résultats thérapeutiques M Maalej, H Frikha *Cancer/Radiother* 1998 ; 2 : 404-7 Elsevier, Paris
77. **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J.**
WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised. 4th ed. Vol. 2. Lyon: IARC; 2017.

78. **Kempf W, Zimmermann A-K, Mitteldorf C.**
Cutaneous lymphomas—An update 2019.
Hematological Oncology.
79. **Luca D.**
Mycosis fungoides. PathologyOutlines.com website.
<http://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomanonBmycosis.html>. Accessed July 2nd, 2019.
80. **Vincent D. Criscione**
Incidence of Cutaneous T-Cell Lymphoma in the United States, 1973–2002 Vincent
D. Criscione

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 220

سنة 2019

**مساهمة تقنية الكيمياء
المناعية في تشخيص مرض فطار فطراي في مصلحة علم
التشريح المرضي
بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/07/12
من طرف

السيد: يونس السعيد

المزادة في 21 نوفمبر 1992 باكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

فطار فطراي – الكيمياء المناعية - التشريح المرضي – امراض جلدية

اللجنة

الرئيس

م.زياتي

السيد

أستاذ في الطب الباطني

المشرف

أ.فخري

السيد

أستاذ ميرز في علم التشريح المرضي

الحكام

أ. بلشير

السيد

أستاذ ميرز في علم التشريح المرضي

إ. التازي

السيد

أستاذ ميرز في طب امراض الدم السريري

