



ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase

BOM: Biopsie Ostéo-Médullaire

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CHOP: Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisone

COP: Cyclophosphamide, Oncovin, Prédnisone.

EBV: Epstein Barr Virus

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

FDA: Food and Drug Administration

GFELC: Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés

HTLV-1: Human T-Lymphotropic Virus-1

ISCL: International Society for Cutaneous Lymphoma

LAGC : Lymphomes Anaplasiques à Grandes Cellules

LBDGC : Lymphomes B diffus à Grandes Cellules

LCP: Lymphomes Cutanés Primitifs

LCT: Lymphomes Cutanés T

LCB: Lymphomes Cutanés B

LCPT : Lymphomes Cutanés Primitifs T

LCPB : Lymphomes Cutanés Primitifs B

LDH : Lacticodéshydrogénase

LMNH : Lymphomes Malins Non Hodgkinien

MF : Mycosis Fongoïde

MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS: Organization Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

PL : Papulose Lymphomatoïde

R-CHOP : Rituximab, Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisone

R-CVP : Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone.

SS : Syndrome de Sézary

SAM : Syndrome d'Activation Macrophagique

SEER: the Surveillance, Epidemiology and End Results

TCR : Récepteur de la Cellule T.

TDM : Tomodensitométrie

WHO : World Health Organization.



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODE	4
RESULTATS	8
I-Aspects épidémiologiques	9
II-Aspects cliniques	14
III-Etude anatomo-pathologique	23
IV-Frottis sanguin	27
V- Bilan d'extension	27
VI- Stadification	30
VII-Traitement	32
VIII-Evolution	34
DISCUSSION	48
I-Epidémiologie	49
II-Rappel histologique de la peau	52
III-Pathogénie	54
1- Facteurs génétiques	54
2- Facteurs viraux	54
3- Facteurs environnementaux	55
IV-Diagnostic des lymphomes cutanés primitifs	56
1-Diagnostic positif	56
2-Diagnostic d'extension	58
3-Stade évolutif	61
V-Classification	65
VI-Etude analytique	68
1-Lymphomes cutanés T primitifs et NK	68
1-1 Mycosis fongoïde	68
1-2 Formes cliniques du mycosis fongoïde et apparentés	81
1-2-1-Mycosis fongoïde Folliculotrope	81
1-2-2-Lymphome pagétoïde	84
1-2-3-Chalazodermie granulomateuse	87
1-3 Syndrome de Sézary	89
1-4 Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte	93
1-5 Lymphoproliférations cutanées CD30+	96
1-5-1-Lymphome anaplasique à grandes cellules	96
1-5-2-Papulose lymphomatoïde	102
1-6 Lymphome T sous-cutané (α/β) de type panniculite	108
1-7 Lymphome T/NK extranodal, de type nasal	111
1-8 Lymphome T cutanés périphériques (entités provisoires)	112
1-8-1-Lymphome cutané agressif épidermotrope CD8+	112
1-8-2-Lymphomes cutanés γ/δ	113
1-8-3-Lymphome pléiomorphe à cellules petites et moyennes CD4+	115
2-Lymphomes cutanés B primitifs	117

2-1 Lymphome cutané de la zone marginale	118
2-2 Lymphome cutané centro-folliculaire	120
2-3 Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur	123
2-4 Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres	128
3-Prolifération de précurseurs hématologiques : hématodermie CD4, CD56+	131
CONCLUSION	132
ANNEXES	134
RESUME	
BIBLIOGRAPHIE	



INTRODUCTION

Les lymphomes cutanés primitifs sont les plus fréquents des lymphomes extra-ganglionnaires et constituent la deuxième localisation après les lymphomes digestifs (1).

Ils représentent un groupe d'entités très hétérogènes par leurs caractéristiques cliniques, morphologiques, moléculaires, évolutives, thérapeutiques et pronostiques.

Les lymphomes cutanés correspondent à une prolifération maligne de lymphocytes dans la peau et sont définis par un bilan d'extension négatif au moment du diagnostic (1).

En 2005, une classification commune de l'organisation mondiale de la santé (OMS)-European organization for research and treatment of cancer (EORTC) a été proposée (2) permettant une définition consensuelle des types des lymphomes cutanés qui restaient l'objet de controverses.

Ainsi, les lymphomes cutanés ont été divisés en trois grands groupes : les lymphomes cutanés T et NK, les lymphomes cutanés B et la prolifération de précurseurs hématologiques.

Les lymphomes T représentent 75 à 80 % des lymphomes cutanés (3), les lymphomes B 20 à 25 % (4) (5) et les précurseurs hématologiques sont extrêmement rares.

Leur pathogénie reste encore inconnue

Ils posent principalement le problème de diagnostic positif qui repose sur la confrontation anatomo-clinique.

