



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N°: 21/23

LES LYMPHOMES PRIMITIFS CUTANÉS T : REVUE DE LA LITTÉRATURE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .../.../.....

Par

Mme. ZAYNAB ABDELALIM

Née le 24/03/1988

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots-clés : épidémiologie - clinique - classifications et approches thérapeutiques.

Membres du jury :

Mr. Mohammed BOUI

Professeur en dermatologie

Mr. Tarek Dendane

Professeur en réanimation médicale

Mr. Mohamed OUKABLI

Professeur en anatomie pathologique

Mr. Mohamed AIT OURHOURI

Professeur en Dermatologie

Mme. Hafsa CHAHDI

Professeur en anatomie pathologique

Président

et rapporteur

Juge

juge

Juge

juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا

لسبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم العظيم

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية: ٣٢



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH

1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK

1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI

1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI

1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI

2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

*Enseignant militaire

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Orangers Rabat
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Mdies Mtaliques Doyen FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

*Enseignant militaire

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Dir. Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

*Enseignant militaire

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - <u>Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat</u>
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Ne Urologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédttque <u>Dir. Hôp. Des Enfants Rabat</u>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u>Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat</u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chigie Vaslaire Périphérique <u>V-D. Aff Acad. Est.</u>

*Enseignant militaire

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakia
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUIJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Mya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique

*Enseignant militaire

Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie Dir. Hôp. Al Ayachi Salé
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

*Enseignant militaire

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIQUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [*Dir. Hôp. Spécialités Rabat*](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie

*Enseignant militaire

Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation

*Enseignant militaire

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Générale
Pneumophthysiologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie

*Enseignant militaire

Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*

Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie

*Enseignant militaire

Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad

Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid*

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*

Pr. BASSIR Rida Allah

Pr. BOUATTAR Tarik

Pr. BOUFETTAL Monsef

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Pr. BOUZELMAT Hicham*

Pr. BOUKHRIS Jalal*

Pr. CHAFRY Bouchaib*

Pr. CHAHDI Hafsa*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*

Pr. DAMIRI Amal*

Pr. DOGHMI Nawfal*

Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir

Pr. EL ANNAZ Hicham*

Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*

Pr. EL HJOUJI Abderrahman*

Pr. EL KAOUI Hakim*

Pr. EL WALI Abderrahman*

Pr. EN-NAFAA Issam*

Pr. HAMAMA Jalal*

Pr. HEMMAOUI Bouchaib*

Pr. HJIRA Naouafal*

Pr. JIRA Mohamed*

Pr. JNIENE Asmaa

Pr. LARAQUI Hicham*

Pr. MAHFOUD Tarik*

Pr. MEZIANE Mohammed*

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*

Pr. MOUZARI Yassine*

Pr. NAOUI Hafida*

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*

Pr. SAOUAB RACHIDA*

Pr. SBITTI YASSIR*

Pr. ZADDOUG OMAR*

Pr. ZIDOUH SAAD*

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Génycologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophthalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique

*Enseignant militaire

Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la Rech. la Coop.*
Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie végétales
Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022
KHALED Abdellah
Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces

Je dédie cette thèse . . .

Un grand Merci...

À ma famille,

*Elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis
aujourd'hui.*

À mes parents

*Pour m'avoir toujours soutenue et encouragée. Merci pour votre amour tout au
long de ces années. Merci d'avoir été présents dans les bons comme les mauvais
moments. Merci pour votre patience,*

À Maman, Chaibia,

*Merci pour tous ces conseils que tu me donnes chaque jour et que je suis
presque toujours !*

À Papa « Abati », Mohammed,

*Tu as toujours été présent et généreux et c'est à travers tes prières et tes
encouragements que j'ai opté pour cette noble profession. J'espère avoir
répondu aux espoirs que tu as fondé en moi.*

À 2ème maman, Rokaya,

*Merci pour ton soutien et tes conseils
J'ai le plaisir de vous dédier ce travail. Vous êtes les meilleurs parents que l'on
puisse rêver d'avoir, Je vous aime très fort.*

{وقل ربی ارحمهما کما ربیانى صغیرا}



À Nouredine,

Mon mari, merci pour ton soutien et tout ce que tu fais pour moi au quotidien.

Je t'aime.

À mes deux petits amours Rim et Maha,

Quel privilège de vous élever ! Quel cadeau de vous voir grandir !

Vous êtes sans aucun doute ma plus belle réalisation.

Je vous aime beaucoup.

À mon frère, Ayoub,

toi qui a toujours été présent pour moi. Je te souhaite tout le bonheur du monde

avec Malika ma belle-sœur adorée ! Je t'aime beaucoup.

À mes frères Zakaria, Oussama, Jaafar, Abderrahim, Adnane et

Zayd,

Je vous remercie pour tous le soutien et l'encouragement que vous m'avez

donné, Que dieu vous porte une heureuse vie et bonne santé !

Je vous aime beaucoup.

À mon unique sœur khaola,

Je te souhaite une bonne continuation de tes études et je te remercie pour ton

soutien. Je t'aime beaucoup.

À ma grand-mère Fatna.

Je t'aime beaucoup.



À tous mes oncles et mes tantes,

Je vous remercie pour tous le soutien et l'encouragement que vous m'avez donné, Que dieu vous porte une heureuse vie et bonne santé.

***À la mémoire de mes grands-parents Cherkaoui, Sidi Ahmed et
Aicha « Dada »***

Que vos âmes reposent en paix et que Dieu, tout puissant, vous accorde sa clémence et sa miséricorde.

À ma chère amie Fatamtam

t'es comme une sœur à moi, je te souhaite tout le bonheur du monde et une bonne continuation dans ta vie professionnelle et personnelle. Je t'aime beaucoup.

À mes belles sœurs Soukaina, Malika, Chaimae, Fatiha, et Selena,
je vous souhaite que du bonheur et de la bonne santé. Je vous aime.





Remerciements

A Notre maitre président et rapporteur de thèse
Mr. BOUI Mohamed
Professeur de l'enseignement supérieur en Dermatologie et
Vénérologie

Vous nous faites l'honneur de juger et présider cette thèse. Vous nous avez accueilli dans votre spécialité et transmis vos connaissances et votre passion pour la dermatologie. Vous nous avez encouragé avec bienveillance tout au long de notre cursus. Nous vous en sommes infiniment reconnaissants. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.



À Notre maître et juge de thèse
Mme. CHAHDI Hafsa
Professeur d'anapathologie à la faculté de médecine et de
pharmacie à Rabat

Nous vous prions d'agréer l'expression de notre profonde reconnaissance pour
l'enseignement passionné que vous nous avez dépensés ainsi que pour les
valeurs que vous nous avez transmises au cours de nos études.
Veillez trouver ici l'assurance de notre profond respect.



A notre maitre et juge de thèse
Mr. OUKABLI Mohamed
Professeur d'anapathologie à la faculté de médecine et de
pharmacie à Rabat

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance pour votre enseignement, votre pédagogie tout au long de nos études.

Vous nous avez enseigné la rigueur dans le travail et vous vous êtes montrés toujours disponible pour nous aider.

Nous tenons aussi à saluer vos qualités humaines et votre gentillesse. Vous êtes pour nous un exemple à suivre.



A notre maitre et juge de thèse

Mr. AIT OURHOURI Mohamed

*Professeur de dermatologie à la faculté de médecine et de pharmacie
à Rabat*

*Vous avez eu l'amabilité de bien vouloir faire partie de notre jury de thèse.
Veillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance pour votre
enseignement, votre rigueur et votre disponibilité tout au long de nos études.
Nous vous exprimons notre plus profonde admiration pour vos connaissances et
votre compétence*



A notre maître et juge de thèse

Mr. DENDANE Tarek

*Professeur de réanimation médicale à la faculté de médecine et de
pharmacie à Rabat*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites d'avoir accepté de
siéger au sein de ce jury de thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre plus grande gratitude et de nos
remerciements les plus sincères quant à vos disponibilités.*





ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Les organes lymphoïdes primaires et secondaires [7]	5
Figure 2: l'hématopoïèse [17]	7
Figure 3: Thymus © mikrostoker – 123 RF	9
Figure 4: morphologie microscopique d'un ganglion lymphatique [9]	11
Figure 5: Plaque de Peyer [7]	13
Figure 6: Organisation des gènes codant les chaînes α et β du TCR (Immunobiology, 1998, CA. Janeway. Ed Garland Publishing).....	15
Figure 7: Un modèle schématique d'iSALT correspondant au concept MALT : MALT (à gauche) et iSALT (à droite) [19].....	21
Figure 8 : La migration des lymphocytes vers la peau [16]	22
Figure 9: les voies migratoires des lymphocytes T [22]	22
Figure 10: mycosis fongoïde au stade de plaques [27].	47
Figure 11: MF au stade tumoral. Les tumeurs présentent une phase de croissance verticale importante et doivent mesurer au moins 1 cm de diamètre. Ils sont souvent ulcérés [27].	47
Figure 12: Deux types de lymphocytes T mémoires [172]	50
Figure 13: MF érythrodermique. Lésions érythémateuses infiltrées couvrant >90% du corps. MF, mycosis fongoïde [41].	52
Figure 14 : Réticulose pagétoïde. Plaque unique hyperkératosique du poignet droit [44].	53
Figure 15: Hyperplasie épidermique et épidermotropisme extensif de lymphocytes de taille petite à moyenne [44] à droite. Des études immunohistochimiques ont montré une prédominance de CD8 des lymphocytes épidermotropes [46].....	54
Figure 16: Caractéristiques morphologiques cliniques de la mycose fongoïde folliculotrope	57
Figure 17: FMF (A) Infiltrats périfolliculaires avec follicule étendu mucinose; (B) le détail montre l'infiltration de l'épithélium folliculaire par lymphocytes atypiques. FMF, mycosis fongoïde folliculotrope [44].	58
Figure 18: Chalazodermie granulomateuse : peau pendante avec des papules érythémateuses de l'aisselle gauche [93]	61

Figure 19: Infiltrats dermiques granulomateux diffus composés de lymphocytes atypiques, d'histiocytes et de cellules géantes (H et E, ×200) [174]	62
Figure 20: syndrome de sézary : érythrodermie	65
Figure 21: Photographie clinique des modifications unguéales les plus courantes (A et B) et les plus spécifiques trouvées dans le syndrome de Sézary	66
Figure 22: cellule de sézary [97]	67
Figure 23: Coloration à l'hématoxyline-éosine [HE].et coloration immunohistochimique d'échantillons de biopsie cutanée [×200]. La coloration HE montre l'infiltration de lymphocytes anormaux dans le derme superficiel (en haut à gauche). La coloration immunohistoch.....	69
Figure 24: structure de KIR3DL2 [102].....	71
Figure 25: Lymphome pcALCL mesurant 5,5 x 7,2 cm avec une clairière centrale et une croûte hémorragique [109].....	75
Figure 26: Figure 2. Lymphome cutané anaplasique à grandes cellules : histopathologie.....	75
Figure 27: Papulose lymphomatoïde : papules d'âge différent avec nécrose centrale [107]...	77
Figure 28: Papulose lymphomatoïde (de type A) : histopathologie.....	78
Figure 29: Lymphomes T sous cutanés à type de panniculite : plaques érythémateuses et nodules sous-cutanés [51].....	80
Figure 30: Lymphome T sous-cutané de type panniculite avec infiltration diffuse du tissu sous-cutané [52].....	81
Figure 31: Lymphome T/NK extranodal : plaques érythémato-violacées infiltrées, confluentes [120].	83
Figure 32: A) HES (100x) montrant l'infiltration par une population dense de cellules lymphomateuses B) immunohistochimie montrant la positivité au CD3; C) immunohistochimie révélant la négativité des CD56 ; D) immunohistochimie démontrant la positivité du Granzyme B[121].....	84
Figure 33: Biopsie cutanée d'un patient atteint de leucémie/lymphome T de l'adulte, montrant un infiltrat dermique avec épidermotropisme et microabcès de Pautrier. Tache H&E [124].	90
Figure 34: Éruption généralisée de plaques érythémateuses et lésions papulo-nodulaires impliquant des ulcères centraux sur le haut du corps et le visage [129].	93

Figure 35: (A) Infiltration lichénoïde et fortement épidermotrope de cellules lymphoïdes atypiques dans l'épiderme et le derme supérieur (H&E, ×100). (B) Spongiose épidermique et nécrose avec des lymphocytes dispersés accompagnant une distribution périvasculaire dans le derme (H&E, ×400). (C) Immunohistochimie indiquant que les cellules tumorales étaient positives pour CD3 (×100) et (D) CD8 (×100) [129]	94
Figure 36: CGDTCL se présentant comme une masse ulcérée. Le lymphome cutané à cellules T $\gamma\delta$ (CGDTCL) montre une grande lésion surélevée avec des lésions ulcéreuses et satellites. (https://basicmedicalkey.com/cutaneous-gamma-delta-t-cell-lymphoma-2/).....	97
Figure 37: Lymphome T gamma-delta cutané primitif ; coloration A,B à l'hématoxyline et à l'éosine. C montre l'immunohistochimie TCR- δ , D montre l'immunohistochimie TCR β et TCR γ [133].....	98
Figure 38: Spectre clinique du trouble lymphoprolifératif cutané primaire CD4+ à petites/moyennes cellules T.	101
Figure 39: A, la vue de grossissement par balayage montre un infiltrat nodulaire dense impliquant l'ensemble du derme et de la sous-cutanée (B) composé de cellules lymphoïdes de taille petite à moyenne mélangées à des plasmocytes dispersés dans un fond sclérotique. C, La prolifération lymphoïde montre un schéma vasculocentrique, avec des zones de nécrose fibrinoïde (hématoxyline et éosine, × 2, 10 et 4, respectivement) [136].....	102
Figure 40: procédure de déroulement PCE [121].....	139
Figure 41 [55] ORR, taux de réponse global ; CRR, taux de réponse complète ; PRR, taux de réponse partielle ; RC, réponse complète ; PTCL, lymphome périphérique à cellules T ; RT, radiothérapie ; NK, tueur naturel ; NM, moutarde à l'azote ; PUVA, psoralène plus photothérapie ultraviolette A ; SMILE, dexaméthasone, méthotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, étoposide.	156

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: CD et les lymphocytes T [8]	16
Tableau II: Régulation transcriptionnelle des cellules CD4+T (TH) helper [170].	18
Tableau III: Répartition des lésions cutanées de MF dans notre étude et Comparaison aux données de la littérature [42].....	32
Tableau IV: Prévalence des types histologiques de LCTP des différentes études marocaines et internationales entre 2010-2018 [48-49]	33
Tableau V : Classification de KIEL [68]	36
Tableau VI: Classification de REAL [64].....	37
Tableau VII: Classification EORTC des lymphomes cutanés [Willemze Blood 1997]. [1]....	38
Tableau VIII: Classification WHO-EORTC des lymphomes cutanés (D'après Willemze et al. Blood 2005) [1].	39
Tableau IX: Fréquence et survie à 5 ans des lymphomes cutanés primitifs selon leur type anatomoclinique [2005][1]	40
Tableau X: Classification OMS des lymphomes 2008 [33/52].....	40
Tableau XI: WHO-EORTC CLASSIFICATION 2018 [131].....	42
Tableau XII: Diagnostic différentiel clinique d'une plaque solitaire [81].....	55
Tableau XIII: caractéristiques cliniques et évolutives du mf et du mfp, avec ou sans mucinose [87].	59
Tableau XIV: Les différents types histologiques de papulose lymphomatoïde.....	77
Tableau XV: Tableau comparatif entre les différentes formes de ATLL selon la classification de Shimoyama (232)	89
Tableau XVI: Bilan d'extension : résumé des recommandations de l'ISCL/EORTC (138) ..	107
Tableau XVII: Classification TNMB originale des CTCL d'après MFCG (86)	111
Tableau XVIII: Système original de stadification des CTCL d'après MFCG (138)	112
Tableau XIX: Cibles miR-155 putatives dans CTCL [169].....	146
Tableau XX: Résumé des traitements et des réponses pour les patients atteints de mycosis fongoïde à un stade avancé/syndrome de Sézary (stade IIB–IVB) [55]	151

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADCC	: <i>antibody dependant cell cytotoxicity</i>
ADN	: <i>acide désoxyribonucléique</i>
ARNm	: ARN messenger
BSA	: <i>body surface area</i>
CARD11	: <i>Caspase Recruitment Domain Family Member 11</i>
CD	: cluster de différenciation
CGH-<i>array</i>	: <i>Comparative Genomic Hybridization array</i>
CLA	: <i>cutaneous lymphocyte-associated antigen</i>
CMH	: complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	: cellule présentatrice d'antigène
CSH	: cellule souche hématopoïétique
CTCL	: <i>Cutaneous T-cell lymphoma</i>
CTLA-4	: <i>cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4</i>
DNMT	: <i>DNA methyltransferase</i>
DRESS sd	: <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr virus</i>
EORTC	: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FISH	: <i>Fluorescence in situ hybridization</i>
HAT	: histones acétyltransférases
HDAC	: <i>Histone deacetylase</i>
HERV	: <i>Human endogenous retroviruses</i>
HLA	: <i>human leukocyte antigen</i>
HTLV-1	: <i>human T cell lymphoma virus 1</i>
IFN-γ	: Interféron gamma

IG	: immunoglobuline
IL	: interleukine
IMC	: indice de masse corporelle
ISCL	: <i>International Society of Cutaneous Lymphomas</i>
LT	: lymphocytes T
LNH	: lymphome non Hodgkinien
MFCG	: <i>Mycosis Fungoides Cooperative Group</i>
MGG	: coloration de May-Grünwald Giemsa
MO	: moelle osseuse
MALT	: <i>mucosa associated lymphoid tissue</i>
MiARNs	: micro ARNs
MF	: mycosis fongoïde
MFCG	: <i>Mycosis Fungoides Cooperative Group</i>
MTC	: <i>Central memory T cells</i>
MUM-1	: <i>Multiple myeloma oncogene-1</i>
nbUVB	: <i>Narrowband UVB</i> (UVB à bande étroite)
NCCN	: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	: <i>National Cancer Institut</i>
NCOR1	: <i>Nuclear receptor corepressor 1</i>
NF-Kb	: <i>Nuclear factor kappa B</i>
NGS	: <i>next-generation sequencing</i>
NK	: <i>Natural killer cells</i>
OMS	: organisation mondiale de santé
PALS	: <i>Peri-arteriolar lymphoid sheaths</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PCE	: La photochimiothérapie extracorporelle
PD-1	: <i>death receptor-1</i>
PEAG	: Pustulose exanthématique aiguë généralisée
PLC	: Progéniteur lymphoïde commun
PLCG1	: Phospholipase C, gamma 1

PUVA	: <i>psoralen and ultraviolet A (photochimiothérapie)</i>
REAL	: <i>revised european-american classification of lymphoid neoplasms</i>
SALT	: <i>skin associated lymphoid tissue</i>
iSALT	: <i>inducible skin-associated lymphoid tissue</i>
SATB1	: <i>special AT-rich sequence binding protein 1</i>
SCF	: <i>stem cell factor</i>
SCNV	: <i>somatic copy number variation</i>
SEER	: <i>The Surveillance, Epidemiology, and End Results (USA)</i>
SKY	: <i>Spectral karyotype</i>
SS	: <i>syndrome de Sézary</i>
SSNV	: <i>somatic single nucleotide variant</i>
mSWAT	: <i>Modified severity-weighted assessment tool</i>
T_{RM}	: <i>tissue resident memory T cells</i>
TCR	: <i>T cell receptor</i>
TEM	: <i>Effector memory T cells</i>
Th	: <i>lymphocyte T helper</i>
TLR	: <i>toll like receptors</i>
TNFα	: <i>Tumor necrosis factor</i>
TNFR2	: <i>Tumor necrosis factor (TNF) receptor 2</i>
TNFSF11	: <i>Tumor necrosis factor ligand superfamily member 11</i>
TNM	: <i>Tumor Nodes Metastasis</i>
Treg	: <i>Regulatory T cells</i>
TSST-1	: <i>Toxic shock syndrome toxin 1</i>
VIH	: <i>virus de l'immunodéficience humaine</i>
WES	: <i>whole exome sequencing</i>
WGS	: <i>Whole-genome sequencing</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
PHYSIOPATHOLOGIE	4
EPIDEMIOLOGIE	30
HISTORIQUE DE LA CLASSIFICATION.....	34
DIAGNOSTIC POSITIF	44
1. MYCOSIS FONGOIDE	45
1.1.Clinique :	45
1.2.Histologie :	48
1.3. Immunohistochimie :.....	48
1.4.Biologie moléculaire :	49
1.5.Diagnostic différentiel :	51
2.LES VARIANTS DE MF :	53
2.1. Lymphome pagétoïde :	53
2.2.MF FOLLICULOTROPE :	55
2.3. CHALAZODERMIE GRANULOMATEUSE :	59
3.SYNDROME DE SEZARY :	64
3.1.Caractéristiques cliniques :.....	64
3.2.Histologie :	66
3.3.Cytologie :	67
3.4.Immunophénotypage lymphocytaire :.....	68
3.5.Cytométrie en flux :.....	68
3.6.Biologie moléculaire :	72
4.LYMPHOPROLIFERATIONS CUTANÉES T CD30+ :	73
4.1.Lymphome anaplasique à grandes cellules cutané primitif :.....	73
4.2.Papulose lymphomatoïde :	76
5.LYMPHOME T SOUS-CUTANÉES α/β DE TYPE PANNICULITE :	78

5.1. Histologie :	80
5.2. Etiologies :	81
6. LE LYMPHOME T/NK EXTRANODAL (LTNKEN) :	82
6.1. Clinique :	82
6.2. Histologie :	84
6.3. Immunohistochimie :	84
6.4. Biologie moléculaire :	85
7. LEUCEMIE/LYMPHOME T DE L'ADULTE (ATLL) :	85
7.1. Clinique :	86
7.2. Histologie :	87
7.3. Immunophénotypage :	87
7.4. Biologie moléculaire :	88
7.5. Diagnostic différentiel :	88
8.LYMPHOME T CUTANES PERIPHERIQUES :	90
8.1.Lymphome cutané agressif épidermotrope CD8+ :	90
8.2.Lymphome cutané T cellules γ/δ :	94
8.3. Lymphome pléiomorphe à cellules T CD4+ petites et moyennes :	98
STADIFICATION DU CTCL (STAGING).....	103
1. BILAN D'EXTENSION.....	104
1.1. Clinique :	104
2. CLASSIFICATION TNMB :	109
2.1. La tumeur ou T :	109
2.2. Les ganglions N :	109
2.3. Les métastases ou M :	110
2.4. Le sang ou "B"	110
3.PRONOSTIC :	113
3.1.Mycosis fongoïde classique :	113
3.2. MF érythrodermique :	114
3.3. Variantes du MF :	114

3.4.Syndrome de Sézary :	115
3.5. Leucémie / lymphome T à HTLV1 de l'adulte	115
3.6. Les lymphoproliférations cutanées CD30+ :	115
3.7.Lymphomes T sous cutanés α/β à type de panniculite :	116
3.8.Lymphome cutané à cellules NK/T de « type nasal » :	116
3.9.Lymphomes T cutanés périphériques primitifs rares :	116
TRAITEMENT.....	118
1.MOYENS :	119
1.1.Traitement de fond :	119
1.2. Gel de méchloréthamine :	121
1.3. Traitements systémiques :	125
1.4. Les nouveaux traitements :	144
2. INDICATIONS THERAPEUTIQUES :	147
2.1. Stade Ia à IIa (T1-2/ N0-1/M0/B0) : mycosis fongoïde au stade des macules ou plaques infiltrées sans atteinte ganglionnaire clinique ni histologique :	148
2.2. Stade IIb (T3/N0-2/M0/B0) : mycosis fongoïde au stade des tumeurs au stade des tumeurs sans atteinte ganglionnaire histologique spécifique :[137].....	148
2.3.Stades III et IVa :	149
3. RESUME DES TRAITEMENTS ET DE LA REPOSE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE MYCOSIS FONGOÏDE A UN STADE PRECOCE (STADE IA-IIA) [55]	149
CONCLUSION.....	157
RESUMES.....	159
BIBLIOGRAPHIE	163



INTRODUCTION

Les lymphomes cutanés primitifs LCPT sont des proliférations lymphocytaires à point de départ cutané et qui sont sans atteinte extra cutanée au moment du diagnostic. Ils doivent être différenciés des lymphomes secondairement cutanés [1-2].

Les lymphomes cutanés primitifs T sont les plus fréquents des lymphomes extra ganglionnaires. Ils représentent par ordre de fréquence le deuxième type de lymphomes après les lymphomes digestifs [1].

Ces proliférations clonales d'origine T lymphocytaire constituent une entité hétérogène par leurs caractéristiques cliniques, histologiques, phénotypiques, moléculaires, évolutives, thérapeutiques et pronostiques. Leur histoire naturelle et les anomalies moléculaires qui les caractérisent sont différentes de celles des lymphomes T ganglionnaires [1].

Les classifications anciennes de Kiel, de la Working formulation ou de la REAL, établies pour les lymphomes ganglionnaires, ont été remplacées en 2005 par une classification tenant compte des spécificités des LCP, qui a été proposée par le groupe de l'EORTC. Celui-là a permis de définir des entités pathologiques classées dans des groupes à valeur pronostique. Ces spécificités ont été reconnues et intégrées dans la classification actualisée récemment par l'OMS [3].

Cette classification repose sur la confrontation de données anatomocliniques. Elle permet de définir des entités classées dans des groupes pronostiques.

Les patients atteints des deux formes prédominantes de CTCL, appelés (MF) et (SS), développent de manière caractéristique une immunodéficienc e sévère au cours de la progression de la maladie. Par conséquent, les patients atteints d'une maladie avancée meurent fréquemment d'infections et non du fardeau tumoral [4].

Le traitement de LCP T nécessite souvent une approche multidisciplinaire avec la participation des dermatologues, des hématologues, oncologues médicales et radiooncologues. Les objectifs du traitement des LCP T consistent à améliorer la survie des patients en cherchant à obtenir une RC, tout en préservant la meilleure qualité de vie possible, et en limitant les toxicités thérapeutiques. Cependant, les enjeux thérapeutiques doivent être posés différemment selon l'entité anatomoclinique, la stadification et l'évolutivité de chaque cas [5-6].

Les progrès thérapeutiques dans le domaine des CTCL sont relativement récents, liés à une meilleure compréhension de leur pathogenèse au niveau moléculaire [5-6].

Les objectifs de notre revue sont de recenser tous les LCP T et d'étudier leur répartition en différentes entités anatomocliniques, leurs caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives. Aussi, on va procéder à la comparaison des résultats des principales séries de la littérature et à l'évaluation des différentes prises en charge diagnostiques et surtout thérapeutiques, y compris les essais cliniques.



PHYSIOPATHOLOGIE

Malgré de nombreux travaux impliquant l'étude de différents facteurs, la physiopathologie des CTCL reste toujours mal connue, en particulier son origine sanguine ou cutanée. Nous allons d'abord rappeler des éléments de l'histologie et d'immunologie fondamentale concernant la lignée lymphocytaire T.

Le système immunitaire est constitué de l'ensemble des organes et tissus, cellules et molécules qui concourent à opposer une résistance aux infections, et assurer la protection de l'intégrité de l'organisme. Les organes du système immunitaire sont composés des tissus lymphoïdes qui se chargent de la génération, la maturation, l'éducation immunitaire, et l'hébergement jusqu'à l'activation des cellules immunitaires. Les organes et les effecteurs cellulaires et moléculaires du système immunitaire interagissent, par différents mécanismes, pour délivrer une réponse immunitaire efficace afin d'assurer une meilleure protection de l'organisme contre les différents agents pathogènes [2].

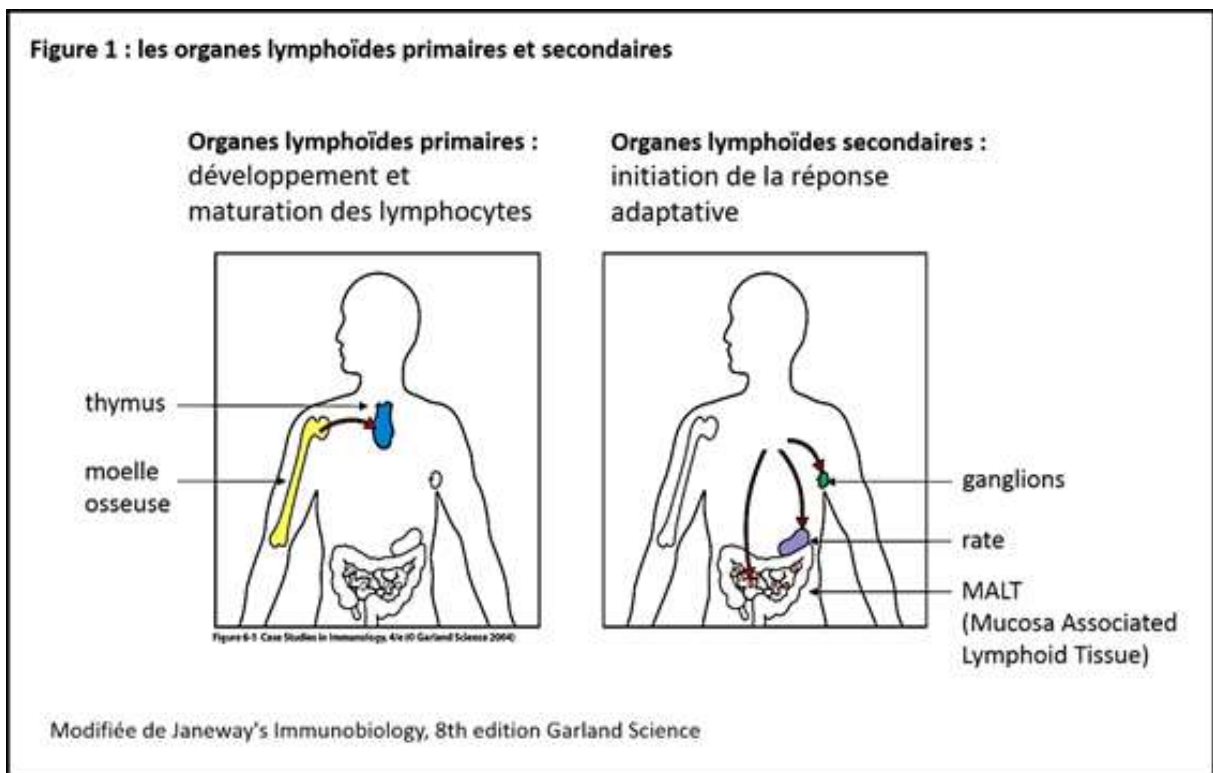


Figure 1: Les organes lymphoïdes primaires et secondaires [7]

On distingue deux types d'organes lymphoïdes primaires et secondaires (Fig. 1) [8] :

- **Les organes lymphoïdes centraux ou primaires**

Ils hébergent dès la naissance des cellules souches dont ils assurent la différenciation et la multiplication en dehors de tout contact antigénique ; ce sont la moelle osseuse et le thymus dans l'espèce humaine [7-8-9].

- **Les organes lymphoïdes périphériques ou secondaires :**

Ils reçoivent des précédents des cellules différenciées (lymphocytes B et T) et sont le siège de contact antigène-anticorps, et de la réponse immunitaire. Parmi eux, on compte les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT de mucosal-associated lymphoid tissue) [7-8-9].

1. ORGANES LYMPHOÏDES PRIMAIRES

1.1. La moelle osseuse

La moelle osseuse correspond au tissu situé dans la partie centrale des os courts et plats (sternum, os iliaques, ...). Elle a une activité hématopoïétique, autrement dit la capacité de produire les différentes lignées de cellules sanguines. En effet, seuls ces os possèdent encore de la moelle osseuse rouge, dite moelle osseuse constituée de cellules souches hématopoïétiques multipotentes (CSH) [9]. Contrairement à la moelle osseuse jaune infiltrée de tissu adipeux, elle a une involution adipeuse (en cas de régénération sanguine, la moelle osseuse jaune se transforme en moelle osseuse rouge hématopoïétique). Ces cellules souches multipotentes ont la capacité de se multiplier à l'infini et de se différencier en un large éventail de cellules. Il est important de faire la remarque que l'homme adulte ne possède plus de cellules souches totipotentes, ni pluripotentes. Celles-ci sont uniquement présentes au stade embryonnaire [10].

La moelle osseuse est également constituée de cellules stromales, qui constituent un tissu de soutien permettant la multiplication et la différenciation des cellules souches hématopoïétique [9].

Les sinus veineux, présents dans la moelle osseuse, sont très permissifs permettant ainsi un passage aisé des cellules sanguines vers le sang. En effet, ces vaisseaux présentent une lame basale discontinue [9].

Elle permet la différenciation des lymphocytes B et la destruction des cellules sanguines vieilles ou altérées (hémolyse) [10].

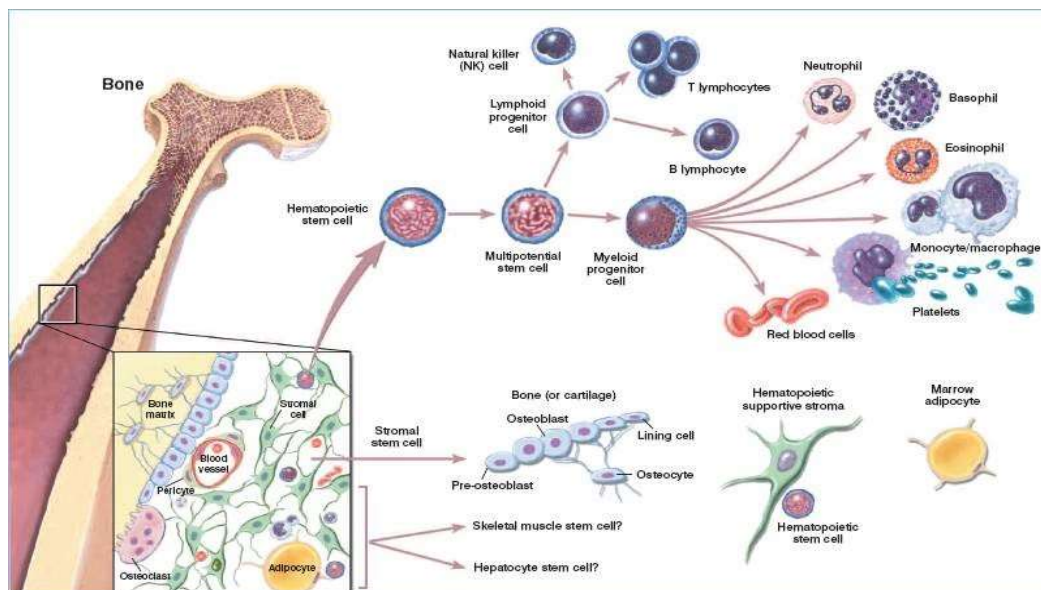


Figure 2: l'hématopoïèse [17]

1.2. Le thymus

Le thymus est un organe bilobé lympho-épithélial situé dans la partie antéro-supérieur du médiastin. Il joue un rôle primordial dans la différenciation des lymphocytes T, mais ce n'est pas le seul organe à avoir cette propriété. En effet, d'autres tissus ont la capacité de réaliser la différenciation des LT secondairement, notamment au niveau de l'épithélium digestif.

Sur le plan histologique, On trouve différents types de cellules :

- Des cellules dendritiques qui maintiennent de la tolérance au soi, dans la sélection négative des lymphocytes T.

- Des thymocytes qui sont des cellules lymphoïdes immatures provenant de la moelle.
- Des cellules épithéliales qui forment la trame dans laquelle va se loger les thymocytes et qui sécrètent des facteurs nécessaires à la différenciation des thymocytes. En effet les cellules épithéliales forment une structure caractéristique au niveau de la médulla, le corps de Hassall ; ce dernier produit la lymphopoïétine.
- Des macrophages.

On distingue 3 zones dans le thymus :

- Le cortex est la zone la plus externe, où se produit la sélection positive (acquisition de la tolérance au soi) des thymocytes. On y trouve surtout des cellules épithéliales, des thymocytes et quelques macrophages.
- La jonction cortico-médullaire est le point d'entrée des progéniteurs qui viennent de la moelle et de sortie des cellules matures.
- La médulla est la zone la plus interne au niveau de laquelle se produisent l'accumulation des cellules matures et la sélection négative. On y trouve des thymocytes, macrophages et des cellules dendritiques. La médulla donne l'impression d'être lobulé, et chacun de ces lobules est centré par un corpuscule de Hassall [9].

La taille du thymus évolue au cours de la vie ; c'est dans les premiers mois de la vie (la 8^e semaine de la vie embryonnaire) qu'il est le plus volumineux. Son activité diminue avec l'âge : il commence à s'atrophier à la puberté et cette involution se poursuit à l'âge adulte, où seule une faible production de lymphocytes T serait maintenue, leur renouvellement étant probablement assuré dans les organes lymphoïdes périphériques [11-12].

La maturation des prothymocytes en lymphocytes T s'effectue pendant la migration des cellules du cortex vers la médulla et sous l'influence de deux hormones synthétisées par le thymus, la thymopoïétine (cellule épithéliale) et la thymuline. Les lymphocytes acquièrent, alors, les récepteurs TCR et les corécepteurs CD4 et CD8, impliqués dans la reconnaissance des antigènes. Ils seront la cible de sélection positive (pour vérifier que les récepteurs sont aptes) puis négative (pour vérifier qu'ils ne reconnaissent pas les antigènes du soi).

STRUCTURE DU THYMUS

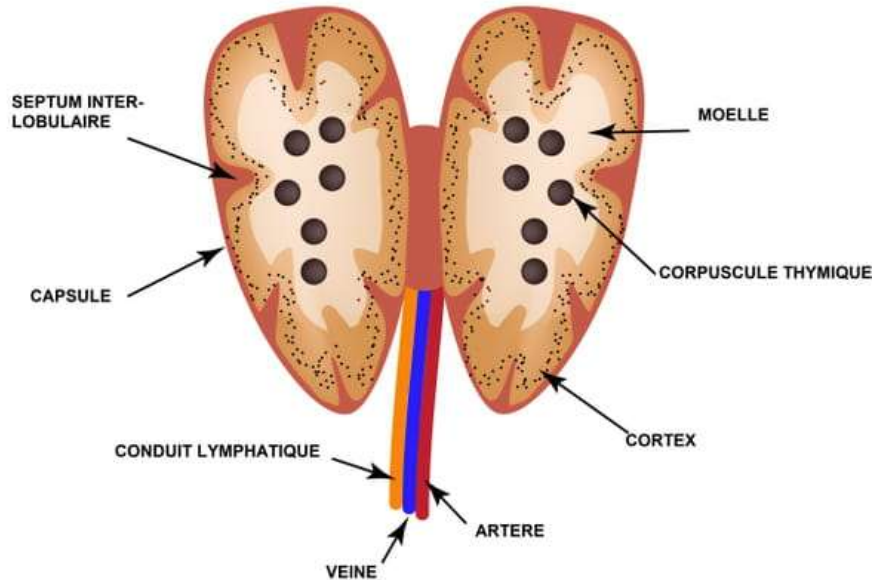


Figure 3: Thymus © mikrostoker – 123 RF

2. ORGANES LYMPHOÏDES SECONDAIRES :

2.1. Les ganglions lymphatiques :

Les ganglions lymphatiques sont des tissus lymphoïdes, disposés en amas ou en chaîne aux sites de convergence des vaisseaux lymphatiques, d'aspect réniforme ou arrondi de 5 à 20 mm de diamètre. Ils sont situés le long du réseau lymphatique, regroupés en certains points « stratégiques » :

- Les réseaux profonds : au niveau de l'abdomen, du thorax, du cou, etc...
- Les réseaux superficiels : aux niveaux inguinal, axillaire, occipital, cervical, etc...

Ils sont entourés d'une capsule conjonctive formée de tissu conjonctif dense qui envoie des cloisons incomplètes délimitant des lobules [13].

Circulation lymphatique :

- Plusieurs vaisseaux afférents qui perforent la capsule sur sa face convexe.
- Convergence au niveau d'un sinus sous capsulaire ou marginal.
- Sinus corticaux cheminent dans cloisons conjonctives → sinus médullaires.
- Convergence des sinus médullaires en vaisseau efférent.
- Un seul vaisseaux efférent situé au niveau du hile.
- Ganglion : filtre de la circulation lymphatique. La lymphe amène les antigènes qui sont présentés par les cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes spécifiques.
- Les vaisseaux lymphatiques afférents ont des valvules empêchant le retour de la lymphe du ganglion vers les lymphatiques [9,13-14].

Parenchyme ganglionnaire :

Trois régions :

- **Cortex** : correspond à la partie la plus externe comportant les follicules lymphoïdes de deux types qui sont caractérisés par la présence des lymphocytes B :
 - Les follicules lymphoïdes primaires sont des formations homogènes constituées d'une population uniforme en lymphocytes B et au niveau desquels, on observe leur multiplication accrue. En microscopie, les follicules lymphoïdes primaires apparaissent sombres.
 - Les follicules lymphoïdes secondaires correspondent à des follicules lymphoïdes primaires modifiés, présentant des centres germinatifs où se produit la réaction immunitaire. La stimulation antigénique est à l'origine de la croissance du follicule secondaire. En microscopie, les centres germinatifs apparaissent clairs par rapport au reste du follicule, qui est comparable au follicule primaire [9].
- **Para cortex** : est une zone T dépendante constituée :

- D'un tissu lymphoïde diffus composé de lymphocytes T (qui prolifèrent et se différencient en présence d'antigènes spécifiques) et de cellules interdigitées présentatrices d'antigènes.
- Présence de veinules post capillaires, appelées également veinules à endothélium haut (VEH), qui expriment des récepteurs de surface spécifiques pour les lymphocytes (homing), permettant aux lymphocytes B et T du sang de pénétrer dans le ganglion.
- Site d'induction des réponses cellulaires T.
- **Médullaire** : cordons cellulaires comportant des lymphocytes, des plasmocytes et des macrophages.

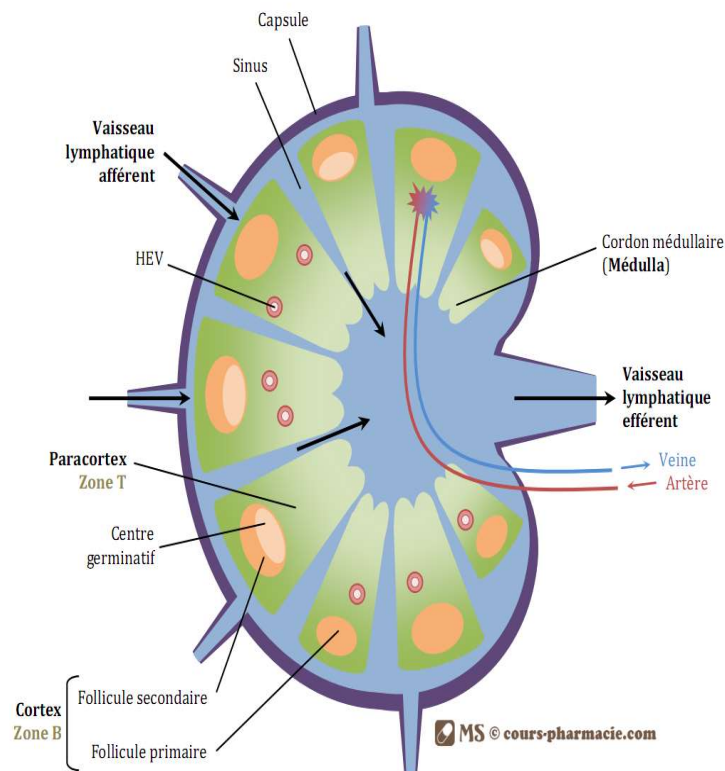


Figure 4: morphologie microscopique d'un ganglion lymphatique [9]

2.2. La rate :

La rate est un organe lymphoïde le plus volumineux situé dans l'hypochondre gauche. Elle est branchée sur la circulation sanguine. On y distingue :

- La pulpe rouge est directement localisée sous la capsule. Elle joue un rôle important dans la régulation de la formation et la destruction des éléments figurés du sang, notamment des hématies sénescents. Elle est riche en macrophages et en érythrocytes. Elle correspond à la partie la plus vaste de la rate et est constituée de deux éléments principaux :
 - Les cordons de Billroth composés de la trame réticulaire et des cellules associées. On observe des dépôts d'hémosidérine qui est une forme de stockage du fer.
 - Les capillaires sinusoides caractérisés, comme au niveau de la moelle osseuse rouge, d'une lame basale discontinue procurant une perméabilité plus importante.
- La pulpe blanche donne siège de contact antigènes-lymphocytes et est centrée par une artériole. Elle est construite de deux zones :
 - La gaine lymphoïde péri-artériolaire riche en lymphocyte T(PALS).
 - Le corpuscule de Malpighi qui correspond à un amas de lymphocytes, essentiellement de LB [9].

2.3. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses :

Le MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) est l'ensemble des tissus lymphoïdes non encapsulés dans des organes et associés aux muqueuses. Ce système permet la protection des muqueuses, qui sont des sites stratégiques pour l'entrée des pathogènes.

Les amygdales font parties du MALT. Ce dernier se trouve aussi dans les bronches, les intestins et le tractus uro-génital.

Les plaques de Peyer sont le MALT situé dans la partie basse de l'intestin grêle (Fig. 5). Au niveau de l'épithélium de ces structures, on trouve les cellules M (cellules Microfolds), capable de transférer les pathogènes et les antigènes présents dans la lumière de l'intestin vers le tissu lymphoïde sous-épithélial. Cette zone contient des CPA, ainsi que des LT et des LB organisés en follicules, comme dans la rate et les ganglions. Les cellules dendritiques ayant

capturé les antigènes, et les lymphocytes sensibilisés par des antigènes au niveau des plaques de Peyer migrent alors dans les ganglions mésentériques. Les lymphocytes activés rejoignent alors les sites effecteurs ; les villosités intestinales.

Un tissu lymphoïde, peu dense avec de petits amas de lymphocytes B et T et de plasmocytes (sécrétant majoritairement des IgA), est trouvé dans la couche sous-muqueuse du tube digestif (GALT), des voies respiratoires (BALT) et des glandes lacrymales.

