



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



Année 2017

Thèse N° 094/17

LES LYMPHOMES CUTANÉS T PRIMITIFS (À PROPOS DE 15 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/05/2017

PAR

Mme. HLIMI Soukaina

Née le 14 Novembre 1991 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Lymphome cutané T primitif - Mycosis Fongoïde - Syndrome de Sézary
Immunohistochimie - Méthotrexate

JURY

M. EL HAOURI MOHAMED.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de dermatologie	
M. HARMOUCH TAOUFIQ.....	JUGES
Professeur agrégé d'Histologie Embryologie Cyto Génétique	
M. GALLOUJ SALIM.....	
Professeur agrégé de dermatologie	
M. FETOHI MOHAMED.....	
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. EL BENAYE JALAL.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de dermatologie	

LISTE DES ABREVIATIONS :

ADCC	: Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity
Ag	: Antigène
ATLL	: Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma
BOM	: Biopsie Ostéo - Médullaire
CCMH	: Concentration Corpusculaire Moyenne En Hémoglobine
CG	: Chalazodermie Granulomateuse
CHOP	: Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisone
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CLA	: Cutaneous Lymphocyte-Associated Antigen
CMH	: Complexe Majeur D'histocompatibilité
CMV	: Cytomégalovirus
COP	: Cyclophosphamide, Oncovin, Prédnisone.
CPD	: Cellule Plasmacytoïde Dendritique
EBV	: Epstein Barr Virus
EORTC	: European Organization For Research And Treatment Of Cancer
GFELC	: Groupe Français d'Etude Des Lymphomes Cutanés
Hb	: Hémoglobine
HTLV-1	: Human T-Lymphotropic Virus-1
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
ISCL	: International Society For Cutaneous Lymphoma
KPP	: Kératodermie Palmo-Plantaire
LAGC	: Lymphome Anaplasique A Grandes Cellules
LAI	: Lymphome Angio-Immunoblastique

LCP	: Lymphome Cutané Primitif
LCTP	: Lymphome Cutané T Primitif
LDH	: Lacticodéshydrogénase
LPV	: Leucocidine De Panton-Valentine
LTSP	: Lymphome T Sous-Cutané A Type De Panniculite
MF	: Mycosis Fongoide
NFS	: Numération Formule Sanguine
NK	: Natral Killer
OMS	: Organization Mondiale De La Santé
PCE	: Photo Chimiothérapie Extra-Corporelle
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PLy	: Papulose Lymphomatoide
SEER	: The Surveillance, Epidemiology And End Results
SS	: Syndrome De Sézary
TCR	: Récepteur De La Cellule T.
TDM	: Tomodensitométrie
TNF	: Tumor Necrosis Factor
VGM	: Volume Globulaire Moyen
WHO	: World Health Organization.

PLAN

PLAN.....	3
INTRODUCTION	6
PREMIERE PARTIE : ETUDE THEORIQUE.....	8
Chapitre I : Généralités sur les Lymphomes cutanés T primitifs.	9
I-Rappel immunologique : lymphopoïèse T.....	10
II- Historique	17
III-Epidémiologie	18
VI-Classifications.....	21
V-Pathogénie.....	30
VI- L'immunohistochimie des lymphomes cutanés T primitifs.....	31
Chapite II : Les différentes variantes de lymphomes cutanés T primitifs	33
I-Mycosis fongoïde	34
II- Formes cliniques du Mycosis fongoïde et lymphomes apparentés.....	49
1- Mycosis fongoïde épithéliotrope	49
2- Mycosis fongoïde folliculotrope	51
3- Lymphome pagétoïde	54
4- Chalazodermie granulomateuse.....	57
III- Syndrome de Sézary	60
IV- Leucémie/lymphome T à HTLV-1 de l'adulte	65
V-Lymphoproliférations cutanées CD30+	68
1- Lymphomes anaplasiques cutanés primitifs à grandes Cellules	69
2- Papulose lymphomatoïde.....	76
VI-Lymphomes T sous cutanés de type panniculite.....	83
VII- Lymphome cutané primitif à cellule NK/T de « type nasal.....	87
VIII-Entités provisoires : lymphomes cutanés primitifs périphériques	92
1- Lymphome T CD8+ épidermotrope agressif	92
2- Lymphome cutané T gamma/delta.....	98
3- Lymphome cutané primitif pléomorphe CD4+ à cellules petites et moyenne	99

Chapitre III : traitements des lymphomes cutanés T primitifs.....	105
I- Stratégie des choix thérapeutiques	106
II- Moyens thérapeutiques.....	107
III- Indications thérapeutiques.....	113
IV- Evaluation et surveillance.....	121
DEUXIEME PARTIE : ETUDE DES CAS.....	123
I- Matériels et méthodes.....	124
1- Matériels d'études	125
2- Méthodes d'étude.....	125
II-Résultats.....	128
1- Aspects épidémiologiques	129
2- Aspects cliniques	135
3- Etude anatomopathologique	143
4- Frottis sanguin	155
5- Bilan d'extension	156
6- Stadification	158
7- Traitement	159
8- Evolution	161
III- DISCUSSION	163
1- Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée:.....	164
2- Présentation clinique initiale des lymphomes cutanés T primitifs :.....	174
3- Bilan complémentaire initial des lymphomes cutanés T primitifs.....	180
4- Traitement des lymphomes cutanés T primitifs :	185
5- Suivi et évolution des lymphomes cutanés T primitifs :	191
LIMITES ET PERSPECTIVES	193
CONCLUSION.....	194
RESUMES	196
ANNEXES.....	201
BIBLIOGRAPHIE	214

INTRODUCTION

Les lymphomes cutanés primitifs sont définis comme une prolifération lymphocytaire à point de départ cutané, sans envahissement ganglionnaire, médullaire ou viscéral au moment du diagnostic [1].

Ils sont classés en deux types, selon l'origine lymphocytaire T ou B. Les lymphomes cutanés B primitifs sont beaucoup plus rares.

Les lymphomes cutanés primitifs ont pour la plupart un pronostic plus favorable que les lymphomes systémiques présentant le même aspect histologique, et ne nécessitent pas des traitements agressifs [2].

Dans notre travail nous nous attacherons à décrire l'aspect clinique, anatomopathologique et pronostique, ainsi que les différents moyens thérapeutiques des lymphomes primitivement cutanés type T diagnostiqués au sein du service de Dermatologie de l'hôpital militaire de Meknès sur une période de 12 ans s'étalant entre Janvier 2005 et Décembre 2016.

PREMIERE PARTIE :

ETUDE THEORIQUE

CHAPITRE I : GENERALITES

SUR LES LYMPHOMES

CUTANES PRIMITIFS.

I-Rappel immunologique : [3]

Dans l'organisme deux systèmes de protection (immunité = protection) se chevauchent, s'entrecroisent et se complètent :

- Immunité naturelle (innée): rapide, non spécifique, dirigée contre ce qui est étranger à l'organisme (= non self). Ce sont: barrières de défense naturelle (peau, muqueuses), diverses substances sécrétées (protéines cytokines), Cellules dédiées: monocytes, granulocytes, cellules NK
- Immunité acquise: lente, mais spécifique d'un composant, fait la distinction self / non self. Elle est adaptative : se renforce après un nouveau contact (=réponse anamnestic). Les cellules impliquées sont les lymphocytes B [= immunité humorale (Ig)], les lymphocytes T [= immunité cellulaire (cytokines; action directe)].

1- Rappel cytologique : Lymphopoïèse T

Les lymphocytes T ont une origine thymique. Ils interviennent dans l'immunité à médiation humorale (contrôle) mais également dans l'immunité à médiation cellulaire.

1- 1LES PRINCIPAUX ANTIGÈNES DES CELLULES :

v Le complexe TCR-CD3 :

Il est présent sur tous les lymphocytes T de l'organisme.

v Le T cell receptor (TCR) est constitué de 2 chaînes :

- 95 % des lymphocytes T ont un TCR formé de 2 chaînes α et β .
- 5% des lymphocytes T ont un TCR formé de 2 chaînes γ et δ .

v Le CD3 est un ensemble de 6 molécules : γ , δ , ϵ , ϵ , ζ , ζ (différentes des molécules du TCR).

Le TCR reconnaît l'Ag, et ce sont les molécules du CD3 qui réalisent la transduction du signal (Figure 1).

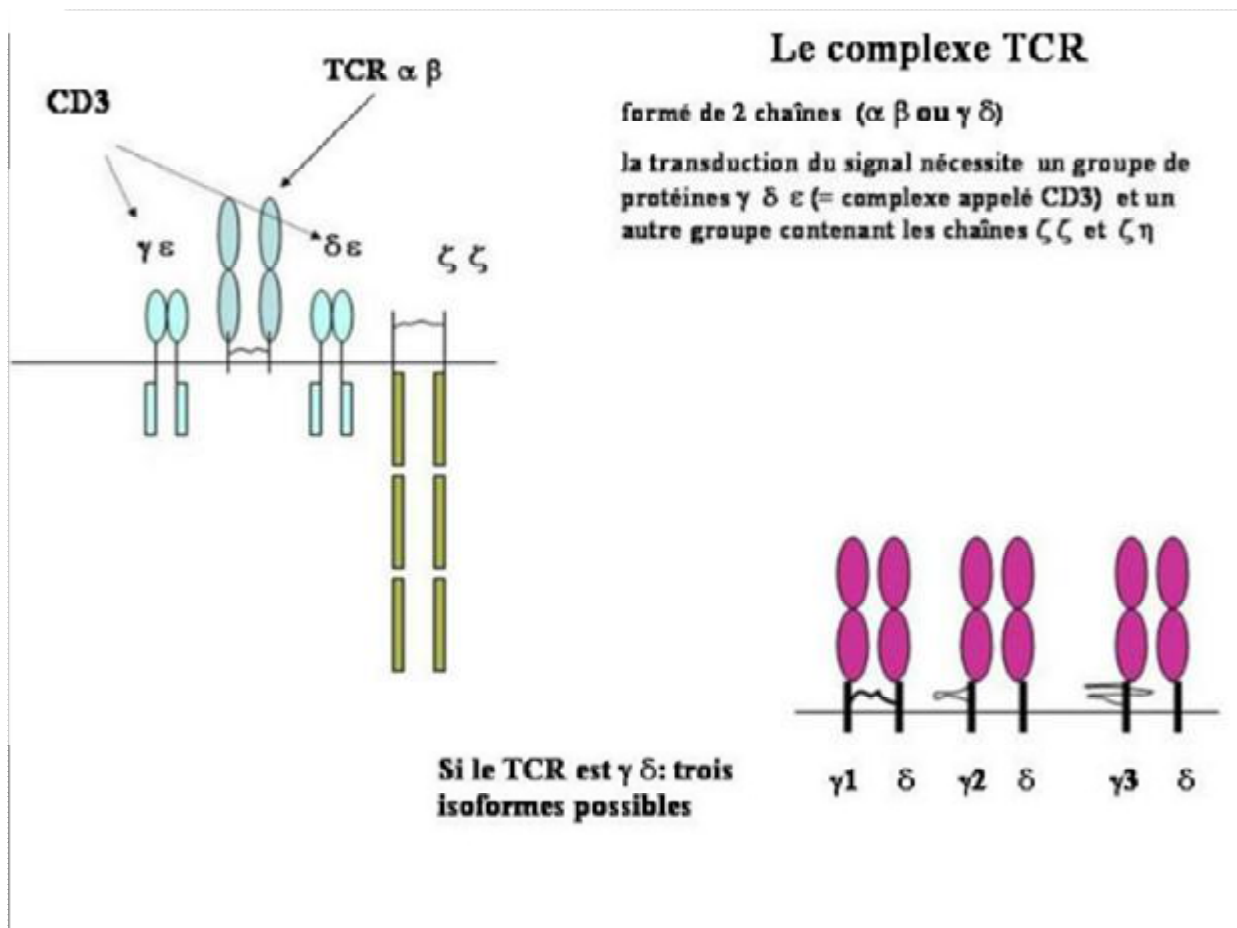


FIGURE 1 : Réaction entre le TCR et l'Ag et transduction du signal.

1.2 LES AUTRES MOLÉCULES.

- ▼ Diverses molécules précoces de la lymphopoïèse T : CD2 (molécule d'adhésion), CD5 (molécule d'activation des cellules T induisant la sécrétion d'IL-2), et CD7 (molécule non spécifique d'immaturité).
- ▼ Des molécules présentes sur une partie des lymphocytes T :
 - CD4 : permet la liaison avec les molécules CMH classe II.
 - CD8 : permet la liaison avec les molécules CMH classe 1.
 - CD28 : intervient dans la coopération cellulaire T – B.
- ▼ Des molécules apparaissant après activation des cellules T :
 - CD45 RO : Cette molécule est présente sur les lymphocytes T activés et mémoire, mais pas sur les lymphocytes T naïfs (= portent la molécule CD45 RA)
 - CD25 ou IL-2R α : récepteur pour l'IL-2, il apparaît après stimulation par les mitogènes ou les virus.
 - CD38
 - HLA-DR

2- LA LYMPHOPOÏÈSE T SE DÉVELOPPE DANS LE THYMUS.

A partir d'un CLP (progéniteur lymphoïde commun) CD34+ qui migre de la moelle osseuse vers le thymus, trois étapes successives de différenciation au cours desquelles se construit le complexe CD3-TCR.

- Etape 1 : Dans la zone corticale du thymus, prolifération intense de prothymocytes ou thymocytes corticaux, stimulées par les SCF et IL-7.

Les chaînes du TCR commencent à se réarranger: essentiellement le locus de la chaîne β , ce qui permettra le réarrangement au locus de la chaîne α à l'étape suivante.

- Etape 2 : Egalement dans la zone corticale, les cellules de l'étape 1 évoluent en préthymocytes ou thymocytes communs.

Réarrangement au locus α et coexpression en surface des molécules CD4 et CD8 (= doubles positives CD4+ CD8+)

Une sélection positive a lieu : les cellules entrent en contact avec les molécules du CMH 1 et 2 et va les reconnaître (les cellules qui n'entrent pas en contact avec les molécules du CMH entrent en apoptose). Ceci restreint les lymphocytes T à ne réagir qu'avec les molécules du CMH et élimine les cellules auto-réactives.

- Etape 3 : Les cellules de l'étape 2 se localisent dans la médullaire du thymus = thymocytes matures ou médullaires. En surface, elles expriment soit CD4 soit CD8.
- Une seconde étape de sélection d'affinité a lieu : contact avec des cellules dendritiques porteuses des complexes CMH1/peptide ou CMH2/peptide :
 - si interaction forte avec ces complexes : apoptose
 - si interaction faible : survie.

Le but de cette étape est d'éliminer les cellules fortement réactives avec les protéines du soi.

Les thymocytes matures se différencient en lymphocytes CD4+ ou CD8+ naïfs qui passent dans les vaisseaux sanguins.

3. LES PRINCIPALES FONCTIONS DES LYMPHOCYTES T :

Tous les lymphocytes T peuvent reconnaître un Ag (grâce au TCR $\alpha \beta$), mais il faut l'intervention du CMH :

- si l'Ag est couplé à une molécule CMH 2, les lymphocytes CD4 interviennent [il y a 2 types de lymphocytes CD4: T H1 et TH 2 (T Helpers)].
- si l'Ag est couplé à une molécule CMH1 ce sont les lymphocytes CD8 qui interviennent.

3.1. Reconnaissance de l'Ag par le TCR des lymphocytes TH1

L'Ag, par exemple microbien, se fixe sur le TCR des TH1, ce qui induit la synthèse et la sécrétion de diverses cytokines :

- IL-2 : stimule la prolifération B, la prolifération TH1, et limite la prolifération TH2
- interféron γ : stimule l'activation des monocytes en macrophages : ceci stimule la phagocytose, mais induit aussi le switch isotypique dans les lymphocytes B du follicule vers les IgG1 et IgG2a (= anticorps opsonisants)

3.2. Reconnaissance de l'Ag par le TCR des lymphocytes TH2

Les Ag sont ici essentiellement des allergènes ou des parasites (avec intervention des mastocytes, basophiles et éosinophiles).

La fixation de l'Ag sur le TCR des TH2 provoque la synthèse et la sécrétion de :

- IL-4 : stimule le switch dans les lymphocytes B vers la synthèse d'IgE
- IL-5 : stimule la croissance des éosinophiles (et le switch vers les IgA)
- IL-6 : stimule la croissance des plasmocytes pour sécréter des Ig
- IL-10 : réprime la réponse macrophagique.

Les IgE produites peuvent se fixer sur les basophiles et mastocytes (récepteurs spécifiques) et produire la dégranulation.

3.3. Implication des lymphocytes CD8+

2 types d'action :

- contrôle de la réponse immune humorale (effet T suppresseur).
- réponse cytotoxique.

Des CD8 « précurseurs » reçoivent un premier signal (après contact avec la cible qui porte un Ag et une molécule de classe I ; Ex = Ag viral sur une cellule), ce qui entraîne l'apparition en surface de récepteurs pour l'IL-2. Des cellules CD4 qui reconnaissent l'Ag couplé au CMH classe II vont produire de l'IL-2 qui va stimuler les CD8, ce qui entraîne leur prolifération et expansion.

La cible est ensuite lysée :

- soit directement si elle porte des complexes CMH1 + Ag.
- soit au sein d'un mécanisme appelé ADCC (antibody dependant cell cytotoxicity) quand la cible est recouverte au préalable d'anticorps.

3.4. Réponse humorale T indépendante

Surtout pour les Ag non protéiques (saccharidiques). Elle produit surtout des IgM (pas ou peu de switch isotypique), s'effectue surtout dans la pulpe blanche de la rate (zone marginale abondante avec nombreux macrophages résidents actifs sur les pneumocoques). En cas de splénectomie, la réponse anti-infectieuse sera plus difficile ou inexistante : la vaccination avant splénectomie (programmée) permet de développer une immunité IgG par les autres formations lymphoïdes (ganglions).

4- Notion sur le système HLA :

Regroupe les CMH de type I et de type II

* CMH de type I = une chaîne α et une chaîne libre appelée β_2 microglobuline (99 AA). Ces molécules sont présentes sur toutes les cellules de l'organisme sauf les globules rouges.

* CMH type II = une chaîne α et une chaîne β . Elles sont présentes sur les CPA : macrophages, lymphocytes B, cellules endothéliales, dendritiques, et de Langerhans.

II- Historique :

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

En 1806 Alibert (dermatologue français) est le premier à utiliser le terme de mycosis fongoïde pour décrire un nouveau cas atteint de lésions squameuses et violacées qui évoluent en tumeurs semblables à des champignons [4].

En 1870, Bazin suggère qu'il existe une évolution naturelle d'une phase prémycosique, en plaques, puis en tumeurs [5].

Plus tard Besnier et Hallopeau [6] décrivent des cas érythrodermiques, suivis en 1938 par Sézary et Bouverain [7] qui rapportent la triade érythrodermie, adénopathies et grandes cellules mononuclées circulantes. C'est le syndrome de Sézary.

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

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

C'est en 1975 que le terme de CTCL (cutaneous T-cell lymphoma) est proposé pour décrire l'infiltration cutanée primitive par les lymphocytes T malins et ce n'est qu'au début des années 90 que le terme de LCBP (lymphome cutané B primitif) a été introduit pour identifier un groupe hétérogène de désordres lymphoprolifératifs avec des caractères cliniques distinctifs et caractérisés par une prolifération, clonale des lymphocytes B, primitivement cutanée [8].

III- Epidemiologie :

1- Les lymphomes cutanés T primitifs épidermotropes :

1-1 Incidence :

Les LCTP épidermotropes représentent environ 50% des LCP. Le MF est l'entité la plus fréquente, représentant 95% des LCTP épidermotropes. Le syndrome de Sézary (SS) est beaucoup plus rare, son incidence étant estimée à 30 à 40 nouveaux cas par an aux Etats-Unis [9].

Les études épidémiologiques récentes rapportent une augmentation de l'incidence des LCTP épidermotropes ces dernières années. Le vieillissement de la population et les progrès faits dans la prise en charge de cette pathologie, permettant un diagnostic plus précoce, pourraient en partie l'expliquer [10, 11, 12]. Ainsi, aux Etats-Unis, l'incidence annuelle moyenne du MF est en constante augmentation, de 0.29/100 000 habitants entre 1973 et 1984, à 0.36/100 000 habitants entre 1973 et 1992 et à 0.64/100 000 habitants/an entre 1973 et 2002 [10].

La tendance est identique en Europe. Ainsi, en Norvège, l'incidence moyenne des LCTP épidermotropes chez les hommes est passée de 0.32/100 000/an sur la période 1980-1984 à 0.40 sur la période 2000-2003 [12].

En France, dans la région du Doubs, l'incidence moyenne annuelle du MF a significativement augmenté de 0.13 nouveaux cas/100 000 habitants entre 1980 et 1984 à 0.25 en 2000-2003 [11]. Bien que cette tendance à l'augmentation soit globale, il existe des différences d'incidence selon les pays qui pourraient s'expliquer par des facteurs étiologiques, génétiques et environnementaux différents [13].

Aux Etats-Unis, l'incidence est plus élevée chez l'homme que chez la femme (sex-ratio de 1.6 à 2), dans la population à peau noire que dans la population blanche et tend clairement à augmenter avec l'âge [10].

L'âge moyen au diagnostic est de 55-60 ans [9]. Ces données sont comparables à celles du Japon et de l'Autriche [13].

1-2 Taux de mortalité :

Le taux de mortalité, de l'ordre de 0.065/100 000/an, a diminué entre 1979 et 1991 et cette tendance semble se confirmer. Il paraît donc y avoir une amélioration globale du pronostic, en partie liée au caractère de plus en plus précoce du diagnostic [9].

1-3 Facteurs favorisants :

Parmi les affections pouvant favoriser l'apparition du MF, le psoriasis semble jouer un rôle, alors que ni l'atopie, ni un cancer antérieur ne semblent y prédisposer. Toutefois, la pertinence de ces données de la littérature est limitée en raison d'effectifs faibles [9].

Comme pour bon nombre d'autres cancers, le rôle potentiel de facteurs de risque tels que le tabac, l'alcool, l'exposition à des produits chimiques ou au soleil a été suspecté. Toutefois, aucune étude n'a pour l'instant démontré une relation causale entre la survenue d'un LCTP épidermotrope et un facteur professionnel ou d'environnement [9].

L'hypothèse d'un rôle direct ou adjuvant de virus dans la pathogenèse des LCTP épidermotropes, sur le modèle de l'Epstein-Barr virus (EBV) dans le lymphome de Burkitt ou de l'Human T cell Lymphotropic virus de type 1 (HTLV-1) dans les leucémies-lymphomes T de l'adulte, a également été émise. Cependant, si les patients positifs en PCR pour l'EBV semblent avoir une évolution plus agressive que les patients négatifs, l'EBV n'a pas fait la preuve de son implication directe [14]. La

sérologie HTLV-1 est par ailleurs négative chez la plupart des patients porteurs d'un MF suggérant que ce virus ne joue pas de rôle. Sa séquence virale est toutefois retrouvée dans les kératinocytes de nombreux patients. On a par contre montré que la séropositivité pour le CMV était significativement plus associée au MF et au SS que chez les témoins sains et les immunodéprimés [9].

1-4 Relation entre lymphomes T cutanés épidermotropes et autres cancers :

Plusieurs études ont rapporté un risque significativement augmenté de développer un deuxième lymphome ou un autre cancer chez les patients atteints de LCTP épidermotropes. Les traitements utilisés dans cette pathologie, une prédisposition génétique ou encore un facteur environnemental pourraient l'expliquer. Certains auteurs ont également évoqué le rôle du dysfonctionnement de l'immunité cellulaire T [15].

2- Les autres lymphomes cutanés T primitifs :

Les données épidémiologiques concernant les LCTP non épidermotropes sont quasi-inexistantes.

Les lymphoproliférations CD30+ primitivement cutanées, qui représentent environ 25% des LCTP, touchent essentiellement les adultes et les hommes plus que les femmes (sex-ratio de 1.5 pour la PLy et de 2 à 3 pour le LAGC) [16]. L'âge moyen au diagnostic est d'environ 45 ans pour la PLy et de 55 ans pour le LAGC [13, 17].

Selon une étude récente de la sous-section « lymphome cutané » de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), les LTSP (lymphome T sous cutané à type de panniculite) touchent autant l'adulte que l'enfant mais plus la femme que l'homme (42 femmes pour 21 hommes) et l'âge moyen au diagnostic est de 36 ans [18].

Le lymphome T cutané primitif à cellules NK « de type nasal » est surtout rencontré en Asie, en Amérique Centrale et en Amérique du Sud [19]. Il touche les adultes, essentiellement de sexe masculin, et l'âge moyen au diagnostic est de 50 ans [20]. Il est classiquement associé à l'infection à EBV, bien qu'aux USA, l'incidence de l'EBV dans les cellules tumorales semble plus faible [20, 21].

Le LCTP épidermotrope CD8+ agressif, le LCTP à cellules $\gamma\delta$ et le LCTP pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+ sont des entités extrêmement rares. Dans une série de 17 cas de LCTP épidermotropes CD8+ agressifs, l'âge moyen au diagnostic est de 53 ans et il n'existe pas d'association avec l'EBV [22].

L'âge moyen au diagnostic du LCTP à cellules $\gamma\delta$ est de 48 ans dans une série française de 11 cas, avec une prédominance masculine [23].

Les séries de LCTP pléomorphes à petites et moyennes cellules CD4+ et de LCTP périphériques inclassables sont trop limitées pour que les données épidémiologiques puissent être analysées.

VI- Classifications :

1 : Évolution des entités et des classifications

Au cours des dernières années, les connaissances et les concepts en matière de lymphomes cutanés ont beaucoup évolué. Ces lymphomes étaient auparavant classés en utilisant les classifications établies pour les lymphomes ganglionnaires comme la classification à usage clinique [24] ou la classification actualisée de Kiel [25] (tableau 1). Par la suite, il est apparu indispensable de distinguer les lymphomes primitivement cutanés, c'est-à-dire sans localisation extra-cutanée au moment du diagnostic après un bilan d'extension complet, des localisations cutanées secondaires de lymphomes d'autre origine.

Tableau 1 – Comparaison des classifications EORTC, Kiel et REAL.

(Les entités jugées provisoires apparaissent en italique.)

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

En effet, plusieurs études ont montré que pour un tableau histologique proche et même parfois identique, le pronostic des lymphomes primitivement cutanés pouvait être très différent de celui des lymphomes d'autres localisations, en particulier ganglionnaires [26-27].

Les mécanismes moléculaires responsables du tropisme cutané des lymphomes semblent proches de ceux utilisés par les lymphocytes normaux, en situation inflammatoire. On connaît de mieux en mieux les molécules de surface propres aux différents sites de l'organisme, permettant la recirculation et le « *homing* » de sous populations particulières de lymphocytes. C'est le cas pour la peau de l'antigène CLA (*cutaneous lymphocyte associated antigen*), généralement exprimé par les lymphocytes lorsqu'ils sont recrutés dans la peau. Cela pourrait suggérer que ces lymphomes sont développés à partir de sous populations particulières de lymphocytes ayant un tropisme cutané.

À côté du CLA, d'autres antigènes sont impliqués. Ainsi la perte d'expression de CD26 par les cellules de Sézary, une caractéristique phénotypique classique de ce lymphome, pourrait représenter un mécanisme particulier de « *homing* » cutané pour les cellules néoplasiques. En effet, CD26 est une peptidase associée à la membrane cellulaire, capable de cliver SDF-1, ligand de CXCR4, qui est exprimé par les cellules de Sézary. La perte de CD26 permettrait donc l'interaction de CXCR4 avec son ligand SDF-1, favorisant l'invasion cutanée [28].

La mise en évidence de particularités propres aux lymphomes initialement localisés à la peau et la démonstration de la mauvaise reproductibilité de la classification de Kiel pour ce type de lymphomes [29, 30] ont par la suite conduit le Groupe Européen d'Étude des Lymphomes Cutanés de l'EORTC à proposer une classification mieux adaptée (tableau 2) [31].

Tableau 2 – Lymphomes de présentation cutanée primitive selon la classification OMS-EORTC 2005, fréquence et survie estimée [11].

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

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

Cette classification a évolué, avec une nouvelle version en 2005 [32], qui visait à homogénéiser les concepts avec ceux de la classification OMS. Cette évolution est marquée de nombreuses évolutions, traduisant dans l'intervalle une progression importante dans la connaissance des caractéristiques phénotypiques et moléculaires des lymphomes.

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

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

La plus récente évolution de la classification des lymphomes T réside dans la classification OMS 2008 des tumeurs hématopoïétiques [33], qui réunit toutes les hémopathies, sans distinction d'organe, mais reconnaît l'existence de nombreux lymphomes de présentation cutanée primitive.

Ce n'est que dans cette classification OMS 2008 actuelle que certaines divisions importantes apparaissent, comme la séparation entre les lymphomes T sous-cutanés de phénotype alpha-bêta et gamma delta. Ces derniers, qui se distinguent par un pronostic bien plus péjoratif [34], forment maintenant un groupe à part, les lymphomes cutanés de phénotype gamma-delta, avec possible présentation sous-cutanée.

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

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

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

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

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

Avant d'être mise en rapport avec les CPD [35, 36], elle était initialement considérée comme une forme de lymphome natural killer immature en raison de la positivité de CD56 (« lymphome NK blastique »), puis nommée « hématodermie CD4+ CD56+ » dans la classification OMS-EORTC de 2005, avant d'être rebaptisée « tumeur à cellules plasmacytoïdes dendritiques blastiques » dans la dernière classification OMS 2008 des tumeurs hématopoïétiques [33].

Un des intérêts de cette classification unique est ainsi de réduire la séparation parfois artificielle qui était faite entre les lymphomes cutanés primitifs et les lymphomes cutanés secondaires.

En effet, si certains lymphomes se présentent exclusivement dans la peau alors que d'autres sont toujours extra-cutanés au moment du diagnostic, tout en pouvant s'accompagner ultérieurement de localisations secondaires, de nombreuses entités peuvent de façon variable se présenter primitivement ou secondairement dans la peau, c'est par exemple le cas des lymphomes T/NK de type nasal [37] et des lymphomes associés au virus HTLV-1 (leucémies lymphomes T de l'adulte).

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

Tableau 3 – Principaux lymphomes de présentation habituellement ou fréquemment cutanée primitive, extraits de la classification OMS 2008 [13]. (Les entités jugées provisoires apparaissent en italique).

Lymphomes à cellules T et NK matures
Lymphomes de bas grade : • Mycosis fongoïde (MF) et variantes : – MF pilotrope – MF pagétoïde – MF chalazodermique • Lymphoproliférations T cutanées CD30+ : – Papulose lymphomatoïde – Lymphome T anaplasique cutané primitif • Lymphome T sous-cutané à type de panniculite (<i>TCR alpha-bêta</i>) • Lymphome T de type hydroavacciniforme
Lymphomes de haut grade : • Syndrome de Sézary • Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV-1) • Lymphome T gamma-delta cutané primitif (<i>cutané/sous-cutané</i>) • Lymphome NK/T extraganglionnaire de type nasal
Entités provisoires • <i>Lymphome T cutané primitif pléomorphe à petites/moyennes cellules</i> • <i>Lymphome T cutané primitif CD8+ cytotoxique épidermotrope agressif</i>
Syndromes lymphoprolifératifs associés à l'immunodépression
• Syndrome lymphoprolifératif associé à une maladie dysimmunitaire • Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation
Leucémie aiguë myéloïde et hémopathies à précurseurs myéloïdes
• Tumeur à cellules plasmacytoïdes dendritiques blastiques

2 - Actualisation 2016 de la classification OMS 2008 :

Tableau 4- Actualisation 2016 de la classification OMS 2008 des LCTP

Classification OMS de 2008	Actualisation de 2016
- Mycosis Fongoïde (MF) et variantes : MF pilotrope MF pagétoïde MF chalazodermique	- Mycosis fongoïde (MF) et variantes : MF pilotrope MF pagétoïde MF chalazodermique
- lymphoproliférations T cutanées CD30+	- lymphoproliférations T cutanées CD30+
Papulose lymphomatoïde Lymphomes T anaplasique cutané primitif	Papulose lymphomatoïde Lymphomes T anaplasique cutané primitif
- Lymphome T sous-cutané à type de panniculite (TCR alpha-beta)	- Lymphome T sous-cutané à type de panniculite
- Syndrome de Sézary	- Syndrome de Sézary
- leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV-1)	- leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV-1)
- lymphome T gamma-delta cutané primitif	- lymphome T gamma-delta cutané primitif
- *Lymphome T cutané primitif CD8+ épidermotrope cytotoxique agressif	- Lymphome T cutané primitif CD8+ épidermotrope cytotoxique agressif
- *Lymphome T cutané primitif CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules	- Lymphome T cutané primitif CD4+ à petites et moyennes cellules
- Lymphomes NK/T extra-ganglionnaire de type nasal	- Lymphome NK/T extra-ganglionnaire de type nasal
- lymphome T de type hydro-avacciniforme	- Lymphoproliférations T de type hydroavacciniforme
	- Lymphome T cutané primitif CD8+ acral

Il existe en réalité peu de changements entre la classification de 2008 et l'actualisation de 2016 pour ce qui est des lymphomes cutanés. On note l'apparition de deux nouvelles entités d'évolutions indolente, avec d'une part le lymphome T CD8+ cutané primitif acral et d'autre par l'ulcère cutanéomuqueux EBV+. Le terme de « Lymphoprolifération T cutanée primitive CD4+ à petites et moyennes cellules » vient remplacer celui de « Lymphome T cutané primitif CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules », mais l'entité reste provisoire [38].

V-Pathogénie :

Les causes et les étapes de la pathogénie des lymphomes cutanés T primitifs sont encore mal élucidées.

De nombreux travaux visant à rechercher une cause environnementale [39-40] (facteurs biologiques ou toxiques) ou une cause virale, surtout des rétrovirus du type HTLV-1 et le virus d'Epstein Barr en raison des profondes similitudes cliniques et histopathologiques. Ces travaux ont conduit à des résultats tellement contradictoires, qu'actuellement ces hypothèses sont provisoirement abandonnées [41].

Par ailleurs, le progrès récent en biologie moléculaire et en immunologie a fourni des outils pour étudier la pathogénie et la biologie de ces lymphomes. Il a été mis en évidence des aberrations génétiques fréquentes sur les chromosomes 1, 6, 11. Ainsi que des mutations sur les gènes suppresseur p53 et oncogène c-myc, situés respectivement sur les chromosomes 17 et 8 [42-43], semblent jouer un rôle important dans la genèse des lymphomes cutanés T primitifs.

Des mutations de gènes principaux impliqués dans la fonction de l'apoptose (nouvelle variante dysfonctionnelle de la protéine Fas) [44] et l'activité élevée de télomérase [45] ont également été impliquées pour jouer un rôle dans la pathogénie des LCTP.

VI-L'immunohistochimie des lymphomes cutanés T primitifs :

Les techniques immunohistochimiques ont pour objectif de marquer des antigènes protéiques ou glycoprotéiques. Pour cela, les lames sont incubées avec un anticorps (monoclonal ou polyclonal) dont la partie variable est spécifique d'un ou plusieurs épitopes de l'antigène d'intérêt. L'interaction entre cet anticorps primaire et sa cible confère à la technique sa spécificité.

La réaction est visualisée grâce à un système moléculaire qui se fixe sur l'anticorps primaire et qui lui-même comporte une enzyme capable de réagir avec un substrat (chromogène) en donnant un réactif coloré. Il existe un grand nombre de systèmes moléculaires, reposant parfois sur l'utilisation d'autres anticorps capables de reconnaître l'anticorps primaire, et dont les capacités d'amplification du signal sont plus ou moins importantes. Les enzymes les plus fréquemment utilisées sont la peroxydase et la phosphatase alcaline [46].

Tableau 5 : Marqueurs d'intérêt et profils phénotypiques des lymphomes cutanés T primitifs.

Lymphome cutané	Marqueurs et caractéristiques Phénotypiques	Différenciation des cellules néoplasiques
Mycosis fongoïde	CD3+, CD4+, CD5+, CD7-, CD8- Trous phénotypiques T	Lymphocyte T auxiliaire (T helper)
Syndrome de Sézary Lymphoproliférations T CD30+	CD2+, CD3+/- , CD4+, CD5+/- , CD7-, CD8- TiA1, granzyme B +/- CD30+, JunB+ p80/Alk1-	Lymphocyte T auxiliaire (T helper) possiblement Cytotoxique
Lymphome T sous-cutané à type de panniculite	CD3+, CD5+, CD7-, CD8+ TiA1+, granzyme B+ TCR beta+, TCR delta -	Lymphocyte T effecteur Cytotoxique
Lymphome T gamma-delta	CD3+, CD4-, CD5-, CD7+/- , CD56+/- , CD8- TiA1+, granzyme B+ TCR beta -, TCR delta +	Lymphocyte T cytotoxique gamma-delta
Lymphome T CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules	CD3+, CD4+, CD5+, CD7-, CD8- CXCL13+, PD1+	Lymphocyte T auxiliaire (T helper)
Lymphome T/NK de type Nasal	CD3epsilon +, CD56+ TiA1+, granzyme B+ Ki-67/Mib1+	Lymphocytes NK ou T/NK
Lymphome T CD8+ épidermotrope agressif	CD3+, CD4-, CD5+, CD7-, CD8+ TiA1+, granzyme B+	Lymphocyte T effecteur Cytotoxique

CHAPITRE II : LYMPHOMES

CUTANES T PRIMITIFS

Il s'agit en fait d'un groupe hétérogène constitué de différentes entités réalisant des tableaux cliniques, immuno-histologiques et évolutifs très différents.

Les lymphomes cutanés T primitifs sont les plus fréquents et représentent 75 à 80% des lymphomes cutanés primitifs.

I. Mycosis Fongoïde :

1) Étiopathogénie

Plusieurs théories étiopathogéniques ont été proposées mais les mécanismes moléculaires ne sont pas certains [47] : stimulation antigénique chronique, modification des voies d'apoptose, infection par un (rétro) virus lymphotrope, stimulation lymphocytaire par sécrétion chronique de cytokines.

2) Présentation clinique et histoire naturelle

Le mycosis fongoïde se caractérise par une évolution chronique, longtemps purement cutanée, initialement sous forme d'un simple érythème, puis de plaques érythémateuses, plus ou moins squameuses, à contours géographiques souvent encochés (Figure.2), siégeant préférentiellement dans les zones non photoexposées (plis axillaires, zone du « caleçon », faces internes des membres).

Le prurit est très fréquent et souvent précoce. Le caractère fixe des lésions, leurs contours bien limités, leur récurrence fréquente après traitement par dermocorticoïdes sont des arguments cliniques évocateurs du diagnostic.

Initialement, le diagnostic peut être difficile à affirmer avec des lésions d'évolution fluctuante, d'aspect eczématiforme ou psoriasiforme, le plus souvent prurigineuses. Plusieurs biopsies peuvent être nécessaires pour affirmer le diagnostic. Il existe par ailleurs de multiples formes cliniques atypiques, le diagnostic étant souvent dans ce cas une découverte histologique : lésions

dysidrosiformes, plaques hypopigmentées, ichtyose acquise, kératodermie et pustulose palmoplantaires, éruptions vésiculeuses, bulleuses, plaques hyperpigmentées [48].

Après plusieurs années, les lésions de mycosis fongoïde peuvent devenir plus infiltrées (Fig. 3), surtout en bordure, ou même confluentes, conduisant parfois à l'érythrodermie.

Des tumeurs peuvent apparaître soit sur des plaques (Fig. 4), soit en peau apparemment saine. Ces tumeurs ont tendance à l'ulcération. Ce stade tumoral correspond souvent (mais pas toujours) à une transformation histologique avec la présence de plus de 25 % de grandes cellules au sein de l'infiltrat (mycosis fongoïde transformé (figure.5)) [49], ce qui constitue un tournant évolutif de la maladie, assombrissant le pronostic, l'atteinte ganglionnaire ou viscérale étant plus fréquente dans les mycosis fongoïdes transformés.

L'étendue des lésions, le type lésionnel et le bilan d'extension sont à la base de la classification du mycosis fongoïde en plusieurs stades (stade Ia à IVb) comme l'indiquent les Tableaux 6 à 10 [50], guidant les choix thérapeutiques selon les recommandations.



Figure 2- Mycosis fongoïde. Plaques non infiltrées.



Figure 3- Mycosis fongoïde. Plaques infiltrées.



Figure 4- Mycosis fongoïde. Lésion tumorale.



Figure 5- Mycosis fongoïde transformé.

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

Tableau 6 : Classification TNMB des lymphomes cutanés type mycosis fongoïde et syndrome de Sézary : peau (T).

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

Tableau 7 - Classification TNMB des lymphomes cutanés type mycosis fongoïde
et syndrome de Sézary : ganglions (N).
(NCI : National Cancer Institute.)

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

Tableau 8 - Classification TNMB des lymphomes cutanés type mycosis fongoïde et syndrome de Sézary : localisations viscérales (M).

B0 : absence d'atteinte sanguine significative ; $\leq 5\%$ de lymphocytes atypiques (cellules de Sézary) circulants
 B0a : sans clone dominant
 B0b : avec clone dominant
 B1 : atteinte sanguine modérée ; $> 5\%$ de lymphocytes atypiques (cellules de Sézary) circulants mais absence de critère correspondant au stade B2
 B1a : sans clone dominant
 B1b : avec clone dominant
 B2 : atteinte sanguine importante avec ≥ 1000 cellules de Sézary/ml et clone dominant

Tableau 9 - Classification TNMB des lymphomes cutanés type mycosis fongoïde et syndrome de Sézary : atteinte sanguine (B).

Stade évolutif	T	N	M	B
IA	1	0	0	0-1
IB	2	0	0	0-1
IIA	1-2	1-2	0	0-1
IIB	3	0-2	0	0-1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Tableau 10- Stadification des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde/syndrome de Sézary.

3) Examens complémentaires

Ø Histopathologie :

Des biopsies cutanées doivent être réalisées (en général au punch de 4 mm), dont une fixée dans du formol, et il est recommandé de congeler des biopsies à l'état frais pour permettre l'étude de clonalité par polymérase chain reaction (PCR) du gène du récepteur T et la conservation d'échantillons dans des tumorothèques pour d'éventuelles études biologiques ultérieures.

On observe un infiltrat lymphocytaire dans le derme superficiel en bande sous-épidermique. Cet infiltrat est constitué de lymphocytes atypiques au noyau circonvolé et hyperchromatique qui se disposent également le long de la basale épidermique « en file indienne » et tendent à migrer vers l'épiderme (épidermotropisme) de façon isolée ou parfois sous forme de thèques. Ces signes peuvent cependant manquer aux stades initiaux, soulignant l'importance d'une confrontation anatomoclinique voire de la répétition des biopsies pour faire le diagnostic.

En immunohistochimie, les cellules atypiques sont classiquement de phénotype CD3+, CD4+, CD8– (Figure.6). Il existe cependant d'exceptionnels mycosis fongoïdes CD4–/CD8+ sans que cela n'ait d'incidence sur le pronostic. Selon les résultats de l'étude immunohistochimique, d'autres marqueurs peuvent parfois être utilisés pour le diagnostic différentiel tels que le CD25 en zone d'endémie du virus Human T cell leukemia/lymphoma virus type 1 (HTLV-1), ou des marqueurs de cytotoxicité.

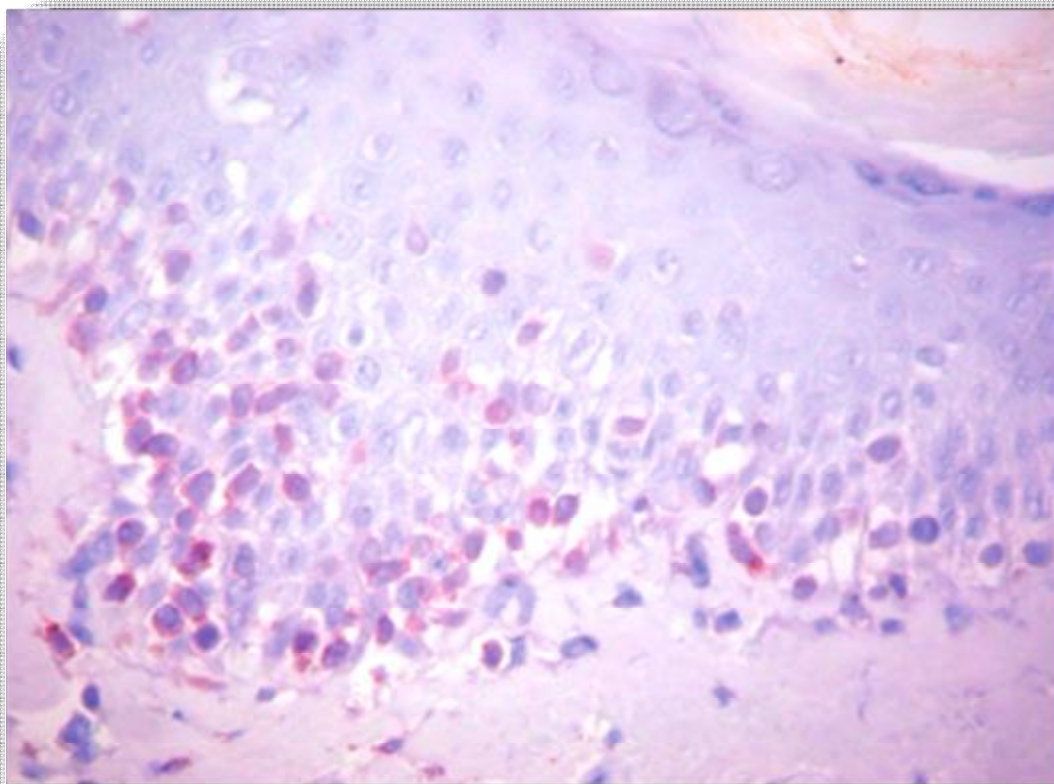


Figure 6- Lymphocytes atypiques épidermotropes, isolés ou groupés en thèques, prédominant dans la partie inférieure de l'épiderme et caractérisés par un noyau de petite à moyenne taille, hyperchromatique. L'immunohistochimie montre leur nature T lymphocytaire CD3(+).