Plusieurs progrès ont été réalisés dans la prise en charge avec un pronostic qui varie en fonction du type histologique.

➤ Intérêt de l'étude :

- Au Maroc, il n'existe pas de registre des lymphomes cutanés primitifs permettant d'évaluer avec précision leur taux de prévalence et d'incidence réelle.
- Problème de diagnostic positif dû à la difficulté de diagnostic anatomo-pathologique.
- Difficultés de prise en charge.

• But de l'étude :

- Rapporter l'expérience du service de dermatologie du CHU Mohammed VI de Marrakech dans la prise en charge des lymphomes cutanés et étudier leurs caractéristiques spécifiques et les lésions cutanées révélatrices.
- Etudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives des lymphomes cutanés primitifs diagnostiqués au service de dermatologie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Les résultats de ce travail bien que non représentatifs à l'échelle nationale permettraient d'élaborer un profil épidémiologique de ces tumeurs, de soulever le problème de diagnostic anatomo-pathologique et de prise en charge.

*PATIENTS
&
METHODES*



I.Matériels d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 8 ans (Janvier 2002 à Décembre 2009) réalisée au service de dermatologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Pour l'élaboration de ce travail nous nous sommes basés sur :

- a- Les registres du service de Dermatologie Vénérérologie.
- b- Les dossiers des malades.
- c- Les registres du service d'onco-hématologie
- d- Les registres du service d'anatomo-pathologie.

II.Méthode d'étude :

Notre travail a porté sur 26 cas de lymphomes cutanés primitifs.

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

- Le diagnostic histologique et immunohistochimique de lymphome cutané.
- Un bilan d'extension comportant un examen des aires ganglionnaires, radiographie pulmonaire, échographie abdominale et BOM.
- Localisation strictement cutanée au terme du bilan d'extension.
- 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.

- Antécédents toxiques.
- Prises médicamenteuses.

2- Données cliniques

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

3- Biopsies cutanées faites, leurs nombres et résultats

4- Etude immunohistochimique

5- Biopsie ganglionnaire si adénopathie cliniquement palpable.

6- Frottis sanguin à la recherche de cellules de Sézary.

7- Bilan d'extension : comportant :

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

8- Le reste du bilan biologique réalisé

9- Le diagnostic retenu

10- Stadification : selon la classification TNMB de WHO-EORTC 2007.

11- Traitement reçu :

- Abstention thérapeutique
- Dermocorticoïdes

- Chimiothérapie locale : Chlorméthine, Carmustine (dose, durée)
- Méthotrexate
- Chimiothérapie générale : CHOP, COP.
- Puvathérapie
- Photothérapie
- Radiothérapie
- Electronthérapie
- Chirurgie

12- Traitement d'entretien

13- Evolution



RESULTS

I. Aspects épidémiologiques

1- Prévalence:

Notre étude a colligé 26 cas de lymphomes cutanés primitifs (LCP), comportant 20 cas de lymphomes cutanés T primitifs soit 77 % de l'ensemble des LCP et 6 cas de lymphomes cutanés B primitifs soit 23 % de l'ensemble des LCP (figure1).