Dans le tractus gastro-intestinal, l'architecture des amygdales rappelle celle d'un ganglion. Les plaques de Peyer de l'iléon terminal sont composées de follicules avec des centres germinatifs et des zones de manteau. Entre les follicules et l'épithélium intestinal, on trouve de nombreuses cellules présentatrices de l'antigène (CPA). L'épithélium du dôme est caractérisé par les cellules M, qui possèdent de nombreux plis microscopiques sur leur face épithéliale et qui sont spécialisées dans l'incorporation et le transport d'antigènes. Sur leur surface apicale, elles sont équipées d'oligosaccharides particuliers. De plus, les cellules M peuvent introduire des lymphocytes et des monocytes qui peuvent internaliser des antigènes au sein du cytoplasme de la cellule M « hôte ». Les lymphocytes T sont distribués dans le tissu inter-folliculaire et l'épithélium. Le nombre de lymphocytes et de plasmocytes intra-épithéliaux augmente considérablement pendant une inflammation [7,169].

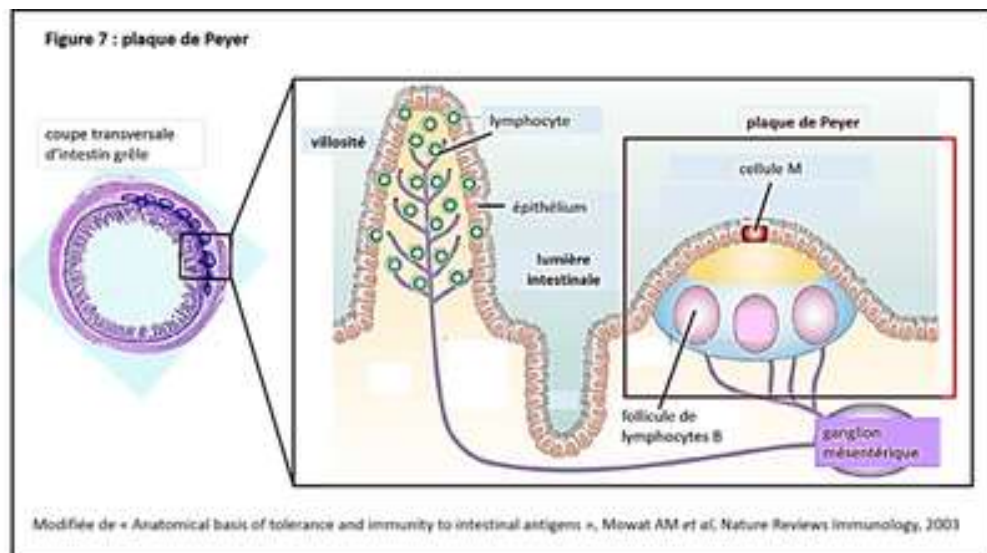


Figure 5: Plaque de Peyer [7]

Ontogénèse T :

Les précurseurs hématopoïétiques des lymphocytes (CD34+CD1a-) migrent dans le thymus pour terminer leur différenciation en cellules T matures. Une fois dans le thymus, les cellules souches se différencient en lymphocytes T thymiques, appelés thymocytes, sous l'effet du microenvironnement épithélial thymique. Au cours de ce processus, les thymocytes migrent de la périphérie (cortex) vers le centre (médulla) du thymus [8].

Les lymphocytes T, en cours de maturation, acquièrent des récepteurs membranaires spécifiques (un répertoire TCR, une restriction par rapport au CMH, une tolérance aux antigènes et une immunocompétence vis-à-vis des antigènes étrangers). À l'issue de ce processus complexe, ils quittent la médullaire thymique par le sang.

La reconnaissance d'un antigène spécifique par le lymphocyte T est assurée par le TCR, qui est composé de deux chaînes peptidiques hétérogènes soit α/β soit γ/δ . La diversité des cellules T, apportée par leur TCR, est essentielle pour assurer une protection contre un large panel d'antigènes [8].

Les thymocytes doubles négatives DN (CD4-CD8-) vont se diviser activement et réarranger les gènes de leur TCR grâce à l'expression des enzymes RAG1 et RAG2. Les gènes codant pour les chaînes du TCR (β et δ) sont morcelés en segments géniques V (variable), D (diversity), J (joining) et TCR (α et γ) [8]. Le CD3, présent au niveau intracytoplasmique, permet la transduction du signal activateur [7].

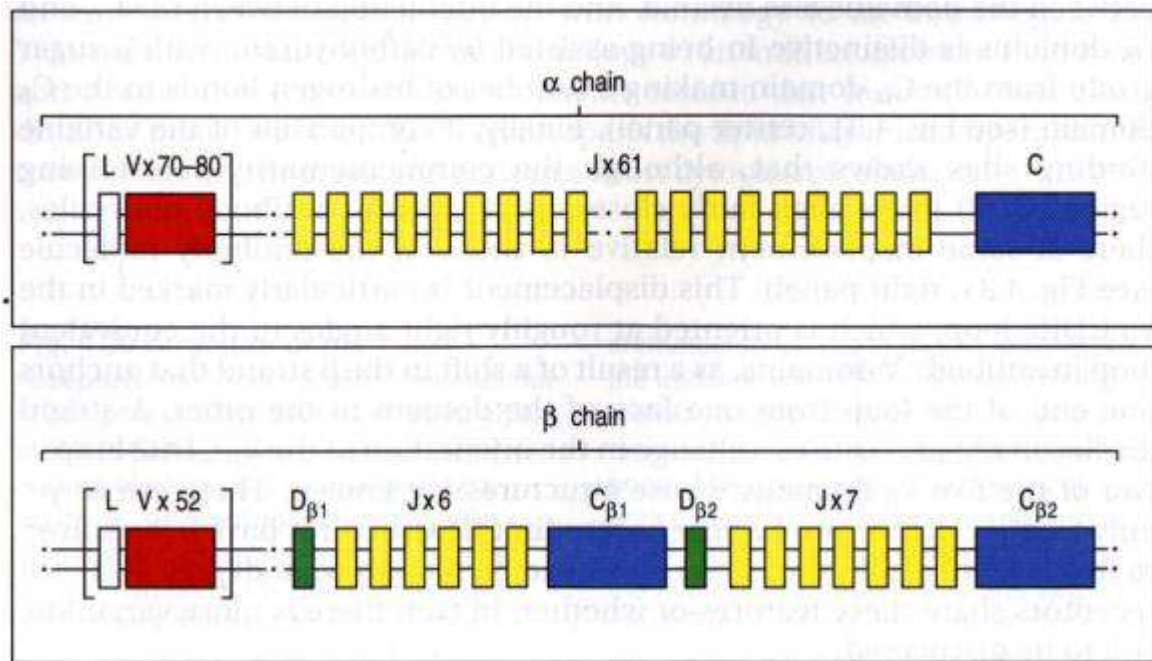


Figure 6: Organisation des gènes codant les chaînes α et β du TCR (Immunobiology, 1998, CA. Janeway. Ed Garland Publishing)

Une fois les thymocytes présentent leurs TCR à leur surface, elles deviennent double positives DP (CD4+CD8+), elles vont passer par deux sélections :

- La sélection positive qui permet l'élimination des lymphocytes T incapable de collaborer avec des molécules CMH donc incapable de reconnaître le soi.
- La sélection négative qui permet la délétion des thymocytes exprimant un TCR ayant une trop forte affinité pour les antigènes du soi.

À la fin de leur maturation intra-thymique, les thymocytes donnent naissance à des lymphocytes T naïfs simple-positifs CD4+ et CD8+, qui reconnaît respectivement CMH II et CMH I. Ils quittent le thymus par les vaisseaux de la jonction cortico-médullaire [8].

Cette différenciation implique la destruction de la majorité des thymocytes (jusqu'à 98%) par apoptose et seulement 2% deviennent des lymphocytes T compétents [4].

Les lymphocytes T sortis du thymus vont migrer vers les organes lymphoïdes secondaires pour être activés par :

- Le premier signal d'activation : est la liaison HLA et TCR. Cependant, elle n'est pas suffisante [8].
- Les deux signaux dits de co-stimulation tels que CD2 (molécule d'adhésion), CD28
- Et d'autres molécules comme ICOS (inductible co-stimulateur), OX40=CD134, CD137 et CD40L [8].

Cette activation déclenche alors la phosphorylation (PTPN22) et le recrutement de nombreuses protéines, qui se regroupent spatialement en formant une synapse immunologique autour du TCR. Cette synapse va permettre la mobilisation de Ca^{2+} et la déphosphorylation d'un facteur de transcription (NF- κ B). Ce qui va induire l'activation des gènes contrôlant la synthèse de l'IL-2, la prolifération du T, donnant ainsi, la naissance à un clone T et à sa différenciation en cellules effectrices dont les propriétés diffèrent selon la lignée T CD4+ ou CD8+ [8].

Tableau I: CD et les lymphocytes T [8]

	CD	Fonction	Commentaires
Molécules associées aux récepteurs TCR (T Cell Receptor)	CD3	Chaîne associée au TCR	Commun à tous les lymphocytes T (rôle dans la transduction du signal)
	CD4	Chaîne associée au TCR	Lymphocytes T dit « helper » ou auxiliaires ; rôle dans la reconnaissance d l'antigène présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) de type I.
	CD8	Chaîne associée au TCR	Lymphocytes T dit « helper » ou auxiliaires ; rôle dans la reconnaissance d l'antigène présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) de type II.
	CD45RA	Tyrosine kinase (module la transduction du signal TCR)	Lymphocytes T naïfs qui n'ont pas encore été activés par un antigène.

	CD45RO	Tyrosine kinase (module la transduction du signal TCR)	Lymphocytes T mémoires qui ont déjà rencontré un antigène
Récepteurs de cytokine	CD25	Chaîne alpha du récepteur pour l'interleukine 2	Les lymphocytes T activés expriment CD25 et aussi d'autres marqueurs : CD69. Les lymphocytes T régulateurs sont des lymphocytes T CD4+ qui expriment fortement CD25
Co-stimulation entre cellules adjacentes	CD28 ou CD40L	Fixation au CD40	Molécules de co-stimulations nécessaires à l'activation du lymphocyte T. Il existe d'autres molécules de co-stimulation : CD2, CD134.
	CD56, CD57	Fixation à la molécule d'adhésion N-CAM	Lymphocytes « Natural Killer » capables de détruire une cellule en utilisant des molécules pouvant perforer la membrane cellulaire tels que perforine et granzymes

Différenciation des LT CD4+ en cellules T « helpers » (Th) effectrices :

- Les TCD4+ TH1, qui sécrètent les cytokines IL-2 et l'IFN γ , TNF- α , expriment le récepteur de chimiokine CXCR3 et les facteurs de transcription T-bet et Stat4. Elles interviennent dans des fonctions à médiation cellulaire telles que l'hypersensibilité retardée ou l'activation des lymphocytes cytotoxiques.
- Les TCD4+ TH2 sécrètent les interleukines IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-25 et aussi IL-2. Elles expriment CCR4, CCR3, CRTh2 et les facteurs de transcription GATA-3 et Stat5 et interviennent, surtout, dans la réponse humorale en activant les lymphocytes B.
- Les TCD4+ TH17 sont caractérisées par la production des cytokines pro-inflammatoire d'IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-8, IL-6. Elles expriment CCR6, CCR4 et les facteurs de transcription

ROR γ t et Stat3. Elles sont notamment impliquées dans la destruction ostéo-articulaire rhumatoïde [8, 15].

- Les Tregs thymiques expriment à leur surface le phénotype CD25^{high}CD127^{low}, caractérisée par l'expression du facteur de transcription Foxp3 et Stat5. Foxp3 contrôle l'expression de l'IL-2 et de son récepteur, ainsi que de la molécule CTLA-4. Les Tregs expriment un récepteur d'IL-2 de haute affinité, composé des trois sous-unités CD25, CD122 et CD132. La molécule CTLA-4 est une molécule de co-inhibition qui entre en compétition avec CD28 pour leurs ligands communs de la famille B7 (CD80, CD86). D'autre part, elle favorise la dégradation du Tryptophane, qui est un acide aminé indispensable à la prolifération lymphocytaire [8, 15].

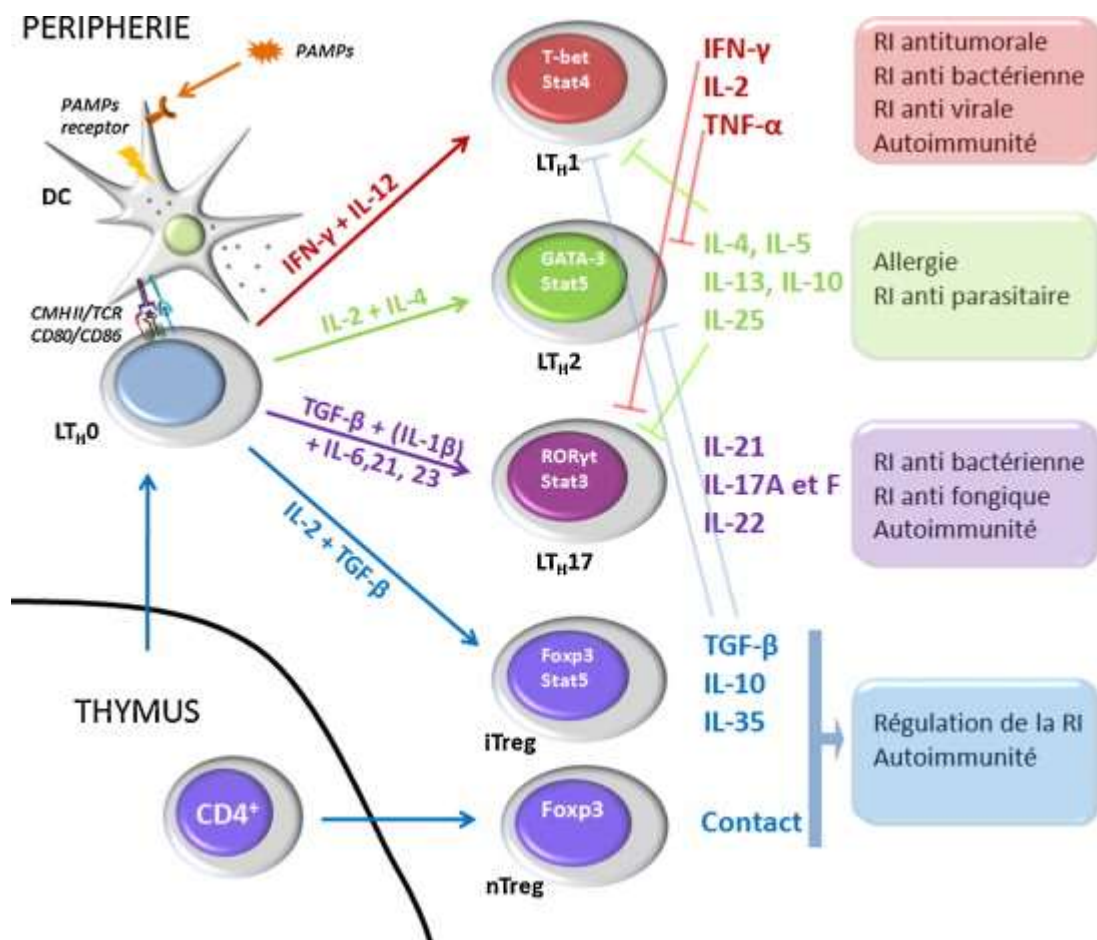


Tableau II: Régulation transcriptionnelle des cellules CD4+T (TH) helper [170].

Le système immunitaire cutané :

Le concept SALT et iSALT :

La peau est un tissu stratifié complexe formant une importante barrière physique protectrice entre l'organisme et l'environnement externe. Elle agit également comme une barrière immunitaire, assurant une surveillance continue de la peau contre les attaques d'agents pathogènes et la transformation tumorale, parallèlement à la voie classique de la réponse immunitaire [17].

Le système immunitaire peut discriminer une grande variété d'antigènes du soi et du non-soi. Des mécanismes de contrôle sont nécessaires, afin de moduler l'activité des cellules effectrices et éviter le déclenchement d'une réaction immunitaire inadaptée contre les antigènes du soi. Le concept du tissu lymphoïde associé à la peau (SALT) a été proposé par Streilein dès 1978. Il a mis en lumière les propriétés lymphoïdes de la peau [18, 19].

Cette barrière est composée de kératinocytes, de cellules de Langerhans, de cellules dendritiques dermiques et de macrophages et des lymphocytes T mémoire (TRM) CD45RO+, CD4+ et CD8+ résidents de la peau. Ces cellules jouent un rôle fondamental au sein du SALT [17] :

1) Les cellules de Langerhans (CL) :

Ce sont des cellules dendritiques immatures contenant des granules de Birbeck. Elles interviennent dans l'apprêtement « processing » des antigènes et dans leur présentation aux lymphocytes T naïfs et donc la stimulation de ces derniers. Elles peuvent intervenir dans la promotion de l'épidermotropisme des cellules T [20].

2) Les cellules dendritiques dermiques (CDD) :

Les CDD constituent une autre population de CPA dans le derme. Elles ne possèdent pas de granules de Birbeck et sont incapables d'initier une réponse des lymphocytes T naïfs. Elles peuvent être divisées en deux catégories :

- Les CD classiques de type 1 (CDc1), spécialisées dans la présentation croisée des antigènes exogènes et l'activation des réponses lymphocytaires T CD8.

- Les DC classiques de type 2 (CDc2), dont le rôle est de polariser les lymphocytes T CD4 selon les types d'antigènes rencontrés [17,20].

3) Les kératinocytes :

Les kératinocytes sont la première ligne de défense du système immunitaire de la peau. Ils ont une activité phagocytaire plus douée que celle des cellules de Langerhans et également une activité présentatrice d'antigènes [21].

En effet, en fonction des stimulus, ils peuvent devenir pro-inflammatoires suite à la détection de pathogènes bactériens ; produire des cytokines telles que l'IL(interleukine)1- β , l'IL-6 et le TNF- α ou présenter un profil inflammatoire. Ces facteurs jouent un rôle important dans l'activation des cellules immunitaires résidant dans la peau et maturation des lymphocytes T [17, 21].

Les lymphocytes T γ/δ participent à la réparation des tissus. Ils jouent un rôle important dans la surveillance tumorale via l'expression du récepteur NKG2D, la production d'IFN γ et d'IL-17. Les lymphocytes T CD8 mémoires sont prêts à déclencher une réponse cytotoxique contre des cellules infectées ou cancéreuses [21].

Lors de l'inflammation de la peau, des agrégations de cellules dendritiques dermiques, des macrophages, et lymphocytes T, se regroupent autour des veinules post capillaires, formant un tissu analogue au MALT nommé le tissu lymphoïde inductible associé à la peau (iSALT). Il s'agit d'une entité transitoire qui sert à l'immunité acquise de la peau. Le site effecteur d'iSALT où les lymphocytes T CD8+, les macrophages et les cellules dendritiques périvasculaires sont essentiels pour activer les lymphocytes T effecteurs. Les cellules de Langerhans sont également connues comme régulateurs de l'inflammation [19].

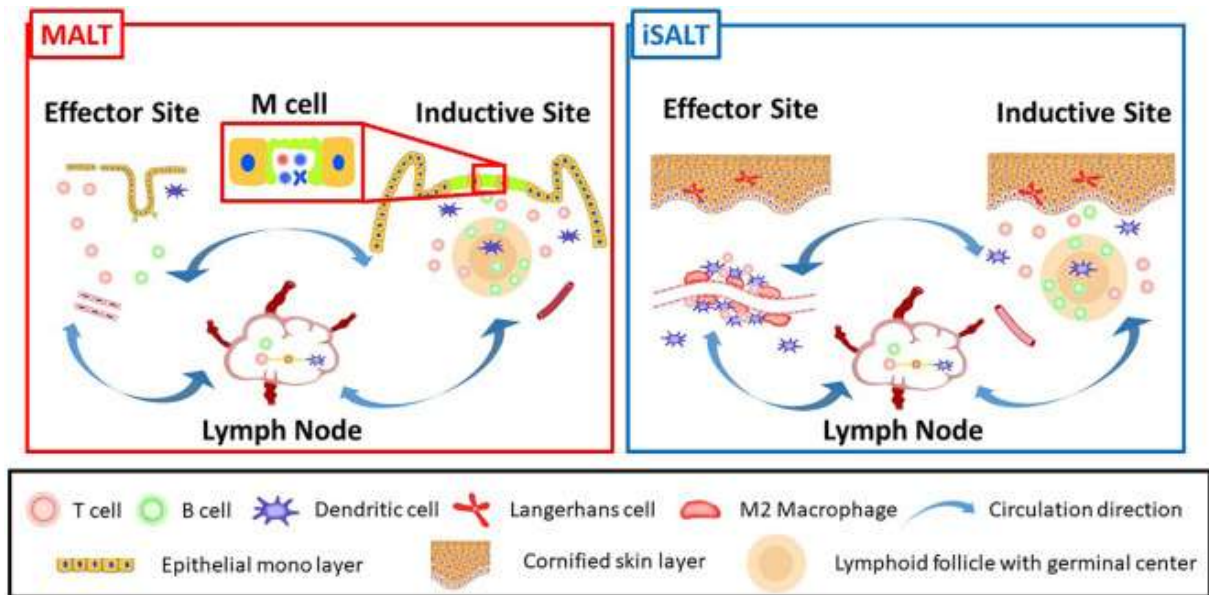


Figure 7: Un modèle schématique d'iSALT correspondant au concept MALT : MALT (à gauche) et iSALT (à droite) [19]

Nouvellement identifiées, des cellules lymphoïdes innées (innate lymphoid cells, CLI) sont présentes dans le derme à l'état basal et en conditions inflammatoires. Elles sont classées en trois groupes :

- Les CLI de type 1 (CLI1), comprenant les cellules NK (Natural killer) et les CLI1 résidentes des tissus, qui ont un rôle encore mal défini dans la peau.
- Les CLI de type 2 (CLI2) ont, à l'état basal, un rôle immunorégulateur par leur production d'IL-13, qui modère l'activité des mastocytes. Une fois stimulées, elles peuvent néanmoins devenir pro-inflammatoires et favoriser l'afflux d'éosinophiles et l'activation des mastocytes. Elles sont impliquées dans la pathogenèse des dermatites atopiques (eczéma).
- Les CLI de type 3 (CLI3) ont été retrouvées en plus grand nombre dans la peau de patients atteints de psoriasis. Leur production d'IL-17 et d'IL-22 pourrait jouer un rôle dans l'inflammation et l'immunité de la peau [17].

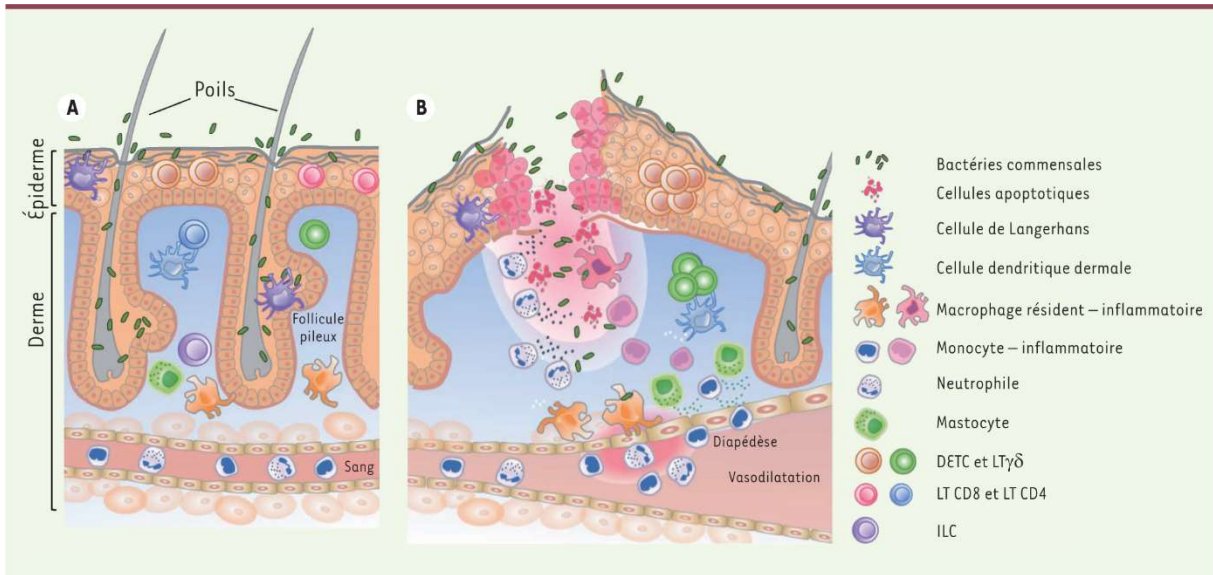


Figure 8 : La migration des lymphocytes vers la peau [16]

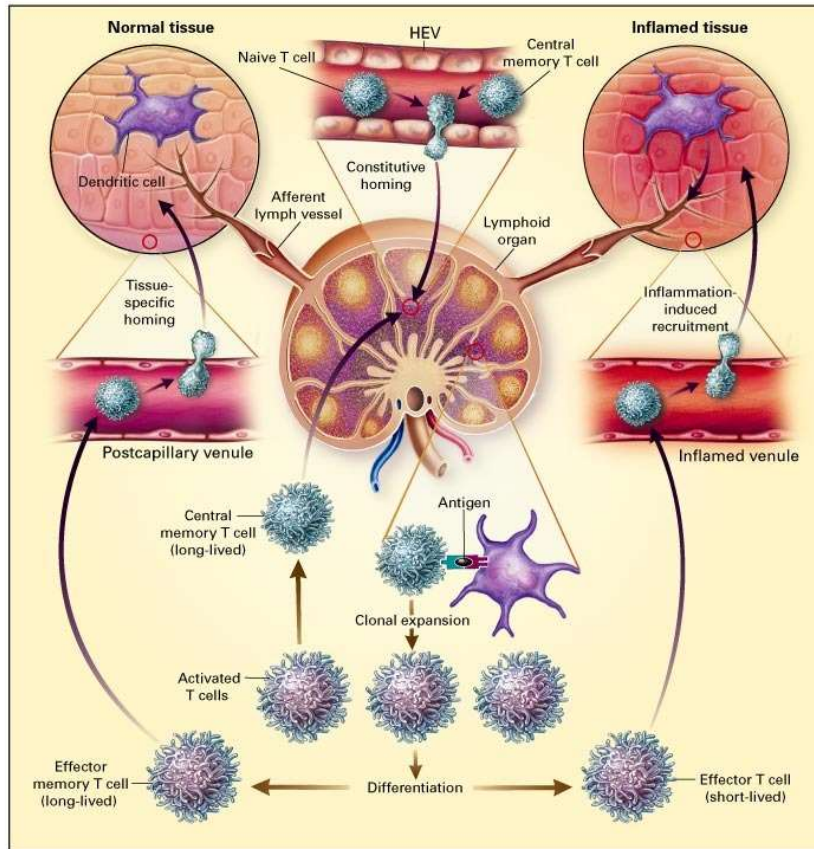


Figure 9: les voies migratoires des lymphocytes T [22]

Le recrutement des lymphocytes T vers le derme et l'épiderme « Skin Homing » en situation pathologique est influencé par des interactions complexes entre le réseau cytokinique, les cellules endothéliales des veinules postcapillaires dermiques et un récepteur membranaire particulier porté par certains lymphocytes T circulantes.

Ce trafic lymphocytaire se déroule en 2 étapes :

1. L'adhésion des lymphocytes aux cellules endothéliales des veinules post capillaires dermiques.
2. La migration des lymphocytes vers l'épiderme.

Les cellules endothéliales postcapillaires expriment à leur surface des molécules d'adhésion comme la sélectine E, qui interagit avec le marqueur de surface des lymphocytes T " CLA " ou l'antigène associé aux lymphocytes cutanés. Ce qui permet d'initier l'extravasation des cellules T circulantes vers le tissu cutané. Ce phénomène se réalise en plusieurs étapes en suivant des interactions moléculaires complexes [22].

Arrivés dans l'épiderme, les lymphocytes adhèrent aux kératinocytes en liant leurs molécules LFA-1 aux molécules kératinocytaires ICAM-1. Depuis quelques années, plusieurs autres molécules d'adhésion ont été découvertes à la surface des kératinocytes et certaines d'entre elles devraient contribuer à l'adhésion des lymphocytes dans l'épiderme [22].

Récemment, l'interférence avec les mécanismes de « homing cutané », est considérée comme un traitement prometteur dans les lymphomes cutanés, en bloquant l'extravasation des leucocytes vers la peau [23].

Les étiologies :

Bien que plusieurs hypothèses aient été étudiées, la pathogénie des lymphomes cutanés T primitifs LCP T reste encore inconnue. La plupart des études réalisés ont montré un manque de validation voire même des données contradictoires. En raison de la rareté de la maladie, les données sont fragmentées et basées principalement sur des études faites sur le MF. Les chercheurs incriminent plusieurs causes possibles telles que l'altération génétique, les expositions environnementales et professionnelles et la stimulation antigénique chronique par des agents infectieux d'origine bactérienne ou virale [24-25-26-27] ;

- **Stimulation antigénique chronique :**

Bien que la cause du MF soit inconnue, la principale hypothèse est la stimulation antigénique chronique décrite pour la première fois en 1974 par Tan et ses collègues.

On pense que la stimulation chronique par un antigène ou un superantigène conduit à une expansion clonale des lymphocytes T et à une transformation maligne. Plusieurs lignes d'observation confirment cette théorie. MF/SS est en grande partie une tumeur maligne des lymphocytes T à mémoire. Les lymphocytes T malins dépendent des cellules dendritiques pour leur survie et leur prolifération.

De nombreux agents infectieux ont été étudiés pour des rôles putatifs dans la pathogénie de MF/SS. Cependant, les données sont limitées et les études ont donné des résultats contradictoires pour impliquer de manière fiable tout agent infectieux unique, y compris HTLV-1 dans CTCL [27].

Le gène TCR vb à expansion clonale le plus fréquent est TRBV20 à 1, qui est associé à la reconnaissance de *S. aureus*. Dans une série de patients atteints de MF/SS, *S. aureus* était comme un superantigène capable de stimuler la prolifération des lymphocytes T malins. En plus, les isolats bactériens contenant l'entérotoxine A staphylococcique (SEA) favorisent la progression de la maladie en induisant l'activation de STAT3 et l'expression de l'IL-17 dans les lymphocytes T malins [26-27].

Dans les CTCL, la signalisation hyperactive du TCR pourrait entraîner une prolifération incontrôlée de lymphocytes T malins. Les altérations génétiques, rapportées dans le SS/MF, ciblent une variété de composants de la voie TCR. CD28 est une molécule costimulatrice du complexe TCR en engageant le ligand B7 (CD80 et CD86) sur les cellules présentatrices d'antigène. Elle est aussi un co-signal pour l'activation des lymphocytes T. L'affinité accrue de CD28 pour B7, en raison de substitutions d'acides aminés ou de fusions de gènes, entraîne la signalisation TCR augmentée. Des mutations ponctuelles du CD28 surviennent dans 3,6 % des cas [24].

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

cutané associé aux lymphocytes (CLA). La capacité de CLA d'intervenir dans le retour des leucocytes vers la peau dépend d'interactions spécifiques récepteur de chimiokine-ligand. L'une de ces interactions se produit via le récepteur de chimiokine CCR4 ; une surexpression de ce récepteur a été rapportée dans des cas de CTCL avec atteinte du sang périphérique [26].

La granulysine est un agent cytotoxique, pro-inflammatoire et antimicrobien qui s'exprime avec les granzymes et la perforine dans les granules de lymphocytes T cytotoxiques et de cellules tueuses naturelles. Il joue un rôle dans l'immunité innée, la chimiotaxie, l'immunologie tumorale et la progression du MF [26].

- **Facteurs infectieux :**

Récemment, le rôle des rétrovirus tels que le virus de la leucémie humaine à cellules T de type 1 (HTLV-1) et HTLV-2, le virus de l'immunodéficience humaine VIH, le virus d'Epstein-Barr, l'herpès virus humain 8 et le cytomégalovirus ont été suggérés dans la pathogenèse des CTCL [26].

HTLV-1 infecte initialement les lymphocytes T ou les précurseurs lymphoïdes et exprime deux oncoprotéines virales ; Tax, l'activateur de la transcription virale, et la protéine hélix-basic-zipper (HBZ). Cette dernière est la seule protéine virale exprimée de manière constitutive dans toutes les cellules ATLL. Tax induit la prolifération cellulaire par la signalisation du récepteur des lymphocytes T (TCR) au facteur nucléaire κ B (NF κ B), confère une résistance à l'apoptose et favorise l'instabilité génétique. Ces deux facteurs contribuent à l'initiation de la malignité des lymphocytes T [28].

Hautement exprimé dans l'ATLL, IRF4 entraîne la prolifération cellulaire. Cela explique son mauvais pronostic et sa résistance thérapeutique. IRF4 et NF κ B ont été décrits comme des régulateurs principaux de la transcription dans l'ATLL. Ils forment une boucle d'alimentation cohérente qui pilote la prolifération et la survie cellulaire [28].

Des études génomiques mondiales ont détecté le rôle des altérations génomiques dans la pathogenèse des tumeurs associées au virus Epstein-Barr (EBV). Les oncoprotéines de l'EBV provoquent un passage vital de l'EBV d'un virus infectieux à une forme oncogène pendant la phase latente et lytique au sein des cellules épithéliales. Cette altération épigénétique module

les génomes du virus et de l'hôte afin de perturber de nombreux oncosuppresseurs et des voies de signalisation. Le profilage génomique a joué le rôle principal dans l'identification de la pathogenèse du cancer EBV et de ses thérapies ciblées associées [29].

L'infection virale peut favoriser l'infiltration tumorale en induisant la production de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), d'IL-6 et d'IL-1a dans les kératinocytes. De plus, dans la peau, ces organismes jouent le rôle d'un antigène chronique stable, ce qui entraîne une prolifération clonale des cellules T, conduisant aux CTCL [26].

Une étude a trouvé un taux élevé de colonisation *S aureus* chez les patients atteints de MF érythrodermique (EMF) et SS, avec une amélioration clinique à la fois de l'érythrodermie et l'étendue de la maladie de la peau après une antibiothérapie. Contrairement à la leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte, qui est associée à Virus T-lymphotrope de type 1 (HTLV-1), la plupart des patients CTCL sont sérologiquement HTLV-1 [30].

La production en quantité importante TGF- β , produit par les lignées tumorales T, explique le phénomène d'immunosuppression locale observé chez les patients ayant CTCL particulièrement ceux à un stade avancé. Cela se traduit cliniquement par des infections cutanées et sous cutanées bactériennes sévères et récidivantes mais aussi des infections extensives à HSV [31].

Récemment, une analyse génomique plus sophistiquée d'échantillons SS utilisant VirCapSeq-VERT n'a révélé aucune séquence codante fonctionnelle pour les agents pathogènes viraux ou les virus inconnus ou la preuve d'une infection active. Il est intéressant de noter que des séquences provirales partiellement codantes de rétrovirus endogènes humains (HERV) ont été détectées. Bien que ces particules puissent jouer un rôle pathogène dans la maladie, étant donné que les HERV sont normalement présents dans le génome humain, il sera difficile de démontrer un rôle causal dans le CTCL [27].

- **Facteurs génétiques :**

Les MF/SS présentent des anomalies génomiques diverses et complexes, qui ont été mieux étudiées dans le SS. Les résultats frappants incluent la découverte de nombreuses anomalies chromosomiques ; les variations du nombre de copies somatiques (SCNV) sont

favorisées par rapport aux variants à un seul nucléotide (SNV) avec 92 % de toutes les mutations du conducteur résultant des SCN. Les aberrations chromosomiques surviennent le plus souvent sur les chromosomes 8, 10 et 17. Il existe une incidence élevée de réarrangements structurels chromosomiques complexes avec plus de 65 % des échantillons de patients présentant au moins un réarrangement de type chromothripsis. L'instabilité chromosomique peut être favorisée en raison d'un mécanisme anormal de réparation de l'ADN, de l'activation des endonucléases RAG, d'un contrôle altéré du cycle cellulaire et d'une hypométhylation généralisée de l'ADN. La plupart des mutations ponctuelles (74 %) sont C > T en raison de la mutagenèse liée à l'âge et aux UVB [27].

Les lymphocytes T normales subissent un processus contrôlé de mort cellulaire induite par l'activation suite à l'activation et à la prolifération dépendantes de l'antigène, maintenant ainsi l'homéostasie des lymphocytes. Les récepteurs de mort extrinsèques, dont Fas (CD95), jouent un rôle important dans la régulation de ce processus. Un certain nombre de mécanismes, y compris la méthylation du promoteur, les mutations génétiques et la perte du bras long du chromosome 10 entraînent une diminution de l'expression de Fas dans le CTCL et une sensibilité réduite à l'apoptose. De plus, la méthylation du promoteur et l'instabilité épigénétique conduisant à l'inactivation de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs, y compris ceux impliqués dans l'induction de l'apoptose, semblent être des mécanismes de lymphomagenèse couramment utilisés dans le CTCL [33].

Globalement, le MF est caractérisé par des gains sur les chromosomes 1 et 7 et des pertes sur le chromosome 9, tandis que le SS est caractérisé par des gains sur les chromosomes 8 et 17 et des pertes sur le chromosome 10 [34].

Des études de séquençage génomique complet de MF/SS ont révélé des mutations somatiques dans les gènes impliqués dans la signalisation TCR/NFκB, la différenciation Th2, la survie et le destin des cellules, la régulation épigénétique, la recombinaison homologe et le contrôle du cycle cellulaire. Ces voies dans la pathogenèse du CTCL ont ouvert de nouvelles voies pour le pronostic, la surveillance de la maladie et la thérapie ciblée.

Les mutations récurrentes identifiées par le séquençage complet de l'exome/génome dans les voies oncogènes courantes comprennent la réparation des dommages à l'ADN (c'est-à-

dire *ATM*, *TP53*), le cycle cellulaire (c'est-à-dire *CDKN2A*, *RBI*), l'apoptose (c'est-à-dire *FAS*, *TNFRSF10A*), la voie MAPK (c'est-à-dire *KRAS*, *BRAF*, *MAPK1*) et des gènes modifiant la chromatine (c'est-à-dire *ARID1A*, *DNMT3A*, *KMT2C*). Quarante à quatre-vingt-douze pour cent de ces mutations sont des variations du nombre de copies uniques (SCNV). Une charge accrue de variations somatiques d'un seul nucléotide (SSNV) a également été identifiée dans divers gènes tels que *Tp53*, *RHOA*, *CD28*, *DNM3TA*. Fait intéressant, les SCNV sont des moteurs mutationnels plus importants pour les CTCL que les SSVN par rapport à d'autres cancers avec des rapports SCNV/SSNV significativement plus élevés. Un nombre accru de mutations de transition (CT ou GA) est observé dans 40 à 60 % des cas, ainsi qu'une fréquence plus élevée de variations de dinucléotides indiquant que l'exposition aux rayonnements ultraviolets (UV) peut jouer un rôle dans la pathogenèse du CTCL [32].

Les patients atteints de CTCL présentent un profil d'expression de micro ARN (miARN) distinct. Des études ont montré que miR-21 et miR-155 sont associés à un mauvais pronostic et à un comportement agressif en interférant avec la résistance à l'apoptose et en favorisant la prolifération maligne, respectivement. D'autre part, l'expression de miR-22, un suppresseur de tumeur, est régulé à la baisse dans le SS. Il semble que Jak-3/STAT soit responsable de la perte d'expression de miR-22. Le miR-16 est un autre micro ARN non codant qui induit la sénescence cellulaire et est régulé à la baisse dans les CTCL. Des études ont montré que les miARN inhibent l'expression de nombreux oncogènes tels que *MAX*, *MYCBP*, le co-activateur du récepteur nucléaire-1 (*NCOA-1*) et la kinase-6 dépendante de la cycline (*CDK-6*) [26].

Jusqu'à présent, aucune mutation héréditaire de la lignée germinale n'a été identifiée. Cependant, les patients atteints de psoriasis et de dermatite atopique, qui a une transmission familiale connue, présentent un risque quelque peu plus élevé de MF/SS. La plupart des patients atteints de CTCL n'ont pas d'antécédent de maladie cutanée médiée par les lymphocytes T [27].

- **L'immunodépression et les traitements immunosuppresseurs**

L'immunodépression et/ou le traitement immunosuppresseur peuvent être des facteurs de risque pour le développement du CTCL. Des cas ont été documentés chez des patients après transplantation d'organe, après traitement de la maladie de Hodgkin, chez des patients

séropositifs, et suite à l'utilisation d'une thérapie biologique, en particulier anti-TNF α , pour le traitement des troubles à médiation immunitaire [35].

- **Facteurs environnementaux :**

Certains secteurs professionnels sont considérés à risque pour la survenue de MF tel que l'agriculture, la peinture, la menuiserie, la pétrochimie, ainsi que le secteur textile. L'étude des différentes expositions professionnelles aux produits incriminés dans la genèse de MF (pesticides, silice, les radiations, les ondes électromagnétiques, les solvants et les gaz anesthésiques) est concordante avec d'autres données de la littérature, bien que les expositions aux gaz d'échappement Diesel et aux poussières textiles n'étaient pas rapportées dans la littérature comme des facteurs de risque de MF [36].

Ghazawi et ses collègues ont suggéré que les expositions environnementales ou industrielles contribuent à pathogénèse du CTCL [37].

Les variations régionales de l'incidence de la maladie, le regroupement géographique ou familial (par exemple, les couples mariés), les déclencheurs de médicaments (antihistaminiques, antiépileptiques, antihypertenseurs, ISRS) et les associations professionnelles/nutritionnelles, y compris l'exposition aux hydrocarbures aromatiques ou la carence en vitamine D, soutiennent un rôle environnemental dans l'évolution du CTCL. Les mécanismes environnementaux susceptibles de déréglementer les voies suppresseurs de tumeur ou pro-oncogènes comprennent les agents pathogènes viraux et microbiens [37-38].

La physiopathologie et la progression tumorale restent mal comprises, mais plusieurs découvertes récentes suggèrent le développement possible de nouvelles possibilités thérapeutiques : mise en évidence de plusieurs antigènes exprimés par, voies de signalisation impliquées dans la résistance à l'apoptose, possibilités de stimulation de l'immunité innée. La mise en évidence récente de signatures moléculaires devrait également permettre de mettre au point de nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques [15].



EPIDEMIOLOGIE

Les CTCL constituent 83 % de tous les lymphomes cutanés. Des différences régionales ont été signalées, avec une fréquence de 15 à 17 % plus élevée en Asie et en Amérique du Sud par rapport à l'Europe. L'incidence de tous les lymphomes cutanés a été rapportée comme étant d'environ 0,64–0,87/100 000 par an aux États-Unis et de 0,29–0,39/100 000 en Europe. Les données actuelles des registres français montrent cependant une incidence de 0,96/100 000 pour les lymphomes cutanés, ce qui est proche de l'incidence aux États-Unis. Le registre conjoint néerlandais et autrichien des lymphomes cutanés rapporte que le MF est l'entité la plus courante du CTCL avec une fréquence d'environ 39 %, tandis que le SS est une variante très rare avec une fréquence de seulement 2 % [38-39].

Le mycosis fongoïde constitue est la forme la plus courante ; représentant de plus en plus la moitié de tous les cas de LCT, affecte typiquement les personnes entre 45 et 65 ans et s'observe deux fois plus fréquemment chez l'homme que chez la femme sex-ratio à 2, d'étiologie inconnue.

Dobos et ses collègues présentent une analyse rétrospective des données épidémiologiques du Registre Français des Lymphomes Cutanés (FCLR). Sur la base de 779 patients inclus en 2018 par le FCLR, les auteurs rapportent une incidence de LC de 0,96 pour 100 000 habitants. Des études épidémiologiques antérieures sur le lymphome cutané à cellules T (LCCT) réalisées au Pays de Galles et en Norvège, basées sur 120 et 337 patients, respectivement, ont rapporté une prévalence beaucoup plus faible de CTCL de 0,29 à 0,39/100 000 habitants. En revanche, des études américaines basées sur des groupes de patients beaucoup plus importants (fourchette de 4 310 à 6 230) ont rapporté une prévalence de 0,64 à 0,87/100 000 habitants [38].

Les données épidémiologiques sont variables selon les caractéristiques démographiques

Tableau III: Répartition des lésions cutanées de MF dans notre étude et Comparaison aux données de la littérature [42]

Type de lésions cutanées	Fès	Casablanca	Marrakech	France
Macules érythémato-squameuses	17%	-	38%	46,5%
Plaques érythémato-squameuses	66%	52%	15%	21,5%
Nodules	33%	27%	8%	1%
Erythrodermie	25%	27%	25%	7%
Kératodermie palmoplantaire	25%	14%	6%	-

La chalazodermie granulomateuse «granulomatous slack skin» est une variante extrêmement rare de la MF. Elle peut toucher tous les âges et tous les sexes, avec une prédominance masculine. La période moyenne d'apparition de la maladie est variable [43].

FMF représente 4% des lymphomes cutanés primitifs et environ 10% de l'ensemble des patients atteints de MF, touche surtout les adultes mais également été signalée chez les enfants et les adolescents. Il a une prédominance masculine avec un ratio homme/femme significativement plus élevé (4-5 :1). L'âge moyen de diagnostic est de 53ans [44-45].

MF pagétoïde atteint l'homme plus que la femme (sex ratio=2 :1) avec un âge allant de 2 à 79 ans. En fait, des cas de lymphome pagétoïde chez l'enfant ont été décrits dont 4 cas chez des enfants moins de 5 ans [46].

Le syndrome de Sézary est rare, il ne représente que 5% des lymphomes T cutanés à un âge moyen d'apparition de 60 ans mais il peut se manifester chez les sujets jeunes avec une

prédominance masculine (Sex-ratio 2/1). Aux Etats-Unis, l'incidence du SS est de 0,1-0,3 pour 1000000 de personnes [47].

Tableau IV: Prévalence des types histologiques de LCTP des différentes études marocaines et internationales entre 2010-2018 [48-49]

Type de lymphome	CHU Fès	CHU Marrakech	CHU de Casablanca	France	Oran
MF	75%	46%	74%	62%	74%
SS	6%	12%	5%	3%	6,4%
Lymphome anaplasique CD30+	6%	15%	7%		—

Le SPTCL représente moins de 1 % des lymphomes non hodgkiniens et présente un léger biais pour les femmes (avec un sex-ratio homme/femme :0,5) [50-51]. Il touche l'adulte jeune avec un âge médian au diagnostic de 39 ans [52].

LyP a une incidence de 1,2 à 1,9 par million et représente 16,0 à 47,0 % des troubles lymphoprolifératifs cutanés [53].