Ø Biologie moléculaire

La recherche d'un clone dominant T, c'est-à-dire d'une population lymphocytaire T homogène exprimant un même récepteur T et nettement plus représentée que les autres populations de lymphocytes T dans les lésions cutanées voire dans le sang, est réalisée par PCR. Les méthodes utilisées reposent sur l'amplification de régions codant pour la chaîne gamma du récepteur à l'antigène des lymphocytes T (TCR) [51]. Cette recherche est fortement recommandée car lors d'une suspicion de mycosis fongoïde, elle est un argument diagnostique si l'histologie est douteuse. L'absence de clone n'élimine cependant pas le diagnostic.

4) Diagnostics différentiels

Aux stades précoces, le diagnostic différentiel se pose avec des dermatoses inflammatoires chroniques souvent peu spécifiques d'origine variée (eczéma, dermite de contact, cause médicamenteuse, etc.) ; il faut prendre en compte l'aspect clinique, l'évolutivité, les résultats des biopsies cutanées parfois multiples, le profil immunohistochimique lésionnel et les données de la biologie moléculaire. Le diagnostic peut rester incertain pendant longtemps en raison de l'absence de véritable marqueur diagnostique précoce.

Le parapsoriasis en grandes plaques se présente sous la forme d'éléments non infiltrés, très discrètement érythémateux et squameux, d'aspect fripé, souvent peu ou pas symptomatiques, non ou très lentement évolutifs. Ces lésions sont bien délimitées et atteignent plutôt les zones non photoexposées. Selon les auteurs, le parapsoriasis en grandes plaques est considéré soit comme un précurseur de mycosis fongoïde pouvant évoluer vers un mycosis fongoïde histologiquement documenté dans 10 % des cas environ, soit déjà comme un authentique mycosis fongoïde à un stade très précoce [52]. Cela doit inciter à une attitude

de traitement et de surveillance de ces lésions pour dépister l'éventuelle apparition d'éléments permettant de classer les lésions en mycosis fongoïde « authentique », en général de stade I, ce qui ne modifie pas le bon pronostic global. D'autres formes de parapsoriasis, en petites plaques, existent, se présentant sous forme d'éléments digitiformes mais elles n'ont pas le même potentiel évolutif.

Aux stades plus avancés, les diagnostics différentiels à évoquer sont :

- Les LCP CD30+ :

Cliniquement, le lymphome cutané CD30 se présente sous forme de tumeurs d'apparition rapide, de couleur brun violacé, souvent nécrotiques et ulcérées, le plus souvent uniques. Une régression spontanée, partielle ou complète survient dans 30 % des cas. L'histologie montre un infiltrat dense dermique, voire hypodermique de grandes cellules de morphologie variable, le plus souvent anaplasique, exprimant majoritairement l'antigène CD30 [53].

Le pronostic est très bon, mais un bilan d'extension est indispensable pour écarter un lymphome ganglionnaire avec extension cutanée secondaire, dont le traitement et le pronostic sont très différents. Il ne faut pas les confondre avec un mycosis fongoïde transformé à grandes cellules exprimant CD30, dont le pronostic est également nettement plus défavorable.

Le diagnostic différentiel repose principalement sur la clinique et l'interrogatoire avec en cas de mycosis fongoïde transformé CD30+ un antécédent ou une association avec des plaques évocatrices de mycosis fongoïde.

- Les lymphomes T sous-cutanés à type de panniculite :

Le tableau clinique est celui d'une panniculite notamment des membres inférieurs avec placards ou nodules sous-cutanés non ulcérés d'évolution prolongée et en générale indolente sur plusieurs années, parfois associée à un syndrome d'activation macrophagique.

L'infiltrat tumoral est surtout hypodermique fait de cellules atypiques de taille variée, le plus souvent petite et moyenne, entourant souvent en anneau les adipocytes.

- Les lymphomes extraganglionnaires à cellules T/NK de type «nasal »:

Ils se présentent sous forme de nodules violacés souvent multiples secondairement ulcérés. Des signes généraux sont fréquents. L'infiltrat est dermohypodermique avec des images d'angiocentrisme et d'angiodestruction, constitué de cellules de taille moyenne CD2+, CD3+, CD56+ et exprimant les marqueurs cytotoxiques comme TiA1, granzyme et perforine ainsi que l'ARNm (acide ribonucléique messenger) de l'EBV (Epstein-Barr virus). Le pronostic est mauvais malgré les polychimiothérapies.

- Les lymphomes T épidermotropes CD8+ « agressifs » :

Ils doivent être nettement différenciés des mycosis fongoïdes CD8+ qui, eux, sont indolents. Cliniquement, on observe des papules et des nodules ou de véritables tumeurs à évolution souvent ulcéronécrotiques disséminées.

La biopsie cutanée montre un infiltrat très épidermotrope et des signes d'agression épidermique avec nécroses kératinocytaires. Les cellules tumorales sont de taille moyenne et grande, expriment CD3 et CD8 mais pas CD4, les cellules tumorales expriment les marqueurs de cytotoxicité TiA1, granzyme B et perforine. Le pronostic est très mauvais avec une médiane de survie de 32 mois malgré les polychimiothérapies.

- Les lymphomes T cutanés pléomorphes à petites et moyennes cellules:

cliniquement, on observe des lésions en plaques ou tumorales souvent uniques, sur le visage, le cou ou le tronc. Histologiquement, l'infiltrat tumoral est diffus ou nodulaire, et siège dans le derme moyen et profond classiquement sans épidermotropisme. Les cellules tumorales sont de taille variable, petite à moyenne, et expriment CD3, CD4 mais pas CD30. Leur pronostic est très bon.

5) Bilan initial et classification en stades :

L'examen clinique est très important car il permet de déterminer le type des lésions, la surface corporelle atteinte, la présence ou non de tumeurs ou d'une érythrodermie, permettant d'évaluer le « T » de la classification TNMB. On recherchera également cliniquement la présence d'adénopathies périphériques.

La biopsie cutanée avec recherche de clonalité est systématique.

Sur le plan biologique, on effectue des examens standard : numération formule sanguine (NFS), plaquettes, bilan hépatique et rénal et dosage des lactates déshydrogénases (LDH). En cas d'érythrodermie ou de T2 étendu (plus de 50 % de la surface corporelle), on recherche la présence de cellules de Sézary circulantes, un immunophénotypage des lymphocytes circulants, si possible le phénotype CD158k/KIR3DL2 [54] et la présence d'un clone dominant T par PCR sur les lymphocytes circulants pour comparaison avec un éventuel clone cutané, un clone sanguin isolé ou différent du clone cutané de référence n'ayant pas de valeur [55, 56].

L'imagerie requise varie selon le stade. Pour T1 et T2 N0, il n'y a pas d'indication à une imagerie obligatoire, mais on peut proposer une radiographie pulmonaire et une échographie abdominale de référence.

Pour les autres stades, on propose un scanner thoraco-abdomino-pelvien et éventuellement un TEP-scanner [57, 58].

Une échographie ganglionnaire peut être réalisée en cas d'adénopathie palpable pour évaluer la taille des adénopathies.

La biopsie ganglionnaire est indiquée en cas d'adénopathie de plus de 1,5 cm et est souvent échoguidée. Le prélèvement comporte une partie fixée en formol et une autre à l'état frais pour congélation pour une recherche de clonalité.

La biopsie ostéomédullaire ne se discute qu'en cas d'anomalie hématologique inexpliquée [50].

Un prélèvement biopsique est recommandé en cas de suspicion d'atteinte viscérale au TDM ou au TEP-scan. Le stade du lymphome est ainsi précisé dans la classification TNMB révisée par l'International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL)/l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Tableaux 6 à 10).

6) Pronostic et évolution

L'évolution du mycosis fongoïde s'étend sur plusieurs années ou même plusieurs décennies. C'est le stade du mycosis fongoïde qui détermine le pronostic en corrélation avec le type lésionnel, l'extension des lésions cutanées et l'éventuelle présence d'une atteinte ganglionnaire ou viscérale associée [59, 60].

L'espérance de vie des patients ayant une atteinte cutanée limitée est identique à celle de la population générale et les taux de survie spécifiques à 10 ans des patients aux stades T1, T2, T3 sont respectivement de 97, 83, 42 %.

La transformation est définie histologiquement par la présence dans l'infiltrat cutané de plus de 25 % de grandes cellules et coïncide souvent (mais pas systématiquement) avec une évolution clinique de la maladie et l'apparition de lésions tumorales ou d'une érythrodermie.

La transformation survient en moyenne cinq ans après le début du mycosis fongoïde avec une médiane de survie de 22 mois, témoignant d'une aggravation sévère du pronostic.

II. Formes cliniques du mycosis fongoide et lymphomes apparentés: [61]

1) MF ASSOCIÉ À UNE MUCINOSE FOLLICULAIRE :

La mucinose folliculaire est une dégénérescence mucineuse des poils entraînant une alopécie (Figure.7). Il existe des formes bénignes chez l'enfant et l'adulte jeune.

Dans le cadre du MF, elle s'associe à un infiltrat lymphomateux pilotrope qui révèle ou accompagne le lymphome.

Ø Diagnostic positif

La surcharge en mucine se traduit par une dissociation des cellules de la gaine des poils aboutissant à une cavitation intra-pilaire (figure. 8) contenant une substance claire colorée en bleu par le bleu alcian. Les lymphocytes atypiques du

MF se regroupent autour des poils et migrent dans les gaines. Ils peuvent se mêler à des éléments inflammatoires plus ou moins nombreux : macrophages, lymphocytes B et polynucléaires, notamment éosinophiles.



Figure 7- mycosis fongoïde avec mucinose folliculaire.

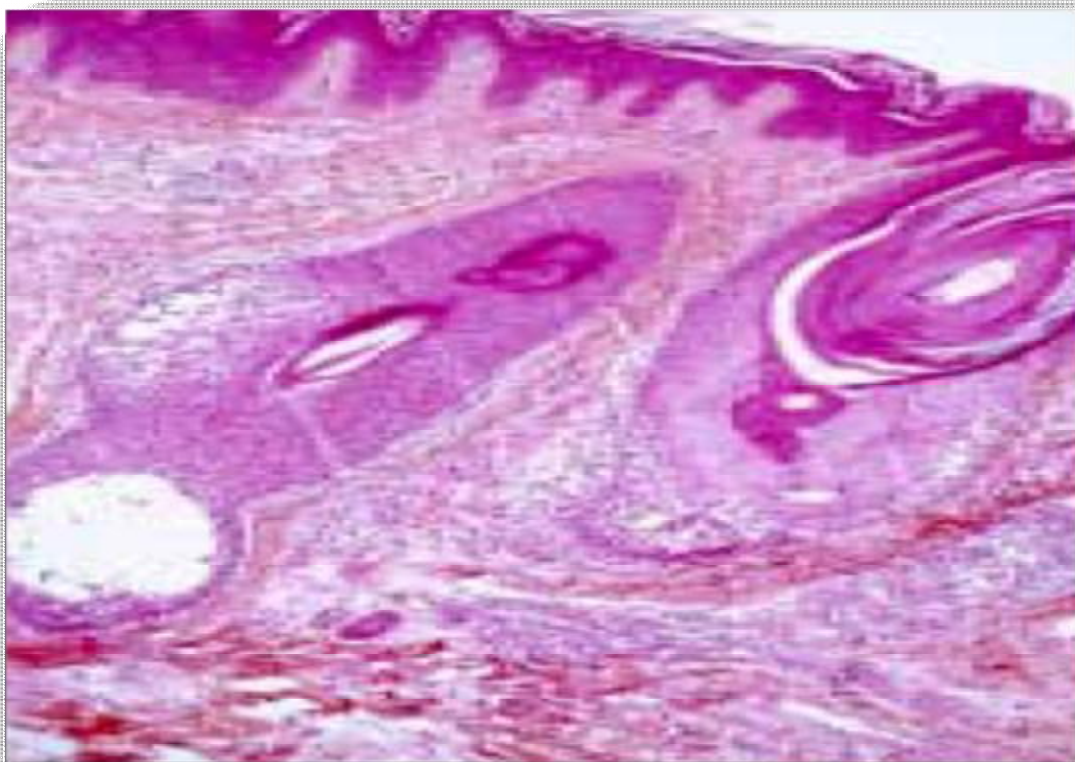


Figure 8- Mucinose folliculaire. Dissociation de la gaine du poil avec cavitation
(G x 25).

Ø Diagnostic différentiel :

Il se situe à 2 niveaux :

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

2) MF PILOTROPE SANS MUCINOSE

Des observations de mycosis pilotropes sans mucinose ont été rapportées.

Les aspects cliniques évocateurs sont : une kératose pilaire, un spinulosis, des comédons, des kystes pilaires. (figure.9)



Figure 9- lymphome pilotrope.

Ø Diagnostic positif :

Histologiquement, on note une dilatation des ostiums folliculaires, parfois une kystisation des poils. Un infiltrat lymphocytaire dense, bien limité entoure les poils et migre dans leur gaine (figure.10).

Les lymphocytes ont un noyau cérébriforme et expriment CD3 et CD4.

Un clone T est souvent trouvé dans les lésions. Il n'y a pas d'infiltrat épidermotrope.

L'infiltrat pilotrope est habituellement isolé. Il n'y a pas d'infiltrat sous épidermique.

Les deux formes de MF pilaire, avec et sans mucinose, ne s'opposent pas car elles peuvent être associées chez un même malade.



Figure 10- Mycosis fongoïde pilotrope. Infiltrat lymphocytaire dense, à la fois péri et intrapilaire, dilatation de l'ostium folliculaire avec bouchon corné (G x 100).

Ø Diagnostic différentiel :

Une banale folliculite est éliminée sur :

- la densité et la bonne limitation de l'infiltrat lymphocytaire.
- sa monotonie.
- le pilotropisme.
- les atypies nucléaires.

Ces critères doivent être exigés pour ne pas poser le diagnostic de MF pilotrope par excès.

Un clone T est habituellement mis en évidence dans les lésions cutanées.

3) LYMPHOME PAGÉTOÏDE

C'est une forme particulière de lymphome caractérisée par la présence d'une ou plusieurs plaques arciformes avec bordure nette, érythématosquameuses, typiquement en cocarde, sinon circinées et à contours polycycliques, d'évolution lente progressive, localisée préférentiellement à l'extrémité d'un membre, en rapport avec une prolifération intra-épidermique de lymphocytes T très atypiques. (Figure : 11).



Figure 11- lymphome pagétoïde type Woringer Kolopp.

Ø Diagnostic positif :

La lésion est caractérisée par une prolifération lymphoïde intra-épidermique très atypique. Dans les lésions débutantes, le derme ne contient qu'un infiltrat réactionnel composé de petits lymphocytes. Les lymphocytes tumoraux ne sont pas trouvés dans le derme.

La prolifération tumorale est faite de lymphocytes de taille moyenne à grande, munis d'un noyau hyperchromatique, cérébriforme (figure. 12).

Ils sont CD3+, CD4-, CD8+ ou CD3+, CD4+, CD8-. L'antigène CD30 peut être exprimé.

Lorsque la lésion évolue, les lymphocytes atypiques infiltreront aussi le derme.

Deux formes ont été décrites : une forme localisée, la maladie de Worringer-Kolopp et une forme disséminée, la maladie de Ketrón-Goodman (figure 13), qui serait un MF classique très épidermotrope.

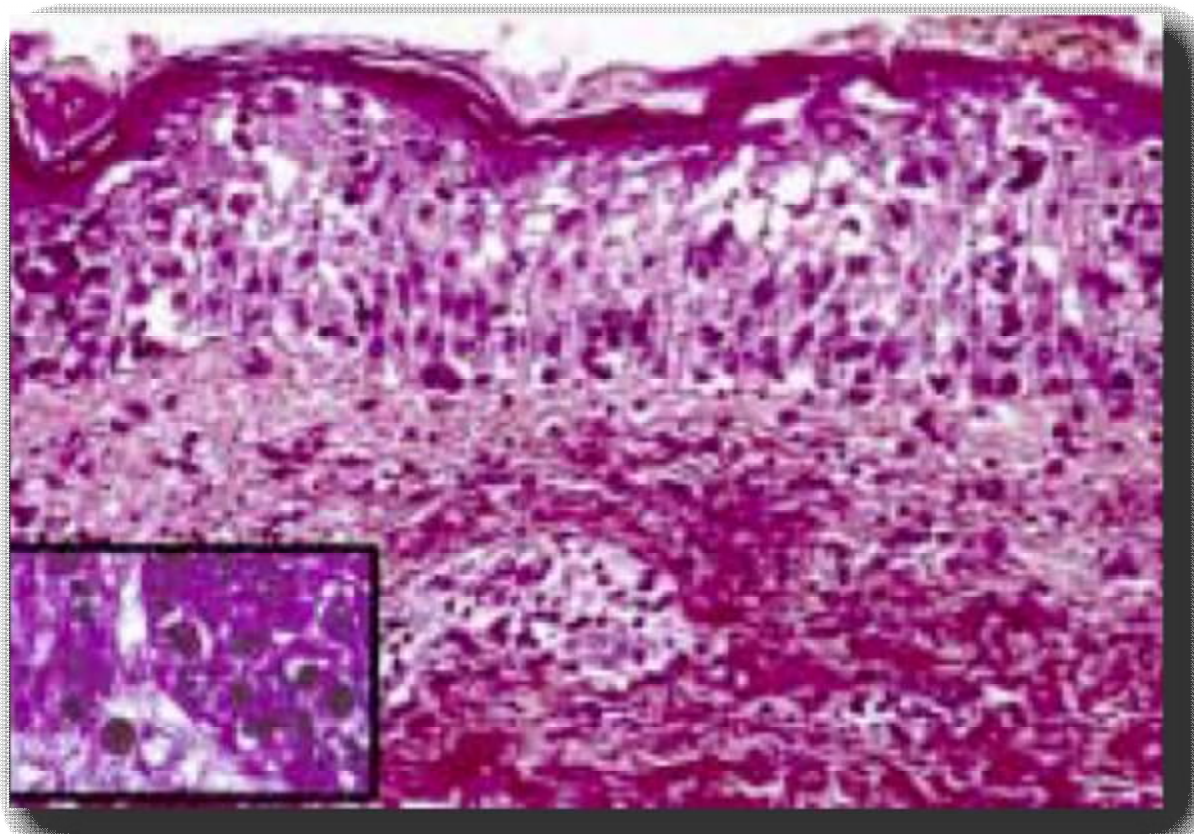


Figure 12- Lymphome pagétoïde (Worringer-Kolopp). Prolifération intra-épidermique de lymphocytes de grande taille, à noyau hyperchromatique, très irrégulier (G x 100)



Figure 13- Forme de Ketrone-Goodman du mycosis fongioïde

Ø Diagnostic différentiel :

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

4) Chalazodermie granulomateuse :

Ø DÉFINITION :

C'est une affection extrêmement rare. Rapportée pour la première fois par Convit et al sous le nom de « dermohypodermite atrophique granulomateuse », elle était considérée comme une maladie auto-immune (le premier cas décrit était post-vaccinal). On doit son individualisation comme lymphome à Ackerman.

Ø CLINIQUE :

Elle atteint principalement l'homme et débute insidieusement chez l'adolescent ou chez l'adulte d'âge moyen par de petites plaques rouge violacé, initialement fermes qui, en s'étendant, deviennent atrophiques au centre pour donner des zones de peau flasque caractéristiques qui pendent parfois de manière spectaculaire (figure 14).

Les lésions prédominent aux plis axillaires et inguinocruraux, épargnant toujours le visage.

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



Figure 14- chalazodermie granulomateuse (slack skin).

Ø HISTOPATHOLOGIE :

Typiquement, il existe un infiltrat granulomateux massif du derme et de l'hypoderme, détruisant le tissu élastique, constitué de petits lymphocytes à noyau modérément convoluté, avec épidermotropisme sous forme d'éléments isolés ou groupés en petits amas, de nombreuses cellules géantes multinucléées et de macrophages. L'activité de phagocytose des fibres élastiques et des lymphocytes est intense.

Ø IMMUNOPHÉNOTYPE :

Les cellules atypiques ont le même phénotype que celles du mycosis fongoïde classique : CD3+, CD4+, CD8-.

Ø GÉNOTYPE :

Un réarrangement monoclonal du récepteur T a été démontré.

Ø DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

On ne confondra pas la chalazodermie granulomateuse avec des lésions d'anéto dermie ou de cutis laxa, en revanche, un mycosis fongoïde granulomateux peut être de diagnostic différentiel difficile sur le plan histologique.

Le mycosis fongoïde granulomateux a les mêmes caractéristiques cliniques et le même pronostic que le mycosis fongoïde classique. Il en diffère par la présence d'une composante granulomateuse dans l'infiltrat dermique, qui peut varier de quelques cellules géantes à de grands granulomes tuberculoïdes.

Par rapport à la chalazodermie granulomateuse, les cellules géantes, dans le derme du mycosis fongoïde granulomateux, sont plus éparses, ont un nombre plus réduit de noyaux. Les lymphocytes peuvent être plus larges, hyperconvolutés. La destruction du tissu élastique est bien moindre.

III. Syndrome de Sézary :

1) Définition et critères diagnostiques :

Le syndrome de Sézary (SS) a été décrit, en 1938 par Albert Sézary (1880—1956). Il appartient, comme le mycosis fongoïde (MF), à la famille des lymphomes T cutanés épidermotropes.

Son diagnostic repose sur des signes cliniques, la présence cytomorphologique de lymphocytes T à noyau atypique cérébriforme sur un frottis sanguin et la mise en évidence dans la peau, les ganglions et le sang d'un clone lymphocytaire T [62,63].

Les critères diagnostiques internationaux admis par la Société internationale des lymphomes cutanés (ISCL), depuis 2002, sont les suivants [64] :

- Un chiffre absolu d'au moins 1000 cellules de Sézary par millimètre cube de sang.
- Un rapport lymphocytaire T CD4/CD8 supérieur à dix et/ou une perte d'expression aberrante des marqueurs pancellulaires T en cytométrie de flux.
- La mise en évidence d'un clone cellulaire T sanguin détecté par *Southern blot* ou PCR.
- La mise en évidence d'anomalies chromosomiques du clone T tumoral.

2) Présentation anatomo-clinique :

Le tableau clinique de SS associe une érythrodermie (sèche ou oedémateuse), un prurit, une polyadénopathie, une kératodermie palmoplantaire (KPP), un ectropion, une onychodystrophie, une alopecie et parfois une hépatosplénomégalie (Figure 15 A, B).

Dans le sang, il existe un nombre de cellules de Sézary supérieur à 1000 par millimètre cube et un rapport lymphocytaire T CD4/CD8 supérieur à dix.

La biopsie cutanée montre un infiltrat monomorphe constitué de lymphocytes atypiques en bande sous-épidermique ou parfois seulement en localisation périvasculaire.

L'épidermotropisme (lymphocytes atypiques intraépidermiques ou micro-abcès de Pautrier) peut être absent.

Les ganglions lymphatiques peuvent également être envahis par cet infiltrat.



Figure 15- Signes cliniques du syndrome de Sézary.

A : érythrodermie sèche et squameuse.

B : kératodermie palmaire fissuraire douloureuse.

3) Biologie moléculaire :

Les techniques de biologie moléculaire mettent en évidence un clone T majoritaire identique dans le sang et la peau.

L'analyse génotypique par la technique de *denaturing gradient gel electrophoresis* (PCR-DGGE) est utilisée pour le diagnostic étiologique des érythrodermies. Un réarrangement monoclonal des gènes du TCR peut être détecté chez 82 % des patients atteints de lymphome T cutané alors qu'il n'est pas détecté chez les malades ayant une dermatose inflammatoire.

Le diagnostic étiologique des érythrodermies est une excellente indication de l'étude moléculaire cutanée en PCR-DGGE [65].

L'analyse GeneScan (GS ou méthode standardisée BIOMED2-GS) est une méthode d'analyse récente très sensible et spécifique pour détecter la présence d'un clone T sanguin et cutané (à partir d'au moins deux biopsies cutanées dans deux sites différents et un échantillon sanguin).

L'analyse GS permet de différencier une hétérogénéité clonale (coexistence de 2 clones cellulaires T ou plus dans plusieurs échantillons d'un même patient) d'une homogénéité clonale.

L'homogénéité clonale s'associe à un épidermotropisme, un infiltrat histologique plus dense, un nombre plus élevé de cellules tumorales circulantes et semble être un facteur de mauvais pronostic dans les LCTP.

L'hétérogénéité clonale est plus fréquente dans le SS (80 %) que dans le MF (48 %). L'analyse GS permettrait aussi d'identifier les patients répondeurs au traitement, notamment par photochimiothérapie extracorporelle (PCE) [66].

4) Pronostic :

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 par millimètre cube, à 11,6 % quand le nombre de cellules de Sézary est supérieur à 2600 par millimètre cube [67].

5) Classification :

Selon la classification TNMB révisée, le SS est « stadifié » en fonction de l'atteinte sanguine (le stade T4 correspond au stade d'érythrodermie).

B0 correspond à une proportion maximale de 5 % de cellules de Sézary circulantes (B0a : clone négatif, B0b : clone positif), B1 correspond à plus de 5 % de cellules de Sézary mais avec une valeur absolue inférieure à 1000 par millimètre cube (B1a : clone négatif, B1b : clone positif) et B2 à plus de 1000 cellules de Sézary par millimètre cube, avec clone positif. (Tableau 6-10)

IV- Leucémie/lymphome T HTLV1 de l'adulte : [68].

1- Clinique :

On distingue quatre formes cliniques d'ATLL : leucémique, lymphomateuse, chronique et indolente (smoldering).

Les formes leucémiques ou lymphomateuses sont très agressives avec une médiane de survie de 6 mois pour la forme leucémique, et 13 mois pour la forme lymphomateuse.

L'ATLL se traduit cliniquement par la survenue d'adénopathies périphériques, associées fréquemment à une hépatosplénomégalie, à une hypercalcémie parfois révélatrice et à des lésions cutanées variées.

- Dans les formes leucémiques, il existe une hyperlymphocytose constituée de cellules à noyau convoluté en «trèfle ».
- Dans les formes lymphomateuses, ces cellules envahissent les organes lymphoïdes et sont responsables d'un lymphome T à cellules pléomorphes.
- La forme chronique présente une évolution lente, avec une hyperlymphocytose T supérieure à 3500/mm³, sans hypercalcémie, ni atteinte autre que ganglionnaire, hépatosplénique et cutanée. La survie à cinq ans est supérieure à 76 %. Cette forme peut évoluer vers la forme aiguë.
- La forme indolente est plus rare et est caractérisée par une lymphocytose inférieure à 4000/mm³ avec plus de 5 % de lymphocytes T matures anormaux et une présence fréquente de lésions cutanées. Une publication récente suggère qu'une diminution de l'expression de CD26 puisse être utilisée comme biomarqueur permettant de poser le diagnostic d'ATLL indolent. Comme pour la forme chronique, la survie à cinq ans est supérieure à 76 % et ces patients peuvent évoluer vers une forme chronique ou aiguë.



Figure 16: Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte

2- Histologie et immunohistochimie :

L'examen histologique montre un infiltrat épidermotrope constitué de lymphocytes à noyau polylobé (55).

L'expression de CD25 par les cellules tumorales est caractéristique.

On peut mettre en évidence une intégration clonale du génome du virus HTLV-1. Celle-ci différencie la leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte d'un mycosis fongoïde classique survenant chez un malade séropositif pour l'HTLV-1.

3- Pronostic :

Les facteurs pronostiques de la progression de l'ATLL les plus importants sont l'élévation des lactates déshydrogénases (LDH), la forme soluble du récepteur à l'interleukine (IL-2), la présence d'anticorps dirigés contre

la protéine virale Tax, une PVL supérieure à quatre copies pour 100 cellules, une altération de l'index de performance, un âge supérieur à 40 ans, un nombre élevé de sites atteints, une atteinte hépatique et une hypercalcémie.

V- Lymphoproliférations cutanées CD30+ :

Parmi les lymphomes cutanés primitifs (LCP) non épidermotropes d'origine lymphocytaire T à grandes cellules, l'expression de l'antigène d'activation CD30 a permis d'individualiser [69] le groupe des LCP CD30 + caractérisé, à la différence des LCP à grandes cellules n'exprimant pas cet antigène, par un excellent pronostic.

Ils sont classés, selon l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) et la World Health Organization (WHO) [70, 71], parmi les lymphomes « indolents » aux côtés de la papulose lymphomatoïde (PLy) dont ils sont proches, constituant le spectre des lymphoproliférations CD30+ qui représentent 25 % à 30 % des LCP. [72-73]

Ces lymphoproliférations ont en commun l'expression de l'antigène CD30+, des particularités anatomocliniques et évolutives, et peuvent s'associer ou évoluer l'une vers l'autre.

En revanche, malgré des similitudes anatomocliniques avec les lymphomes ganglionnaires CD30 +, leur évolutivité différente appelle un traitement particulier et suggère une pathogénie distincte.

L'antigène CD30+ a été identifié grâce à l'anticorps monoclonal Ki-1 (maintenant supplanté par le Ber-H2 qui reconnaît un épitope du CD30 résistant à la fixation) développé contre les cellules de Reed-Sternberg de la maladie de Hodgkin (MH). Son expression par les cellules anaplasiques de lymphomes ganglionnaires [74] puis par les grandes cellules des lymphoproliférations cutanées CD30 + a permis l'individualisation de ces entités. [70]

CD30 est un récepteur transmembranaire de la famille du récepteur du tumor necrosis factor (TNF). Son ligand CD30L est une cytokine proche du TNF dont les effets multiples sur des lignées lymphocytaires CD30 + pourraient ouvrir des perspectives pour une immunothérapie spécifique. [75, 76]

1 : lymphomes cutanés primitifs T CD30+ :

Ils représentent 9 % des LCP dans le recensement européen de l'EORTC et sont donc les plus fréquents des lymphomes T non épidermotropes. Ils ont été individualisés lors de la dernière décennie et ont un très bon pronostic. [72, 73].

Les LCP CD30+ se définissent selon les critères de Beljaards [69] par la présence, sur la biopsie cutanée initiale, de plus de 75 % de cellules lymphomateuses exprimant l'antigène CD30, l'absence d'atteinte extracutanée au diagnostic, l'absence d'antécédent de PLy, de MF ou d'autre lymphome, ainsi que par l'absence de lésions associées de PLy.

Cependant, le critère d'exclusion concernant la PLy est discutable car il est fréquent chez un même malade d'avoir à la fois des lésions de LCP

CD30+, de PLy ou des lésions frontières, sans que cela n'influence le pronostic. [69, 72].

v Clinique

Les LCP CD30 + surviennent le plus souvent chez l'adulte autour de 60 ans, plus fréquemment de sexe masculin (sex-ratio = 3 : 2). Il n'y a pas de distribution bimodale et ils sont exceptionnels chez l'enfant, contrairement aux lymphomes ganglionnaires CD30+. [69-73, 77, 78]

Ils se présentent le plus souvent sous la forme d'une tumeur solitaire (> 50 %) (Figure 17) ou de lésions papulonodulaires ou tumorales de 2 à 10 cm de diamètre, locorégionales [72, 73] (Figure 18,19), plus rarement multicentriques (Figure 20). [72]

Ces tumeurs, brun violacé, volontiers ulcérées et nécrotiques, sont de croissance rapide et ont une tendance à la régression spontanée, complète ou partielle dans 40 % des cas en 4 à 6 semaines. [69, 72, 77]

Toutefois, ces épisodes autorégressifs ne sont pas spécifiques des LCP car ils peuvent être observés [77] dans des localisations cutanées de lymphomes ganglionnaires CD30+ ou dans d'autres types de LCP.

D'autre part, ils peuvent être suivis par une évolution défavorable.



Figure 17- Lymphome cutané primitif CD30+. Tumeur violacée isolée du visage.



Figure 18- Lymphome cutané primitif CD30+. Tumeur nécrotique en voie de régression.



Figure 19- Lymphome cutané primitif CD30+. Nodules et tumeurs ulcérés locorégionaux.



Figure 20- Lymphome cutané primitif CD30+ . Papules et nodules érythémateux régressifs du tronc.

v Histopathologie

Les grandes cellules lymphomateuses forment des nappes denses et cohésives dans le derme (Figure 21), voire dans l'hypoderme.

Elles sont, soit de type anaplasique (80 % des cas) avec un noyau rond ou ovale, irrégulier, un ou plusieurs nucléoles éosinophiles et un large cytoplasme (Figure 22) [72], soit de type immunoblastique ou pléomorphe.

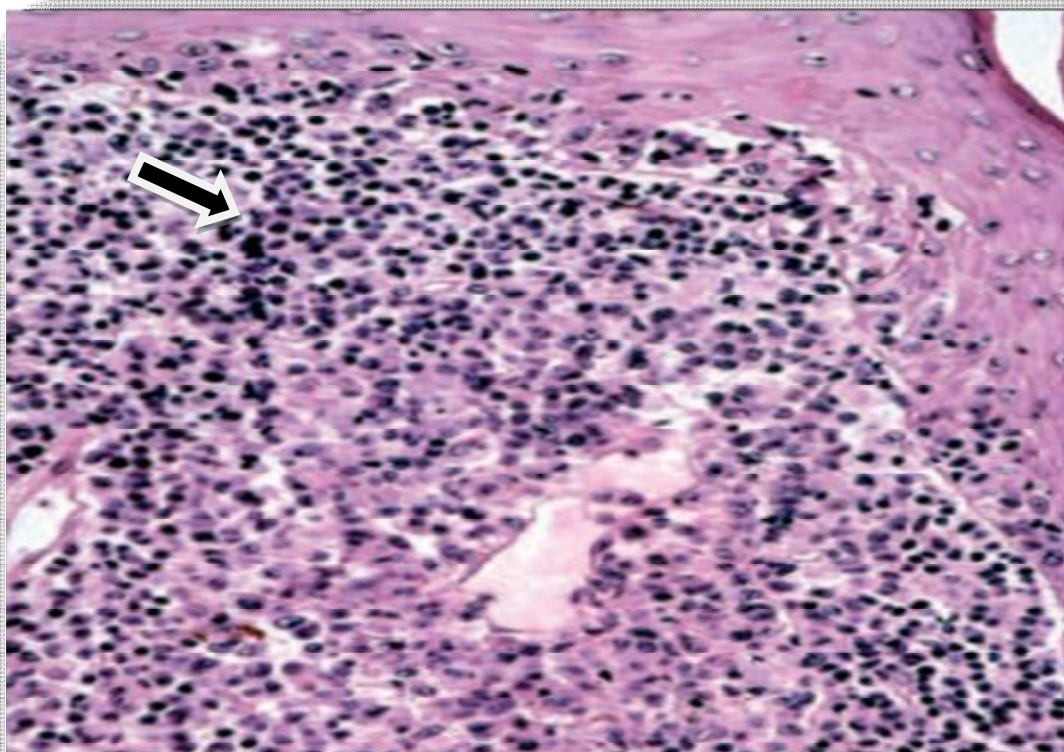


Figure 21. Lymphome cutané primitif CD30+. Dense infiltrat non épidermotrope de grandes cellules (hématoxyline-éosine-safran × 20)

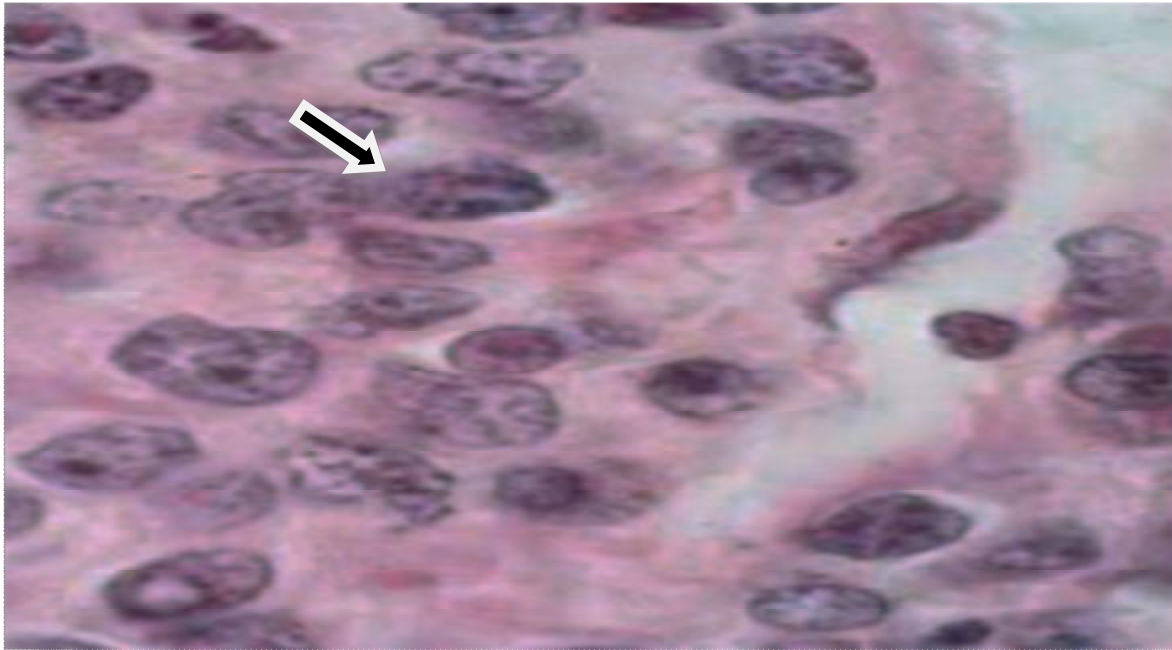


Figure 22- Lymphome cutané primitif CD30+. Grandes cellules anaplasiques au noyau irrégulier avec un nucléole éosinophile proéminent et un grand cytoplasme (hématoxyline-éosine-safran × 40).

Deux aspects histologiques particuliers ont été décrits, les deux pouvant être associés : d'une part, il peut exister une hyperplasie pseudoépithéliomateuse en regard de l'infiltrat dermique [79], ce qui peut conduire à des erreurs diagnostiques si la biopsie est trop superficielle, avec un carcinome épidermoïde notamment (Figure 23 : A, B), d'autre part, une variante de LCP CD30 + riche en neutrophiles [80] a été récemment décrite.

La présentation clinique y est particulière avec des lésions tumorales pustuleuses du visage évoquant une dermatose neutrophilique ou une infection cutanée profonde parasitaire ou fongique.

De très nombreux polynucléaires neutrophiles peuvent masquer les cellules lymphomateuses qui libèrent de grandes quantités d'interleukine 8, cytokine stimulant le chimiotactisme des polynucléaires.

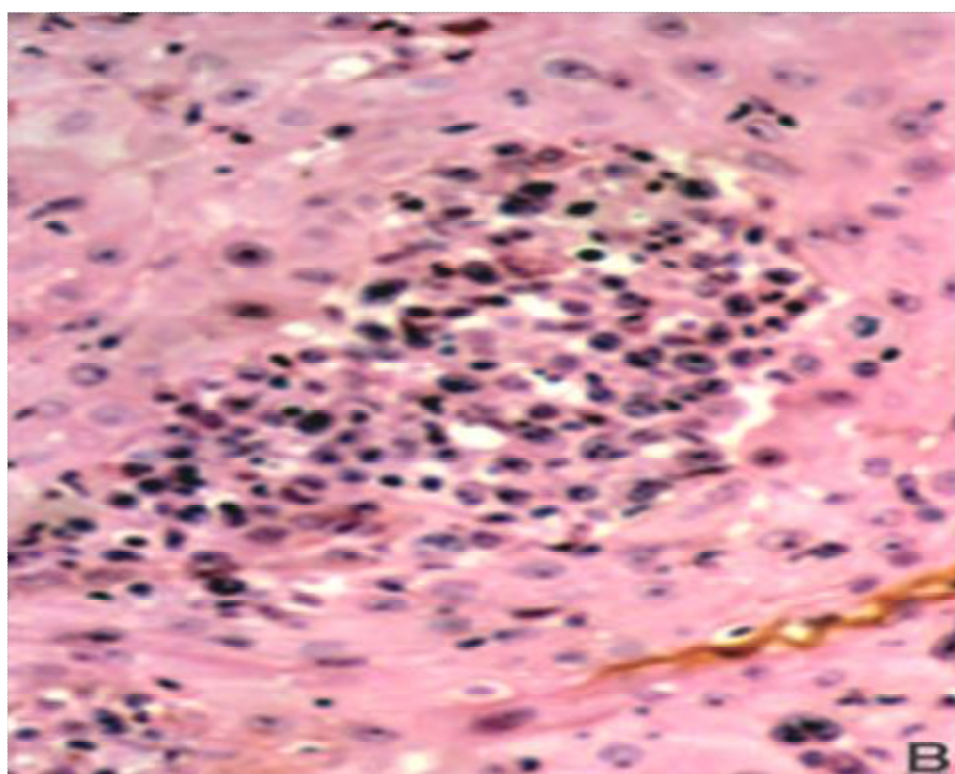


Figure 23- Lymphome cutané primitif CD30+.

A. Tumeur sous-narinaire avec hyperplasie épidermique pseudocarcinomateuse.

B. Infiltrat tumoral au sein d'une hyperplasie épidermique chez la même malade
(hématoxyline-éosine-safran × 20).

v Évolution et pronostic :

Les LCP CD30+ ont un excellent pronostic en terme de survie (90 % à 95 % à 5ans) mais leur évolution peut être marquée par des récurrences cutanées (40 %) parfois invalidantes. [69, 72]

Une extension extracutanée secondaire est plus rare (10 à 25 % des cas) et touche principalement l'aire ganglionnaire de drainage. Aucun critère anatomoclinique n'est utilisable comme marqueur pronostique pour prédire les récurrences, l'évolutivité cutanée et extracutanée ou la survie, que ce soit l'âge, les épisodes de régression spontanée ou le caractère multicentrique des lésions cutanées, malgré une tendance (non statistiquement significative) défavorable pour ce dernier critère. [72, 77]

De même, aucun marqueur phénotypique, y compris EMA ou p53, n'a de valeur prédictive pour le pronostic.

2 : Papulose lymphomatoïde :

v Clinique

La moyenne d'âge des sujets atteints est inférieure à celle des LCP CD30+ (45 ans) car les cas pédiatriques sont plus fréquents. [81, 82-84]

Elle se caractérise par la survenue chronique d'éruptions autorégressives faites de lésions multiples de différents types selon leur âge (Figure 24).

La lésion initiale est une papule érythémateuse, parfois un peu brunâtre (Figure 25), qui évolue spontanément en quelques jours vers un aspect croûteux ou nécrotique, parfois pustuleux puis vers la régression spontanée en 3 à 6 semaines, laissant une cicatrice dyschromique atrophique (Figure 26).

Les lésions peuvent aussi être squameuses, voire kératosiques, mimant des carcinomes épidermoïdes ou des kératoacanthomes. [85]

Les lésions sont nombreuses, d'une dizaine à une centaine (Figure 27), disséminées sur le tronc et les membres alors que le visage est rarement atteint.



Figure 24- Papulose lymphomatoïde. Multiples papules du tronc de taille et d'âge différents évoluant vers la nécrose.



Figure 25- Papulose lymphomatoïde. Petites papules violacées mimant des piqûres d'insectes.



Figure 26- Papulose lymphomatoïde. Lésion nécrotique et cicatrices atrophiques et pigmentées.



Figure 27- Papulose lymphomatoïde. Lésions papulocroûteuses des membres de taille variable.

v Histopathologie

L'histologie des lésions de PLy varie selon l'âge des lésions et le type de la Ply, A, B ou C. [72, 86]

Le type A est caractérisé par un infiltrat non épidermotrope formant un triangle bien limité pointant vers la profondeur du derme, avec une base épidermique (Figure. 28).

Il est fait de plusieurs îlots périvasculaires de grands lymphocytes d'allure anaplasique de phénotype T CD3+, CD4+, CD30+, mêlés à un infiltrat polymorphe de petit lymphocytes, d'histiocytes, de neutrophiles et d'éosinophiles (Fig. 29, 30). [72, 77, 82, 86]

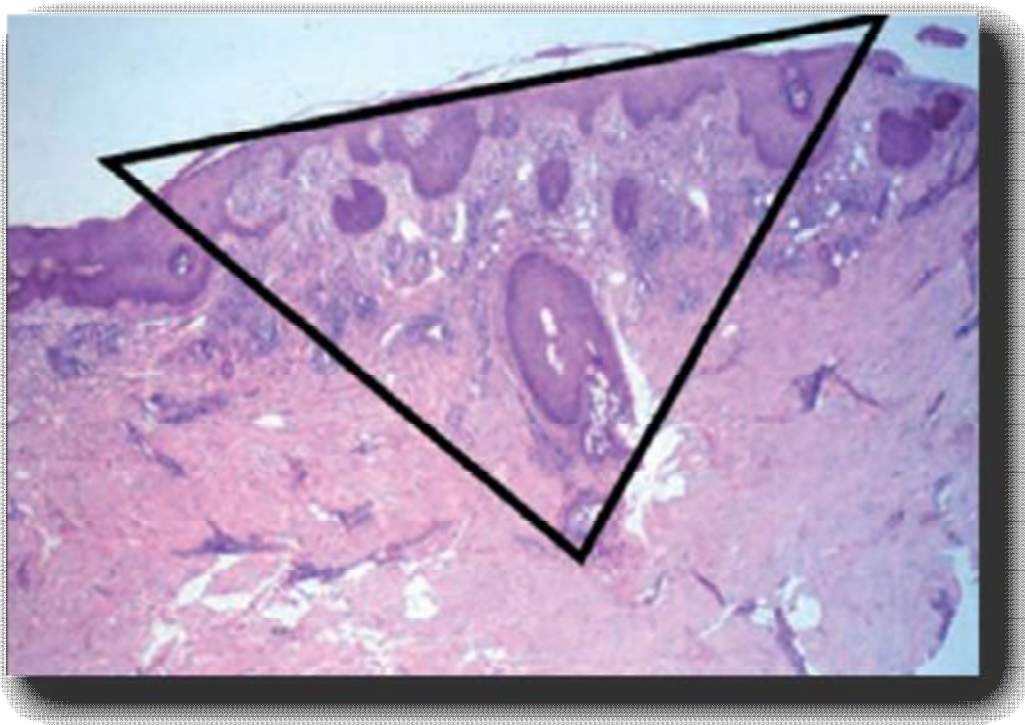


Figure 28- Papulose lymphomatoïde A. Infiltrat dermique dessinant un triangle dont le sommet pointe vers le derme (hématoxyline-éosine-safran × 20).