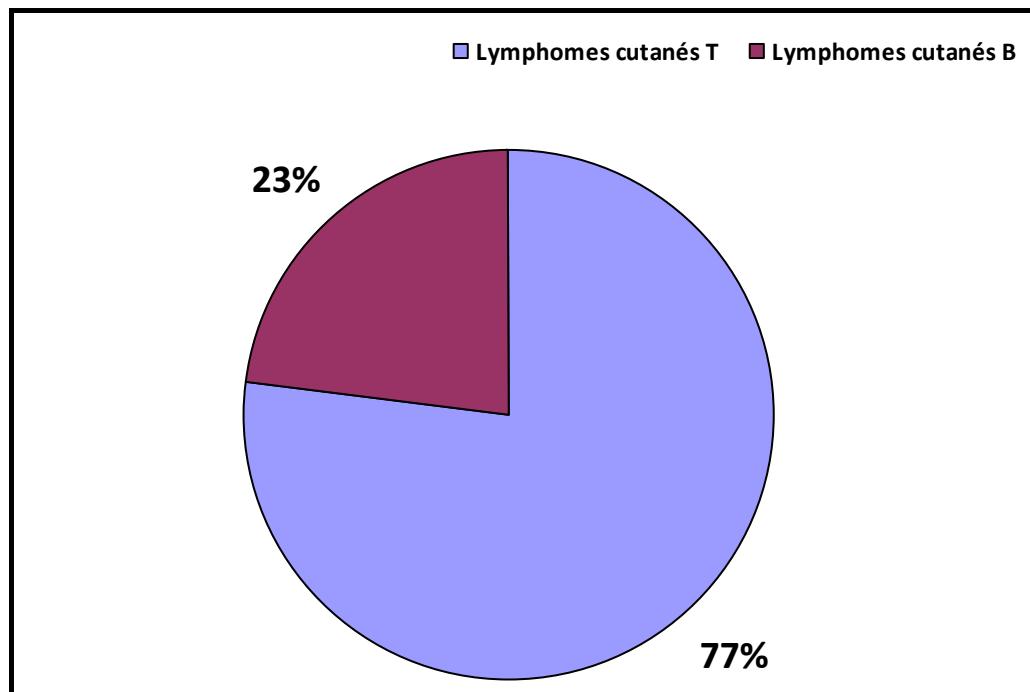


Figure 1 : Répartition des lymphomes cutanés primitifs

2- Age :

- La moyenne d'âge était de 55 ans avec des extrêmes allant de 22 à 85 ans.
- La moyenne d'âge chez les hommes était de 59,5 ans. Chez les femmes, elle était de 45 ans.
- La moyenne d'âge en fonction de chaque type anatomo-clinique figure dans le tableau I.

Tableau I : Répartition des lymphomes cutanés primitifs selon l'âge et la forme anatomo-pathologique

Type	Age moyen	Ages extrêmes
Lymphomes T	50	22-85
Mycosis fongoïde	55	22-85
Syndrome de Sézary	71	65-75
Papulose lymphomatoïde	26	-
Lymphome T à grandes cellules CD30+	45	35-64
Lymphomes B	60,8	40-75
Lymphome B diffus à grandes cellules	60,8	40-75

3- Sexe :

- Le sex-ratio H/F était de 1,8.
- Il s'agissait de 17 hommes soit 65% et 9 femmes soit 35% (figure 2)
- La répartition des lymphomes cutanés primitifs en fonction du sexe et des formes anatomo-pathologiques est rapportée dans le tableau II.

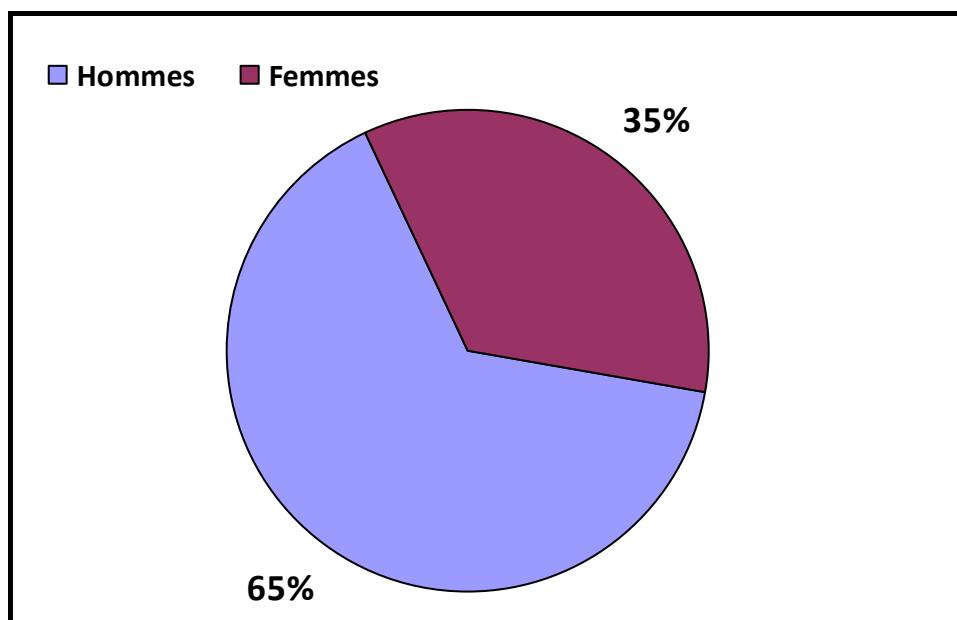


Figure 2 : Répartition des lymphomes cutanés primitifs selon le sexe.

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

Type	Nombre de cas	Sexe masculin	Sexe féminin	Sex ratio H/F
Lymphomes T	20	13	7	1,85
Mycosis fongoïde	12	6	6	1
Syndrome de Sézary	3	3	0	-
Papulose lymphomatoïde	1	1	0	-
Lymphome T à grandes cellules CD30+	4	3	1	3
Lymphomes B	6	4	2	2
Lymphome B diffus à grandes cellules	6	4	2	2

4- Répartition annuelle:

- Le nombre de nouveaux cas a augmenté de façon significative depuis 2007 avec une moyenne d'environ 3cas/an (figure 3).