Le lymphome extranodal à cellules T/NK est un type rare de CTCL, représentant 1,4% de tous les lymphomes, de haut grade de malignité avec une prédominance masculine et sex-ratio Homme/femme est de 3/1 [54]. L'âge moyen lors du diagnostic est de 49 ans [55]. Il survient toujours chez les adultes de 44 à 60 ans [56].



HISTORIQUE DE LA CLASSIFICATION

En 1806, le médecin français Jean Louis Alibert décrit le premier lymphome cutané, le mycosis fongoïde (MF). Par la suite, en 1870, Bazin fut le premier à décrire son évolution selon l'histoire naturelle de la maladie et en définit les trois stades. Cette description est classique et a été utilisée jusqu'à ce jour : patch, plaque, tumorale et disséminée systémiquement. En 1885, Vidal et Brocq introduisent le terme de « mycosis fongoïde d'emblée » pour les cas de tumeurs lymphomateuses cutanées quasiment d'emblée, sans lésions précurseurs [57].

En 1892, Besnier et Hallopeau ont révélé la forme érythrodermique du MF, appelée syndrome de Sézary par Sézary et Bouvrain en 1938. Au début des années 1970, le syndrome de sézary et la MF étaient deux types connus de lymphome cutané. Ensuite, il n'y a que quelques autres descriptions de lymphomes cutanés [58-59-60-61].

Le terme CTCL (lymphome cutané à cellules) a été inventé en 1975 pour décrire l'infiltration cutanée primaire de lymphocytes T malins. Par la suite, en 1980, les lymphomes sont répertoriés en hématologie dans la classification de Kiel. Cette classification a permis la découverte des lymphomes cutanés primitifs à cellules B (LCP B) et la présence de différents types de LCP T. Chacun de ces lymphomes présente des caractéristiques cliniques, immunohistologiques et pronostiques qui leur sont propres. Mais la classification de Kiel, basée sur le type histologique, ne permet pas la distinction entre les lymphomes cutanés primitifs et ceux localisés secondairement à la peau [62-63].

La classification de Kiel est restée prédominante notamment dans sa version mise à jour de 1988 (tableau 4) [63].

Tableau V : Classification de KIEL [68]

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

En 1994, la classification de la REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid neoplasm) a été proposée pour tenter d'uniformiser au plan international la conception des lymphomes (tableau 5) [64].

Tableau VI: Classification de REAL [64]

Néoplasmes à cellules B	Néoplasmes à cellules T
<p>Néoplasmes des précurseurs B : Leucémie/lymphome lymphoblastique des précurseurs B</p>	<p>Néoplasmes des précurseurs T : Leucémie / lymphome lymphoblastique des précurseurs T</p>
<p>Néoplasmes des cellules B périphériques</p> <ul style="list-style-type: none"> - LLC B/ leucémie prolymphocytaire/ lymphome à petites cellules lymphocytaires - Lymphome lymphoplasmocytoïde/ immunocytome - Lymphome à cellules du manteau - Lymphome centro-folliculaire/ folliculaire - Lymphome des cellules B de la zone marginale - Lymphome de la zone marginale splénique [entité provisoire]. - Leucémie à tricholeucocytes - Plasmocytome/ myélome plasmocytaire - Lymphome diffus à grandes cellules B - Lymphome de Burkitt lymphome à cellules B de haut grade, Burkitt-like [entité provisoire]. 	<p>Néoplasme des cellules T et NK périphériques</p> <ul style="list-style-type: none"> - LLC T leucémie prolymphocytaire - Leucémie à grands lymphocytes granuleux - Mycosis fongoïde/ syndrome de Sézary - Lymphome des cellules T périphériques - Lymphome angioimmunoblastique T - Lymphome angiocentrique - Lymphome à cellules T intestinal - Leucémie / lymphome des cellules T de l'adulte [HTLV1+]. - Lymphome à grandes cellules anaplasiques [CD30+]. - Lymphome à grandes cellules anaplasiques, hodgkin-like

Les classifications antérieures de Kiel ou de la REAL ne tenaient pas en compte des spécificités des lymphomes cutanés. Ceci a amené à élaborer une classification tenant en compte des particularités de ces lymphomes à point de départ cutané qui soit informative pour le diagnostic et le pronostic et donc pour la prise en charge.

La classification LCP, proposée par le groupe EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) dirigé par Willemze (1997) (tableau 3), des lymphomes cutanés était jusqu'à présent la plus employée en Europe. Il s'agit d'une classification fondée sur une combinaison de critères cliniques, histologiques et immunohistochimiques, ce qui a permis de définir des entités classées dans des groupes pronostiques. Elle définit les LCP par la présence d'un lymphome de la peau, sans signe évident de lésions extracutanées au moment du diagnostic pendant six mois. Cependant, certaines entités étaient définies différemment dans la classification EORTC des lymphomes cutanés et dans la classification OMS (Organisation Mondiale de la Santé) en 2001 (Tableau 4) des tumeurs lymphoïdes [1,62].

Tableau VII: Classification EORTC des lymphomes cutanés [Willemze Blood 1997]. [1]

Lymphome T	Lymphome B
Indolents : Mycosis fongoïde [MF]. MF avec mucinose folliculaire Réticulose pagétoïde Lymphome à grandes cellules T CD30+ Anaplasique Immunoblastique Pléomorphe Papulose lymphomatoïde	Indolents : Lymphome de type centrofolliculaire Immunocytome [lymphome B des zones marginales].
Agressifs : Syndrome de Sézary Lymphome anaplasique à grandes cellules T CD30- Immunoblastique Pléomorphe	Intermédiaires : Lymphome B à grandes cellules des jambes
Entités provisoires : Chalazodermie granulomateuse Lymphome T cutané pléomorphe à cellules petites et moyennes Lymphome T sous cutané	Entités provisoires : Lymphome à grande cellule B intravasculaire Plasmocytome

Tableau VIII: Classification WHO-EORTC des lymphomes cutanés (D'après Willemze et al. Blood 2005) [1].

Lymphomes cutanés T et NK
<p>Mycosis fongoide</p> <p>Formes cliniques de mycosis fongoide et lymphomes apparentés</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mycosis fongoide (MF) folliculotrope -Lymphome pagétoide -Chalazodermie granulomateuse <p>Syndrome de Sézary</p> <p>Leucémie/lymphome à cellules T HTLV-1</p> <p>Lymphoproliférations cutanées T CD30+</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lymphome anaplasique à grandes cellules -Papulose lymphomatoide <p>Lymphome T sous-cutané à type de panniculite</p> <p>Lymphome T/NK extranodal, de type nasal</p> <p>Lymphome T cutanés périphériques [entités provisoires].</p> <ul style="list-style-type: none"> -Lymphome cutané agressif épidermotrope CD8+ -Lymphomes cutanés gamma/delta -Lymphome pléimorphe à cellules petites et moyennes CD4+
Lymphomes cutanés B
<ul style="list-style-type: none"> - Lymphome de la zone marginale - Lymphome centro-folliculaire - Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur - Autres lymphome B cutané à grandes cellules
Prolifération de cellules précurseurs hématologiques
<p>Hématodermie CD4+ CD56+ [leucémie / lymphome à cellules dendritiques plasmacytoides].</p>

La classification des lymphomes cutanés a considérablement évolué au cours des 20 dernières années, passant d'un ensemble très limité de sous-ensemble de lymphomes extraganglionnaires à une classification plus pratique et finalement plus adaptable à la pratique quotidienne. La classification WHO-EORTC (2005) (tableau 4) est née d'un consensus international. Elle converse les entités anatomocliniques décrites dans la classification EORTC initiale (1997) et intègre des entités plus rarement observées dans la peau [1].

Tableau IX: Fréquence et survie à 5 ans des lymphomes cutanés primitifs selon leur type anatomoclinique [2005][1]

CLASSIFICATION	Fréquence	Survie à 5 ans [%].
- Mycosis fongoide et variants	50	87-89
- Syndrome de Sézary	2	11-33
- Lymphome T à grandes cellules CD30+	9	90
- Papulose lymphomatoïde	11	100
- Lymphome T à grandes cellules CD30-	5	15
- Lymphome T à petites et moyennes cellules CD30-	3	62

Tableau X: Classification OMS des lymphomes 2008 [33/52]

<p>Lymphoproliférations T mature et NK</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mycosis fongoïde [MF]. <ul style="list-style-type: none"> . Réticulose pagétoïde . MF folliculotrope . Lymphome chalazodermique - Syndrome de sézary - Lymphoproliférations cutanées primitives CD30+ <ul style="list-style-type: none"> . Papulose lymphomatoïde . Lymphome anaplasique à grandes cellules - Lymphome sous-cutané de type panniculite - Lymphomes T périphériques, formes rares <ul style="list-style-type: none"> . Lymphome T CD8+ agressif . Lymphome T gamma/delta 	<p>Lymphoproliférations B matures</p> <ul style="list-style-type: none"> Lymphome B à cellules des zones marginales [type MALT]. Lymphome B centrofolliculaire Lymphome B diffus à grandes cellules, de type jambe Lymphome B intravasculaire* Granulomatose lymphomatoïde* Leucémie lymphoïde chronique* Lymphome des cellules du manteau* Lymphome de Burkitt* <p>Proliférations hématopoïétiques immatures</p>
---	---

<ul style="list-style-type: none"> . Lymphome pléomorphe T CD4+ à petites et moyennes cellules - Lymphome extranodal T/NK de type nasal . Lymphome d'allure hydroa vacciniforme [variante]. Leucémie/lymphome T de l'adulte HTLV+* Lymphome T cutané angioimmunoblastique* 	<ul style="list-style-type: none"> Tumeur à cellules plasmocytoides dendritiques blastiques Leucémie/lymphome de type précurseur - Leucémie/lymphome T lymphoblastique* - Leucémie/lymphome B lymphoblastique* Leucémies myéloïdes et monocytaires* Lymphome de Hodgkin*
---	--

La classification de la WHO-EORTC 2005 est un peu modifiée et publiée en 2008 (Tableau 6) [33/52].

Actuellement, cette classification révisée en 2018, (Tableau 7) distingue deux grandes catégories de LCP : les LCP T d'une part, et les LCP B d'autre part. Cette classification a permis plus d'uniformité dans le diagnostic, la prise en charge et le traitement des LCP. Elle a par ailleurs apporté des améliorations dans la classification des LCP T en individualisant plusieurs entités à côtés du groupe bien connu des LCP T épidermotropes (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary). Il a donc été reconnu le spectre des lymphoproliférations cutanées T CD30+ qui constitue, après le MF, le groupe le plus important des LCP. Il comprend les lymphomes T cutanés primitifs anaplasiques à grandes cellules CD30+ (cLAGC), les papuloses lymphomatoïdes (LyP) et les formes borderlines. La leucémie-lymphome T de l'adulte est intégrée dans cette classification, de rares formes lentement progressives se limitant à des lésions cutanées et mimant parfois un MF ayant été rapportées dans la littérature. Mais elle se présente plus généralement comme une forme systémique. Il existe des formes cliniques de MF et de lymphomes apparentés (le MF folliculotrope, le lymphome pagétoïde, la chalazodermie granulomateuse). Le terme lymphome T sous-cutané α/β de type panniculite est employé uniquement pour les lymphomes avec cellules T de phénotype $\alpha/\beta+$ alors que les phénotypes γ/δ sont inclus dans la nouvelle catégorie des lymphomes T cutanés à cellules γ/δ . La néoplasie

CD4+/CD56+ hémato-dermique, le lymphome T/NK extra nodal et le lymphome T épidermotrope CD8+ agressif ont également vus le jour. Cette classification décrit également les LCP B. Il en existe cinq types : le lymphome cutané diffus à grandes cellules de type membre inférieur, le lymphome cutané des centres folliculaires, le lymphome cutané de la zone marginale, le lymphome cutané diffus à grandes cellules de type autres, le lymphome B diffus intravasculaire à grandes cellules [131].

Les classifications récentes des LCP tiennent compte de leurs particularités anatomocliniques, évolutives et pronostiques. Des groupes de travail se sont organisés et des référentiels ont été établis pour harmoniser et faciliter leur prise en charge. Un groupe de référence, le Groupe Français d'Étude des Lymphomes Cutanés (GFELC) a été créé en 1998. Ses missions sont, entre autres, de permettre des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP), d'être sollicité en recours au niveau national (France) pour les cas rares et difficiles, de valider et enregistrer les caractéristiques des LCP suivis dans chaque centre, d'établir des référentiels de prise en charge et de traitement des LCP les plus fréquents et de mener des projets de recherche clinico-biologiques.

Tableau XI: WHO-EORTC CLASSIFICATION 2018 [131]

WHO-EORTC CLASSIFICATION 2018	FREQUENCE
Lymphome cutané T	
Mycosis fongoïde	39
Variants MF	
Chalazodermie granulomateuse	<1
MF folliculotrope	5
MF pagétoïde	<1
Syndrome de sézary	2
Leucémie-lymphome de l'adulte	<1
Lymphoproliférations cutanées T CD30+ :	
Lymphome T cutané primitif anaplasique à grande cellule	8

Papulose lymphomatoïde	12
Lymphome T sous-cutané α/β de type panniculite	1
Lymphome T/NK extra nodal type nasal	<1
Infection EBV chronique active	<1
Lymphomes T cutanés périphériques primitifs rares	
Lymphome T cutané à cellules γ/δ	<1
Lymphome T épidermotrope CD8+ agressif	<1
Troubles lymphoprolifératifs cutané primitif à cellules T CD4+ petites et moyennes	6
Lymphome T cutané périphérique primitif NOS	2
Lymphome B cutanés primitifs	
Lymphome cutané diffus à grandes cellules de type membre inférieur	4
Lymphome cutané des centres folliculaires	12
Lymphome cutané de la zone marginale	9
Lymphome B diffus intravasculaire à grandes cellules	<1
Ulcère mucocutané EBV+	<1



DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic des CTCL est difficile à un stade précoce en raison de la présence de multiples présentations cliniques et l'absence de critères diagnostiques définitifs. Par conséquent, dans la plupart des cas, il faut en moyenne 6 ans entre le début de la maladie et la confirmation du diagnostic [26].

Le caractère indolent est aussi incriminé dans le retard du diagnostic des CTCL au stade précoce. Ce retard peut être aussi expliquer par le traitement symptomatique du prurit et l'automédication par dermocorticoïdes [6].

Devant toute présentation clinique atypique d'une dermatose fréquente, résistante ou perte de réponse thérapeutique, il ne faut pas hésiter à réaliser plusieurs biopsies cutanées afin d'exclure un diagnostic de lymphome cutané. Il peut même être nécessaire de multiplier et de répéter les biopsies cutanées afin d'obtenir le bon diagnostic [40].

Un algorithme de critères diagnostiques a été proposé par l'ISCL (International Society for Cutaneous Lymphoma) dans les formes douteuses où la présentation ne permet pas d'affirmer le diagnostic. Cet algorithme prend en compte 4 paramètres : la clinique, histologie, immunohistochimie et la biologie moléculaire [68].

1. MYCOSIS FONGOÏDE

1.1. Clinique :

Le MF dans sa forme typique, a été rapportée pour la première fois par Alibert en 1806. Le terme mycosis désigne une excroissance cutanée, tandis que fongoïde correspond à la nature fongueuse des lésions, c'est-à-dire une tumeur ayant l'aspect microscopique d'un champignon ou d'une éponge. Son évolution caractéristique en 3 phases ; nappes ; plaques et tumeurs, a été décrite plus tardivement, par Bazin en 1870 [57].

Classiquement, Le MF se présente au premier stade sous la forme de nappes érythémateuses finement squameuses ; prurigineuses à contours figurés ; de plusieurs centimètres ; siégeant préférentiellement dans des zones non photo-exposées (comme la racine des membres ; le tronc ; ou sur les fesses). Il évolue progressivement vers l'infiltration au deuxième stade. Le troisième stade est caractérisé par des tumeurs cutanées ulcérées siégeant

préférentiellement à la face ; aux grands plis et au cuir chevelu, avec un potentiel de progression extra cutanée [5]. Cette transformation a une valeur pronostique péjorative, concerne que 10% des patients, notamment en cas d'atteinte ganglionnaire ou viscérale. On peut observer des adénomégalies superficielles dès le deuxième stade [2 ;3 ;40].

Le prurit est présent à tous les stades et tout au long de l'évolution, constitue souvent un grand problème au niveau de la qualité de vie des patients. L'amélioration du prurit est également considérée comme un but important d'un point de vue thérapeutique [40].

Dans le stade avancé de la maladie, les lymphocytes T malins se diffusent occasionnellement dans les ganglions lymphatiques, le sang périphérique et les organes internes, ce qui est associé à un pronostic très défavorable. La transformation des grandes cellules (une proportion substantielle des lymphocytes s'agrandit), survient chez environ 10% des patients atteints de MF, MF transformé ou MF érythrodermique (traité au-dessous) [4].

Le diagnostic clinique aux stades précoces est difficile car le mycosis fongoïde peut imiter de multiples dermatoses inflammatoires ou infectieuses. En plus les aspects cliniques peuvent être modifiés par des infections bactériennes ; fongiques et virales car une des complications majeures est l'infection cutanée [68].

La dermoscopie permet de différencier le MF de l'eczéma en particulier au stade précoce. En effet, les vaisseaux fins linéaires ainsi que ceux « spermatozoïde-like » avec les zones jaune orangé sont fréquents lors du MF [49].

Les formes apparentées au MF sont également rapportés : le lymphome folliculotrope (FMF), la chalazodermie granulomateuse et le lymphome pagétoïde [5].

Le diagnostic définitif de la MF peut être faite sur la base d'une corrélation clinico-histopathologique [68].



Figure 10: mycosis fongoide au stade de plaques [27].



Figure 11: MF au stade tumoral. Les tumeurs présentent une phase de croissance verticale importante et doivent mesurer au moins 1 cm de diamètre. Ils sont souvent ulcérés [27].

1.2. Histologie :

Le diagnostic histologique du mycosis fongoïde au stade non tumoral pose souvent des difficultés diagnostic pour les pathologistes à cause des anomalies cellulaires qui sont souvent très minimales et qui peuvent être confondues avec des dermatoses inflammatoires chroniques bénignes.

Les lésions débutantes se caractérisent par un infiltrat lymphocytaire en bande sous-épidermique et épidermotrope. Les lymphocytes tumoraux mesurent de 10 à 30µm de diamètre, leur noyau est hyperchrome et cérébriforme. Ils sont disposés en « chainettes » le long de la couche basale, ou peuvent dans l'épiderme se grouper en amas, appelé microabcès de Pautrier ou thèques. Ces derniers critères sont très spécifiques mais peu sensibles retrouvés seulement dans 37% des cas.

L'épidermotropisme linéaire le long de la basale et le halo périnucléaire sont aussi de grande valeur diagnostique [41].

L'absence de modifications épidermiques (pas de spongiose ni de nécrose kératinocytaire) est un argument pour le diagnostic de MF devant un infiltrat épidermotrope.

1.3. Immunohistochimie :

Les cellules tumorales du mycosis fongoïde ont un phénotype de lymphocytes TCD4+mémoire (CD3+, CD8-, CD30-, βF1+, TCRγ- et CD45R0+) observé dans environ 75 % des cas bien que des marquages CD8+ ont été retrouvés dans le MF, en particulier chez des enfants [55,69].

Des marqueurs tels que l'antigène intracellulaire des lymphocytes T (TIA-1), la granzyme B et la perforine sont négatifs dans le MF [57].

La présence d'infiltrat lymphocytaire épidermotrope CD3+CD4+ est un bon argument en faveur du diagnostic. La perte d'un ou plusieurs marqueurs T (CD2, CD3, CD5 ou CD7) peut être utile dans le diagnostic du MF, la sensibilité est relativement faible, estimée à environ 10 % pour une perte ≥ 50 % de l'expression de CD2, CD3 ou CD5 [69].

Certaines variations ont été rapportées, dont des exemples caractérisés par les éléments suivants : CD4⁻, CD8⁺ et TIA1⁺ (profil cytotoxique); CD4⁻ et CD8⁻ (profil double négatif); et β F1⁻, TCR γ ⁺, CD4⁻, CD8⁺ et TIA1⁺ (profil γ/δ). Cependant, aucune différence clinique ou pronostique n'a été démontrée pour ces variations à ce jour [69].

1.4. Biologie moléculaire :

Une population lymphocytaire T homogène exprimant un même récepteur T (TCR) et nettement plus représentée que les autres populations de lymphocyte T constitue un clone T dominant. Elle est recherchée par PCR (par technique de DGGE et Biomed2). L'identification de cellules lymphocytaires T clonales dans les biopsies cutanées par PCR est un argument diagnostique, surtout en cas de diagnostic histologique non formel. Un clone T est noté dans 40 à 90% des MF et est en lien avec le stade de la maladie : 50% au stade de macules, 73% au stade de plaques, 83 à 100% au stade de MF tumoral ou de MF érythrodermique. Au stade précoce, le clone T est souvent limité à la partie intra épidermique de l'infiltrat lymphocytaire [70].

Avec les techniques d'hybridation génomique comparative [array-CGH], les cellules MF étaient caractérisées par la perte de 9p21, avec des gains en 1p, 1q, 7q et 8q. Il a été suggéré que la perte de 9p21/CDKN2A ou de 19q26 et les gains de 8q étaient corrélés à une aggravation de l'évolution de la tumeur ou du MF transformé [38].

Les lymphocytes T isolés des lésions cutanées du MF n'expriment pas le CD62L (L-sélectine) ni le CCR7 (un récepteur de liaison aux ganglions lymphatiques), mais ils expriment fortement le CCR4 et un antigène cutané associé aux lymphocytes, qui est un phénotype évocateur des lymphocytes Trm. Ceci est cohérent avec la formation de patchs ou de plaques fixes sur la peau dans le MF et la présence que des signes cutanés. Les lymphocytes Trm sont tropiques pour la peau et restent à l'intérieur des barrières épithéliales [71].

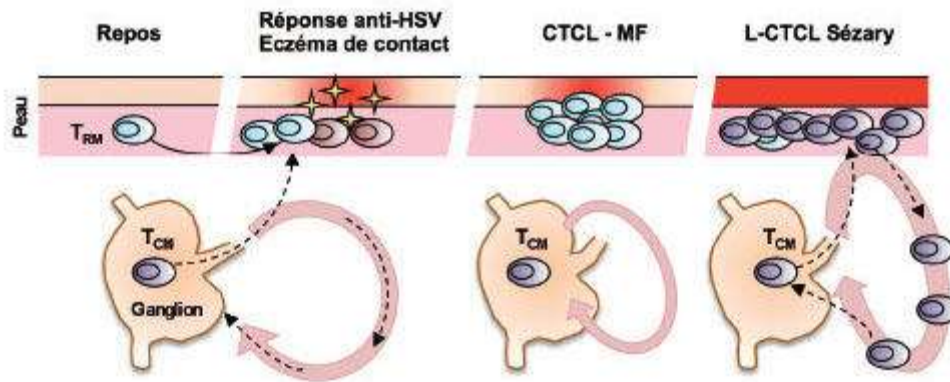


Figure 12: Deux types de lymphocytes T mémoires [172]

Le manque S1PR1- et/ou l'expression CD69 + permettent la rétention des LTrm des tissus. L'axe CCL27-CCR10 est l'un des principaux mécanismes de rétention des cellules Trm [32].

TOX code pour une protéine nucléaire de liaison à l'ADN du domaine de la famille des groupes à mobilité élevée (HMG), qui est capable de modifier la structure de la chromatine et fonctionne donc comme un facteur de transcription, et qui régule la différenciation des lymphocytes T en développement (la transition des cellules CD4+ CD8 + double positives vers les cellules T CD4 + matures). TOX est principalement exprimé dans le thymus et régulé à la baisse avant que les lymphocytes T CD4 + ne sortent du thymus, mais après avoir quitté le thymus et pénétré dans le tissu périphérique, les lymphocytes T CD4+ matures n'ont plus jamais exprimé la TOX à un niveau significatif. Dans des conditions normales, le gène TOX est principalement exprimé dans le thymus suivi du foie et du cerveau ; il est faiblement exprimé ou absent dans la peau normale [172-173].

Zhang *et al* ont montré une grande spécificité de TOX pour différencier le MF de la dermatite inflammatoire bénigne (BID) et de la peau normale. L'expression de l'ARNm et des protéines TOX était diminuée après l'inactivation de GATA3, indiquant que GATA3 régule l'expression de TOX. Ainsi, GATA3, couramment exprimé dans CTCL, peut être capable de conduire l'expression accrue de TOX observée dans MF/CTCL. De plus, le niveau de TOX augmentait avec la progression de la MF du stade patch au stade tumoral, donc TOX est

fortement exprimé dans les lésions de MF et accélère la prolifération et la migration des cellules MF, par la phosphorylation de AKT donc TOX est un marqueur de diagnostic moléculaire du MF et peut jouer un rôle pathogène dans la progression de la maladie [72-73].

Litvinov et al décrit une signature de 17 gènes comprenant IL2RA, CCR4, STAT5A et TOX qui sont capable d'identifier les patients à risque de progression et de différencier le MF/SS de des dermatoses bénignes [32].

Diminution de l'expression de l'ARNm de *FOXP3/CD3* et *STAT4/CD3* et une augmentation de l'*IL4/CD3* peuvent être utiles en tant que marqueurs précoces potentiels d'une éventuelle progression clinique [74].

1.5. Diagnostic différentiel :

Il est facile de confondre le mycosis fongoïde avec des affections cutanées courantes telles que l'eczéma, le psoriasis, le parapsoriasis, la dermatose de contact, la photodermatose ; ou les réactions médicamenteuses [75].

Le MF doit être différenciée des affections bénignes et malignes qui peuvent présenter des caractéristiques clinicopathologiques similaires. Plusieurs lymphomes peuvent présenter des infiltrats épidermotropes, notamment des lymphomes cutanés à cellules γ/δ T, des épidermotropes cutanés agressifs, lymphome T cytotoxique CD8+, papulose lymphomatoïde, lymphome cutané anaplasique à grandes cellules, manifestations cutanées des lymphomes extra-nodaux NK/T, de type nasal, syndrome de Sézary et la leucémie/lymphome T adulte (ATLL) entre autres.

MF érythrodermique

Est une entité anatomoclinique caractérisée par la transformation cytologique, sur au moins une biopsie cutanée, avec l'apparition de plus de 25% de grandes cellules au sein de l'infiltrat tumoral et une perte de l'épidermotropisme. Ces grandes cellules sont définies par une taille quatre fois supérieure à celle de petits lymphocytes. Leur phénotype est CD4+CD30+ [1,76-77].

Cliniquement, on observe la formation de tumeurs et une extension extracutanée des lésions. L'incidence de MFT est variable ; il est de mauvais pronostic ; la médiane de survie est le plus souvent inférieur à 2ans (de 2 mois à 36 mois).

Le MF érythrodermique (E-MF) et le SS partagent des caractéristiques cliniques qui se chevauchent, telles que l'érythrodermie, mais se différencient selon le degré d'atteinte sanguine maligne. Ils présentent généralement un défi pour les cliniciens, à la fois en termes de diagnostic et de traitement [35].

L'E-MF est défini par une faible charge tumorale (B0 et B1), tandis que le SS est défini par une charge tumorale élevée (B2) avec un réarrangement clonal du TCR dans le sang qui est pertinent pour le clone dans la peau [35].

La société internationale des lymphomes cutanés (ISCL) recommande que les patients atteints du MF classique qui développent une érythrodermie et l'atteinte du sang périphérique (stade B2) au cours de l'évolution doivent être diagnostiqués comme ayant « SS précédé de MF » ou « CTCL érythrodermique secondaire » [25].

Le MF avec CD30 positif a été décrit dans un faible nombre de cas de MF non transformés et dans 40 % des MF transformés [38]. Les grandes cellules peuvent exprimer CD30 et des marqueurs cytotoxiques et elles peuvent imiter ALCL ou LyP [55].



Figure 13: MF érythrodermique. Lésions érythémateuses infiltrées couvrant >90% du corps. MF, mycosis fongoïde [41].

2. LES VARIANTS DE MF :

2.1. Lymphome pagétoïde :

Le lymphome pagétoïde a été décrit pour la première fois par Frederick Woringer et Pierre Kolopp en 1939, anciennement appelé réticulose pagétoïde en 1973 par Braun-Falco et al, est un lymphome cutané T ayant la particularité histologique d'infiltrer presque exclusivement l'épiderme [69].

Actuellement, seule la forme localisée (Woringer Kolopp) est reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) comme lymphome pagétoïde, la forme avec des lésions diffuses (Kétron Goodman) étant considérée comme une simple variante du MF [1]. L'évolution de la forme localisée est indolente avec un excellent pronostic [44].

2.1.1. Clinique

Il se présente sous la forme d'une plaque unique érythémato-squameuse, hyperkératosique, voire verruqueuse, aux contours bien limités avec une bordure arciforme, lentement progressive, siégeant souvent sur les extrémités [44,69].



Figure 14 : Réticulose pagétoïde. Plaque unique hyperkératosique du poignet droit [44].

Sur la dermoscopie, on a dit que la RP présentait des caractéristiques similaires à celles de la maladie de Bowen. Ils comprennent des vaisseaux glomérulaires et pointillés, des zones squameuses blanchâtres et une dépigmentation réticulaire [78].

Dans une étude de Haghghi et al, certains patients atteints de lymphome pagétoïde présentaient des lésions cliniquement évolutives avec un pronostic défavorable nécessitant un traitement agressif [79].

2.1.2. Histologie et immunohistochimie :

La biopsie montre un infiltrat strictement intra-épidermique, dissociant l'épiderme. Il est fait de cellules disposées individuellement ou en nids ou en grappes, de taille petite ou moyenne au noyau hyperchromatique et au cytoplasme abondant et vacuolisé, Les éosinophiles sont typiquement absents [80].

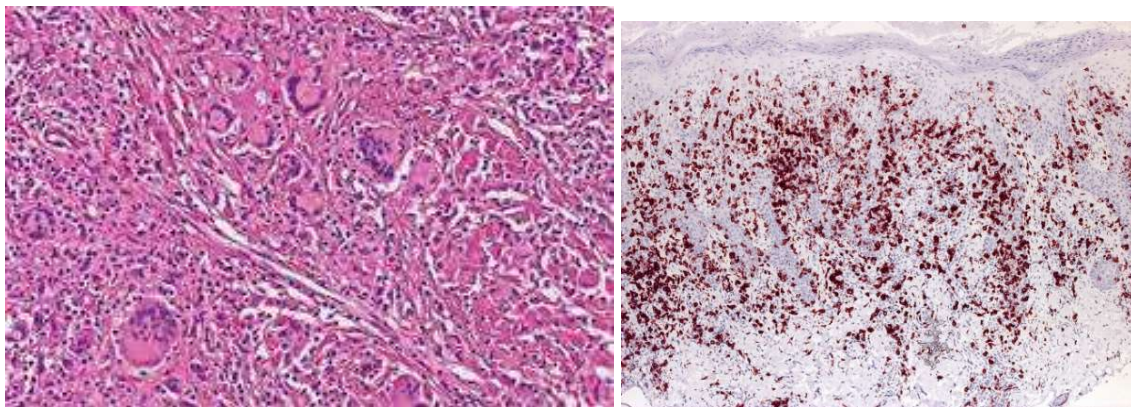


Figure 15: Hyperplasie épidermique et épidermotropisme extensif de lymphocytes de taille petite à moyenne [44] à droite. Des études immunohistochimiques ont montré une prédominance de CD8 des lymphocytes épidermotropes [46].

Immunophénotypiquement, PR exprime les marqueurs des lymphocytes T auxiliaires CD3 et CD4 et est négatif pour CD8. Cependant, les cas CD3+/CD4-/CD8+ et CD3+/CD4-/CD8- sont bien décrits. Le pronostic ne diffère pas pour ces cas. Le CD30 peut être positif [80].

Le taux de prolifération cellulaire estimé par immunomarquage au Ki-67 est supérieur à 30 % dans la réticulose pagétoïde et inférieur à 10 % dans le MF, mais il a toujours un bon pronostic [57].

Des recherches récentes sur les réarrangements du gène du récepteur des lymphocytes T dans le lymphome pagétoïde ont montré que le TCR $\gamma\delta$ ou TCR $\alpha\beta$ peut être aberrant. L'index prolifératif des cellules lésionnelles est en relation avec le pronostic [78].

2.1.3. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel clinique comprend le psoriasis en plaques solitaire, la maladie de Bowen, le MF unilésionnel et le MF palmaris et plantaris [80].

Tableau XII: Diagnostic différentiel clinique d'une plaque solitaire [81]

Infection bactérienne (<i>Staphylocoque</i>)
CTCL ^b (variante de la maladie de Woringer-Kolopp du sous-type de réticulose pagétoïde du mycosis fongoïde)
Dermatite (de contact et eczémateuse acrale et nummulaire)
Dermatofibrome (atrophique)
Infection fongique (blastomycose et chromomycose)
Porokératose de Mibelli
Psoriasis vulgaire

2.2. MF FOLLICULOTROPE :

En 1957, Pinkus a observé des dépôts de mucine dans les follicules des cheveux et a inventé le terme d'alopécie mucineuse. Des rapports similaires ont été publiés les années suivantes. En 1959, Jablonska a proposé le terme de mucinose folliculaire, qui est

majoritairement utilisé aujourd'hui. Ce diagnostic suppose deux entités distinctes : la mucinose folliculaire idiopathique et une variante associée avec un lymphome cutané à cellules T [82].

Le mycosis fongoïde folliculotrope ou pilotrope (sans mucinose) est une variante rare du mycosis fongoïde, individualisé dans la classification WHO-EORTC en 2005. Il se caractérise par la présence d'infiltrats folliculotropes, souvent avec épargne de l'épiderme inter-folliculaire et atteinte préférentielle de l'extrémité céphalique [80].

2.2.1. Clinique :

Sur le plan clinique, le MF folliculotrope se caractérise par la présence des papules folliculaires érythémateuses, des plaques indurées et parfois des tumeurs, parfois d'allure pustuleuse (infection staphylococcique) en raison de la production de mucine(mucorrhée) [1].

Il peut mimer une acné comédonienne ou inflammatoire, de topographie inhabituelle, ou encore se présenter sous la forme d'une hyperkératose folliculaire spinulosique. Les lésions touchent volontiers l'extrémité céphalique pour les formes avec mucinose. Ainsi, on distingue ainsi maintenant les MF folliculotrope « précoces » à type de plaques infiltrées ou non, ou de papules folliculaires ou lésions comédoniennes, de bon pronostic, et les MF folliculotrope « tardifs » à type de nodules ou de tumeurs, plus agressifs et de mauvais pronostic [77].

L'alopecie est une caractéristique typique de la FMF, survenant 81 % des patients. L'atteinte des sourcils est très caractéristique. Elle peut présenter une manifestation précoce de la maladie et touche tiers des cas [82,83].

Le prurit est souvent sévère et peut représenter un paramètre fiable de l'activité de la maladie [84]. Les enfants présentent le plus souvent des plaques hypopigmentées avec alopecie associée.

Dans de rares cas, le MF folliculotrope peut se présenter avec une lésion cutanée solitaire (ou MF folliculotrope unilésionnel) ou avec une érythrodermie [44].

Certains cas infiltrant électivement les glandes sudorales sont qualifiés de MF syringotropes et peuvent induire une anhidrose [1].



Figure 16: Caractéristiques morphologiques cliniques de la mycose fongique folliculotrope

A. Papules périfolliculaires fusionnant en plaques sur le flanc chez un patient atteint d'une maladie cutanée à un stade précoce. **B.** Papules ressemblant à des comédons et nodules kystiques sur le visage d'un patient atteint d'une maladie cutanée à un stade précoce. **C.** Plaques multiples sans proéminence folliculaire sur les fesses chez un patient atteint d'une maladie cutanée à un stade avancé [85].

2.2.2. Histopathologie :

Le MF folliculotrope se caractérise par des infiltrats lymphocytaires denses entourant et infiltrant les follicules pileux. Dans la plupart des cas, l'épiderme est épargné (folliculotropisme au lieu d'épidermotropisme). Les lymphocytes néoplasiques sont des cellules de taille petite à moyenne avec des noyaux cérébriformes irréguliers et hyperchromatiques [44]. Dans certains cas, les microabcès de Pautrier peuvent être observés au sein de l'épithélium folliculaire [45].

L'infiltrat périfolliculaire sont généralement clairsemés et contiennent, en dehors des lymphocytes atypiques de taille moyenne en proportions variables, de nombreux petits lymphocytes réactionnels, des histiocytes, et parfois des polynucléaires éosinophiles. La présence de plasmocytes est également possible, en particulier en cas d'infection bactérienne secondaire. En cas de destruction d'épithélium pileux, une réaction granulomateuse peut être observée [44].

De nombreux cas montrent une dégénérescence mucineuse de l'épithélium folliculaire (mucinoïse folliculaire) qui peut être visualisée par le bleu alcian ou coloration au fer colloïdal. Cependant, des cas sans mucinoïse folliculaire ont également été décrits [44].

La transformation à grandes cellules, définie par la présence de plus de 25% de cellules blastiques, individuelles ou en amas, a été signalée dans plus de 20% des cas MF folliculotrope. Elle est plus fréquente dans le MF classique [86].

2.2.3. Immunohistochimie :

Pratiquement dans la plupart des cas, les cellules néoplasiques ont un phénotype T-helper mature (CD3+, CD4+, CD8-) comme dans le MF classique. Dans de nombreux, il y a une perte d'un ou de plusieurs antigènes lymphocytaires tels que CD7, CD56, CD5 ou CD2. La perte de ces antigènes de cellules pan-T est souvent considérée comme un complément important dans le diagnostic de la MF. Elle peut également être non spécifique. L'explosion mélangée est souvent composée de cellules à CD30+. La présence de cellules Ki-67+ a été évaluée à plus ou moins de 10 %. De plus, des réarrangements clonaux du gène du récepteur des lymphocytes T (β et γ) sont détectés dans la plupart des cas [45,83,86].

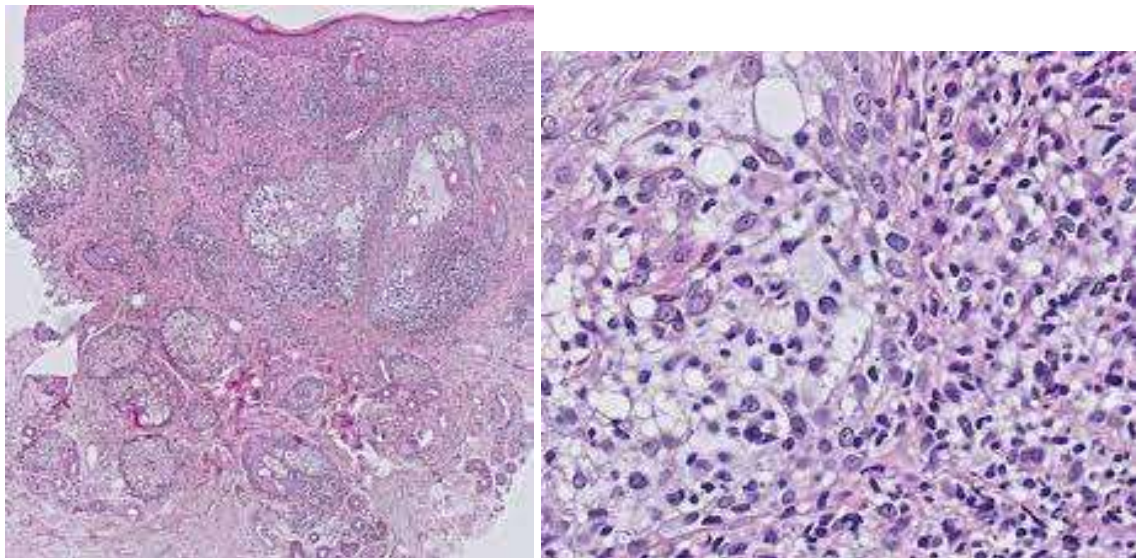


Figure 17: FMF (A) Infiltrats périfolliculaires avec follicule étendu mucinoïse; (B) le détail montre l'infiltration de l'épithélium folliculaire par lymphocytes atypiques. FMF, mycosis fongique folliculotrope [44].

Tableau XIII: caractéristiques cliniques et évolutives du mf et du mfp, avec ou sans mucinose [87].

	MF	MFP sans mucinose	MFP avec mucinose
Topographie	Atteinte en «caleçons »	Membres ; tronc	Tête ; cou ; cuir chevelu
Clinique	Nappes ou plaques érythémato-squameuses	Comédons Hyperkératose folliculaire Spinulosisme	Lésions tumorales, acnéiformes rosacéiformes Kératose pileaire-like alopecie
Histologie	Infiltrat lymphocytaire atypique épidermotrope	Infiltrat folliculotrope sans mucine	Infiltrat folliculotrope avec mucine
Pronostic		Idem MF	Moins bon que MF

2.2.4. Le diagnostic différentiel :

Les diagnostics différentiels du MF folliculotrope doivent être des maladies qui évoluent avec la formation de kystes, de pseudocomédons et de plaques, telles que la chloracné, le naevus comédonique, la rosacée granulomateuse et le granulome facial [57].

2.3. CHALAZODERMIE GRANULOMATEUSE :

En 1973, Convit et Al ont décrit pour la première fois une dermatose qui présentait des plaques durcies avec des caractéristiques de cutis laxa chez un garçon de 15 ans. Histopathologiquement, ces lésions présentaient un infiltrat granulomateux dans tout le derme. La condition a été appelée dermo-hypodermite granulomateuse atrophiante chronique progressive. Ce patient est décédé de la maladie de Hodgkin après 20 ans [88].

Le terme cutis laxa granulomateuse a été proposé par Ackerman, après avoir revu le cas en 1978 [89].

En 1986, Le Boit et al ont démontré la nature de la maladie lymphoproliférative et ont suggéré qu'il s'agirait d'une forme particulière de lymphome cutané à cellules T étroitement lié au MF [70]. Selon un récent consensus de l'OMS-EORTC, la chalazodermie granulomateuse est classée comme un sous-type rare de MF avec un comportement clinique indolent [90].

2.3.1. Caractéristiques cliniques :

Les lésions cutanées initiales dans la chalazodermie granulomateuse se caractérisent par des plaques indolores érythémateuses ou violacées [1], à surface atrophique, parfois avec une légère desquamation. Elle touche généralement les zones de flexion (régions axillaire et inguinale). La maladie extracutanée, en particulier la rate et les ganglions lymphatiques, survient moins fréquemment. Une infiltration de la muqueuse bronchique peut survenir. L'évolution est lente et se fait vers un aspect de relâchement cutané avec une peau flasque ou peau pendante et des molluscoïdes. Une association avec d'autres lymphomes malins, y compris MF et lymphome de Hodgkin, a été décrite. Des ulcérations peuvent parfois survenir [5,44].

2.3.2. Histologie :

Histopathologiquement, la chalazodermie granulomateuse est caractérisée par des infiltrats denses dans tout le derme des lymphocytes T clonaux de petite à moyenne taille à des nombreux macrophages et cellules géantes multinuclées contenant plus de 10 noyaux par cellule, elle constitue un trait caractéristique. Elle a été également observée dans des cas du MF granulomateux [44].

Une découverte caractéristique de cette entité est la présence de fibres élastiques phagocytaires à cellules géantes (élastophagocytose). La réduction ou l'absence de fibres élastiques peut être mise en évidence par une coloration à l'orcéine [91].

L'épiderme peut être infiltré par des petites cellules T atypiques avec noyaux cérébriformes, comme dans le MF classique [44].

2.3.3. Immunohistochimie :

Le profil histochemique est similaire à celui de MF (lymphocytes atypiques, T-helper, lymphocytes à phénotype CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-, CD7-, CD20-et CD30-) [44,89].

Les cellules géantes expriment les marqueurs histiocytaires et de nombreux histiocytes expriment le CD1a et CD68 [43,92].

Le réarrangement monoclonal des gènes TCR β et γ du récepteur des lymphocytes T peut être démontré par une réaction en chaîne par polymérase dans la plupart des cas [92].

Dans un cas, une translocation chromosomique impliquant t (3;9) (q12; p24) a été rapportée [89].



Figure 18: Chalazodermie granulomateuse : peau pendante avec des papules érythémateuses de l'aisselle gauche [93]

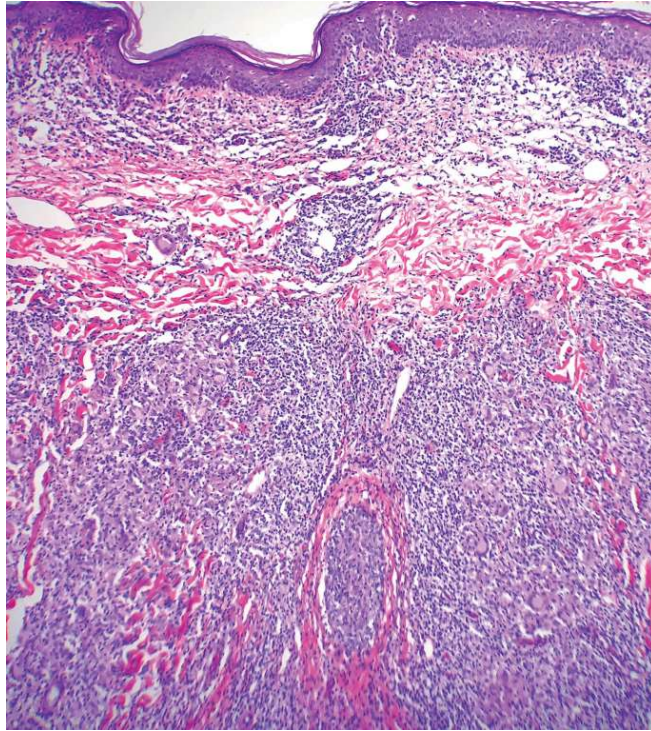


Figure 19: Infiltrats dermiques granulomateux diffus composés de lymphocytes atypiques, d'histiocytes et de cellules géantes (H et E, ×200) [174]

2.3.4. Diagnostic différentiel :

En raison de ces caractéristiques histopathologiques qui se chevauchent, la différenciation histopathologique entre la chalazodermie granulomateuse et le MF granulomateux n'est souvent possible. Le diagnostic final est finalement basé sur la présentation clinique typique du chalazodermie granulomateuse [44].