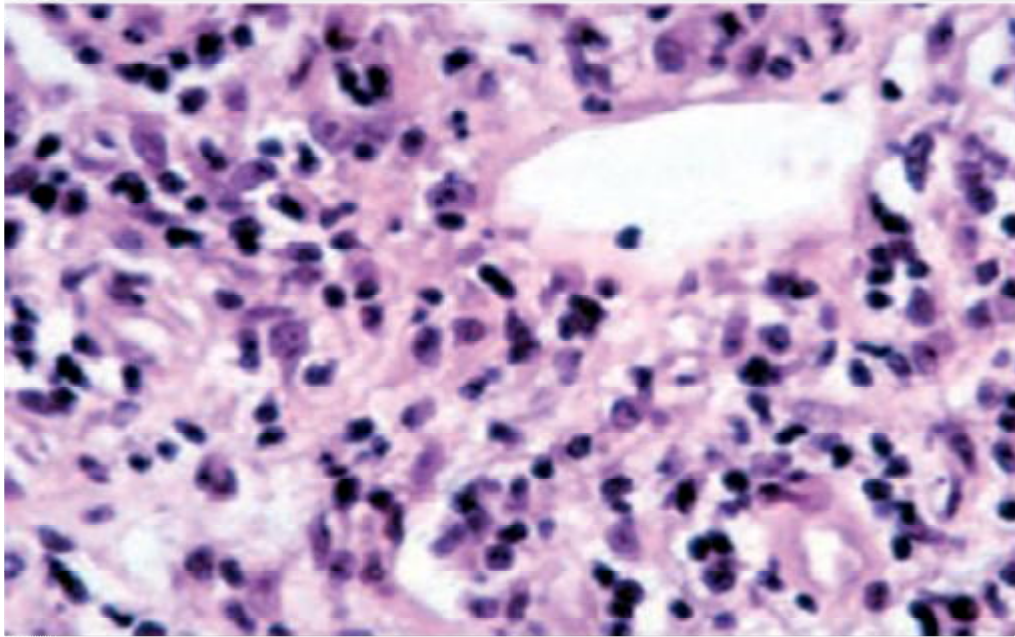


Figure 29- Papulose lymphomatoïde A. Infiltrat polymorphe avec de petits lymphocytes, des neutrophiles (hématoxyline-éosine-safran × 40).

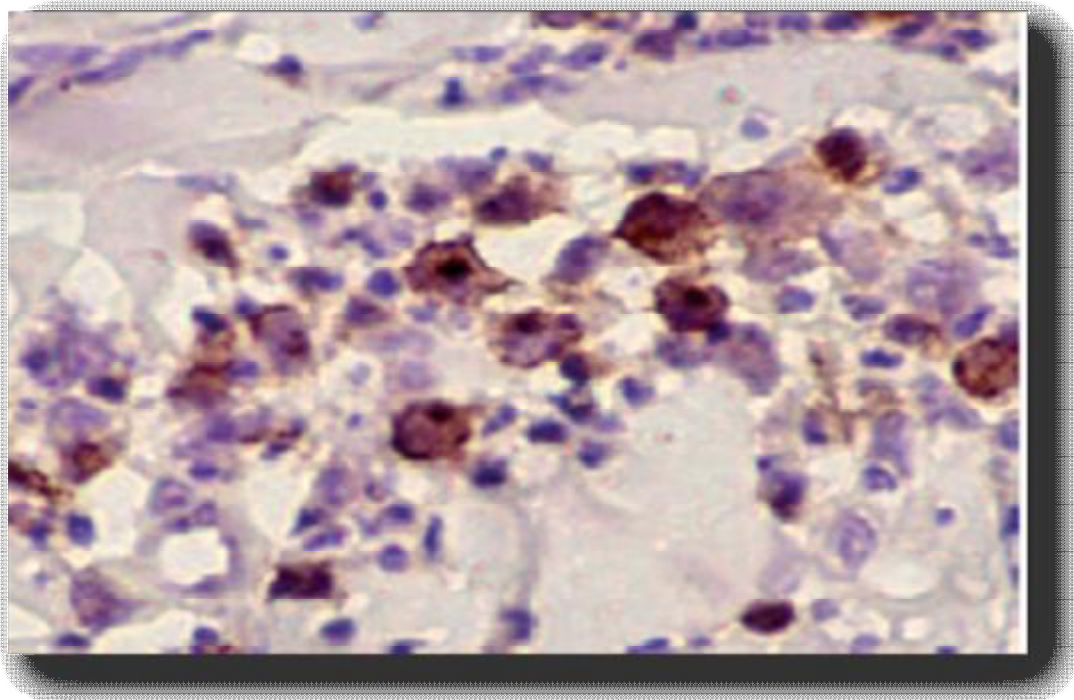


Figure 30- Papulose lymphomatoïde A. Marquage de quelques grandes cellules au sein de l'infiltrat avec le BerH2.

Les PLy de type B, qui sont plus rares, sont en marge du spectre des lymphoproliférations CD30 +, car bien que la clinique soit la même que celle d'une PLy type A, l'infiltrat dermique en bande, parfois épidermotrope, est fait de cellules lymphoïdes de taille moyenne au noyau cérébriforme exprimant rarement le CD30 (figure 31).

Toutefois, chez un même malade, des lésions de type PLy type A et PLy type B peuvent coexister ou se succéder. [70-73, 77, 81, 86]

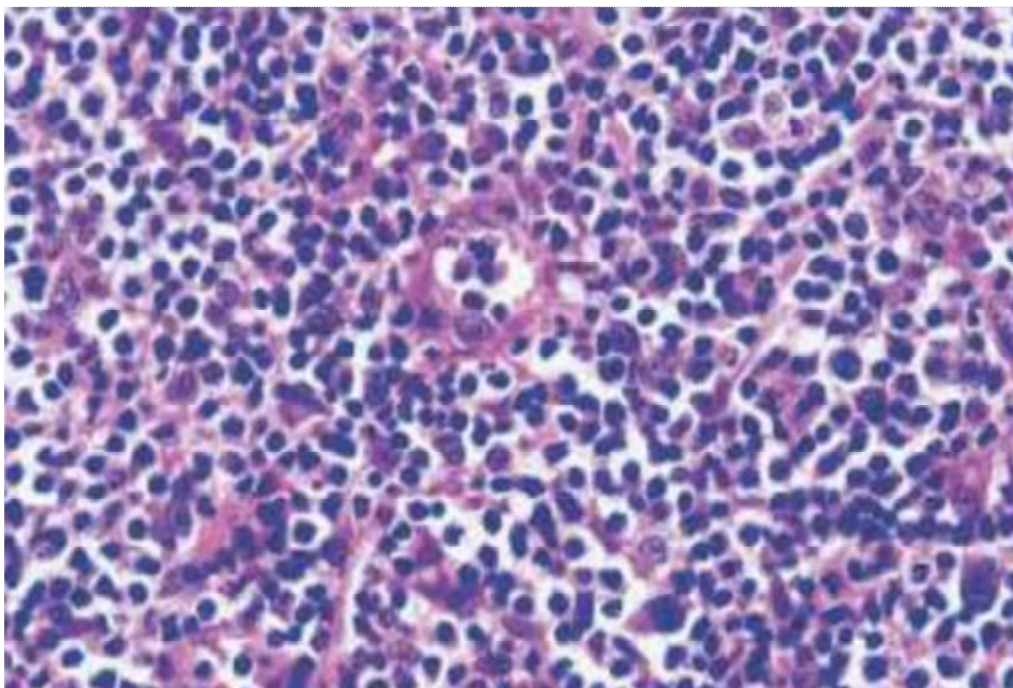


Figure 31- Papulose lymphomatoïde B : Infiltrat dermique en bande et épidermotrope de lymphocytes atypique à noyaux dense.

Enfin, les PLy de type C ont la même histologie qu'un LCP CD30+ avec un infiltrat dense et monotone de grands lymphocytes exprimant pour plus de 75 % d'entre eux le CD30, mêlés à de rares cellules inflammatoires. [81,86]

v Évolution :

Les poussées de PLy peuvent survenir pendant plusieurs mois ou années, l'impact sur la qualité de vie du patient variant selon l'importance, le nombre et la localisation des lésions. [72, 82]

L'association avec un lymphome cutané ou ganglionnaire CD30+ ou un MF s'observe dans un pourcentage de cas estimé entre 5 et 20 %. [72]

Cette association peut être concomitante ou non, la PLy pouvant précéder le lymphome de plusieurs années ou décennies. [72, 82]

Le risque de survenue d'un lymphome serait plus important si la PLy est riche en grandes cellules CD30 + et si le malade est plus âgé, alors que l'ancienneté, la localisation, la taille et l'étendue des lésions ne sont pas des facteurs prédictifs. [72, 84, 87]

VI-Lymphomes T sous cutanés à type de panniculite:

Les lymphomes T sous-cutanés sont un autre sous-groupe de lymphomes T cutanés d'individualisation récente, caractérisés par un infiltrat localisé primitivement et essentiellement dans l'hypoderme [88, 89].

v Clinique :

Le tableau clinique est celui d'une panniculite. Les lésions sont des plaques érythémateuses avec infiltration profonde et des nodules sous-cutanés s'étendant progressivement.

Les patients présentent souvent des signes généraux, asthénie, amaigrissement, fièvre élevée, en rapport avec un syndrome d'hémophagocytose, qui peut également induire une neutropénie et une thrombopénie.

v Histopathologie :

Elle montre un infiltrat hypodermique constitué de lymphocytes atypiques de taille variable, petite, moyenne ou grande, souvent associés à de nombreux macrophages (figure 32).

Les images de caryorrhexie ou d'érythrophagocytose en « sac de billes » sont caractéristiques (figure 33) [90]. Ces aspects sont habituellement absents au début de l'évolution, où l'infiltrat est peu dense et polymorphe, et où l'aspect histologique est celui d'une panniculite non spécifique d'où l'intérêt de refaire les biopsies.

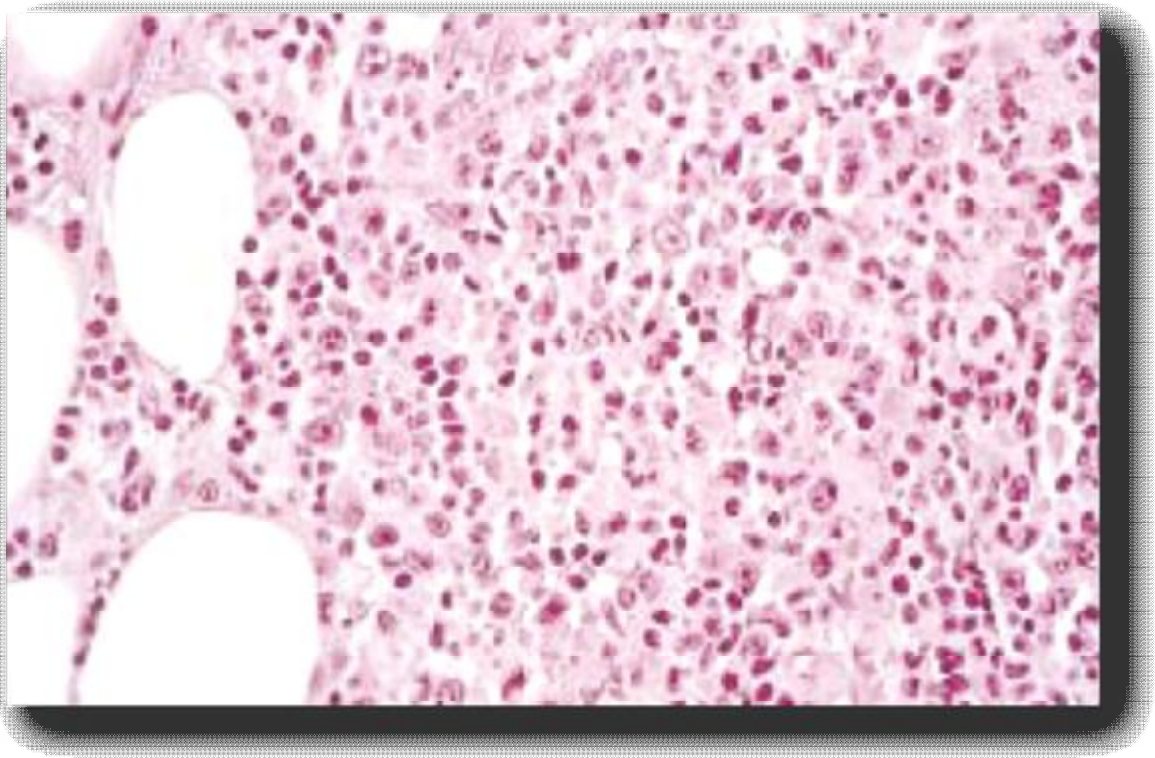


Figure 32 -Aspect histopathologique du lymphome T sous cutané.

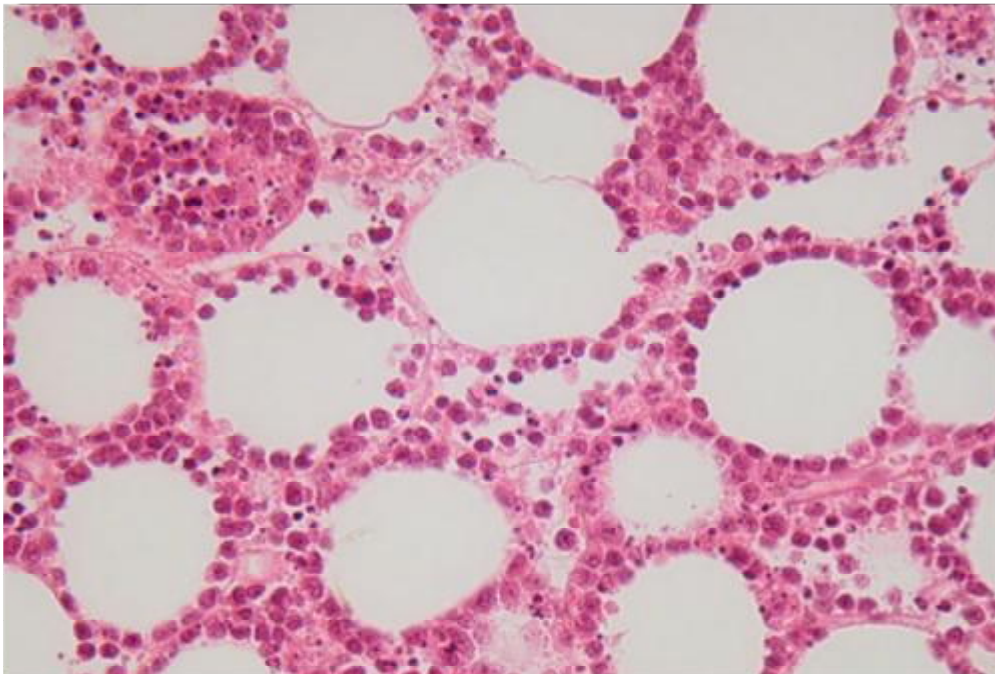


Figure 33 - Aspect histopathologique du lymphome T sous cutané.

Aspect en sac de billes.

v Immunophénotype :

Les immunomarquages peuvent faciliter le diagnostic en objectivant un infiltrat mal visible sur l'examen histologique standard.

Les cellules tumorales ont un phénotype CD4+ CD8-, CD8+ CD4-, ou CD4- CD8-. Elles expriment le plus souvent le récepteur alpha/bêta du récepteur T pour l'antigène, mais quelques cas associés au récepteur gamma/delta ont été rapportés [91, 92, 93].

Les cellules tumorales expriment fortement les marqueurs de cytotoxicité (perforine, granzyme B, TiA1).

v Diagnostics différentiels :

- Panniculite lupique : présence de follicules B réactionnels et plasmocytes, lymphocytes bernois, signes de lupus dans l'épiderme (vacuolisation de couche basale, infiltrat lymphocytaire péri-annexiel), mélange de cellules T CD4 et CD8 +. Pas de lymphocytes cytolytiques autour du tissu adipeux, pas de réarrangement clonal T.

- Lymphome cutané T gamma delta : atteinte plus marquée du derme superficiel et moyen, CD2, CD3 et souvent CD56 +, négativité de : CD5, CD4, CD8, Tia-1 et Granzyme B +.

Le phénotype TCR gamma/delta est démontré par l'expression immunohistochimique du TCR delta-I sur tissu frais congelé ou indirectement par l'absence d'expression de bêta-F1 sur matériel inclus en paraffine.

- Lymphome NK/T de type nasal : rares cas cutanés avec atteinte de l'hypoderme et du derme. Lésions angiocentriques, angio-invasives et angiodestructrices avec territoires larges de nécrose. Lymphocytes de taille variable à noyaux très irréguliers, hyperchromatiques sans nucléoles.

Positivité de : CD2, CD7, CD56, CD3ε, EBV +. Négativité de : CD3, CD5, CD4, CD8, pas de réarrangement des récepteurs T.

- Lymphome/leucémie blastique NK : l'origine NK n'est pas sure. Lésions cutanée plus ou moins N+, atteinte fréquente du sang circulant et de la moelle.

Infiltrat néoplasique du derme et tissu sous-cutané par des cellules blastiques. Positivité de : CD56 et souvent de CD4 et CD43. Pas de marqueurs myéloïdes, T ou NK. Pas de réarrangement clonal de récepteurs T.

▼ Évolution et pronostic :

Le pronostic de la majorité des cas rapportés est très mauvais, le décès survenant en quelques mois malgré une polychimiothérapie lourde.

De rares cas ont eu une évolution favorable après polychimiothérapie et greffe de moelle. Cependant, il existe également des cas évoluant depuis plusieurs années sans mettre en jeu le pronostic vital, dont l'évolution est contrôlée par une monochimiothérapie peu agressive. Il est donc probable que ce groupe est en fait hétérogène. L'analyse de plus grands nombres de patients devrait permettre dans l'avenir de déterminer les éléments associés au pronostic et de définir le traitement le mieux adapté pour chaque patient.

VII-Lymphome cutané primitif à cellule NK/T de type nasal:

v Définition :

Le lymphome NK/T de type nasal, autrefois dénommé granulome malin centro- facial est un lymphome malin le plus souvent primitif de la région ORL, d'où son qualificatif « de type nasal » [94].

Il peut cependant disséminer à tous les organes, souvent sans atteinte ganglionnaire. Il s'agit d'un lymphome rare.

Les formes extranasales primitives avec atteinte cutanée isolée existent mais sont exceptionnelles, la peau restant néanmoins le second organe atteint après le naso- pharynx. Donc devant toute forme cutanée, il faudra s'assurer d'abord qu'il ne s'agit d'une extension d'une forme ORL.

Néanmoins, le caractère primitif ou secondaire de l'atteinte cutanée n'est pas de nature à modifier les indications thérapeutiques car il s'agit dans les deux cas d'une maladie agressive justifiant d'un traitement adapté.

Le lymphome NK/T de type nasal se développe à partir de cellules cytotoxiques soit de phénotype Natural Killer (cas le plus fréquent), soit de phénotype T cytotoxique CD8+. Il est toujours associé au virus d'Epstein- Barr (EBV) [95], ce qui explique sa prévalence élevée en Asie, Amérique centrale et Amérique du sud.

v Clinique :

Les patients atteints sont volontiers des sujets adultes (5e décennie) et de sexe masculin [96].

Il s'agit de plaques et/ou tumeurs affectant les extrémités (figure 34) ou le tronc, mais aussi et surtout la ligne médiofaciale dans la forme nasale destructive.

On note souvent la présence de signes généraux tels qu'asthénie, fièvre, amaigrissement.

Un syndrome d'activation macrophagique peut être mis en évidence [97].



Figure 34 – Lymphome NK/T cutané de type nasal. Formation tumorale de la jambe gauche.

v Histologie :

Le lymphome NK/T extraganglionnaire de type nasal est constitué par une prolifération dense et diffuse de lymphocytes atypiques (figure 35).

Ces lymphocytes sont généralement de taille moyenne, mais ils peuvent être également de taille petite ou grande. Les noyaux sont souvent irréguliers et les cytoplasmes, lorsqu'ils sont visibles, peuvent montrer des granulations intracytoplasmiques.

La caractéristique morphologique de ce type de lymphome est son angiotropisme (figure. 36) avec angiodestruction aboutissant à la présence de phénomènes nécrotiques et d'ulcérations.

Il peut s'y associer un infiltrat inflammatoire comportant des macrophages ainsi que des polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles.

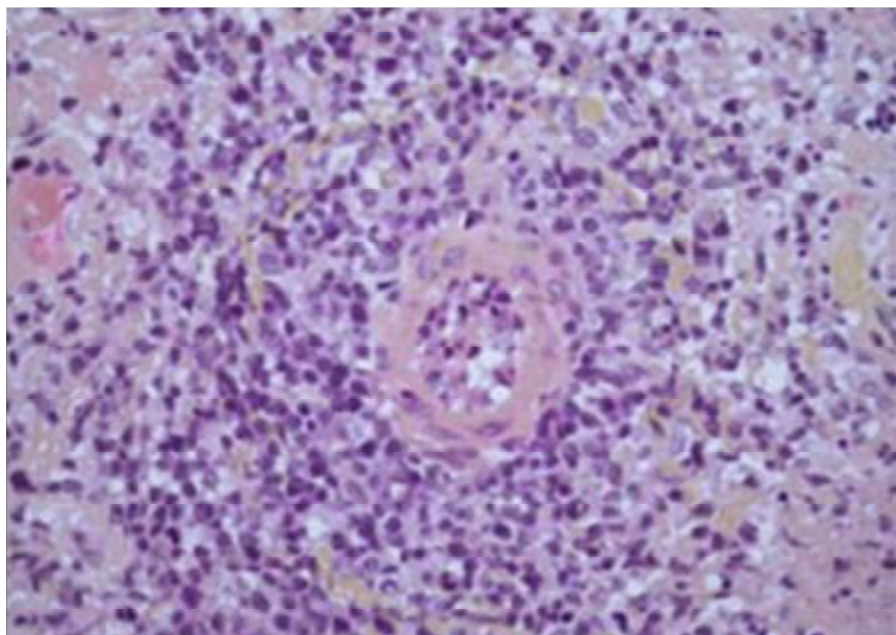


Figure 35 – Lymphome NK/T cutané de type nasal. Histologie (HE x 400). Infiltration par des lymphocytes atypiques de taille moyenne à grande. L'infiltrat est angiotrope avec nécrose périphérique.

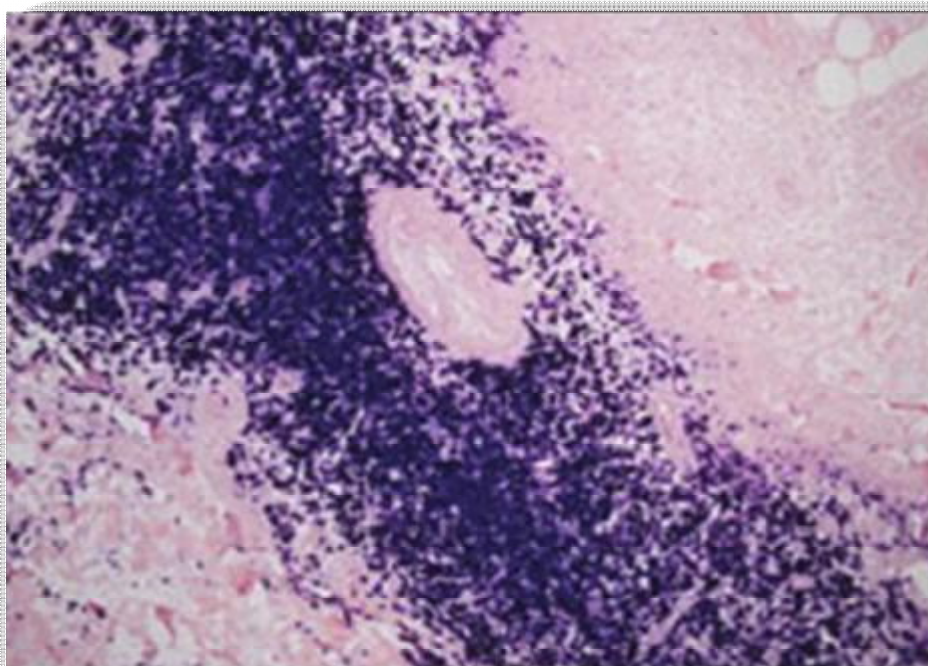


Figure 36 – Lymphome NK/T cutané de type nasal. Hybridation *in situ* avec la sonde EBER. Infiltrat dense périvasculaire de cellules EBER positives au sein d'une plage nécrotique.

▼ Immunohistochimie :

Ces lymphomes sont dénommés NK/T car ils peuvent être soit d'origine NK (*Natural Killer*) (le plus fréquent) soit d'origine T cytotoxique.

Dans tous les cas, ce sont des lymphomes cytotoxiques qui vont exprimer les marqueurs de cytotoxicité (TIA1, granzyme B et perforine).

Lorsqu'ils sont d'origine NK, ils vont exprimer l'antigène CD56 mais seront négatifs pour les marqueurs T, notamment le CD3 membranaire, le CD4, le CD5 et le CD8.

Le CD3 Epsilon (intracytoplasmique) est généralement positif. Le CD2 et le CD7 peuvent être exprimés dans les cellules NK. Lorsqu'ils sont d'origine T cytotoxique, ils sont négatifs pour le CD56 mais positifs pour le CD3 et les autres marqueurs T avec possibilité de trous phénotypiques.

Dans tous les cas, ces lymphomes sont associés au virus EBV et les cellules lymphomateuses sont positives avec la sonde EBER (condition nécessaire au diagnostic) (figure. 37).

En revanche, la protéine LMP1 est en général non exprimée.

Les formes d'origine NK n'expriment pas les antigènes du TCR (alpha- bêta ou gamma- delta). Les formes d'origine T cytotoxique expriment en général le TCR alpha- bêta.

De même, sur le plan moléculaire, les formes d'origine NK ne présenteront pas de réarrangement du TCR alors que les formes d'origine T cytotoxique montrent en général un réarrangement des gènes du TCR (clonalité T).

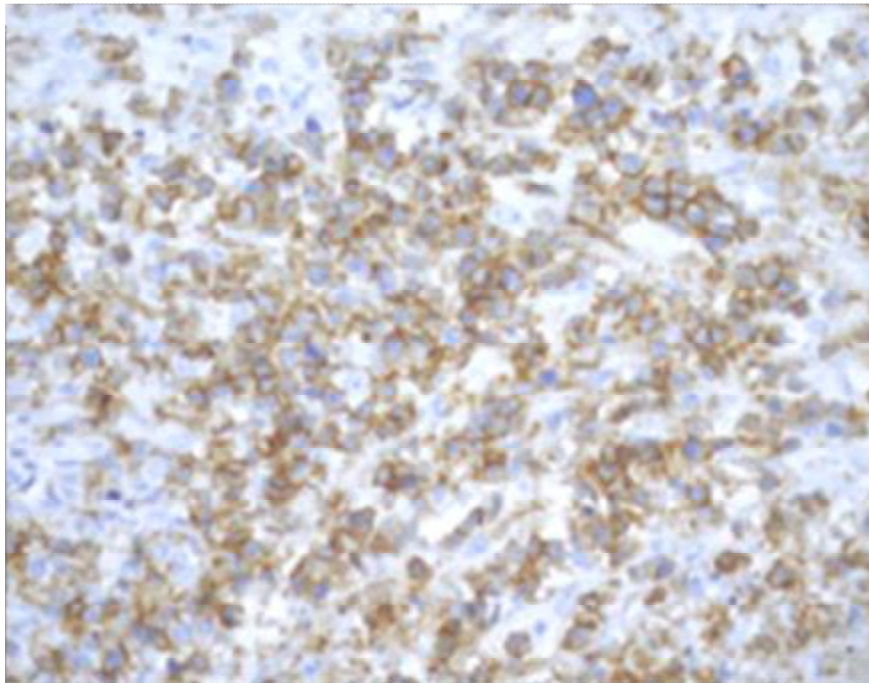


Figure 37- Lymphome NK/T cutané de type nasal. Immunohistochimie avec l'anticorps anti- CD56

▼ Évolution :

Le lymphome NK/T cutané est de pronostic sombre avec une évolution rapidement défavorable [98, 99].

La médiane de survie spontanée de ces patients a récemment été évaluée à 7,8 mois [100].

VIII-Lymphomes T cutanés périphériques (entités provisoires) :

1 Lymphome cutané agressif épidermotrope CD8+ :

v Définition :

Le lymphome T cutané épidermotrope agressif CD8+ a été individualisé par Berti en 1999 [101].

Il se définit comme un lymphome T épidermotrope fait de lymphocytes cytotoxiques, d'évolution rapidement agressive et de très mauvais pronostic.

En l'absence actuelle de critères diagnostiques spécifiques, il appartient au sous-groupe des entités provisoires des lymphomes cutanés rares de la classification de l'EORTC-WHO [102] comme le lymphome gamma/delta et le lymphome T pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+.

Il s'agit d'une forme très rare de lymphome avec une trentaine de cas rapportés dans la littérature. Il est cependant probable qu'il ait été antérieurement décrit sous le terme de la réticulose pagétoïde généralisée de Ketron-Goodman et de mycosis fongoïde fulminans [103, 104].

Il est ubiquitaire, touchant les deux sexes, survenant chez l'adulte à tout âge mais plutôt après 50 ans avec des extrêmes de 31 à 80 ans [101, 105].

v Clinique et évolution :

Son début est très rapide, sans lésion cutanée préexistante indolente.

L'atteinte cutanée est le plus souvent diffuse (figure 38A) et peut être très hétérogène.

Les lésions consistent en des papules, plaques hyperkératosiques, nodules et tumeurs souvent hémorragiques et nécrotiques [101-104, 106-109].

L'ulcération est très fréquente tant au niveau des plaques que des nodules ou tumeurs (figure 38B et C).

Les muqueuses et les extrémités sont plus particulièrement atteintes [106, 110].

L'évolution est rapide vers une extension viscérale en particulier au niveau du poumon, des testicules et du système nerveux central.

Les ganglions ne sont pas atteints en principe mais quelques auteurs mentionnent une atteinte ganglionnaire profonde [108].

Le pronostic est très mauvais avec une survie à 5 ans ne dépassant pas 18 % selon les registres allemands et canadiens [102] mais dans les cas rapportés la survie ne dépasse pas 3 ans quels que soient les traitements [106].



Figure 38– A : Plaques ulcéro-nécrotiques disséminées. B : Tumeur ulcérée de la jambe. C : Lésions tumorales ulcérées disséminées.

v Histologie :

L'aspect histologique [101, 106] est celui d'une infiltration dermo-épidermique par des éléments lymphoïdes de taille moyenne à grande (figure 39A).

Les cellules présentent des noyaux très irréguliers et hyperchromatiques.

La densité de l'infiltrat varie selon le type de lésion biopsiée avec une proportion variable d'épidermotropisme et d'infiltrat lymphomateux dermique.

L'épidermotropisme est constant (figure 39B). Il prédomine dans les lésions de plaques hyperkératosiques. Il se présente le plus souvent sous la forme de cellules isolées mais peut parfois donner des collections similaires à des micro-abcès de Pautrier (figure 39C) ou des images de files indiennes le long de la membrane basale.

Le caractère agressif cytotoxique se manifeste volontiers par des lésions d'accompagnement à type d'acantholyse, de nécroses kératinocytaires avec occasionnellement ulcérations, bulles ou un clivage suprabasal.

L'infiltrat dermique s'étend également aux annexes pilo-sébacées et sudorales qui peuvent être détruites. Il existe un certain angiotropisme mais les nerfs sont épargnés.

Un infiltrat réactionnel fait de macrophages, de cellules dendritiques, plus rarement d'éosinophiles ou de plasmocytes peut accompagner l'infiltrat lymphomateux.

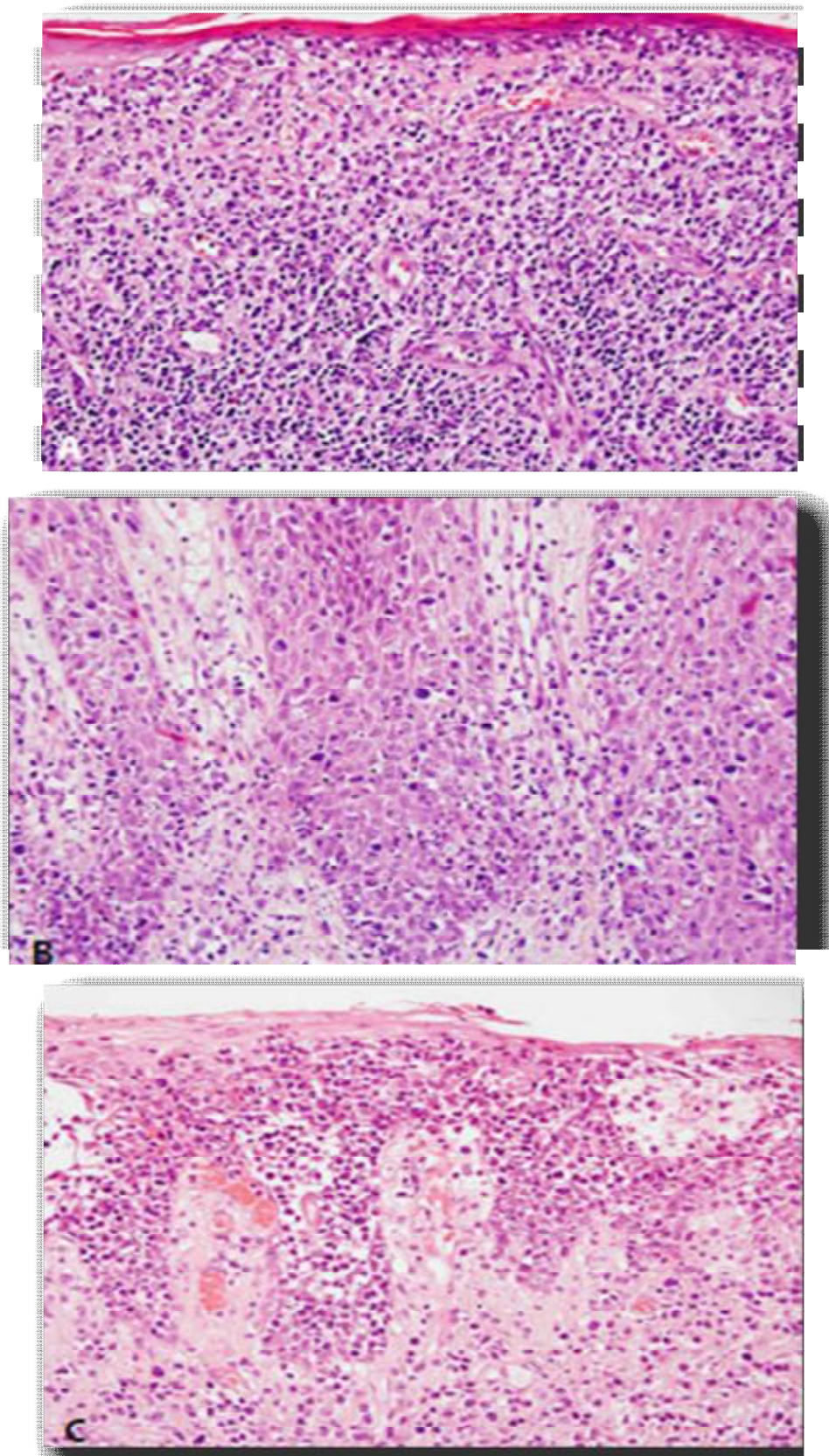


Figure 39– Histologie coloration hématoxyline éosine.

A : Infiltration diffuse dermo-épidermique de cellules atypiques de taille moyenne à grandes (x 100).

B : Épidermotrisme net en cellules isolées (x 400).

C : Épidermotrisme net en collections cellulaires (x 400).

v Immunohistochimie :

Le phénotype habituel est CD3+, CD8+ (figure 40A), CD4-, CD45RA+ (figure 40B), CD45RO-, granzyme B+, perforine+, TIA-1+ (figure 40C), bêta-F1+.

Plus inconstamment, on peut retrouver l'expression de CD56, CD2, CD7, CD5, CD15. Certains auteurs suggèrent que la perte des antigènes CD2 et CD5 témoignerait d'une évolution rapide alors que le phénotype CD7- et CD2+ serait plus indolent [109, 111]. Mib-1 montre un indice de prolifération élevé (figure 40D).

Il n'existe pas d'association avec le virus d'Epstein-Barr et l'immunohistochimie LMP1 comme l'hybridation *in situ* avec la sonde EBER sont négatifs.

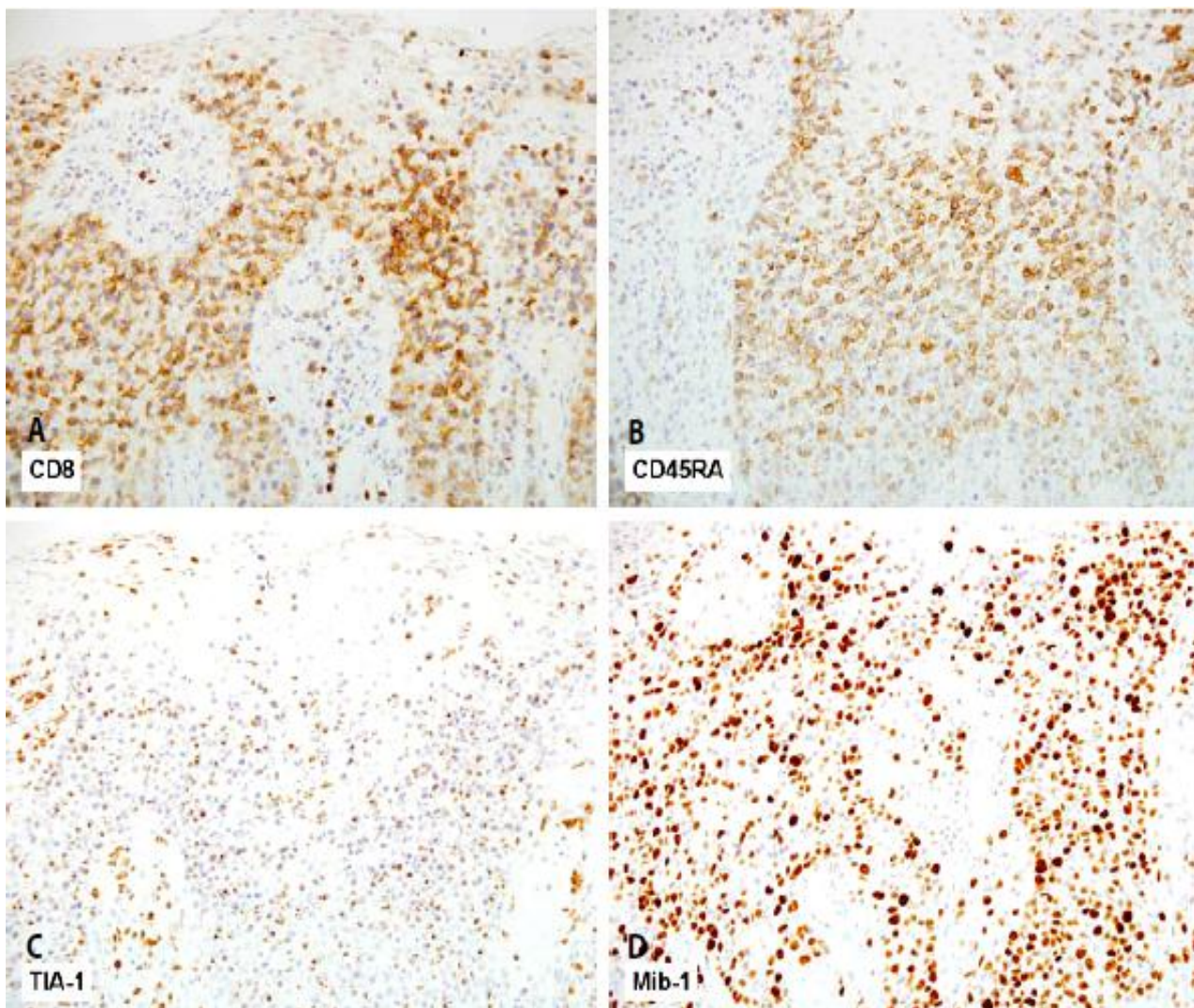


Figure 40 – Immunohistochimie. A : CD8, B : CD45RA, C : Tia1, D : Ki67 (mib-1).

▼ Biologie moléculaire :

Il existe toujours un réarrangement clonal des gènes du TCR.

▼ Diagnostic différentiel :

Si le marquage CD8+ est nécessaire pour porter le diagnostic de lymphome T agressif épidermotrope, il n'est pas suffisant pour l'affirmer.

Aussi, en l'absence de marqueur plus spécifique le diagnostic de certitude ne peut être porté que sur une confrontation anatomoclinique dominée par un tableau clinique agressif [106].

Le principal diagnostic différentiel est le mycosis fongoïde CD8+ et la réticulose pagétoïde (maladie de Woringer-Kolopp) mais ces deux lymphomes sont classiquement indolents.

Les lymphoproliférations cutanées CD30 positives peuvent également être parfois de phénotype CD8+ mais ne posent pas de véritables problèmes de diagnostic différentiel.

Parmi les lymphomes agressifs, le lymphome T gamma/delta peut simuler le lymphome T CD8+ agressif mais il a un profil classiquement CD4-, CD8-, bêta-F1- et CD56+, occasionnellement il peut exprimer le CD8, le CD 45RA et TIA-1. Seule l'expression des chaînes gamma/delta du TCR permettra de les distinguer [108].

La distinction avec le lymphome T sous-cutané de type panniculite se fera essentiellement sur le tableau clinique avec une atteinte essentiellement sous cutanée.

L'atteinte cutanée du lymphome de type nasal NK/T est souvent secondaire à une atteinte des voies respiratoires supérieures et s'associe toujours à l'EBV.

Enfin, la maladie de Kietron-Goodman est cliniquement très proche mais a un marquage différent CD4+ ou CD4-/CD8- et de manière constante CD45RO- [112].

2. : Lymphome malin T gamma/delta primitif cutané :

v Définition :

Le lymphome T gamma/delta est un lymphome composé d'une prolifération clonale de lymphocyte T mature de phénotype gamma/delta cytotoxique.

Ce lymphome était antérieurement classé dans les lymphomes à type de panniculite [113] qui sont maintenant séparés en deux groupes : les lymphomes alpha/bêta de type panniculite et les lymphomes gamma/delta.

v Clinique :

Il s'agit d'un lymphome rare intéressant l'adulte avec une moyenne d'âge de 59 ans (13 à 79 ans). Il n'y a pas de prédominance en fonction du sexe. La présentation clinique est assez proche de celle observée dans les lymphomes de type panniculite. Il s'agit le plus souvent de nodules ou placards infiltrés.

v Histologie :

La prolifération lymphomateuse se développe au niveau de l'hypoderme mais, contrairement aux lymphomes de type panniculite, elle va fréquemment concerner le derme voir même l'épiderme avec ulcération et épidermotropisme.

L'infiltrat est diffus et monotone fait de cellules pléomorphes de taille moyenne.

Les images de *rimming* sont moins prononcées que dans le lymphome de type panniculite. Il existe volontiers des images d'angioinvasion ou d'angiodestruction.

Il peut s'y associer un infiltrat histiocytaire.

Les images d'apoptose, de nécrose et de mitoses sont fréquentes.

v Immunohistochimie :

Le phénotype des cellules néoplasiques le plus fréquent est CD3+, CD4-, CD8-, CD56+/-, bêta-F1 négatif, avec une forte expression des protéines cytotoxiques (granzyme B, TIA1, perforine).

Les cellules tumorales sont en général positives pour l'anticorps TCR delta-1 mais sa mise en œuvre est souvent difficile sur les coupes en paraffine et nécessite des coupes congelées.

La recherche du virus EBV par hybridation *in situ* est toujours négative.

▼ Diagnostic différentiel :

Le diagnostic essentiel est le lymphome malin T alpha/bêta de type panniculite.

Les autres diagnostics différentiels sont le lymphome T/NK de type nasal et les lymphomes T épidermotropes agressifs.

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

▼ Définition :

Le lymphome T pléomorphe CD4+ à cellules petites et moyennes correspond à une entité provisoire décrite dans la classification OMS/EORTC 2005 [114], puis reprise dans la classification OMS 2008 des lymphomes malins.

Elle se définit par une prolifération de lymphocytes T de taille petite à moyenne, à noyau pléomorphe et dont le phénotype est de type CD4. Cette entité se distingue du mycosis fongoïde essentiellement par sa présentation clinique.

▼ Clinique :

Ce lymphome se présente généralement sous la forme d'un nodule rosé ou d'une petite plaque infiltrée [115].

La lésion est généralement solitaire, se développant au niveau de la tête et du cou ou de la partie supérieure du tronc (figure 41).

Les atteintes des membres inférieurs sont exceptionnelles.

L'examen clinique ainsi que l'interrogatoire sont indispensables à la recherche de plaques pour éliminer un mycosis fongoïde.



Figure 41 – Plaque rosée de la partie supérieure du tronc.

v Histologie :

L'analyse morphologique est assez uniforme pour ce type de lymphome.