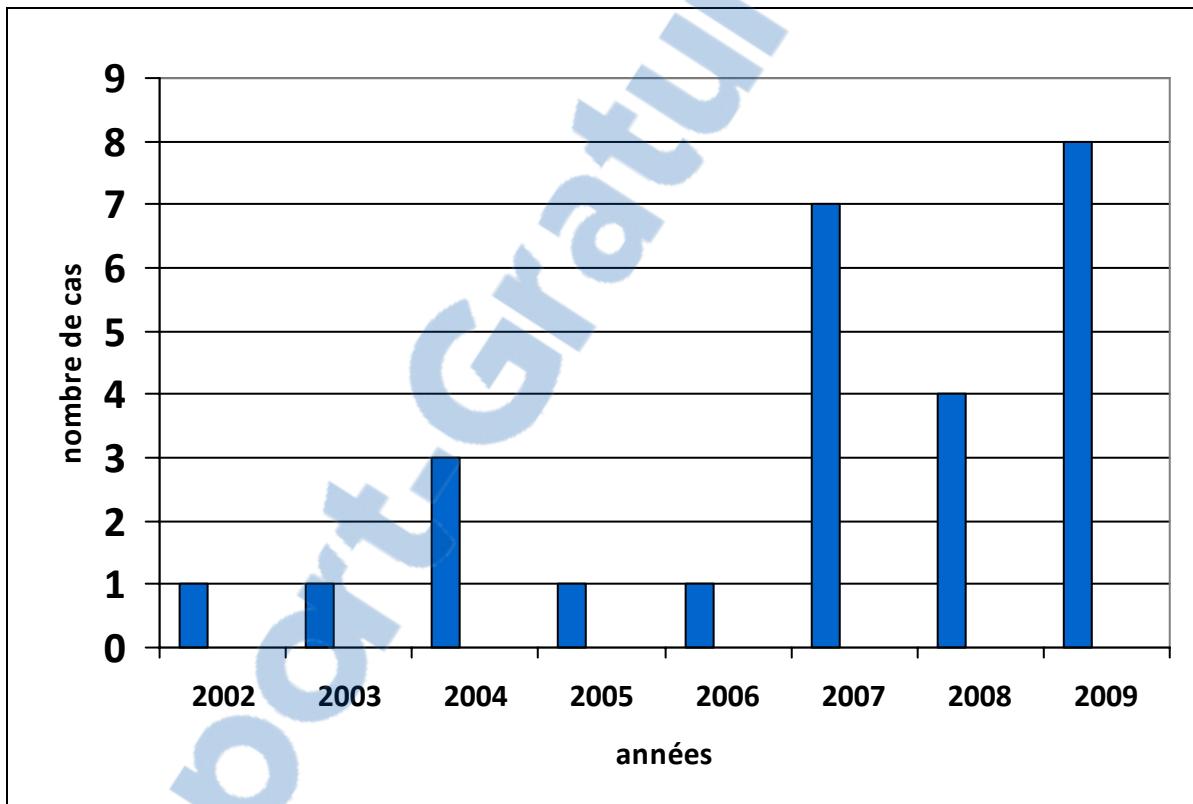


Figure 3 : Répartition annuelle des cas de lymphomes cutanés primitifs colligés au service de dermatologie de Marrakech

5- Répartition selon la profession :

- La profession a été précisée chez 23 malades soit 92%.
- 10 patients étaient sans profession soit 38%.
- Les autres patients étaient des agriculteurs (11cas), un policier (1cas), un ouvrier (1cas) et un coiffeur (1cas) (figure 4).