	Chalazodermie granulomateuse	MF granulomateux
Clinique	Forme très rare de CTCL Cliniquement caractérisée par des plis cutanés volumineux dans les zones de flexion	Forme la plus courante de CTCL granulomateux Nodules et plaques similaires à celle du MF classique
Histopathologie	Répartition uniforme des cellules géantes et du granulome Abondance de cellules géantes, dont beaucoup avec plus de 40 noyaux par cellule L'élastophagocytose et la lymphophagocytose sont caractéristiques L'hypoderme peut être atteint Atypie moins prononcée des noyaux des lymphocytes	Distribution inégale Certaines cellules géantes avec 5 à 10 noyaux par cellules Les microabcès de Pautrier sont caractéristiques Tissu sous cutané généralement épargné Lymphocytes atypiques plus prononcés
PRONOSTIC	Traitement et pronostic Pas de protocole standard. La thérapie topique, systémique et la photothérapie peuvent être essayées Le taux de survie à 5 ans est de 100%	Un traitement systémique précoce est nécessaire Le taux de survie à 5 ans est de 66%

Le mycosis fongoïde granulomateux a été décrit comme le diagnostic différentiel du chalazodermie granulomateuse. Une étude récente multicentrique, menée par l'EORTC, a conclu qu'il existe des différences cliniques frappantes entre les deux entités. Cependant, leurs résultats histologiques se chevauchent, y compris la présence d'un infiltrat granulomateux avec un nombre variable de cellules géantes multinuclées ; présence d'élastophagocytose, et une population de cellules T néoplasiques de petites à moyenne taille, principalement CD4+ [94]. L'hypercalcémie secondaire au MFG a été présentée dans deux cas [95].

Autres diagnostics différentiels comprennent : l'anéodermie ; qui est sous forme de lésions plus petites et circonscrites ; élastolyse généralisée (cutis laxa) ; qui recouvre le visage et les autres organes sans infiltration granulomateuse ; et d'autres maladies granulomateuses, telles que le granulome annulaire et la sarcoïdose.

3. SYNDROME DE SEZARY :

Le syndrome de Sézary est une prolifération lymphoïde cutanée. Il est classiquement considéré comme la forme leucémique agressive des lymphomes épidermotropes. Il a été décrit pour la première fois en 1938 par Sézary et Bouvrain [57,60].

3.1. Caractéristiques cliniques :

Ce syndrome est défini par la triade érythrodermie, lymphadénopathies et présence de nombreux lymphocytes atypiques circulants au noyau cérébriforme (ou cellules de Sézary) présentes dans la peau, les ganglions et le sang périphérique [47,96-97-98].

Erythrodermie : est définie par un érythème recouvrant plus de 80% de la surface cutanée. Elle est chronique et souvent pigmentée, œdémateuse, infiltrée et très prurigineuse, mais elle peut être aussi très sèche et squameuse voire plus discrète. Elle entraîne des désordres hydroélectrolytiques et des troubles de la thermorégulation. Une kératodermie palmoplantaire, un ectropion, une onychodystrophie et une alopécie érythémato-squameuse complètent le tableau clinique [1, 40, 97, 99].

Une polyadénopathie superficielle est fréquente au diagnostic. Si les ganglions dépassent 1,5 cm, elle nécessite une biopsie ganglionnaire à la recherche d'un envahissement spécifique [77]. L'érythrodermie peut survenir de novo en quelques semaines ou bien après une période plus ou moins longue marquée par des lésions eczématiformes non spécifiques ou des lésions de MF.

Comme dans le MF, le prurit est un signe fonctionnel majeur, quasi constant, pouvant être très invalidant.



Figure 20: syndrome de sézary : érythrodermie



Figure 21: Photographie clinique des modifications unguéales les plus courantes (A et B) et les plus spécifiques trouvées dans le syndrome de Sézary

3.2. Histologie :

Dans les cas typiques, l'image histologique est comparable à celle du MF : une infiltration lymphocytaire périvasculaire ou en bande sous-épidermique avec exocytose dans le corps muqueux. Cependant, l'épidermotropisme est souvent moins marqué au cours du syndrome de Sézary [3].

L'infiltrat lymphocytaire est proche de celle du MF, constitué de petits lymphocytes atypiques, au noyau hyperchromatique ou convoluté avec un aspect ultra structural similaire à celui de la cellule de Sézary circulante, et des lymphocytes de grande taille avec un gros noyau

irrégulier. Les cellules tumorales ont, comme dans le MF, le même phénotype de lymphocytes T CD4+ mémoires [CD2+, CD3+, CD45R0+]. Cependant, l'image histologique est non spécifique dans un tiers des biopsies cutanées de SS typique [1,99].

L'histologie ganglionnaire montre un infiltrat dense de cellules de Sézary associé à une désorganisation totale de son architecture.



Figure 22: cellule de sézary [97]

3.3. Cytologie :

En 2002, puis en 2007 L'ISCL et l'EORTC ont publié des critères biologiques précis afin de mieux caractériser le SS et de le différencier d'autres lymphomes T cutanés érythrodermiques (tableau2). Ces critères sont l'association d'un clone T circulant dans le sang et de cellules de Sézary à plus de 1000 cellules /mm² et/ou un rapport CD4/CD8 dans le sang supérieur à 10 et/ou une perte d'expression d'un antigène de surface lymphocytaire en particulier CD7 ou CD26 (plus de 40% de CD7- ou plus de 30% de CD26-) [97].

Les malades présentant un tableau clinique de syndrome de Sézary sans les critères sanguins pour retenir le diagnostic, sont considérés comme ayant MF érythrodermiques [1].

Cependant, la recherche des cellules de Sézary en cytologie est peu reproductible et opérateur-dépendant. De plus, ces cellules ne sont pas spécifiques du SS, car elles peuvent être

occasionnellement observées dans d'autres lymphomes T cutanés comme le MF et dans les érythrodermies inflammatoires bénignes, voire même chez les sujets sains, bien qu'en moindre nombre [100].

3.4. Immunophénotypage lymphocytaire :

Lors de la suspicion de LTCP, l'immunophénotypage permet de rechercher la présence d'une population cellulaire T anormale, d'une part, dans la peau ou les ganglions par immunohistochimie, et d'autre part, dans le sang par cytométrie en flux, en utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes de surface.

3.5. Cytométrie en flux :

L'immunophénotypage lymphocytaire par cytométrie en flux doit remplacer la technique cytologique pour la détection des cellules de Sézary, car elle est plus fiable, reproductible et non opératoire dépendant [77].

L'utilisation de la cytométrie en flux s'est considérablement développée afin de déterminer les stades sanguins B0 à B2 des patients.

Les recommandations EORTC/ISCL de 2007, 2011 et 2018 ont émis des valeurs seuils relatives .et absolues en CMF, basées sur la perte de CD26 et CD7 à la surface des lymphocytes T CD4+, ce qui permet de distinguer les stades B0-B1-B2.

Critères B2 en CMF :

(Lymphocytes TCD4+CD26- supérieur 1000/ μ L, ou CD4+CD7- supérieur 1000/ μ L) ou (Expansion des lymphocytes TCD4+, avec soit TCD4+CD26-/lymphocytes totaux supérieur 30%, CD4+CD7-/lymphocytes totaux supérieur 40%, ou ratio CD4/CD8 supérieur ou égal 10).

Critères B1 en CMF :

Lymphocytes TCD4+CD26- ou TCD4+CD7-supérieur ou égal 250/ μ L ET inférieur 1000/ μ L.

Critères B0 en CMF :

Lymphocytes TCD4+CD26- ou TCD4+CD7- inférieur 250/ μ L

Associée aux critères cliniques et de recherche de clonalité sanguine et cutanée, la CMF contribue au diagnostic de :

Syndrome de Sézary : stade T4 (érythrodermie supérieur 80% de la surface corporelle totale) et B2

Pré-Sézary : stade T4 et B1

MF érythrodermique : stade T4 et B0

MF : stade T1,2 ou 3 (un MF peut être B2) [96].

Dans les études de cytométrie en flux, la détection de plus de 20% de CD126 sur les cellules CD4+ dans des cas érythrodermiques est hautement suspecte de SS.

Cependant, la sensibilité et la spécificité de ces tests doivent être interprétées avec prudence.

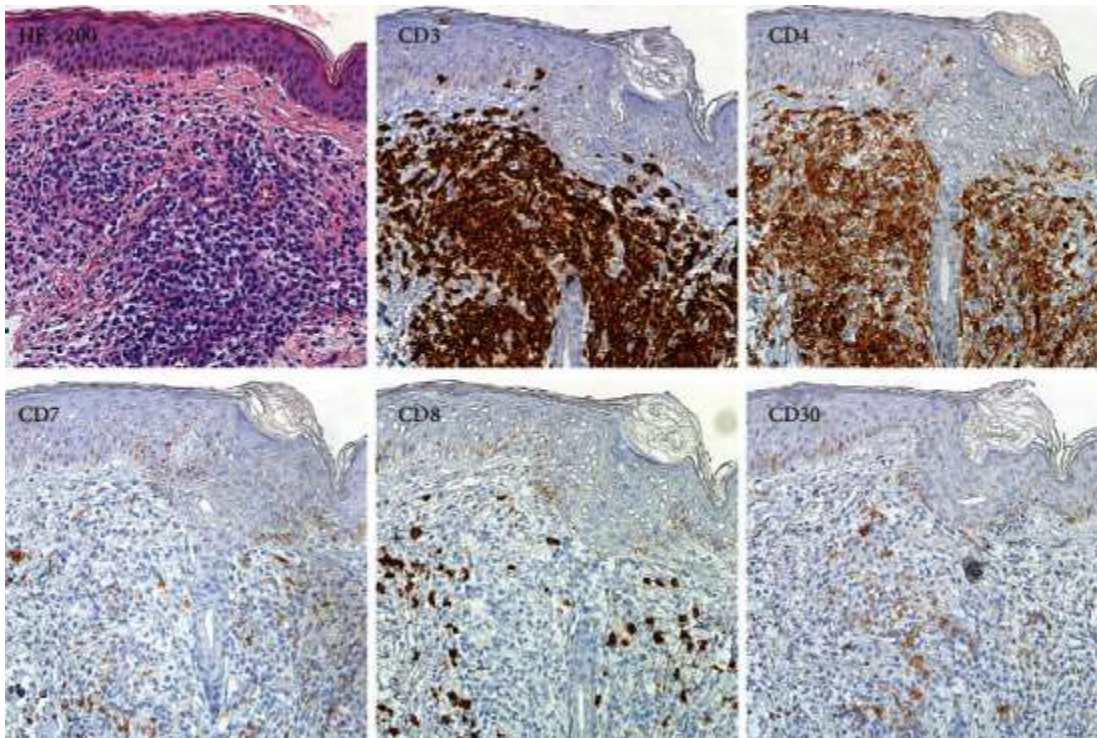


Figure 23: Coloration à l'hématoxyline-éosine [HE].et coloration immunohistochimique d'échantillons de biopsie cutanée [×200]. La coloration HE montre l'infiltration de lymphocytes anormaux dans le derme superficiel (en haut à gauche). La coloration immunohistocho

- Récepteur KIR3DL2/CD158K :

Le diagnostic des formes leucémisées selon les critères internationaux reste encore complexe, du fait de l'absence de marqueur positif universel de cellules de Sézary. Néanmoins, le récepteur KIR3DL2/CD158K appartient au groupe des Killer Immunoglobulin-like Receptors (KIR) (figure 3), qui sont présents naturellement à la surface des cellules NK et d'une sous-population de lymphocytes T CD8+, dont les gènes sont localisés sur le chromosome 19 en q13.4. Ce récepteur a été identifié pour la première fois par Bagot et al en 2001 à la surface des cellules de Sézary et validé comme marqueur précis et très précoce pour le diagnostic et le suivi des patients Sézary depuis 2014 à l'hôpital Saint-Louis de Paris [101-102].

La recherche de KIR3DL2 est réalisable par immunomarquage sur biopsie cutanée congelée et par cytométrie en flux sur les lymphocytes T circulants.

Ce récepteur présente un très bon marqueur diagnostique et pronostique de la maladie :

- le seuil de 5% de lymphocytes T CD4+ exprimant le KIR3DL2 est considéré comme pathologique

- le seuil de 200 cellules KIR3DL2/mm³ (ou un rapport KIR3DL2/lymphocytes supérieur ou égal à 30%) a été récemment proposé comme nouveau marqueur phénotypique du stade B2, sans toutefois être reconnu dans les critères internationaux [77,96,100-101,103-104].

- considéré aussi comme marqueur de la maladie résiduelle dans le Sézary : une persistance de lymphocytes T KIR3DL2+ chez des patients apparemment en rémission complète permet ainsi de prédire une rechute dans 100% des cas, par conséquent, pourrait non seulement avoir une utilité dans le diagnostic du SS, mais également dans la surveillance pendant le traitement [35].

Le clone TCR-VB ainsi caractérisé dans le sang peut être retrouvé dans la peau, où l'on retrouve des lymphocytes exprimant KIR3DL2 en accord avec la double expression sanguine et cutanée de la maladie [101-102].

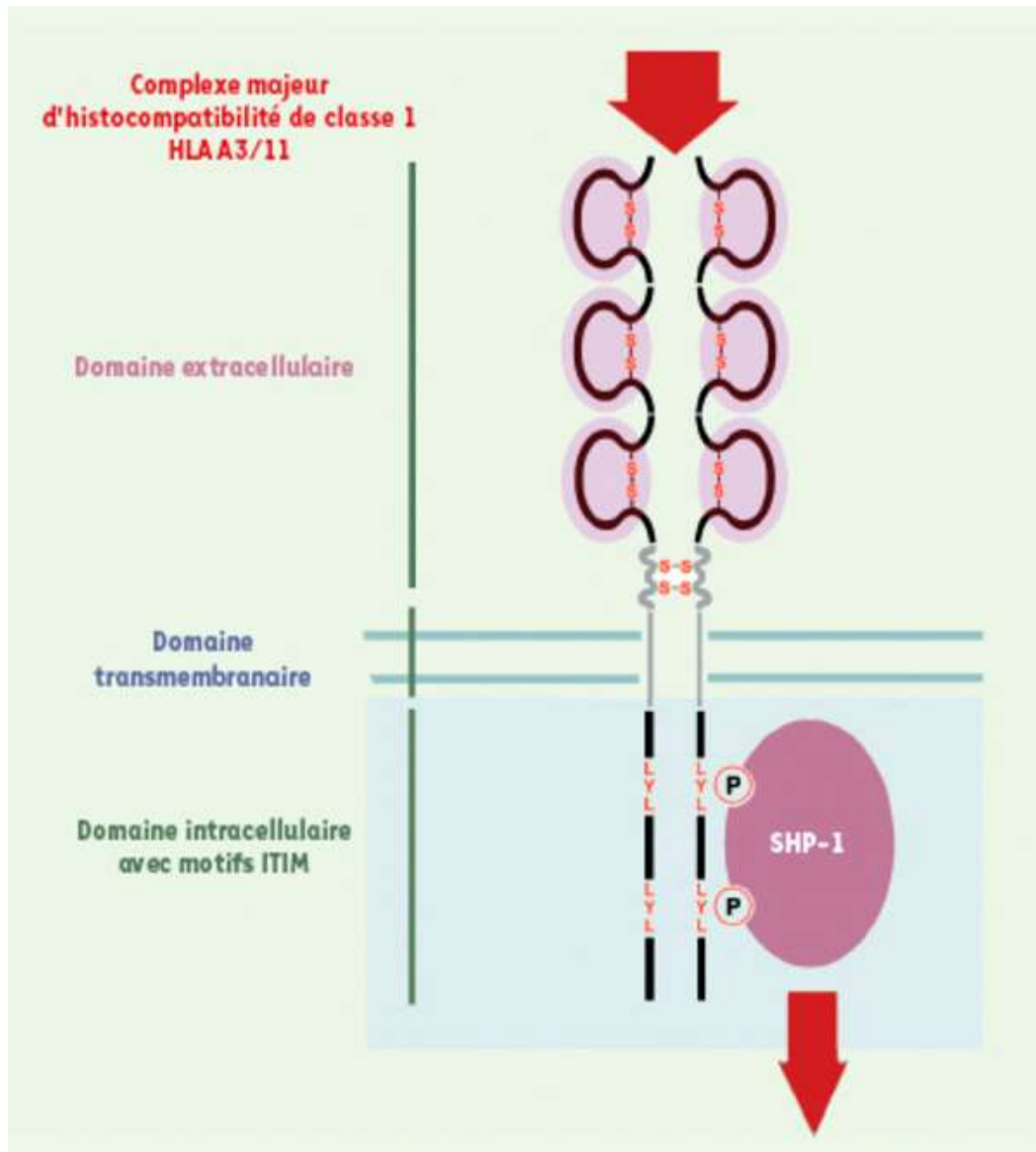


Figure 24: structure de KIR3DL2 [102]

- Récepteur NKp46 : également appelé CD335 ou Ly94

Est un autre récepteur spécifique des lymphocytes NK. Il est un récepteur transmembranaire de KDa, découvert par Moretta en 1997.

Récemment, ce récepteur a été identifié par la microdissection laser seulement à la surface des cellules de Sézary circulantes (Lymphocytes T CD4+).

- PD-1(CD279):

La surexpression du PD-1 est évocatrice du SS, ainsi que « H-score PD1 », score reproductible qui combine le pourcentage de cellules positives et l'intensité d'expression de PD1, pour le diagnostic différentiel entre le SS et d'autres étiologies d'érythrodermies bénignes et MF-E [77,104].

- CD47 :

CD47 est fortement exprimé sur les cellules de Sézary dans le sang périphérique et la peau, et des niveaux élevés d'expression de CD47 sont corrélés à un mauvais pronostic. L'expression de CD47 sur les cellules de Sézary est sous l'influence de l'IL-4, de l'IL-7 et de l'IL-13. SIRP α Fc [TTI-621]., un nouveau récepteur CD47 déclenche la phagocytose [105].

Les cellules de Sézary sont résistantes à l'apoptose induite par le TNF- α en raison de la perte de TNFR1. Cependant, il a été remarquable de constater que le TNF- α diminue le niveau d'expression de CD47, ce qui peut faciliter la clairance des cellules de Sézary via la phagocytose [105].

3.6. Biologie moléculaire :

Malgré ces critères, le diagnostic reste difficile, l'aspect morphologique des cellules de Sézary n'étant pas spécifique. La détection de clones lymphocytaires T peut être faite dans de nombreuses situations, y compris certaines dermatoses inflammatoires bénignes au cours desquelles peut se produire une expansion clonale de lymphocytes T réactionnels [100].

L'utilisation des puces à ADN est en plein essor dans la prise en charge diagnostique dans l'évaluation du pronostic du SS et aussi de MF. Ainsi le profil d'expression de certains gènes serait une aide diagnostique et permettrait de différencier les LTC des dermatoses inflammatoires bénignes. De plus, certains profils permettraient d'identifier des patients avec un SS de mauvais pronostic.

Les principaux gènes impliqués sont GATA3 (facteur de transcription impliqué dans la différenciation Th2 des lymphocytes), JUNB (composant du facteur de transcription AP-1 impliqué dans de nombreuses fonctions dont la différenciation Th2), STAT4 (facteur de transcription impliqué dans la différenciation Th1) et CD26 (gène DPP4), impliqué dans la

régulation immunitaire et l'apoptose. Dans le SS, on observe une surexpression de GATA3, de JUNB et une diminution de l'expression de STAT3 et CD26, ayant pour conséquence une prédominance de différenciation de la voie Th2. Le risque de surinfection, comme déjà mentionné dans le MF, est majeur dans le SS. L'explication est une dérégulation immunitaire avec l'augmentation préférentielle de la voie Th2 au détriment de la Th1 [24-25].

De plus, les cellules de Sézary expriment l'antigène lymphocytaire (CLA) et le récepteur cutané CCR4, ainsi que CCR7 :

- CCR4 (récepteur CCL17 et CCL22) assure la migration des cellules Th2 et des cellules T régulatrices vers la peau. Son expression a été exploitée pour une thérapie ciblée par l'utilisation de Mogamulizumab, un anticorps monoclonal anti-CCR4 [32].
- CCR7 (récepteur CCL19 et CCL21) est nécessaire pour l'homing des lymphocytes T vers les ganglions lymphatiques.

4. LYMPHOPROLIFERATIONS CUTANÉES T CD30+ :

Les Lymphoproliférations CD30 cutanées primitives sont le deuxième type le plus fréquent des lymphomes T cutanés constituant 25 à 30% [1]. Elles correspondent à un spectre allant de la papulose lymphomatoïde (LyP) au lymphome cutané anaplasique à grandes cellules (C-ALCL), qui sont cliniquement différents. Elles partagent un excellent pronostic, avec une survie à 5 ans supérieur à 90% et peuvent parfois être associés ou se succéder chez un même patient [107].

L'antigène CD30 est une glycoprotéine transmembranaire de type I avec un domaine extracellulaire homologue au facteur de nécrose tumorale et membre de la famille du récepteur de croissance nerveuse. Il est couramment exprimé sur les cellules T et B activées ; cependant, certains troubles lymphoprolifératifs expriment également l'antigène CD30 [108-109].

4.1. Lymphome anaplasique à grandes cellules cutané primitif :

Le lymphome anaplasique cutané primitif à grandes cellules a été identifié pour la première fois par Stein et al en 1985[110]. Il touche des sujets ayant un âge médian de 60 ans.

Il peut également survenir à l'enfance, avec une prédominance masculine [111]; sex-ratio 1,5-2 :1[84].et d'étiologie inconnue [111].

C-ALCL se manifeste cliniquement par des nodules ou des tumeurs volontiers ulcérées, de plus de 2cm, rouges ou brunes, uniques ou multiples. Ils sont le plus souvent regroupés dans un même territoire anatomique que disséminés [107,111]. L'atteinte des membres est la plus fréquentes. Les ganglions lymphatiques régionaux peuvent être impliqués chez 10% des patients [5].

Histologiquement, il existe une hyperplasie épidermique avec un infiltrat neutrophile. L'infiltrat est nodulaire, dermique s'étendant à l'hypoderme. Il est constitué de cellules de grande taille, à gros noyaux irréguliers anormaux en forme de rein ou en forme de fer à cheval, un Golgi proéminent. Ils expriment la protéine marqueur tumoral CD30 sur leurs membranes de surface, hyperchromatique, et un cytoplasme pale abondant. Ces cellules ressemblant aux cellules de Reed-Sternberg présentes dans la maladie de Hodgkin. Dans la plupart des cas, seules quelques cellules réactives telles que les neutrophiles ou éosinophiles sont présents. L'épidermotropisme est rare. Le type morphologique n'a pas d'influence sur le pronostic.

L'expression du CD30 par plus de 75% des cellules est nécessaire pour retenir le diagnostic de C-ALCL. Ces lymphomes sont de phénotype T CD3+. Cependant, ils peuvent avoir un phénotype « aberrant » non CD3+/CD4+/CD8-.

ALK est une protéine kinase transmembranaire normalement non exprimée dans les cellules lymphoïdes. L'expression du marqueur ALK est bien entendu l'outil clef pour diagnostiquer les LAGC ALK+. L'utilisation au diagnostic d'un anticorps anti-ALK en immunohistochimie permet non seulement de discriminer les LAGC ALK+ des LAGC ALK-, mais également d'identifier les différents variants morphologiques.

L'étude en biologie moléculaire montre un clone T dominant dans la majorité des cas.

Le C-ALCL est diagnostiqué et distingué des autres lymphomes par une corrélation clinicopathologique.



Figure 25: Lymphome pcALCL mesurant 5,5 x 7,2 cm avec une clairière centrale et une croûte hémorragique [109]

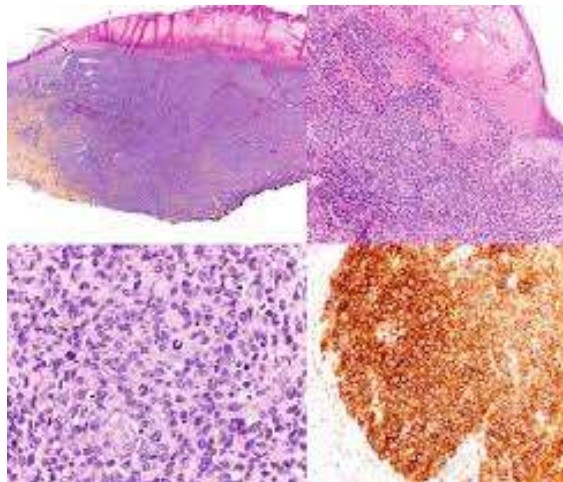


Figure 26: Figure 2. Lymphome cutané anaplasique à grandes cellules : histopathologie.

- A. Prolifération tumorale occupant l'ensemble du derme et de l'hypoderme (HES \times 20).
- B. Ulcération épidermique en regard de la prolifération lymphomateuse (HES \times 100).
- C. Cytologie (HES \times 400) : nappes de cellules pléomorphes de taille moyenne à grande.
- D. Immunomarquage anti-CD30 : plus de 75% de cellules lymphomateuses positives [107].

4.2. Papulose lymphomatoïde :

Papulose lymphomatoïde a été décrite pour la première fois en 1968 par Warren L. Macaulay, MD, comme une éruption cutanée papulonodulaire chronique récurrente et autocytrisant avec des caractéristiques histologiques d'un lymphome malin [109,111].

Il existe encore de nombreux points flous concernant l'étiopathogénèse de LyP. Des études rapportent que l'apparition de la LyP est déclenchée par l'irradiation, les agents immunomodulateurs, l'infection et la dermatite atopique [53].

Elles touchent des sujets plus jeunes (âge médian 45ans) et rarement chez l'enfant. Ils se présentent comme des papules ou de petits nodules plus ou moins nombreux, disséminés sur plusieurs territoires anatomiques, et d'évolution complètement autorégressive, commençant par une nécrose centrale. La coexistence de lésions d'âge différent est évocatrice [107].

La dermoscopie a montré des vaisseaux irréguliers tortueux rayonnant du centre vers la périphérie avec une zone blanche sans structure environnante dans la lésion inflammatoire initiale [38].

La biopsie montre une lésion souvent centrée par une ulcération épidermique. En fonction du pourcentage de cellules CD30, de leur disposition et de leur phénotype (CD4+ou CD8+). Des sous-types histologiques sont rapportés [107].

Le type A montre un infiltrat très polymorphe, constitué de petits lymphocytes, d'histiocytes, de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et de quelques cellules de grande taille. Certains types de LYP, en particulier le type D et le type E, présentent un risque particulier d'être interprétés à tort comme les lymphomes agressifs.

Comme les LCP CD30+, l'étude de la clonalité des lymphocytes circulants a rarement été réalisée. Les rares résultats décrits ne permettent pas de conclure quant à sa prévalence et à sa signification.

Plus récemment, un réarrangement du locus DUSP22-IRF4 (ou translocation 6p25.3) a été observé dans certains cas de papulose lymphomatoïde d'évolution indolente. Il s'agissait principalement de personnes âgées, présentant soit une lésion cutanée unique agressive, soit plusieurs lésions sur une zone limitée [112].

Tableau XIV: Les différents types histologiques de papulose lymphomatoïde

Caractéristiques	Type A	Type B	Type C	Type D	Type D
Epidermotropisme	+	+++	+/-	++	+
Infiltrat cellulaire	Grandes cellules CD30 éparses + petits lymphocytes+/- PNE/PNN	Peu de CD30+ Prédominance petits lymphocytes sézariformes	Amas cohésifs de cellules CD30+ +/- PNN	Peu de CD30+ Petits lymphocytes+++	Angiocentrique/ angio-invasif
CD30	+	+ variable	+	+	+
CD8/CD4	CD4	CD4	CD4 ou CD8	CD8	CD8
Diagnostics différentiels	Piqure d'insecte	Mycosis fongoïde	Lymphome cutané anaplasique	Lymphome CD8+ cytotoxique	Lymphome angiocentrique



Figure 27: Papulose lymphomatoïde : papules d'âge différent avec nécrose centrale [107].

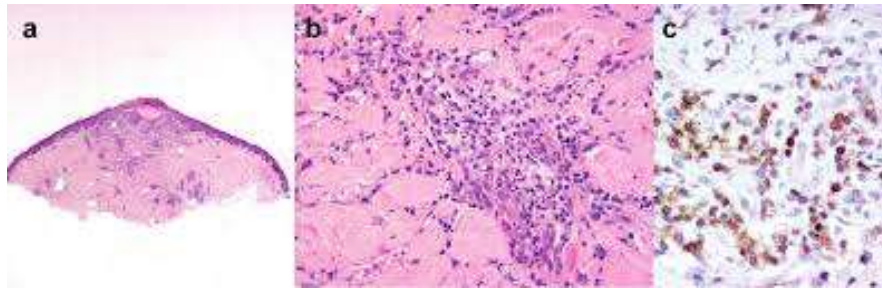


Figure 28: Papulose lymphomatoïde (de type A) : histopathologie.

A. Petite lésion triangulaire à pointe inférieure dermique centrée par une ulcération de l'épiderme (HES \times 20). B. Infiltrat lymphocytaire périvasculaire avec de grands lymphocytes épars (HES \times 200). C. Ces grands lymphocytes sont CD30+ [107].

Sur le plan histopathologique, la papulose lymphomateuse type D (CD8+, CD30+) et AECL CD8+ constituent un diagnostic différentiel.

5. LYMPHOME T SOUS-CUTANES α/β DE TYPE PANNICULITE :

Le lymphome T sous-cutané de type panniculite (SPTCL) est une forme rare de lymphome cutané localisé principalement dans le tissu adipeux sous-cutané sans atteinte des ganglions lymphatiques. Cliniquement, les lésions cutanées ressemblent à des lipomes, alors qu'histologiquement elles ressemblent à une panniculite [148]. Il est décrit pour la première fois en 1991 par Gonzalez et al comme un lymphome T cytotoxique infiltrant préférentiellement les tissus sous-cutanés [149]. Elle a été reconnue comme une entité provisoire et a été inclus dans la classification euro-américaine révisée des néoplasmes lymphoïdes en 1994 et plus tard par l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement des Cancer (EORTC) en 1997. Cependant, il n'est reconnu comme entité distincte par l'OMS qu'en 2001 [113].

Dans l'étude de cohorte rapportée de SPTCL, réalisée par Willemze et al., 83 cas avaient été examinés en 2008 [52].

La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des néoplasmes lymphoïdes (2016) et la classification de l'Organisation européenne de recherche et de traitement de l'OMS (2018) définissent le SPTCL comme une tumeur qui exprime le

réarrangement du gène du récepteur des cellules T α/β (TCR). Les tumeurs exprimant le TCR γ/δ sont classées séparément en tant que lymphomes T cutanés primitifs γ/δ [114].

Le SPTCL est lié à une maladie auto-immune dans environ 20 % des cas. L'incidence du SPTCL chez les patients atteints de lupus érythémateux et chez les patients atteints de SPTCL est supérieure à celle de la population générale [50].

La durée d'évolution des lésions cutanées avant le diagnostic peut aller d'un mois à plus de dix ans [51].

Cliniquement, les patients présentent de multiples plaques ou nodules sous cutanés généralement sur les membres inférieurs ; les membres supérieurs ou le tronc [50]. Ils peuvent évoluer par poussées successives spontanément résolutive laissant place à des zones lipoatrophiques [51]. Ces lésions ont un érythème sus-jacent, sont généralement indolores et varient en taille de 0,5 à 2,0 cm [50]. L'ulcération est rare (6 %). Des signes généraux tels que la fièvre, les frissons, l'asthénie et amaigrissement sont observés dans plus de 50 % des cas. Dans 25 % des cas, adénopathies et/ou hépatosplénomégalie [51].

Les signes généraux sont souvent dus à une atteinte de la moelle osseuse et ganglionnaire avec un syndrome hémophagocytaire (SPH) et il est généralement associé à un pronostic sombre [115].

La plupart des cas ont un bon pronostic et suivent une évolution clinique indolente. Cependant, 15 à 20 % des cas se compliquent d'un syndrome hémophagocytaire (SPH) [50].

La pathogenèse de SHP est liée à une réponse immunitaire perturbée. Les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques dysfonctionnels (CTL) et les cellules NK sont incapables d'initier une réponse appropriée contre les cellules malignes ou infectées. Les histiocytes prolifèrent et produisent une tempête de cytokines. Elles envahissent le foie, la rate et les ganglions lymphatiques et englobent les cellules sanguines et les plaquettes. Le système immunitaire est incapable de contrôler la réponse hyperinflammatoire, qui conduit souvent à une défaillance multiviscérale et à la mort [116].

Chen et Al ont diagnostiqué le caractère récidivant du SPTCL en effectuant à nouveau une biopsie cutanée [117].



Figure 29: Lymphomes T sous cutanés à type de panniculite : plaques érythémateuses et nodules sous-cutanés [51].

5.1. Histologie :

Les histiocytes bénins mélangés, des plasmocytes et des neutrophiles sont présents. Cela peut donner une fausse apparence d'une panniculite bénigne [Figure 5]. Certains cas présentent des caractéristiques de formation vague de granulomes, ce qui peut entraîner un diagnostic erroné de panniculite granulomateuse.

Le tissu adipeux sous cutané est infiltré par un néoplasme composé de macrophages et de lymphocytes T atypiques. Ces dernières ont un cytoplasme peu abondant de taille moyenne et un noyau irrégulier avec une hyperchromatine et de petits nucléoles [52]. La disposition de ces cellules en couronne autour des adipocytes "rimming" est évocatrice. Cependant, elle est non pathognomonique. Une nécrose adipocytaire et une caryorrhexie sont fréquentes. La présence de plasmocytes et des images de vascularite avec même angiotropisme ne sont pas rares (24 %) [51].

Sur le plan immunohistochimique le plus souvent, les cellules lymphoïdes atypiques sont positives pour CD2 , CD3, CD7 , CD8, bêta F1 et les protéines cytotoxiques activées (T-cell

intracellular antigen (TIA-1), granzyme B (GzB) et/ou perforine) négatif pour CD4 et négatif pour CD56 et CD30.

Le réarrangement clonal des récepteurs bêta et gamma des lymphocytes T est observé dans tous les cas.

Il n'y a pas d'association définitive avec le virus Epstein-Barr (EBV) et le petit ARN nucléaire codé par le virus EBV [EBER-1]. Par conséquent, il n'est pas détecté dans presque tous les cas signalés et ne semble pas jouer un rôle dans la pathogenèse de ce lymphome [114].

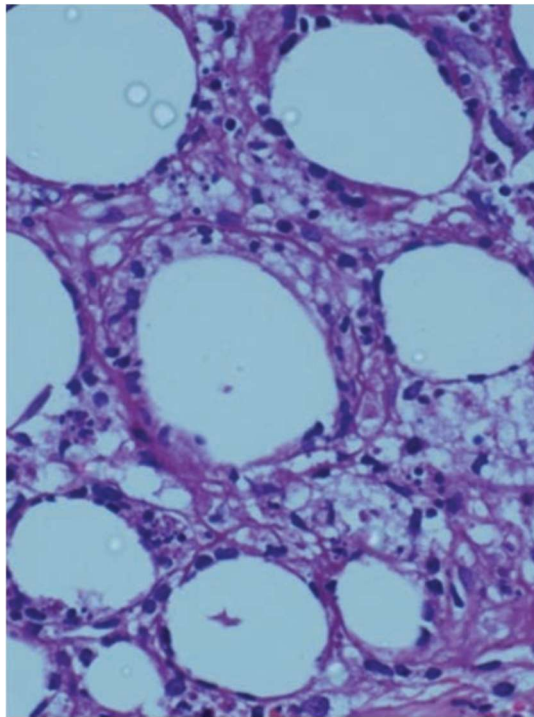


Figure 30: Lymphome T sous-cutané de type panniculite avec infiltration diffuse du tissu sous-cutané [52].

5.2. Etiologies :

Des études récentes ont identifié des mutations germinales dans *HAVCR2* (codant pour la mucine 3 de l'immunoglobuline des lymphocytes T) comme facteur génétique qui prédispose au lymphome T sous-cutané de type panniculite (SPTCL) [118].

6. LE LYMPHOME T/NK EXTRANODAL (LTNKEN) :

La destruction rapide du nez et du visage (ligne médiane) a été décrite pour la première fois par McBride en 1897[1].

Le lymphome T/NK est caractérisé par son polymorphisme clinique pouvant expliquer les problèmes diagnostiques et le retard de prise en charge thérapeutique souvent observé. Il en existe deux types : les formes nasales avec atteinte primitive de la sphère oropharyngée et les formes extra-nasales dites « de type nasal ».

Les premiers cas décrits initialement au niveau du nasopharynx en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud et Centrale, ont été rapportés dans d'autres localisations et en particulier au niveau cutané primitivement ou secondairement. Les deux présentations sont associées à un mauvais pronostic avec une survie médiane inférieure à 12 mois [1,55].

Le diagnostic de LTNKEN reste difficile et nécessite une confrontation anatomopathologique et clinique. Le pronostic est généralement sombre et le diagnostic doit être suspecté précocement [120].

6.1. Clinique :

Cliniquement, il se présente comme des nodules ou des plaques violacées, des tumeurs de (3–6 cm) prédominant sur le tronc ou la région médio-faciale et l'ulcération est fréquente. En ce qui concerne les signes généraux, un syndrome hémophagocytaire, ou une association à une leucémie NK sont possibles [3,120].

Plusieurs études ont montré que LTNK peut avoir une présentation initiale aigue sous forme d'une cellulite orbitaire compliquant une pansinusite. L'absence d'amélioration sous traitement d'une cellulite orbitaire avec pansinusite doit alerter et faire suspecter un LTNK [121].

Le lymphome T ou NK extraganglionnaire de type nasal peut aussi atteindre d'autres organes ou tissus (Glandes salivaires, des testicules, le tractus gastro-intestinal, reins, yeux, des extrémités et SNC) [5].



Figure 31: Lymphome T/NK extranodal : plaques érythémato-violacées infiltrées, confluentes [120].

6.2. Histologie :

Il existe des cellules lymphoïdes petites à moyennes mélangées avec de petits lymphocytes, des plasmocytes, des éosinophiles et des histiocytes. L'infiltrat atypique est souvent angiocentrique et angiodestructeur [5].

6.3. Immunohistochimie :

Les LTNKEN se caractérisent par des cellules tumorales exprimant habituellement les marqueurs phénotypiques des cellules NK, incluant le CD2+ et le CD56+ et montrent une expression de CD3+ intracytoplasmique. Il existe une expression des marqueurs de cytotoxicité tels que perforine, granzyme B et TIA-1 [120].

: **A)** HES (100x) montrant l'infiltration par une population dense de cellules lymphomateuses **B)** immunohistochimie montrant la positivité au CD3; **C)** immunohistochimie révélant la négativité des CD56 ; **D)** immunohistochimie démontrant la positivité du Granzyme B [121]

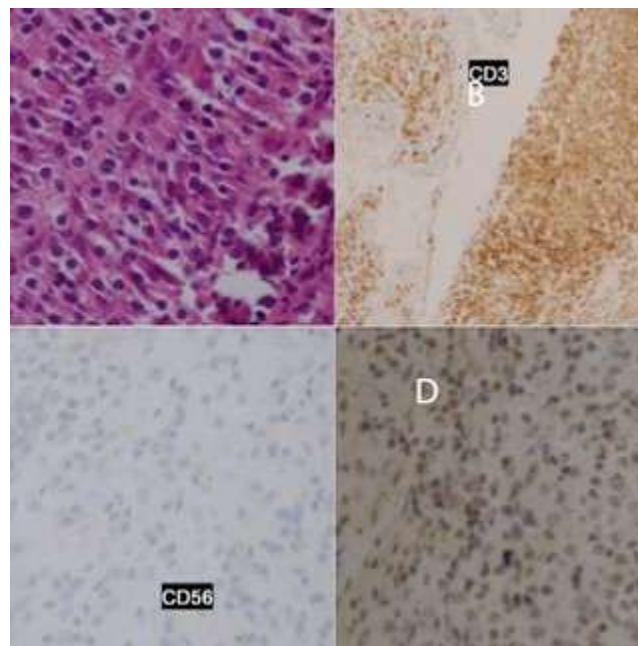


Figure 32: A) HES (100x) montrant l'infiltration par une population dense de cellules lymphomateuses B) immunohistochimie montrant la positivité au CD3; C) immunohistochimie révélant la négativité des CD56 ; D) immunohistochimie démontrant la positivité du Granzyme B[121]

6.4. Biologie moléculaire :

L'EBV est souvent détecté de manière caractéristique par l'hybridation in situ du petit ARN codé par l'EBV (EBER), indiquant un rôle pathogène pour cet agent infectieux [55].

L'obtention d'une biopsie plus tôt dans le stade de la maladie pourrait être utile pour un diagnostic précoce. Le P53 est un gène oncosuppresseur. Sa mutation est responsable de la progression du lymphome à cellules NK/T. Des études antérieures sur le lymphome à cellules NK/T dans les types à petites cellules n'ont pas rapporté de TP53 mutant.

L'expression de Ki67, un marqueur de la prolifération cellulaire, était inférieur à 20 %, ce qui est bien inférieur à l'expression de Ki67 rapportée dans les lymphomes à cellules NK/T de morphologie classique [56].

L'activation de la voie JAK/STAT joue un rôle principal dans la pathogenèse du NKTCL et la régulation à la hausse de l'IL2, de l'IL10 et de l'IFNGR1, qui sont des événements fréquents dans le NKTCL. Des mutations activant JAK3 favorisent l'activation de STAT indépendante des cytokines et améliorent la prolifération des cellules NKTCL ont également été décrites.

En plus des multiples modalités de dérégulation JAK/STAT dans le NKTCL, des mutations dans les gènes liés à la modification épigénétique sont également courantes dans le NKTCL, y compris les gènes associés à la méthylation des histones (KMT2D), à l'acétylation des histones (EP300), à la désubiquitination des histones (ASXL3) et le remodelage de la chromatine (ARID1A) [122].

Les taux sériques de lactate déshydrogénase sont élevés chez environ 45% des patients. Cette augmentation de l'enzyme sérique est un mauvais indicateur pronostique [123].

7. LEUCEMIE/LYMPHOME T DE L'ADULTE (ATLL) :

La leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL) est une tumeur à cellules T matures de lymphocytes post-thymiques étiologiquement liée au virus lymphotrope des cellules T humaines, HTLV-I.

La maladie est reconnue selon la classification de l'OMS comme une entité distincte. Elle se manifeste par une leucémie chez plus des deux tiers des patients, tandis que les autres patients

ont une forme lymphomateuse. Selon les manifestations de la maladie, diverses formes qui diffèrent dans l'évolution clinique et le pronostic ont été reconnues : aiguë, chronique, couvant et lymphome. Le diagnostic doit être basé sur une constellation de caractéristiques cliniques et d'examen de laboratoire. Ces derniers comprennent : la morphologie lymphocytaire, l'immunophénotype, histologie des tissus atteints dans les formes pures de lymphomes et la sérologie ou l'analyse ADN pour HTLV-I. L'évolution clinique est agressive avec une médiane de survie inférieure à 12 mois dans les formes aiguës et lymphomateuses [28,124].

L'ATLL et le HTLV-I sont répandus au Japon, dans le bassin des Caraïbes et dans certaines régions d'Amérique du Sud et d'Afrique, ainsi que chez les immigrants de ces pays vers d'autres régions. Il a également été reconnu chez des patients originaires d'Iran et d'Europe centrale. Au Royaume-Uni, l'ATLL est principalement observée chez les immigrants de première ou de deuxième génération d'origine afro-caribéenne. On ne sait pas si une prédisposition génétique joue un rôle dans le développement de la maladie dans de tels cas. De plus, l'ATLL peut coexister ou suivre d'autres maladies non néoplasiques induites par le HTLV-I telles que la paraparésie spastique tropicale [28,124]

7.1. Clinique :

La maladie est classée en sous-types en quatre catégories selon la classification de Shimoyama : La forme la plus courante de présentation est aiguë, qui est observée chez environ 65% des patients.

Un prurit ou un prurigo, associés ou non, peuvent être le prodrome d'une leucémie-lymphome T chez un patient séropositif pour le HTLV.

Les signes cutanés se présentent sous forme de lésions disséminées similaires à celle du MF en plaques. Cette forme clinique est caractérisée par un taux faible de cellules leucémiques circulantes (moins de 1 %), par un syndrome tumoral plus marqué, avec des polyadénopathies superficielles et profondes et une hépatosplénomégalie. On peut aussi observer une hypercalcémie [126].

En plus des symptômes liés à l'état néoplasique, les patients atteints d'ATLL sont immunodéprimés. Ils développent des infections opportunistes qui compliquent l'évolution de

la maladie et rendent sa prise en charge plus difficile. L'infestation par *Strongyloides stercoralis* est fréquente et peut être grave et mortelle. Cette association, en plus du fait qu'un tiers des patients atteints d'anguillulose et de sérologie positive pour HTLV-I aient une intégration clonale du provirus dans leurs lymphocytes, ont conduit à l'hypothèse que ce parasite joue un rôle dans le développement de l'ATLL chez les porteurs sains. [124-126-127].

7.2. Histologie :

Une biopsie cutanée est réalisée. L'examen histopathologique objective des infiltrats cellulaires très denses du derme superficiel et moyen, s'étendant sous la forme de manchons périvasculaires jusqu'au derme moyen. Un épidermotropisme est présent, formant des microabcès de Pautrier avec un aspect indiscernable de celui du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary (SS) [124, 127].

7.3. Immunophénotypage :

L'immunophénotype de la cellule ATLL est celui d'un lymphocyte T mature activé. Les cellules expriment CD2 et CD5 et sont souvent CD7 négatives ; Le CD3 et le récepteur des lymphocytes T (TCR)- β peuvent être régulés à la baisse (expression faible ou même négative dans la membrane cellulaire) ; cependant, les cellules expriment ces protéines dans leur cytoplasme. Le profil immunophénotypique le plus courant est CD4+CD8-. Mais, des cas dans lesquels les cellules co-expriment ces deux marqueurs ou n'expriment que CD8 ont été décrits. Il a été suggéré que les cas de CD4+CD8+ ont une évolution clinique pire.

La caractéristique immunophénotypique spécifique de la cellule néoplasique est la forte expression de la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2 (IL-2) reconnue par l'anticorps monoclonal CD25. Une telle expression est distinctive. Néanmoins, elle peut être observée dans d'autres tumeurs malignes à cellules T, telles que la leucémie prolymphocytaire T (T-PLL) et le SS, bien qu'il soit exprimé à une densité plus faible dans ces maladies. D'autres marqueurs d'activation des cellules T, tels que CD38 et HLA-DR, sont exprimés de manière variable. Les marqueurs de cellules tueuses naturelles (NK) sont généralement négatifs [124].