Il se caractérise par une prolifération dense et diffuse du derme pouvant aller jusqu'à l'hypoderme et se développant sous la forme de formation nodulaire.

Les cellules lymphomateuses sont atypiques, de taille moyenne à noyau légèrement irrégulier doté de petits nucléoles (figure 42).

L'épiderme est en général respecté, avec ou sans « grenz zone ». Il n'existe donc pas d'épidermotropisme.

Il n'existe pas non plus d'image d'angio-invasion ou d'angio-agression.

Les mitoses sont rares. Il existe fréquemment un infiltrat réactionnel associé. Cet infiltrat comporte le plus souvent des petits lymphocytes, de phénotype B ou T. Lorsqu'ils sont de phénotype B, ils réalisent volontiers de petits amas nodulaires ou des coulées interstitielles. Lorsqu'ils sont de phénotypes T, il s'agit en général de lymphocytes cytotoxiques exprimant le CD8.

Des plasmocytes, des macrophages ainsi que des polynucléaires éosinophiles sont présents dans la grande majorité des cas mais en faible quantité.

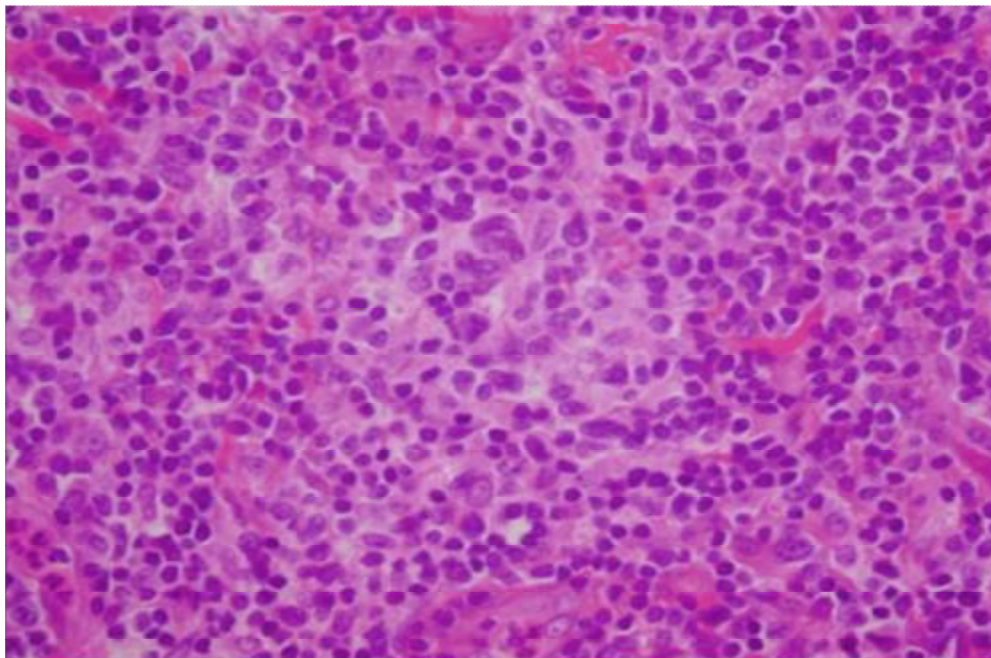


Figure 42 – Infiltrat diffus de lymphocytes atypiques de taille petite à moyenne.

v Immunohistochimie :

Les éléments lymphoïdes atypiques sont de phénotype T et expriment donc CD3.

Par définition, ils expriment CD4 (figure 43) et sont donc négatifs pour CD8 ainsi que pour les marqueurs cytotoxiques mais quelques cas de phénotype aberrants CD4+ et CD8+ sont rapportés. Il s'agit de lymphocytes de phénotype alpha-bêta qui sont positifs pour l'anticorps bêta-F1.

Dans la grande majorité des cas, il n'est pas retrouvé de trou phénotypique.

Néanmoins, des pertes d'expression du CD5 ont été décrites dans de rares observations.

Il est possible de rencontrer quelques rares cellules dispersées exprimant CD30. Dans la majorité des cas, l'indice de prolifération au Ki-67 est faible, inférieur à 30 %.

Une étude récente [116] a montré une expression par les cellules lymphomateuses des marqueurs PD1 (figure 44), CXCL13 et Bcl6 qui sont des antigènes exprimés par les lymphocytes T de type Helper/folliculaire.

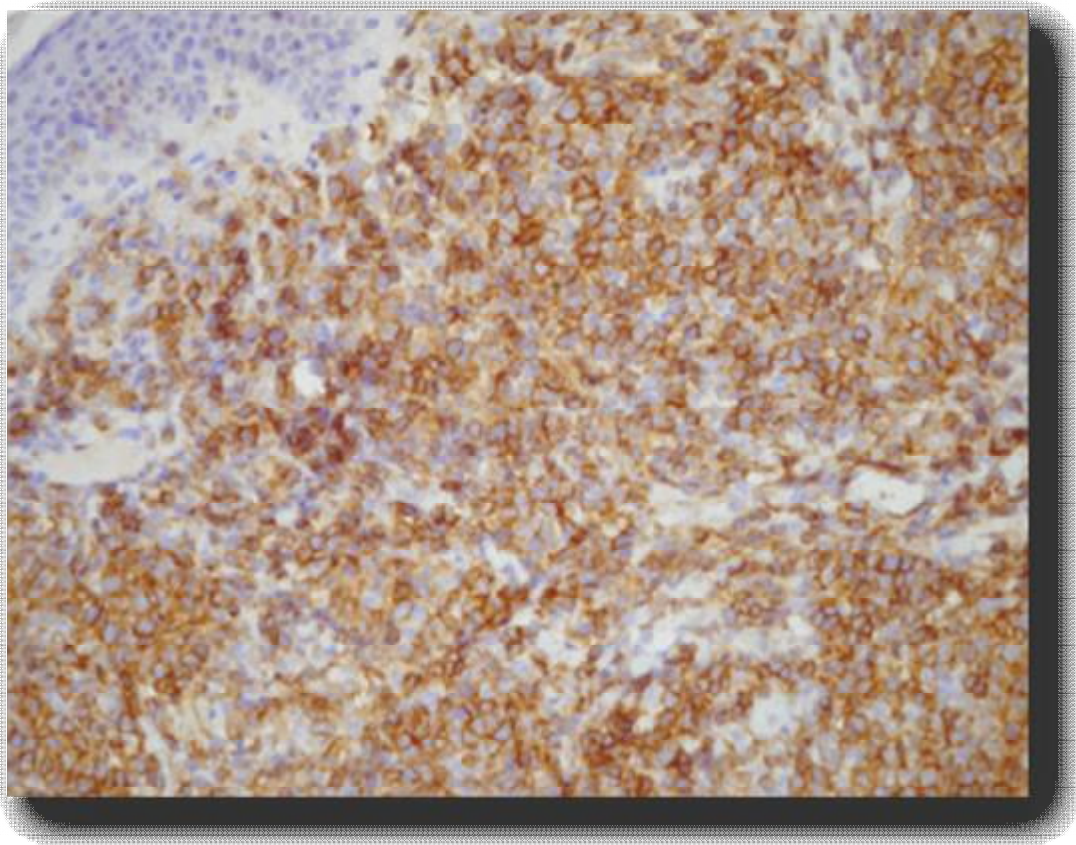


Figure 43 – Immunohistochimie avec l'anticorps anti-CD4.

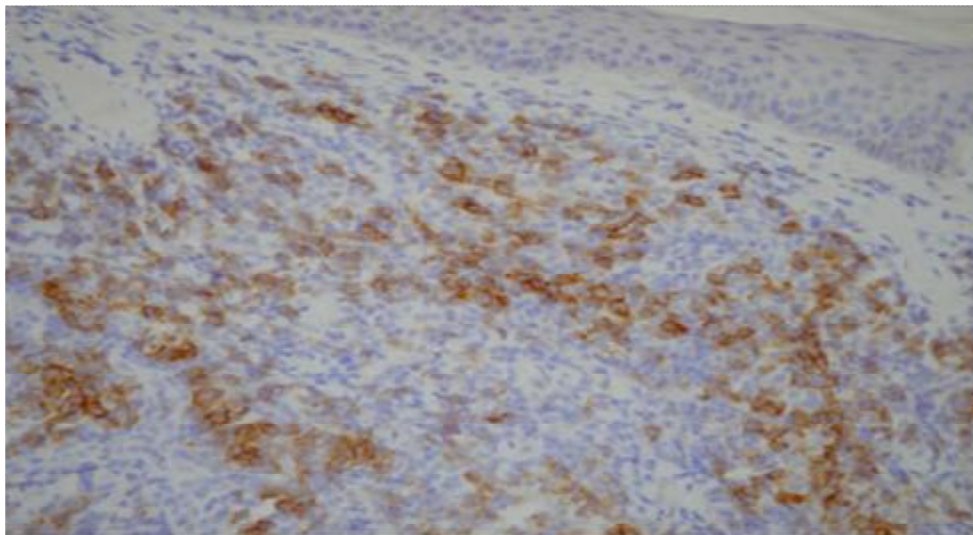


Figure 44 – Immunohistochimie avec l'anticorps anti-PD1.

v Biologie moléculaire :

Les recherches de clonalité T par PCR sont toujours positives dans ces lymphomes. La recherche de clonalité B est, en général, négative.

v Diagnostic différentiel :

Le principal diagnostic différentiel pour ce type de lésions, compte tenu de la présentation clinique, est celui d'une hyperplasie lymphocytaire réactionnelle bénigne.

Dans ces cas là, l'infiltrat lymphocytaire présentera des lymphocytes non atypiques et la recherche de clonalité sera toujours négative.

Le diagnostic de mycosis fongoïde tumoral sera éliminé essentiellement par les données anatomocliniques, notamment l'absence clinique de plaques ou d'antécédents de parapsoriasis en plaques.

Les autres lymphomes T, comme le lymphome T de type LAI ou les lymphomes T pléomorphes à moyennes et grandes cellules, peuvent constituer des diagnostics différentiels.

Le lymphome T de type LAI montre en général un infiltrat plus polymorphe avec présence de grandes cellules exprimant CD20 et CD30 voire de cellules exprimant l'EBV. Les infiltrats sont en général de plus faible densité.

Le lymphome T à cellules pléomorphes moyennes et grandes montrera beaucoup plus d'atypies cytonucléaires, une activité mitotique marquée et une expression du MIB1 supérieure à 50 %.

Chapitre III :Traitement des lymphomes cutanés T primitifs:

I- Stratégie des choix thérapeutiques :

Après l'établissement d'un diagnostic de certitude précisant le type de lymphome selon la classification actuelle [117, 118], le choix de la méthode thérapeutique de première ou deuxième ligne se fait en fonction du stade TNMB [119], des traitements déjà effectués et de leur efficacité.

La tendance actuelle est de privilégier, notamment en deuxième ligne, des traitements combinés afin de limiter la toxicité de chacun des membres de l'association. Plusieurs paramètres doivent être pris en compte concernant la maladie (type de lésions cutanées, extension et évolutivité, profil histologique et immunohistochimique) et le patient (âge, antécédents, degré de gêne éprouvée et d'altération de la qualité de vie, traitements en cours, situation géographique, socio-économique et professionnelle).

Tout au long du suivi, l'efficacité et les effets indésirables doivent être régulièrement réévalués. La stratégie thérapeutique est ainsi évolutive dans le temps.

Deux écueils doivent être évités et pris en compte par le thérapeute à l'heure des choix : soit engager trop précocement un traitement (inutilement) agressif dont on sait qu'il ne modifiera pas ou peu l'évolution générale de la maladie et n'améliorera pas le pronostic vital, alors qu'une altération notable de la qualité de vie due à sa toxicité est en revanche possible [120], soit être trop timoré et laisser évoluer les lésions vers des stades où un traitement plus lourd et plus toxique devient nécessaire.

II- Moyens thérapeutique :

v Traitements locaux :

Les traitements locaux (corticoïdes topiques, carmustine, mechloréthamine, radiothérapie, bains d'électrons, photothérapie (PUVA)), sont habituellement utilisés en association avec un traitement systémique.

Les dermocorticoïdes de classe forte ou très forte ont un intérêt sur la composante érythrodermique et le prurit.

La puvathérapie peut être utilisée au rythme de 2 à 3 séances par semaine.

La chimiothérapie locale par badigeons de méchlorétamine (Caryolysine®, actuellement non disponible au Maroc) ou de carmustine (BiCNU®) agit sur la composante inflammatoire de l'érythrodermie et induit l'apoptose des cellules tumorales [121]. Ces produits sont utilisés en diluant pour la caryolysine une ampoule dans 50 mL d'eau et pour la carmustine 5 mL d'une solution mère à 2 mg/mL dans 45 mL d'eau.

v Interféron :

L'interféron alpha est utilisé à la posologie de 3 à 6 millions d'unités 3 fois par semaine en injections sous-cutanées et peut induire une réponse durable. Il peut être utilisé en association avec la puvathérapie, le bexarotène ou la photochimiothérapie extra-corporelle (PCEC).

Des manifestations d'intolérance limitent souvent l'usage de ce traitement, notamment un syndrome pseudo-grippal avec asthénie importante.

v Cytostatiques :

Les cytostatiques sont des médicaments qui inhibent la croissance cellulaire. Leur point d'impact principal est dirigé contre toutes les structures qui participent à la division cellulaire.

- Alkylants: Exemples: busulfan, carboplatine, carmustine (BCNU), chlorambucil, chlorméthine, cisplatine, cyclophosphamide...
- Antimétabolites: Exemples: 5-fluorouracil, cytarabine, fludarabine, gemcitabine, 6-mercaptopurine et 6-thioguanine, azathioprine, méthotrexate, L'hydroxyurée ...
- Antibiotiques: Exemples: bléomycine, dactinomycine, anthracyclines comme la daunorubicine, doxorubicine, épirubicine et idarubicine...
- Inhibiteurs de la topoisomérase I, Inhibiteurs de la topoisomérase II, Inhibiteurs de la transmission du signal (STI), Hormones: (inhibiteurs de l'aromatase, estramustine, flutamide, médroxyprogestérone, prednisone, tamoxifène et autres), anticorps anti-cellules tumorales (rituximab, trastuzumab).

Le méthotrexate est prescrit à la dose de 15 à 30 mg/semaine par voie orale, intramusculaire ou sous-cutanée. Les études montrent un taux de réponse de 58 % parfois durable [122].

Le chlorambucil (Chloraminophène®) peut être donné à raison de 2 à 4 mg par jour en association à la prednisone à faibles doses (5 à 20 mg/jour). La même association peut être délivrée selon un schéma intermittent pour limiter la corticodépendance.

La gemcitabine (Gemzar®) est utilisée à la dose de 800 à 1 200 mg/m² (schéma J1, J8, J15, J28, à adapter à la tolérance). Elle a montré son efficacité dans des études de petits effectifs avec des taux de réponse allant jusqu'à 75 % mais de courte durée, et principalement en palliatif.

Les principaux effets secondaires sont une toxicité hématologique et les infections.

v Bexarotène :

Le bexarotène (Targretin®) appartient à la classe des rétinoïdes.

C'est un agoniste synthétique des rétinoïdes interagissant spécifiquement avec le récepteur RXR.

Il est utilisé en seconde ligne (après échec d'un autre traitement systémique) à la posologie de 300 mg/m² par jour per os.

Le taux de réponse est d'environ 24 % avec une durée de réponse moyenne de 3 à 17 mois.

Les principaux effets secondaires sont l'hypertriglycémie et l'hypothyroïdie centrale, compensée par la prescription de thyroxine.

Son action est d'induire in vivo l'apoptose des cellules de Sézary, mais cette action est réduite aux cellules T tumorales résidentes dans la peau puisque le bexarotène régule négativement l'expression de l'adhésion de la molécule E-sélectine sur l'endothélium, alors que cette action n'est pas retrouvée sur les cellules T circulantes [123].

v Photochimiothérapie extracorporelle :

La photochimiothérapie extracorporelle (PCEC) est un mode de thérapie cellulaire approuvé par la Food and Drug Administration depuis 1988 dans le traitement du SS.

Les indications thérapeutiques de la PCEC ont fait l'objet d'un consensus de la Haute Autorité de Santé (HAS) en mars 2010 dans la maladie du greffon contre l'hôte, les lymphomes T cutanés érythrodermiques et le rejet de greffe d'organes.

C'est un acte thérapeutique effectué en trois étapes consistant à prélever par aphérèse les cellules mononuclées autologues, à les irradier par lumière UVA en présence d'une molécule photo-activable (le 8-méthoxypsoralène), puis à les réinjecter au patient.

Ses mécanismes d'action sont incomplètement élucidés : maturation de cellules dendritiques tolérogènes, prolifération de lymphocytes T régulateurs [124].

Le rythme des séances est habituellement de deux par mois, soit 2 jours consécutifs ou une fois toutes les 2 semaines. Le traitement est réalisé pendant 6 mois avec une évaluation intermédiaire de la réponse à 3 mois en vue du maintien du traitement ou de son arrêt en l'absence de réponse.

▼ Électronthérapie superficielle totale :

Elle consiste en une irradiation superficielle de l'ensemble du revêtement cutané.

C'est un traitement souvent efficace dans un premier temps mais il existe un taux élevé de rechute justifiant un traitement d'entretien au décours par PCEC plus ou moins associé à l'interféron.

▼ Toxine de fusion denileukin diftitox ciblant l'IL-2 (Ontak®) :

Il s'agit d'une protéine de fusion combinant les domaines de translocation membranaire et cytotoxique de la toxine diphtérique et la séquence longue complète de l'interleukine 2 (IL-2) humaine.

Les cellules cibles doivent exprimer le récepteur de haute affinité pour l'IL-2 (CD25) pour être lysées par cette protéine de fusion.

Le produit est administré à la posologie de 9 ou 18 µg/kg par jour pendant 5 jours toutes les 3 semaines, pendant 6 à 8 cycles. Les taux de réponse atteignent 30 %, avec une durée de réponse de 6,9 mois [125].

▼ Anticorps monoclonaux :

L'alemtuzumab (Mabcampath®) est un anticorps monoclonal (IgG1) humanisé dirigé contre CD52. Le CD52 est exprimé par 95 % des lymphocytes B et T, les cellules NK et les monocytes.

Ce traitement induit des taux de réponses intéressants dans le SS (21,4 % de rémission complète et 85.7 % de réponse clinique), mais il entraîne des infections dans 23 à 79 % des cas et une toxicité hématologique [126].

Cependant, ce traitement n'est actuellement plus disponible du fait d'une récente abrogation d'autorisation de mise sur le marché par le laboratoire pharmaceutique.

Des anticorps anti-CD4 sont actuellement en cours d'évaluation. Le zanolimumab (Humax®) est un anticorps entièrement humain spécifique du récepteur CD4 exprimé par la plupart des lymphocytes T, entraînant donc une déplétion des lymphocytes T périphériques par cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) et empêchant l'interaction du CD4 avec le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II, donc l'activation des lymphocytes CD4+.

Des anticorps anti-CCR4 sont également en cours d'évaluation. CCR4 est une chémokine exprimée par les lymphocytes T helper de type 2, par les lymphocytes T régulateurs et par certains lymphocytes T tumoraux et c'est donc une cible thérapeutique potentielle pour les lymphomes T réfractaires ou en rechute.

v Inhibiteurs des histones déacétylases (iHDAC) :

Dans les cellules normales, il existe un équilibre entre l'acétylation et la déacétylation des histones, médié par l'activité des enzymes histones acétyltransférases (HAT) et HDAC (histones déacétylases, enzymes permettant la déacétylation des histones des nucléosomes).

Dans les cellules cancéreuses, il existe en général une surexpression et un recrutement aberrant des HDAC. Le vorinostat (Zolinza®) entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et induit une apoptose dans les lignées de cellules tumorales de lymphomes T cutanés, notamment le SS. Il améliorerait l'atteinte cutanée, ganglionnaire et sanguine et réduirait le prurit, avec amélioration de qualité de vie

des patients. La dose est de 400 mg par jour per os, avec une durée de réponse de 15 semaines.

Ce produit n'a pas été approuvé en Europe, en raison d'un rapport bénéfice-risque jugé insuffisant.

▼ Lénalidomide :

C'est un agent immunomodulateur, molécule dérivée du thalidomide.

Il est utilisé en hématologie dans les syndromes myéloprolifératifs et dans les myélomes multiples.

Il représente une thérapeutique en cours d'investigation dans les MF transformés et le SS.

▼ Inhibiteurs du protéasome :

Le bortézomib (Velcade®) est indiqué en association au melphalan et à la prednisone dans le traitement du myélome multiple.

Il constitue également une possibilité thérapeutique chez les patients ayant un lymphome T cutané en rechute, en induisant l'apoptose des cellules tumorales.

▼ Greffes de moelle :

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogénique non myéloablative a un potentiel thérapeutique prometteur (58 % de rémissions complètes), mais il s'agit d'un traitement lourd avec une morbidité élevée en raison de complications infectieuses et de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) [127].

III- Indications thérapeutiques :

1-Lymphomes T cutanés type mycosis fongoïde et syndrome de Sézary [127-145] :

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 lymphomes cutanés primitifs soient présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) locale ou régionale, comprenant des cliniciens et pathologistes référents pour les lymphomes cutanés, afin de valider le diagnostic et la prise en charge thérapeutique.

Si, pour les stades précoces, la prise en charge est relativement consensuelle, elle est plus variable pour les stades avancés. Ceux-ci doivent faire l'objet d'une discussion en RCP régionale et/ou en RCP nationale de recours organisée par le Groupe Français d'étude des lymphomes cutanés(GFELC).

Il devra y être discuté l'inclusion dans des essais thérapeutiques disponibles pouvant utiliser entre autres des molécules telles que le lenalidomide, des inhibiteurs des histones desacétylase, etc.

Ø Stades Ia à IIa (T1-2/N0-1/M0/B0) : MF au stade des macules et/ou plaques infiltrées sans atteinte ganglionnaire clinique ou histologique :

o En première ligne : traitements à visée « dermatologique »

- Corticoïdes locaux très forts (niveau I) seuls si lésions limitées (T1).
- Badigeons de caryolysine ou si indisponible ou si allergie de contact, de BCNU (carmustine) topique. Les badigeons sont généralement réalisés initialement au rythme de 3 à 5 badigeons par semaine jusqu'à l'obtention d'une rémission.

- Photothérapie de type UVA ou UVB (plaques non infiltrées seulement).

Le choix entre badigeons de caryolysine ou de carmustine et la photothérapie se fait en fonction des habitudes du prescripteur et de la disponibilité des traitements (résultats équivalents), en sachant que les doses cumulatives de PUVA sont limitantes, ce qui n'est pas le cas de la caryolysine.

Il est difficile actuellement de recommander une photothérapie d'entretien après l'obtention d'un bon résultat initial, aucune étude n'a pu démontrer à ce jour la pertinence médicale de ce concept alors que la toxicité cumulée à long terme d'une photothérapie au long cours, notamment le risque carcinogène, est en revanche bien établie.

- Photothérapie dynamique : elle est à évaluer mais potentiellement intéressante notamment dans les zones « bastions ».

o En cas d'échappement ou de non réponse aux traitements précédents :

Cela concerne essentiellement les stades T2/Ib-IIa, sont discutés selon les antécédents du patient, son âge et le type de lésions :

- Passage à un traitement systémique.
- Interféron alpha seul ou associé à la puvathérapie (attention aux photosensibilisations induites par l'interféron) ou aux rétinoïdes.
- Acitrétine seule ou en association avec l'interféron alpha ou la puvathérapie.
- Méthotrexate à faible dose (en général 15 à 25 mg/semaine) ;
- Bexarotène (Targretin®) : la dose recommandée est de 300 mg/m²/j (gélule à 75 mg) mais le traitement est souvent débuté progressivement en pratique, habituellement à 150 mg/m² /j avec surveillance lipidique et thyroïdienne.

- Electronthérapie corporelle totale avec ou sans maintien après traitement par caryolysine ou BCNU topique.

Ce traitement peut être parfois proposé plus précocement dans les formes folliculotropes étendues, en particulier avec mucinose.

o Si progression malgré ces différentes lignes :

Discussion RCP et inclusion si possible dans un essai thérapeutique.

Ø Stade IIb (T3/N0-2/M0/B0) : MF au stade de(s) tumeur(s) sans atteinte ganglionnaire histologique spécifique :

Un traitement systémique est en général proposé. Le choix se fait là aussi selon les antécédents et l'âge du patient.

o En première ligne :

- Interféron alpha seul ou associé à la puvathérapie ou aux rétinoïdes.
- Méthotrexate à faibles doses (en général 15 à 25 mg/semaine) seul ou en association.
- Bexarotène (en principe en cas d'échec d'un premier traitement systémique selon l'Autorisation de mise sur le marché [AMM]).

Le traitement systémique est habituellement associé à un traitement local qui combine le plus souvent selon les lésions : radiothérapie sur tumeur(s), badigeons de caryolysine ou BCNU local sur des plaques associées.

o En cas d'échappement ou de non-réponse aux traitements précédents :

- Monochimiothérapie telle que la doxorubicine liposomale ou la gemcitabine, et privilégier si possible l'inclusion dans un essai thérapeutique.
- 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.

Dans ce contexte, il apparaît souhaitable devant un MF tumoral et ou transformé rapidement progressif après une première ligne chez un sujet jeune, de présenter le dossier en RCP d'hématologie, sans trop tarder, de multiples lignes thérapeutiques pouvant réduire les chances de réponse et les possibilités d'intensification.

Ø Stades III et Iva :

Il peut s'agit d'une érythrodermie(T4) sans (III ou IVa1) ou avec atteinte ganglionnaire clinique ou histologique (IVa2), sans (B0) ou avec cellules de Sézary circulantes (B1 à B2 selon le nombre de cellules de Sézary).

Le stade T4/N0-3/B2 correspond au SS.

Le stade IVa peut aussi correspondre à un MF avec présence de plus de 1 000 cellules de Sézary circulantes/mm³ (B2) quel que soit le stade T, mais sans atteinte ganglionnaire spécifique (stade IVa1) ou un MF avec atteinte ganglionnaire histologique (N3), quel que soit le stade T ou B (stade IVa2).

o En première ligne

Un traitement systémique est systématiquement proposé.

- En cas d'érythrodermie et quelle que soit l'atteinte ganglionnaire, la photochimiothérapie extracorporelle (PCEC) doit être envisagé en première intention s'il existe un envahissement sanguin même modéré (IIIb) et selon la disponibilité du dispositif.

Il s'agit en effet d'un traitement dont les meilleurs résultats sont obtenus à ce stade, qui est bien toléré avec très peu d'effets secondaires et qui n'a pratiquement aucune contre-indication.

La photophérèse est réalisé selon un rythme variable (en moyenne 2 séances par mois), soit en monothérapie (au moins lors de l'initiation du traitement), soit en association d'emblée ou plus souvent secondairement avec un autre traitement

systémique, notamment méthotrexate à faible dose, interféron alpha ou bexarotène en cas de réponse insuffisante.

La réalisation de ce traitement nécessite d'être à proximité d'un centre disposant de l'équipement adéquat ce qui peut représenter un facteur limitant.

Si la PCEC est impossible ou non accessible, peuvent se discuter : l'interféron alpha, le bexarotène, le méthotrexate à faibles doses ou le chlorambucil associé à de faibles doses de prednisone.

- Dans les formes érythrodermiques mais sans envahissement sanguin, l'intérêt de la PCEC est moins clair et il est difficile de la proposer en première intention en monothérapie, dans ces formes, les traitements systémiques sus-cités seront proposés, éventuellement en combinaison.

La PCEC peut être associée en complément à cette stratégie thérapeutique soit en première intention soit secondairement.

- Pour les patients stades IVa non érythrodermiques, la PCEC n'est pas indiquée, mais les traitements systémiques sus-cités seront proposés.

Ces traitements peuvent également être combinés entre eux notamment pour le SS en fonction de la réponse (par exemple interféron alpha et bexarotène, bexarotène et PUVA ou bexarotène et méthotrexate...).

Parallèlement, on peut associer selon l'état du patient et ses lésions, un traitement local par dermocorticoïdes, puvathérapie, caryolysine, BCNU, voire électrothérapie corporelle totale.

o En cas d'échappement ou de non-réponse aux traitements précédents :

Le dossier du patient doit être discuté en RCP régionale et/ou nationale de recours et une inclusion dans un essai thérapeutique doit lui être proposée en priorité, notamment avec les nouveaux inhibiteurs des histones désacétylase tels que le vorinostat ou la romidepsine.

Dans le cas où une telle inclusion est impossible, on peut alors discuter :

- si B0 voire B1, une électrothérapie corporelle totale avec ou sans maintien avec caryolysine.
- alemtuzumab pour les stades B2, non tumoraux.
- doxorubicine liposomale, gemcitabine, denileukin diftitox à titre exceptionnel, fludarabine ± cyclophosphamide, étoposide...

Une intensification avec allogreffe médullaire peut là aussi être discutée dans des cas exceptionnels de MF transformés ou de SS en particulier chez des sujets jeunes.

Ø Stade IVb : mycosis fongoïde avec atteinte(s) viscérale(s) :

Le traitement n'est que palliatif avec un effet souvent transitoire.

On peut discuter des monochimiothérapies (doxorubicine liposomale, gemcitabine), polychimiothérapies (CHOP), alemtuzumab ou soins palliatifs éventuellement associés à un traitement local par radiothérapie sur des lésions localisées, caryolysine, ou BCNU sur macules/plaques ou puvathérapie.

Une intensification avec allogreffe médullaire peut être proposée dans des cas exceptionnels.

Ø Cas particulier : lymphomes T cutanés annexotropes et notamment pilotropes :

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

Il est difficile actuellement de proposer des recommandations spécifiques sur des bases suffisantes mais les traitements locaux (photothérapie et surtout badigeons de caryolysine ou carmustine) sont proposés en première intention,

volontiers associés à des rétinoïdes per os en cas de réponse insuffisante ou de formes profuses.

En cas de résistance, la radiothérapie localisée ou l'électronthérapie dans des formes étendues peuvent être discutées plus précocement que dans les MF non pilotropes, mais pas en 1^{re} intention toutefois.

Ø Lymphoproliférations cutanées CD30+ : [146- 148].

Il est essentiel dans ce type de lymphomes de s'assurer de leur nature cutanée primitive (le bilan d'extension doit être négatif) car leur pronostic et leur prise en charge se distinguent de leur équivalent ganglionnaire.

Il est également indispensable de les distinguer de lymphoproliférations cutanées « secondairement CD30+ » comme les MF transformés. La distinction se fait dans ce cas sur les antécédents et la clinique.

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

- Papulose lymphomatoïde :
 - Attitude recommandée : abstention en première intention car les lésions sont autorégressives. Des dermocorticoïdes peuvent être éventuellement proposés.
 - Si lésions multiples et/ou invalidantes, en fonction de la disponibilité, de l'âge du patient et de ses antécédents : puvathérapie ou badigeons de caryolysine ou BCNU.
 - En cas d'échec (rare), d'autres traitements systémiques peuvent être proposés au cas par cas, tels que : méthotrexate surtout, voire bexarotène ou interféron alpha (ordre selon les rares publications disponibles et avis d'experts).

- Lymphome cutané à grandes cellules CD30+ :

- En cas de régression spontanée complète (30 % des cas) : abstention, surveillance.

- Lésions non régressives :

- unique ou localisée (T1a, T1b, T2a) : Radiothérapie.

- multifocales (> T2a) : Le méthotrexate est proposé en 1re intention.

D'autres traitements sont parfois discutés en cas d'échec ou de contre-indication, tels que l'interféron alpha ou le bexarotène et très exceptionnellement polychimiothérapie type CHOP (sur avis d'une RCP exclusivement).

Les formes multifocales réfractaires sont exceptionnelles mais très invalidantes et problématiques.

Si atteinte ganglionnaire ou autre atteinte extra-cutanée : discussion en RCP d'hématologie (polychimiothérapie avec discussion d'intensification en vue d'une allogreffe).

- Ø Autres lymphomes T cutanés primitifs :

Pour ces LCTP, il est difficile d'établir des recommandations étant donné la rareté des différentes entités et le faible nombre de publications disponibles qui font surtout référence à des cas isolés et à quelques séries rétrospectives.

Leur pronostic est très variable, allant de formes plutôt indolentes comme les lymphomes T de type panniculite, à des formes très agressives comme les lymphomes CD8+ épidermotropes agressifs ou les lymphomes T ab.

Pour ce type de LCTP, une discussion en RCP régionale et le plus souvent RCP nationale de recours du GFELC est recommandée pour validation diagnostique car une expertise anatomo-clinique est indispensable, permettant de proposer une décision thérapeutique.

IV-Évaluation et surveillance :

L'évaluation de l'efficacité d'un traitement et de sa toxicité est un enjeu fondamental dans les lymphomes T cutanés type MF/SS, le but principal du traitement est d'améliorer la qualité de vie (prurit, étendue et caractère visible des lésions) si possible sans trop de toxicité.

Une échelle d'évaluation reproductible élaborée par l'EORTC et l'ISCL (ISCL : International society for cutaneous lymphoma) a récemment été publiée, combinant plusieurs éléments : le score SWAT, un score de réponse de l'atteinte sanguine, la réponse globale (réponse complète, partielle, stabilisation, maladie progressive) prenant en compte la réponse cutanée mais aussi ganglionnaire et sanguine, le délai et la durée de la réponse au traitement, le délai de progression ou d'échec du traitement et la survie sans progression et globale [149].

Cependant, l'obtention d'une réponse clinique et/ou histologique complète n'est pas toujours le but à poursuivre systématiquement, en raison d'un risque de toxicité non négligeable sans bénéfice additionnel réel dans certains cas.

En effet, il n'a pas été démontré qu'une réponse complète soit un facteur pronostique pertinent concernant la survie sans récurrence, la progression ou la survie globale, alors que la qualité de vie sera probablement dégradée.

L'évaluation de la tolérance en cours de traitement portera sur les aspects cliniques et/ou biologiques en fonction du moyen thérapeutique choisi qu'il s'agisse de la toxicité « directe » ou de facteurs adjacents qui peuvent la modifier comme par exemple la fonction rénale.

La tolérance à plus long terme est plus difficile à évaluer (carcinogénèse cutanée, toxicité viscérale tardive notamment).

Le rythme de surveillance varie en fonction de la situation clinique (stable ou instable) et des moyens thérapeutiques en cours. Elle pourra ainsi aller d'un rythme mensuel à semestriel et portera principalement sur les résultats cliniques, parfois biologiques (MF érythrodermiques ou SS surtout) ou histologiques (biopsie d'une nouvelle lésion par exemple à la recherche d'une transformation histologique), ainsi que sur la recherche d'effets indésirables du traitement.

En l'absence de point d'appel cliniquement pertinent, il n'est pas nécessaire de réitérer les explorations morphologiques en particulier la tomodensitométrie.

Ainsi, les stades précoces de MF, les lymphomes T CD30+ et les papuloses lymphomatoïdes ne nécessitent souvent qu'un suivi clinique tous les 6 mois, qui peut être réalisé en alternance entre le dermatologue libéral et le référent hospitalier.

Pour les stades avancés de MF et les syndromes de Sézary, le suivi est principalement hospitalier et beaucoup plus rapproché, souvent mensuel.

Le traitement devra être régulièrement réévalué pour le ratio bénéfice/risque, la poursuite ou non du traitement, son éventuelle adaptation et la gestion des effets indésirables.

Au diagnostic et au cours du suivi, il est important d'expliquer et de réexpliquer la stratégie au patient, dont l'anxiété n'est pas toujours proportionnelle à la sévérité potentielle de son lymphome.

DEUXIEME PARTIE :

ETUDE PRATIQUE :

MATERIELS

ET METHODES

I- Matériels d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 12 ans (Janvier 2005 à Décembre 2016) réalisée au service de dermatologie de l'Hôpital militaire de Meknès.

Pour l'élaboration de ce travail nous nous sommes basés essentiellement sur les paramètres suivants :

- Ø Données épidémiologiques : le sexe, l'âge, l'origine géographique, l'habitat, la profession, le niveau socio-économique, antécédents personnels et familiaux.
- Ø Données cliniques : La durée d'évolution, le siège des lésions, la taille, le nombre, le type clinique, la notion de récurrence et de métastase et la notion de dermatose sous-jacente.
- Ø Données histologiques : type anatomopathologique et immuno-histochimiques.
- Ø Extension de la tumeur.
- Ø Prise en charge thérapeutique.
- Ø Evolution sous traitement.

II- Méthode d'étude :

Notre travail a porté sur 15 cas de lymphomes cutanés T primitifs.

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

- Le diagnostic histologique et immunohistochimique de lymphome cutané T.
- Un bilan d'extension comportant un examen des aires ganglionnaires, radiographie pulmonaire et échographie abdominale.
- Localisation strictement cutanée au moment du diagnostic.

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

Les dossiers incomplets ont été exclus de l'étude.

Une fiche d'exploration préétablie (voir annexe 1) réalisée à cet effet, a permis le recueil des données épidémiologiques, cliniques, histologiques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives à partir des dossiers des malades :

1- Données de l'interrogatoire :

- Identité du patient : âge, sexe, profession, niveau socio-économique.
- Antécédents personnels et familiaux : Médicaux, chirurgicaux, toxiques, médicamenteux.

2- Données cliniques :

- Signes généraux.
- Signes fonctionnels.
- Histoire de la maladie
- Examen dermatologique.
- Les autres examens cliniques.

3- Biopsies avec étude immuno-histochimique : leurs nombres et résultats

4- Frottis sanguin : à la recherche de cellules de Sézary.

5- Bilan d'extension : comportant :

- Radiographie de thorax
- Echographie abdominale
- TDM thoraco-abdominale
- BOM
- Taux de LDH
- NFS
- Biopsie ganglionnaire
- Electrophorèse des protéines

6- Le diagnostic retenu7- La stadification8- Traitement reçu :

- Dermocorticoïdes
- Chimiothérapie locale (Chlorméthine, Carmustine, Méthotrexate), générale :(CHOP, COP, COPP, COP-bléomycine, méthotrexate).
- Photothérapie
- Radiothérapie
- Electronthérapie
- Chirurgie

9- Traitement d'entretien10- Evolution : régression spontanée, guérison, complications, perte de vue.

RESULTATS

I. Aspects épidémiologiques :

1 - Prévalence:

Notre étude a colligé 15 cas de lymphomes cutanés T primitifs, comportant 6 cas de Mycosis Fongoïde (soit 40%), 6 cas de Lymphomes anaplasiques à grandes cellules type T CD30+ (soit 40%), 2 cas de syndrome de Sézary (soit 13%) et 1 cas de Papulose lymphomatoïde type A (soit 7%), tandis que les autres variantes des lymphomes primitivement cutanés type T n'ont pas été diagnostiqués dans notre série (figure 45).

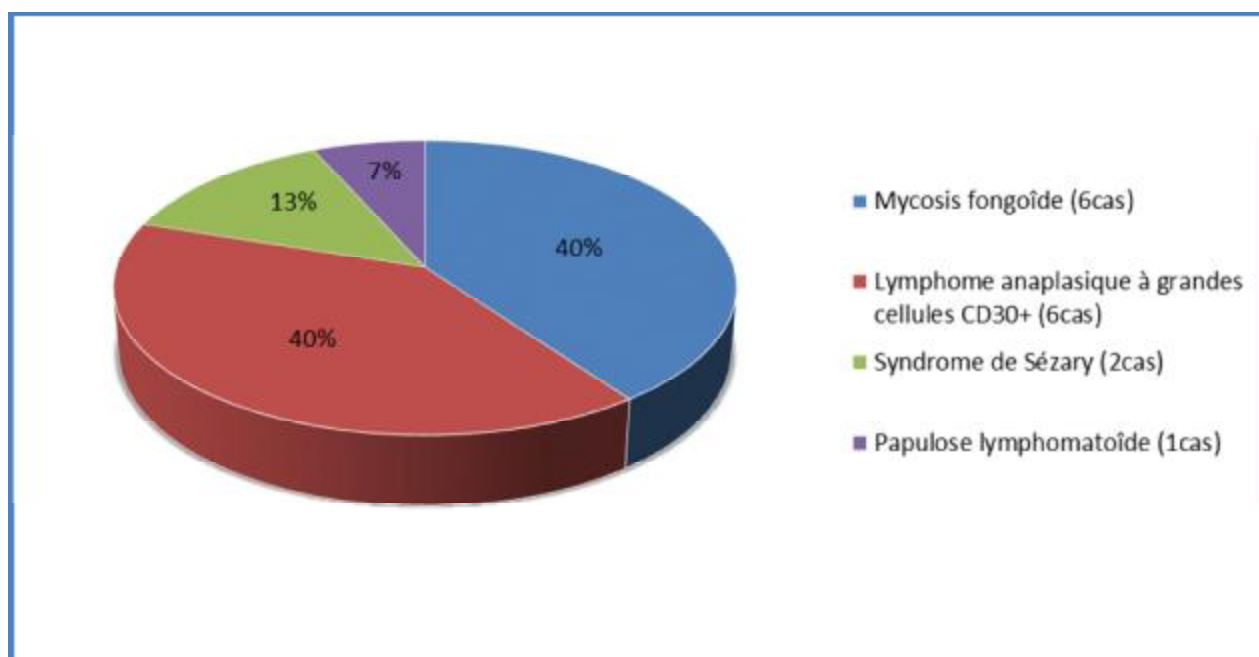


Figure 45- Les variantes des lymphomes cutanés T primitifs

2- Age :

- La moyenne d'âge était de 60 ans avec des extrêmes allant de 34 à 90 ans.
- La moyenne d'âge chez les hommes était de 61 ans. Chez les femmes, elle était de 58 ans.
- La moyenne d'âge en fonction de chaque type anatomo-clinique est représentée dans la figure suivante (figure 46)

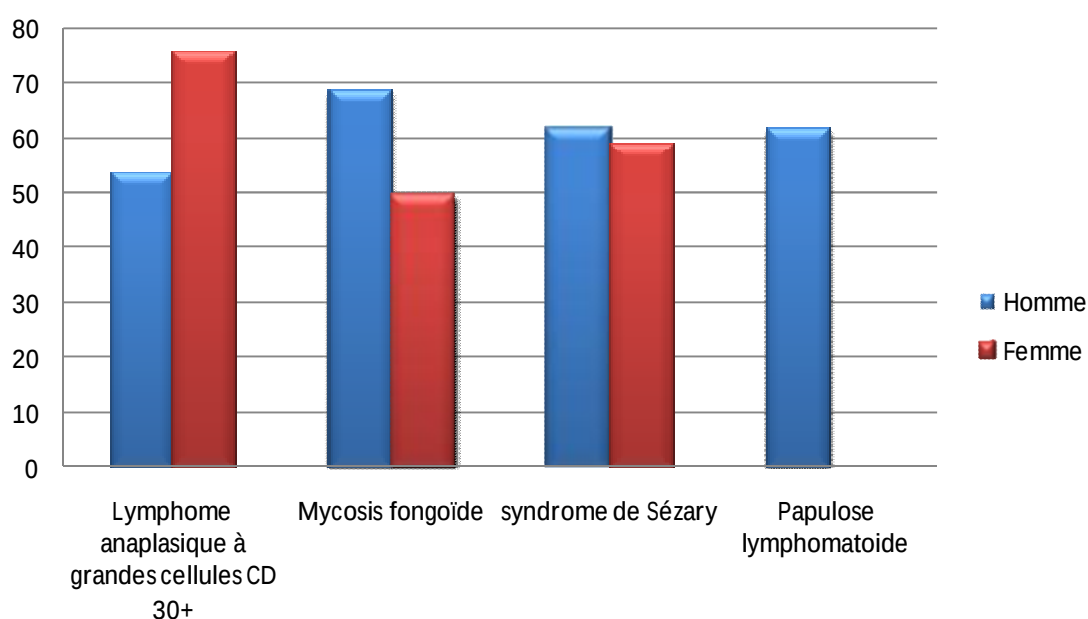


Figure 46 - La moyenne d'âge en fonction du type anatomo-clinique des lymphomes cutanés T primitifs.

3- Sexe :

- Sex-ratio H/F était de 2,74.
- Il s'agissait de 11 hommes soit 73% et 4 femmes soit 27% (figure 47)
- La répartition des lymphomes cutanés primitifs en fonction du sexe et des formes anatomo-pathologiques est rapportée dans le tableau 11.

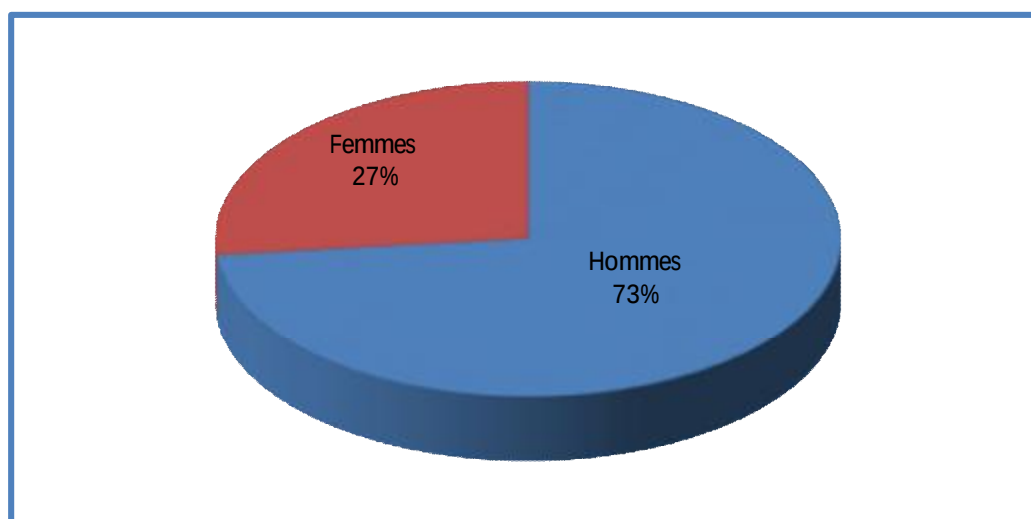


Figure 47- Répartition des Lymphomes cutanés T primitifs en fonction du sexe.