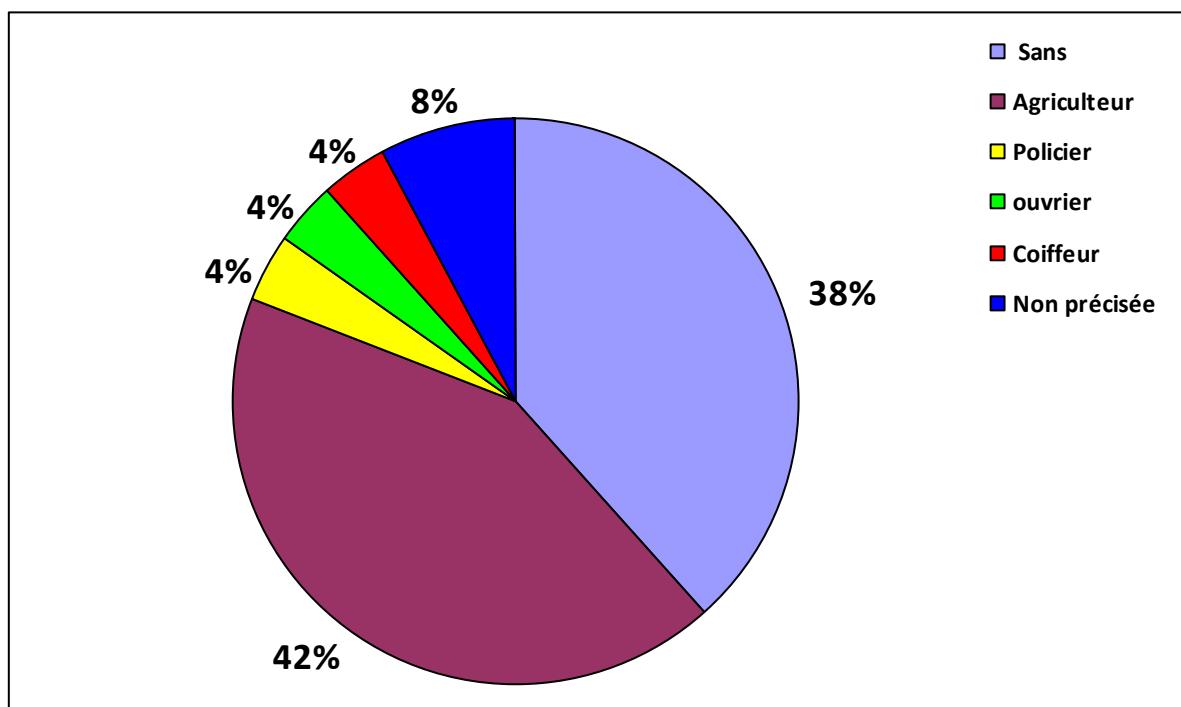


Figure 4 : Répartition des patients selon la profession.

II.Aspects cliniques :

1- Motif de consultation:

- Les différents motifs de consultation étaient les suivants (tableau III et figure 5) :
 - Prurit : 6 cas.
 - Lésions cutanées : 18 cas
 - Plaques érythémato-squameuses : 4 cas
 - Nodule cutané : 7 cas.
 - Lésions pigmentées : 2 cas
 - Erythrodermie : 3 cas
 - Tumeur cutanée : 2 cas.
 - Adénopathies : 2 cas

2-Antécédents :

- Cinq patients étaient des tabagiques chroniques soit 19 % des cas.
- Une patiente avait une tuberculose pulmonaire traitée et un patient avait une syphilis traitée.

Tableau III : Répartition des malades selon le motif de consultation.

Motif de consultation	Nombre de cas	Pourcentage
Nodule cutané	7	26%
Prurit	6	23%
Plaques érythémato-squameuses	4	15%
Lésions pigmentées	2	8%
Erythrodermie	3	12%
Adénopathies	2	8%
Tumeur cutanée	2	8%