Biopsie ganglionnaire :

L'infiltration dans les ganglions lymphatiques est souvent diffuse. La zone paracorticale est élargie par un infiltrat de lymphocytes de différentes tailles avec différentes formes nucléaires ; le pléomorphisme est souvent caractéristique. Il peut y avoir des cellules de type immunoblaste et de type Reed-Sternberg [124].

Dans l'ensemble, l'histologie des ganglions lymphatiques de l'ATLL n'est pas distinctive et les caractéristiques histologiques peuvent être indiscernables de celles d'autres lymphomes T périphériques [124].

7.4. Biologie moléculaire :

L'analyse moléculaire a montré des mutations des gènes suppresseurs de tumeurs CDKN2A(p16), CDKN2B(p15) et TP53(p53). Les gènes de la chaîne *TCR* sont systématiquement réarrangés de manière clonale [124].

7.5. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel inclut les autres tumeurs malignes à cellules T matures, essentiellement la variante cérébriforme de la T-PLL, le mycosis fongoïde et le SS, les autres lymphomes à cellules T périphériques, non spécifiés rarement le lymphome de Hodgkin et le lymphome T angioimmunoblastique. Les patients atteints d'ATLL couvant doivent être distingués des porteurs sains du virus [127].

Tableau XV: Tableau comparatif entre les différentes formes de ATLL selon la classification de Shimoyama (232)

	Aiguë	Smoldering	Chronique	Lymphome
Résultats d'analyses médicales	<ul style="list-style-type: none"> • Taux de lymphocytes ($\times 10^9/l$) élevé • Pourcentage de cellules en fleurs élevé • Hypercalcémie $> 2,74 \text{ mmol/l}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphocytes $< 4 \times 10^9/l$ • Cellules en fleurs $< 5 \%$ • LDH jusqu'à 1,5 fois la normale 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphocytes $\geq 4 \times 10^9/l$ • Cellules en fleurs $\geq 5 \%$ • LDH jusqu'à 2 fois la normale 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphocytes $< 4 \times 10^9/l$ • Cellules en fleurs $\leq 1 \%$ • Hypercalcémie $> 2,74 \text{ mmol/l}$
Présentation clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphadénopathies • Atteinte hépatique • Atteinte de la rate • Atteinte du système nerveux central • Atteinte des os • Effusion pleurale • Ascite • Lésions pulmonaires • Lésions cutanée 	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions pulmonaires • Lésions cutanées 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphadénopathies • Atteinte hépatique • Atteinte de la rate • Lésions pulmonaires • Lésions cutanées 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphadénopathies • Atteinte hépatique • Atteinte de la rate • Atteinte du système nerveux central • Atteinte des os • Effusion pleurale • Ascite • Lésions pulmonaires • Lésions cutanées
Médiane de survie (mois)	6	Non atteint	24	10
Survie à 4 ans (%)	5	66	27	6

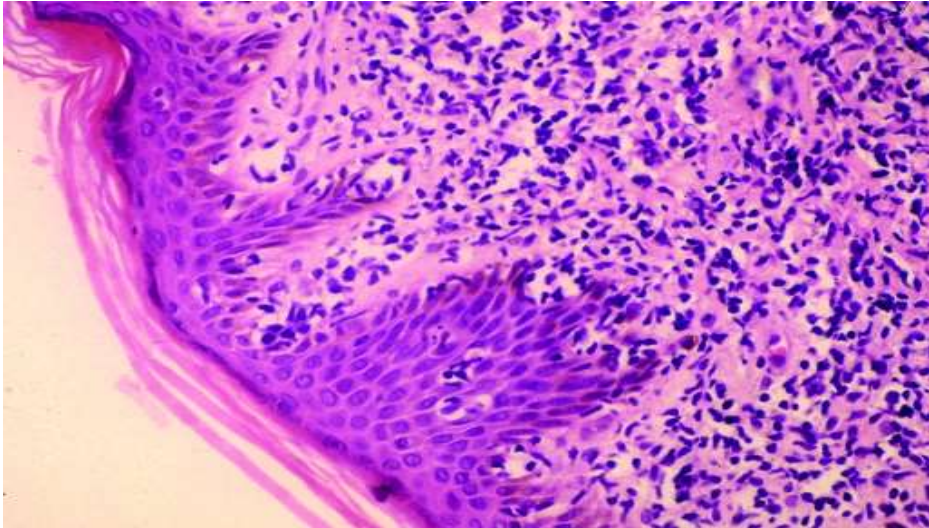


Figure 33: Biopsie cutanée d'un patient atteint de leucémie/lymphome T de l'adulte, montrant un infiltrat dermique avec épidermotropisme et microabcès de Pautrier. Tache H&E [124].

8. LYMPHOME T CUTANES PERIPHERIQUES :

8.1. Lymphome cutané agressif épidermotrope CD8+ :

Le lymphome T cutané épidermotrope CD8+ cytotoxique agressif (LTEA) a été décrit pour la première fois par Berti en 1999. Il est défini comme un lymphome cutané composé de lymphocytes cytotoxiques, d'évolution rapidement agressive. Cette affection est très rare et représente moins de 1% des lymphomes cutanés. Compte tenu de sa rareté et de sa particularité, le LTEA est classé comme une entité provisoire dans la classification WHO-EORTC (World Health Organization - European Organization for Research and Treatment of Cancer) mise à jour en 2018. Il survient chez l'adulte de tout âge, mais plutôt après 50 ans avec une nette prédominance masculine [128-129].

8.1.1. Clinique :

Ce lymphome se caractérise par des plaques hyperkératosiques et nodules éruptifs, localisés ou disséminés, montrant une ulcération centrale et une nécrose siégeant principalement sur le tronc et les extrémités. Une atteinte des muqueuses est parfois présente. Dans quelques cas, l'évolution est plus lente, avec une atteinte cutanée localisée précédant de

plusieurs mois voire années la dissémination. Les métastases (pulmonaires, testiculaires, ganglionnaire, neurologiques) sont inconstantes et peuvent être précoces [128-129].

8.1.2. Histologie :

Histologiquement, l'infiltrat est dermo-épidermique, composé de cellules tumorales de taille moyenne à grande. Les cellules présentent des noyaux très irréguliers et hyperchromatiques. L'épidermotropisme est constant, souvent associé à des kératinocytes nécrosés, témoignant le caractère cytotoxique des cellules tumorales. L'atteinte des follicules pileux est fréquente [128].

L'angiocentrisme avec angiodestruction peut être également observé, mais il est plus classique dans le lymphome T/NK cutané de type nasal et dans la granulomatose lymphomatoïde [128].

8.1.3. Immunohistochimie :

L'étude immunohistochimique montre des lymphocytes T CD3+ (80% des cellules), CD8+ (100% des cellules) exprimant les protéines cytotoxiques (TIA1, granzyme et perforine) avec un phénotype fréquent CD2-et CD7+. Le CD5 montrait un trou phénotypique ; le CD4 marquait quelques cellules d'allure réactionnelle. Une co-expression de CD56 est inconstante. Le TCR gamma/delta n'est pas exprimé, ce qui permet de distinguer le LTEA du lymphome T gamma/delta. Le Ki-67 montre un index prolifératif très élevé. L'association avec le virus EBV n'est pas retrouvée, ce qui différencie le LTEA du lymphome T/NK cutané de type nasal [128,130].

8.1.4. Diagnostic différentiel :

La principale difficulté diagnostique réside dans la distinction avec le mycosis fongoïde CD8+ ou le lymphome T pagétoïde, d'évolution plus chronique et se manifestant par des plaques ou des nodules généralement non ulcérés avec un marquage différent CD4+ ou de manière constante CD45RO-. Dans le mycosis fongoïde CD8+, le phénotype cellulaire associé est souvent CD2+, CD5+, CD7- et l'expression des protéines cytotoxiques par les cellules tumorales est inconstamment présente [128,130].

8.1.5. Pathogénie :

Les altérations génétiques récurrentes impliquent l'axe de signalisation JAK2-SH2B3 observées dans LTEA. L'analyse du transcriptome a révélé une régulation positive de la signalisation JAK2. SH2B1 et PTPN11, qui codent pour deux protéines capables d'améliorer la signalisation JAK2, ils se sont distingués parmi les gènes de la voie JAK-STAT régulés à la hausse. Il a été prouvé que la protéine adaptatrice SH2B1 se lie à JAK2 et stimule son activité kinase. De même, il a été démontré que la phosphatase PTPN11 (SHP-2) régule positivement la phosphorylation de STAT5 médiée par JAK2. En revanche, la phosphatase PTPRC (CD45), dont l'expression atténuée la signalisation JAK2 dans les cellules hématopoïétiques et de lymphome, a été régulé à la baisse dans LTEA. Pourtant, les interactions moléculaires exactes sous-jacentes à l'action de ces trois régulateurs de la signalisation JAK2 restent à élucider [131].

L'analyse du transcriptome a également révélé une régulation à la hausse du cycle cellulaire, de la voie TNF- α /NF- κ B et une réponse inflammatoire élevée dans pcAECyTCL. Notamment, la co-activation de la signalisation JAK-STAT (en particulier via STAT3) et de la signalisation NF- κ B est un phénomène bien documenté dans le cancer. Et il a été démontré que ce dernier favorise un microenvironnement inflammatoire pro-oncogène dans la tumeur. Par exemple, la signalisation aberrante JAK2 (via STAT3) dans le MPN favorise les modifications de la chromatine qui induisent la signalisation NF- κ B. Aussi, l'action combinée résultante de ces deux voies entraînent l'état inflammatoire chronique caractéristique observé dans ces néoplasmes. Nos données, en accord avec les précédentes, suggèrent que la co-activation de la signalisation JAK2 et NF- κ B fonctionne également dans LTEA et leur action conjointe pourrait être responsable de l'état inflammatoire détecté dans les tumeurs LTEA [131].



Figure 34: Éruption généralisée de plaques érythémateuses et lésions papulo-nodulaires impliquant des ulcères centraux sur le haut du corps et le visage [129].

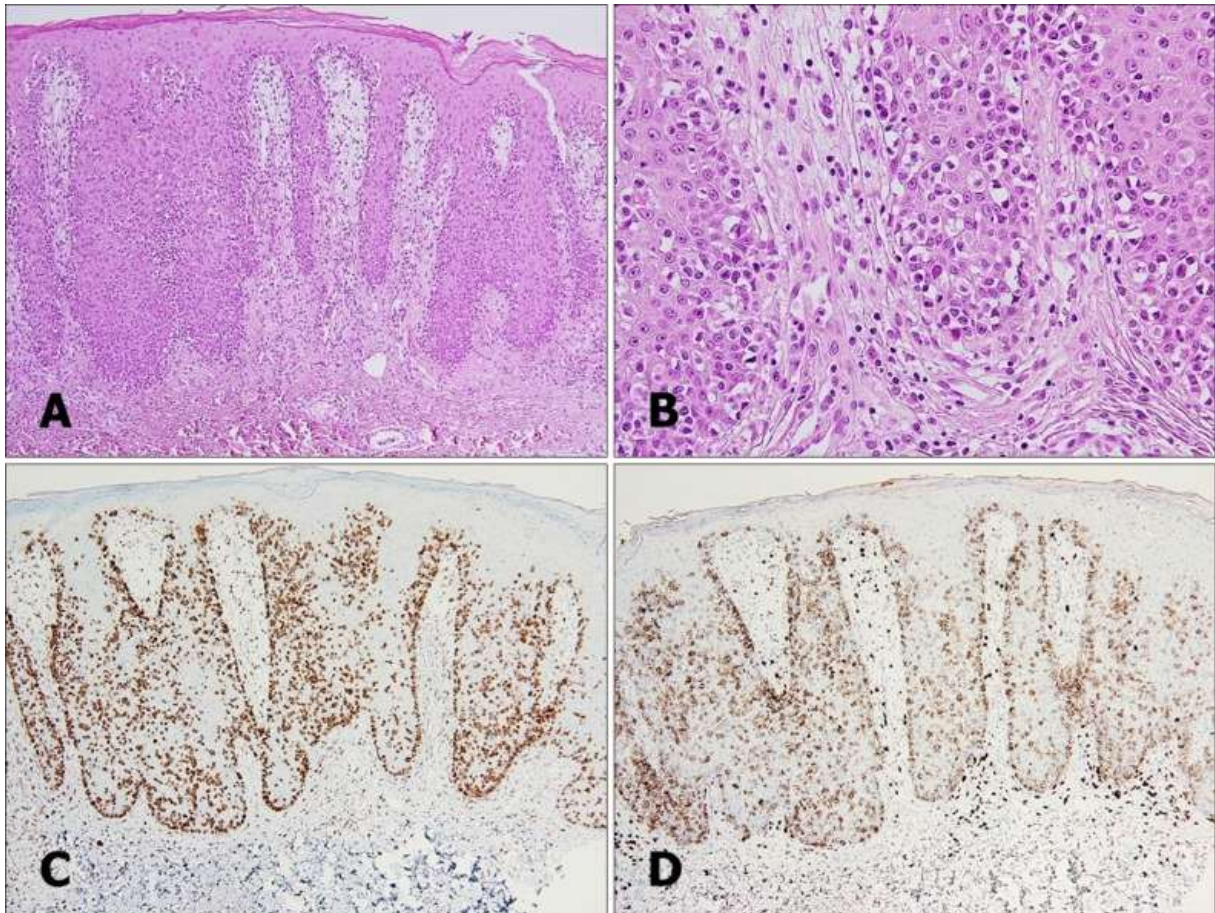


Figure 35: (A) Infiltration lichénoïde et fortement épidermotrope de cellules lymphoïdes atypiques dans l'épiderme et le derme supérieur (H&E, $\times 100$). (B) Spongiose épidermique et nécrose avec des lymphocytes dispersés accompagnant une distribution périvasculaire dans le derme (H&E, $\times 400$). (C) Immunohistochimie indiquant que les cellules tumorales étaient positives pour CD3 ($\times 100$) et (D) CD8 ($\times 100$) [129]

8.2. Lymphome cutané T cellules γ/δ :

Le lymphome T cutané primitif γ/δ (PCGD-TCL) est une tumeur à cellules T extrêmement rare et agressive avec une hétérogénéité clinique, pathologique et une complexité diagnostique. Il était auparavant considéré comme une variante du lymphome T sous-cutané de type panniculite (SPTCL). Cependant, il a été séparé de ce groupe en raison de différences cliniques et phénotypiques significatives. Le lymphome T cutané primitif γ/δ représente moins de 1 % de tous les lymphomes.

8.2.1. Clinique :

C'est une entité de la classification EORTC-OMS de 2018 dont les présentations cliniques de PCGD-TCL peuvent être très variables, des présentations courantes comprenant des plaques ulcérées et des nodules sous-cutanés touchant souvent les extrémités. Il peut y avoir une atteinte concomitante des muqueuses et d'autres sites extra-cutanés. Semblable au SPTCL, le PCGD-TCL pourrait être accompagné d'un syndrome hémophagocytaire mais avec une évolution clinique comparativement plus agressive. Par contre, une forme plus lente de la maladie a également été décrite. Cependant, les ganglions lymphatiques, la rate et la moelle osseuse sont généralement épargnés [55,132].

Les lymphomes réarrangés TCR γ/δ sont plus fréquemment associés au syndrome hémophagocytaire, cette association a été décrite pour la première fois par Avionach et al en 1994. Le syndrome hémophagocytaire (lymphohistiocytose hémophagocytaire, LHH) représente une maladie hyperinflammatoire sévère avec fièvre prolongée, cytopénies, hépatosplénomégalie et hémophagocytose par macrophages non néoplasiques activés. Le diagnostic de LHH est basé sur la présence d'au moins cinq de ces huit signes : fièvre, splénomégalie, bicytopénie, hypertriglycémie et/ou hypofibrinogénémie, hémophagocytose, activité des cellules tueuses naturelles faible/absente, hyperferritinémie et interleukine hautement soluble [116].

8.2.2. Histologie

Histologiquement, le PCGD-TCL se caractérise par un infiltrat cutané à plusieurs niveaux composés de lymphocytes T γ/δ activés de taille moyenne à grande avec un phénotype cytotoxique. L'atteinte de l'épiderme est fréquente ainsi que l'infiltration du derme et de l'hypoderme. Ces cellules de lymphome sont de nature clonale et expriment le plus souvent la granzyme B, le TIA-1 et la perforine. Ceci explique le caractère cytotoxique de l'infiltrat. Un angiotropisme et une nécrose peuvent également être présents [5, 132-133].

8.2.3. Immunohistochimie :

Dans la plupart des cas, les études immunohistochimiques montrent que les cellules malignes ont typiquement le phénotype suivant : CD3+, CD2+, CD4-, CD56+, EBV et de

manière variable, CD8+. Ces cellules sont négatives pour β -F1, un marqueur du phénotype $\alpha\beta$ et peuvent être distinguées par une coloration positive pour TCR- γ ou TCR- δ . La coloration du TCR- δ et du TCR- γ à l'aide des techniques d'immunoperoxydase peut être effectuée de manière pratique dans des coupes de tissu fixées au formol et incluses en paraffine. La coloration pour TCR- δ donne des résultats plus fiables que celle pour TCR- γ [132,134].

L'expression de l'EBV peut être observée dans 25 % des cas et peut conduire à un diagnostic erroné de lymphome extranodal à cellules NK/T [55].

8.2.4. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel inclut les maladies auto-immunes et la dermatite psoriasiforme. Cependant, les cellules atypiques sont positives pour les récepteurs de surface gamma/delta et montrent un réarrangement clonal du gène de la chaîne gamma du récepteur des lymphocytes T (TCR). Les présentations riches en histiocytes de PCGD-TCL sont extrêmement rares et peuvent représenter un piège diagnostique. Cela pose un diagnostic différentiel avec un MF granulomateux et chalazodermie granulomateuse [55].

8.2.5. Pathogénie :

La rareté du PCGD-TCL peut être corrélée aux cellules d'origine, qui représentent entre 0,5 % et 16 % des lymphocytes T de l'organisme. Il existe trois segments V δ , mais la grande majorité des cellules T γ/δ expriment les récepteurs des cellules T V δ 1 ou V δ 2, créant deux sous-types distincts : V δ 1 et V δ 2. En ce qui concerne les types de lymphocytes T γ/δ trouvés dans la peau, les découvertes récentes de Jay Daniels et al. ont signalé que le PCGD-TCL était dérivé à la fois des cellules V δ 1 et V δ 2. Ils ont proposé que les lymphocytes T γ/δ 1 prédominaient dans l'épiderme et le derme et donnaient naissance à des lymphomes originaires de l'épiderme et du derme, tandis que les lymphomes à base de panniculite provenaient des cellules V δ 2 [132].

Il est important d'ajouter que comme les lymphocytes T $\alpha\beta$ CD4+, les lymphocytes T γ/δ peuvent exprimer de nombreuses cytokines effectrices. Semblable aux cellules T $\alpha\beta$ CD8 +, une cellule T γ/δ peut également exprimer des enzymes cytotoxiques telles que les granzymes et la perforine, qui provoquent des réactions inflammatoires locales et systémiques. Ces cellules

sont capables de reconnaître une large gamme d'antigènes sans la présence de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Ainsi, elles peuvent attaquer les cellules cibles directement par leur activité cytotoxique ou indirectement par l'activation d'autres cellules immunitaires. Les lymphocytes T γ/δ sont une importante source précoce des cytokines inflammatoires interféron- γ (IFN- γ) et facteur de nécrose tumorale (TNF)- α dans de nombreuses infections et autres modèles de maladies. De plus, ces cellules peuvent jouer le rôle des cellules présentatrices d'antigènes en traitant une large gamme d'antigènes pour la présentation et en stimulant d'autres cellules immunitaires. Les lymphocytes T γ/δ induisent la maturation des cellules dendritiques (DC) par l'intermédiaire du TNF-alpha. Ils induisent la production d'IL-12 par les DC, un effet qui implique la production d'IFN- γ [132].

Petrasca et al ont rapporté que les cellules $\delta 2$ -T induisaient l'expression de CD86 et HLA-DR et la libération d'IFN- γ , IL-6 et TNF- α par les DC. Celles-ci stimulaient la prolifération des DC et la production d'IFN- γ par les cellules T conventionnelles [132].



Figure 36: CGDTCL se présentant comme une masse ulcérée. Le lymphome cutané à cellules T $\gamma\delta$ (CGDTCL) montre une grande lésion surélevée avec des lésions ulcéreuses et satellites. (<https://basicmedicalkey.com/cutaneous-gamma-delta-t-cell-lymphoma-2/>)

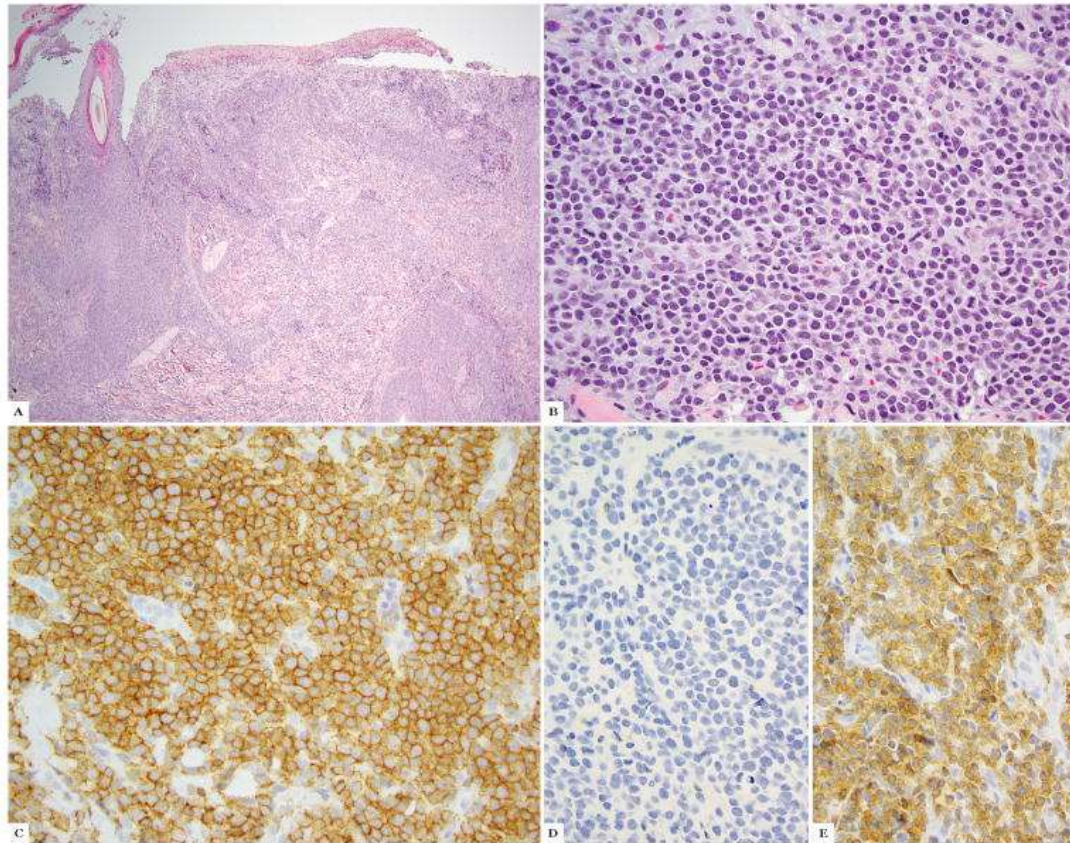


Figure 37: Lymphome T gamma-delta cutané primitif ; coloration A,B à l'hématoxyline et à l'éosine. C montre l'immunohistochimie TCR-δ, D montre l'immunohistochimie TCR β et TCRγ [133]

8.3. Lymphome pléiomorphe à cellules T CD4+ petites et moyennes :

Depuis la dernière mise à jour de la classification OMS en 2016, ces troubles sont reconnus comme des lymphoproliférations, et non pas comme des lymphomes, en raison de leur caractère indolent et de leur très bon pronostic. Il est maintenant clair que, invariablement, tous les cas ont un comportement indolent, ne montrent pas d'extension au-delà de la peau et peuvent être facilement pris en charge avec des thérapies locales (chirurgie, corticoïdes, radiothérapie locale), sans la nécessité d'une thérapie systémique et agressive [131,135].

L'âge médian au moment du diagnostic est de 51 à 53 ans, avec une légère prédominance masculine [136].

8.3.1. Manifestations cliniques

Il se présente généralement comme une lésion cutanée solitaire érythémateuse ou violacée à croissance lente sous la forme d'une papule, d'une plaque, d'un nodule ou d'une tumeur le plus souvent sur la région de la tête ou du cou, bien que des cas impliquant d'autres parties du corps et une maladie multifocale [131,136].

Les lésions sont généralement asymptomatiques. Cependant, des douleurs et du prurit ont été rapportés [131].

8.3.2. Histologie :

Elle montre un infiltrat dense composé de lymphocytes de taille petite à moyenne qui sont disposés en un motif diffus ou nodulaire. Elle touche majoritairement le derme, avec une tendance à infiltrer le tissu sous-cutané. L'effacement et la destruction des structures, y compris les annexes et le système vasculaire, peuvent être observés en raison de la densité de l'infiltrat. L'épidermotropisme ne doit pas être prédominant. Par ailleurs ; un diagnostic de MF doit être envisagé. Environ 20% des cas peuvent montrer un épidermotropisme et aussi un pilotropisme. Une ulcération de surface peut être présente si la lésion est volumineuse, mais cela se produit généralement dans moins de 10% des cas. En plus des lymphocytes T CD4 positifs pléomorphes de petite à moyenne taille, l'étude notée dans tous les cas un infiltrat réactif mélangé proéminent composé de lymphocytes B, de plasmocytes et d'histiocytes. [131,136].

8.3.3. Immunohistochimie :

Sur les études immunohistochimiques, la plupart des cellules infiltrantes sont positives pour CD3 et CD4, CD5 et CD7, et négatives pour CD30, CD23, CD56 et CD10. Il y avait un sous-ensemble de ces cellules positives pour PD1. Peu de lymphocytes T CD8⁺ étaient présents dans l'infiltrat mixte et CD10 était positif dans les cellules stromales. De plus, il y avait une quantité modérée de lymphocytes B qui étaient positifs pour CD20 et Bcl-2. Un faible indice de prolifération du Ki-67 a été trouvé [136].

Ces lésions ont été progressivement distinguées des simples infiltrats réactionnels ou lymphocytomes par leurs caractéristiques histopathologiques et immunophénotypiques, dont l'expression de marqueurs de différenciation de lignée T auxiliaire folliculaire (*T follicular*

helper [TFH]). Le phénotype folliculaire T-helper implique que les cellules T montrent l'expression de nombreux antigènes communs des cellules B du centre germinatif (lymphome à cellules B 6 (BCL-6), protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1), motif CXC chimiokine ligand 13 (CXCL-13), co-stimulateur inductible des lymphocytes T (ICOS) [131].

L'analyse TCR des réarrangements monoclonaux dans les chaînes β et γ peut être utile pour étayer un diagnostic. Cependant, des patrons polyclonaux sont rarement observés [135].

8.3.4. Biologie moléculaire :

Des anomalies cytogénétiques spécifiques ou des altérations moléculaires n'ont pas encore été déterminées. Mais sur les cas testés, aucune altération numérique n'a été observée par hybridation génomique comparative sur puce [131].

8.3.5. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel comprend d'autres sous-types de lymphomes qui peuvent exprimer PD-1 et d'autres marqueurs de lymphocytes T folliculaires, y compris le lymphome cutané primaire à cellules T auxiliaires folliculaires (PCFHTL), le mycosis fongoïde (MF), le lymphome à cellules T angioimmunoblastique (AITL), la papulose lymphomatoïde et le lymphome T périphérique -lymphomes cellulaires non spécifiés).

L'expression de PD1 et de CXCL13 peut également être trouvée dans le lymphome cutané primaire de la zone marginale (PCMZL) et le lymphome cutané primaire du centre du follicule (PCFCL). Ces diagnostics doivent donc prendre en compte sur le aussi le diagnostic différentiel. Notamment, parce que le PCS-TCLPD peut avoir des grappes abondantes de cellules B, un PCMZL est souvent présent dans le diagnostic différentiel de cette condition [131].



Figure 38: Spectre clinique du trouble lymphoprolifératif cutané primaire CD4+ à petites/moyennes cellules T.

(a) Plaque érythémateuse indurée sur l'extenseur du coude. (b) Tumeur violacée avec une plaque érythémateuse périphérique et une papule érythémateuse adjacente répartie sur l'extenseur du coude. Proéminence folliculaire appréciable. (c) Plaque de desquamation érythémateuse sur la glabelle droite. (d) Plaque érythémateuse indurée avec encroûtement de la région sous-nasale. (e) Tache brun-rose mal délimitée avec des bords périphériques surélevés légèrement érythémateux. (f) Pinnodule léger induré sur l'avant-bras postérieur [135].

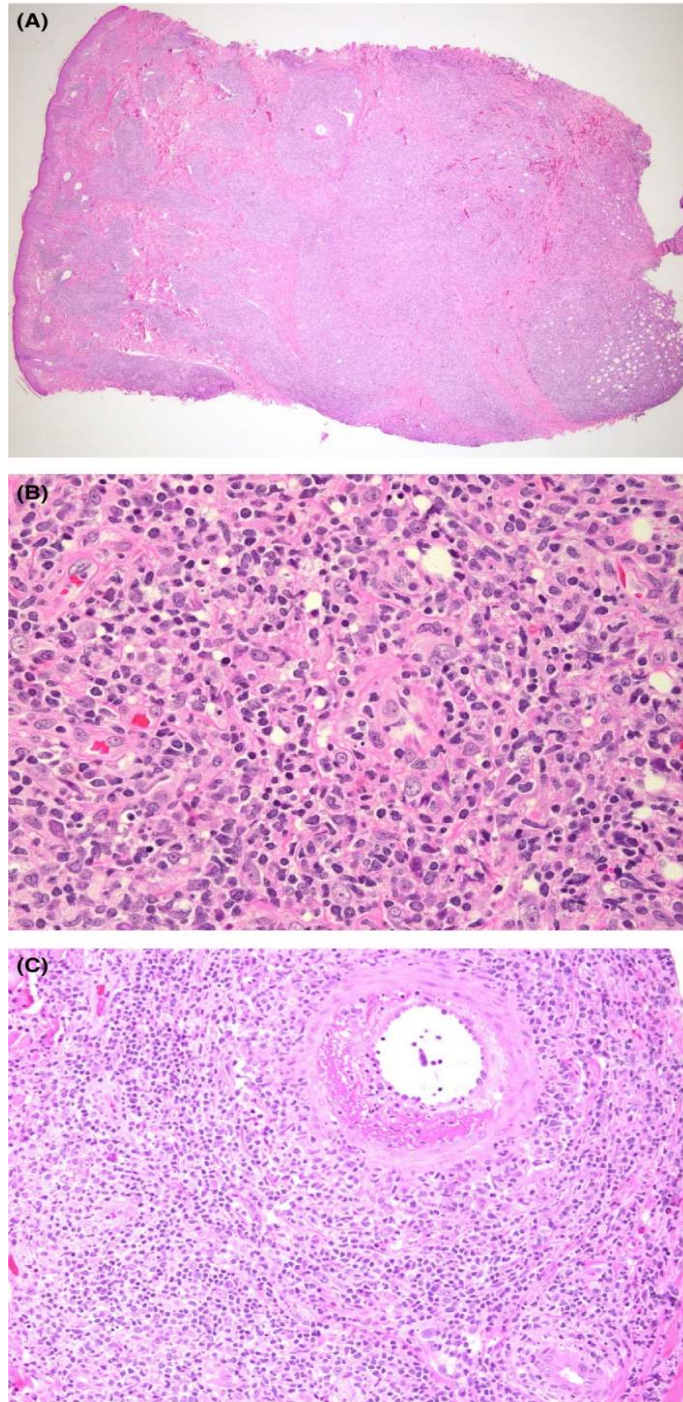


Figure 39: A, la vue de grossissement par balayage montre un infiltrat nodulaire dense impliquant l'ensemble du derme et de la sous-cutanée (B) composé de cellules lymphoïdes de taille petite à moyenne mélangées à des plasmocytes dispersés dans un fond sclérotique. C, La prolifération lymphoïde montre un schéma vasculocentrique, avec des zones de nécrose fibrinoïde (hématoxyline et éosine, × 2, 10 et 4, respectivement) [136]



STADIFICATION DU CTCL
(STAGING)

La stadification des patients atteints de CTCL (MF/SS) nécessite une approche multidisciplinaire, avec participation des dermatologues, des oncologues, des anatomopathologistes et des radiologues. Elle implique une évaluation rigoureuse de l'atteinte cutanée, des ganglions lymphatiques, des viscères et de l'envahissement sanguin. Un examen clinique minutieux, ainsi qu'un bilan paraclinique complet, qui doivent être réalisés le plus tôt possible afin de déterminer l'extension précise de la maladie [137,138].

À l'issue du bilan d'extension, les patients atteints de MF/SS sont classés en stades cliniques, selon une classification TNMB. L'objectif principal est de définir le pronostic individuel de la maladie, afin de déterminer la stratégie thérapeutique de chaque patient [137,138].

1. BILAN D'EXTENSION

1.1. Clinique :

1.1.1. Histologie :

L'examen clinique cutané détermine le type des lésions, la surface corporelle atteinte totale (cela définissant le « T » de la classification TNMB), le nombre de tumeurs s'il en existe, et la présence d'adénopathies périphériques [137].

L'évaluation cutanée T₁ est définie comme des papules, des patchs et/ou des plaques couvrant moins de 10 % de la surface corporelle (BSA). Tandis que, l'évaluation cutanée T₂ est définie comme des patchs et/ou des plaques couvrant 10 % ou plus de BSA. Dans la classification publiée par le MFCG en 1979, 1 % de surface corporelle était défini comme égal à la « surface palmaire de la main ». Cependant, la surface de la paume et des doigts ensemble est en fait légèrement inférieure à 1 % BSA (~ 0,8 %). Mathématiquement et de manière fiable, la paume à 0,5 % BSA peut être la mesure la plus simple et fiable à utiliser pour attribuer la BSA des lésions de MF ou de SS. Une autre méthode pour déterminer la BSA consiste à estimer le pourcentage d'atteinte cutanée dans chacune des 12 régions du corps (chacune avec un pourcentage relatif attribué de BSA, en multipliant ce nombre par le pourcentage de la BSA pour cette région particulière et en additionnant les pourcentages régionaux pour obtenir la BSA totale impliquée avec MF/SS [138].

Pour les ganglions, ils désignent tout ganglion périphérique palpable qui, à l'examen physique, est ferme, irrégulier, groupé, de 1,5 cm ou plus de diamètre. Les groupes de nœuds examinés à l'examen physique comprennent les ganglions cervicaux, supraclaviculaires, épitrochléaires, axillaires et inguinaux [138].

Dans le système néerlandais, les ganglions lymphatiques sont classés pathologiquement en fonction de la présence de gros noyaux cérébriformes ($> 7,5 \mu\text{m}$) et du degré d'effacement architectural [139].

La biopsie ostéo-médullaire n'a pas d'intérêt car elle est négative majorité des cas. Même s'il existe un infiltrat lymphocytaire, sa présence ne modifie pas la prise en charge. Elle ne sera discutée que dans les stades B2 (plus de 1000 cellules de Sézary circulantes /mm³) ou surtout en cas d'anomalies hématologiques inexplicables [138,139].

1.1.2. Biologie :

Les examens biologiques à prélever systématiquement sont NFS, plaquettes, biochimie sanguine de base, fonctions rénale et hépatique et LDH [137].

Pour les érythrodermies (T4), ou en cas de T2 étendu (50% de la surface corporelle), il faut ajouter une recherche de cellules de Sézary et un immunophénotypage des lymphocytes CD4⁺ circulants (rapport CD4/CD8, rapports CD4⁺CD7⁻/CD4⁺, CD4⁺CD26⁻/CD4⁺ et si possible phénotype KIR3DL2) [137].

On recherche un clone dominant T par PCR sur les lymphocytes sanguins pour le comparer avec un éventuel clone cutané, un clone sanguin isolé ou différent du clone cutané de référence n'ayant pas de valeur. L'étude parallèle de la peau et du sang est particulièrement utile dans les formes érythrodermiques. En effet, il a été démontré que l'existence d'un clone T identique dans la peau et le sang dans cette situation confirme le diagnostic de lymphome cutané de type MF ou SS [137].

1.1.3. Imagerie :

Les examens d'imagerie nécessaires varient selon le stade. Pour T1 et T2, N0, il n'y a pas d'imagerie obligatoire, même si on peut proposer de réaliser une radiographie pulmonaire de référence. Pour les autres stades, on peut réaliser une TDM thoraco-abdominopelvienne et éventuellement TEP-scan ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) (dans les cas où les patients peuvent être allergiques aux produits de contraste colorant) [137-138].

Les biopsies ganglionnaires sont nécessaires en cas d'adénopathies de plus 1,5cm. Le choix du site de la biopsie peut être guidé par l'échographie ou par l'intensité de fixation du traceur (SUV) au TEP-scan. Le prélèvement sera fixé en formol et adressé à l'état frais pour congélation, afin de d'avoir une étude de clonalité T par PCR et de comparer un éventuel clone avec le clone cutané de référence [137].

En cas de suspicion d'atteinte viscérale au scanner ou au TEP-scan, une confirmation histologique est très fortement recommandée [137].

TEP/TDM est un outil utile :

- 1- FDG PET/CT peut montrer clairement l'étendue et le degré des lésions, ce qui fournit des informations précieuses pour détecter les lésions occultes.
- 2- La TEP/TDM au FDG peut guider la sélection des sites de biopsie clinique et améliorer la précision de la ponction.
- 3- La TEP/TDM au FDG peut jouer un rôle très important dans la stadification de la maladie et le suivi de la réponse au traitement, ce qui aide à choisir le traitement de première intention.
- 4- La TEP/TDM peut être utilisée pour le suivi et le pronostic [140].

Tableau XVI: Bilan d'extension : résumé des recommandations de l'ISCL/EORTC (138)

Examen physique complet comprenant	
Détermination du type des lésions cutanées	S'il s'agit uniquement de patch / plaques ou d'érythrodermie, estimez le pourcentage de la surface corporelle atteinte et notez toute ulcération des lésions
	Si des tumeurs sont présentes, déterminez le nombre total des lésions, le volume global, la plus grande lésion et les régions du corps affectées.
Identification de tout ganglion lymphatique palpable, en particulier ceux \geq de 1,5 cm au plus grand diamètre ou ferme, irrégulier, groupé ou fixe	
Identification de toute organomégalie	
Examens biologiques	
NFS avec frottis et compte absolu des cellules de Sézary, tests de la fonction hépatique, LDH, biochimie complète	
test de Réarrangement des gènes TCR et corrélation avec tout clone cutané retrouvé	
Analyse des lymphocytes anormaux par numération des cellules de Sézary avec détermination du nombre absolu de cellules de Sézary et/ou cytométrie de flux (y compris CD4+/CD7- ou CD4+/CD26-)	
Examens radiologiques	
Chez les patients atteints d'une maladie au stade T1N0B0 qui sont par ailleurs en bonne santé et qui ne se plaignent pas de symptômes spécifiques et chez certains patients atteints d'une maladie au stade T2N0B0 avec une atteinte cutanée limitée, les études radiologiques peuvent se limiter à radiographie thoracique ou à une échographie des aires ganglionnaires périphériques pour corroborer l'absence d'adénopathies	
Chez tous les patients atteints d'une maladie autre que le stade IA présumé, ou chez certains patients atteints d'une maladie T2 limitée et en l'absence d'adénopathie ou	

d'atteinte sanguine, il est recommandé de procéder à une TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TDM tap) uniquement ± FDG-PET scan pour évaluer plus en détail toute adénopathie potentielle, ou atteinte viscérale. Chez les patients qui ne peuvent pas subir une TDM en toute sécurité, l'IRM est une alternative possible.

Histologie

Biopsie cutanée	La zone la plus indurée si une seule biopsie est prévue	
	L'immunophénotypage doit inclure au moins les marqueurs suivants : CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, et un marqueur des cellules B tel que le CD20. Le CD30 peut également être indiqué dans les cas où l'on soupçonne une papulose lymphomatoïde, un lymphome anaplasique ou une transformation à grandes cellules.	
	Évaluation d'un réarrangement clonal des gènes TCR	
Biopsie des ganglions	La biopsie par excision est indiquée chez les patients dont le ganglion est soit \geq de 1,5 cm de diamètre et/ou est ferme, irrégulier, groupé ou fixe	
	Site de biopsie	La préférence est donnée au plus gros ganglion lymphatique drainant une zone de la peau concernée ou, si les données du FDG-PET scan sont disponibles, au ganglion ayant la valeur d'absorption standardisée (SUV) la plus élevée.
		S'il n'y a pas d'informations d'imagerie supplémentaires et que plusieurs nœuds sont agrandis et qu'ils sont par ailleurs égaux en taille ou en consistance, l'ordre de préférence est le suivant : zones cervicales, axillaires et inguinales.
Analyse anatomopathologique par microscopie optique, cytométrie en flux et test de Réarrangement des gènes TCR.		

2. CLASSIFICATION TNMB :

Le pronostic de la maladie dépend du type et de l'étendue des lésions cutanées et de l'atteinte extracutanée. Il est basé sur les recommandations de l'EORTC-International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL) (Lamberg & Bunn, **1979** ; Olsen *et al*, **2007a**). Les stratégies de traitement du MF/SS sont déterminées par l'étendue de la maladie cutanée/de la charge tumorale, la présence de facteurs pronostiques défavorables (type folliculotrope, transformation à grandes cellules et taux élevés de lactate déshydrogénase et/ou de $\beta 2$ microglobuline), l'âge et d'autres comorbidités qui ont un impact sur la qualité de vie [55].

La stadification du MF et du SS est basée sur la classification TNM révisée et internationalement établie publiée par la Société internationale des lymphomes cutanés (ISCL) et l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC). Outre les signes cutanés - tumeur primaire (T), atteinte des ganglions lymphatiques (N) et métastases à distance (M) - cette classification comprend également la détection des cellules de Sézary dans le sang périphérique (B). On parle alors de classification TNMB [39] :

2.1. La tumeur ou T :

Elle est, en outre, classée en quatre types et classée en fonction de l'apparence des lésions cutanées. T1 signifie des plaques/papules/plaques limitées impliquant moins de 10 % de la surface de la peau, T2 décrit des plaques/papules/plaques généralisées impliquant plus de 10 % de la surface de la peau, T3 est toute tumeur dont la taille est supérieure ou égale à 1 cm et T4 est érythrodermie généralisée sur au moins 80 % de la surface.

2.2. Les ganglions N :

Ils sont classés en fonction de l'examen clinique et du grade histopathologique des ganglions lymphatiques (LN). N0 signifie qu'aucun LN apparait cliniquement anormal. N1 est un ganglion lymphatique apparaissant anormal en plus du grade hollandais histopathologique 1 ou du grade 0 à 2 du NCI, N2 est un LN anormal en plus du grade hollandais 2/NCI de grade 3 et N3 est un LN anormal en plus du grade hollandais 3 à 4/NCI grade 4.

2.3. Les métastases ou M :

Elles sont classées en fonction de l'atteinte viscérale, avec M0. Cela signifie qu'il n'y a aucune atteinte viscérale et M1. Par conséquent, une atteinte des organes viscéraux est impliquée.

La splénomégalie chez les patients atteints de MF s'avère généralement être une atteinte diffuse ou nodulaire avec MF. Elle est rare chez les personnes en bonne santé ou chez celles atteintes d'une maladie cutanée bénigne. L'ISCL/EORTC considère la splénomégalie comme une maladie viscérale, même sans confirmation par biopsie.

Une maladie hépatique peut être suspectée par un examen physique, des tests anormaux de la fonction hépatique ou des tests radiologiques (CT, FDG-PET, scintigraphie du foie/de la rate). Cependant, elle doit être confirmée par une biopsie hépatique [138].

2.4. Le sang ou "B"

Il est subdivisé en B0, B1 et B2. B0 est défini comme des cellules atypiques circulantes (cellules de Sézary) inférieures à 5 %. B1 est pour des cellules de Sézary supérieures à 5 %. B2 est défini comme des cellules de Sézary supérieures à 1000 cellules/mm³. Un rapport CD4/CD8 est supérieur à 10 et la preuve d'un clone de cellule T. Alors que les patients avec une atteinte sanguine B0 ou B1 sont classés comme E-MF, une atteinte sanguine B2, plus un réarrangement clonal du TCR dans le sang qui est pertinent pour le clone dans la peau, est nécessaire pour le diagnostic de SS. L'ISCL-EORTC a encore élargi les critères de classification B2 pour inclure un rapport CD4 : CD8 ≥ 10 , ou des lymphocytes T CD4 + élargis avec un immunophénotype anormal, en particulier une perte $\geq 40\%$ de CD7⁻ ou une perte $\geq 30\%$ de CD26 [35].

Le stade I est déterminé principalement par l'atteinte cutanée (T) et se divise en IA (T1 N0 M0 B0/1) et IB (T2 N0 M0 B0/1). Le stade II est déterminé principalement par l'atteinte cutanée (T) et l'atteinte ganglionnaire ; il est subdivisé en IIA (T1/2 N1/2 M0 B0/1) et IIB (T3 N1/2 M0 B0/1). Le stade III est caractérisé par une érythrodermie (T4) et se subdivise en IIIA (T4 N0-2 M0 B0) et IIIB (T4 N0-2 M0 B1). Le stade IV est déterminé par l'atteinte sanguine et les métastases ; il est subdivisé en IVA1 (T1-4 N0-2 M0 B2), IVA2 (T1-4 N3 M0 B0-2) et IVB (T1-4 N0-3 M1 B0-2) [141].