Tableau 11: Répartition des lymphomes cutanés T primitifs en fonction du sexe et des formes anatomo-pathologiques.

Type	Nombre de cas	Sexe masculin	Sexe féminin	Sexe ratio H/F
Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+	6	5	1	5
Mycosis fongoïde	6	4	2	2
Syndrome de Sézary	2	1	1	1
Papulose lymphomatoïde	1	1	0	-

4- Répartition en fonction de l'origine géographique :

06 patients habitaient les régions de Meknès soit 40%.

03 patients habitaient les régions d'Er-Rachidia soit 20%.

Le reste des patients habitaient les régions de : Midelt (01 cas), Taza (01 cas), Sidi Slimane (01cas) Sidi Kacem (02cas) Ain jerri (01 cas).

La répartition des malades en fonction de l'origine géographique est représentée dans la figure suivante (figure 48) :

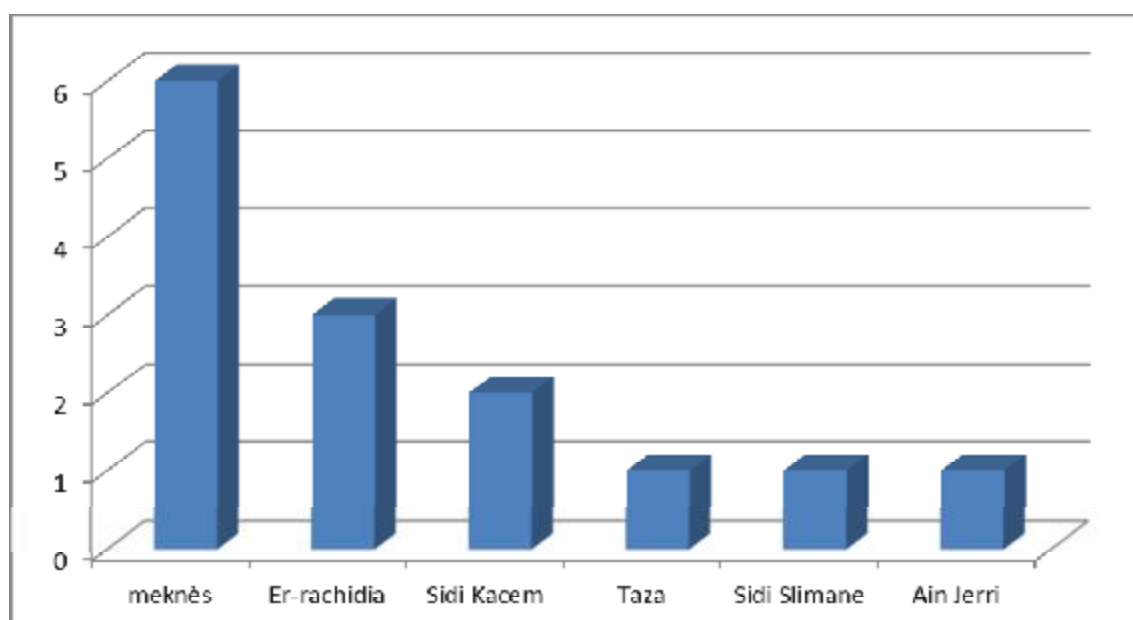


Figure 48 - Répartition des lymphomes cutanés T primitifs en fonction de l'origine géographique.

5- Répartition annuelle :

La répartition annuelle des cas de lymphomes cutanés T primitifs colligés au service de Dermatologie de l'HMM est représentée dans la figure 49 avec une moyenne d'environ 1,3 patient/an.

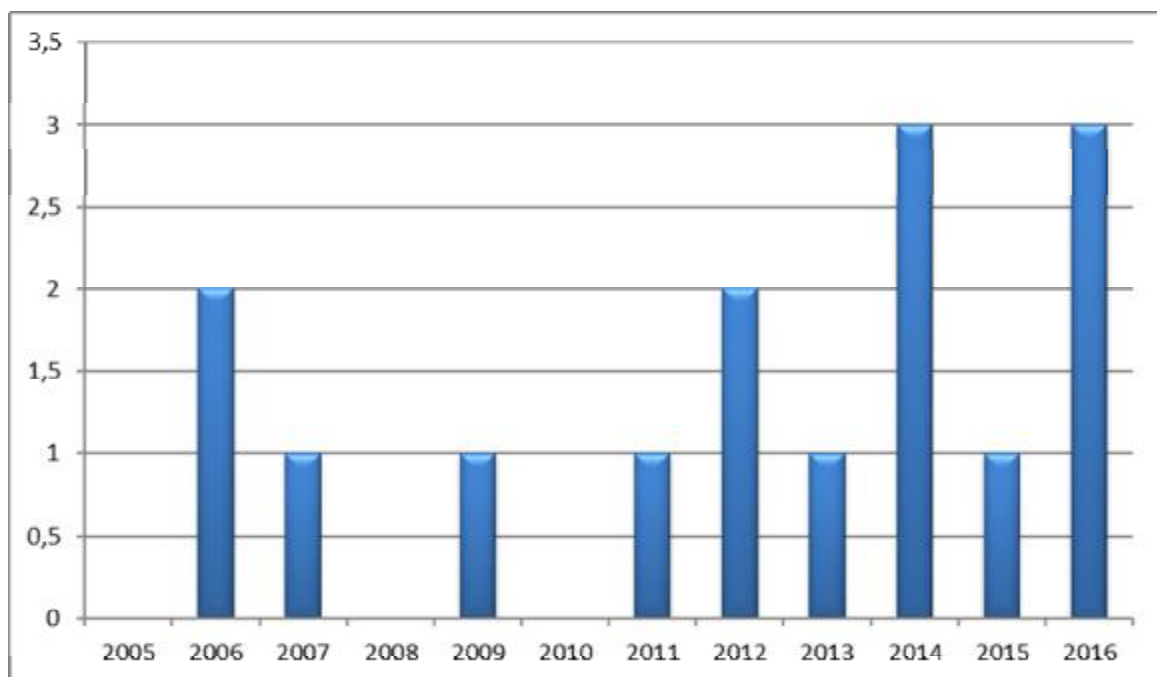


Figure 49 - La répartition annuelle des cas de lymphomes cutanés T primitifs

6- Répartition selon la profession :

La profession a été précisée chez tous les patients (figure 50).

- 5 patients avaient des professions militaires dont 2 officiers, 2 agents des forces auxiliaires et un mécanicien de matériaux.
- 7 patients avaient des professions civiles dont 4 ouvriers, 2 agriculteurs et 1 chauffeur de taxi.
- 3 patients étaient sans profession.

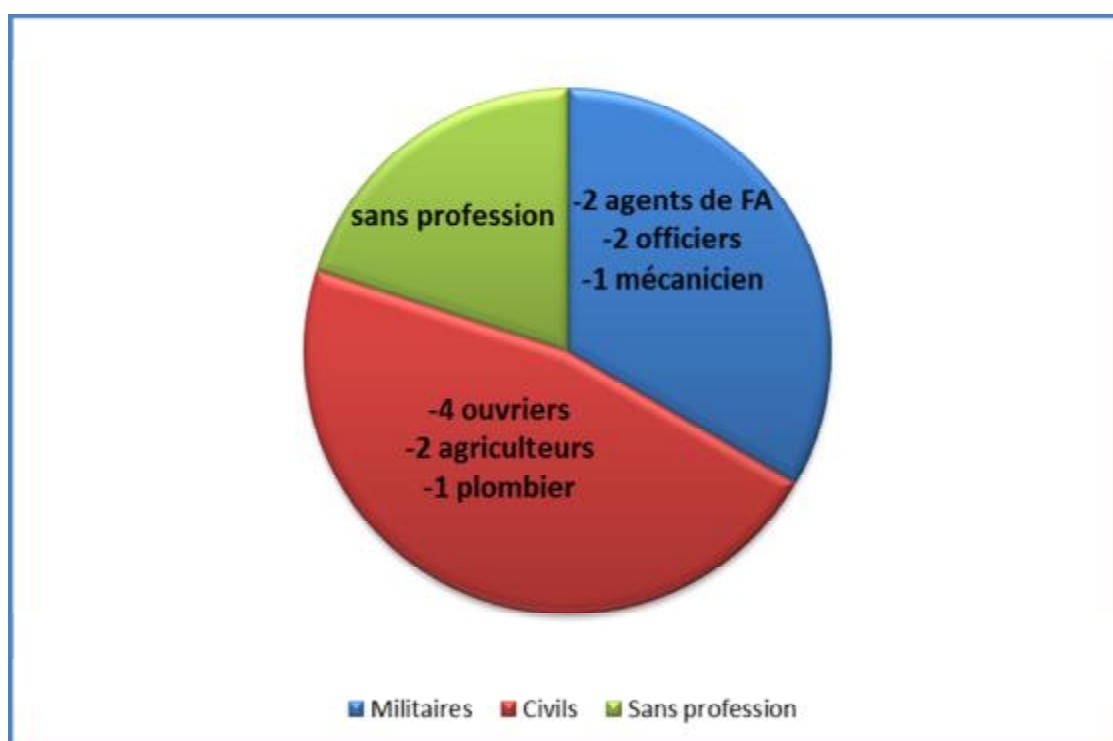


Figure 50 - Répartition des lymphomes cutanés T primitifs en fonction de la profession.

II. Aspects cliniques :

1- Motif de consultation:

Les différents motifs de consultation étaient les suivants (tableau 12) :

- Prurit : 1 cas.

- Lésions cutanées : 14 cas

Plaques érythémato-squameuses : 4 cas

Nodule cutané : 3 cas.

Erythrodermie : 3 cas

Tumeur cutanée : 4 cas.

Tableau 12- répartition des malades selon le motif de consultation

Motif de consultation	Nombre de cas	Pourcentage
Prurit	1	6%
Plaques érythémato-squameuses	4	26%
Nodule cutané	3	21%
Erythrodermie	3	21%
Tumeur cutané	4	26%

2- Antécédents :

Les antécédents chez les différents patients de notre série sont représentés dans la figure 51 :

- Tabac : sept patients étaient des tabagiques chroniques
- HTA : quatre patients (soit 26%) étaient hypertendu sous traitement.
- Diabète : trois patients (soit 20%) étaient diabétiques non équilibrés, dont 2 cas sous insulinothérapie et 1 cas sous ADO.
- Antécédents dermatologiques : 2 cas (soit 13%) avaient des antécédents familiaux de décès suite à une affection dermatologique non précisée, et un cas de MF type chalazodermie granulomateuse avait des antécédents de rosacée tuberculoïde.
- Autres : cardiopathie ischémique (2 cas), appendicectomie (4 cas), hypertrophie bénigne de la prostate (1cas), paludisme (1cas).

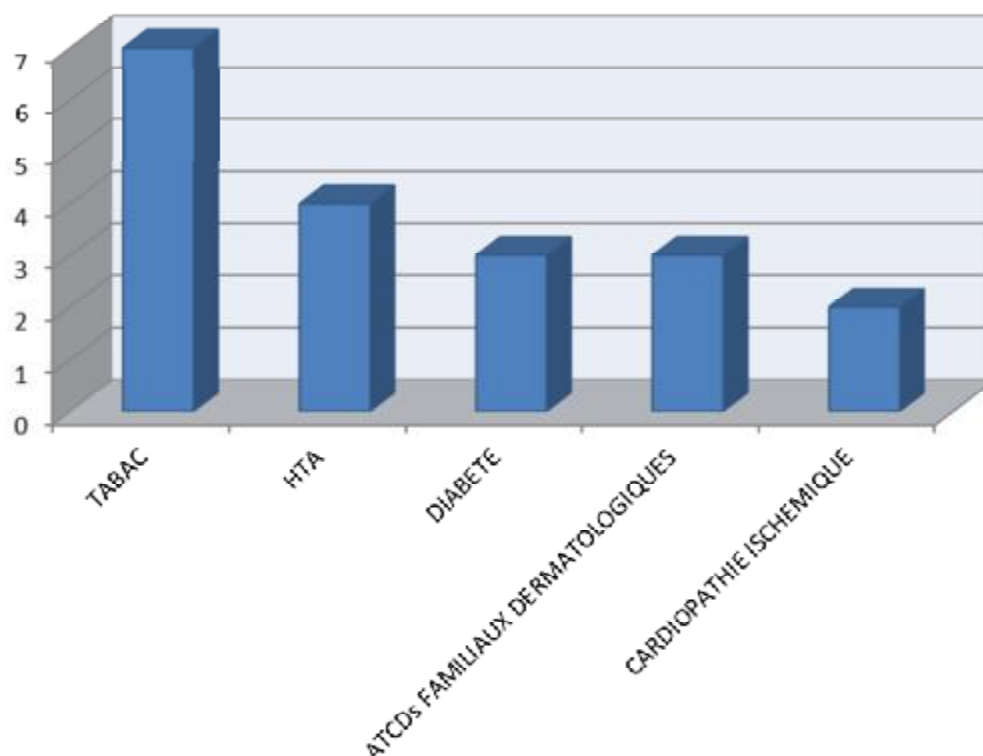


Figure 51- la répartition des antécédents cliniques selon chaque nombre de cas

3- Délai de consultation :

- Le délai moyen de consultation était de 14 mois avec des extrêmes allant de 1 mois à 05ans.
- Le délai moyen de consultation en fonction du type de lymphome était comme suit (figure 52) :
 - Mycosis fongoïde : 8 mois.
 - Syndrome de Sézary : 12 mois.
 - Papulose lymphomatoïde : 12 mois.
 - Lymphome anaplasique T à grandes cellules CD30+ : 21 mois.

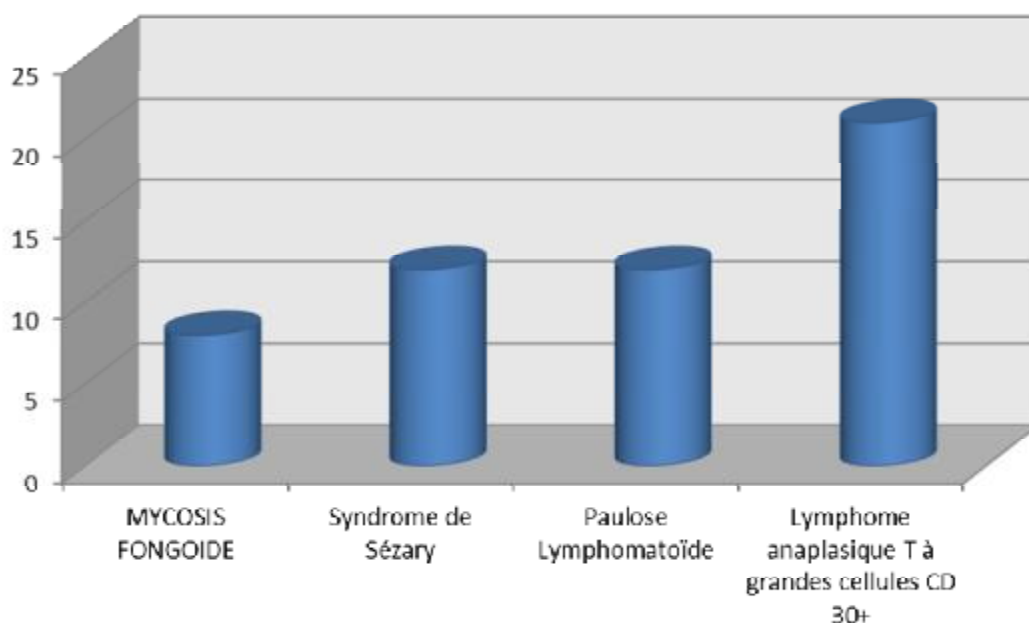


Figure 52 - Répartition des lymphomes cutanés selon le délai de consultation et type histologique.

4- Traitements utilisés avant consultation :

Dans notre série, 13 cas ont reçu un traitement antérieur avant la consultation. 78% ont reçu un traitement par dermocorticoïdes de classe I ou II et 23% ont pris des antimycosiques. Les antihistaminiques ont été utilisés chez 7 patients à cause du prurit qui était généralement très intense. L'antibiothérapie à base d'amoxicilline a été utilisée chez 2 patients suite à une surinfection de leurs lésions (figure 53).

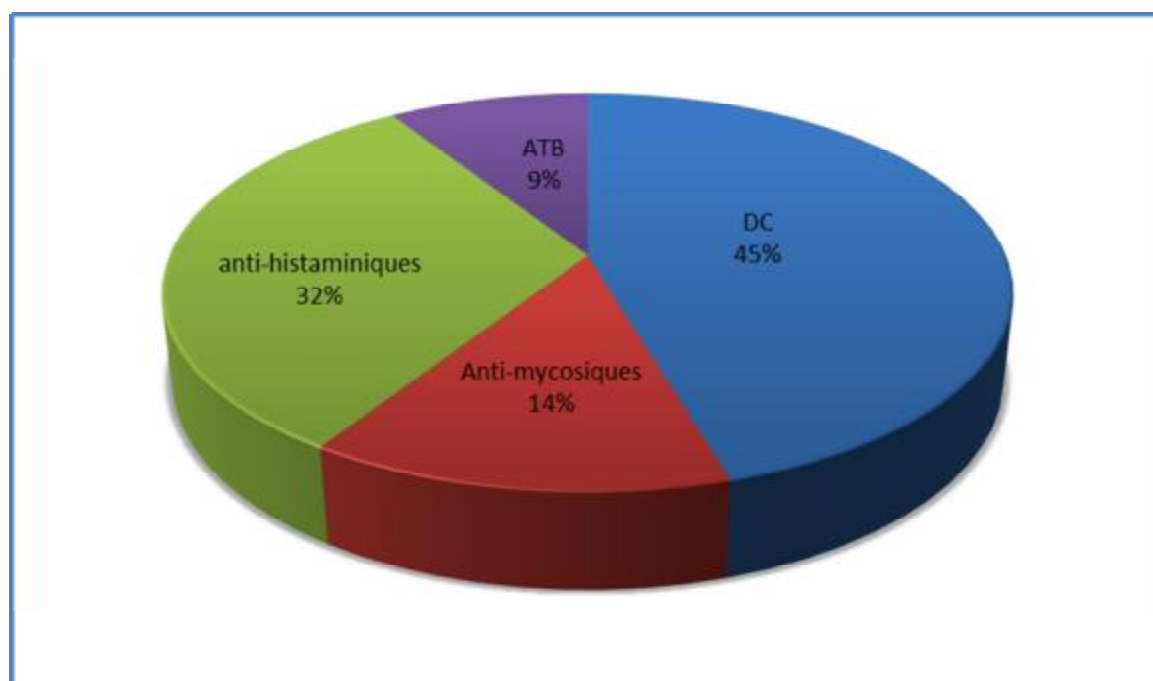


Figure 53 : traitements utilisés avant la consultation dans notre série

5- Examen clinique :

5-1- Examen dermatologique :

Les caractéristiques cliniques analysées en fonction de chaque type anatomo-pathologique sont représentés dans le tableau 13 :

Tableau 13: Caractéristiques cliniques et histologiques des lymphomes cutanés

SEXE	AGE	DEBUT	LESIONS CUTANÉES	SIEGE	HISTO
F	59 ans	24 mois	Erythrodermie+KPP+ ulcération+onychodystrophie + cheveux fins+ ADP	Généralisée	SS
M	62 ans	1 mois	Erythrodermie	Généralisée	SS
M	90 ans	12 mois	Erythrodermie+ onychodystrophie+ADP	Généralisée	MF
F	50 ans	6 mois	Plaques érythémato- squameuses+onychomycose+KPP	Tronc+membre+ cuir chevelu	MF
F	50 ans	1 mois	Plaques érythémato- squameuses+ADP	Tronc+ membre	MF (CG)
M	66 ans	24 mois	Plaques érythémato-squameuses+ Onychodystrophie	Tronc+ membre	MF
M	53 ans	1 mois	Erythrodermie	Généralisée	MF
M	69 ans	6 mois	Lésions érythémato-papulo- nodulaires+ADP	Tronc +membre+ dos	MF
M	74 ans	12 mois	Eruption papuleuse	Tronc+membre+abd	PLy A
M	52 ans	12 mois	Lésions nodulo-tumorales	Dos	LAGC CD30+
M	45 ans	5 ans	Lésions tumorales	Cou	LAGC CD 30+
M	67 ans	6 mois	Plaques érythémateuses+ADP	Avant bras+jambe gauche	LAGC CD30+
M	34 ans	2 mois	Plaques érythémato- papuleuses+ADP	Abd +thorax+ creux axillaire+ cuisse gauche+menton+lèvre superieure + testicule.	LAGC CD30+
M	71 ans	1 mois	Lésions papulo-nodulaires et tumorales+ADP	Visage +tronc + racines des membres	LAGC CD30+
F	76 ans	4 ans	Tumeurs kystiques du visage	Joue	LAGC CD30+

La répartition des manifestations cliniques en fonction de chaque type anatomo-pathologique est représentée dans les figures suivantes : (figure 54 à 56) :

a- Mycosis fongoïde :

- Lésions érythémato-squameuses infiltrées : 2 cas
- Lésions érythémato-squameuses non infiltrées : 2 cas
- Erythrodermie : 2 cas
- Nodules : 1 cas
- KPP : 1 cas
- ADP : 3 cas
- Prurit : 4 cas
- Onychodystrophie : 3 cas

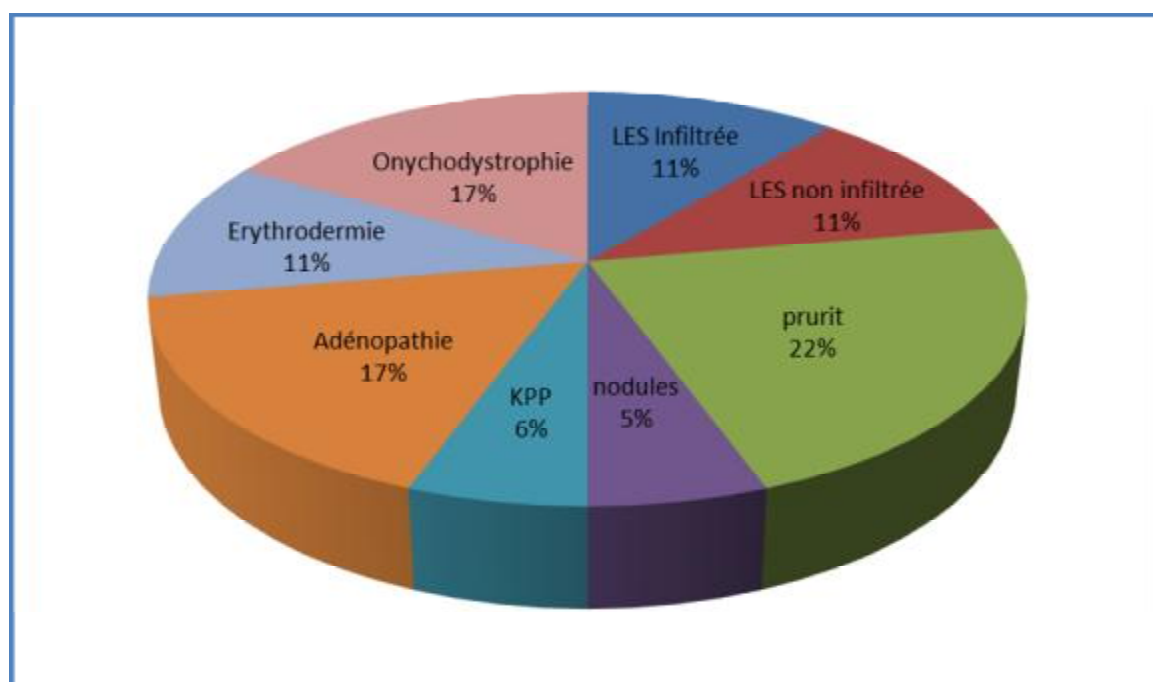


Figure 54 - Répartition des aspects cliniques du Mycosis fongoïde

b- Syndrome de Sézary :

- Erythrodermie : 2 cas
- KPP : 1cas
- Prurit : 2 cas
- ADP : 1 cas
- Ulcérations : 1 cas
- Onychodystrophie : 1 cas
- Cheveux fins : 1 cas

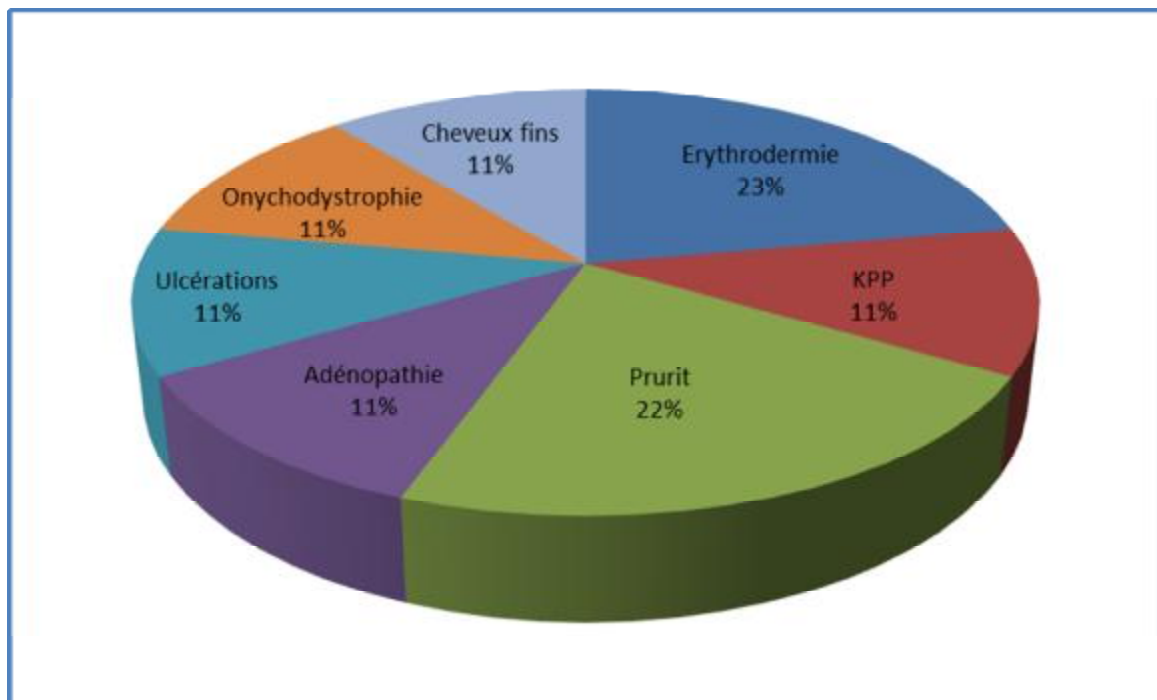


Figure 55- Répartition des aspects cliniques du Syndrome de sézary

c- Lymphomes anaplasiques à grandes cellules type T CD30+ :

- Lésions nodulaires 1 cas
- Lésions nodulo-tumorales : 2cas
- Lésions tumorales : 1 cas
- Prurit : 3 cas
- Lésions érythémato-papuleuses : 1 cas
- Plaques érythémateuses : 1 cas
- ADP : 3 cas

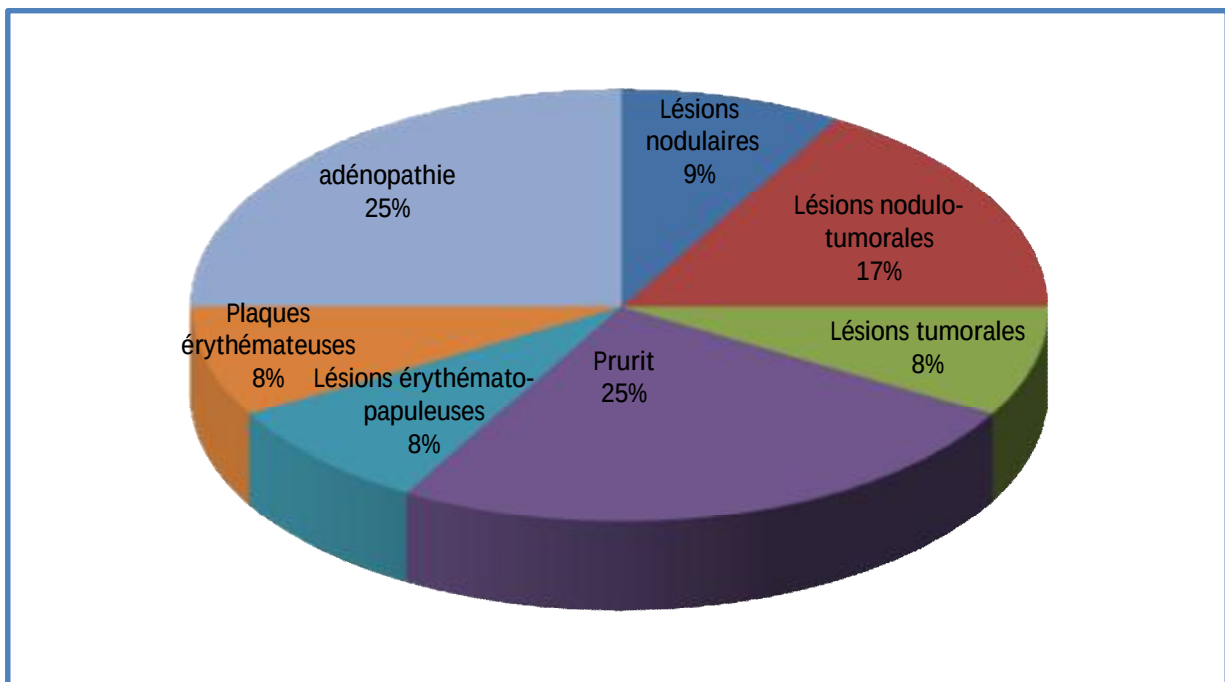


Figure 56 - Répartition des aspects cliniques du lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+

d- Papulose lymphomatoïde type A :

1 cas de papulose lymphomatoïde type A avec à l'examen clinique des lésions papuleuses prurigineuses évoluant en poussée rémission siégeant au niveau du tronc, de l'abdomen, et les membres.

4-2- Signes associés :

- Adénopathies axillaires et/ou inguinales : 7 cas
- Hépatomégalie : une légère hépatomégalie a été objectivée dans un cas de MF.

III. Etude anatomopathologique :

1- Matériel d'étude :

Les biopsies cutanées avec étude immuno-histochimique ont été réalisées dans 100% des cas.

La biopsie ganglionnaire a été réalisée dans un seul cas de SS suite à la présence d'une adénopathie inguinale suspecte à l'examen clinique.

2- Résultats :

L'étude histologique a conclu :

- 6 cas de Mycosis fongoïde dont un cas de chalazodermie granulomateuse (Annexe 2,3 et 4).
- 6 cas de lymphomes anaplasique à grandes cellules type T CD30+ (Annexe 5, 6 et 7).
- 2 cas de Syndrome de Sézary (Annexe 8).
- 1 cas de Papulose lymphomatoïde type A (Annexe 9).

La répartition des lymphomes cutanés primitifs en fonction de chaque type histologique est représentée dans la figure 57.

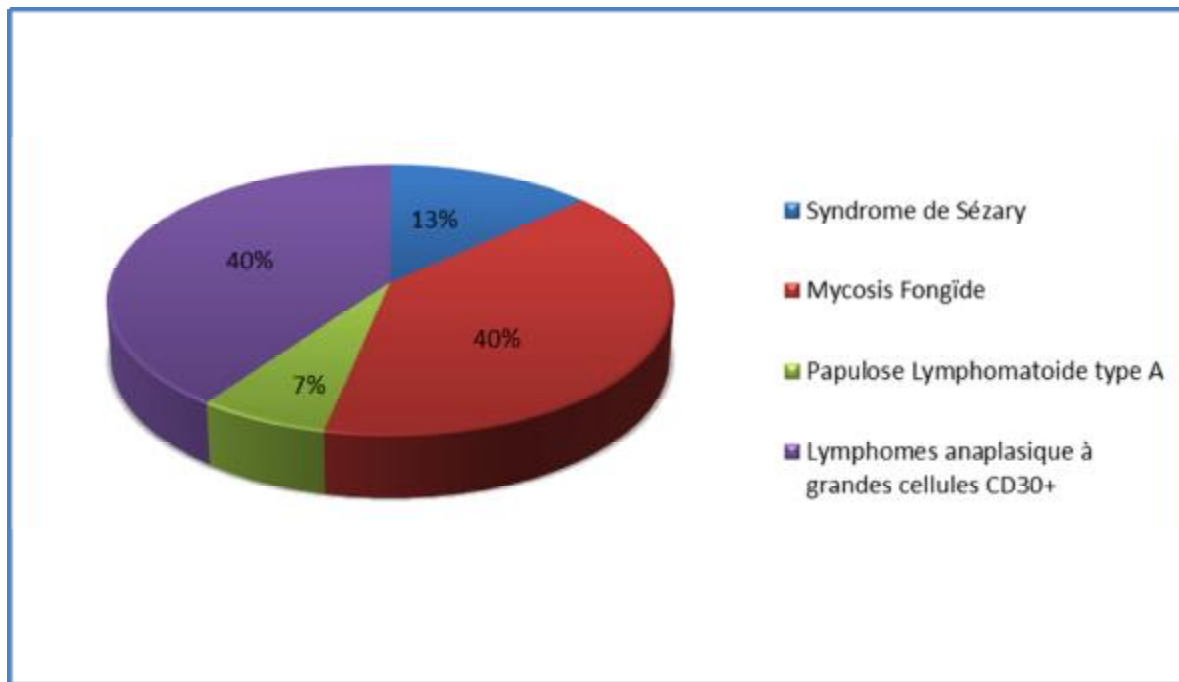


Figure 57 - Répartition des lymphomes cutanés primitifs en fonction du type histologique.

2-1 : Mycosis fongoïde :

6 cas de MF ont été observé dans notre série soit 40% de l'ensemble des LCTP.

- Dans 5 cas le diagnostic histologique de MF était retenu dès la première biopsie.

Les biopsies objectivaient majoritairement un tissu cutané avec un épiderme régulier qui était siège d'une légère exocystose à lymphocytes. Le derme superficiel et moyen comportait un infiltrat modéré fait de lymphocytes légèrement augmentée de taille, aux noyaux modérément hyper-chromatiques et entourés d'un halo clair. Ces lymphocytes étaient soit isolées soit groupées.

Les études immuno-histochimiques ont porté sur le CD3, le CD4 et le CD8, elles étaient positives pour les trois anticorps. Le CD20 a été étudié chez un seul patient et les cellules qui exprimaient cet anticorps étaient très rares.

- L'autre cas a nécessité la réalisation de 2 biopsies avant de retenir le diagnostic.

La première biopsie était en faveur d'une inflammation dermique granulomateuse d'origine infectieuse.

La deuxième biopsie réalisée 1 an plus tard a permis de retenir le diagnostic de MF type chalazodermie granulomateuse, en objectivant un infiltrat inflammatoire abondant occupant toute l'épaisseur du derme et de l'hypoderme associant des granulomes épithéloïdes et giganto-cellulaires de grande taille centrés par des foyers de nécrose. Il s'y associait également un infiltrat superficiel à disposition lichénoïde, fait de petits lymphocytes et de lymphocytes parfois plus grands à contours irréguliers. Cet infiltrat lymphoïde pénétrait aussi l'épiderme tantôt en cellules isolées, tantôt en petites thèques arrivant près des couches superficielles.

L'étude immuno-histochimique a été réalisée à l'aide du CD3, du CD20, du CD4 et du CD8.

La population lymphoïde lichénoïde était essentiellement faite de cellules T CD3 positive et CD4 positive. Des cellules T CD4 positive étaient également retrouvées au sein des granulomes tuberculoides et au pourtour des nodules lymphoïdes.

Les cellules T CD8 positive se trouvaient surtout au niveau des nodules lymphoïdes hypodermiques et à moindre degré au sein de l'infiltrat dermique moyen et superficiel sans cellules CD8 intra-épidermiques.

Le CD20 marquait les petits nodules lymphoïdes profonds hypodermiques.

Les biopsies d'un patient atteint de MF effectuées au sein du service d'anatomopathologie de l'HMMI sont représentées dans les figures 58 et 59 :

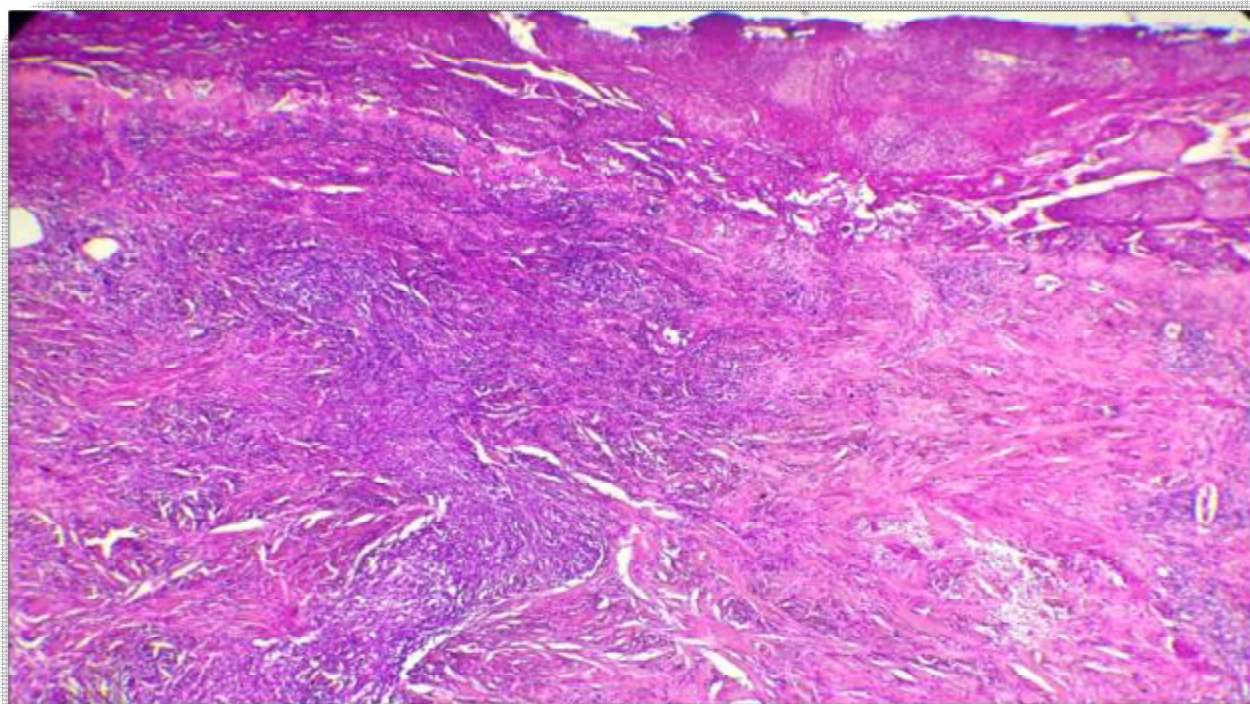


Figure 58 - tissu cutané siège d'une prolifération lymphomateuse d'architecture diffuse intéressant le derme superficiel et profond ainsi que l'hypoderme.

(Faible grossissement HE*200)

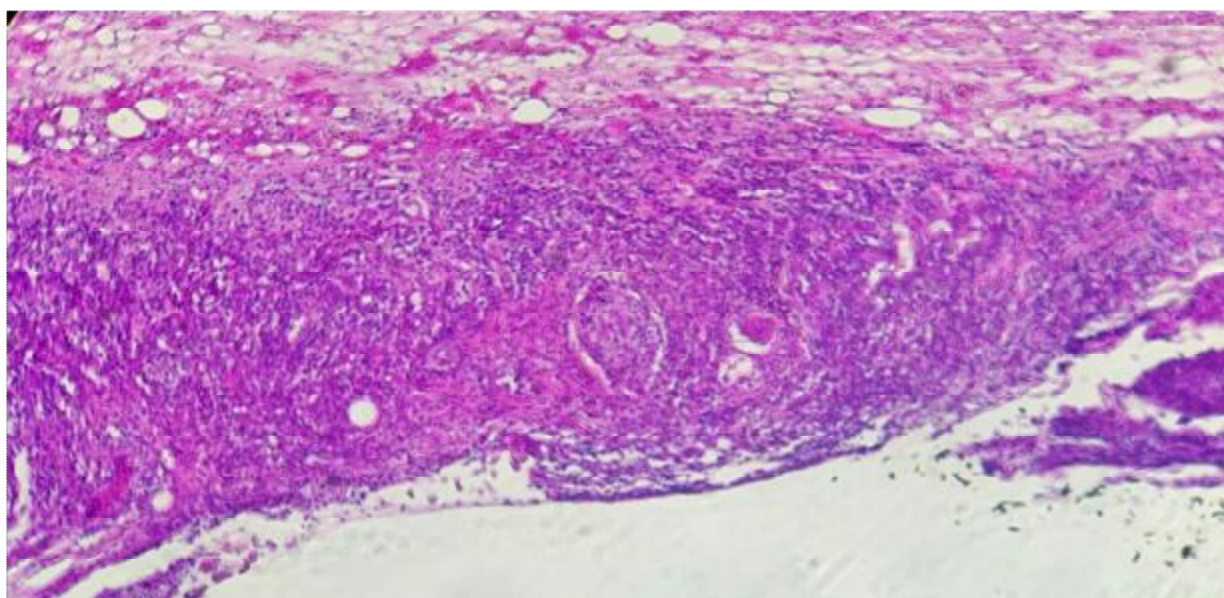
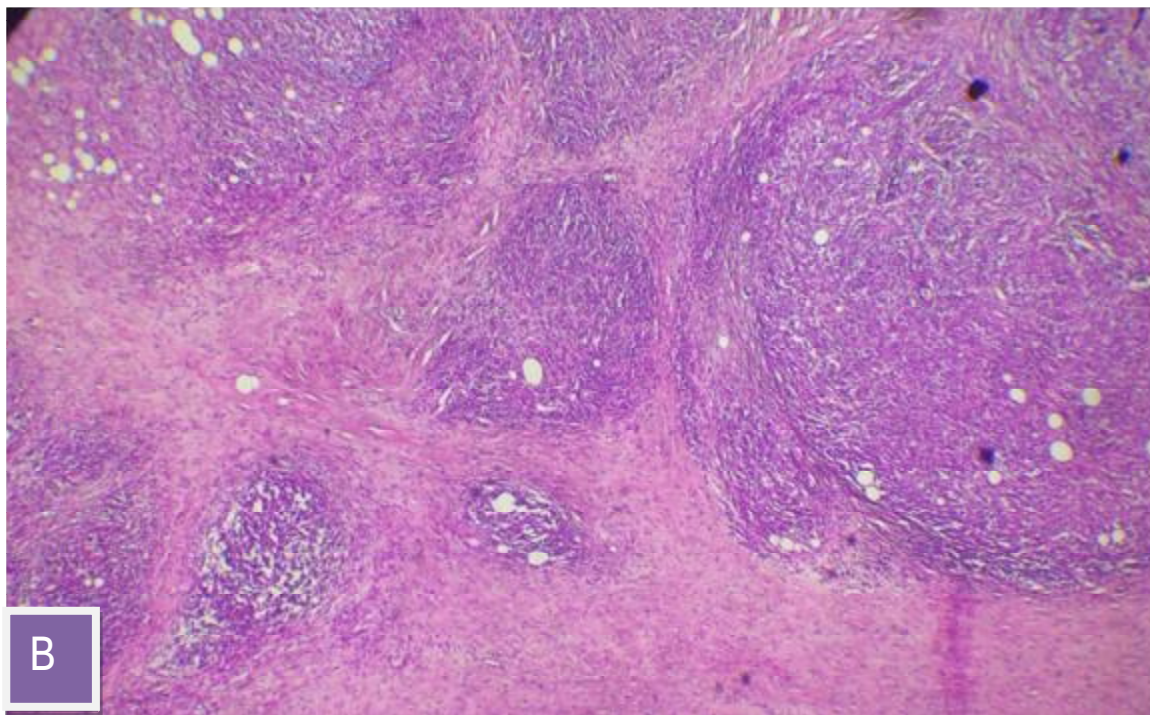
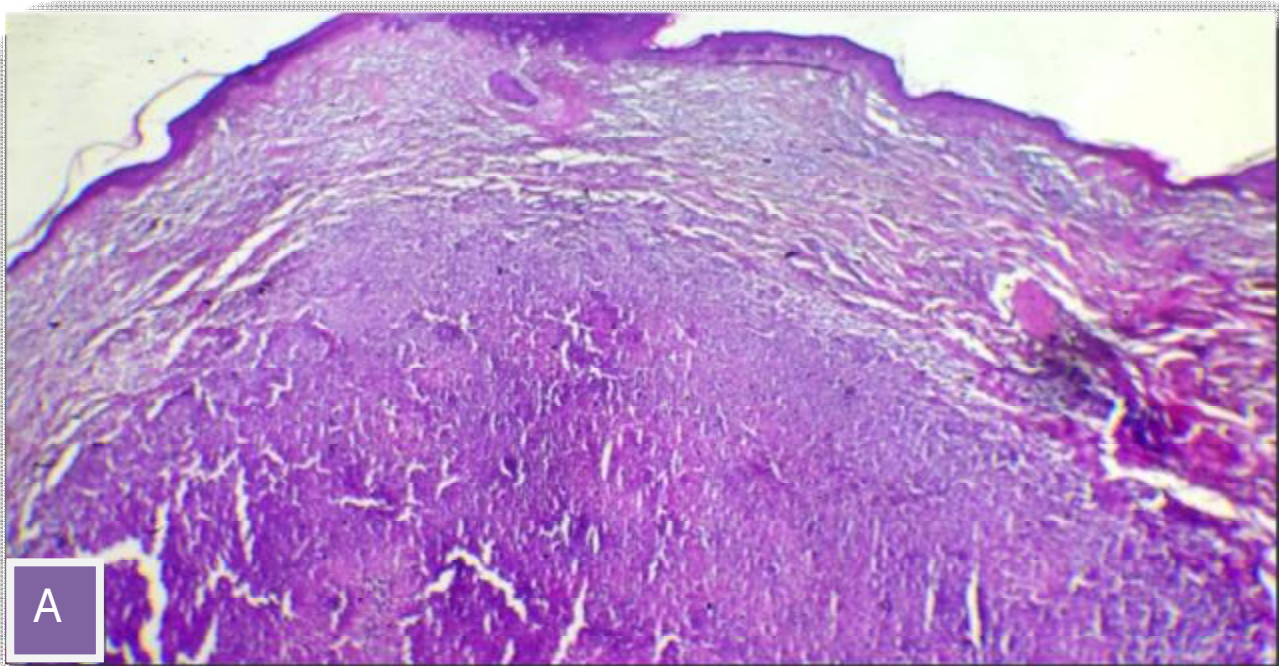


Figure 59 - épiderme infiltré par la prolifération lymphomateuse faite de lymphocytes atypiques : épidermotropisme.