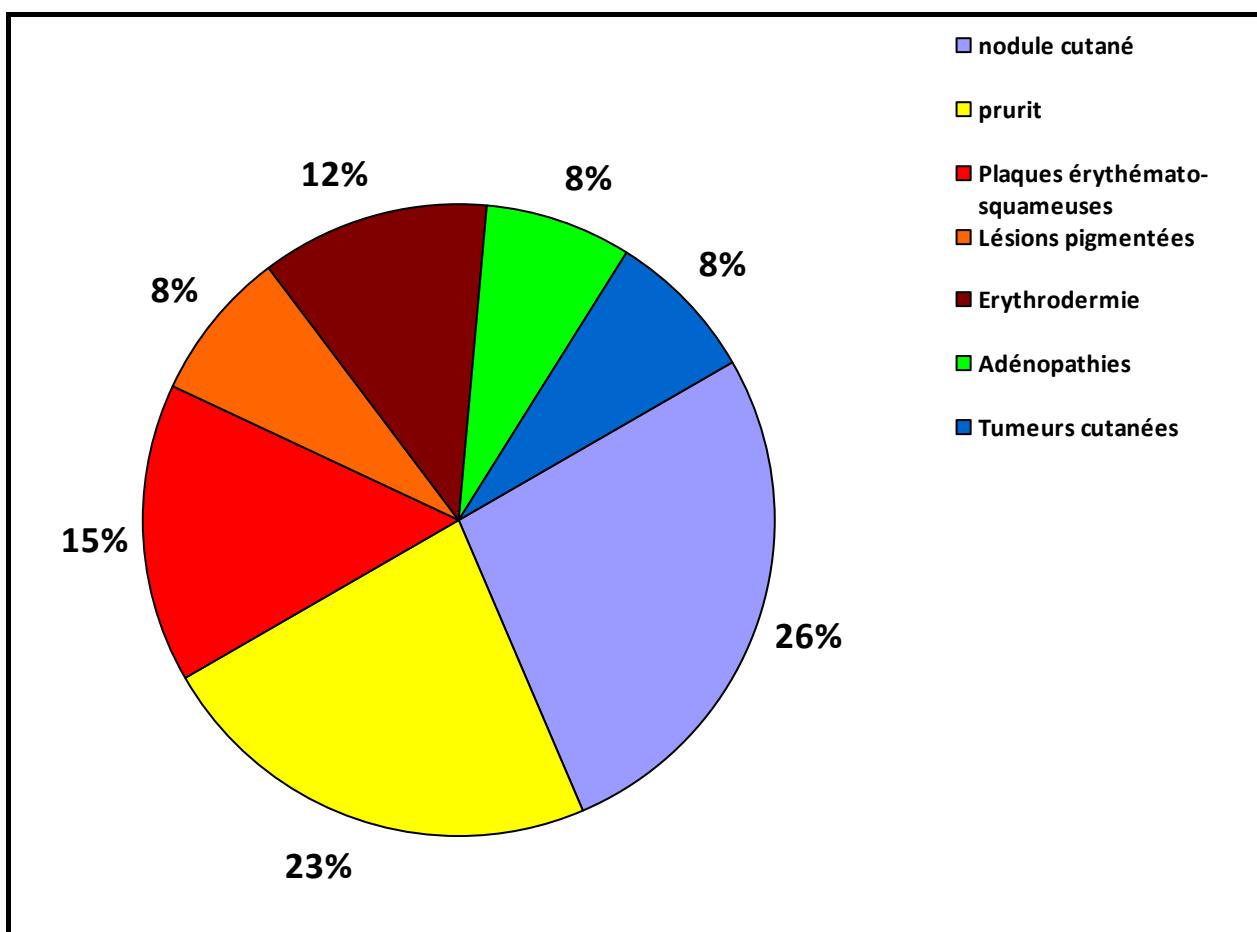


Figure 5 : Répartition des malades selon le motif de consultation.

3-Délai de consultation :

- Le délai moyen de consultation était de 12 mois avec des extrêmes allant de 2 mois à 10 ans.
- Le délai moyen de consultation en fonction du type histologique était comme suit (figure 6) :
 - Mycosis fongoïde : 24 mois.
 - Syndrome de Sézary : 7 mois.
 - Papulose lymphomatoïde : 2 mois.
 - Lymphome anaplasique T à grandes cellules CD30+ : 20 mois.
 - Lymphome B diffus à grandes cellules : 9 mois.

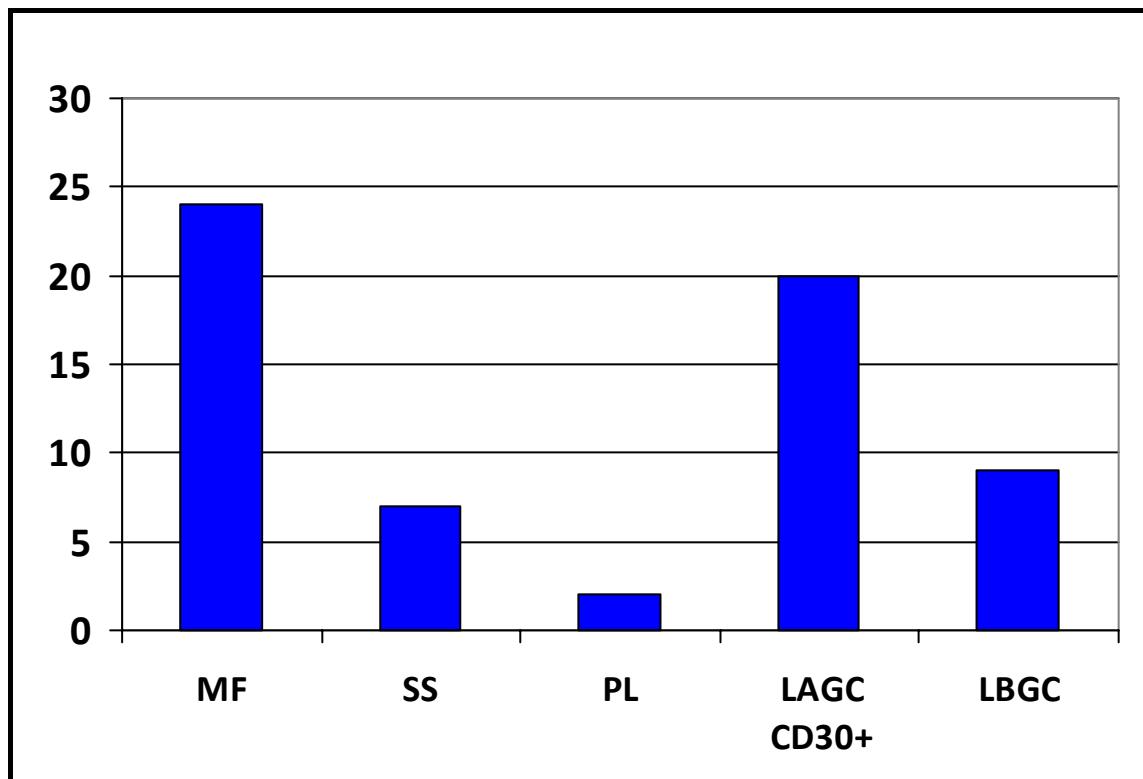


Figure 6 : Répartition des lymphomes cutanés selon le délai de consultation et type histologique.