Tableau XVII: Classification TNMB originale des CTCL d'après MFCG (86)

Classification	Description
<u>T = atteinte cutanée</u>	
T0	<i>Lésions suspectes cliniquement et/ou histologiquement</i>
T1	<i>Plaques limitées, papules ou taches érythémateuses, < 10% de la surface corporelle</i>
T2	<i>Plaques généralisées, papules, taches érythémateuses, ≥ 10% de la surface corporelle</i>
T3	<i>Présence d'une ou plusieurs tumeurs</i>
T4	<i>Erythrodermie généralisée (≥ 80% de la surface corporelle)</i>
<u>N = statut ganglionnaire</u>	
N0	<i>Absence d'adénopathie périphérique</i>
N1	<i>Adénopathie périphérique palpable ; histologie négative pour un CTCL</i>
N2	<i>Absence d'adénopathie périphérique palpable ; histologie positive en faveur d'un CTCL</i>
N3	<i>Adénopathie périphérique palpable ; Histologie positive en faveur d'un CTCL</i>

<u>M = statut viscéral</u>	
M0	<i>Absence d'atteinte viscérale</i>
M1	<i>Atteinte viscérale à confirmer histologiquement</i>
<u>B = envahissement sanguin</u>	
B0	<i>Cellules circulantes atypiques non présentes (<5%)</i>
B1	<i>Présence de cellules circulantes atypiques (> 5 % parmi les lymphocytes circulants)</i>

Tableau XVIII: Système original de stadification des CTCL d'après MFCG (138)

Stage clinique	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1,2	1	0
IIB	3	0,1	0
III	4	0,1	0
IVA	1-4	2,3	0
IVB	1-4	0-3	

3. PRONOSTIC :

3.1. Mycosis fongoïde classique :

En général, La nature de l'histoire de la MF suit un cours indolent, avec un taux de survie global à 5 ans de 88% [1 ;40-41].

Le pronostic dépend principalement du stade tumoral :

Les facteurs pronostiques identifiés sont avant tout le stade EORTC/ISCL (en particulier le stade cutané T) et la présence d'une transformation cytologique, aussi l'âge supérieur 60 ans, l'élévation du taux des LDH et l'existence d'un pilotropisme [77].

Il faut souligner que les patients au stade T1 ont une survie identique à la population générale. Leur risque de progression vers un stade plus avancé est estimé à 4-10% à 5 ans, 16% à 20 ans.

Le stade T2 a un risque de progression vers un stade plus avancé de 22% à 5 ans, 40% à 20 ans. Ce stade est très hétérogène et comprend des présentations cliniques très variables qui ne modifient pas le pronostic de la même façon. Ainsi une atteinte indolente très chronique à type de plaques non infiltrées touchant 15% de la surface corporelle n'a pas le même pronostic qu'une atteinte rapidement évolutive à type de plaques infiltrées touchant 60% de la surface corporelle.

On a déjà signalé plus haut, les stades T3 et T4 signent un pronostic nettement plus sombre. Ainsi, la survie à 5 ans est de 86 à 100% pour les stades T1a/b et T2 a/b mais de 52% pour le stade T3, 48% pour le stade T4, voire 20% si T4+tumeurs. 111 L'un des plus grands défis dans la gestion de la MF est l'identification des patients à un stade précoce qui présentent un risque de progression de la maladie. Une avancée significative dans l'identification de ces patients provient des travaux de de Masson et de ses collègues. Dans cette étude rétrospective monocentrique, la charge de clones de lymphocytes T malins (fréquence des clones tumoraux [TCF]) dans la peau lésionnelle a prédit la RDP et la SG chez les patients à un stade précoce. Un TCF supérieur à 25 % était significativement associé à la survie sans progression (PFS) et à la SG. Cette mesure était supérieure à la prédiction de la SSP par rapport au stade (IB vs IA), à la présence de plaques, à une LDH élevée, à l'âge et à la présence de LCT.

De plus, lorsque les patients présentant un risque élevé de progression de la maladie, comme il a été déterminé par le TCF, étaient traités par radiothérapie, une thérapie supérieure capable d'éliminer localement la maladie maligne. Ils présentaient une amélioration de la SG (O'Malley et ses collègues, soumis pour publication).

La détermination de la charge clonale maligne par HTS s'est également avérée importante pour déterminer les résultats après une greffe de moelle osseuse [27].

Les principales causes de décès aux stades avancés sont le lymphome lui-même ou des infections liées à l'immunosuppression induite par la maladie ou les traitements [77].

3.2. MF érythrodermique :

En cas de transformation ; la survie moyenne est seulement de 22 mois alors que le pronostic est excellent avec une survie à 10 ans au premier stade [4,24].

3.3. Variantes du MF :

3.3.1. Le mycosis fongoïde pilotrope :

Le pronostic de la FMF est moins bon que celui de la MF classique avec une survie globale à 5 ans de 75 % [80]. Le MF pilotrope avec mucinose est généralement de plus mauvais pronostic que le MF pilotrope sans mucine [119].

3.3.2. Le mycosis fongoïde pagétoïde :

Le pronostic est excellent. Il n'a jamais été rapporté de localisations extracutanées. Des récurrences locales après traitement ont toutefois été signalées. Le décès en rapport avec la maladie n'ayant jamais été rapporté, le concept de « lymphome cutané bénin » a été introduit.

3.3.3. Chalazodermie granulomateuse :

Les taux de survie sont difficilement chiffrables, étant donné le peu de cas rapportés dans la littérature ; la plupart des malades semblent avoir une évolution indolente.

3.4. Syndrome de Sézary :

Le pronostic est plus péjoratif que dans le MF, avec une survie médiane de 2 à 5 ans. Dans l'étude de Bernengo, la médiane de survie de 62 patients avec un SS était de 31 mois avec une survie à 5ans de 34%. La mortalité étant liée en grande majorité à des infections opportunistes expliquées par une immunodépression sous-jacente (Blazot et al. 2018) [4,40].

3 facteurs indépendants semblent influencer cette médiane de survie : l'âge des patients, l'atteinte ganglionnaire et le nombre de cellules de Sézary circulantes.

Le diagnostic du SS est souvent difficile et retardé, expliquant son pronostic sombre majoré par l'absence de ressource thérapeutique efficace. La survie des malades ne dépasse pas 24 % à cinq ans, avec un taux allant de 55,8 %, lorsque le nombre de cellules de Sézary circulantes est inférieur à 2600/mm³. Il est à 11,6 % quand le nombre de cellules de Sézary est supérieur à 2600/mm³ [106].

3.5. Leucémie / lymphome T à HTLV1 de l'adulte

Le pronostic de cette forme clinique est toujours péjoratif, avec une médiane de survie de 10 mois [125].

3.6. Les lymphoproliférations cutanées CD30+ :

3.6.1. Le lymphome anaplasique cutané primitif à grande cellule :

Le pronostic du pcALCL est favorable avec un taux de survie à 5 et 10 ans supérieur à 90 %, y compris les cas avec atteinte des ganglions lymphatiques dans un seul bassin de drainage. L'atteinte des ganglions lymphatiques drainants supérieure à 1 bassin nodal a un taux de survie à 5 ans de 76 à 96 %, qui chute à 50 % avec une maladie étendue des membres. Des rechutes cutanées limitées surviennent chez 39 % des patients, avec une propagation extracutanée chez 13 %. La régression spontanée et l'âge inférieur à 60 ans sont des indicateurs pronostiques favorables ; tandis que les maladies étendues des membres, les atteintes cutanées importantes et les maladies extracutanées sont défavorables. Les métastases viscérales sont rares et peuvent survenir à tout moment entre 2 mois et 10 ans après le diagnostic initial [142].

3.6.2. La papulose lymphomatoïde :

La survie à 5 ans des patients atteints de LyP est proche de 100 %, malgré le risque accru de malignité secondaire qui peut être diagnostiquée avant, pendant ou après le diagnostic de LyP. Ce risque de malignité secondaire peut affecter 5 à 30 % des patients LyP. Bien que plusieurs séries rétrospectives plus importantes ont indiqué que l'incidence d'une malignité secondaire pourrait en fait être plus proche de 40 à 60 % [109].

3.7. Lymphomes T sous cutanés α/β à type de panniculite :

Les lymphomes T sous-cutanés de type panniculite présente rarement une dissémination extra-cutanée et se compliquent rarement d'un syndrome hémaphagocytaire. Le pronostic est bon dans les formes phénotypiques, le taux de survie à 5 ans est supérieur à 80% selon l'étude de Masson et ses collègues en 2004. Le pronostic des LTSP avec syndrome hémaphagocytaire est moins bon qu'en cas de son absence d'après l'étude récente de Willemze et al [44,55].

3.8. Lymphome cutané à cellules NK/T de « type nasal » :

C'est un lymphome agressif et son pronostic reste globalement péjoratif avec envahissement extracutanée au moment de diagnostic. Ce qui explique la progression rapide la maladie et le délai de survie court. Il présente un taux de mortalité élevé et une faible réponse même une résistance à la chimiothérapie et à la radiothérapie par rapport aux autres sous-types de lymphomes. La survie moyenne est de 12,5 mois après le diagnostic [121].

3.9.Lymphomes T cutanés périphériques primitifs rares :

3.9.1. Lymphome cutané T CD8+ épidermotrope agressif :

Le pronostic est défavorable avec une évolution clinique agressive. La survie à 5 ans est estimée entre 18 et 32 % avec une médiane de survie de 12 à 32 mois. Le diagnostic au stade d'une lésion tumorale est associé à un mauvais pronostic [143].

3.9.2. Lymphome cutané T gamma/delta :

Le pronostic est défavorable avec des taux de survie globale à 5 ans allant de 11% à 33% et une survie médiane de 15 mois [39].

3.9.3. Lymphome cutané T primitif pléomorphe CD4+ à cellules petites et moyennes :

Ce type de lymphome a un excellent pronostic. Il a une évolution clinique indolente avec un taux de survie à 5 ans de 100 %. [144]



TRAITEMENT

Le but du traitement est de minimiser la morbidité symptomatique, réduire la charge tumorale et de limiter la progression de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie liée à la santé. De plus en plus, la greffe de cellules souches hématopoïétiques est envisagée pour les patients à un stade avancé. Elle reste la seule thérapie à visée curative [27,39].

Les patients atteints de CTCL subissent une altération significative de leur qualité de vie liée à la santé, en raison du diagnostic de cancer lui-même et de la stigmatisation visible des lésions cutanées avec un prurit souvent douloureux [39].

1. MOYENS :

1.1. Traitement de fond :

1.1.1. Traitements locaux (skin-directed therapies)

a. Dermocorticoïdes :

Ce sont des traitements locaux les plus utilisés en première intention surtout en cas de MF. Ils sont largement utilisés depuis 1960 et généralement considérés comme utiles à fins palliatives dans le traitement des lésions individuelles au début de la maladie [145].

La fréquence et le choix de l'application topique de corticostéroïdes pour le traitement du MF/SS ne sont pas standardisés. Une étude de suivi avec l'utilisation du Clobétasol a révélé que chez plus de 200 patients, le taux de réponse globale continue d'être supérieur à 90 % au stade T1 et supérieur à 80 % chez les patients atteints de MF au stade T2. Ce qui laisse le Clobétasol Crème 0,005% actuellement recommandé, à appliquer deux fois par jour sur toutes lésions y compris celle du visage et des plis. Des thérapies alternatives ou supplémentaires doivent être envisagées si une réponse appropriée n'est pas obtenue dans les 3 mois [146].

Certains praticiens intègrent souvent une semaine d'interruption dans le traitement à long terme avec des dermocorticoïdes puissants dans le but de réduire au maximum les effets secondaires. Ils utilisent des dermocorticoïdes moins puissants pour le visage et les plis [137].

b. Les rétinoïdes topiques :

Les rétinoïdes sont des composés dérivés de vitamine A, considérés comme des modificateurs de la réponse biologique (surtout la régulation de la différenciation cellulaire, la

prolifération et l'apoptose) car, contrairement à la chimiothérapie classique, ils favorisent et augmentent une réponse immunitaire sans immunosuppression. Pour cette raison, ils représentent un élément important dans le concept de traitement pour tous les stades des CTCL avec une facilité de manipulation et un faible spectre d'effets secondaires [146, 147].

Ces effets sont médiés par deux types de récepteurs : les récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR) et les récepteurs rétinoïdes X (RXR). Lors de la formation d'homo- ou d'hétérodimères, ces récepteurs recrutent diverses protéines nucléaires co-répresseurs ou co-activateurs, liés par un ligand. Plusieurs rétinoïdes RAR ont été utilisés dans la MF/SS, soit par voie topique soit par voie systémique avec des taux de réponse supérieurs à 50 %. Cependant, en 1999, le bexarotène « rétinoïde » oral sélectif pour le RXR a été approuvé par la FDA pour le CTCL et a ensuite été approuvé en tant que formulation de gel topique [146].

Le gel de bexarotène, qui se lie aux récepteurs rétinoïdes X pour des propriétés antinéoplasiques, est utilisé pour traiter le CTCL précoce. Dans une étude, 67 patients (âge médian : 61 ans ; intervalle : 30 à 87 ans) atteints de CTCL de stade IA-IIA ont été recrutés ; et à noter, 55 des patients inscrits avaient échoué à un traitement antérieur. Les patients atteints de SS, d'atteinte viscérale, de lymphadénopathie ou de tumeurs ont été exclus. La réponse globale au gel de bexarotène était de 63 % avec une RC chez 21 % des patients (IC à 95 %, 50–74 %). Sur 42 patients répondeurs, 17 (40 %) ont rechuté, mais 13 (31 %) ont de nouveau répondu avec un traitement d'entretien. Les effets indésirables comprenaient des douleurs cutanées, des œdèmes et des éruptions cutanées avec une incidence de névralgie du trijumeau d'origine indéterminée.

Dans une autre étude, 55 patients ont été recrutés (âge médian, 64 ans ; intervalle, 13 à 85 ans, et CTCL de stade IA-IIA) pour être traités par le bexarotène. Une réponse globale a été observée chez 27 des 50 (54 %) patients (IC à 95 %, 39–68 %) avec une RC chez 5 des 50 (10 %). Sept des 27 répondeurs (26 %) ont cependant rechuté. Les effets indésirables comprenaient la dermatite locale, le prurit, la douleur et l'inflammation [146].

L'EORTC recommande les rétinoïdes seuls ou en association avec d'autres thérapies systémiques pour le traitement du MF et du SS aux stades IA–IIA (en cas des lésions réfractaires

et persistantes [148]) en tant que traitement de deuxième ligne et au stade IIB en tant que traitement de première ligne [147]

1.1.2. Chimiothérapie topique :

1.2. Gel de méchloréthamine :

La méchloréthamine (NH₂) est un agent alkylant qui a reçu son approbation initiale aux États-Unis d'Amérique (USA) pour le traitement topique de la MF en 1949. Ce traitement est utilisé en gel de méchloréthamine ou chlorméthine (Valchlor ou Ledaga®), à appliquer en principe une fois par jour en couche mince sur les zones atteintes. L'introduction de ce topique est d'autant plus appréciable que les préparations magistrales de Caryolysine® anciennement utilisées et qui ne sont plus disponibles depuis plusieurs années, de plus l'accès au BCNU topique est pratiquement impossible actuellement.

L'évaluation de l'intérêt de cette molécule repose essentiellement sur une étude collaborative américaine ayant comparé les formes gel et pommade 0,02% (cette dernière étant déjà disponible aux USA). Cette étude a montré un taux de réponse de l'ordre de 50% pour le gel, légèrement supérieur à la forme en pommade mais surtout avec une efficacité plus rapide. Dans cet essai où les patients pouvaient être traités jusqu'à 12 mois, la forme en gel en applications quotidiennes a entraîné l'apparition de réactions inflammatoires locales surtout irritatives chez environ 20% des patients. Ces données de tolérance ont été confirmées davantage par les utilisateurs français lors de la période initiale d'utilisation en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominative. Ils ont constaté une irritation cutanée associée à quelques cas d'authentiques eczémas de contact a été constatée chez environ 40% des patients [149].

Ces effets indésirables ont conduit à proposer la réduction le nombre d'applications hebdomadaires de préférence à 3, et l'utilisation parallèle d'une corticothérapie locale forte de façon assez systématique, selon l'expérience des membres du GFELC (Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés) [149].

Le produit a récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe en tant que médicament orphelin pour le traitement du « lymphome cutané à cellules T de type mycosis

fongoïde ». Selon les preuves publiées et selon sa disponibilité, il est recommandé pour le traitement de première ligne de la maladie à un stade précoce (stades IA-IIA) [145].

a. Carmustine

La Carmustine, également connue sous le nom de bischloroéthyl nitrosourée (BCNU), est un agent alkylant qui forme des liaisons croisées dans l'ADN, empêchant la réplication et la transcription de l'ADN. Pour préparer la solution alcoolique, 100 mg de carmustine en poudre sont dissous dans 5 ml d'éthanol à 95 %. Cette solution de 5 ml est ensuite placée dans un récipient en verre et diluée avec 50 ml supplémentaires d'éthanol à 95 %. Il en résulte une concentration de 2 mg/ml (0,2 %), appelée solution mère. Pour une utilisation corporelle totale, 5 ml (10 mg de BCNU) de la solution mère sont dilués dans 60 ml d'eau. Il est appliqué une fois par jour. Pour les lésions localisées, le volume de la solution est ajusté à la zone cutanée affectée. Pour une maladie extrêmement limitée (< 3% de peau affectée), les applications peuvent être faites avec la solution mère non diluée. La carmustine topique peut également être incorporée dans une pommade à la vaseline à une concentration de 10 mg/100 g de vaseline. Habituellement, la dose quotidienne maximale est de 10 mg/jour, avec une durée de traitement de six à douze semaines. Ce traitement n'est généralement pas recommandé chez les patients présentant une atteinte cutanée > 3 %, car l'absorption systémique peut entraîner une toxicité hématologique, notamment une leucopénie, une thrombocytopenie et une anémie. Des réactions locales sont fréquemment observées et la plupart des patients développent un érythème et une sensation de brûlure, en particulier dans les plis cutanés [150].

b. Imiquimod et résiquimod

L'imiquimod est un agoniste du récepteur Toll-like 7 qui augmente la production d'interféron. L'interféron a des effets antiviraux, antiprolifératifs et anti-angiogéniques. Il stimule également la migration des cellules de Langerhans vers les ganglions lymphatiques, activant les lymphocytes T. L'imiquimod topique est disponible sous forme de crème à 5 % et appliqué sur les lésions, trois à cinq fois par semaine, jusqu'à leur résolution. La toxicité la plus souvent signalée est une réaction inflammatoire locale, avec érythème, œdème, vésicules et ulcération/érosion. Ces signes reflètent l'activation du système immunitaire, si aucune réponse inflammatoire n'est observée, une réponse adéquate au traitement est moins susceptible de se

produire. Certains patients peuvent présenter des symptômes systémiques (p. ex., des symptômes pseudo-grippaux). Le résiquimod est un agoniste des récepteurs de Toll-like 7 et 8. Le récepteur de Toll-like 8 est exprimé par les cellules dendritiques dérivées des cellules myéloïdes et celles-ci sont fortement activées par le médicament. Semblable à l'imiquimod, en tant qu'agoniste du récepteur de Toll-like 7, la production d'interféron est augmentée. Le médicament, sous forme de gel à 0,06 % ou 0,03 %, est appliqué sur les lésions cutanées, trois fois par semaine, pendant huit semaines surtout dans les formes limitées (T1). Il y a moins d'irritation cutanée par rapport à l'imiquimod, avec un érythème et des érosions superficielles. Une faible fièvre peut survenir pendant une courte période. Aucun événement indésirable grave n'a été décrit [149-150].

1.2.1. La photothérapie ultraviolette :

La photothérapie, avec psoralène et ultraviolet A (320–400 nm, PUVA) ou ultraviolet B à bande étroite rayonnement (311–312 nm, nbUVB), est considérée parmi les traitements de première ligne pour les premiers stades de la MF [145,151].

Initialement développé comme traitement du psoriasis, PUVA a été utilisé pour la première fois pour MF en 1976 par Gilchrest et collègues, qui ont démontré un traitement réponse chez 9 patients, dont 4 ont montré une clairance complète. Ultraviolet B à large bande (bb-UVB) a été décrit plus tard comme un traitement pour MF en 1982 par Milstein et ses collègues, qui a démontré une rémission complète dans 19 cas sur 31 patients. Le premier rapport de nbUVB pour MF a suivi en 1999 lorsque Hofer et ses collègues ont montré une rémission complète chez 19 des 21 patients, et nbUVB a maintenant presque complètement remplacé bb-UVB. Aujourd'hui, les sous-types de lymphomes cutanés restent les seules affections malignes pour lesquels la photothérapie UV est indiquée [151]. Cependant, la photothérapie UV est principalement utilisée pour le MF, le SS et la papulose lymphomatoïde (LyP). Son utilisation est limitée au traitement adjuvant dans le SS, où les modalités systémiques sont considérées comme les piliers du traitement compte tenu de la nature agressive de la malignité. Étant donné la présence des démangeaisons, la sensibilité et les cicatrices possibles associées avec la LyP, la photothérapie est un traitement palliatif pour amélioration de qualité de vie [151].

Le choix du traitement pour la MF varie selon le stade de maladie et repose en grande partie sur des recommandations consensuelles. Ces lignes directrices recommandent la photothérapie avec PUVA ou nbUVB comme traitement de première intention. Ceci, combiné à d'autres avantages pratiques, fait du nbUVB une option principale pour le traitement de la MF précoce, en particulier les stades T1a et T2a, qui se caractérisent uniquement par des patches. Pour la maladie de la plaque (T1b, T2b), pour la variante folliculotrope et pour les patients à peau foncée, la PUVA est toujours recommandée. Cela n'est pas seulement dû à un raisonnement mécaniste (les UVA sont capables de pénétrer plus profondément dans le derme que les UVB et devraient donc théoriquement être plus efficaces pour le traitement des lésions épaisses) mais aussi au grand nombre de preuves qui se sont accumulées depuis le premier rapport de l'utilisation réussie de la PUVA pour la MF en 1976 et au manque d'études prospectives comparant les nbUVB à la PUVA [145,151].

S'il est disponible localement, le bain PUVA est une autre option de photothérapie qui évite les effets indésirables systémiques du psoralène. Une étude récente a démontré d'excellents taux d'élimination du MF à un stade précoce chez 158 patients traités par PUVA. Leur protocole comprenait un bain PUVA deux fois par semaine jusqu'à la rémission, suivi d'une diminution sur 7 mois. Leur taux de RC était de 88,6% avec un RFI de 43,3 mois [151].

En cas de réponse insuffisante ou de rechute immédiate, la photothérapie peut être associée à des thérapies systémiques, le plus souvent des rétinoïdes ou de l'interféron α (IFN- α) (voir ci-dessous). Une autre pratique largement utilisée pour prévenir les rechutes ou pour maintenir les réponses consiste à poursuivre le traitement pendant des périodes prolongées après l'obtention de réponses complètes ou presque complètes (traitement d'entretien, voir ci-dessous) [145].

Un problème important lié à la photothérapie du MF est la toxicité à long terme, d'autant plus que la principale population cible, à savoir les patients aux stades précoces, pourrait avoir une espérance de vie normale ou presque normale. Pour les patients atteints de psoriasis, un risque accru de carcinome épidermoïde associé à la PUVA a été bien défini à partir d'une vaste étude qui montre un risque accru de cancer [145].

1.2.2. La radiothérapie (RT) et L'Electronthérapie corporelle totale (ECT) :

La radiothérapie est un traitement important : compte tenu de la radiosensibilité des lymphomes cutanés T, la RT peut être considérée comme un traitement de référence curatif des lésions uniques ou localisées de LCP indolents. L'utilisation de faibles doses d'irradiation à visée « palliative » a aussi été rapportée à visée symptomatique (douleur, saignement, progression tumorale ...) pour les formes disséminées [152].

L'électronthérapie corporelle totale est une technique de RT qui délivre les rayons d'électrons sur l'ensemble de la surface cutanée. Elle est actuellement recommandée comme traitement de deuxième intention pour le stade précoce du MF (principalement le stade T2b) et comme traitement de première ligne pour les patients atteints de stade IIB, IIIA, et IIIB [151].

De nombreuses techniques d'ECT existent, dont la plus utilisée est celle de Stanford ou technique à 6 champs en un cycle de 2 jours. L'objectif est d'obtenir une dose homogène à 4-6 mm en profondeur en le présentant dans différentes positions (antérieure, postérieure, obliques antérieures et postérieures (droite et gauche), afin d'éviter des récurrences dans des zones sous-exposés [152].

La dose classique recommandée était de l'ordre de 30-36Gy, par fractions de 1,0 à 1,5 Gy délivrées en 6 à 10 semaines. Actuellement, la tendance est d'utiliser de faibles dose (12Gy en 3 semaines), avec une réponse objective allant jusqu'à 88%. L'avantage des faibles doses est une meilleure tolérance et la possibilité d'une nouvelle irradiation ultérieure [8, 105].

Les effets indésirables comprenaient des toxicités cutanées, des œdèmes, une alopécie réversible, une xérose, des télangiectasies, des modifications des ongles, ainsi que des cancers secondaires d'origine inconnue. Des études de comparaison pour les thérapies à dose conventionnelle (36 Gy) et à dose plus faible (<30 Gy) ont été réalisées avec une réponse moins bonne mais de meilleurs profils d'effets secondaires [146].

1.3. Traitements systémiques :

1.3.1. Interféron alpha :

Les IFN sont des cytokines endogènes qui font partie du système immunitaire inné. Ils présentent des effets cellulaires pléiotropes, notamment une activité antivirale, antiproliférative

et immunomodulatrice [35]. L'interféron-alpha inhibe la production d'IL-4 dans les cellules T normales et les cellules de Sézary [146].

L'IFN- α est un IFN de type I avec deux sous-types, IFN- α -2a et IFN- α -2b, qui partagent la même activité biologique. Les IFN de type I médient leurs effets, en partie, via l'activation de la voie de signalisation JAK/STAT, ainsi que par des effets cytotoxiques directs. La résistance à l'IFN- α a été associée à la perte d'expression de STAT1 [35].

L'efficacité de l'IFN- α pour le traitement du CTCL a été établie pour la première fois en 1984. Les patients lourdement traités avec une maladie avancée qui ont été traités avec 50 M μ /m² IFN- α -2a trois fois par semaine pendant au moins trois mois ont démontré un ORR de 45%. Un essai ultérieur chez 22 patients atteints de CTCL précoce et avancé traités à des doses de 3 et 36 M μ par jour d'IFN- α -2a pendant 10 semaines a montré un TRG de 37,5 % et 78,6 %, respectivement ; démontrant ainsi une plus grande efficacité à des doses plus élevées. De nombreuses autres études ont montré que les patients sont plus capables à tolérer des doses élevées d'IFN- α lorsqu'ils sont traités avec une augmentation de dose par rapport à une dose élevée initiale. La gamme des doses tolérées individuellement est comprise entre 3 et 18 M μ par jour. Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur le schéma thérapeutique, une dose initiale de 3 M μ par voie sous-cutanée (SQ) par jour est recommandée, avec une augmentation progressive de la dose [35,146].

Par rapport à d'autres types de traitements, en particulier les chimiothérapies et les immunothérapies, l'IFN- α présente un avantage significatif dans le sens où il n'y a pas d'augmentation de l'incidence d'une seconde tumeur maligne ou d'effets de dose cumulés, et rarement, de troubles induits par les médicaments. Ainsi, l'utilisation à long terme de l'IFN- α est sûre et pratique. Compte tenu de l'efficacité de l'IFN- α en monothérapie, des thérapies combinées ont été évaluées dans le but d'étendre son efficacité. L'IFN- α combiné à la PUVA s'est avéré supérieur aux combinaisons avec les rétinoïdes et l'ECP [35].

Les effets secondaires peuvent être aigus ou chroniques et sont généralement liés à la dose, bien que certains puissent disparaître ou s'améliorer sans changement de dose. Les effets secondaires peuvent également être atténués par un prétraitement avec de l'acétaminophène ou en administrant des injections au coucher. Les effets secondaires aigus des symptômes pseudo-

grippaux, notamment la fièvre, les frissons, les arthralgies, les myalgies et les malaises, sont ressentis par la plupart des patients. Les effets secondaires chroniques comprennent la fatigue, l'anorexie, la dépression, la diarrhée, l'alopécie, l'hypothyroïdie, la toux chronique, la myélosuppression et une altération de la fonction hépatique [35].

1.3.2. Bexarotène oral :

Le bexarotène (Targretin, LGD1069) est un rétinoïde synthétique qui active sélectivement les récepteurs rétinoïdes-X. C'est un médicament administré par voie orale qui a été approuvé par la FDA en 1999 pour le traitement de tous les stades du CTCL. Des études in vitro ont démontré que le bexarotène fonctionne via l'induction de l'apoptose dans les lignées cellulaires CTCL, bien que les mécanismes précis soient inconnus [35].

Un essai multinational de phase II/III portant sur 94 patients atteints de MF et de SS avancés (stade IIB-IVB) a démontré un taux de réponse global de 44,6 % et 55,3 % avec des doses quotidiennes de 300 mg/m² et > 300 mg/m², respectivement. La durée de réponse médiane était de 25,7 semaines pour les doses de 300 mg/m²/j et de 8,4 semaines pour les doses > 300 mg/m²/j. Chez 33 patients E-MF et SS (stades III et IV), le taux de réponse objectif était de 36,4 % à une dose de 300 mg/m²/j, avec une réduction notable de l'érythème cutané et de la desquamation. Bien qu'il y ait eu une relation dose-effet en ce qui concerne l'efficacité, un taux plus élevé d'EI, plus particulièrement d'hyperlipidémie, a également été noté à des doses > 300 mg/m²/j par rapport à des doses de 300 mg/m²/j [35]. Ainsi, la dose recommandée est de 300 mg/m²/j en débutant progressivement, habituellement à 150mg/m² a démontré le meilleur rapport bénéfice/risque [35].

Les effets secondaires les plus courants du traitement par le bexarotène par voie orale étaient l'hyperlipidémie (l'hypertriglycéridémie plus que l'hypercholestérolémie), l'hypothyroïdie centrale et la leucopénie, qui étaient tous facilement surveillés par des tests sanguins de routine. L'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie ont été gérées avec des agents hypolipémiants, et l'hypothyroïdie a été traitée avec une supplémentation thyroïdienne (faible dose de levothyroxine). L'hyperlipidémie et l'hypothyroïdie se sont révélées réversibles à l'arrêt du bexarotène [35-107].

Une étude ultérieure sur le CTCL réfractaire, précoce et avancé avec le bexarotène utilisé seul et en association a démontré des taux de réponse clinique améliorés lorsque plusieurs agents hypolipémiants étaient utilisés pour contrôler l'hyperlipidémie limitant la dose. Sur les 16 patients, dont 15 avaient une maladie de stade III/IV, traités par thérapie combinée, 11 (68,8 %) ont répondu, dont une RC. Fait important, il a été noté que le gemfibrozil est contre-indiqué avec l'utilisation du bexarotène [35].

Le bexarotène a été combiné en toute sécurité avec la PUVA, l'IFN- α , l'IFN- γ et l'ECP chez les patients atteints de CTCL avancé et/ou réfractaire. Une étude de phase I sur le bexarotène et la dénileukine difitox a montré un taux de réponse objectif élevé avec un profil de sécurité acceptable. 12 patients atteints de CTCL récidivant ou réfractaire, dont cinq avaient une maladie de stade III/IV, ont été traités par bexarotène oral administré par escalade de dose de cohorte à des doses quotidiennes de 75, 150, 225 et 300 mg/jour, et dénileukine difitox à une dose de 18 μ g/kg par jour pendant trois jours par cycle de 21 jours. Un taux de réponse global de 66,7 % a été rapporté avec quatre réponse partielle et quatre réponse complète. Comme avec le bexarotène seul, une hypertriglycéridémie et une hypothyroïdie sont survenues chez la plupart des patients et ont été prises en charge par des médicaments oraux. Peu d'EI de grade III et IV sont survenus [35].

1.3.3.Chimiothérapie systémique :

La chimiorésistance relative de MF et SS peut être due au faible taux de prolifération tumorale et à la forte incidence de mutations inactivant le gène p53, entraînant une relative résistance des cellules tumorales à l'apoptose. En général, la chimiothérapie dans le CTCL récidivant/réfractaire est administrée en monothérapie (National Cancer Institute, 2015), car un traitement multi-agents peut entraîner une immunosuppression accrue (entraînant un risque accru d'infection grave) et une mauvaise tolérance (Akilov et Geskin, 2011). Cependant, de nouveaux agents chimiothérapeutiques actifs dans le MF et le SS ont été développés. Parmi ces résultats prometteurs avec une toxicité acceptable ont été obtenus avec la doxorubicine liposomale pégylée et gemcitabine [145].

a. Gemcitabine :

La gemcitabine est un analogue nucléosidique et un antimétabolite pyrimidique qui inhibe la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) par inhibition de l'ADN polymérase et de la ribonucléotide réductase. La gemcitabine est une monothérapie efficace avec un taux de réponse globale de 68 % chez les patients atteints de CTCL avancé et lourdement prétraité. La gemcitabine a été étudiée dans le MF. Dans une étude, 33 patients atteints de MF de stade IB-IIA réfractaire/en rechute ont été analysés. La réponse globale a été de 68 % (17/25 sur le protocole), avec 3 (12 %) RC. Quatre des huit patients qui ont été traités avec une dose plus faible de gemcitabine hors protocole ont eu une réponse, avec 1 RC. La gemcitabine est généralement bien tolérée et est considérée comme relativement sûre par rapport à de nombreux autres agents chimiothérapeutiques. Ses toxicités les plus courantes comprennent la myélosuppression, le syndrome hémolytique et urémique, l'insuffisance cardiaque, l'alopecie, péricardite (<1%), l'élévation des transaminases, les éruptions cutanées, la fièvre et la léthargie [146, 153].

b. Doxorubicine liposomale pégylée :

La doxorubicine liposomale pégylée, qui est de la doxorubicine encapsulée dans des liposomes qui entraîne une diminution de la toxicité (surtout cardiaque) et amélioration de la demi-vie et le schéma de biodistribution, est recommandée pour le traitement des CTCL dans la directive du NCCN [146, 154]. Une étude prospective multicentrique a trouvé un taux de la réponse globale de la doxorubicine liposomale pégylée pour MF/SS de 56 % (14/25), avec cinq RC (20 %), et une SSP médiane de 5 mois. Bien que le CHOP soit le schéma thérapeutique standard chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien, y compris le CTCL, le DOR est limité par rapport à la thérapie ciblée moléculaire de surface telle que le brentuximab vedotin [154]. Dans une autre étude multicentrique prospectif sponsorisé par l'EORTC, Dummer et ses collègues ont pu démontrer un profil d'innocuité acceptable et un taux de réponse global de 40,8 % chez 49 patients atteints de MF de stade avancé (IIB, IVA ou IVB) prétraités en utilisant la doxorubicine liposomale pégylée à 20 mg/m² toutes les deux semaines. La durée médiane de la réponse était de 6 mois, similaire à ce qui a été rapporté pour d'autres schémas de chimiothérapie dans cette population à haut risque [145]. Les effets indésirables comprenaient

la toxicité hématologique, l'asthénie, les troubles gastro-intestinaux, l'allergie, l'embolie pulmonaire, l'ischémie cardiaque et syndrome main-pied [145-146].

c. Méthotrexate :

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique utilisé classiquement (depuis 1964) pour le traitement de la MF. De plus les résultats d'une étude observationnelle multicentrique du MTX pour le traitement des patients atteints de MF ont trouvé un TRG de 70,9 % (56/79). Ces auteurs ont conclu que la réponse des sujets atteints de MF au MTX dépendait de la dose de MTX et du stade de la MF. Dans l'ensemble, la monothérapie au MTX à faible dose est bien tolérée et efficace, en particulier pour le MF, notamment au stade précoce de la maladie [154]. Les effets secondaires comprenaient des aminotransférases élevées, une mucosite et une érosion cutanée [146].

Depuis lors, des expériences supplémentaires sur la combinaison sûre du méthotrexate avec le bexarotène et l'IFN- α , respectivement, ont été publiées. Cependant, aucune conclusion quant à la supériorité de ces combinaisons sur la monothérapie n'est possible et aucune recommandation quant à l'utilisation optimale de ces régimes ne peut être faite. Dans le cadre de ce consensus, la dose recommandée de méthotrexate est de 5 à 25 mg une fois par semaine [145].

d. Chlorambucil :

Le chlorambucil est un agent alkylant qui a été développé dans les années 1950 pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et des lymphomes non hodgkiniens. Il peut être administré par voie orale. En association avec de la prednisone à faible dose, il a été introduit pour le traitement du SS dans les années 1970 par Winckelmann.

Le schéma initial consiste en un traitement continu avec 2 à 6 mg/jour de chlorambucil et de prednisone à une dose initiale de 20 mg/jour à réduire progressivement à 0-10 mg/jour. Bien que plus récemment, une variante avec dosage intermittent ait été décrite dans une petite série de patients comme étant aussi efficace que le régime original, la prescription originale est toujours recommandée. Cependant, étant donné qu'en plus de la myélosuppression, l'exposition

prolongée au chlorambucil comporte un risque leucémogène, l'utilisation continue à long terme doit être évitée [145].

e. Pralatrexate :

Le pralatrexate, analogue synthétique de l'acide folique, est un nouveau traitement oral efficace dans le traitement des LTC, avec une forte affinité pour le transporteur de folate réduit (RFC-1) et un nouveau mécanisme de résistance par rapport au méthotrexate, a été associé à un taux de réponse global de 29 % dans l'étude PROPEL [14, 257]. Le pralatrexate inhibe la dihydrofolate réductase, perturbant ainsi la synthèse de l'ADN et entraînant l'induction d'une cytotoxicité contre les cellules CTCL [251]. Sur la base d'une étude incluant trente et un patients (MF/SS, CTCL récidivant ou réfractaire), le schéma d'administration optimal est de 15 mg/m² 1×/semaine pour trois à quatre semaines avec un taux de réponse de 45 %. Pour réduire ce risque, les patients ont reçu une supplémentation en vitamine B12 et en folate, et en leucovorine (acide folinique) pendant le traitement par le pralatrexate. Le pralatrexate peut être un traitement prometteur avec le potentiel d'apporter un bénéfice durable aux patients atteints de CTCL avancé avec une toxicité relativement faible. Récemment, une étude de phase 1/2 a suggéré qu'un traitement combiné de 150 mg/m² de bexarotène 2 fois/jour plus 15mg/m²/semaine pendant 3/4 semaines de pralatrexate est actif avec un ORR élevé (60 %) et une toxicité minimale pour le CTCL. Une étude de phase 1 portant sur le pralatrexate (10 à 25 mg/m²) et la romidepsine (12 à 14 mg/m²) sur 1 des 3 schémas : toutes les semaines × 3 tous les 28 jours, toutes les semaines × 2 tous les 21 jours et toutes les autres semaines tous les 28 jours, pour les patients atteints de PTCL ont également montré un ORR élevé (57%). Ces thérapies combinées avec le pralatrexate plus le bexarotène ou la romidepsine peuvent être une option de traitement efficace et tolérée [145].

Les effets indésirables le plus fréquent est la mucosite, afin de réduire ce risque, les patients ont reçu une supplémentation en vitamine B12 et en folate, et en leucovorine (acide folinique) pendant le traitement par le pralatrexate. Le pralatrexate peut être un traitement prometteur avec le potentiel d'apporter un bénéfice durable aux patients atteints de CTCL avancé avec une toxicité relativement faible [155]

Dans l'ensemble, le pralatrexate est efficace pour le CTCL récidivant ou réfractaire avec une toxicité acceptable, en particulier lorsqu'il est administré en association avec le bexarotène [156].

f. Chimiothérapie combinée

Des régimes de chimiothérapie combinés, tels que cyclophosphamide-vincristine et prednisone (CVP), cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine-prednisone (CHOP) ou cyclophosphamide-vincristine-procarbazine et prednisone (COPP) ont déjà été rapportés avec des taux de réponse élevés dans le CTCL récidivant/résistant malades. Mais les réponses ne durent pas. Cependant, Akpek et ses collègues ont traité 15 patients CTCL avec une chimiothérapie à base d'étoposide, de vincristine, de doxorubicine, de bolus de cyclophosphamide et de prednisone par voie orale (régime EPOCH). Tous les patients avaient une maladie réfractaire avancée. La chimiothérapie EPOCH a donné des résultats impressionnants. Après une médiane de cinq cycles de chimiothérapie, le TRG était de 80 % avec 4 RC (27 %), et la SSP médiane était de huit mois. L'association de fludarabine et de cyclophosphamide a montré un ORR de 58 % chez les patients au stade avancé du CTCL avec un délai de rechute de dix mois. La chimiothérapie combinée, en particulier EPOCH, peut être envisagée pour les patients CTCL à un stade avancé/réfractaires [157].

1.3.4. IMMUNOTHERAPIE CIBLEE (Ac monoclonaux)

a. Brentuximab védotine :

Le brentuximab védotine est un conjugué anticorps-médicament, dans lequel un anticorps monoclonal anti-CD30 est lié à l'agent anti-tubuline, la monométhylauristatine E. Le récepteur CD30 appartient à la superfamille des récepteurs au TNF (tumor necrosis factor) et est exprimé par des lymphocytes T et B activés et par les cellules tumorales de certains lymphomes cutanés comme le MF transformé CD30+ ou le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+. Le brentuximab védotine a été associé à une plus fréquente réponse globale prolongée (plus de 4 mois) dans le MF exprimant CD30 (expression >10%) et le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+, par rapport au méthotrexate ou au bexarotène, dans l'étude randomisée ALCANZA. Dans l'étude ALCANZA, la positivité de CD30 était définie par un ou plusieurs échantillons de biopsie comprenant 10% ou plus des cellules malignes CD30 positives [75,158].

Le brentuximab védotine est efficace dans le traitement du lymphome de Hodgkin CD30 positif en rechute/réfractaire et du lymphome anaplasique à grandes cellules. Dans une étude de phase II sur le MF/SS avec des niveaux d'expression de CD30 variables, un ORR de 70 % a été observé avec le brentuximab vedotin. De plus, une amélioration significative de la réponse objective a été observée dans un essai clinique randomisé de phase III [75].

Ses indications principales en dermatologie sont donc le MF transformé exprimant CD30 ou les formes avancées de lymphomes anaplasiques à grandes cellules CD30+. Il a également été observé une efficacité dans le SS transformé en association à la bendamustine. Le principal effet secondaire dose-limitant est la neuropathie périphérique, qui survient chez deux tiers des patients environ et ne régresse que lentement et pas toujours complètement à l'arrêt du traitement. L'utilisation du brentuximab vedotin est donc en général limitée dans le temps et son usage est particulièrement intéressant pour obtenir une rémission complète en vue d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou en cas de rechute post allogreffe [158].

b. Mogamulizumab :

Le mogamulizumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de chimiokines CCR4, impliqué dans la domiciliation des cellules à la peau et exprimé notamment par les cellules de Sézary et les lymphocytes T régulateurs mémoires. Le mogamulizumab a démontré son efficacité sur la survie sans progression dans une étude randomisée ouverte (MAVORIC) par rapport au vorinostat, un inhibiteur d'histone désacétylases. Les effets secondaires comprennent des réactions à l'injection, des maladies auto-immunes possiblement liées à la déplétion des lymphocytes T régulateurs mémoires et des toxidermies. L'efficacité est meilleure dans le SS que dans le MF. Des réponses prolongées ont été observées chez les patients atteints de SS, y compris après l'arrêt du traitement chez des patients ayant présenté un effet indésirable auto-immun. L'efficacité est inférieure chez les patients atteints de transformation à grandes cellules [158].

Le traitement par mogamulizumab entraîne une lymphopénie et une immunodépression qui justifient l'usage de prophylaxies anti-herpes virus et anti-pneumocystose, ainsi que le dépistage de l'hépatite B avant traitement [158].

c. Alemtuzumab (Campath®)

Est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre CD52, un marqueur pan-lymphocytaire. Cet anticorps est utilisé plusieurs années par voie intraveineuse (IV), a prouvé son efficacité surtout dans le syndrome de sézary mais des effets indésirables, notamment infectieux (réactivations virales fréquentes et graves, en particulier à CMV) dû à une immunodépression profonde, sont fréquents et limitants, nécessitant une prophylaxie systémique et un monitoring de la charge virale circulante [84,149].

Actuellement, l'utilisation d'un protocole plus « léger » en injections sous cutanées est souvent privilégiée, permettant d'obtenir de bons résultats parfois prolongés dans les formes multi-traitées ; l'utilisation de cet anticorps est actuellement restreinte et n'est pas appelée à se développer compte tenu de l'apparition de nouveaux anticorps thérapeutiques qui bénéficient d'un meilleur rapport bénéfice/risque [149].

d. Lacutamab

Le récepteur KIR3DL2(CD158k) appartient à la superfamille des récepteurs KIR (Killer Immunoglobulin-like Receptors), ses ligands sont les molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I. Son expression est restreinte essentiellement à une partie des lymphocytes NK (Natural killer) et une minorité des lymphocytes T chez les sujets sains. Il est également exprimé d'une façon aberrante par les cellules T CD4 tumorales chez 90% des patients atteints de SS, et dans certain nombre de cas par les cellules tumorales cutanées des patients atteints d'autres types de lymphomes T cutanés, comme le MF transformé, les lymphoproliférations CD30 et d'autres sous-types plus rares. Pour le syndrome de Sézary, les études uni et multivariées ont montrés que KIR3DL2 est le meilleur marqueur pour le diagnostic de la maladie, mais aussi pour le pronostic [84,158].

L'identification de ce marqueur de surface des cellules tumorales a permis de développer IPH4102 (lacutamab développé par le laboratoire Innate Pharma) un anticorps monoclonal anti-KIR3DL2 qui a montré son efficacité dans une étude de phase I dans le MF et le SS en rechute ou réfractaire [84,158].

Les événements indésirables les plus fréquents étaient les œdèmes périphériques (27%) et la fatigue (20%), tous de grade 1 ou 2. La lymphopénie était l'évènement indésirable de grade 3 ou 4 le plus fréquent (7%). Après un suivi médian de 14 mois, une réponse globale confirmée a été obtenue chez 36% des patients, et chez 43% des patients atteints de SS. Les patients ayant une transformation à grandes cellules étaient moins fréquemment répondeurs. Un essai prospectif international de phase II (TELLOMAK, NTC03902184) est en cours dans le MF, le SS après traitement par mogamulizumab et les lymphomes périphériques ganglionnaires (en association à une chimiothérapie par gemcitabine et oxaliplatine pour ces derniers) [158].

e. Durvalumab (anti-PD1 et anti-PDL1) :

Le durvalumab est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire PD-1/PD-L1. Il se lie à PD-L1, empêchant la transmission d'un signal inhibiteur aux cellules immunitaires infiltrant la tumeur. Cet antagonisme permet la réactivation des lymphocytes T CD8+ à partir d'un état épuisé. Notamment, cela entraîne également une phagocytose accrue médiée par les macrophages, car il a été démontré que les macrophages associés aux tumeurs dans le CTCL expriment PD-1. Comme avec le TTI-621, la fonction des macrophages est encore augmentée via l'ADCP. De nombreux essais avec des inhibiteurs de PD-1 et de PD-L1 ont démontré une activité antitumorale accrue dans une variété de tumeurs malignes, mais avec moins d'EI notés avec les inhibiteurs de PD-L1. Les données préliminaires d'un essai de phase I du durvalumab (1500 mg toutes les quatre semaines) chez des patients atteints de CTCL avancé ont démontré une activité clinique significative. Les réponses ont été durables et continues, et le traitement a été bien toléré avec un profil de faible toxicité. La réponse clinique était corrélée avec des niveaux détectables de PD-L1 et des grappes nanométriques de PD-1 dans les cellules T [35].

f.TTI-621 (SIRP α Fc)

Le TTI-621 (SIRP α Fc) est un nouvel inhibiteur de point de contrôle immunitaire qui cible le CD47, un récepteur antiphagocytaire ubiquitaire, communément appelé le signal « ne pas manger ». Il s'agit d'une protéine de fusion recombinante entièrement humaine qui consiste en un domaine SIRP α lié à une région IgG1 Fc, le premier engageant CD47 comme récepteur leurre et le second engageant le récepteur Fc γ sur les macrophages. En effet, non seulement le TTI-621 empêche la suppression de la phagocytose médiée par les macrophages, mais il

améliore en fait la fonction des macrophages via la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP). La réponse immunitaire adaptative est également augmentée via une présentation accrue de l'antigène tumoral, favorisant une réponse des lymphocytes T CD8 + spécifiques à la tumeur [35].