(Faible grossissement HE*200)

Les biopsies de la patiente atteinte de la Chalazodermie Granulomateuse sont représentées dans les figures 60 A, B, C et 61 A, B, C.



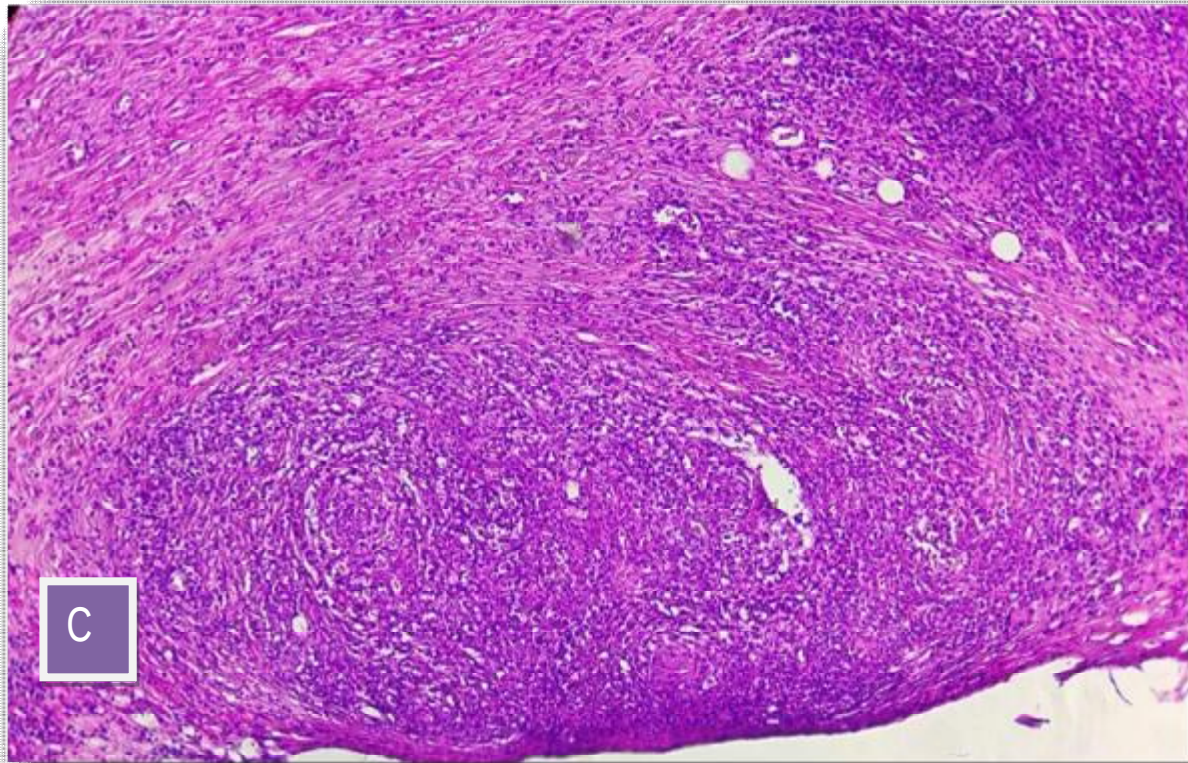
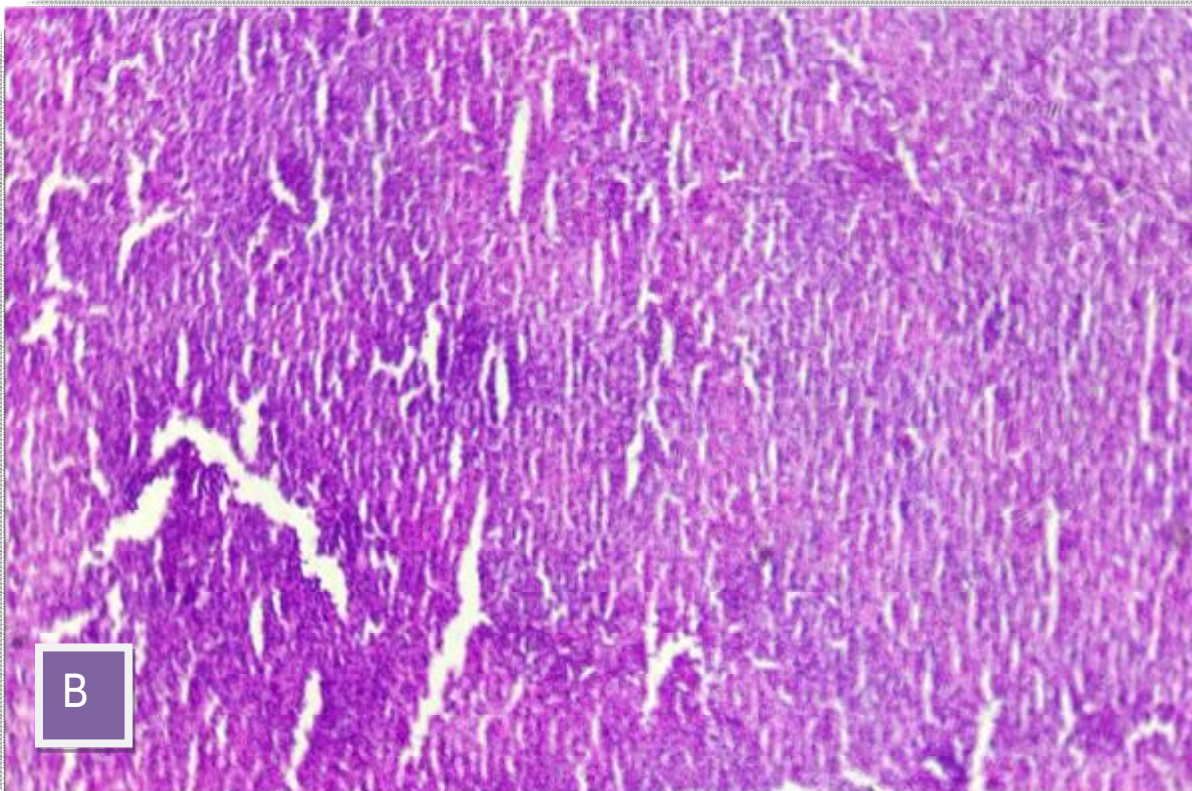
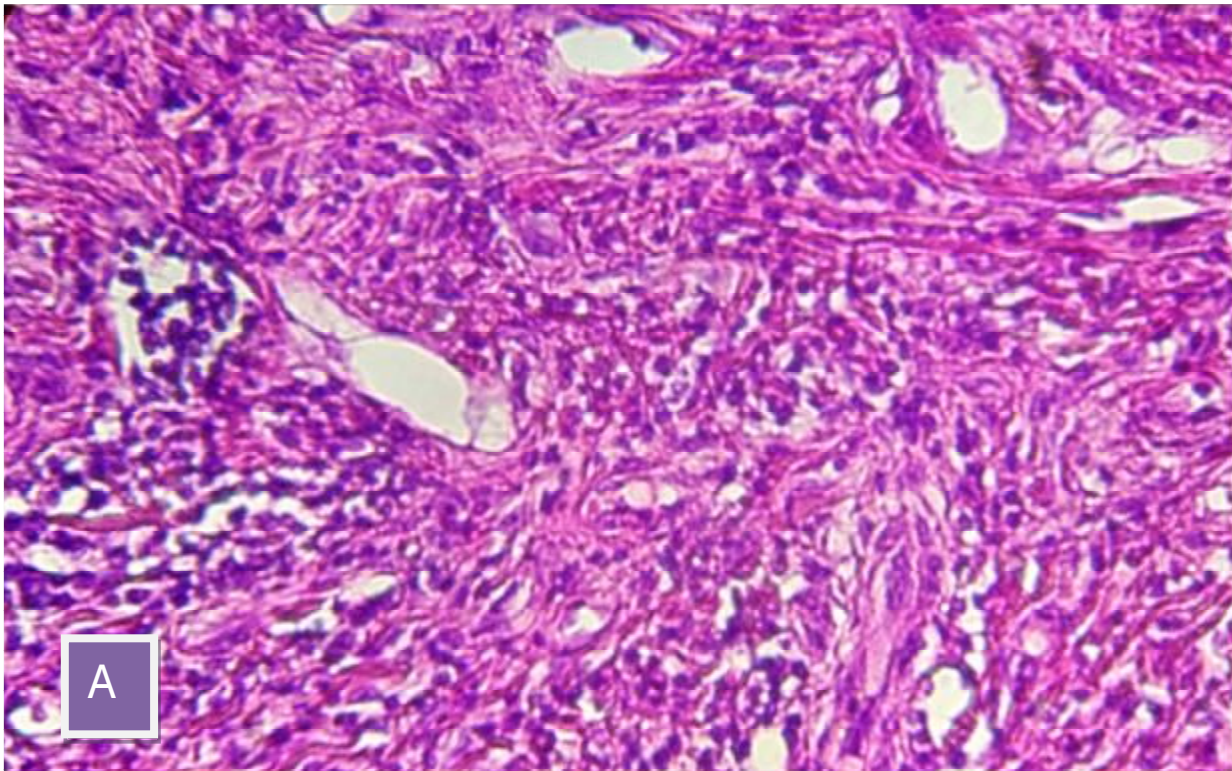


Figure 60 A, B, C - Le derme abrite une prolifération lymphomateuse d'architecture diffuse et nodulaire faite de lymphocytes atypiques associés à quelques rares cellules géantes. (Faible grossissement HE*200)



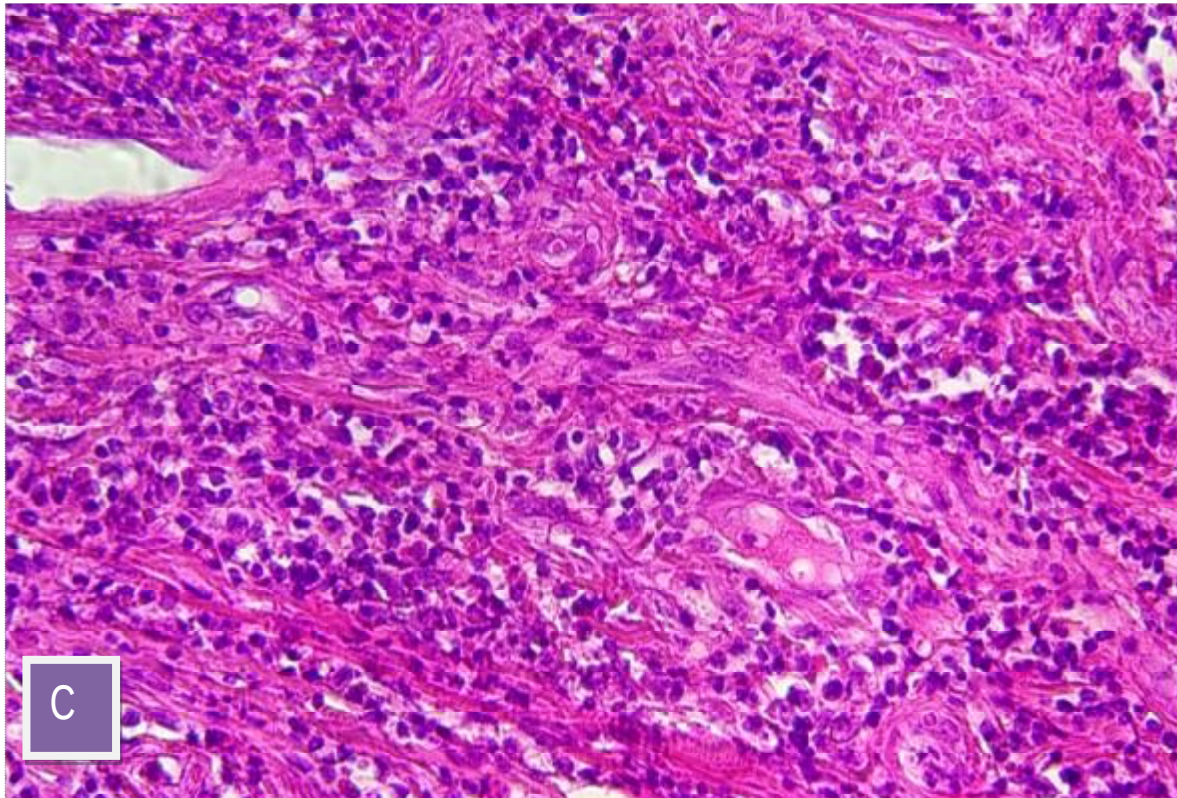


Figure 61 A, B, C - Les cellules tumorales sont des lymphocytes de taille petite à moyenne aux noyaux tantôt réniformes tantôt homogènes avec quelques rares figures mitotiques.

2-2 : Syndrome de Sézary :

2 cas ont été observés soit 13% des patients.

- Les biopsies cutanées réalisées chez les deux patients objectivaient un infiltrat essentiellement lymphocytaire diffus d'aspect lichénoïde, les cellules lymphoïdes étaient de petite à moyenne taille à noyaux incurvés, parfois incisurés, avec présence d'un léger épidermotropisme.
- L'étude immuno-histochimique avait porté sur le CD4 et le CD8. La population lymphoïde occupant le derme superficiel et pénétrant l'épiderme était essentiellement de type T helper CD4 positif avec présence de rares lymphocytes T cytotoxiques suppresseurs CD8 positif dispersées au sein de la population lymphoïde dermique, sans marquage évident des cellules intra-dermique.

2-3 : Lymphome anaplasique à grande cellules type T CD30+ :

6 cas de LAGC type T CD30+ ont été observés dans notre série soit 40% des LCTP.

Les biopsies cutanées ont objectivé dans la majorité des cas, une prolifération lymphomateuse faite de grandes cellules de type anaplasique, avec un noyau rond et irrégulier et un cytoplasme modérément développé. Cette prolifération s'étendait essentiellement au derme moyen et profond ainsi que l'hypoderme. Il s'y associait également quelques petits lymphocytes et quelques éléments macrophagiques ainsi que quelques polynucléaires éosinophiles.

L'étude immuno-histochimique a porté sur le CD3, le CD4, le CD8 et le CD30 (figure 62 et 63).

Les cellules néoplasiques étaient le plus souvent de phénotype CD3+, CD4+ et CD 8-. L'expression membranaire du CD30 était constante.



Figure 62- Immunohistochimie avec l'anticorps anti-CD30.

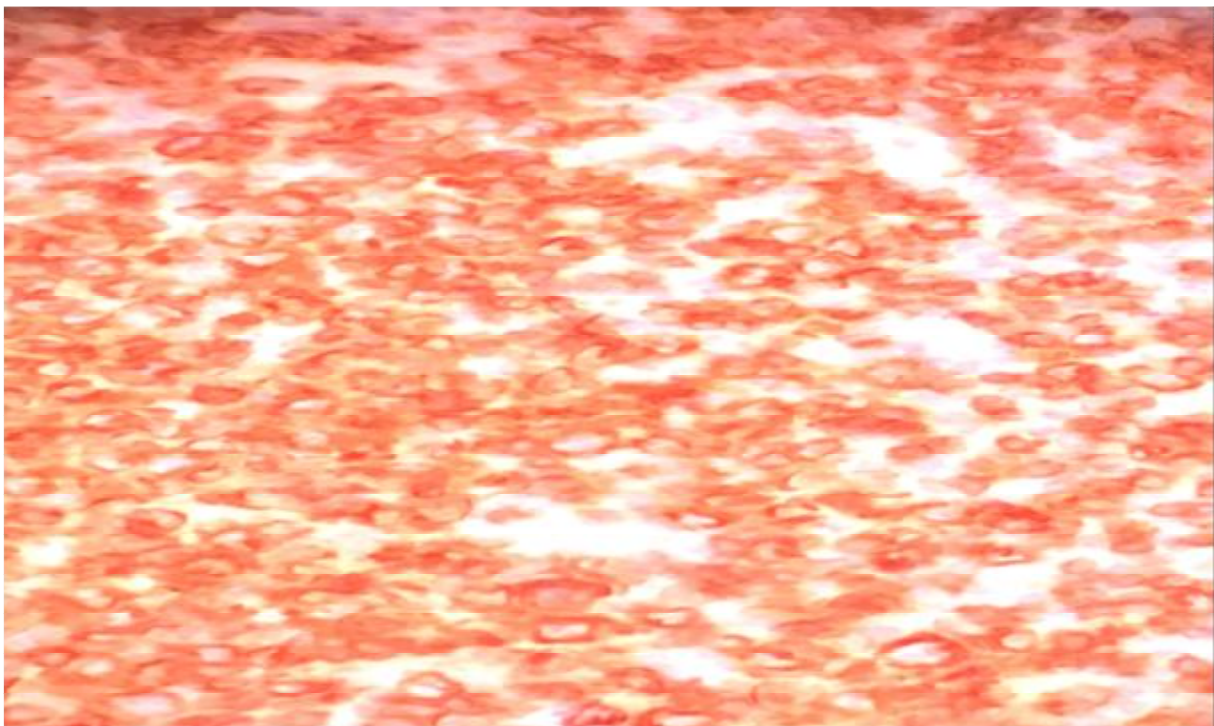


Figure 63- Immunohistochimie avec l'anticorps anti-CD3.

2-4 : Papulose lymphomatoïde.

Un cas de papulose lymphomatoïde a été observé dans notre série soit 6% des LCTP.

La biopsie cutané était en faveur d'une papulose lymphomatoïde type A (figure 64). Elle objectivait un infiltrat inflammatoire dense péri-vasculaire intéressant les vaisseaux capillaires à la fois du derme superficiel moyen et profond ainsi que l'hypoderme. L'infiltrat était fait essentiellement de lymphocytes petits ou de taille moyenne sans mitose ou cellule atypique évidente.

L'infiltrat s'étendait également aux glandes sudoripares et entourait quelques filets nerveux.

Le derme superficiel était œdémateux et comportait des foyers de débris nucléaires et quelques polynucléaires neutrophiles altérés.

- L'immuno-histochimie a porté sur le CD3, le CD5, le CD30 et le CD20.

On notait un marquage membranaire intense du CD3 et le CD5 au niveau des petites cellules péri-vasculaires dermiques et la partie superficielle de l'hypoderme.

CD20 marquait quelques rares lymphocytes B de l'infiltrat péri-vasculaire et CD30 marquait également quelques cellules activées au sein de l'infiltrat.

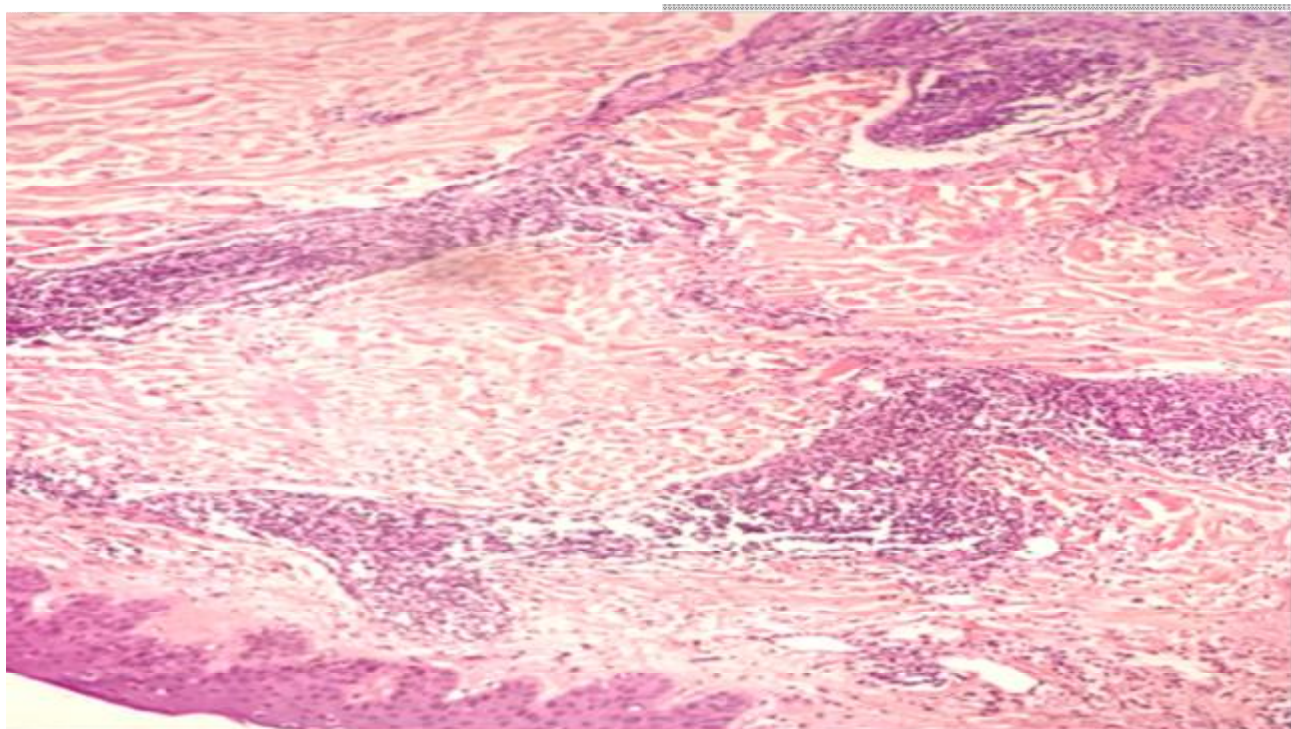


Figure 64- aspect histologique de la Papulose lymphomatique type A

IV. Frottis Sanguin :

Le frottis sanguin a été réalisé chez la totalité du SS et du MF. Les deux cas de SS retrouvés dans notre série dont une femme âgée de 59 ans et un homme âgé de 62 ans, avaient un pourcentage de cellules de Sézary circulantes de 16,18% et 18% respectivement.

Les cellules de Sézary avaient une taille proche de celle d'un grand lymphocyte, le noyau occupait la majorité de la surface cellulaire et la chromatine présentait un ou plusieurs sillons, conférant un aspect "cérébriforme" au noyau.

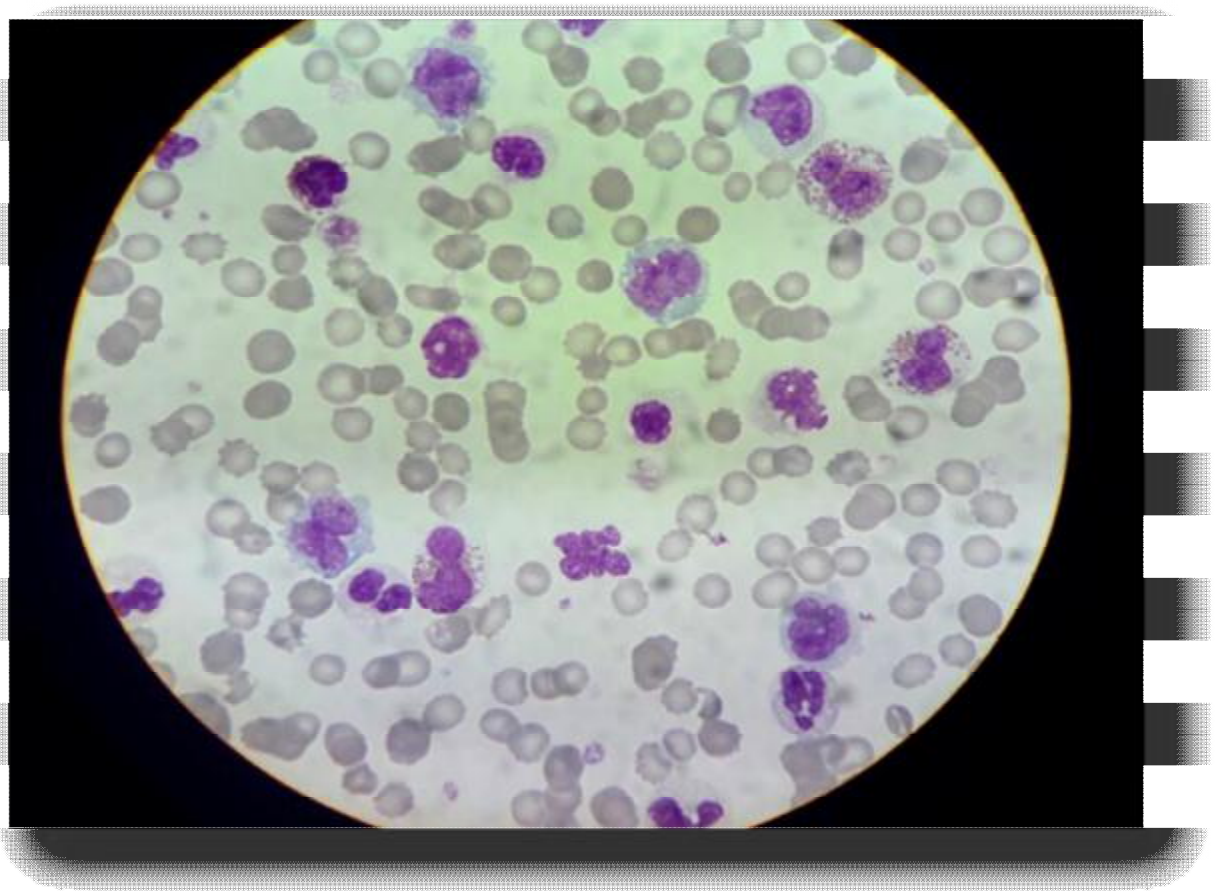


Figure 65 - frottis sanguin d'un patient atteint de SS montrant un aspect de lymphocytes atypiques avec noyaux cérébriformes, avec présence de GR, de PNN et d'éosinophiles comportant des granulations orangées.

V. Bilan d'extension :

1- Radiographie thoracique :

Elle a été réalisée dans 100% des cas.

Elle était normale dans 14 cas soit 93% des patients, tandis qu'un cas de LAGC type T CD30+ diagnostiqué à un stade T3 de la maladie avait une opacité pulmonaire excavée unilatérale d'origine probablement métastatique.

2- Echographie abdomino-pelvienne :

Elle a été réalisée chez tous les malades.

Elle était normale chez 14 patients (soit 93%), tandis qu'un cas de LAGC type T CD30+ présentait une masse surrénalienne nécessitant la réalisation d'une TDM complémentaire pour une meilleure caractérisation de la lésion.

3- TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

Elle a été réalisée chez 100% des malades.

Elle était normale dans 14 cas (soit 93%), tandis que le cas de LAGC type T CD30+, la TDM a confirmé l'aspect de métastases pulmonaires et surrénaliennes objectivées dans les examens sus-cités.

4- Biopsie ostéo-médullaire :

Aucun patient dans notre série n'a bénéficié d'une BOM.

L'intérêt de la BOM concernant la prise en charge et la décision thérapeutique n'est pas encore réellement justifié.

5- Bilan biologique :

Le bilan biologique a été réalisé chez tous les patients.

5-1 : numération formule sanguine :

La NFS était normale dans 12 cas soit 80% des cas, tandis que dans 3 cas de MF elle objectivait les anomalies suivantes :

- Une hyperéosinophilie (taux=380/mm³)
- Une anémie hypochrome microcytaire (Hb=8,4g/dL VGM=63 fL CCMH=26g/dL)
- Une bicytopénie avec un taux de plaquettes à 66.000 éléments/mm³.

5-2 : bilan hépatique :

Le bilan hépatique était normal chez tous les malades, mis à part une légère augmentation des taux de bilirubine dans un cas de LAGC type T CD30+ (Bilirubine totale=19mg/L Bilirubine directe=2mg/L Bilirubine indirecte=17mg/L).

5-3: LDH :

Le dosage du LDH a été réalisé chez 2 patients, il était normal dans un cas de MF (LDH= 130UI/L) et augmenté dans un cas de SS diagnostiqué à un stade T3 de la maladie (LDH= 540 UI/L).

5-4 : Autres :

- L'électrophorèse des protéines a été faite dans 2 cas seulement, on notait une diminution de la fraction d'albumine et une hypergammaglobulinémie dans un cas de SS.
- Une ponction sternale réalisée dans le cadre d'une bicytopénie retrouvée dans un cas de MF avait objectivé une moelle hypercellulaire hétérogène avec signes de dysérythropoïèse infiltrée par 12% de blastes médullaires faits de myéloblastes et de monoblastes, cet aspect était en faveur d'un syndrome

frontière myélodysplasique myéloprolifératif versus leucémie myélomonocytaire chronique type II selon la classification OMS 2008.

- Tous les patients de notre série avaient des sérologies EBV, HIV et HTLV-1 négatives.

VI. Stadification :

La stadification était basée sur la plus récente classification TNMB de WHO-EORTEC 2008.

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

Les résultats de stadification du MF et des lymphomes T érythrodermiques avec les traitements reçus sont comme suit (tableau 14) :

Tableau 14 : Stadification du MF et des lymphomes cutané T primitifs érythrodermiques

N°	type anatomopathologique	Stade	Traitement
1	SS	IIIB	DC+MTX+UVB
2	SS	IIIA	MTX+UVB
3	MF	IIIA	MTX+PTH
4	MF	IB	DC+MTX+PTH
5	MF type Chalazodermie Granulomateuse	IIA	MTX+CORTICOIDES
6	MF	IB	DC+MTX+UVB
7	MF	IIIA	DC+MTX+UVB
8	MF	IIIA	DC+MTX+RADIOTHERAPIE+UVB

Les résultats de stadification des autres lymphomes cutanés autres que le MF et SS sont rapportés dans le tableau 15 :

Tableau 15- Stadification des autres lymphomes cutanés primitifs autres que le MF et SS

N°	Type anatomopathologique	Stade	Traitement
1	PLy type A	IIB	DC+MTX+UVB
2	LAGC CD30+	IA	MTX+RADIOTHERAPIE+UVB+CHIR
3	LAGC CD30+	IA	DC
4	LAGC CD30+	IIA	MTX
5	LAGC CD30+	IIB	DC+MTX+UVB
6	LAGC CD30+	IIA	DC+MTX+UVB+CHIR
7	LAGC CD30+	IB	MTX+CHIR

VII. Traitement :

Les traitements utilisés en fonction de chaque type anathomo-pathologique sont comme suit (Tableau 14 et 15) :

1- Syndrome de sézary :

Les traitements utilisés chez les deux cas de SS de notre série étaient comme suit :

- DC associés au MTX à la dose de 25mg/S suivi par un relais par photothérapie à l'UVB dans le 1^{er} cas.
- MTX à la dose de 25mg/S associé à une photothérapie à l'UVB dans le 2^{ème} cas.

2- Mycosis fongoide :

Les traitements utilisés étaient comme suit :

- DC associés au MTX à la dose de 25mg/S dans 4 cas.
- MTX seul à la dose de 25mg/S dans 1cas.
- Radiothérapie dans un seul cas.
- La photothérapie à l'UVB dans 5 cas.

3-Papulose lymphomatoïde type A :

Le patient qui présentait la Ply type A a été traité par MTX à la dose de 15mg/S, associé au DC, suivi par un relais par photothérapie à l'UVB.

4-Lymphome anaplasique à grandes cellules type T CD30+ :

Les traitements étaient comme suit :

- MTX seul dans 1 cas à la dose de 15mg/S.
- MTX à la dose de 25mg/S dans 4cas, dont 2 cas le MTX était associé au DC.
- Radiothérapie dans 1 cas.
- Exérèse chirurgicale des lésions dans 3 cas.
- Photothérapie à l'UVB dans 3cas.
- DC seul dans un cas.

VIII. Evolution :

L'évolution des différents cas est rapportée dans le tableau 16:

L'évolution en fonction de chaque type anatomopathologique était comme suit :

- Syndrome de sézary :

- Dans un cas de SS traité par MTX et photothérapie, l'évolution était favorable avec rémission complète et disparition complète des lésions.

La durée du traitement était de 12mois.

- Tandis que l'autre cas, l'évolution était marqué par une réapparition de lésions puis perte de vue après un an de traitement par DC et 28 injections de MTX 25mg/S.

- Mycosis fongoïde :

- 2 cas étaient perdus de vue.

- 1 cas traité par DC et MTX suivi par un relais par photothérapie à l'UVB était décédé 3 ans après le diagnostic.

- 1 cas traité par MTX et DC avait présenté une bonne évolution avec amélioration et disparition des lésions érythémato-squameuses après 3injections de MTX, mais apparition d'effets secondaires à type de gêne à la déglutition et ulcérations buccales type aphtoïde. 5 ans plutard, l'évolution a été marquée par une réapparition des mêmes lésions et persistance du prurit.

- L'évolution du reste des cas était marqué par une récurrence locale des lésions.

- Papulose lymphomatoïde :

L'évolution était marquée par une réapparition des lésions papuleuses après 6 mois de traitement avec persistance d'un léger prurit.

- Lymphomes anaplasiques à grandes cellules type T CD30+ :
 - 1 cas était perdu de vue après 4 injections de MTX 15mg/S.
 - 1 cas traité par MTX avec exérèse chirurgicale de multiples lésions kystiques récidivantes a été décédé 3 ans après le diagnostic.
 - 2 cas dont un traité uniquement par DC et l'autre par MTX et radiothérapie suivi d'un relai par photothérapie à l'UVB ont été marqués par une évolution favorable avec disparition complète des lésions. La durée moyenne de traitement était de 6 mois.
 - 2 cas traités par DC associé au MTX ont été marqués par une récurrence locale des lésions après un an de traitement.

Tableau 16 - Evolution des malades en fonction du type de lymphome, du stade évolutif et du traitement.

N°	Type anatomopathologique	Stade	Traitement	Evolution
1	SS	IIIB	DC+MTX+UVB	PDV
2	SS	IIIA	MTX+UVB	Rémission complète
3	MF	IIIA	MTX+UVB	PDV
4	MF	IB	DC+MTX+UVB	Décès
5	MF type chalazodermie granulomateuse	IIA	MTX+Corticothérapie	Rémission complète
6	MF	IB	DC+MTX+UVB	Récidive locale
7	MF	IIIA	DC+MTX+UVB	Récidive locale
8	MF	IIIA	DC+MTX+RTT+UVB	PDV
9	PLy type A	IIB	DC+MTX+UVB	Récidive locale
10	LAGC CD30+	IA	MTX+RTT+CHIR+UVB	Rémission complète
11	LAGC CD30+	IA	DC	Rémission complète
12	LAGC CD30+	IIA	MTX	PDV
13	LAGC CD30+	IIB	DC+MTX+UVB	Récidive locale
14	LAGC CD30+	IIA	DC+MTX+CHIR+UVB	Récidive locale
15	LAGC CD30+	IB	MTX+CHIR	Décès

DISCUSSION

I- Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée:

1-Prévalence et incidence :

Dans notre étude, 15 dossiers de lymphomes cutanés T primitifs tout âge et forme confondus ont été archivés entre janvier 2005 et décembre 2016. Notre étude n'a concerné que les malades hospitalisés ou vu en consultation au service de dermatologie de l'HMMI de Meknès, avec une incidence estimée à 1,3 cas par an (figure 66). Cette incidence reste très inférieure par rapport aux autres études marocaines et maghrébines ainsi que les autres pays du continent africain et européen. Ceci peut être dû au sous enregistrement des lymphomes cutanés T primitifs dans nos registres.

Un article publié dans la revue marocaine du cancer en 2012, afin de rapporter l'expérience du service de dermatologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca concernant les caractéristiques épidémiologiques des lymphomes cutanés T primitifs entre janvier 1989 et décembre 2009. Tous les patients ayant eu un LCTP confirmé histologiquement durant cette période ont été inclus. 121 patients ont été retenus, ce qui représentait 1,8% des malades hospitalisés, avec une moyenne de 6,9 nouveaux cas par an [150].

Cette incidence reste supérieure à celle qu'a enregistrée le service de dermatologie du CHU Mohamed VI de Marrakech lors d'une étude rétrospective qui a été réalisée entre janvier 2002 et décembre 2009 et qui a diagnostiqué 20 cas de LCTP. Le nombre de nouveaux cas avait augmenté significativement depuis 2007 avec une moyenne d'environ 3 cas par an [151].

Concernant les autres pays du Maghreb, 30 cas de LCTP ont été diagnostiqués au sein du service de dermatologie du CHU de Constantine entre 2006 et 2015.

Après une fréquence faible entre 2006 et 2008, le nombre annuel de cas a augmenté à partir de 2009.

Ainsi, la plupart des cas ont été diagnostiqués entre 2009 et 2015. Cette augmentation peut être expliquée par l'amélioration des prises en charge du service de dermatologie du CHU de Constantine, un service de référence locorégional en dermatologie, en particulier après l'arrivée d'une nouvelle équipe de dermatologues hospitalo-universitaires et son émergence comme le seul centre de formation en dermatologie dans l'est algérien [152].

En Afrique des facteurs infectieux notamment les infections à VIH et à HTLV1 sont associées à la survenue de lymphomes. Bien que les infections au VIH et HTLV1 soient endémiques en Afrique, les LCTP sont rarement diagnostiqués. En cote d'ivoire seulement 19 cas de LCTP ont été diagnostiqués entre 1985 et 1996 [153], au Sénégal 34 cas de LCTP ont été observés lors d'une étude transversale réalisée entre 1997 et 2010 dans 3 centres de dermatologie de référence au Sénégal [154]. Une faible notification des cas et des difficultés de diagnostic contribuent à expliquer cette rareté.

En Europe, les études épidémiologiques récentes rapportent une augmentation de l'incidence des LCTP ces dernières années. Le vieillissement de la population et les progrès faits dans la prise en charge de cette pathologie, permettant un diagnostic plus précoce, pourraient en partie l'expliquer. Ainsi, en Norvège, l'incidence moyenne des LCTP chez les hommes est passée de 0.32/100 000/an sur la période 1980-1984 à 0.40 sur la période 2000- 2003 [155]. En France, dans la région du Doubs, l'incidence moyenne annuelle du MF a significativement augmenté de 0.13 nouveaux cas/100 000 habitants entre 1980 et 1984 à 0.25 en 2000-2003 [156].

Aux états unis, la principale source d'analyse de l'incidence des LCTP est le programme de Surveillance, Epidémiologie et Résultats Finaux (SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results program) de l'Institut national du cancer (NCI : National Cancer Institute). Le programme SEER collecte les données concernant l'incidence des LCTP qui couvre actuellement environ 26% de la population américaine [157].

Les taux d'incidence déclarés pour les LCTP ont augmenté significativement aux États-Unis entre 1973 à 2002 (figure 68), il était de 9,6 par million de personnes-années entre 1998 et 2002 par rapport à 2,8 par million de personnes-années entre 1973 et 1977.

Le taux d'incidence ajusté selon l'âge et le sexe, a été également étudié, il était assez faible avant l'âge de 20 ans (0,3 par million de personnes-années) avec un pic pour les groupes de personnes âgés de 70 à 79 ans (24,6 par million de personnes-années). Les hommes avaient un taux d'incidence plus élevé que les femmes.

On peut conclure alors que cette augmentation d'incidence des LCTP au cours des 15 dernières années, peut être due à une réelle augmentation du nombre des nouveaux cas ainsi qu'une amélioration de l'accès aux services de soins permettant un diagnostic précoce de ce type de cancer.

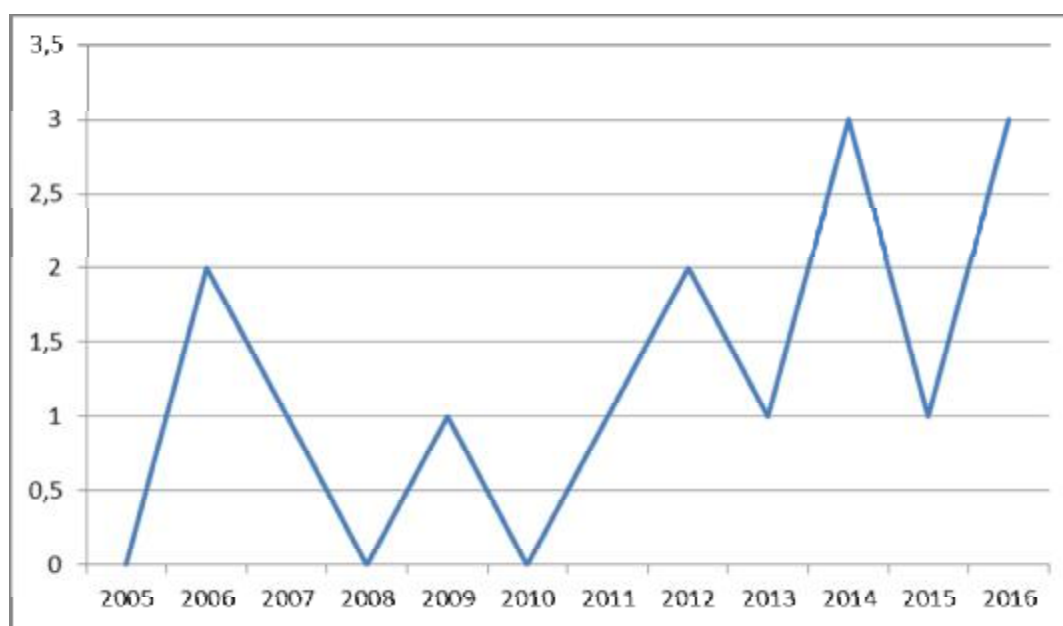


Figure 66 - répartition annuelle des lymphomes cutanés T primitifs dans notre série

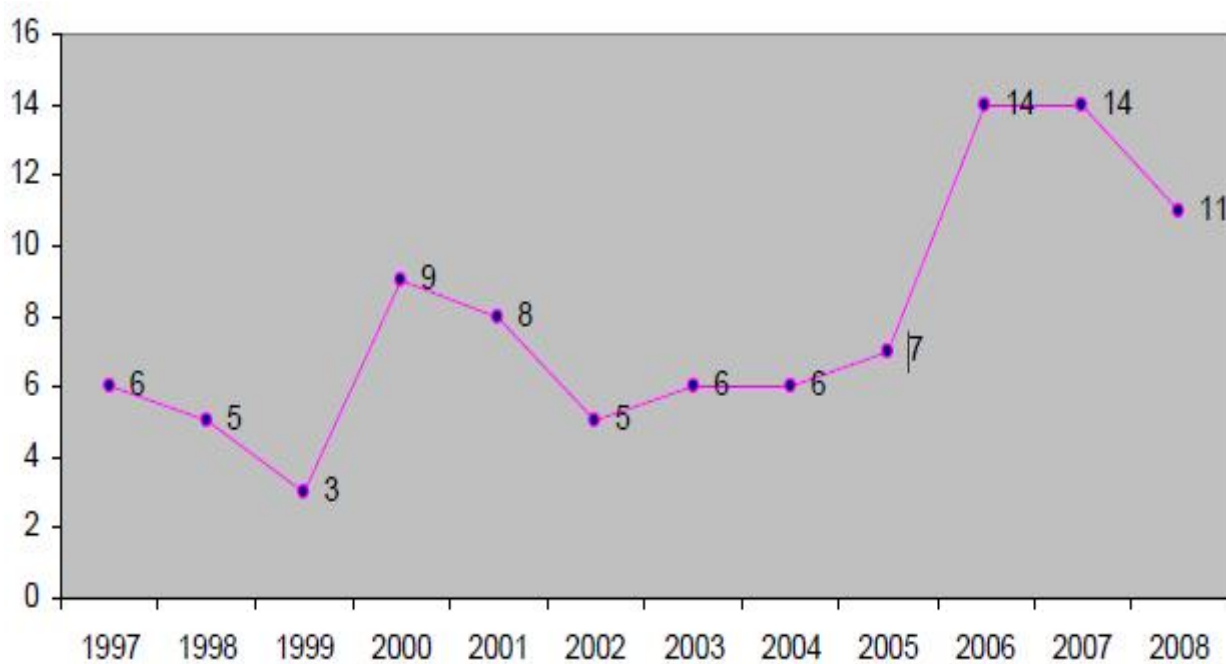


Figure 67 - Nombre annuel de diagnostics de lymphomes cutanés T primitifs de janvier 1997 à septembre 2008 au sein du CHU de Grenoble.