4-Examen clinique :

4-1 Examen dermatologique :

Les caractéristiques cliniques retrouvées seront mieux analysées en fonction du type anatomo-pathologique (tableau IV) :

Tableau IV : Caractéristiques cliniques et histologiques des lymphomes cutanés

N°	Sexe	Age (ans)	Début (mois)	Lésions cutanées	Siège	Histologie cutanée
1	F	79	4	Erythrodermie + nodules	Généralisé	MF transformé
2	F	22	24	Plaques érythémato-squameuses+prurit	Avant-bras	MF
3	F	35	36	Plaques érythémato-squameuses+Parakératose+prurit+Adénopathies	Généralisé	MF
4	F	70	2	Nodules+Erythrodermie+alopecie +Adénopathies	Généralisé	MF
5	H	64	24	Plaques érythémato-squameuses+prurit+nodules+pustules	Généralisé	MF
6	F	42	120	Erythrodermie+prurit	Généralisé	MF
7	H	63	48	Nodule+ Plaques érythémato-squameuses+Adénopathies	Cuir Chevelu +Dos+Bras +jambes +cuisses	MF en transformation
8	F	60	2	lésions pigmentées généralisées	Généralisé	MF
9	H	60	12	Plaques érythémateusesinfiltrées	Tronc +Membres supérieurs	MF
10	H	55	3	Plaques érythémato-squameuses +Kératodermie palmoplantaire+Adénopathie +prurit	Généralisé	MF
11	H	85	4	Prurit+nodules+raréfaction des poils	Face et cuir chevelu	MF folliculotrope
12	H	30	12	Plaques érythémato-squameusesinfiltrées	Généralisé	MF Folliculotrope

Tableau IV :(suite)

Les lymphomes cutanés primitifs : expérience du service de dermatologie CHU Mohammed VI, Marrakech

N°	Sexe	Age (ans)	Début (mois)	Lésions cutanées	Siège	Histologie cutanée
13	H	74	12	Erythrodermie+Adénopathies +prurit	Généralisé	Sézary
14	H	65	6	Erythrodermie+Nodules+ Parakératose+alopecie +prurit+pustules+ adénopathies + kératodermie plantaire	Généralisé	Sézary
15	H	75	5	Erythrodermie+Prurit+ lichéfication+alopecie+ Adénopathies+ dystrophie unguéale	Généralisé	Sézary
16	H	26	2	Nodules ulcérées nécrotiques	Bras+tronc	papulose lymphomatoïde
17	H	64	9	Nodule ulcére	Cuisse	LAGC CD30+
18	H	43	48	Plaques érythémato-squameuses +Parakératose+prurit+ nodule+Adénopathies	Généralisé	LAGC CD30+
19	H	40	60	Plaques érythémato-squameuses+Pustules	Tronc +membres	LAGC CD30+ +PL+MF
20	F	35	5	Nodules+Plaques érythémateuses +Adénopathies+Infiltration œdémateuse de la joue droite+ulcérations buccales	Tronc +membres +Joue droite	LAGC CD30+ + SAM
21	F	47	3	Nodules+Adénopathies	Face	LBDGC
22	H	60	12	Un nodule	CC	LBDGC
23	F	50	12	Papules+Lichénification +prurit	Généralisé	LBDGC
24	H	59	18	Nodules	Dos	LBDGC
25	H	69	3	Placard nodulaire	Cuisse	LBDGC
26	H	80	8	Placard nodulaire	CC	LBDGC

4-1-1 Les lymphomes cutanés T :

a.Mycosis fongoïde :

Les aspects cliniques se répartissaient comme suit (figure 7):

- Lésions érythémato-squameuses non infiltrées : 5 cas (38%)
- Lésions érythémato-squameuses infiltrées : 2 cas (15%)
- Prurit : 6 cas (50%)
- Erythrodermie : 3 cas (25%)
- Nodules : 5 cas (38%)
- Tâches pigmentaires : 1 cas (7%)
- Adénopathies : 4 cas (33%)
- Alopécie : 1 cas (7%)

Les lésions sont généralisées dans 8 cas (66%) et localisées dans 4 cas (34%).