Le CD47 s'est avéré être régulé à la hausse sur les cellules tumorales dans une multitude de tumeurs malignes, dans le but d'échapper à l'immunité antitumorale. Cette expression accrue de CD47 a été associée à un pronostic plus sombre dans presque tous les cancers hématologiques et à tumeur solide. Des études antérieures utilisant le TTI-621 ont démontré une réponse positive au traitement, avec une activité antitumorale accrue dans un large éventail de cancers. Les données préliminaires d'un essai de phase I du TTI-621, administré par voie intra-lésionnelle, chez des patients atteints de MF et de SS en rechute ou réfractaires démontrent une réduction du fardeau de la maladie chez tous les patients, dont un atteint une RC, ce qui suggère que le CTCL est très réactif au traitement [35].

1.3.5. Les inhibiteurs d'histone désacétylase :

Les inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDAC) ont la capacité d'augmenter l'acétylation des histones et d'autres protéines, ce qui exerce un remodelage de la chromatine, la promotion de la transcription du gène suppresseur de tumeur et l'apoptose, entraînant une activité antitumorale. Son activité clinique est largement confinée aux hémopathies malignes, en particulier le CTCL. Les inhibiteurs de l'HDAC ont en commun les effets indésirables fréquents que sont la fatigue, la thrombocytopenie, la diarrhée et les nausées [156].

a. Le vorinostat :(SAHA, Zolinza)

Le vorinostat (acide hydroxamique suberoylanilide) est un inhibiteur large de toutes les classes d'HDAC oral non autorisé en Europe dans le traitement des LTC. Une étude multicentrique de phase IIB a montré un taux de réponse de 30 % avec seulement un patient sur soixante-quatorze atteignant une réponse complète avec amélioration du prurit. Le temps médian pour observer une réponse était de cinquante-six jours avec cependant des réponses tardives à six mois. Les effets secondaires incluent la fatigue, l'anorexie, la diarrhée et la toxicité hématologique. Les doses recommandées sont de 400 mg/j. Le vorinostat est

actuellement étudié en combinaison avec d'autres médicaments tels que le bortezomib, le lenalidomide et les chimiothérapies classiques [155,159].

b. La romidepsine : (FK 228, Depsipeptide)

La romidepsine est un peptide bicyclique administré par voie intraveineuse approuvé par la FDA dans le traitement des LTC après échec d'une première ligne. Il n'est pas non plus autorisé en Europe dans l'indication. Il s'administre sous la forme d'une perfusion de 4 h, à la dose de 14 mg/m² à J1, J8 et J15 d'un cycle de vingt-huit jours. Le taux de réponse est similaire au vorinostat, de l'ordre de 34 à 39 %. L'étude a permis de démontrer un impact favorable sur le prurit qui n'est pas nécessairement corrélé à une réponse clinique. La durée de la réponse était de onze à quinze mois. En général, la romidepsine est bien tolérée. Des nausées, de l'anorexie et des vomissements ont été décrits, ainsi qu'une prolongation de l'espace QT qui ne s'est pas avérée significative [155,159].

c. Belinostat :

Le Belinostat est un inhibiteur intraveineux du pan HDAC, qui a été approuvé par la FDA en 2014 pour le traitement du PTCL en rechute ou réfractaire. Dans un essai clinique à la phase 2 le Belinostat dans le traitement du vingt-neuf patients atteints de CTCL dont 17 patients MF et sept patients SS ont été recrutés. Les patients atteints de CTCL avaient reçu en moyenne de quatre traitements systémiques antérieurs. Belinostat a été administré à raison de 1 000 mg/m² par voie intraveineuse pendant 5 jours consécutifs d'un cycle de 21 jours. L'ORR était de 13,8 % (10,3 % de RC et 3,4 % de RP) et le DOR médian était de 83 jours [156].

d. Le Quisinostat :

Le Quisinostat est un inhibiteur pan-HDAC de deuxième génération avec un large spectre d'activité antitumorale préclinique contre diverses hémopathies malignes, y compris le CTCL. Récemment, les résultats d'un essai multicentrique de phase II sur le quisinostat oral chez 26 patients atteints de MF ou de SS précédemment traités ont été rapportés. L'ORR était de 24 %, tel qu'évalué par les cas avec une réduction > 50 % du score mSWAT ; le DOR dans la peau variait de 2,8 à 6,9 mois. Les EI liés au médicament les plus courants étaient les nausées, la diarrhée (23 %), l'asthénie (15 %), l'hypertension (8 %), la thrombocytopénie (11 %) et les

vomissements (11 %). L'incidence des EIG était de 11,5 %, y compris des cas isolés d'hypertension, de léthargie et de prurit. Globalement, le quisinostat semble être mieux toléré que les inhibiteurs d'HDAC de première génération comme le vorinostat ou la romidepsine [154].

e. Le Panobinostat :

Le Panobinostat est un inhibiteur pan-HDAC biodisponible par voie orale approuvé pour le traitement du myélome multiple par la FDA en 2015. Dans une étude de phase 2, 139 patients atteints de stade IB-IVA MF/SS qui avaient été prétraités avec au moins deux thérapies systémiques antérieures, ont reçu 20 mg de panobinostat oral trois fois par semaine. Les 139 patients comprenaient 79 patients exposés au bexarotène et 60 patients naïfs au bexarotène. Le taux de réponse global était de 17,3 % chez tous les patients (15,2 % dans le groupe exposé au bexarotène et 20,0 % dans le groupe naïf de bexarotène). Une RC a été observée dans chaque groupe. La SSP médiane était de 4,2 mois dans le groupe exposé au bexarotène et de 3,7 mois dans le groupe naïf de bexarotène. Le DOR médian était de 5,6 mois dans le groupe exposé au bexarotène et n'a pas été atteint à la date limite des données dans le groupe naïf au bexarotène [156].

f. Le Resminostat

Le Resminostat est un médicament oral qui inhibe sélectivement les enzymes HDAC de classe I, IIB et IV. Une étude européenne pivot RESMAIN de phase 2, multicentrique, en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo est actuellement en cours d'approbation pour évaluer si le Resminostat peut être utilisé comme traitement d'entretien pour les patients atteints de MF/SS après le contrôle de la maladie avec d'autres thérapies systémiques. Les patients recevront soit un placebo, soit 600 mg de Resminostat pendant 5 jours consécutifs suivis de 9 jours de repos dans un cycle de 14 jours. Une aggravation des symptômes est notée chez certains patients, définie par une augmentation d'au moins 3 points sur l'échelle visuelle analogique des démangeaisons [156].

1.3.6. Photophérèse extracorporelle :

La photophérèse extracorporelle (ECP), également connue sous le nom de photoimmunothérapie ou photochimiothérapie extracorporelle, est une thérapie basée sur la leucaphérèse qui a été initialement utilisée chez les patients atteints de lymphome cutané à cellules T (CTCL). Spécifiquement pour le traitement des patients CTCL réfractaires à la thérapie souffrant de la variante leucémique, le syndrome de Sézary, la PCE a reçu l'approbation de la FDA (United States Food and Drug Administration) en 1988 [107,160].

Au cours de la PCE, le sang total du patient est prélevé via une veine cubitale, ou un cathéter implanté de façon permanente, pour la séparation des leucocytes du plasma et des cellules non nucléées. Avec un dispositif spécialement conçu pour cette procédure, les leucocytes collectés, appelés couche leucocytaire, sont ensuite exposés à une irradiation ultraviolette A (UVA) en présence d'un agent photosensibilisant, le 8-méthoxypsoralène, avant la réinjection au patient [160].

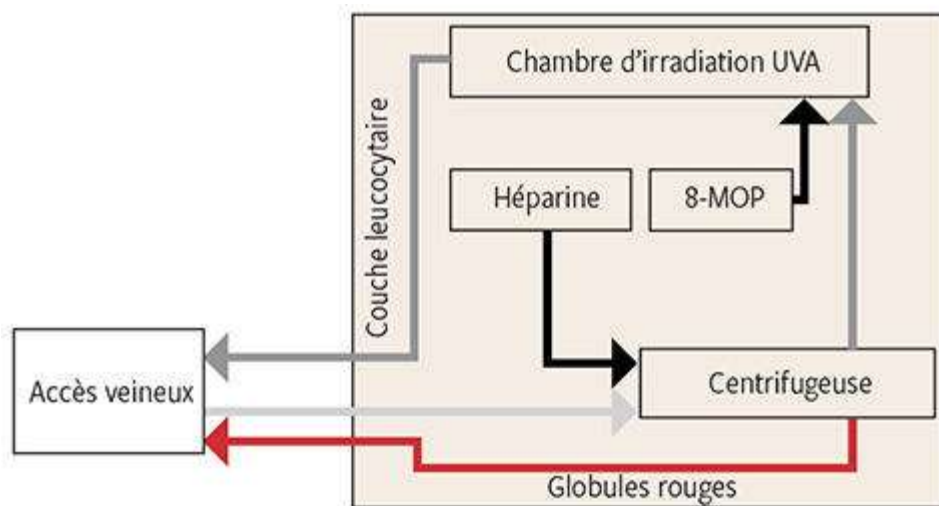


Figure 40: procédure de déroulement PCE [121]

La première étude expérimentale utilisant la PCE a été réalisée chez des patients atteints de la variante leucémique (syndrome de Sézary) du CTCL. Dans une méta-analyse de l'efficacité de la PCE, un taux de réponse de 55,7 % et un taux de rémission complète de 17,6 % ont pu être rapportés. Un meilleur taux de réponse a été observé chez les patients ayant un faible nombre de cellules de Sézary et un faible rapport CD4/CD8. Les patients ayant un faible

nombre de cellules CD4+CD7 peuvent également bénéficier davantage de la PCE. Une combinaison de la PCE avec un traitement immunomodulateur peut améliorer les avantages de l'ECP. La variante leucémique du CTCL étant la plus ancienne indication de la PCE, de nombreuses études soutiennent l'utilisation de la PCE en première intention. Bien qu'efficace en monothérapie, la PCE a également été associée à d'autres stratégies thérapeutiques, notamment l'interféron, le bexarotène et la TSEBT [33,160].

L'ECP a été établie comme traitement de première ligne chez les patients atteints de CTCL avec une atteinte sanguine (stade IVA1 ou IVA2) et un stade érythrodermique IIIA ou IIIB. Quelques cas de MF au stade précoce traités par PEC ont montré un bénéfice. Les recommandations de traitement indiquaient des cycles de traitement de 2 semaines sur 2 jours consécutifs pendant au moins 3 mois et un traitement ultérieur toutes les 3 à 4 semaines. La réévaluation de la réponse au traitement doit être effectuée entre le 6ème et le 12ème mois. Si une réponse est observée, le traitement doit être poursuivi toutes les 4 à 8 semaines [121,160].

Une survie médiane supérieure à 8 ans a été observée chez les patients traités par la PCE et parmi les répondeurs complets, beaucoup présentent des réponses durables qui peuvent permettre, pour certains, le sevrage des thérapies dirigées par le CTCL [33].

Les effets secondaires observés sont une hypotension ou une fièvre dans les quatre à 12 heures suivant la réinjection des cellules traitées et une anémie arégénérative progressive par carence martiale [263]. Et comme les protocoles de traitement actuels ne nécessitent plus l'administration orale de 8-MOP, éliminant les nausées, la PCE est sûre et généralement très bien tolérée [121,160]

Évaluation de la réponse : [264]

- L'évaluation de la réponse doit être effectuée tous les 3 mois et basée sur la déclaration de consensus ISCL/USCLC/EORTC. Il est recommandé d'attendre au moins 6 mois de traitement avant de conclure que la PCE n'est pas efficace. D'après l'expérience clinique, les réponses ne se développent généralement pas tôt et peuvent également être observées pendant une période de temps considérable après le début de la PCE. Il a été convenu que le délai minimum pour l'évaluation de la réponse à la PCE devrait être après au moins 6 mois de traitement avant qu'il ne soit conclu que la PCE n'est pas efficace.

- En présence d'une RC, le traitement ne doit pas être arrêté et prolongé pendant une longue période, avec un allongement progressif des intervalles de traitement jusqu'à 8 semaines.
- En présence de RP/maladie stable, il est suggéré d'évaluer les traitements combinés ou d'augmenter la fréquence des traitements.
- En présence d'une maladie évolutive, il est suggéré d'évaluer les traitements combinés, d'augmenter la fréquence des traitements ou d'arrêter la PCE en faveur d'un traitement alternatif anti-CTCL [161].

1.3.7.L'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques :

L'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques a été abandonnée à cause d'un taux élevé de rechute très important [162].

Selon les recommandations consensuelles de l'EORTC, la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) est la seule option curative thérapeutique potentiellement dans la MF/SS avancé (à l'exception de la radiothérapie localisée pour le MF unilésionnel) [163].

La survie médiane des sujets atteints de LTC avancé est de 5 ans ou moins et dépend essentiellement du stade et d'autres facteurs, comme l'existence d'une transformation à grandes cellules. Le stade avancé est caractérisé par un état souvent réfractaire au traitement ou des rechutes fréquentes et rapides après traitement, conduisant à de multiples lignes de traitements successifs et des complications infectieuses [163].

Un traitement par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été rapporté pour la première fois en 1994 chez un patient atteint de MF qui a ensuite présenté une rémission prolongée. Depuis plus de 25 ans, de multiples études ont confirmé l'existence de rémissions prolongées après allogreffe, suggérant un effet « graft versus lymphoma » (GVL) [163].

Le but de l'allogreffe est d'assurer une prise de greffe à long terme et d'obtenir une activité antitumorale des lymphocytes du donneur contre les cellules de lymphome du receveur (effet GVL, *graft-versus-lymphoma*) [163].

En ce qui concerne l'allo-HSCT pour CTCL, les recommandations internationales convergent. Les directives américaines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommandent que l'allo-GCSH puisse être envisagée pour les patients atteints d'une maladie de stade IIB-IV évolutive ou réfractaire aux options de traitement primaires. Les directives européennes recommandent l'allo-GCSH pour les patients jeunes et en forme présentant des stades avancés de la maladie, une faible charge tumorale au moment de la transplantation, et en même temps, un risque prévisible élevé de progression et un mauvais pronostic. Ces recommandations montrent que la sélection des patients est difficile et repose sur plusieurs critères : âge (surtout l'âge physiologique) et état général des patients, statut de la maladie, nombre de traitements antérieurs [163].

De plus une étude méta-analyse récente d'Iqbal et ses collègues qui incluait un total de 266 patients issus de cinq études, a révélé un taux de réponse globale de 59% mais une survie sans progression de seulement 36%, soulignant une mortalité sans rechute de 19% [164]

Au cours des dernières décennies, différentes stratégies thérapeutiques ont été étudiées pour favoriser l'effet GVL sans augmenter le risque de GVHD afin d'augmenter la survie et de réduire les rechutes tout en maintenant une bonne qualité de vie. De nouveaux protocoles de transplantation, notamment des protocoles de conditionnement, sont en cours de développement avec des résultats encourageants, et de nouvelles méthodes sensibles de suivi de la maladie résiduelle moléculaire avant et après allo-GCSH [163].

L'analyse rétrospective de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) suggère que l'allo-HSCT doit être réalisée avant que la maladie ne devienne réfractaire au traitement. Le séquençage à haut débit (HTS) pourrait ainsi aider à identifier les candidats susceptibles de bénéficier d'une allo-GCSH avant que leur maladie ne devienne réfractaire au traitement. Une autre étude rétrospective française sur l'allo-HSCT dans le CTCL avancé (54 % de patients atteints de MF transformé) suggère que l'allo-HSCT est un traitement précieux option dans CTCL de stade avancé incluant MF transformé [163].

Dans le CTCL avancé, l'état de la maladie et la charge tumorale doivent être étroitement surveillés. Si possible, la greffe doit être réalisée en rémission complète pré-greffe ou en rémission quasi-complète. Le brentuximab vedotin (BV) peut être une bonne option, en

monothérapie ou en association (plus ou moins associé à la Bendamustine), comme thérapie de pont pour l'allo-HSCT dans le CTCL avec un mauvais pronostic [163].

L'administration de Mogamulizumab est liée à un risque accru de réaction de greffe versus hôte (GvH) probablement par son effet sur les lymphocytes régulateurs selon Dai et ses collègues, mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats [163].

Un nouveau conditionnement non myéloablatif a été introduit par des chercheurs de l'Université de Stanford pour le traitement des patients atteints de CTCL. Le conditionnement est sans chimiothérapie et consiste en une globuline antithymocyte plus une irradiation lymphoïde totale à une dose de 10 à 12 Gy administrée en 10 fractions. L'électronthérapie corporelle totale à une dose de 30 à 36 Gy a été initiée 6 à 9 semaines avant le début du conditionnement dans le but d'obtenir une réduction tumorale maximale. Aujourd'hui, il semble approprié de traiter les patients atteints de CTCL qui subissent une allo-GCSH avec des conditionnements à intensité réduite (RIC) selon les résultats de plusieurs études [165].

En post-allogreffe, les réactions de type GVH sont une des principales causes de mortalité sans progression avec les infections. La prophylaxie de la GVHD consiste en des agents immunosuppresseurs (cyclosporine et mycophénolate mofétil ou méthotrexate dans la plupart des cas). Actuellement, plusieurs auteurs recommandent la perfusion des lymphocytes des donneurs (DLI) comme un traitement efficace dans les cas de rechute des patients. Le Vorinostat pourrait être une approche intéressante dans la prévention et le traitement de la GvH et sur le LTC [163].

Le rôle de l'allo-HSCT dans le CTCL est de mieux en mieux défini mais de futurs essais contrôlés prospectifs à haut niveau de preuve sont nécessaires. Un programme national de recherche clinique hospitalière (PHRC) coordonné par le Groupe d'Etude Français des Lymphomes Cutanés et la Société Française de Greffe de Moelle Osseuse et de Thérapies Cellulaires étudie actuellement l'allo-GCSH dans les LTC avancés de mauvais pronostic dans une étude prospective contrôlée (CUTALLO, [NCT02520908](#)). Cette étude permettra de mieux définir la place et le moment optimal de l'allo-GCSH dans ces pathologies [163].

1.3.8. Traitement d'entretien :

En dehors des données récentes sur le traitement d'entretien PUVA, il n'existe actuellement aucune preuve claire que le traitement d'entretien puisse offrir un bénéfice. Cependant, il doit être envisagé en particulier chez les patients de stade \geq IIB avec un risque élevé de récurrence et/ou de progression de la maladie. Les options appropriées pour le traitement d'entretien comprennent les corticostéroïdes topiques, la photothérapie, les rétinoïdes, l'IFN α 2b, le MTX à faible dose et l'ECP. Le choix d'un traitement d'entretien approprié dépend de l'efficacité, du soulagement des symptômes, de la disponibilité, de la manipulation, du profil d'innocuité et de l'altération la plus faible possible de la QVLS [39].

1.4. Les nouveaux traitements :

1.4.1.E7777

- E7777 est une nouvelle protéine de fusion cytotoxique recombinante a été développée, composée de la partie enzymatiquement active des fragments de toxine diphtérique et du domaine de liaison au récepteur de l'interleukine-2 humaine (IL-2). Sur le modèle de la Denileukine Diftitox [166].
- Récemment, une étude de phase III est en cours aux États-Unis ; une étude de phase I en 2017 chez des patients japonais atteints de PTCL et CTCL a été réalisée, dans laquelle la dose recommandée de E7777 a été déterminée à 9 μ g/kg/j pendant cinq jours consécutifs par cycle de 21 jours. Le taux de réponse était de 38%, à priori indépendant du taux d'expression de CD25. Sur les 3 MF, un seul patient a obtenu une réponse partielle. Une activité antitumorale préliminaire, mais cliniquement significative, a également été démontrée dans l'étude [166-167].
- L'étude a montré un nombre d'effets indésirables non négligeable, avec un arrêt pour toxicité chez 23% des patients traités. Les principaux effets indésirables étaient hématologiques (lymphopénies (77%), anémie (39%), neutropénie (31%), thrombopénies (62%), hyperleucocytoses (54%)). Les autres effets indésirables principaux étaient des cas de cytolysé hépatique chez la quasi-totalité des patients, en générale modérée, de fatigue (85%), de perte d'appétit (85%), des nausées (69%) et une hypoalbuminémie (77%) avec un risque de syndrome de fuite capillaire (8%) [167].

- Plus récemment, en 2021, les résultats d'une étude de phase II ont été publiés (NCT02676778). L'E7777 était utilisée à la dose recommandée de 9 µg/kg/jour par voie intraveineuse, parfois diminué à 6 µg/kg/jour. Le taux de réponse global du E7777 était de 31,6% dans les LTC, comparable aux taux de réponses des autres traitements en voie de développement dans les LTC avancés ou réfractaires [166].
- E7777 a un mode d'action différent de celui des agents cytotoxiques ou d'autres nouveaux agents, ce qui pourrait expliquer son efficacité quels que soient les traitements antérieurs et le nombre de traitements [166].
- Cependant, de nombreux effets secondaires ont également été signalés chez 94,6% des patients ayant des effets secondaires de grade 3 ou plus. Il s'agissait principalement d des tests de la fonction hépatique (ASAT et/ou ALAT élevées dans plus de 85 % des cas), d'hypoalbuminémie (70,3 %), de lymphopénie (70,3 %), de fièvre (51,4 %). Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 45,3 % des patients, dont un cas mortel de rhabdomyolyse, ainsi qu'une cytolyse sévère, un syndrome de fuite capillaire, de la fièvre ou une lymphopénie. 24,2 % patients ont présenté des EI entraînant une réduction de la dose de médicament (6 µg/kg/j), une interruption de la dose de médicament (saut) au cours d'un cycle et un retard du premier traitement en un cycle suivant, respectivement [166].
- E7777 a montré une efficacité prometteuse et un profil d'innocuité gérable chez les patients japonais atteints de CTCL en rechute ou réfractaires. Les EI courants étaient gérables, mais l'augmentation des ALAT/AST, l'hypoalbuminémie et le SLC doivent être soigneusement gérés pendant le traitement. Le E7777 a le potentiel d'être considéré comme une nouvelle option de traitement pour ces patients au Japon [166].
- Une étude de phase III dans les LTC est en cours, et devrait préciser l'efficacité et la tolérance de ce traitement chez ces patients (NCT01871727).

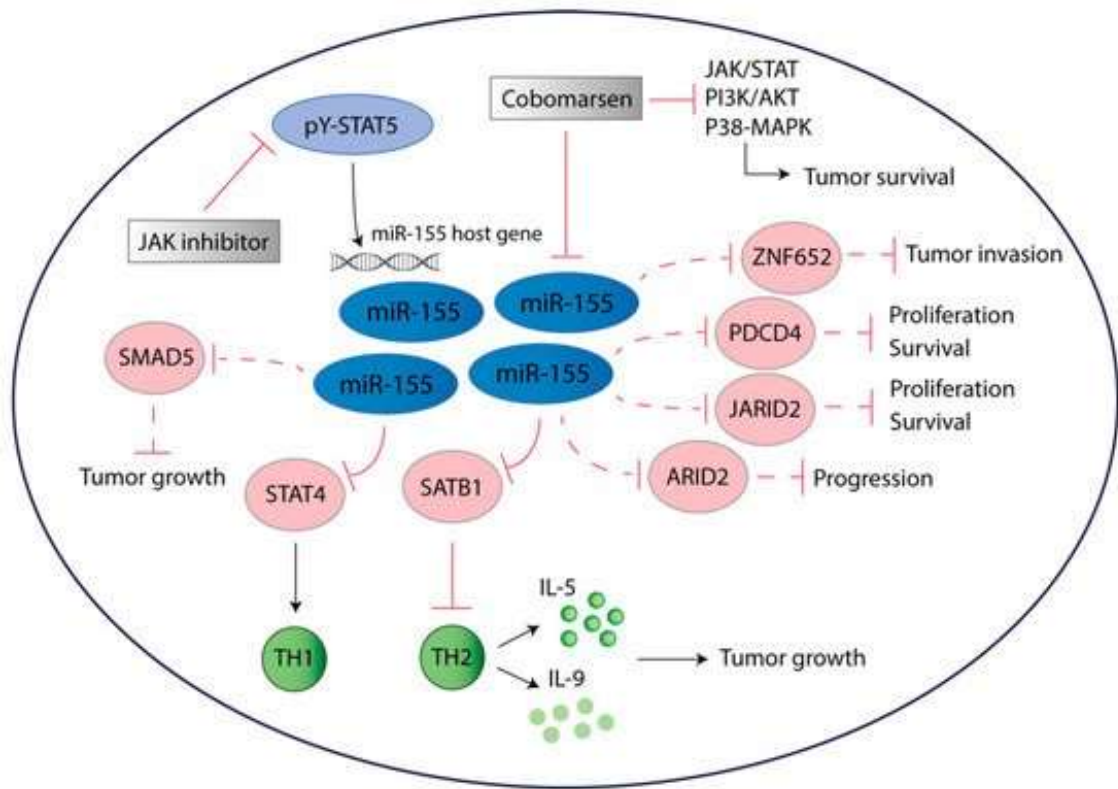
1.4.2. Antagomir-155 (MRG-106)

- Antagomir-155 (MRG-106) est un oligonucléotide inhibiteur de miR-155, un miARN oncogène surexprimé dans CTCL. L'efficacité de l'antagomir-155 administré par voie intralésionnelle (IL), SQ et IV chez les patients atteints de MF précoce et avancé est

actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai clinique national de phase I/II à doses croissantes. Les résultats préliminaires ont révélé que 23 (95,8 %) des 24 patients ont montré une amélioration des lésions traitées individuellement (cohorte IL) ou de la maladie cutanée totale (cohortes SQ/IV), mesurée par la variation maximale du CAILS ou du mSWAT. Dans les cohortes SQ/IV, neuf (50,0 %) des 18 patients ont atteint une RP. Chez neuf patients ayant reçu > 1 cycle de traitement, sept (77,8 %) ont atteint une RP, ce qui suggère qu'une durée de traitement plus longue peut apporter un plus grand bénéfice. Le médicament a été bien toléré avec la plupart des EI de grade I et II [35].

Tableau XIX: Cibles miR-155 putatives dans CTCL [169]

Cibles miR-155	Rôle dans les cancers	Validé les fonctions
JARID2	Suppresseur de tumeur dans la leucémie	Réduit la prolifération et survie
PDCD4	Suppresseur de tumeur dans la leucémie, le cancer de la langue, colorectal et du col de l'utérus, muté dans le SS	Augmente l'apoptose, induit l'arrêt du cycle cellulaire
ZNF652	Suppresseur de tumeur dans le cancer du sein	Réprime les moteurs d'invasion et de métastases
SMAD5	Suppresseur de tumeur dans la leucémie et le lymphome à cellules B	Joue un rôle dans l'inhibition de la croissance des cellules malignes
ARID2	Suppresseur de tumeur dans le carcinome hépatocellulaire et le cancer de la bouche, muté dans le SS	Supprime la croissance et la progression des cellules tumorales



2. INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

Les recommandations sont établies en fonction du stade tel que défini par la nouvelle classification TNMB et la classification en stades spécifiques de Ia à IVb. Il est recommandé que tous les LCP soient présentés en RCP locale ou régionale, comprenant des cliniciens et pathologistes référents pour les LCP, afin de valider le diagnostic et la prise en charge thérapeutique.

Si, pour les stades précoces et les lymphomes de bon pronostic, la prise en charge est relativement consensuelle, elle est plus variable pour les stades avancés et les lymphomes cutanés agressifs. Ceux-ci doivent impérativement faire l'objet d'une discussion en RCP régionale ou nationale de recours (telle que celle organisée par le GFELC).

2.1. Stade Ia à IIa (T1-2/ N0-1/M0/B0) : mycosis fongoide au stade des macules ou plaques infiltrées sans atteinte ganglionnaire clinique ni histologique :

En première ligne, les traitements à visée « dermatologique » sont systématiquement privilégiés sauf cas particulier. Les corticoïdes locaux très forts (niveau IV) peuvent être utilisés seuls si lésions limitées (T1). La chlorméthine (Caryolysine) ou, en cas d'indisponibilité ou d'allergie de contact, la carmustine (BICNU®), sont appliqués en badigeons au rythme de trois fois par semaine jusqu'à l'obtention d'une rémission. Les photothérapies de type PUVA et UVB (cette dernière en cas de plaques non infiltrées seulement) sont une alternative.

En cas d'échappement ou de non réponse aux traitements précédents (cela concerne essentiellement les stades T2/Ib-Ia), différentes alternatives sont discutées, selon les antécédents du patient, son âge et le type de lésions. On peut passer à un traitement systémique comme l'interféron alpha, seul ou associé à la PUVAthérapie (en faisant attention aux photosensibilisations induites par l'interféron) ou à un rétinoïde. Le bexarotène (Targretin®) est une autre possibilité, seul ou en association avec l'interféron alpha ou la PUVA ; il s'agit d'une prescription hors AMM car il est en principe réservé aux formes avancées. Une électrothérapie corporelle totale est possible, avec ou sans traitement d'entretien ensuite par chlorméthine ou carmustine topiques. Ce traitement peut être parfois plus précocement dans les formes folliculotropes étendues, en particulier avec mucinose, ce qui paraît un facteur de résistance au traitement.

En cas de progression malgré ces différentes lignes, il faut envisager l'inclusion dans un essai thérapeutique.

2.2. Stade IIb (T3/N0-2/M0/B0) : mycosis fongoide au stade des tumeurs au stade des tumeurs sans atteinte ganglionnaire histologique spécifique :[137]

Un traitement systémique est en général proposé. Le choix se fait selon l'âge de patient et ses antécédents.

En première ligne, on peut choisir l'interféron alpha seul ou associé à la PUVA ou à un rétinoïde ; le méthotrexate à faibles doses ; le bexarotène (en principe en cas d'échec d'un

premier traitement systémique selon l'AMM). Le traitement systémique est habituellement associé à un traitement local [137].

En cas d'échappement ou de non réponse aux traitements précédents, on peut envisager une monochimiothérapie telle que la gemcitabine. La polychimiothérapie est utilisée en dernier recours, sauf à visée palliative ou en préalable d'une intensification thérapeutique avec discussion d'allogreffe avec les hématologues [137].

2.3. Stades III et IVa :

Le MF aux ces stades se traite comme le syndrome de Sézary.

3. RESUME DES TRAITEMENTS ET DE LA REPOSE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE MYCOSIS FONGOÏDE A UN STADE PRECOCE (STADE IA-IIA) [55]

Organiser	Type de thérapie	Traitement	Réponse
MF au stade précoce (IA-IIA)	Thérapie topique/cutanée	Stéroïdes Photothérapie Moutarde à l'azote Bexarotène Rayonnement local TSEBT	TRG 80–90 % ; TRC 63 % (T1), 25 % (T2) CRR 54·2–91 % CRR 76–80 % stade IA, CRR 35– 68 % stade IB TRO 63 %, CRR 21 % CRR > 90 %, faible dose (7-8 Gy) fraction unique ou en deux fractions CRR 75 % (T2), CRR 47 % (T3)
MF réfractaire au stade précoce (IA-IIA)	Thérapie combinée	PUVA ou NBUVB et IFN- α (faible dose) PUVA ou NBUVB et bexarotène (faible dose)	CRR 70 % TRC 50–80 %

(PUVA, psoralène plus photothérapie ultraviolette A ; NBUVB, lumière ultraviolette B à bande étroite ; IFN- α , interféron-alpha ; ORR, taux de réponse global ; CRR, taux de réponse complète ; MF, mycosis fongoïde.)

3.1. MF FOLLICULOTROPE :

Des études antérieures ont souligné que le MF folliculotrope est généralement moins réactif (réponse moins bonne et plus longue) à plusieurs thérapies dirigées vers la peau et suit une évolution clinique plus agressive similaire à celle de la MF classique au stade tumoral. Les patients atteints de FMF à un stade précoce peuvent très bien bénéficier de thérapies dirigées à la peau non agressive, comme les stéroïdes topiques, le psoralène plus ultraviolet A (PUVA) ou la moutarde azotée topique. Chez les patients avec un MF folliculotrope de stade avancé, ces thérapies sont moins efficaces. Pour ces patients, PUVA associée à une radiothérapie locale, PUVA associée avec interféron alfa, et/ou rétinoïdes ou électrothérapie ont été recommandées. Pour les rares patients atteints de MF folliculotrope présentant une plaque solitaire ou une tumeur, une radiothérapie locale est très efficace et constitue le mode de traitement préféré [44].

3.2...Chalazodermie granulomateuse :

Le traitement de la chalazodermie granulomateuse n'est pas satisfaisant. Les patients ont été traités avec PUVA, radiothérapie, excision chirurgicale, interféron et autres thérapies systémiques, mais des réponses complètes n'ont jamais été rapportées. En raison du risque accru d'un deuxième lymphome malin, un suivi à long terme est nécessaire [44].

3.3.La Réticulose pagétoïde :

La radiothérapie et l'exérèse chirurgicale sont les traitements de première intention [44].

3.4. Le syndrome de sézary et MF (stades III et IVa) :

Le choix du traitement dépend de plusieurs facteurs, y compris l'extension de la maladie ; pour les patients à faible charge tumorale, les recommandations prévoient la photophérèse extracorporelle (PEC) comme traitement de première ligne, qui peut être utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres agents tels que les rétinoïdes/bexarotène et l'interféron-alpha, seuls ou en association avec des traitements dirigés contre la peau/rétinoïdes. Pour les stades plus avancés, avec une charge tumorale élevée dans le sang, il est préférable de commencer par des agents de réduction volumique puis d'utiliser la PCU ; dans ce scénario, le mogamulizumab anti-CCR4 peut induire un taux de réponse élevé, en particulier dans le sang, réduisant ainsi le nombre de cellules atypiques. D'autres anticorps monoclonaux,

tels que l'alemtuzumab anti-CD52 et le brentuximab anti-CD30 ont également montré une activité clinique significative chez les patients atteints de SGS avancé. Traditionnellement, ces patients ont été traités par chimiothérapie (ie, gemcitabine, doxorubicine liposomale, CHOP et polychimiothérapie de type CHOP), mais compte tenu de la faible réponse et de la toxicité élevée, elle ne doit pas être prise en compte comme traitement primaire. À ce jour, la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CTS), notamment par conditionnement à intensité réduite, est le seul traitement curatif, bien que destiné à quelques patients sélectionnés. Dans l'ensemble, les patients atteints de SS ont un besoin clinique non satisfait de traitements efficaces, en raison de faibles taux de réponse, d'améliorations de courte durée, d'une immunosuppression concomitante et souvent d'effets secondaires graves liés aux médicaments [69].

Tableau XX: Résumé des traitements et des réponses pour les patients atteints de mycosis fongoïde à un stade avancé/syndrome de Sézary (stade IIB–IVB) [55]

Type de thérapie	Traitement	Réponse
Thérapie dirigée par la peau	TSEBT	CRR 35 % (10-20 Gy)
Immunomodulateurs	Interférons (IFN- α et IFN- γ)	TRO 29–80 % ; TRC 4 à 41 %
	T)	TRG 45–55 %
	Rétinoïde/rexinoïde (bexarotène)	TRG 35–71 %, TRC 14–26 %
	ECP	
Thérapies biologiques/ciblées	Alemtuzumab	ORR 86–100 % (MF/SS érythrodermique)
	HDACis (romidepsine et vorinostat)	ORR 36 % (Romidepsine), ORR 24 % (Vorinostat)
	Antifolates (méthotrexate, pralatrexate)	ORR 33–58 % (méthotrexate, faible dose), ORR 45 % (pralatrexate, rechute/LTC réfractaire)
Thérapie combinée	IFN- α et photothérapie	CRR 70 %

Type de thérapie	Traitement	Réponse
Chimiothérapie systémique (Mono-agent)	IFN- α et rétinoïdes/rexinoïdes	TRC 50–80 % CRR 38 %
	Rétinoïde et photothérapie	RSE 44 %
	ECP et INF- α	Pas de données disponibles
	ECP et rétinoïdes/rexinoïdes	
	Doxorubicine pégylée	TRG 40·8–88 %
Chimiothérapie multi-agents	Analogues de purine/pyrimidine (gemcitabine)	TRG 68–75 %
	CHOP/CHOP-like	Efficacité comparable à celle des agents uniques, toxicité plus élevée
Greffe de cellules souches	Autologue	CRR 83 %, toutes les rechutes dans un délai médian de 6 mois
	Allogénique	TRG 68 %, CRR 58 %

3.5. Lymphoproliférations CD30+ cutanées primitives :

Étant donné qu'aucun traitement curatif n'est disponible pour la LyP et que le risque de progression de la maladie est faible, les bénéfices à court terme du traitement actif doivent être évalués par rapport aux effets secondaires potentiels. Dans les cas où les lésions cutanées sont peu nombreuses et non cicatricielles, un suivi à long terme avec observation, ainsi que des stéroïdes topiques, doivent être envisagés. Dans les cas qui se manifestent par de nombreuses papules ou nodules et/ou une récurrence fréquente, le méthotrexate à faible dose (5-20 mg/semaine) est le traitement le plus efficace, mais la maladie rechute souvent après l'arrêt du traitement. Des effets thérapeutiques bénéfiques ont également été rapportés avec la PUVA et la moutarde azotée topique (tableau 18) [55].

Dans le PCALCL, la radiothérapie ou l'exérèse chirurgicale sont les traitements de première intention des patients présentant des lésions cutanées solitaires ou localisées. En cas

de maladie disséminée/multifocale, le méthotrexate à faible dose est généralement recommandé, et une chimiothérapie multi-agents à base de doxorubicine est utilisée dans de rares cas avec une atteinte extracutanée ou des tumeurs à progression rapide (Tableau 18) (Kempf *et al* , 2011 ; Gentile *et al* , 2015). Le brentuximab védotine est la meilleure thérapie systémique basée sur la forte expression de CD30 sur les cellules néoplasiques [55].

3.6. Lymphome T sous-cutané de type panniculite (SPTCL) :

Les patients ont généralement une évolution clinique prolongée avec des nodules cutanés qui répondent généralement aux corticostéroïdes systémiques, au méthotrexate, à la radiothérapie ponctuelle et au bexarotène oral (tableau 18). L'atteinte ganglionnaire ou systémique est rare et la survie à 5 ans est supérieure à 80 %. Les cas qui expriment un phénotype γ/δ sont inclus dans la catégorie des lymphomes T cutanés γ/δ nécessitant une intervention systémique [55].

3.7. Lymphome T cutané à cellules NK de type nasal :

La chimiothérapie systémique avec CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) n'a pas été efficace, mais le régime SMILE plus récemment développé (dexaméthasone, méthotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, étoposide) ou sa modification a montré une meilleure réponse et même à long terme ; survie à terme dans les maladies systémiques et récidivantes (tableau 18) et les résultats s'améliorent après la consolidation avec une autogreffe de cellules souches [55].

3.8. Les entités provisoires

La classification révisée de l'OMS de 2016 reconnaît son comportement indolent en changeant le nom de cette entité en trouble lymphoprolifératif cutané CD4+ pléomorphe de petite/moyenne taille (Swerdlow *et al* , 2016). L'excision chirurgicale, la radiothérapie à faible dose et les stéroïdes intralésionnels sont les thérapies préférées (Tableau 18) (Virmani *et al* , 2016) [55].

3.9. CD8+ agressif :

Sont généralement traités par polychimiothérapie à base de doxorubicine, en envisageant une consolidation par allogreffe de cellules souches (Tableau 18) (Nofal *et al* , 2012) [55].

3.10. Gamma :

Le variant épidermotrope peut présenter un comportement indolent prolongé. La greffe allogénique de cellules souches est une considération raisonnable lors de la présentation (tableau 18) (Gibson *et al*, 2015). De bonnes réponses cliniques au brentuximab vedotin ont été récemment rapportées dans des cas de maladie récidivante/réfractaire (Talpure *et al* , 2016), et le bexarotène par voie orale est une option pour les patients dont l'évolution est plus indolente/prolongée (Tableau 18) (Hathaway *et al* , 2007). Des mutations activatrices de *STAT5B* surviennent dans environ un tiers des cas, ce qui pourrait représenter une cible thérapeutique potentielle (Kucuk *et al*, 2015a) [55]

Sous-type CTCL	Traitement	Réponse
Trouble lymphoprolifératif CD30+ cutané primitif		
Papulose lymphomatoïde		
Maladie de peau limitée	Observation	Aucune donnée publiée
	Stéroïdes topiques à haute puissance de classe I	CRR 12 %, PRR 88 %
	Corticostéroïdes intralésionnels	Aucune donnée publiée
	NM topique	CRR 18.2 %, PRR 40.9 %
	Gel de bexarotène 1% Rayonnement local	CRR 2.6 %, PRR 33.3 % CRR 69 %
Maladie cutanée disséminée et/ou récidives fréquentes	PUVA	CRR 26 %, PRR 68 %
	Méthotrexate (5–30 mg po hebdomadaire)	CRR 34 %, PRR 66 %
	Brentuximab védotine	CRR 75 %, TRO 100 %
Lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules T		
Maladie solitaire et/ou localisée	Opération	CRR 100 %
	RT locale	CRR 100 %
Maladie cutanée multifocale	Méthotrexate (5–30 mg po hebdomadaire)	Cas isolés avec CR
Atteinte extracutanée	Chimiothérapie à base de doxorubicine	CRR 90 %
	Brentuximab védotine	CRR 75 %, TRO 100 %
PTCL, comportement indolent		
Trouble lymphoprolifératif cutané primitif CD4+ à petites/moyennes cellules T	Observation	Aucune donnée publiée
	Corticostéroïdes intralésionnels	CRR 100 %
	Excision chirurgicale	CRR 100 %
	Rayonnement à faible dose	CRR 100 %

Prolifération lymphoïde CD8+ indolente des sites acraux	Corticostéroïdes intralésionnels	CRR 100 %
	Excision chirurgicale	CRR 100 %
	Rayonnement à faible dose	CRR 100 %
PTCL, comportement agressif		
Lymphome T cutané primitif CD8+ agressif épidermotrope cytotoxique	Chimiothérapie multi-agents	Des résultats insatisfaisants
	Greffe allogénique de cellules souches	Cas isolés avec CR
	Brentuximab pour les cas CD30+	Aucune donnée publiée
Lymphome T cutané gamma-delta	Chimiothérapie multi-agents	CRR 21 %
	Greffe allogénique de cellules souches	TRC 57 %
	Brentuximab vedotin pour les cas de CD30+	ORR 75 % (rechute/réfractaire)
	RT localisée (maladie solitaire/localisée)	Aucune donnée publiée
	Bexarotène oral	Cas isolés avec CR
	Essais cliniques	Aucune donnée publiée
Lymphome T sous-cutané de type panniculite	Méthotrexate ± corticostéroïdes oraux	CRR 100 %
	RT localisée (maladie unique/localisée)	CRR 100 %
	Bexarotène oral	TRO 82 %, CRR 54·5 %
Lymphome NK/T extranodal	Chimiothérapie (régime de type SMILE)	TRG 59 % ; RSE 33 %
	Essais cliniques	Aucune donnée publiée

Figure 41 [55] ORR, taux de réponse global ; CRR, taux de réponse complète ; PRR, taux de réponse partielle ; RC, réponse complète ; PTCL, lymphome périphérique à cellules T ; RT, radiothérapie ; NK, tueur naturel ; NM, moutardé à l'azote ; PUVA, psoralène plus photothérapie ultraviolette A ; SMILE, dexaméthasone, méthotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, étoposide.

CONCLUSION

Les lymphomes à cellules T sont un groupe de maladies rares et hétérogènes dont beaucoup sont encore méconnues. Les résultats du traitement sont médiocres, et le taux de rechute reste élevé malgré une réponse initiale. Même en connaissant l'étiologie de certains des lymphomes à cellules T, le traitement du déclencheur initial de la tumorigenèse n'améliore pas les résultats.

Les recherches en cours sur la progression biochimique, transcriptionnelle, histopathologique et clinique de la maladie permettent une amélioration du traitement, le pronostic et la qualité de vie. Les essais cliniques sur les lymphomes à cellules T sont souvent considérés comme le traitement de première intention car les schémas thérapeutiques existants ne sont pas aussi efficaces ou aussi bien tolérés par les patients, ce qui souligne l'importance de la recherche fondamentale et clinique pour nous aider à vaincre ces types de lymphomes tout en minimisant les effets secondaires indésirables des régimes toxiques pour nos patients.

La meilleure compréhension de la physiopathologie ainsi que l'évolution de la recherche fondamentale et clinique permettent de garantir une meilleure prise en charge sans effets secondaires.



RESUMES

RESUME

Titre : LES LYMPHOMES PRIMITIFS CUTANES T : REVUE DE LA LITTERATURE

Auteur : ZAYNAB ABDELALIM

Mots clés : épidémiologie, clinique, classifications et approches thérapeutiques.

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

Les lymphomes cutanés primitifs T sont les plus fréquents des lymphomes extraganglionnaires. Leur étiologie exacte reste largement inconnue, plusieurs causes possibles ont été avancées.

Les manifestations cliniques sont généralement trompeuses. L'évolution lente de la maladie pose un problème dans le diagnostic précoce.