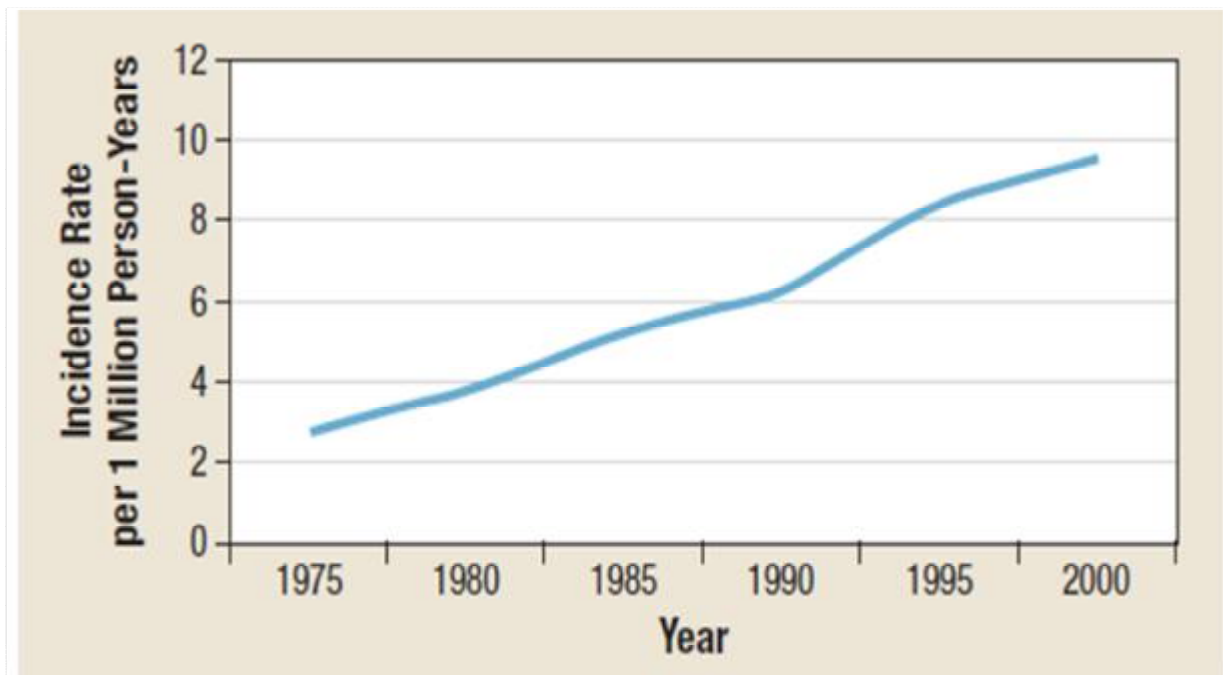


Figure 68 - répartition annuelle des lymphomes cutanés T primitifs aux Etats-Unis.

2- Age :

Les résultats concernant la moyenne d'âge retrouvés dans notre série étaient plus ou moins similaires à celles des autres séries marocaines. La moyenne d'âge chez les patients suivis au sein du service de dermatologie de l'HMMI de Meknès était de 60 ans, avec des extrêmes d'âge allant de 34 à 90 ans.

Au sein du CHU Ibn Rochd de Casablanca, la moyenne d'âge était de 49,8 ans avec des extrêmes allant de 10 à 91 [150].

A Marrakech la moyenne d'âge était de 55 ans et les extrêmes d'âge allaient de 22 à 85 ans [151].

Concernant les autres pays du Maghreb, en Constantine la moyenne d'âge chez les patients était de 51 ans avec un âge médian au diagnostic de SS et MF qui est moins élevé que celui des autres sous-types de LCTP, 48 ans pour le MF et 38 pour le SS avec un seul cas pédiatrique de MF qui a été enregistré. Cette différence peut être expliquée par deux raisons soit par le retard du diagnostic des autres

variantes des LCTP hors le MF et le SS soit leur méconnaissance par les professionnels de santé [152].

La moyenne d'âge de survenue de LCTP dans une étude africaine réalisée au sein du CHU d'Abidjan en côte d'ivoire était plus faible que celle observée dans les pays industrialisés (40 ans avec des extrêmes allant de 12 à 81 ans) [153]. Au Sénégal la moyenne d'âge était de 56 ans, ceci peut être dû à la rareté des LCTP en Afrique et un sous effectif de la population diagnostiquée de LCTP [154].

Au sein du service de dermatologie du CHU de Grenoble, la moyenne d'âge des patients était de 58 ans avec des extrêmes allant de 11 à 94 ans, et deux cas pédiatriques étaient enregistrés, un MF et une PLy. L'âge médian des patients au diagnostic des lymphoproliférations CD30+, notamment des PLy, était moins élevé que celui des autres sous-types de LCTP ce qui rejoint les données de la littérature [158].

Tableau 17 - Age médian au diagnostic des différents lymphomes cutanés primitifs et données de la littérature

	Age médian au diagnostic				
Classification	Notre étude	CHU de Marrakech	CHU de Constantine	CHU d'Abidjan	CHU de Grenoble
LCTP	60	50	51	40	58
MF	63	55	48	50	62
SS	60	71	38	38	67 ,5
LAGC CD30+	57	45	60	40	48
PLy	62	26	58	34	39,5
Forme borderline de lymphoprolifération CD30+	0	0	0	0	55
Entités provisoires	0	0	0	0	61

3- Sex-ratio :

En ce qui concerne la répartition homme/femme pour les LCTP dans notre série, nous avons remarqué une nette prédominance masculine, 11 patients (73%) étaient des hommes et 4 (27%) des femmes. Cette prédominance était particulièrement marquée pour le LAGC CD30+, ce qui peut être expliqué par le biais de recrutement des différents malades de notre série.

Nos résultats étaient presque identiques à ceux retrouvés au sein du CHU Mohammed VI de Marrakech avec un sex-ratio de 1,85, 13 patients étaient de sexe masculin et 7 étaient de sexe féminin avec un équilibre marqué pour le MF [151].

L'étude réalisée en Constantine a retrouvé une répartition homme/femme qui est équilibrée 18 patients (50%) étaient des hommes et 18 (50%) des femmes, avec toutefois un équilibre marqué pour le MF et pour le LAGC CD30+ [152]. En cote d'ivoire et au Sénégal, la prédominance des LCTP était franchement masculine avec un sexe ratio de 2,8 en cote d'ivoire, 14 étaient des hommes et 5 des femmes [153,154].

Dans les séries américaines et européennes, la prédominance masculine des LCTP était aussi retrouvée. Au sein du CHU de Grenoble 50 patients (62.5%) étaient des hommes et 30 (37.5%) des femmes, cette prédominance était particulièrement marquée pour les PLy [158].

Aux Etats-Unis, une prédominance masculine nette des LCTP a été notée avec un sex-ratio hommes-femmes qui a tendance à diminuer au cours de ces dernières années, il a diminué de 2,5 entre 1973 et 1982 à 1,7 entre 1993 et 2002, ce qui suggère une tendance vers des taux d'incidence masculins et féminins de plus en plus similaire [157].

Tableau 18 - Sex-ratio des différents lymphomes cutanés T primitifs et comparaison aux données de la littérature

Classification	Sex-ratio			
	Notre étude	CHU de Marrakech	CHU de Constantine	CHU de Grenoble
LCTP	2,74	1,85	1	1,7
MF	2	1	1	1,6
SS	1	3H/0F	0H/1F	1
LAGC CD30+	5	1	1	2
PLy	1H/0F	1H/0F	1H/0F	7
Forme borderline de lymphoprolifération CD30+				0/1
Entités provisoires				0/1

4- Antécédents et facteurs de risque :

Ø Les infections au VIH et HTLV-1 :

Les infections au VIH et à HTLV-1 sont considérées comme des facteurs étiologiques de survenue de LCTP. Bien que ces infections soient endémiques en Afrique, la très grande majorité des LCTP n'était pas déterminée par le HTLV-1. D'autre part, bien que les associations VIH-LCTP aient été décrites dans la littérature, l'épidémie de l'infection à VIH n'a pas entraîné une augmentation de l'incidence des LCTP.

En Côte d'Ivoire, malgré que l'incidence de l'infection à VIH ait été en constante augmentation depuis quelques années, depuis 1985 une moyenne de deux cas de LCTP a été observée annuellement. Dans la série étudiée au sein du CHU d'Abidjan, aucun cas de LCTP n'était associé à une infection à VIH. Ainsi les LCTP en

Côte d'Ivoire demeurent très rares et non influencés par le nombre de personnes infectées par le VIH [153].

Concernant le CHU de Grenoble, la sérologie HTLV-1 était par ailleurs négative chez la plupart des patients porteurs de LCTP, suggérant que ce virus ne jouait pas de rôle dans la survenue de ce type de lymphomes [158].

Dans notre série tous les patients avaient des sérologies VIH et HTLV-1 négatives.

Ø Néoplasies associées :

Dans notre série, aucun patient n'avait des antécédents de cancer associé, seul un seul cas de MF chez qui une ponction sternale a été réalisée suite à la découverte d'une bicytopenie à la NFS, les résultats étaient en faveur d'une leucémie myélomonocytaire chronique type II, ce patient a été perdu de vue et nous n'avons pas pu suivre son évolution.

Concernant le service de dermatologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat, parmi 120 cas de LCTP qui ont été retrouvés entre 2001 et 2012, 5 avaient une seconde néoplasie associée, soit une prévalence de 4,1 %. Il s'agissait de 2 hommes et 3 femmes âgés en moyenne de 53,4 ans. Le LCTP était un MF dans 3 cas et un SS dans 2 cas. Les néoplasies associées étaient : l'adénocarcinome pulmonaire, le mélanome acrolentigineux, le carcinome épidermoïde du larynx, la leucémie lymphoïde chronique B et la maladie de Hodgkin. Ces néoplasies précédaient le LCTP chez 2 patients ayant reçu une chimiothérapie, et étaient de découverte concomitante dans 2 cas et 6 ans plus tard chez une patiente traitée par méthotrexate [159].

En France, au sein du CHU de Grenoble, un patient atteint de MF avait comme antécédent une leucémie aigüe myéloïde en rémission complète, un autre une

maladie de Hodgkin également en rémission complète et 3 patients atteints de PLY ont développé dans les suites une maladie de Hodgkin [158].

Ainsi, la survenue chez un même patient d'un LCTP et d'une autre néoplasie primitive est rare. Ces associations pourraient résulter de facteurs environnementaux, génétiques ou d'une infection sous-jacente associée. L'effet mutagène des chimiothérapies et certaines anomalies constitutionnelles des lymphocytes T et du système des cytokines peuvent être également incriminés.

Ø Autres facteurs de risques :

Concernant les autres facteurs de risques qui pourraient probablement être associés au LCTP, notre série a objectivé 7 patients tabagiques chroniques soit 46% des cas, 4 hypertendus (26% des cas) et 3 diabétiques non équilibrés (20% des cas). 1 cas de MF et 1 cas de LAGC CD30+ avaient des antécédents familiaux de décès suite à des affections dermatologiques non précisées, et deux autres cas, dont un atteint de MF et l'autre de PLY avaient des antécédents de cardiopathie ischémique.

Au sein du CHU Mohammed VI de Marrakech, cinq patients étaient des tabagiques chroniques soit 19 % des cas, Une patiente avait une tuberculose pulmonaire traitée et un patient avait une syphilis traitée [151].

Ces résultats peuvent plus en moins être similaires aux résultats trouvés lors d'une étude Finlandaise réalisée au sein de l'Hôpital central de l'université d'Helsinki entre 2005 et 2015 afin de déterminer les comorbidités associées et les causes de décès chez les patients atteints de LCTP. Cette étude a objectivé une prévalence élevée de diabète type II chez les patients atteints de LCTP, et une prévalence plus faible d'hypertension artérielle, d'infarctus du myocarde et d'AVC. Les 3 causes de décès les plus fréquentes étaient le LCTP, la coronaropathie et le cancer du poumon.

II- Présentation clinique initiale des lymphomes cutanés T primitifs :

1- Délai diagnostique:

Dans notre série, le délai moyen de consultation était de 14 mois avec des extrêmes allant de 1 mois à 05 ans. Le délai moyen de consultation en fonction de chaque type histologique était de 8 mois pour le MF, 12 mois pour le SS, 12 mois pour la PLy, et 21 mois pour le LAGC CD30+.

A Marrakech le délai moyen de consultation était de 12 mois avec des extrêmes allant de 2 mois à 10 ans. Le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic était plus long pour le MF et le LAGC CD30+ par rapport aux autres variantes histologiques [151].

L'étude réalisée au sein du CHU de Constantine a étudié l'influence de l'âge et du sexe sur le délai moyen du diagnostic, ce délai selon le sexe était équilibré entre homme (6.42 mois) et femme (6.37 mois). Par contre il était déséquilibré selon l'âge, il était plus élevé chez les sujets âgés (plus de 40 ans) par rapport au délai diagnostique moyen (1mois) chez les jeunes (inférieur à 40 ans). Cette différence peut être due à un retard de consultation de la part de cette tranche d'âge [152].

En France au sein du CHU de Grenoble, un délai diagnostique moyen de 26 mois variait de 1 mois à 15 ans. Ce délai était relativement long pour les PLy et les SS par rapport aux LAGC CD30+.

Le délai diagnostique moyen des MF était de 32.1 mois avant l'intégration du CHU de Grenoble au GFELC (Groupe français d'étude des lymphomes cutanés) et de 19.3 mois après, chose qui a contribué à un diagnostic plus précoce de ce type de lymphomes [158].

Ce retard diagnostic retrouvé dans notre série ainsi que dans les différentes séries de la littérature peut être secondaire à plusieurs facteurs, notamment une absence de symptômes ou de gêne poussant les patients à consulter, ainsi qu'une utilisation prolongée de traitements symptomatiques antérieurs sans présence d'une preuve histologique confirmant le diagnostic.

Tableau 19 - Délais diagnostiques moyens des différents types de lymphomes cutanés T primitifs et comparaison aux données de la littérature

Classification	Délai diagnostique moyen (mois)			
	Notre étude	CHU de Marrakech	CHU de Grenoble	CHU de Constantine
LCTP	14	12	26	7
MF	8	24	27	5
SS	12	7	36	1
LAGC CD30+	21	20	7	2
PLy	12	2	46	1
Forme borderline des lymphoproliférations CD30+			10	
Entités provisoires			10	

2-Répartition des lymphomes cutanés T primitifs :

Parmi les 15 cas de LCTP qu'on a retrouvé dans notre série, le MF et le LAGC CD30+ étaient les formes histologiques les plus fréquentes avec 6 cas de MF dont un était une variante de chalazodermie granulomateuse, 6 cas de LAGC CD30+, 2 cas de SS, et 1PLy type A.

Au CHU Mohammed VI de Marrakech, 20 cas de LCTP ont été recensés entre Janvier 2002 et Décembre 2009, dont 12 cas de MF, 4 cas de LAGC CD30+, 3 cas de SS et 1 cas de Ply [151].

Au CHU Ibn Rochd de Casablanca, 121 cas de LCTP ont été diagnostiqués entre janvier 1988 et décembre 2009, le MF était là aussi la forme la plus fréquente (90 cas) suivi du SS (8 cas) puis du LAGC CD30+ (6 cas) et de PLy (2 cas) [150].

Pour les autres pays du Maghreb comme pour les autres pays européens, le MF représentait l'entité principale, secondé par les lymphoproliférations CD30+.

Parmi 31 cas de LCTP diagnostiqués au sein du service de dermatologie du CHU de Constantine, 25 cas étaient des MF [152].

En France au sein du CHU de Grenoble, 80 cas de LCTP ont été retrouvés entre 1997 et 2008, dont 65 MF, 2 SS, 8PLy, 3 LAGC CD30+ et une forme borderline de lymphoprolifération CD30+. Parmi les PLy, 5 étaient de type histologique B, 2 de type C et 1 de type A [158].

Ainsi comme la plupart des séries de la littérature, la fréquence relative des entités anatomo-cliniques des LCTP les plus rencontrées est concordante avec les données publiées. On trouve une prédominance nette du MF par rapport aux autres formes histologiques. Cependant, il existe, des disparités dans la distribution des autres sous-types de LCTP, la PLy et le SS représentaient des proportions plus faibles, ce qui peut en partie s'expliquer par des facteurs étiologiques, génétiques et environnementaux différents selon les pays et les régions.

Les autres variantes de LCTP comme le lymphome sous cutané de type paniculite, et le lymphome cutané à cellules NK de type nasal, étaient non retrouvés dans notre série ainsi que dans les autres études maghrébines et africaines, par contre dans l'étude réalisée au sein du CHU de Grenoble un seul cas de lymphome sous cutané de type panniculite a été retrouvé. Ceci peut être dû à un sous diagnostic de certaines variantes de lymphomes notamment le lymphome cutané à cellules NK de type nasal qui se présentait sous forme d'un motif de consultation ORL beaucoup plus que dermatologique.

Tableau 20 - Répartition des lymphomes cutanés T primitifs en différents types anatomo-cliniques et principales données de la littérature.

Classification	Lieu et période d'étude			
	Notre etude	CHU Med VI de Marrakesh 2002-2009	CHU de Grenoble 1997-2008	CHU de Constantine 2016
LCTP	15	20	80	31
MF	6	12	65	25
SS	2	3	2	2
LAGC CD30+	6	4	3	3
Ply	1	1	8	1
Lymphome sous cutané de type paniculite	0	0	1	0
Entités provisoires	0	0	1	NR
Forme borderline de lymphoprolifération CD30+	0	0	1	NR

3- Manifestations cliniques des lymphomes cutanés T primitifs :

Les lésions cutanées au moment du diagnostic de LCTP dans notre série étaient différentes en fonction de chaque type anatomo-pathologique. 40% des malades se présentaient avec des plaques érythémato-squameuses dont 2 cas de MF avaient des plaques infiltrées, 26% avaient une érythrodermie et 13% avaient une KPP. Les nodules cutanés étaient retrouvés surtout dans les lymphoproliférations CD30+, et la dystrophie unguéale était plus fréquente chez les malades atteints de MF, tandis qu'aucun cas d'alopécie n'a été retrouvé.

Pour la série du CHU Mohammed VI de Marrakech, les lésions cutanées les plus retrouvées étaient l'érythrodermie et les plaques érythémato-squameuses. L'alopécie était retrouvée dans 2 cas de SS et 1 cas de MF [151].

Ces lésions cutanées étaient accompagnées dans la grande majorité des cas de prurit dans notre série ainsi que dans la série de Marrakech. Les ADPs inguinales et axillaires étaient retrouvées dans 46% des cas et 45% des cas dans notre série et au sein du CHU de Marrakech respectivement.

En côte d'ivoire, les manifestations cutanées étaient des lésions infiltrées dans 47,3 % des cas, des tumeurs dans 36,8 % des cas, un érythème diffus ou localisé dans 21,5 % des cas, des lésions ulcérées dans 26,3 % des cas et l'association à des adénopathies superficielles a été notée dans 57,8 % des cas (11 cas/19) [153].

Ainsi les manifestations cutanées les plus fréquentes dans les séries africaines étaient les lésions inflammatoires et tumorales chroniques. L'érythème était moins fréquent en Cote d'Ivoire, du fait qu'il est peut marqué chez le sujet de race noire à cause de la pigmentation. L'existence fréquente d'adénopathies associées aux lésions cutanées, peut être due à un stade avancé de la prolifération tumorale au moment du diagnostic.

L'étude réalisée au CHU de Grenoble s'est intéressée essentiellement à la présentation clinique du MF, l'entité qui était largement prédominante parmi les LCTP.

Les lésions cutanées étaient par ordre de fréquence décroissant, des plaques non infiltrées (46.5%), des plaques infiltrées (21.5%), l'association de plaques et de papules (6.5%), une érythrodermie (7%) et l'association de plaques et de tumeurs (<1%). Dans 18.5% des cas, le caractère infiltré ou non des plaques n'était pas précisé [158].

Ainsi, nous pouvons bien remarquer que la majorité des MF se présentait sous forme de plaques et étaient diagnostiqués à un stade plus précoce ceci peut être expliqué par un accès aux soins qui est plus facile ainsi qu'une amélioration des moyens diagnostiques surtout après l'introduction du CHU de Grenoble au GFELC.

4- Localisation et extension des lésions cutanées au moment du diagnostic:

Dans notre série, les lésions cutanées siégeaient au niveau des zones photo-protégées, notamment au niveau du tronc et des membres, sauf dans 3 cas de LAGC CD30+ les lésions cutanées se localisaient au niveau du visage. Pour le SS, les deux patients avaient une atteinte généralisée.

Les résultats de notre série étaient pratiquement semblables à ceux retrouvés au sein du CHU Mohammed VI de Marrakech, les 3 cas de SS et 9 cas de MF avaient une atteinte généralisée, les autres cas avaient des lésions cutanées qui se localisaient surtout au niveau du tronc et des membres [151].

Par contre, on note une différence entre ces deux séries marocaines concernant l'étendue de l'atteinte cutanée. L'étendue des lésions a été évaluée grâce à la classification TNMB pour les lymphomes cutanés T primitifs épidermotropes ainsi que la classification TNM pour les lymphomes cutanés T primitifs hors le MF et le SS. Dans notre série, les stades ont été : IA 2 cas, IB 3 cas, IIA 3 cas, IIB 2 cas, III 5 cas.

Dans la série du CHU Mohammed VI de Marrakech, 9 cas étaient diagnostiqués au stade III et 3 cas au stade VI, ce qui peut être dû à un retard diagnostic de la part des patients, ou bien à une évolution rapide entraînant une apparition plus précoce des symptômes.

En Constantine, les lésions cutanées se localisaient surtout au niveau de la tête et du cou, secondés par le tronc, le membre inférieur et le membre supérieur, et la majorité des LCTP notamment le MF, étaient diagnostiqués à un stade précoce T1 ou T2 [152].

Au sein du CHU de Grenoble, l'étude s'est intéressée essentiellement à la localisation et l'extension des lésions cutanées retrouvées en cas de MF. La majorité

des lésions siégeaient au niveau des zones photo protégées, 92% des MF étaient à un stade précoce de la maladie T1 ou T2 lors du diagnostic et seulement 8% des patients étaient à un stade avancé T3 ou T4 [158].

D'après les résultats retrouvés dans les différentes séries de la littérature, on peut conclure qu'au Maroc, on note une extension plus avancée au moment du diagnostic des LCTP. La plupart étaient diagnostiqués à un stade très tardif de la maladie, contrairement aux autres séries étudiées au cours desquelles le diagnostic se faisait à un stade plus précoce T1 ou bien T2. Cette différence concernant l'étendue des lésions peut être expliquée par l'accès qui est plus facile au sein des services de soins dans les pays industrialisés ainsi qu'au défaut de moyens diagnostiques dans notre pays.

III- Bilan complémentaire initial des lymphomes cutanés T primitifs

1- Bilan biologique sanguin:

v Frottis sanguin :

La recherche de cellules de Sézary circulantes, recommandée dans le bilan des LCTP de type MF/SS a été réalisée chez la totalité des SS et des MF. Les deux cas de SS retrouvés dans notre série dont une femme âgée de 59 ans et un homme âgé de 62 ans, avaient un pourcentage de cellules de Sézary circulantes de 16,18% et 18% respectivement.

A Marrakech, le frottis sanguin a été réalisé chez 11 patients, les cellules de Sézary étaient présentes dans 5 cas, dont 3 cas de SS avec un nombre supérieur à 1000/mm³ et 2 cas de MF avec un taux entre 100 et 200 éléments/mm³ [151].

En Constantine, parmi les MF pour lesquels la recherche a été effectuée, seuls 2 cas avaient des cellules de Sézary circulantes, et un cas de SS avait des cellules de Sézary avec un taux entre 100 et 200 élément/mm³ [152].

Au sein du CHU de Grenoble, le frottis sanguins a été réalisé dans 94% de LCTP épidermotropes sur la période 1997-2006 et dans 81.5% des LCTP épidermotropes depuis 2007. Seuls deux MF avaient plus de 5% de cellules de Sézary circulantes et deux SS avaient respectivement 12 et 15% de cellules de Sézary circulantes [158].

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

v LDH :

Des niveaux élevés en LDH indiquent un dommage tissulaire. Lorsqu'une maladie ou une lésion endommage les cellules, des LDH peuvent être libérées dans le flux sanguin, ce qui entraîne une hausse du niveau de LDH dans le sang. Le taux de LDH est généralement mesuré à l'aide d'un prélèvement sanguin. Dans notre série ce bilan a été réalisé chez 2 patients, il était normal dans un cas de MF (LDH= 130UI/L) et augmenté dans un cas de SS (LDH= 460 UI/L).

Au sein du CHU Mohammed VI de Marrakech, le dosage de LDH a été fait chez tous les malades avec un taux élevé dans 3 cas de SS et 9 cas de MF [151].

Dans l'étude algérienne, seulement 2 patients avaient un taux élevé de LDH, 1MF (LDH=490 UI/L) et 1LAGC CD30+ (LDH=520UI/L) [152].

Dans l'étude française, le taux de LDH était normal dans 74% des cas [158].

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

v Sérologies virales :

Les données de notre série concernant les résultats des sérologies virales : VIH et HTLV-1 étaient concordantes avec les articles de référence. Tous les patients suivis pour LCTP dans notre série ainsi que dans la majorité des séries de la littérature avaient des sérologies de VIH et d'HTLV-1 négatives.

Bien que l'infection au VIH et HTLV-I soit considérée comme endémique en Afrique, les cas de lymphomes cutanés T primitifs y sont rarement décrits.

Ceci dit, que les rétrovirus VIH et HTLV-1 ne sont pas significativement associés à la survenue de LCTP.

2- Etude anatomo-pathologique:

v Biopsie avec étude immuno-histochimique :

Une biopsie cutanée comprenant un immunophénotypage avec étude de l'expression des antigènes CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 et d'un marqueur des cellules B (CD20) est nécessaire afin de poser le diagnostic de LCTP. L'étude de l'expression du CD30 peut être indiquée en cas de suspicion de lymphoprolifération CD30+ ou de transformation cytologique d'un MF.

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

L'immuno-histochimie reste l'outil le plus performant dans le diagnostic des LCTP, mais son coût élevé entraîne une utilisation d'un nombre minimal d'anticorps,

en particulier chez les malades de bas niveau socio-économique, chose qui pouvait expliquer en partie le retard diagnostique chez la majorité des malades atteints de LCTP.

v biopsie-exérèse ganglionnaire :

La biopsie-exérèse ganglionnaire est un examen indiqué habituellement pour les patients ayant des adénopathies cliniquement suspectes ($\geq 1,5$ cm de diamètre et/ou fermes, irrégulières, fixées).

Dans notre série ainsi que dans les différentes séries de la littérature, les résultats obtenus étaient majoritairement en faveur de lymphadénopathie dermopathique qui est fréquemment retrouvée dans les dermatoses chroniques.

3- Etude médullaire.

La réalisation d'une étude médullaire est recommandée lorsqu'il existe une anomalie de la NFS, et pour les stades B2 en cas de LCTP de type MF/SS ainsi que pour les formes intermédiaires et agressives de LCTP non MF/SS.

Dans notre série, aucune étude médullaire n'a été réalisée, que ça soit par myélogramme ou par BOM.

A Marrakech, elle a été Réalisée chez 84% des cas, elle était normale dans 85% des cas et anormale dans 15% des cas, dont deux cas de MF ou il y avait une infiltration médullaire osseuse et deux cas de SS où il y avait une localisation nodulaire d'une prolifération lymphocytaire atypique [151].

Au sein du CHU de Grenoble, la majorité des études médullaires ont été faites par myélogramme. Elle a été réalisée chez 3 cas de LCTP épidermotropes, et aucune d'entre elles ne montrait d'envahissement tumoral spécifique [158].

Ainsi selon les résultats retrouvés dans la littérature, l'intérêt de l'étude médullaire n'est pas réellement justifié, soit elle est négative, soit elle ne modifie

pas la prise en charge et la décision thérapeutique, elle n'est donc discuter que dans les stades B2 ou en cas d'anomalies hématologiques inexpliquées.

4- Bilan iconographique :

▼ Radiographie thoracique :

La réalisation d'une radiographie thoracique est recommandée pour l'évaluation initiale des LCTP épidermotropes de stade T1 et pour certains stades T2 peu étendus.

Dans notre série, Elle a été réalisée dans 100% des cas, elle était normale dans 14 cas, tandis qu'un cas de LAGC type T CD30+ diagnostiqué à un stade T3 de la maladie présentait une opacité pulmonaire excavée unilatérale d'origine probablement métastatique (confirmée par TDM thoracique).

A Marrakech, elle a été réalisée chez tous les patients, elle était normale dans tous les cas sauf un cas de MF ou il y avait un élargissement médiastinale apicale en rapport avec un goitre plongeant confirmé par la TDM thoracique [151].

En Constantine, elle a été réalisée chez 89% des cas et on notait la présence d'adénopathies médiastinales dans 3 cas [152].

Au sein du CHU de Grenoble, elle a été réalisée chez 100% des patients et aucune d'entre elle n'a montré d'anomalies [158].

L'absence d'anomalies radiologiques dans la série européenne, témoigne d'un diagnostic précoce de LCTP avant le stade d'une extension avancée de la maladie.

▼ Scanner thoraco-abdomino-pelvien :

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien est préconisé dans les LCTP au stade T2 étendu et tous les stades T3-T4 pour les LCTP épidermotropes, et tous les autres LCTP quelque soit le stade.

Dans notre série, il a été réalisé chez 100% des patients. Un cas de LAGC type T CD30+ diagnostiqué à un stade T3 de la maladie avait des lésions de densité hétérogène mal limitées pulmonaires et surrénaliennes d'origine probablement métastatique.

En Constantine, 5 MF, 1 SS et 1 LAGC CD30+, le scanner révélait des adénopathies sus-claviculaires et médiastinales profondes suspectes [152].

Au sein du CHU de Grenoble, 3 MF avaient des adénopathies de localisation sus-claviculaire et rétro-péritonéale suspectes au scanner, ayant conduit à une biopsie-exérèse pour analyse histologique. Aucun autre scanner n'a montré d'anomalie [158].

Ainsi nos résultats sont comparables à ceux retrouvés dans La littérature, ceci montre que les lymphomes cutanés T primitifs diagnostiqués à un stade avancée , s'accompagne le plus souvent d'anomalies radiologiques sous formes d'adénopathies périphériques ou bien profondes, ou bien d'anomalies en rapport avec l'extension métastatique de la maladie.

IV- Traitement des lymphomes cutanés T primitifs :

Il existe de nombreuses options de traitements efficaces pour les LCTP. Il s'agit soit de traitements locaux des lésions présentes sur la peau, soit de traitements systémiques, c'est-à-dire agissant au niveau de l'ensemble de l'organisme.

Le choix du traitement proposé est déterminé par l'équipe médicale en fonction de plusieurs critères :

- Le type de lymphome cutané.
- Le stade de la maladie.

- Les objectifs recherchés.
- Les éventuels traitements antérieurs et la réponse à ceux-ci.
- L'âge du patient et son niveau d'activité.
- Les autres pathologies éventuelles présentées par le patient (diabète, pathologies cardiovasculaires, etc.).
- L'état de santé général et les éventuelles contraintes liées au mode de vie du patient.

Pour de nombreux patients atteints de LCTP à un stade précoce, un traitement local est le plus souvent efficace pour contrôler la maladie. En cas de maladie résistante aux traitements locaux, lorsque d'autres organes que la peau sont touchés ou si des cellules tumorales sont présentes dans le sang (syndrome de Sézary), il est nécessaire de mettre en œuvre un traitement systémique administré par voie générale (orale, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse).

Dans notre série la majorité des patients ont reçus un traitement par MTX associé au DC d'activité très forte (niveau I) en première intention (54% des patients). Les DC seuls ont été utilisés dans 1 cas de LAGC CD30+ diagnostiqué à un stade précoce (Stade IA). La radiothérapie a été utilisée à dose curative (45Gy à raison de 2Gy/séance) dans 1 cas de MF et 1 cas de LAGC CD30+.

Trois patients parmi 6 atteints de LAGC CD30+ ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale des lésions, dont 2 cas avaient des lésions nodulo-tumorales au niveau du tronc et la racine des membres et 1 cas avait des tumeurs kystiques multiples au niveau du visage.

Le traitement était associé à des cures de photothérapie type UVB dans 73% des cas, le rythme moyen de traitement était de 2 à 3 séances par semaine (Figure 21).

L'utilisation de traitements qui sont souvent moins agressifs dans notre série est justifiée par l'évolution indolente de ces types de lymphomes qui ont généralement une évolution favorable, nécessitant dans la majorité des cas des traitements topiques bien tolérés et efficaces.

Concernant la série Casablancaise, les LCTP étaient traités en première intention par une chimiothérapie dans 59 cas (24 CHOP, 18 COP, 3 cyclophosphamide, 15 méthotrexate et 1 chlorambucil) ; 49 cas avaient reçu un traitement local : 34 caryolysine, 23 dermocorticoïdes et 13 patients ont été traités par puvathérapie. En seconde intention, la chimiothérapie a été utilisée dans 15 cas, la puvathérapie dans 13 cas et la radiothérapie dans 2 cas. L'évolution était favorable chez 47 patients (31%) et 14 cas de décès (12,2%) ont été enregistrés [150].

Une étude rétrospective réalisée en Tunisie afin d'évaluer le profil thérapeutique des lymphomes cutanés T primitifs [160], chez les malades suivis à l'institut Salah-Azaiz et dans les différents services de dermatologie des centres hospitaliers universitaires de la Tunisie, 100 cas de LCTP ont été colligés, dont 51 lymphomes épidermotropes et 49 lymphomes non épidermotropes. La puvathérapie et les autres traitements dermatologiques locaux tels que les dermocorticoïdes et la caryolysine locale ont été plus volontiers utilisés en cas de mycosis fongoïde aux stades débutants (Tableau 21). Trente-deux patients ont bénéficié d'une radiothérapie, dont 28 d'une dose curative (45 à 55 Gy à raison de 2 Gy/séance et cinq séances par semaine). Le volume cible était représenté par la région tumorale dans 27 cas. Dans les autres cas, une irradiation des aires ganglionnaires satellites y a été associée. L'irradiation cutanée totale n'est pas encore pratiquée en Tunisie.

La chimiothérapie comprenait soit des protocoles sans anthracyclines (cyclophosphamide-vincristine-prednisone [COP], cyclophosphamide-vincristine-

prednisone-bléomycine) quand il s'agissait de lymphomes de bas grade, soit des protocoles comportant des anthracyclines quand il s'agissait de lymphomes de haut grade de malignité (cyclophosphamide-doxorubicine- vincristine-prednisone [CHOP]).

Récemment, des protocoles dits de 2^{ème} et 3^{ème} génération se basant sur l'augmentation de l'intensité de dose ont été appliqués pour les lymphomes de haut grade de malignité (tableau 21). L'association de radiothérapie et de chimiothérapie a été utilisée chez 13 patients.

Tableau 21 – les traitements utilisés en fonction du type de lymphome et du stade évolutif dans notre série.

N°	Type anatomopathologique	Stade	Traitement	Evolution
1	SS	IIIB	DC+MTX+UVB	PDV
2	SS	IIIA	MTX+UVB	Rémission complète
3	MF	IIIA	MTX+UVB	PDV
4	MF	IB	DC+MTX+UVB	Décès
5	MF type chalazodermie granulomateuse	IIA	MTX+Corticothérapie	Rémission complète
6	MF	IB	DC+MTX+UVB	Récidive locale
7	MF	IIIA	DC+MTX+UVB	Récidive locale
8	MF	IIIA	DC+MTX+RTT+UVB	PDV
9	PLy type A	IIB	DC+MTX+UVB	Récidive locale
10	LAGC CD30+	IA	MTX+RTT+CHIR+UVB	Rémission complète
11	LAGC CD30+	IA	DC	Rémission complète
12	LAGC CD30+	IIA	MTX	PDV
13	LAGC CD30+	IIB	DC+MTX+UVB	Récidive locale
14	LAGC CD30+	IIA	DC+MTX+CHIR+UVB	Récidive locale
15	LAGC CD30+	IB	MTX+CHIR	Décès

Tableau 22 - les traitements utilisés selon le type histologique en Tunisie.

	Lymphomes épidermoïde (n=51)	Lymphomes non épidermoïde (n=49)
Corticothérapie	18 (37%)	6 (12%)
Puvathérapie+ rétinoïde	9 (18%)	0 (0%)
Caryolysine locale	12 (24%)	2 (4%)
Radiothérapie	13 (26,5%)	19 (37%)
Chimiothérapie	10 (20%) (Anthracyclines : 0)	25 (49%) (Anthracyclines (19) cas)
Radiothérapie+chimiothérapie	4 (8%)	9 (18%)

Dans l'étude française, les patients atteints de LCTP recevaient un traitement local ou « dermatologique ». Ainsi, 58 (90%) des patients atteints de MF bénéficiaient d'un traitement par DC seuls (35.5% des MF) ou par photothérapie UVA voir UVB, plus ou moins associée à des rétinoïdes et/ou à des DC (44.5% des MF) ou encore par méchloréthamine (9.5% des MF).

Cinq des 8 patients atteints de PLy recevaient une photothérapie dont 4 de type UVA et 1 de type UVB et un autre a été traité par méchloréthamine (Tableau 22).

Les traitements systémiques n'ont été administrés que dans 6.25% des cas en première intention dont 3 MF, 1 SS et 1 LAGC CD30+ [158].

Tableau 23 - Traitement de première intention des différents lymphomes T cutanés primitifs suivis au sein du CHU de Grenoble.

Traitement de première intention	Nombre de cas (%)					
	MF	SS	LyP	C-ALCL	Forme borderline	CTCL inclassable
abstention thérapeutique	2(3)					
traitements dermatologiques	58(91)	1(50)	6(75)		1(100)	1(100)
dermocorticoïdes (DC) seuls	23(35.5)				1(100)	1(100)
DC + peroxyde de benzoyle	1(1.5)					
méchloréthamine	6(9.5)		1(12.5)			
photothérapie UVA +/- DC	13(20)	1(50)	2(25)			
photothérapie UVA + rétinoïdes acitrétine (Soriatane®) +/- DC	11(17)		2(25)			
photothérapie UVB +/- DC	1(1.5)		1(12.5)			
photothérapie UVB + rétinoïdes +/- DC	2(4.5)					
photothérapie UVA + UVB +/- DC	1(1.5)					
chirurgie			1(12.5)	1(33)		
radiothérapie						
radiothérapie conventionnelle localisée	1(1.5)					
radiothérapie conventionnelle localisée						
polychimiothérapie				1(33)		
traitements systémiques						
rétinoïdes per os +/- DC	3(3)					
dont bexarotène (Targretin®)	0					
photochimiothérapie extracorporelle + DC		1(50)				
polychimiothérapie seule				1(33)		
non renseigné	1(1.5)		1(12.5)			
Total	65(100)	2(100)	8(100)	3(100)	1(100)	1(100)

Ainsi, l'étude française avait recours le plus souvent au traitement local vu que la très grande majorité des LCTP aient été diagnostiqués à un stade précoce.

Cependant, les algorithmes de référence n'ont pas toujours été respectés, puisque la plupart des PLy avaient reçu un traitement « dermatologique » alors que le GFELC préconise l'abstention thérapeutique lorsque les lésions sont peu nombreuses et non invalidantes.

Ces différences doivent toutefois être nuancées car un certain nombre d'autres facteurs comme l'état général, l'âge, le choix du patient et le retentissement des lésions interviennent dans la décision thérapeutique, expliquant que les recommandations ne puissent pas toujours être suivies en pratique.

V- Suivi et évolution des lymphomes cutanés T primitifs :

Dans notre étude, 33% des cas avaient une persistance ou bien l'apparition de nouvelles lésions, seulement 27% ont présenté une rémission complète avec disparition totale des lésions, dont 1 SS, 1MF et 1LAGC CD30+. 2 patients étaient décédés 3 ans après le diagnostic, dont un MF et un LAGC CD30+.

Pour la série du CHU Mohammed VI de Marrakech, on notait 35% de rémission complète dont 5MF, 1LAGC CD30+ et 1PLy et seulement 5% de rechutes.

Deux patients ont été décédés, un LAGC CD30+ a été décédé 2 mois après le diagnostic suite aux complications infectieuses secondaires à la chimiothérapie COP et un MF décédé 5 mois après le diagnostic suite à une aplasie médullaire fébrile associée à une insuffisance hépatocellulaire et un œdème aigue du poumon.

Pour le reste des patients, certains ont été perdus de vue (35% des cas) et d'autres ont abandonné le traitement (15% des cas) [151].

En Constantine, on objectivait aussi une fréquence relative de rémission complète plus importante pour le MF, tandis qu'aucun SS n'était en rémission complète [152].

En Grenoble, les MF en rémission complète étaient les plus fréquents (39%), et 50% des PLy avaient aussi une évolution favorable avec disparition des lésions, par contre tous les SS étaient en rechutes, ce qui rejoint les données de la littérature [158].

Ainsi selon les résultats retrouvés dans notre série et les différentes séries de la littérature, on note des différences concernant le profil évolutif des malades traités pour le LCTP, ces différences dépendent des différents protocoles thérapeutiques utilisés en première ligne.

Dans notre série, la fréquence des rechutes était plus élevée par rapport aux rémissions complètes, ceci peut être expliqué par une mauvaise observance

thérapeutique ainsi qu'au diagnostic tardif de la maladie tel que 67% des patients étaient diagnostiqués à des stades avancés T2 ou T3.

Dans la littérature, la très grande majorité des MF ont été diagnostiqué à un stade précoce, ce qui explique le nombre important de rémissions complètes. Tandis que pour les PLy, la plupart des cas étaient en rechutes, sauf au sein du CHU de Grenoble où on notait presque 50% de rémissions complètes, vu qu'en France les algorithmes de référence n'ont pas été toujours respectés, puisque la plupart des PLy avaient reçu un traitement « dermatologique » alors que le GFELC préconisait l'abstention thérapeutique lorsque les lésions sont peu nombreuses et non invalidantes.

Ces différences concernant les modalités thérapeutiques et le suivi évolutif des différentes variantes de lymphomes cutanés T primitifs, exige une mise au point concernant les données épidémiologiques, anatomo-cliniques et thérapeutiques, ainsi qu'une rectification des différentes classifications et recommandations afin d'assurer une gestion diagnostique initiale adaptée et standardisée de ces types de lymphomes.

Limites et perspectives :

Au cours de notre étude rétrospective, plusieurs difficultés ont été retrouvées lors de la réalisation de ce travail:

Ø La population d'étude déjà réduite, n'englobe pas tous les cas de la région notamment tous les patients civils qui sont souvent non adressés à l'hôpital militaire Moulay Ismail.

L'étude a été menée dans une population comprenant essentiellement des patients militaires avec un mode de vie propre à cette tranche de malades.

Ø Le problème de recueil des données, du fait que les dossiers ne sont pas toujours complets à cause du nombre important des consultations dermatologiques quotidiennes effectués au service avec très peu de médecins incriminés.

Ø Le nombre important de patients qui ont été perdus de vue, ce qui a entravé leur suivi et leur évolution au long cours.

Vu ces limites, nous considérons les résultats de notre travail comme étant des résultats préliminaires nécessitant d'être mieux étayés à l'avenir par de larges études comparatives et multicentriques avec un échantillonnage plus représentatif, sur une durée plus longue et surtout avec un suivi prolongé et rapproché et en collaboration avec les services d'oncologie et surtout d'anatomo-pathologie pour avoir un nombre non négligeable de patients.

Tous cela pour bien évaluer l'épidémiologie réelle des LCTP ainsi que leur aspect anatomo-clinique, évolutif et thérapeutique.

CONCLUSION

Les lymphomes cutanés T primitifs sont rares et constituent un groupe hétérogène et complexe d'entités présentant des tableaux cliniques, histologiques, immunohistochimiques et évolutifs très variés.

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

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

En général, la plupart des lymphomes cutanés ont un pronostic favorable, justifiant l'utilisation de traitements topiques bien tolérés et efficaces.

Actuellement, il n'y a pas de consensus universel pour le traitement de ces entités d'où la nécessité de nouvelles recherches pour développer des traitements plus efficaces avec moins d'effets secondaires.

RESUMES

Résumé: Les Lymphomes Cutanés T Primitifs

(LCTP) à propos de 15 cas.

Les lymphomes cutanés primitifs de type T (LCTP) sont des proliférations clonales de lymphocytes matures d'origine T, localisées au niveau de la peau.

Ils constituent un groupe hétérogène du point de vue clinique, morphologique, moléculaire, pronostique, et thérapeutique.

Leur diagnostic repose sur une confrontation anatomo-clinique, obligatoirement complétée par des études immuno-phénotypiques, voire génotypiques.

Leurs profils cliniques et le progrès des techniques d'immuno-histochimie et de cytogénétique ont permis l'identification de nouvelles entités ainsi qu'une meilleure approche diagnostique. Par conséquent une nouvelle classification OMS-EORTC des lymphomes cutanés T primitifs a été récemment établie, dont l'intérêt pronostique va permettre une prise en charge thérapeutique adéquate de ces malades.

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 15 cas de LCTP colligés au service de dermatologie de l'Hôpital Militaire de Meknès sur une période de 12 ans (Janvier 2005- Décembre 2016). Durant notre étude, l'âge moyen des patients était de 60 ans et le sexe ratio H/F était de 2,74.

Chez la majorité de nos patients le Mycosis fongoïde (MF) ainsi que les lymphomes anaplasiques à grandes cellules CD30+ (LAGC) étaient les plus représentés. Le recueil des données a été réalisé à partir des registres et des dossiers des malades du service de Dermatologie, les registres du service d'onco-hématologie et du service d'anatomo-pathologie.

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

Les tumeurs cutanées primitifs de type T sont de plus en plus fréquente dans le monde entier, cette augmentation d'incidence est liée au changement de mode de vie, à l'augmentation de l'espérance de vie et à certains facteurs climatiques.

L'élucidation des mécanismes moléculaires impliqués dans la physiopathologie de ces lymphomes devrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans un futur proche.

Abstract: Cutaneous T-cell lymphoma

Primary Lymphomas T-cells are clonal proliferations from mature lymphocytes of origin T, located at skin level.

They constitute a heterogeneous group from the clinical, morphological, molecular, prognostic and therapeutic point of view.

Their diagnosis is based on an anatomo-clinical confrontation supplemented by immuno-phenotypic or even genotypic studies.

Their clinical profiles and the advances in immunohistochemistry and cytogenetics have led to the identification of new entities and improved diagnostic approach. Therefore, a new WHO-EORTC classification of

Primary cutaneous lymphomas has recently been established. Its prognostic value will allow adequate therapeutic treatment of these patients.