Le diagnostic du lymphome cutané T est basé actuellement sur les recommandations de L'ISCL et l'EORTC. Il est défini par des critères biologiques rigoureux. Il nécessite une approche multidisciplinaire et une corrélation clinicopathologique et moléculaire précise. La plupart de ces lymphomes ont un pronostic favorable.

Le traitement de ces lymphomes nécessite souvent une approche multidisciplinaire avec la participation de dermatologie, oncologie médicale et radio-oncologie. Il existe de nombreuses options thérapeutiques efficaces adaptés au type et au stade du lymphome. Elles sont sous forme d'application locale ou d'administration systémique. Actuellement, des recherches sur la progression biochimique, histopathologique et clinique de la maladie sont essentielles pour nous doter des options efficaces de traitement et pour contrôler sa progression afin que nos patients puissent mener une meilleure survie globale.

ABSTRACT

Title : Primary Cutaneous T-cell Lymphomas

Author : ZAYNAB ABDELALIM

Rapporteur : Mohammed BOUI

Keywords : epidemiology, clinic, classifications and therapeutic approaches.

The aim of the work is to study the epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary profile of these tumors.

Primary cutaneous lymphomas are the most common extranodal lymphomas. Their exact etiology remains largely unknown, several possible causes have been put forward.

The clinical manifestations are misleading. The slow progression of the disease poses a problem in early diagnosis.

The diagnosis of cutaneous lymphoma Test is currently based on the recommendations of ISCL and EORTC. It is defined by rigorous biological criteria. It requires a multidisciplinary approach and precise clinicopathologic and molecular correlation. Most of these lymphomas have a favorable prognosis.

The treatment of CTCL often requires a multidisciplinary approach with the participation of dermatology, medical oncology and radiation oncology. There are many effective treatment options tailored to the type and stage of lymphoma. They are in the form of local application or systemic administration. Currently, research on the biochemical, histopathological and clinical progression of the disease is essential to equip us with effective treatment options and to control its progression so that our patients can achieve better overall survival.

ملخص

العنوان: الأورام اللمفاوية ال

تأليف: زينب عبد العالم

المراسل: محمد بويي

الكلمات المفتاحية: دراسة الخصائص الأولية، السريرية، التصنيفات، المناهج العلاجية.

الهدف من العمل هو دراسة الخصائص الوبائية والسريرية والعلاجية والتطورية لهذه الأورام.

الأورام اللمفاوية الجلدية T الأولية هي أكثر الأورام اللمفاوية الخارجية شيوعاً. لا تزال مسبباتهم الدقيقة غير معروفة إلى حد كبير، وقد تم طرح العديد من الأسباب المحتملة.

المظاهر السريرية غالباً ما تكون مضللة. يشكل التقدم البطيء للمرض مشكلة في التشخيص المبكر.

يعتمد تشخيص اختبار سرطان الغدد الليمفاوية حالياً على توصيات ISCL و EORTC. يتم تعريفه من خلال معايير بيولوجية

صارمة. يتطلب منهجاً متعدد التخصصات ورابطاً دقيقاً طبياً وجزئياً. معظم هذه الأورام اللمفاوية لها توقعات مواتية.

غالباً ما يتطلب علاج هذه الأورام نهجاً متعدد التخصصات بمشاركة طب الأمراض الجلدية والأورام الطبية وعلاج الأورام

بالإشعاع. هناك العديد من خيارات العلاج الفعالة المصممة لنوع ومرحلة سرطان الغدد الليمفاوية. هم في شكل تطبيق محلي

أو إدارة منهجية. في الوقت الحالي، يعد البحث عن التطور الكيميائي الحيوي والتشريح المرضي والسريري للمرض ضرورياً

لتزويدنا بخيارات علاج فعالة وللتحكم في تقدمه حتى نتمكن من تحقيق أفضل بقاء على قيد الحياة لمرضنا بشكل عام.



BIBLIOGRAPHIE

1. M. Beylot-Barry. « Définition, classification, diagnostic clinique et histologique des lymphomes T cutanés » Volume 132, Supplement 2, Septembre 2005, Pages 5-10, [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(05\)79611-3](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(05)79611-3).
2. M. Beylot-Barry et ses collègues « Prise en charge des lymphomes cutanés T : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés » Vol 137 - N° 10 P. 611-621 - octobre 2010. [Doi : 10.1016/j.annder.2010.06.021](https://doi.org/10.1016/j.annder.2010.06.021)
3. Bachelez H. « Lymphomes cutanés ». Encyclopédie Orphanet. Mars 2007. Rev Prat 2007 ; 57 : 469-75 www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/LymphomesCutanés-FRfrPro3340v01.pdf
4. T. Krejsgaard, et al. "Regulatory T cells and immunodeficiency in mycosis fungoides and sézary syndrome", Leukomia, vol. 26, pp. 424-432 <https://doi.org/10.1038/leu.2011.237>
5. Cecilia A. Larocca, et al. "Overview of Cutaneous T-Cell Lymphomas". Volume 33, issue 4, P 669-686, August 01, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.04.004>
6. Erraji H. et F. Hali ; K. Baline ; F. Marnissi ; S. Chiheb « Profil épidémiologique, clinique, et évolutif de 166 cas de mycosis fongioïde à Casablanca » Volume 146-N° 12, P 825-828, Décembre 2019. [Doi : 10.1016/j.annder.2019.08.006](https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.08.006)
7. Katia Mayol « les organes lymphoïdes primaires et secondaires » [site internet].
8. J. Morel et JM. Berthelot « les lymphocytes T : de la théorie à la pratique » [site internet].
9. <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoïdes.html>, [site internet].
10. Pr. R. GHALAMOUN- SLAIMI. Cours « Les organes hématopoïétiques et lymphoïdes » [site internet].
11. <https://sante.lefigaro.fr/sante/organe/thymus/quelle-est-sa-fonction> [site internet].
12. <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/thymus/16579>[site internet].
13. https://fr.wikipedia.org/wiki/Ganglion_lymphatique [site internet].
14. Organes et tissus lymphoïdes ; Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC) Dr. Chantal KOHLER ;: 2010-2011 - © Université Médicale Virtuelle Francophone –
15. https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2006/03/medsci2006222p192/medsci2006222p192.html [site internet].
16. G. Debroas, et ses collègues. « Interactions neuro-immunes dans la peau Un lien entre douleur et immunité ». Med Sci (Paris). 34(5) : 432-438. [Doi: 10.1051/medsci/20183405016](https://doi.org/10.1051/medsci/20183405016)

17. Bone Marrow (Hematopoietic) Stem Cells | stemcells.nih.gov [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: https://stemcells.nih.gov/info/Regenerative_Medicine/2006Chapter2.htm
18. Aurélie Siri, Hubert de Boysson, et Guilaine Boursier « Actualité sur les lymphocytes T régulateurs CD4+ ». *Med Sci (Paris)*.2012 June ;28(6-7) : 646-651.Published online 2012 July 16. [Doi :10.1051/med_sci/2012286019](https://doi.org/10.1051/med_sci/2012286019)
19. Kogame, Toshiaki et al. “Putative Immunological Functions of Inducible Skin-Associated Lymphoid Tissue in the Context of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue.” *Frontiers in immunology* vol. 12 733484. 26 Aug. 2021, [doi:10.3389/fimmu.2021.733484](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.733484)
20. M.S. Doutre. « Le système immunitaire cutané ». Vol 136 N° S6 P. S257-S262. Octobre 2009.[Doi : 10.1016/S0151-9638\(09\)72529-3](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(09)72529-3)
21. Piipponen, Minna et al. “The Immune Functions of Keratinocytes in Skin Wound Healing.” *International journal of molecular sciences* vol. 21,22 8790. 20 Nov. 2020, [doi:10.3390/ijms21228790](https://doi.org/10.3390/ijms21228790).
22. Ulrich H. von Andrian, and Charles R. Mackay, Ph.D. N « T-Cell Function and Migration — Two Sides of the Same Coin » *Engl J Med* 2000 ; 343:1020-1034 ; [DOI: 10.1056/NEJM200010053431407](https://doi.org/10.1056/NEJM200010053431407).
23. Navin Kumar Verma and Dermot Kelleher « An Introduction to LFA-1/ICAM-1 Interactions in T-Cell Motility » *Methods Mol Biol*. 2019;1930:1-9. [Doi:10.1007/978-1-4939-9036-8_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9036-8_1).
24. Armando N Bastidas Torres, M.Sc.ÿ; Safa Najidh, MD; Cornelis P Tensen, PhD; et Maarten H Vermeer, MD, PhD. «Molecular advances in T-cell lymphoma». Leiden University Medical Center, Albinusdreef 2, 2333 ZA, Leiden, The Netherlands.
25. García-Díaz, Nuria et al. “Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Integrative Review of the Pathophysiology, Molecular Drivers, and Targeted Therapy.” *Cancers* vol. 13,8 1931. 16 Apr. 2021, [doi:10.3390/cancers13081931](https://doi.org/10.3390/cancers13081931)
26. Bagherani, Nooshin, and Bruce R Smoller. “An overview of cutaneous T cell lymphomas.” *F1000Research* vol. 5 F1000 Faculty Rev-1882. 28 Jul. 2016, [doi:10.12688/f1000research.8829.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.8829.1)
27. Larocca, Cecilia, and Thomas Kupper. “Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Update.” *Hematology/oncology clinics of North America* vol. 33,1 (2019): 103-120. [Doi: 10.1016/j.hoc.2018.09.001](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.09.001)
28. Rauch, Daniel A et al. “Interferon regulatory factor 4 as a therapeutic target in adult T-cell leukemia lymphoma.” *Retrovirology* vol. 17,1 27. 28 Aug. 2020, [doi:10.1186/s12977-020-00535-z](https://doi.org/10.1186/s12977-020-00535-z)

29. Umakanthan, Srikanth, and Maryann M Bukelo. "Molecular Genetics in Epstein-Barr Virus-Associated Malignancies." *Life (Basel, Switzerland)* vol. 11,7 593. 22 Jun. 2021, [doi:10.3390/life11070593](https://doi.org/10.3390/life11070593)
30. Querfeld C, Zain J, Rosen ST. Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas: Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. In: Querfeld C, Zain J, Rosen ST, éditeurs. *T-Cell and NK-Cell Lymphomas* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 27 sept 2020]. p. 225
31. Yoshimura, Akihiko et al. "Cellular and molecular basis for the regulation of inflammation by TGF-beta." *Journal of biochemistry* vol. 147,6 (2010): 781-92. [Doi:10.1093/jb/mvq043](https://doi.org/10.1093/jb/mvq043)
32. Walia, Ritika, and Cecilia C S Yeung. "An Update on Molecular Biology of Cutaneous T Cell Lymphoma." *Frontiers in oncology* vol. 9 1558. 22 Jan. 2020, [doi:10.3389/fonc.2019.01558](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01558)
33. Wilcox, Ryan A. "Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management." *American journal of hematology* vol. 91,1 (2016): 151-65. [Doi:10.1002/ajh.24233](https://doi.org/10.1002/ajh.24233)
34. Fujii, Kazuyasu. "New Therapies and Immunological Findings in Cutaneous T-Cell Lymphoma." *Frontiers in oncology* vol. 8 198. 4 Jun. 2018, [doi:10.3389/fonc.2018.00198](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00198)
35. Martinez, Xochiquetzal U et al. "Leukaemic variants of cutaneous T-cell lymphoma: Erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome." *Best practice & Research. Clinical haematology* vol. 32,3 (2019): 239-252. [Doi: 10.1016/j.beha.2019.06.004](https://doi.org/10.1016/j.beha.2019.06.004)
36. A. Fki, M. Mseddi, M. Hajjaji, N. Kotti, H. Turki, M.L. Masmoudi. « Mycosis fongoïde et facteurs de risque professionnels : étude cas-témoins » <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.09.436>
37. Incidence of mycosis fungoides and Sezary syndrome in the Netherlands between 2000 and 2020 *British Journal of Dermatology* (2021) 185, pp430–465. [Doi: 10.1111/bjd.20048](https://doi.org/10.1111/bjd.20048)
38. Vermeer, M. "Epidemiology of cutaneous lymphoma." *The British journal of dermatology* vol. 184,6 (2021): 993-994. [Doi:10.1111/bjd.19829](https://doi.org/10.1111/bjd.19829)
39. Jonak, Constanze et al. "Mycosis fungoides and Sézary syndrome." *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* vol. 19,9 (2021): 1307-1334. [Doi:10.1111/ddg.14610](https://doi.org/10.1111/ddg.14610)
40. Eve Lebas, Arjen F. Nikkels : « Le mycosis fongoïde, le grand imitateur ». *Skin Cancer Center, Centre Intégré d'Oncologie CIO, Service de Dermatologie, CHU de Liège, ULg (Vol 20 ; N° 6 ; Publié en 2017).*
41. Lorenzo Cerroni, MD. «Mycosis fungoides—clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment»; *Semin Cutan Med Surg* 37:2-10 © 2018 Frontline Medical Communications. <https://doi.org/10.12788/j.sder.2018.002>

42. M. Sinaa, S. Abchouch. « Les lymphomes cutanés : expérience de service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (à propos de 16 cas »). Thèse N° 105/22 p.20.
43. Motta, Letícia Marra da et al. "Granulomatous slack skin: a rare subtype of mycosis fungoides." *Anais brasileiros de dermatologia* vol. 92,5 (2017): 694-697. [Doi:10.1590/abd1806-4841.20175099](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175099)
44. Rein Willemze, MD, PhD. «Mycosis fungoides variants—clinicopathologic features, differential diagnosis, and treatment»; *Semin Cutan Med Surg* 37:11-17 © 2018 Frontline Medical Communications [DOI: 10.12788/j.sder.2018.004](https://doi.org/10.12788/j.sder.2018.004)
45. V. Vergote, et al. «Folliculotropic Mycosis Fungoides: A clinicopathological study of a series of 10 cases». *J Dermatol Res Ther* 2016, 2:022.Vol. 2; Issue 2. <https://doi.org/10.23937/2469-5750/1510022>
46. Corbeddu, Marialuisa et al. « Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease) in a 2-year-old girl-Case report and review of the literature ». *JAAD case reports* vol. 5,1 104-107. 15 Dec. 2018. [Doi:10.1016/j.jdcr.2018.10.023](https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2018.10.023)
47. S. Jabran-Maanaoui, P. Chauvet, M. Gillard, B. Carpentier, et al. « Syndrome de sézary atypique chez un sujet jeune ». Volume 147, Issue 5, May 2020, Pages 355-360. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.10.023>
48. A. Chiali, A. Khelil, N.H. Mahmoud, F. Sahnoun, C. Medjahdi, N. Ammar, F. Sari, « Profil épidémio-clinique des lymphomes cutanés primitifs au service dermatologie du CHU d'Oran 2018 »; Vol 145- N° 45. P A48 – A49. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.03.079>
49. G. Dobos, A. Pohrt, C. Ram-Wolff, C. Lebbé, J.-D. Bouaziz, M. Battistella, D.M. Adèle, M. Bagot. « Epidémiologie globale des lymphomes cutanés primitifs : revue systématique et méta-analyse de 16953 patients ». Vol 147- N°12S. P A283- Décembre 2020. [Doi : 10.1016/j.annder.2020.09.411](https://doi.org/10.1016/j.annder.2020.09.411)
50. Musick SR, Lynch DT. « Subcutaneous Panniculitis Like T-cell Lymphoma ». [Updated 2022 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-
51. N. Franck, S. Fraitag « Lymphome T sous-cutané à type de panniculite Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma » *Correspondances en Onco-Hématologie* - Vol. X - n° 2 - mars-avril 2015.
52. Sugeeth, Mangalapilly T et al. « Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma ». *Proceedings (Baylor University Medical Center)* vol. 30,1 (2017): 76-77. [Doi:10.1080/08998280.2017.11929537](https://doi.org/10.1080/08998280.2017.11929537)

53. Oura, Kazumi et al. "Lymphomatoid Papulosis Development in Acute Lymphoblastic Leukemia." *Journal of medical cases* vol. 12,8 (2021): 306-309. [Doi:10.14740/jmc3718](https://doi.org/10.14740/jmc3718)
54. Bouayad, Najoua et al. « Lymphome T/NK nasal: à propos de deux cas rares » [Nasal NK/T-cell lymphoma: about two rare cases]. *The Pan African medical journal* vol. 30 141. 19 Jun. 2018, [doi:10.11604/pamj.2018.30.141.7721](https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.141.7721)
55. Belen Rubio-Gonzalez, Jasmine Zain, Steven T. Rosen and Christiane Querfeld « Clinical manifestations and pathogenesis of cutaneous lymphomas: current status and future directions ». *British Journal of Haematology*, 2017, 176, 16–36. [Doi: 10.1111/bjh.14402](https://doi.org/10.1111/bjh.14402)
56. Yu, Guohua et al. "Nasal NK/T cell lymphoma mimicking mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in morphology: A case report." *Oncology letters* vol. 18,5 (2019): 5561-5566. [Doi:10.3892/ol.2019.10865](https://doi.org/10.3892/ol.2019.10865)
57. Yamashita, Thamy et al. "Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update." *Anais brasileiros de dermatologia* vol. 87,6 (2012): 817-28; quiz 829-30. [Doi:10.1590/s0365-05962012000600001](https://doi.org/10.1590/s0365-05962012000600001)
58. Willemze R, Meijer CJLM. « Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC ». *J Cutan Pathol*. Févr 2006;33(S1):18-26. [Doi: 10.1111/j.0303-6987.2006.00494](https://doi.org/10.1111/j.0303-6987.2006.00494).
59. Besnier E, Hallopeau H. « On the erythroderma of mycosis fungoides ». *J Cut Gen Urin Dis* 1892 ; 10 : 453
60. Sézary A, Bouvrain Y. « Erythrodermie avec présence de cellules montreuses dans derme et sang circulant ». *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1938;45:254-60
61. Berti E, Alessi E, Caputo R. « Reticulohistiocytoma of the dorsum ». *J Am Acad Dermatol* 19:259-272, 1988
62. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S 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*, Vol. 90 No. 1 (July 1), 1997: pp. 354-371
63. Sansfeld A.G., Diebold J., Noel H. « Updated Kiel classification for lymphomas ». *Lancet* 1988 1 : 292-293
64. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. « A revised European-American classification of lymphoid neoplasms : A proposal from the international lymphoma study group ». *Blood* 1994. 84 : 1361-1392
65. Georges Delsol. « Classification OMS 2008 des lymphomes ». *Annales de Pathologie - Vol. 28 - N° 1S - p. 20-24* <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2008.09.002>

66. Philippe Gaulard. « Classification des lymphomes T »: Horizons Hémato-Décembre-2013-133-134 (Volume 03, Numéro 04).
67. Willemze, Rein et al. « The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas ». *Blood* vol. 133,16 (2019): 1703-1714. [Doi:10.1182/blood-2018-11-881268](https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-881268).
68. Alexandra C. Hristov; Trilokraj Tejasvi; Ryan A. Wilcox. « Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management ». *Am J Hematol.* 2019 Sep;94(9):1027-1041.[Doi: 10.1002/ajh.25577](https://doi.org/10.1002/ajh.25577)
69. Harvey, N.T., Spagnolo, D.V. & Wood, B.A. « Could it be mycosis fungoides?»: an approach to diagnosing patch stage mycosis fungoides ». *J Hematopathol* **8**, 209–223 (2015). <https://doi.org/10.1007/s12308-015-0247-2>
70. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. « Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome) ». *J Am Acad Dermatol* 2014;70:223-17
71. Chen, Ling, and Zhu Shen. « Tissue-resident memory T cells and their biological characteristics in the recurrence of inflammatory skin disorders. » *Cellular & molecular immunology* vol. 17,1 (2020): 64-75. Doi:10.1038/s41423-019-0291-4
72. McGirt, L Y et al. «TOX expression and role in CTCL.» *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* vol. 30,9 (2016): 1497-502. Doi:10.1111/jdv.13651
73. Yu, Xin et al. « TOX acts an oncological role in mycosis fungoides. » *PloS one* vol. 10,3 e0117479. 26 Mar. 2015. Doi: 10.1371/journal.pone.011747
74. Johnson, V E et al. « Genetic markers associated with progression in early mycosis fungoides ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* vol. 28,11 (2014): 1431-5. Doi:10.1111/jdv.12299
75. Yumeen, Sara, and Michael Girardi. « Insights Into the Molecular and Cellular Underpinnings of Cutaneous T Cell Lymphoma ». *The Yale journal of biology and medicine* vol. 93,1 111-121. 27 Mar. 2020
76. S. Azzouzi, N. Draoun, H. El attar, H. Benchikhi, H. Lakhdar, A. Iraqi. « Valeur des critères histologiques dans le diagnostic du mycosis fongoïde au stade non tumoral ». Vol 24- N°HS1.P 139-Novembre2004. [Doi : AP-11-2004-HS1-0242-6498-101019-ART109](https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.11.001)
77. S. Ingen-Housz-Oro, Michel d’Incan, Marie Beylot-Barry ; « Mycosis fongoïde et lymphomes T érythrodermiques »: © 2020 published by Elsevier

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667062320300106>

78. Larson, Krista, and Mark R Wick. « Pagetoid Reticulosis: Report of Two Cases and Review of the Literature. » *Dermatopathology (Basel, Switzerland)* vol. 3,1 8-12. 4 Mar. 2016, [doi:10.1159/000444660](https://doi.org/10.1159/000444660)
79. Haghghi B, Smoller BR, LeBoit PE, Warnke RA, Sander CA, Kohler S. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* mai 2000;13(5):502-10
80. Virmani, Pooja et al. « Unusual variants of mycosis fungoides. » *Diagnostic histopathology (Oxford, England)* vol. 22,4 (2016): 142-151. [Doi: 10.1016/j.mpdhp.2016.04.004](https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2016.04.004)
81. Martin, Stéphanie J et al. « Réticulose pagétoïde CD8 + se présentant comme une plaque de pied solitaire chez une jeune femme. » *Le Journal de dermatologie clinique et esthétique* vol. 3,10 (2010): 46-9
82. Westphal, Danielle Cristine et al. “Follicular mucinosis: an important differential diagnosis of leprosy in an endemic area.” *Anais brasileiros de dermatologia* vol. 90,3 Suppl 1 (2015): 147-9. [Doi:10.1590/abd1806-4841.20153450](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153450)
83. Tambe, Swagata A et al. “Folliculotropic Mycosis Fungoides.” *Indian dermatology online journal* vol. 12,1 178-180. 16 Jan. 2021, [doi: 10.4103/idoj.IDOJ_289_20](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_289_20)
84. Blume J.E, Stoll H.L, Cheney R. «Treatment of primary cutaneous CD30 anaplastic large cell lymphoma with intralesional methotrexate ». *J AM Acad Dermatol* 2006, 11:1037.
85. Charli-Joseph, Yann et al. “Association of a Proposed New Staging System for Folliculotropic Mycosis Fungoides With Prognostic Variables in a US Cohort.” *JAMA dermatology* vol. 157,2 (2021): 157-165. [Doi:10.1001/jamadermatol.2020.4372](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.4372)
86. Van Santen, Suzanne et al. « Plaque stage folliculotropic mycosis fungoides: histopathologic features and prognostic factors in a series of 40 patients ». *Journal of cutaneous pathology* vol. 47,3 (2020): 241-250. [Doi:10.1111/cup.13615](https://doi.org/10.1111/cup.13615)
87. S. Ly, C. Merlio, M. Beylot-Barry « Des comédons...sur les avant-bras! Comedones...on the forearms! ». *Images en Dermatologie Vol. II. N° 1. Janvier-Février-mars 2009*
88. Goldsztajn, Karen O et al. « Granulomatous slack skin. Histopathology diagnosis preceding clinical manifestations by 12 years ». *Journal of dermatological case reports* vol. 6,4 (2012): 108-12. [Doi: 10.3315/jdcr.2012.1117](https://doi.org/10.3315/jdcr.2012.1117)
89. Uma Maheswari, V. Sampath, A. Ramesh. « Granulomatous slack skin syndrome: Report of a unique case ». *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018 ; 84 :169-173.
90. L. Fréchet, A. Gerazime, D. Popescu, A.S. Woronoff, A.S. Dupond, E. Puzenat, C. Nardin, F. Aubin. « Étude épidémiologique et descriptive des lymphomes cutanés à partir des

- données du registre des tumeurs du Doubs de 1979 à 2016 ». Volume 147, Issue 12, Supplement, December 2020, Page A279 <https://doi.org/10.1016/j.annder.2020.09.403>
91. Goldsztajn, Karen O et al. “Granulomatous slack skin. Histopathology diagnosis preceding clinical manifestations by 12 years.” *Journal of dermatological case reports* vol. 6,4 (2012): 108-12. [Doi:10.3315/jdcr.2012.1117](https://doi.org/10.3315/jdcr.2012.1117)
 92. Puno, Maria Isabel Beatriz Lim et al. “Granulomatous slack skin presenting as diffuse poikiloderma and necrotic ulcers, with features of granulomatous vasculitis and response to oral prednisone, acitretin, and oral psoralen plus ultraviolet light therapy-A case report.” *JAAD case reports* vol. 3,4 294-300. 16 Jul. 2017, [doi: 10.1016/j.jdcr.2017.03.012](https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2017.03.012)
 93. S. Kavusi, MJ. Nazemi, M. Ghiasi, Y. Sedaghat, A. Nasertork. « Granulomatous slack skin ». *Dermatology Online Journal* 2006 Volume 12 Issue 7. <https://doi.org/10.5070/D31mb5g2nr>
 94. W.Kempf, S. Ostheeren-Michaelis, M. Paulli, M. Lucioni, J. Wechsler and al. « Granulomatous Mycosis Fungoides and Granulomatous Slack Skin A Multicenter Study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ». *Arch Dermatol.* 2008;144(12):1609-1617. [Doi:10.1001/archdermatol.2008.46](https://doi.org/10.1001/archdermatol.2008.46).
 95. Bettuzzi, E. Hau, C. Ram-Wolff, C. Cormier, M. Beylot-Barry, M.D. Vignon-Pennamen, M. Bagot. « Hypercalcémie associée à un mycosis fongöide chalazodermiqueT ». Volume 145, Issue 12, Supplement, December 2018, Page S277. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.09.438>.
 96. CytHem SEZARY 2021. Résultats d’un congrès organisé par Mme Hélène Moins, Mr Richard Veyrat-Masson, Mr Jean-Philippe Vial.
 97. C. Ram-Wolff et M. Bagot. « Un syndrome de Sézary ». *Hématologie.* 2015;21(1):95-98. [Doi : 10.1684/hma.2015.0981](https://doi.org/10.1684/hma.2015.0981).
 98. M. Méchineaud, M. Mercier, Y. Le Corre, A. Croué, N. Ifrah, L. Martin. « Lymphome T cutané et systémique traité avec succès par greffe haplo-identique ». Volume 145, Issues 6–7, June–July 2018, Pages 439-444. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.02.016>
 99. Kerith E Spicknall, MD. « Sezary syndrome—clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment » : *Semin Cutan Med Surg* 37:18-23 © 2018 Frontline Medical Communications. <https://doi.org/10.12788/j.sder.2018.005>
 100. C. Bouthemya, A. Beldi-Ferchioua, N. Ortonne b, M.-H. Delfau-Laruea, S. Ingen-Housz-Oroc, V. Molinier-Frenkel ; « Place de l’immunophénotypage sanguin et de l’étude de la clonalité dans la PEC des lymphomes T cutanés » Volume 144, Issue 4, April 2017, Pages 315-322. [http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2016.12.009](https://doi.org/10.1016/j.annder.2016.12.009)

101. C. Hurabielle, N. Thonnart, C. Ram-Wolff, and al. «Usefulness of KIR3DL2 to diagnose, follow-up, and manage the treatment of patients with Sézary Syndrome. Clin Cancer Res. 2017 Jul 15;23(14):3619-3627. [Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3185](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3185)
102. N. Ortonne, M. Bagot, A. Bensussan. « KIR3DL2 : une nouvelle étape dans l’histoire du syndrome de Sézary » ; M/S n° 8-9, vol. 22, août-septembre 2006
103. G. Dobos, et al. « Valeur diagnostique et pronostique de 5 marqueurs sanguins dans des lymphomes : cohorte de validation ». Journée de dermatologie. Volume 146, Issue 12, Supplement, PA1-A374 (December 2019). <https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.09.145>
104. C. Luherne, S. Menguy, T. Ferte, M. Beylot-Barry, et al.: « L’expression intense de PD1 est associée au diagnostic de Sézary : étude chez 91 patients érythrodermiques ». Volume 1, Issue 8, Supplement 1, December 2021, Pages A70-A71. <https://doi.org/10.1016/j.fander.2021.09.465>
105. Lisa D. S. Johnson, Swati Banerjee, et al. « Targeting CD47 in Sezary syndrome with SIRPaFc » by The American Society of Hematology. April 2019 Blood Advances 3(7). [Doi:10.1182/bloodadvances.2018030577](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030577)
106. A. Caudron, A. Marie-Cardine, A. Bensussan, M. Bagot. « Actualités sur le syndrome de sézary » Volume 139, Issue 1, January 2012, Pages 31-40 [Doi:10.1016/j.annder.2011.09.188](https://doi.org/10.1016/j.annder.2011.09.188)
107. S. Ingen-Housz-Oro, B. Vergier : « Lymphoproliférations T CD30 positives ». Images en Dermatologie ; Vol. VIII ; no 4 ; juillet-août 2015.
108. Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, et al. « CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: The stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma ». J Am Acad Dermatol. Déc 2003;49(6):1049-58.
109. Maxwell B. Sauder, MD, John T. O’Malley, et al. « CD30+ Lymphoproliferative Disorders of the Skin ». Hematol Oncol Clin North Am. 2017 April ; 31(2): 317–334. [Doi: 10.1016/j.hoc.2016.11.006](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.11.006).
110. Stein, H. et al. « The expression of the Hodgkin disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells ». Blood 66, 848–58 (1985).
111. W. Kempf, K. Kerl, and C. Mitteldorf: « Cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders—clinical and histopathologic features». Semin Cutan Med Surg 37:24-29 © 2018 Frontline Medical Communications. <https://doi.org/10.12788/j.sder.2018.001>
112. Déborah Debois, Liliane Marot, Eric Van Den Neste, Alessandra Camboni, Isabelle Tromme. « Hématologie & peau ». Louvain Med 2019 ;138 (1) :25-29

- 113.Z. Parveen; K. Thompson, « Subcutaneous Panniculitis-like T-Cell Lymphoma Redefinition of Diagnostic Criteria in the Recent World Health Organization–European Organization for Research and Treatment of Cancer Classification for Cutaneous Lymphomas ». *Arch Pathol Lab Med*, 2009 Feb ; 133(2) : 303-8. [Doi: 10.5858/133.2.303](https://doi.org/10.5858/133.2.303)
- 114.D. YunusAlsomali, N. Bakshi, M. Kharfan-Dabaja, R. El Fakih, M. Aljurf.« Diagnosis and treatment of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: A systematic literature review ». <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2021.04.001>
- 115.Ahmed Ebada Salem, Yehia H. Zaki, Gamal El-Hussieny, Khaled I. ElNoueam, and al. « Uncommon Variants of Mature T-Cell Lymphomas (MTCLs): Imaging and Histopathologic and Clinical Features with Updates from the Fourth Edition of the World Health Organization (WHO) Classification of Lymphoid Neoplasms » *Cancers(Bâle)*. 2021 octobre ; 13(20): 5217. Publié en ligne le 18 octobre 2021. [doi: 10.3390/cancers13205217](https://doi.org/10.3390/cancers13205217)
- 116.Jan Hrudka, and al. « Panniculitis-like T-cell-lymphoma in the mesentery associated with hemophagocytic syndrome: autopsy case report »
- 117.Ping Dong , Li Wang , Hongmei Zhu , Lin Li « Relapsed subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma evaluated by FDG PET/CT »: A clinical case report *Médecine (Baltimore)*. 2018;97(46): e12980. [Doi:10.1097/MD.00000000000012980](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012980)
- 118.Koh, Jiwon et al. "Profils génétiques du lymphome T sous-cutané de type panniculite et impact clinicopathologique des mutations HAVCR2." *Le sang avance* vol. 5,20 (2021): 3919-3930. [Doi:10.1182/bloodadvances.2021004562](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004562)
119. Aozasa, Katsuyuki et al. « Nasal NK/T-cell lymphoma: epidemiology and pathogenesis. » *International journal of hematology* vol. 87,2 (2008): 110-117. [Doi:10.1007/s12185-008-0021-7](https://doi.org/10.1007/s12185-008-0021-7).
- 120.W.Abdelli, H.Hammami, I.Chabchoub, R.Jouini, W.Koubaa, N.Romdhane, N.Ortonne, A.Debbiche, S.Fenniche « Lymphome T/NK extra-nodal de type nasal : une présentation clinique et anatomopathologique atypique »; Volume 145, Issue 12, Supplement, December 2018, Pages S268-S269
- 121.G. EL Amri, M. Zalagh, F. Benariba « Un lymphome T/NK extra-ganglionnaire de type nasal se présentant comme une cellulite orbitaire » Volume 31, Article 8, 04 Sep 2018/ 10.11604/pamj.2018.31.8.16221
- 122.Cortés, José R, and Teresa Palomero. “Biology and Molecular Pathogenesis of Mature T-Cell Lymphomas.” *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* vol. 11,5 a035402. 3 May. 2021, [doi:10.1101/cshperspect.a035402](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a035402)
- 123.Cem Mersinli, « Lymphome Extranodal à Cellules NK / T » [internet]. Publié 19 January 2021.

124. Matutes, E. « Adult T-cell leukaemia/lymphoma ». *Journal of clinical pathology* vol. 60,12 (2007): 1373-7. Doi:10.1136/jcp.2007.052456155.
125. Gluud, Maria et al. « MicroRNAs in the Pathogenesis, Diagnosis, Prognosis and Targeted Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphomas ». *Cancers* vol. 12,5 1229. 13 May. 2020, doi:10.3390/cancers12051229
126. R. Nasr, A. Marçais, O. Hermine, A. Bazarbachi, « Leucémie-lymphome à cellules T de l'adulte due au rétrovirus HTLV-1 : avancées thérapeutiques 35 ans après sa découverte HTLV-1 ». *Onco-Hématologie - Vol. XI - n° 2 - mars-avril 2016*.
127. J. THARIAT : « Manifestations cutanées de la leucémie lymphome à HTLV 1 : A propos d'une observation » ; *Med. Trop.*2001; 61 : 173-176
128. M. Rolland, M. Dinulescu, C. Saillard, M. Battistella, F. Le Gall, F. Lhomme, J.-P. Gangneux, A. Dupuy, H. Adamski : « Nodules ulcérés du visage révélant un lymphome T cutané épidermotrope CD8+ cytotoxique agressif ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963820302337>
129. Moon, Jungyoon et al. “A Case of Primary Cutaneous Aggressive Epidermotropic CD8+ Cytotoxic T-Cell Lymphoma.” *Annals of dermatology* vol. 30,2 (2018): 255-257. [Doi:10.5021/ad.2018.30.2.255](https://doi.org/10.5021/ad.2018.30.2.255)
130. « Lymphome T cutané épidermotrope agressif (LTCEA) CD8+ : une entité très rare » M. Mouradi, F.Z. Elfatoiki, F. Marnissi, S. Chiheb <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2017.09.450>
131. Alejandro A Gru, MD; Mark R Wick, MD; and Mary Eid, MD « Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder—clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment » Vol 37, March 2018, *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. DOI: 10.12788/j.sder.2018.006
132. Pukhalskaya, Tatsiana et al. « A Previously Unrecognized Granulomatous Variant of Gamma-Delta T-Cell Lymphoma ». *Dermatopathology (Basel, Switzerland)* vol. 8,2 221-228. 17 Jun. 2021, doi:10.3390/dermatopathology8020027
133. Pulitzer, Melissa et al. « T-cell receptor- δ expression and $\gamma\delta$ + T-cell infiltrates in primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma and other cutaneous T-cell lymphoproliferative disorders ». *Histopathology* vol. 73,4 (2018): 653-662. Doi:10.1111/his.13671
134. Alberti-Violetti, Silvia et al. “Primary Cutaneous Gamma-Delta T Cell Lymphomas: A Case Series and Overview of the Literature.” *Dermatopathology (Basel, Switzerland)* vol. 8,4 515-524. 17 Nov. 2021, [doi:10.3390/dermatopathology8040054](https://doi.org/10.3390/dermatopathology8040054)
135. Surmanowicz P. ; Doherty S. ; Sivanand A. ; Parvinnejad N. ; Deschenes J. ; Schneider M. ; Hardin J. ; Gniadecki R. « The Clinical Spectrum of Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium-Sized Pleomorphic T-Cell Lymphoproliferative Disorder: An Updated

Systematic Literature Review and Case Series »; <https://doi.org/10.1159/000511473>
Dermatologie 2021;237:618–628.

136. Escanilla, Claudio et al. “Primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder: The first-reported Latin-American case with response to doxycycline.” *Clinical case reports* vol. 7,12 2405-2409. 29 Oct. 2019, [doi:10.1002/ccr3.2454](https://doi.org/10.1002/ccr3.2454)
137. Nguyen CV, Bohjanen KA. Skin-Directed Therapies in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Clin.* Oct. 2015;33(4):683
138. E. Olsen, E. Vonderheid, R. Willemze and al. « Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary 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 ». *Blood* (2007) 110 (6) : 1713-1722. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-055749>
139. Varghese MT, Alsubait S. T-Cell Lymphoma. [Updated 2021 Nov 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
140. Shen, et al. « Familial aggregation of subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma: A case report of monozygotic twin brothers ». *Medicine* vol. 99,42 (2020): e22629. [Doi:10.1097/MD.00000000000022629](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022629)
141. Rangoonwala HI, Cascella M. Lymphome T périphérique. [Mise à jour le 5 février 2022]. Dans : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 janvier-.
142. Saritha Kartan, William T Johnson, et al « The spectrum of CD30+ T cell lymphoproliferative disorders in the skin ». *Chin Clin Oncol* 2019 Feb;8(1):3. [doi: 10.21037/cco.2018.12.03](https://doi.org/10.21037/cco.2018.12.03). Epub 2019 Jan 9
143. Ntihebuwayo, J B et al. « Nasolabial Ulcerated Placard Revealing a Primary Cutaneous Aggressive Epidermotropic CD8+ T-cell Lymphoma ». *Case reports in dermatological medicine* vol. 2022 5672783. 9 Aug. 2022, [doi:10.1155/2022/5672783](https://doi.org/10.1155/2022/5672783)
144. Lechowicz, M J et al. « Allogeneic hematopoietic cell transplantation for mycosis fungoides and Sezary syndrome ». *Bone marrow transplantation* vol. 49,11 (2014): 1360-5. [Doi:10.1038/bmt.2014.161](https://doi.org/10.1038/bmt.2014.161).
145. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer.* Mai 2017;77:57-74. [Doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.027](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.027).

146. Ma, Helen, and Maher Abdul-Hay. « T-cell lymphomas, a challenging disease: types, treatment, and future.” *International journal of clinical oncology* vol. 22,1 (2017): 18-51. [Doi:10.1007/s10147-016-1045-2](https://doi.org/10.1007/s10147-016-1045-2)
147. Kaemmerer, Till et al. « Alitretinoin in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma.” *Cancer medicine* vol. 10,20 (2021): 7071-7078 », [doi:10.1002/cam4.4237](https://doi.org/10.1002/cam4.4237)
148. Hristov, Alexandra C et al. “Cutaneous T-cell lymphomas: 2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management.” *American journal of hematology* vol. 96,10 (2021): 1313-1328. [Doi:10.1002/ajh.26299](https://doi.org/10.1002/ajh.26299)
149. O. Dereure. « Lymphomes cutanés primitifs : actualités thérapeutiques ». Volume 146, Issue 2, February 2019, Pages 92-99. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.11.012>
150. Sanches, José Antonio et al. “Mycosis fungoides and Sézary syndrome: focus on the current treatment scenario.” *Anais brasileiros de dermatologia* vol. 96,4 (2021): 458-471. [Doi: 10.1016/j.abd.2020.12.007](https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.12.007)
151. Arthur Marka, BSa, Joi B. Carter, MD, c, « Phototherapy for Cutaneous T-Cell Lymphoma». *Dermatol Clin.* 2020 Jan;38(1):127-135. [Doi: 10.1016/j.det.2019.08.013](https://doi.org/10.1016/j.det.2019.08.013)
152. D. Canua, M. Beylot-Barry, S. Ingen-Housz-Oro, N. Ouhabrachee, N.H. To « Place de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes cutanés ». Volume 2, Issue 3, April 2022, Pages 238-244. <https://doi.org/10.1016/j.fander.2021.08.006>
153. Hilmi, Marc et al. « Cardiotoxicity Associated with Gemcitabine: Literature Review and a Pharmacovigilance Study ». *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* vol. 13,10 325. 21 Oct. 2020, [doi:10.3390/ph13100325](https://doi.org/10.3390/ph13100325)
154. Fujimura, Taku et al. « Topical and Systemic Formulation Options for Cutaneous T Cell Lymphomas ». *Pharmaceutics* vol. 13,2 200. 2 Feb. 2021, [Doi:10.3390/pharmaceutics13020200](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020200)
155. Cécile Springael, Marine de Vicq, Athanassios Kolivras, Dominique Bron. « Nouvelles approches thérapeutiques dans les lymphomes T cutanés ». *Hématologie.* 2017;23(4):230-235. [Doi:10.1684/hma.2017.1286](https://doi.org/10.1684/hma.2017.1286)
156. Oka, Tomonori, and Tomomitsu Miyagaki. « Novel and Future Therapeutic Drugs for Advanced Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome ». *Frontiers in medicine* vol. 6 116. 29 May. 2019, [Doi:10.3389/fmed.2019.00116](https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00116)
157. Onder Alpdogan, Saritha Kartan, William Johnson, Kelsey Sokol, Pierluigi Porcu. « Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) ». [Doi: 10.21037/cco.2019.01.02](https://doi.org/10.21037/cco.2019.01.02)
158. A. de Masson, R. Peffault de Latour, C. Ram-Wolff, M. Bagot. « Biomédicaments dans le traitement des lymphomes T cutanés ». Vol 1 - N° 2 P. 122-127 - mars 2021 <https://doi.org/10.1016/j.fander.2020.05.007>

159. Martine Bagot, « Développement de traitements ciblés pour les lymphomes T cutanés. Revue de la littérature ». Bull. Acad. Natle Méd., 2012, 196, no 3, 631-641, séance du 13 mars 2012.
160. Cho, Ara et al. « Extracorporeal Photopheresis-An Overview ». *Frontiers in medicine* vol. 5 236. 27 Aug. 2018, [doi:10.3389/fmed.2018.00236](https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00236)
161. Knobler, R et al. “Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis.” *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* vol. 28 Suppl 1, Suppl 1 (2014): 1-37. [Doi:10.1111/jdv.12311](https://doi.org/10.1111/jdv.12311)
162. M. Iqbal, et al. « Efficacy of allogeneic hematopoietic Cell Transplantation in Cutaneous T Cell Lymphoma : Results of a systematic Review and Meta-Analysis », *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Jan;26(1):76-82. Doi: 10.1016/j.bbmt.2019.08.019.
163. Dumont, Maëlle et al. “Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Cutaneous T-Cell Lymphomas.” *Cancers* vol. 12,10 2856. 3 Oct. 2020, [doi:10.3390/cancers12102856](https://doi.org/10.3390/cancers12102856)
164. Prince, H.M., Abeyakoon, C. « Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced stage mycosis fungoides and Sézary syndrome: never-late, never-never? ». *Bone Marrow Transplant* 56, 1232–1234 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01150-4>
165. Stamouli, Maria et al. “Allogeneic Stem Cell Transplantation with a Novel Reduced Intensity Conditioning Regimen for the Treatment of Patients with Primary Cutaneous T-cell Lymphomas.” *Clinical hematology international* vol. 3,2 72-76. 12 Jun. 2021, [doi:10.2991/chi.k.210529.001](https://doi.org/10.2991/chi.k.210529.001)
166. Kawai H, Ando K, Maruyama D, Yamamoto K, Kiyohara E, Terui Y, et al. « Phase II study of E7777 in Japanese patients with relapsed/refractory peripheral and cutaneous T-cell lymphoma ». *Cancer Sci.* 2021;112:2426-35
167. Ohmachi K, Ando K, Ogura M, Uchida T, Tobinai K, Maruyama D, et al. « E7777 in Japanese patients with relapsed/refractory peripheral and cutaneous T-cell lymphoma: A phase I study ». *Cancer Sci.* 2018;109:794-802.
168. Rocuzzo, Gabriele et al. “Sézary Syndrome: Different Erythroderma Morphological Features with Proposal for a Clinical Score System.” *Cells* vol. 11,3 333. 20 Jan. 2022, [doi:10.3390/cells11030333](https://doi.org/10.3390/cells11030333).
169. Burmester G-R, Pezzutto A, Ulrichs T, Aicher A, Endert PV. Atlas de poche d’immunologie : Bases, analyses biologiques, pathologies. 2e édition. Médecine Sciences Publications; 2005. 321 p.
170. M. Samson, D. Lakomy et al. « Les lymphocytes T_H17 : différenciation, phénotype, fonctions, et implications en pathologie et thérapeutique humaine ».
- Volume 32, Issue 5, May 2011, Pages 292-301. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2009.12.020>

171. Willemze, Rein et al. "The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas." *Blood* vol. 133,16 (2019): 1703-1714. [Doi:10.1182/blood-2018-11-881268](https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-881268)
172. Rein Willemze ; « Primary cutaneous lymphoma : the 2018 update of the WHO-EORTC classification ». Volume 51, Issue 1, March 2022, 104126. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104126>
173. O. Gaide. « La mémoire dans la peau : implications cliniques ». *Rev Med Suisse* 2016 ; 12 : 631-4.
174. Subtil, A. (2019). Granulomatous Slack Skin. In: *Diagnosis of Cutaneous Lymphoid Infiltrates*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-11654-5_25

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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمتا بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 21

سنة: 2023

الأورام اللمفاوية الجلدية T الأولية

اطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيدة زينب محمد العالم
المزادة في 1988/03/24

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات المفتاحية: دراسة الخصائص الأولية، السريرية، التصنيفات، المناهج العلاجية.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس
ومشرف
عضو

عضو

عضو

عضو

السيد محمد بويي
أستاذ في طب الجلد
السيد طارق دندان
أستاذ في الإنعاش الطبي
السيدة حفصة شاهدي
أستاذة في علم التشريح المرضي
السيد محمد وقبلي
أستاذ في علم التشريح المرضي
السيد محمد آيت أوغروي
أستاذ في طب الجلد