This is a retrospective study of 15 LCTP cases collected in the dermatology department of the Military Hospital in Meknes over an 12-years time span (January 2005- December 2016). In our study, patients' average age was 60 years and the sex ratio M/F was 2, 74. The mycosis fungoides (MF) as well as large cells anaplastic lymphomas CD30+ (LAGC) were the most represented among the majority of our patients. Data collection was carried out based of the records and registers of patients in the Dermatology department, the onco-hematology department and the pathology service.

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

Primary type T skin tumors are increasingly common throughout the world. This incidence increase is related to lifestyle changes, increased life expectancy and some climatic factors.

The elucidation of the molecular mechanisms involved in the pathophysiology of these lymphomas should open up new therapeutic perspectives in the near future.

مبنى الورم اللمفي الأولية الجلدية الأولية من نوع (ت)

الأورام اللمفية الأولية الجلدية من نوع (ت) هي عبارة عن تكاثر الخلايا اللمفية الأولية المتولدة على مستوى الجلد وهي مجموعة من الأورام غير متجانسة على المستوى المورفولوجي والشكلي، الجزئي والخلوي.

و يندرج تشخيص على الملاحظة تشريحية يظهر بوضوح على أن تتكامل لزوم بالورم المتضاعفية المظهرية الوراثية.

الخاضع للتحليل الورم والتطور الملحوظ في مجالي قناتيكيم يوند يندرج اللمفية وكذلك يندرج في مجموعة أنواع يندرجه الأورام، كما يمكن من تشخيص يندرجه.

وعلى هذا الأسس قامت كل من المنظمة الأوروبية للبحث في معالجة الورم والمنظمة الصحية العالمية تصنف الورم اللمفي الأولي إندرجه من جانب تطوره الأورام يمكن من اختيار العلاج المناسب لكل المرضية على حدة.

من أجل ذلك قمنا باستعراض الـ 15 حالة مرضية تشخيصها في قسم الأورام الجلدية بالمركز لدراسة العديدي يمكن للفرق المتعددة منذ 2005 إلى جندو 2016، ومن خلال تولد نتائج أن متوسط العمر هو 60 عاما وأن نسبة الجنس ذكر/أنثى هو 2,74 و الغلبة الحلات كانت من نوع الفطري الفطري والورم اللمفي ذات الخلايا بالبروتين CD30، ولقد قدنا كل هذه الحالات من سجلات وملفات المرضى بقسم الأورام الجلدية ومصلحة الأورام الجلدية ومصلحة التشخيص.

الهدف من عملنا هذا هو تولد المعلوماتية الورموية العلاجية لتطوير اللمفية الأورام

أن الأورام اللمفية الأولية من نوع (ت) أصبحت أكثر بوعا في جميع أنطالعم، وهذه الزيادة في الإصابة ترجع إلى تزايد في الخطأ والزيادة في متوسط العمر المتوقع وعوامل المداخل.

الهدف في البحث حوالا يلجأ إلى التعرف على المرضية الورموية الأولية اللمفية من شأنها أن تفتح آفاق علاجية يندرجه في مستقبل قريب.

ANNEXES

Annexe1 :FEUILLE D'EXPLOITATION DES LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS DU SERVICE DE DERMATOLOGIE DE L'HOPITAL MILITAIRE DE MEKNESI. Identité:

- Nom & Prénom :
- Age : - Sexe :
- Situation familiale ☐ Marié(e) ☐ Célibataire
- Origine géographique :
- Profession : - Niveau socio-économique :
- Numéro de dossier :

II. Antécédents:**v** Personnels :

- Médicaux :
- Prise médicamenteuse :
- Toxiques : _ tabac : si oui : Nombre en paquets /année
_ Alcool
_ Irradiation
- Chirurgicaux :

v Familiaux :III. Histoire de la maladie:

- Motif de consultation :
- Début des lésions :
- localisation :
- Symptômes :

IV. Examen clinique :**v** Examen général:

Conjonctives : ... P = T =

T° = ; TA = ; RR = ... FC =

v Examen dermatologique:☐ Atteinte de la Peau :**Ø** Type des lésions :

- _ Erythrodermie ☐
- _ Plaques érythémateuses ☐
- _ Plaques érythématosquameuses ☐

- ☐ Plaques érythémato-squameuses ☐ infiltrée
☐ Papules ☐
☐ Pustules ☐
☐ Lésions de grattage ☐
☐ Nodules ☐
☐ Tumeurs ☐

Ø Siège :

Surface atteinte :

☐ Atteinte des muqueuses

☐ Ulcération ☐ Érosion

Siège :

☐ Atteinte des phanères

.....

✓ Ex. ganglionnaire :

✓ Ex. abdominal :

✓ Ex. pleuro-pulmonaire :

✓ Le reste des examens :

V. Examens paracliniques :

Ø Biopsie cutanée :

- Topographie de l'infiltrat :
- Type de cellules :
- Critères cytologiques de malignité
- Épidermotropisme :
- État des parois vasculaires :
- Présence de follicules lymphoïdes :
- Envahissement de l'hypoderme :
- Mucinoïse associée :

Ø Immunohistochimie :

ü Type T :

- | | | |
|---------|----------|----------|
| - CD4 : | - CD1 : | - CD25 : |
| - CD3 : | - CD2 : | - CD45 : |
| - CD8 : | - CD30 : | - CD56 : |
| - ALK : | - TCR : | - CIA : |

ü Type B :

- CD 5 - CD10: - CD20: - CD79a:

Ø Frottis sanguin :

- Présence de cellules de Sézary : _ o u i _ n o n

- Taux :

Ø Biopsie du nodule :

Ø Bilan d'extension :

- Rx de t h o r a x :

- Echo graphi e a b d o m i n o - p e l v i e n n e :

- TDM t h o r a c o - a b d o m i n a l :

- BOM

- IDH:

- NBS: Hb:; GB:; PQ:

- Bi o p s i e g a n g l i o n n a i r e :

- Elect ro ph o r è s e d e s p r o t é i n e s :

VI. Diagnostic retenu :..... ..

VII. Stadification :

VIII. Traitement :

_ Dermocorticoïdes :

- Caryolisine locale :

_ Chimiothérapie :

o locale : Chlorméthine (caryolysine) ☐
Carmustine (BICNU) ☐

o Générale : CHOP ☐ COP ☐ COPP ☐
COP-bléomycine ☐
Méthotrexate ☐

- Nombre de cures :

_ Photothérapie : UVA ☐
UVB ☐

_ Radiothérapie :

- dose :

- nombres de cures :

_ Chirurgie :

- Traitement d'entretien :

IX. Evolution :

- Régression spontanée : O u i _ No n _
- Guérison : O u i _
- Complications liées à la tumeur : O u i _
 - Récidive locale _
 - Métastase à distance _
 - Décès _
- Complications liées au traitement : O u i _ No n _
 - Type :
- Malade perdu de vue :
- Dernier jour de consultation :

Annexes 2 : plaques érythémato-papulo-nodulaires chez un
malade atteint de MF





Annexe 3 : Mycosis fongoide érythrodermique.



Annexe 4 : plaques érythémato-squameuses chez une malade atteinte de chalazodermie granulomateuse.



Annexe 5 : lésions nodulo-tumorales chez un malade suivi
pour LAGC CD30+



Annexe 6 : tumeurs kystiques du visage chez une malade
atteinte de LAGC CD30+.



Annexe 7 : plaques érythémato-papuleuses chez un malade
atteint de LAGC CD 30+



Annexe 8 : aspect d'érythrodermie généralisée et de KPP chez un malade suivi pour SS.



Annexe 9 : éruption papuleuse chez un malade suivi pour
papulose lymphomatoïde type A



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bagot M., Grange F. Lymphomes Cutanés : Apport De La Classification Organisation Mondiale De La Santé (OMS)-European Organisation For Research And Treatment Of Cancer (EORTC). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-685-A10, 2006.
- [2] Pronostic Des Lymphomes Cutanés Primitifs. F GRANGE ; M. BAGOT. Ann Dermatol Venerol 2002 ;129 : 30-40.
- [3] Laboratoire d'Hématologie Du CHU D'angers. Janvier 2011
- [4] Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis Fungoides And Sézary Syndrome. Blood 1996; 88:2385-409.
- [5] Hoppe RT. Mycosis Fungoides And The Sézary Syndrome: Pathology, Staging, And Treatment. Curr Probl Cancer 1990; 295-361.
- [6] Besnier E, Hallopeau H. On The Erythroderma Of Mycosisfungoides. J Cut Gen Urin Dis 1892 ; 10 : 453.
- [7] Sézary A, Bouvrain Y. Erythrodermie Avec Presence De Cellules Monstreuses Dans Derme Et Sang Circulant. Bull Soc Fr Dermatol Syph 1938;45:254-60.
- [8] Berti E, Alessi E, Caputo R, Et Al: Reticulohistiocytoma Of The Dorsum. J Am Acad Dermatol 19:259-272, 1988.
- [9] Grob, J.J., [Epidemiology Of Mycosis Fungoides]. Ann Dermatol Venereol, 2005. 132 Spec No 2: P. 5S11-2.
- [10]. Criscione, V.D. And M.A. Weinstock, *Incidence Of Cutaneous T-Cell Lymphoma In The United States, 1973-2002*. Arch Dermatol, 2007. 143(7): P. 854-9.
- [11]. Riou-Gotta, M.O., Et Al., *Primary Cutaneous Lymphomas: A Population-Based Descriptive Study Of 71 Consecutive Cases Diagnosed Between 1980 And 2003*. Leuk Lymphoma, 2008. 49(8): P. 1537-44.
- [12] Saunes, M., T.I. Lund Nilsen, And T.B. Johannesen, *Incidence Of Primary Cutaneous Tcell Lymphoma In Norway*. Br J Dermatol, 2008.

- [13]. Yasukawa, K., Et Al., *The Spectrum Of Cutaneous Lymphomas In Japan: A Study Of 62 Cases Based On The World Health Organization Classification*. J Cutan Pathol, 2006. 33(7): P. 487-91.
- [14] De Francesco, M.A., Et Al., *Polymorphism Analysis Of Epstein-Barr Virus Isolates Of Lymphoblastoid Cell Lines From Patients With Mycosis Fungoides*. J Med Microbiol, 2004. 53(Pt 5): P. 381-7.
- [15] Huang, K.P., Et Al., *Second Lymphomas And Other Malignant Neoplasms In Patients With Mycosis Fungoides And Sezary Syndrome: Evidence From Population-Based And Clinical Cohorts*. Arch Dermatol, 2007. 143(1): P. 45-50.
- [16] Bekkenk, M.W., Et Al., *Primary And Secondary Cutaneous CD30(+) Lymphoproliferative Disorders: A Report From The Dutch Cutaneous Lymphoma Group On The Long-Term Follow-Up Data Of 219 Patients And Guidelines For Diagnosis And Treatment*. Blood, 2000. 95(12): P. 3653-61.
- [17] El Shabrawi-Caelen, L., H. Kerl, And L. Cerroni, *Lymphomatoid Papulosis: Reappraisal Of Clinicopathologic Presentation And Classification Into Subtypes A, B, And C*. Arch Dermatol, 2004. 140(4): P. 441-7.
- [18] Willemze, R., Et Al., *Subcutaneous Panniculitis-Like T-Cell Lymphoma: Definition, Classification, And Prognostic Factors: An EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study Of 83 Cases*. Blood, 2008. 111(2): P. 838-45.
- [19] Willemze, R., Et Al., *WHO-EORTC Classification For Cutaneous Lymphomas*. Blood, 2005. 105(10): P. 3768-85.
- [20] Chan, J.K., Et Al., *Nonnasal Lymphoma Expressing The Natural Killer Cell Marker CD56: A Clinicopathologic Study Of 49 Cases Of An Uncommon Aggressive Neoplasm*. Blood, 1997. 89(12): P. 4501-13.

- [21]. Mraz-Gernhard, S., Et Al., *Natural Killer/Natural Killer-Like T-Cell Lymphoma, CD56+, Presenting In The Skin: An Increasingly Recognized Entity With An Aggressive Course*. J Clin Oncol, 2001. 19(8): P. 2179-88.
- [22] Berti, E., Et Al., *Primary Cutaneous CD8-Positive Epidermotropic Cytotoxic T Cell Lymphomas. A Distinct Clinicopathological Entity With An Aggressive Clinical Behavior*. Am J Pathol, 1999. 155(2): P. 483-92.
- [23] Arnulf, B., Et Al., *Nonhepatosplenic Gammadelta T-Cell Lymphoma: A Subset Of Cytotoxic Lymphomas With Mucosal Or Skin Localization*. Blood, 1998. 91(5): P. 1723-31.
- [24] The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project (1982) National Cancer Institute Sponsored Study Of Classifications Of Non-Hodgkin's Lymphomas: Summary And Description Of A Working Formulation For Clinical Usage. Cancer 49: 2112-35
- [25] Stansfeld AG, Diebold J, Noel H Et Al. (1988) Updated Kiel Classification For Lymphomas. Lancet 8580: 292-3
- [26] Beljaards RC, Kaudewitz P, Berti E (1993) Et Al. Primary Cutaneous CD30-Positive Large Cell Lymphoma: Definition Of A New Type Of Cutaneous Lymphoma With A Favorable Prognosis. A European Multicenter Study Of 47 Patients. Cancer 71: 2097-104
- [27] Willemze R, Meijer CJ, Scheff Er E Et Al. (1987) Diff Use Large Cell Lymphomas Of Follicular Center Cell Origin Presenting In The Skin. A Clinicopathologic And Immunologic Study Of 16 Patients. Am J Pathol 126: 325-33
- [28] . Narducci MG, Scala E, Bresin A Et Al. (2006) Skin Homing Of Sezary Cells Involves SDF-1-CXCR4 Signaling And Down-Regulation Of CD26/Dipeptidylpeptidase IV. Blood 107: 1108-15

- [29] Hastrup N, Hamilton-Dutoit S, Ralfkiaer E, Pallesen G (1991) Peripheral T-Cell Lymphomas: An Evaluation Of Reproducibility Of The Updated Kiel Classification. *Histopathology* 18: 99-105
- [30] Noorduyt LA, Van Der Valk P, Van Heerde P *Et Al.* (1990) Stage Is A Better Prognostic Indicator Than Morphologic Subtype In Primary Noncutaneous T-Cell Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 93: 49-57
- [31]. Willemze R, Kerl H, Sterry W *Et Al.* (1997) EORTC Classification For Primary Cutaneous Lymphomas: A Proposal From The Cutaneous Lymphoma Study Group Of The European Organization For Research And Treatment Of Cancer. *Blood* 90: 354-71
- [32] Willemze R, Jaffe ES, Burg G *Et Al.* (2005) WHO-EORTC Classification For Cutaneous Lymphomas. *Blood* 105: 3768-85
- [33] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL *Et Al.* (2008) In: WHO Classification Of Tumours Of Haematopoietic And Lymphoid Tissues. 4th Ed. Press Iarc, Lyon
- [34] Willemze R, Jansen PM, Cerroni L *Et Al.* (2008) Subcutaneous Panniculitis-Like T-Cell Lymphoma: Definition, Classification, And Prognostic Factors: An EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study Of 83 Cases. *Blood* 111: 838-45
- [35] Petrella T, Comeau MR, Maynadie M *Et Al.* (2002) 'Agranular CD4+ CD56+ Hematodermic Neoplasm' (Blastic NK-Cell Lymphoma) Originates From A Population Of CD56+ Precursor Cells Related To Plasmacytoid Monocytes. *Am J Surg Pathol* 26: 852-62
- [36] Petrella T, Bagot M, Willemze R *Et Al.* (2005) Blastic NK-Cell Lymphomas (Agranular CD4+CD56+ Hematodermic Neoplasms): A Review. *Am J Clin Pathol* 123: 662-75

- [37] Yu JB, Zuo Z, Tang Y *Et Al.* (2009) Extranodal Nasal-Type Natural Killer/T-Cell Lymphoma Of The Skin: A Clinicopathologic Study Of 16 Cases In China. *Hum Pathol* 40: 807-16
- [38] Swerdlow SH *Et Al.* The 2016 Revision Of The World Health Organization Classification Of Lymphoid Neoplasms. *Blood* 2016;127: 2375-2390.
WHO Classification Of Tumors Of Haematopoietic And Lymphoid Tissues, IARC Press, 2008.
- [39] Tuyp E, Burgoyne A, Aitchison T, Mackie R. A Case Control Study Of Possible Causative Factors In Mycosis Fungoides. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 196-200.
- [40] Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, Abel EA, Adams RM, Nickoloff BJ *Et Al.* Mycosis Fungoides In Relation To Environmental Exposure And Immune Response: A Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst* 1989 ; 81 : 1560-1567.
- [41] Wood GS, Schaffer JM, Boni R, Dummer R, Burg G, Takeshita M *Et Al.* No Evidence Of HTLV-I Proviral Integration In Lymphoproliferative Disorders Associated With Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Am J Pathol* 1997 ; 150 : 667-673
- [42] Karenko L, Sarna S, Kahkonen M, Ranki A. Chromosomal Abnormalities In Relation To Clinical Disease In Patients With Cutaneous T-Cell Lymphoma: A 5-Year Follow-Up Study. *Br J Dermatol* 2003; 148: 55–64.
- [43] Rubben A, Kempf W, Kadin M E, Zimmermann D R, Burg G. Multilineage Progression Of Genetically Unstable Tumor Subclones In Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Exp Dermatol* 2004; 13: 472–483.
- [44] Van Doorn R, Dijkman R, Vermeer MH *Et Al.* Aberrant Expression Of The Tyrosine Kinase Receptor Epha4 And The Transcription Factor Twist In Sezary Syndrome Identified By Gene Expression Analysis. *Cancer Res* 2004; 64:5578–5586.

- [45] Wu K, Lund M, Bang K, Thestrup-Pedersen K. Telomerase Activity And Telomere Length In Lymphocytes From Patients With Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Cancer* 1999; 86: 1056–1063.
- [46] Bagot M (2013). Les Lymphomes Cutanés Sous L'égide Du Groupe Français D'étude Des Lymphomes Cutanés. Springer-Verlag, France, Paris, P133-134 :61-62
- [47] Dereure O. Lymphomes Cutanés T Primitifs : Actualités. *Dermatol Prat* 2012;364:1–7.
- [48] D'Incan M, Souteyrand P. Mycosis Fongoïde Et Formes Apparentées. In: Saurat JH, Lachapelle JM, Lipsker D, Thomas L, Editors. *Dermatologie Et Maladies Sexuellement Transmissibles*. Paris: Masson; 2009. P. 515–9.
- [49] Vergier B, De Muret A, Beylot-Barry M, Vaillant L, Chene G, Carlotti A, Et Al. Transformation Of Mycosis Fungoides: Clinicopathological And Prognostic Features Of 45 Cases. *Blood* 2000;95:2212–8.
- [50] Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, Et Al. Revisions To The Staging And Classification Of Mycosis Fungoides And Sezary Syndrome: A Proposal Of The International Society Of Cutaneous Lymphomas (ISCL) And The Cutaneous Lymphoma Task Force Of The European Organization Of Research And Treatment Of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713–22.
- [51] Delfau-Larue MH, Dalac S, Lepage E, Petrella T, Wechsler J, Farcet JP, Et Al. Prognostic Significance Of A Polymerase Chain Reaction-Detectable Dominant T-Lymphocyte Clone In Cutaneous Lesions Of Patients With Mycosis Fungoides. *Blood* 1998;92:3376–80.
- [52] Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, Et Al. Defining Early Mycosis Fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1053–63.

- [53] Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, Et Al. EORTC, ISCL, And USCLC Consensus Recommendations For The Treatment Of Primary Cutaneous CD30-Positive Lymphoproliferative Disorders: Lymphomatoid Papulosis And Primary Cutaneous Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Blood* 2011;118:4024–35.
- [54] Poszepczynska-Guigné E, Schiavon V, D’Incan M, Echchakir H, Musette P, Ortonne N, Et Al. CD158k/KIR3DL2 Is A New Phenotypic Marker Of Sezary Cells: Relevance For The Diagnosis And Follow-Up Of Sezary Syndrome. *J Invest Dermatol* 2004;122: 820–3.
- [55] Beylot-Barry M, Sibaud V, Thiebaut R, Vergier B, Beylot C, Delaunay M, Et Al. Evidence That An Identical T Cell Clone In Skin And Peripheral Blood Lymphocytes Is An Independant Prognostic Factor In Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas. *J Invest Dermatol* 2001;117: 920–6.
- [56] Delfau-Larue MH, Laroche L, Wechsler J, Lepage E, Lahet C, Asso-Bonnet M, Et Al. Diagnostic Value Of Dominant T-Cell Clones In Peripheral Blood In 363 Patients Presenting Consecutively With A Clinical Suspicion Of Cutaneous Lymphoma. *Blood* 2000;96: 2987–92.
- [57] Kumar R, Xiu Y, Zhuang HM, Alavi A. 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography In Evaluation Of Primary Cutaneous Lymphoma. *Br J Dermatol* 2006;155:357–63.
- [58] Tsai EY, Taur A, Espinosa L, Quon A, Johnson D, Dick S, Et Al. Staging Accuracy In Mycosis Fungoides And Sezary Syndrome Using Integrated Positron Emission Tomography And Computed Tomography. *Arch Dermatol* 2006;142:577–84.
- [59] Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. Mycosis Fungoides And Sezary Syndrome. *Lancet* 2008;371:945–57.

- [60] Vergier B, Beylot-Barry M, Beylot C, De Mascarel A, Delaunay M, De Muret A, Et Al. Pilotropic Cutaneous T-Cell Lymphoma Without Mucinosis. A Variant Of Mycosis Fungoides French Study Group Of Cutaneous Lymphomas. Arch Dermatol 1996;132:683–7.
- [61] Formation Médicale Continue Ann Dermatol Venereol 2004;131:849-52
Histopathologie Cutanée Mycosis Fongoïde * J. WECHSLER
- [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 1997;90:354—71.
- [63] Olsen EA, Rook AH, Zic J, Kim Y, Porcu P, Et Al. Sézary Syndrome: Immunopathogenesis, Literature Review Of Therapeutic Options, And Recommendations For Therapy By The United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). J Am Acad Dermatol 2011;64:352—404.
- [64] Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L, Et Al. Update On Erythrodermic Cutaneous T-Cell Lymphoma: Report Of The International Society For Cutaneous Lymphomas. J Am Acad Dermatol 2002;46:95—106.
- [65] Cordel N, Lenormand B, Courville P, Lauret P, Joly P. Réarrangement Des Gènes Du Récepteur Des Lymphocytes T Cutanés Par La Technique De PCR-DGGE Pour Le Diagnostic Etiologique Des Erythrodermies. Ann Dermatol Venereol 2001;128:220—3.
- [66] Fierro MT, Ponti R, Titli S, Bonello L, Comessatti A, Novelli M, Et Al. TCR Gamma-Chain Gene Rearrangement By Genescan: Incidence And Significance Of Clonal Heterogeneity In Sézary

- [67] Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I Treat Mycosis Fungoides And Sézary Syndrome. *Blood* 2009;114:4337—53.
- [68] Rétrovirus Humains T-Lymphotropes De Type 1 Et 2 C. Journo, R. Mahieux. © 2016 Elsevier Masson SAS.
- [69] Beljaards RC, Kaudewitz P, Berti E, Gianotti R, Neumann C, Rosso R, Et Al. Primary Cutaneous CD30+ Large Cell Lymphoma: Definition Of A New Type Of Cutaneous Lymphoma With A Favorable Prognosis. *Cancer* 1993;71:2097-104.
- [70] 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* 1997;90: 354-71.
- [71] Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Et Al. WHO-EORTC Classification For Cutaneous Lymphomas. *Blood* 2005; 105:3768-85.
- [72] Bekkenk MW, Geelen FA, Van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, Van Vloten WA, Et Al. Primary And Secondary Cutaneous CD30+ Lymphoproliferative Disorders: A Report From The Dutch Cutaneous Lymphoma Group On The Long-Term Follow-Up Data Of 219 Patients And Guidelines For The Diagnosis And Treatment. *Blood* 2000;95: 3653-61.
- [73] Liu H, Hoppe R, Kohler S, Harvell J, Reddy S, Kimy. CH30+Cutaneous Lymphoproliferative Disorders. Stanford Experience In Lymphomatoid Papulosis And Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Jam Acad Dermatol* 2003;49:1049-58.

- [74] Stein H, Mason D, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, Et Al. The Expression Of The Hodgkin's 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* 1985;66:848-58.
- [75] Willers J, Dummer R, Kempf W, Kundig T, Burg G, Kadin ME. Proliferation Of CD30+T-Helper 2 Lymphoma Cells Can Be Inhibited By CD30 Receptor Cross-Linking With Recombinant CD30 Ligand. *Clin Cancer Res* 2003;9:2744-54.
- [76] Shehan JM, Kalaaji AN, Markovic SN, Ahmed I. Management Of Multifocal Primary Cutaneous CD30+Anaplastic Large Cell Lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:103-10.
- [77] Vergier B, Beylot-Barry M, Pulford K, Michel P, Bosq J, Demuret A, Et Al. Statistical Evaluation Of Diagnostic And Prognostic Features Of Cutaneous CD30+Lymphoproliferative Disorders: A Clinicopathological Study Of 65 Cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1192-202.
- [78] Krishnan J, Tomaszewski M, Kao G. Primary Cutaneous CD30-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma. Report Of 27 Cases. *J Cutan Pathol* 1993;20:193-202.
- [79] Courville P, Wechsler J, Thomine E, Vergier B, Fonck Y, Souteyrand P, Et Al. Pseudoepitheliomatous Hyperplasia In Cutaneous T-Cell Lymphoma. A Clinical, Histopathological And Immunohistochemical Study With Particular Interest In Epithelial Growth Factor Expression. *Br J Dermatol* 1999;140:421-6.
- [80] Burg G, Kempf W, Kazarov DV, Dummer R, Frosch PJ, Langelonescu S, Et Al. Pyogenic Lymphoma Of The Skin: A Peculiar Variant Of Primary Cutaneous Neutrophil-Rich CD30+ Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Br J Dermatol* 2003;148:580-6.

- [81] Paulli M, Berti E, Rosso R, Borevi E, Kindl S, Klersy C, Et Al. CD30/Ki- 1-Positive Lymphoproliferative Disorders Of The Skin-Clinicopathologic Correlation And Statistical Analysis Of 86 Cases: A Multicentric Study From The EORTC Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Clin Oncol* 1995; 13:1343-54.
- [82] El-Azhary R, Gibson L, Kurtin P, Pittelkow M, Muller S. Lymphomatoid Papulosis: A Clinical And Histopathological Review Of 53 Cases With Leukocyte Immunophenotyping, DNA flow Cytometry, And T-Cell Receptor Gene Rearrangement Studies. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:210-8.
- [83] Van Neer FJ, Toonstra J, Van Voorst Vader PC, Willemze R, Van Vloten WA. Lymphomatoid Papulosis In Children: A Study Of 10 Children Registered By The Dutch Cutaneous Lymphomaworking Group. *Br J Dermatol* 2001;144:351-4.
- [84] Nijsten T, Curiel-Lewandrowski C, Kadin ME. Lymphomatoid Papulosis In Children: A Retrospective Cohort Of 35 Cases. *Arch Dermatol* 2004;140:306-12.
- [85] Scarisbrick J, Calonje E, Orchard G, Child FJ, Russel-Jones R. Pseudocarcinomatous Change In Lymphomatoid Papulosis And Primary Cutaneous CD30+ Lymphoma: A Clinicopathologic And Immunohistochemical Study Of 6 Patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:239-47.
- [86] El Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. Lymphomatoid Papulosis: Reappraisal Of Clinicopathologic Presentation And Classification Into Subtypes A, B, C. *Arch Dermatol* 2004;140:441-7.
- [87] Beljaards RC, Willemze R. The Prognosis Of Patients With Lymphomatoid Papulosis Associated With Malignant Lymphomas. *Br J Dermatol* 1992;126:596-602.

- [88] Gonzalez CL, Medeiros LJ, Brazier RM, Jaffe ES. T-Cell Lymphoma Involving Subcutaneous Tissue. A Clinicopathologic Entity Commonly Associated With Hemophagocytic Syndrome. *Am J Surg Pathol* 1991 ; 15 : 17-27
- [89] Wang CE, Su WP, Kurtin PJ. Subcutaneous Panniculitis T-Cell Lymphoma. *Int J Dermatol* 1996 ; 35 : 1-8
- [90] Romerols, Goltzrw, Nagic, Shinss, Hoad, Perniciaroc. Subcutaneous T-Cell Lymphoma With Associated Hemophagocytic Syndrome And Terminal Leukemic Transformation. Unusual Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 22 : 288-92
- [91] Arnulf B, Copie-Bergman C, Delfau-Larue MH, Lavergne- Slove A, Bosq J, Wechsler J Et Al. Non-Hepatosplenic Gamma-Delta T-Cell Lymphoma. A Subset Of Cytotoxic Lymphomas With Mucosal Or Skin Localization. *Blood* 1998;91: 1723-1731
- [92] Avinoachi, Halevys, Argovs, Sacksm. Gamma/Delta T-Cell Lymphoma Involving The Subcutaneous Tissue And Associated With A Hemophagocytic Syndrome. *Am J Dermatopathol* 1994 ; 16 : 426-433
- [93] Burg G, Dummer R, Wilhelm M, Nestle F, Ott MM, Feller A Et Al. A Subcutaneous Delta-Positive T-Cell Lymphoma That Produces Interferon Gamma. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1078-1081
- [94] Chan JKC, Quintanilla- Martinez L, Ferry JA, Pey SC (2008) Extranodal NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type, In WHO Classification Of Tumors Of Haematopoietic And Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon. France
- [95] Kanavaros P, Briere J, Lesco MC, Gaulard P (1996) Epstein - Barr Virus In Non-Hodgkin's Lymphomas Of The Upper Respiratory Tract: Association With Sinonasal Localization And Expression Of NK And/Or T- Cell Antigens By Tumour Cells. *J Pathol* 178: 297-302

- [96] Jaccard A, Hermine O (2011) Extranodal Natural Killer/T- Cell L Lymphoma: Advances In The Management. *Curr Opin Oncol* 23: 429-35
- [97] Willemze R, Jaff E ES, Burg G *Et Al.* (2005) WHO- EORTC Classi Fi Cation For Cutaneous Lymphomas. *Blood* 105: 3768-85
- [98] Berti E, Recalcati S, Girgenti V *Et Al.* (2010) Cutaneous Ex Tranodal NK/T- Cell Lymphoma: A Clinicopathologic Study Of 5 Patients With Array- Based Comparative Genomic Hybridization. *Blood* 116: 165-70
- [99] Stokkermans- Dubois J, Jouary T, Vergier B *Et Al.* (2006) A C Ase Of Primary Cutaneous Nasal Type NK/T- Cell Lymphoma And Review Of The Literature. *Dermatology* 213: 345-9
- [100] Kim BS, Kim TY, Kim CW *Et Al.* (2003) Th Erapeutic Outcome Of Extranodal NK/Tcell Lymphoma Initially Treated With Chemotherapy- - Result Of Chemotherapy In NK/T- Cell Lymphoma. *Acta Oncol* 42: 779-83
- [101] Berti E, Tomasini D, Vermeer MH *Et Al.* (199 9) Primary Cutaneous CD8- Positive Epidermotropic Cytotoxic T Cell Lymphomas. A Distinct Clinicopathological Entity With An Aggressive Clinical Behavior. *Am J Pathol* 155: 483-92
- [102]. Willemze R, Jaff E ES, Burg G *Et Al.* (2005) WHO-EORTC Classifi Cation For Cutaneous Lymphomas. *Blood* 105: 3768-85
- [103] Jensen JR, Th Estrup-Pedersen K (1980) Subpo Pulations Of T Lymphocytes In A Patient With Fulminant Mycosis Fungoides. *Acta Derm Venereol* 60: 159-61
- [104] Agnarsson BA, Vonderheid EC, Kadin ME (1990) Cutaneous T Cell Lymphoma With Suppressor/Cytotoxic (CD8) Phenotype: Identifi Cation Of Rapidly Progressive And Chronic Subtypes. *J Am Acad Dermatol* 22: 569-77

- [105] Poszepczynska-Guigne E, Jagou M, Wechsler J *Et Al.* (2006) Cutaneous CD8+ Epidermotropic Cytotoxic T-Cell Lymphoma With Aggressive Course. *Ann Dermatol Venereol* 133: 253-6
- [106] Gormley RH, Hess SD, Anand D *Et Al.* (2010) Primary Cutaneous Aggressive Epidermotropic CD8+ T-Cell Lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 62: 300-7
- [107]. Csomor J, Bogнар A, Benedek S *Et Al.* (2008) Rare Provisional Entity: Primary Cutaneous Aggressive Epidermotropic CD8+ Cytotoxic T-Cell Lymphoma In A Young Woman. *J Clin Pathol* 61: 770-2
- [108] Marzano AV, Ghislanzoni M, Gianelli U *Et Al.* (2005) Fatal CD8+ Epidermotropic Cytotoxic Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma With Multiorgan Involvement. *Dermatology* 211: 281-5
- [109] Santucci M, Pimpinelli N, Massi D *Et Al.* (2003) Cytotoxic/Natural Killer Cell Cutaneous Lymphomas. Report Of EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Cancer* 97: 610-27
- [110]. Quarterman MJ, Leshner JL Jr, Davis LS *Et Al.* (1995) Rapidly Progressive CD8-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma With Tongue Involvement. *Am J Dermatopathol* 17: 287-91
- [111] Yoshizawa N, Yagi H, Horibe T *Et Al.* (2007) Primary Cutaneous Aggressive Epidermotropic CD8+ T-Cell Lymphoma With A CD15(+)/CD30(-) Phenotype. *Eur J Dermatol* 17: 441-2
- [112] Kim SK, Kim YC, Kang HY (2006) Primary Cutaneous Aggressive Epidermotropic CD8(+) Cytotoxic T-Cell Lymphoma With Atypical Presentation. *J Dermatol* 33: 632-4
- [113] Willemze R, Jansen PM, Cerroni L *Et Al.* (2008) Subcutaneous Panniculitis-Like T-Cell Lymphoma: Definition, Classification, And Prognostic Factors: An EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study Of 83 Cases. *Blood* 111: 838-45

- [114] Willemze R, Jaff E ES, Burg G *Et Al.* (2005) WHO-EORTC Classification For Cutaneous Lymphomas. *Blood* 105: 3768-85
- [115] Beltraminelli H, Leinweber B, Kerl H, Cerroni L (2009) Primary Cutaneous CD4+ Small-/Medium-Sized Pleomorphic T-Cell Lymphoma: A Cutaneous Nodular Proliferation Of Pleomorphic T Lymphocytes Of Undetermined Significance ? A Study Of 136 Cases. *Am J Dermatopathol* 31: 317-22
- [116] Rodriguez Pinilla SM, Roncador G, Rodríguez-Peralto JL *Et Al.* (2009) Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium-Sized Pleomorphic T-Cell Lymphoma Expresses Follicular T-Cell Markers. *Am J Surg Pathol* 33: 81-90
- [117] Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH *Et Al.* (2009) Low-Dose Palliative Radiotherapy For Cutaneous B- And T-Cell Lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74: 154-8
- [118] Roggero E, Zucca E, Mainetti C *Et Al.* (2000) Eradication Of *Borrelia Burgdorferi* Infection In Primary Marginal Zone B-Cell Lymphoma Of The Skin. *Hum Pathol* 31: 263-8
- [119] Kütting B, Bonsmann G, Metze D *Et Al.* (1997) *Borrelia Burgdorferi*-Associated Primary Cutaneous B Cell Lymphoma: Complete Clearing Of Skin Lesions After Antibiotic Pulse Therapy Or Intralesional Injection Of Interferon Alfa-2a. *J Am Acad Dermatol* 36: 311-4
- [120] Fühler M, Ottmann KW, Tronnier M (2010) Cutaneous Marginal Zone Lymphoma (SALT) And Infection With *Borrelia Burgdorferi*. *Hautarzt* 61: 145-7
- [121] Duvic, M. And J.C. Cather, *Emerging New Therapies For Cutaneous T-Cell Lymphoma*. *Dermatol Clin*, 2000. 18(1): P. 147-56.
- [122] Dereure, O., *[Systemic Treatments Of Cutaneous T-Cell Lymphomas (Except Interferon And Photopheresis)]*. *Ann Dermatol Venereol*, 2005. 132 Spec No 2: P. 5S31-6

- [123] Mann, B.S., Et Al., *FDA Approval Summary: Vorinostat For Treatment Of Advanced Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma*. Oncologist, 2007. 12(10): P. 1247-52.
- [124] Laroche, L., *[Photopheresis For Cutaneous T-Cell Lymphomas]*. Ann Dermatol Venereol, 2005. 132 Spec No 2: P. 5S37-8.
- [125] Abou-Samra, T., R. Viraben, And M. D'Incan, *[New Immunomodulating Treatments In Evaluation For Cutaneous T-Cell Lymphomas]*. Ann Dermatol Venereol, 2005. 132 Spec No 2: P. 5S39-41.
- [126] Lundin, J., Et Al., *Phase 2 Study Of Alemtuzumab (Anti-CD52 Monoclonal Antibody) In Patients With Advanced Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome*. Blood, 2003. 101(11): P. 4267-72.
- [127] Duvic, M. And J.C. Cather, *Emerging New Therapies For Cutaneous T-Cell Lymphoma*. Dermatol Clin, 2000. 18(1): P. 147-56.
- [128] Grange F, Wechsler J, Guillaume JC Et Al. (2002) *Borrelia Burgdorferi-Associated Lymphocytoma Cutis Simulating A Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma*. J Am Acad Dermatol 47:
- [129] Consensus Conference On Treatment Of Infectious Diseases (2007) *Lyme Disease (Borreliosis)- -Diagnostic Approach, Therapy And Prevention*. Rev Neurol 163: 1273-9
- [130] Gitelson E, Al-Saleem T, Millenson M Et Al. (2006) *Cutaneous B-Cell Lymphoma Responds To Rituximab: A Report Of Fi Ve Cases And A Review Of The Literature*. Leuk Lymphoma 47: 1902-7
- [131] Kyrtsolis M-C, Siakantaris MP, Kalpadakis C Et Al. (2006) *Favorable Outcome Of Primary Cutaneous Marginal Zone Lymphoma Treated With Intralesional Rituximab*. Eur J Haematol 77: 300-3

- [132] Morales AV, Advani R, Horwitz SM *Et Al.* (2008) Indolent Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: Experience Using Systemic Rituximab. *J Am Acad Dermatol* 59: 953-7
- [133] Kerl K, Prins C, Saurat JH, French LE (2006) Intralesional And Intravenous Treatment Of Cutaneous B-Cell Lymphomas With The Monoclonal Anti-CD20 Antibody Rituximab: Report And Follow-Up Of Eight Cases. *Br J Dermatol* 155: 1197-1200
- [134] Paul T, Radny P, Kröber SM *Et Al.* (2001) Intralesional Rituximab For Cutaneous B-Cell Lymphoma. *Br J Dermatol* 144: 1239-43 20: 326-30
- [135] Valencak J, Weihsengruber F, Rappersberger K *Et Al.* (2009) Rituximab Monotherapy For Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: Response And Follow-Up In 16 Patients. *Ann Oncol*
- [136] Fink-Puches R, Wolf IH, Zalaudek I *Et Al.* (2005) Treatment Of Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma With Rituximab. *J Am Acad Dermatol* 52: 847-53
- [137] Seker M, Ustaalioğlu BBO, Bilici A *Et Al.* (2010) Eight-Cycle Rituximab Therapy Resulted In Complete Remission In Primary Cutaneous Marginal Zone Lymphoma. *Leuk Res* 34: 160-3
- [138] Fenot M, Quereux G, Brocard A *Et Al.* (2010) Rituximab For Primary Cutaneous Diff Use Large B-Cell Lymphoma-Leg Type. *Eur J Dermatol* 20: 753-7
- [139] Grange F, Beylot-Barry M, Courville P *Et Al.* (2007) Primary Cutaneous Diff Use Large B-Cell Lymphoma, Leg Type: Clinicopathologic Features And Prognostic Analysis In 60 Cases. *Arch Dermatol* 143: 1144-50
- [140] Grange F, Beylot-Barry M, Courville P *Et Al.* (2007) Primary Cutaneous Diff Use Large B-Cell Lymphoma, Leg Type: Clinicopathologic Features And Prognostic Analysis In 60 Cases. *Arch Dermatol* 143: 1144-50

- [141] Pulini S, Rupoli S, Goteri G *Et Al.* (2009) Efficacy And Safety Of Pegylated Liposomal Doxorubicin In Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas And Comparison With The Commonly Used Therapies. *Eur J Haematol* 82: 184-93
- [142] Kobold S, Kilic N, Lütken T *Et Al.* (2010) Isolated Limb Perfusion With Melphalan For The Treatment Of Intractable Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma Leg Type. *Acta Haematol* 123: 179-81
- [143] Coiffier B, Lepage E, Briere J *Et Al.* (2002) CHOP Chemotherapy Plus Rituximab Compared With CHOP Alone In Elderly Patients With Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 346: 235
- [144] Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E *Et Al.* (2010) Long-Term Outcome Of Patients In The LNH-98.5 Trial, The First Randomized Study Comparing Rituximab-CHOP To Standard CHOP Chemotherapy In DLBCL Patients: A Study By The Groupe d'Etudes Des Lymphomes De l'Adulte. *Blood* 116: 2040-5
- [145] Thieblemont C, Coiffier B (2007) Lymphoma In Older Patients. *J Clin Oncol* 25: 1916-1923.
- [146] Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N *Et Al.* (2007) TNM Classification System For Primary Cutaneous Lymphomas Other Than Mycosis Fungoides And Sezary Syndrome: A Proposal Of The International Society For Cutaneous Lymphomas (ISCL) And The Cutaneous Lymphoma Task Force Of The European Organization Of Research And Treatment Of Cancer (EORTC). *Blood* 110: 479-84
- [147] Querfeld C, Kuzel TM, Guitart J, Rosen ST (2007) Primary Cutaneous CD30+ Lymphoproliferative Disorders: New Insights Into Biology And Therapy. *Oncology* 21: 689-96

- [148] Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH *Et Al.* (2011) EORTC, ISCL, And USCLC Consensus Recommendations For The Treatment Of Primary Cutaneous CD30 Positive Lymphoproliferative Disorders: Lymphomatoid Papulosis And Primary Cutaneous Anaplastic Largecell Lymphoma. *Blood* 118: 4024-35
- [149] Olsen EA, Whittaker S, Kim YH *Et Al.* (2011) Clinical End Points And Response Criteria In Mycosis Fungoides And Sézary Syndrome: A Consensus Statement Of The International Society For Cutaneous Lymphomas, The United States Cutaneous Lymphoma Consortium, And The Cutaneous Lymphoma Task Force Of The European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. *J Clin Oncol* 29: 2598-607
- [150] S. El Mabady, H. Benchikhi, S. Azzouzi, A. Quessar, H. Lakhdar . Lymphomes Cutanes Primitifs A Casablanca. *Revue Marocaine Du Cancer* 2012, Vol. 4, N°3 : 39-42
- [151] N. Dahbi. Les Lymphomes Cutanes Primitifs: Expérience Du Service De Dermatologie Chu Mohammed Vi, Marrakech. Année 2011
- [152] Mehennaoui. A. Saadali M. *Etude Epidémiologique Des Lymphomes Cutanés Primitifs*. Université Des Frères Mentouri Constantine Faculté Des Sciences De La Nature Et De La Vie. Juin 2016
- [153] GBERY I. P.*, AKA B. R.*, YOBOUE P.*, DJEHA D.*, VAGAMON B.*, SANGARE A.*, M'BOUNGOU P.*, KANGA J.M. LES LYMPHOMES CUTANES EN COTE D'IVOIRE. *Médecine d'Afrique Noire* : 1999, 46
- [154] M. Diallo, B.A. Diatta, A. Diop, N.B. Seck, M. Tine, S. Diadie, S. Diallo, B. Seck, F. Ly, S.O. Niang, A. Kane, M.T. Dieng. Spectre Des Lymphomes Cutanés Au Sénégal. *Annales De Dermatologie Et De Vénéréologie, Volume 143, Issue 4, Supplement 1, April 2016, Page S59*

- [155] Saunes, M., T.I. Lund Nilsen, And T.B. Johannesen, *Incidence Of Primary Cutaneous T Cell Lymphoma In Norway*. Br J Dermatol, 2008.
- [156] Riou-Gotta, M.O., Et Al. *Primary Cutaneous Lymphomas: Population-Based Descriptive Study Of 71 Consecutive Cases Diagnosed Between 1980 And 2003*. Leuk Lymphoma, 2008. 49(8): P. 1537-44
- [157] Alina Markova, Martin A. Weinstock. Trends In Cutaneous Lymphoma Epidemiology. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, Vol. 10, Suppl. 2, S63-S66, 2010; DOI: 10.3816/CLML.2010.S.009
- [158] Marie Charavin-Cocuzza. Etude Retrospective De 105 Cas De Lymphomes Cutanes Primitifs Suivis Au CHU De Grenoble Entre 1997 Et 2008 : Caractéristiques Epidemiologiques, Anatomocliniques, Evolutives Et Evaluation De Nos Pratiques Cliniques. Médecine Humaine Et Pathologie. 2009.
- [159] Fatima Ezzahra Lamchahab, Kawtar Beqqal, Bouchra Guerrouj, Ibtissam Khoudri, Karima Senouci, Badredine Hassam, Mohamed Ait Ourhroui. Bilan D'hospitalisation Du Service De Dermatologie-Vénérologie Du CHU Ibn Sina Rabat Maroc Pan Afr Med J. 2010; 7: 17.
- [160] M Maalej I, H Frikha L, J Daoud , Sellami I, K Ben Romdhane I, MR Kamoun , R Souissi, A Ben Osmen, A Zahaf , R Noura , NBouaouina , M Ben Abdallah. Lymphomes Cutanés En Tunisie. Profil Clinique Et Résultats Thérapeutiques. Cancer/Radiother 1998 ; 2 : 404-7. Elsevier. Paris