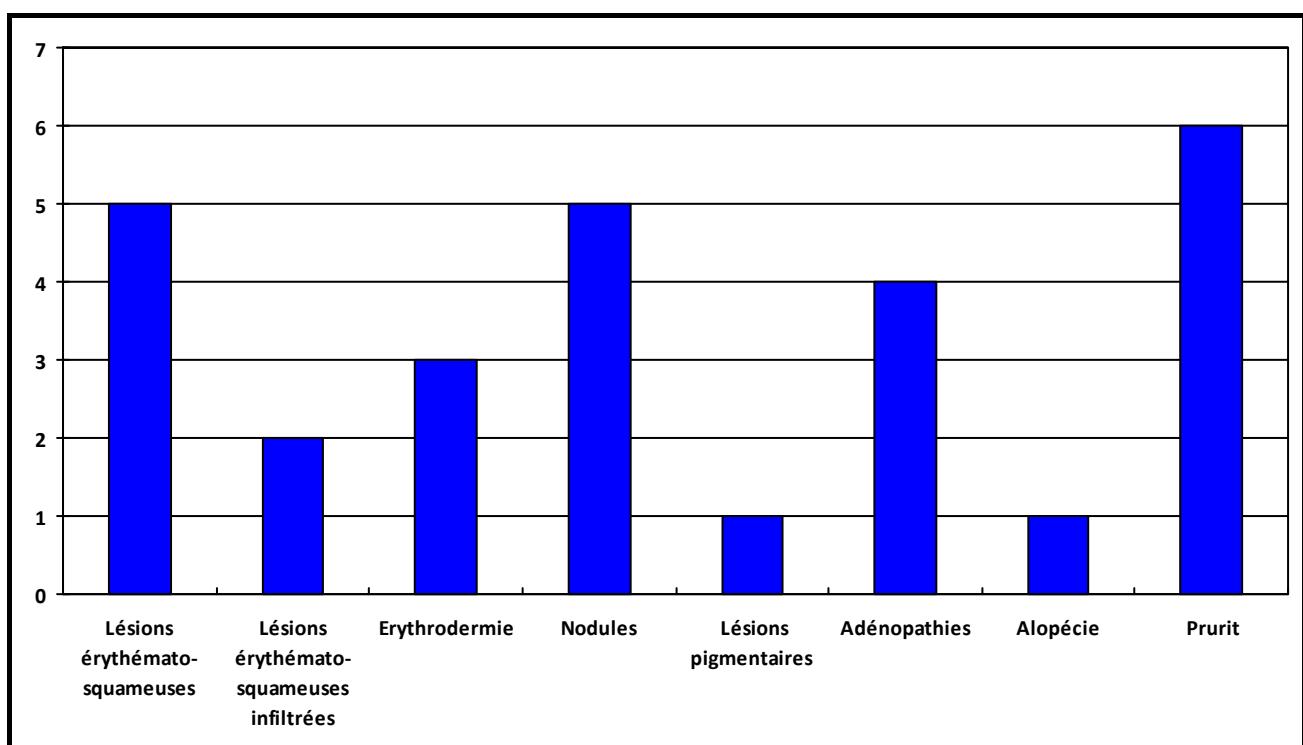


Figure 7 : Répartition des aspects cliniques du mycosis fongoïde.

b. Syndrome de Sézary:

Trois cas retrouvés dans notre série :

- L'érythrodermie, le prurit et les adénopathies étaient présents dans les 3 cas
- Nodules : 1 cas
- Alopécie : 2 cas
- Dystrophie unguéale : 1 cas
- Kératodermie plantaire : 1 cas

c. Papulose lymphomatoïde

Un cas était observé, avec à l'examen clinique des papulo-nodules ulcérés croûteux et nécrotiques siégeant au niveau du tronc et des membres.

d. Lymphomes anaplasiques à grandes cellules CD 30+

Cliniquement, ce lymphome se présentait sous forme de :

- Nodule ulcére isolé dans un cas.
- Nodules multiples avec plaques érythémateuses généralisés et adénopathies dans 2 cas
- Infiltration de la joue droite dans un cas.

Un cas est observé dans notre série où il y a une triple association : Mycosis fongoïde + Papulose lymphomatoïde + Lymphome anaplasique à grande cellules CD30+ ; il s'agissait d'un patient de 40 ans qui présentait des plaques érythémato-squameuses et des papules depuis 5 ans. Deux mois après, il y avait une récidive des papules et des placards érythémato-squameux. Le patient a présenté ensuite des ulcérations cutanées.

4-1-2 Les lymphomes cutanés B :

Dans notre étude, tous les cas de lymphomes cutanés B primitifs étaient des lymphomes cutanés B à grandes cellules.

Les lésions siégeaient au niveau (figure 8) :

- la tête (3 cas)
- dos (1 cas),
- cuisse (1 cas),
- généralisé (1 cas)

Elles se présentaient sous forme de (figure 9) :

- nodule isolé (2 cas)
- nodules multiples (3cas)
- papules généralisées (1 cas).

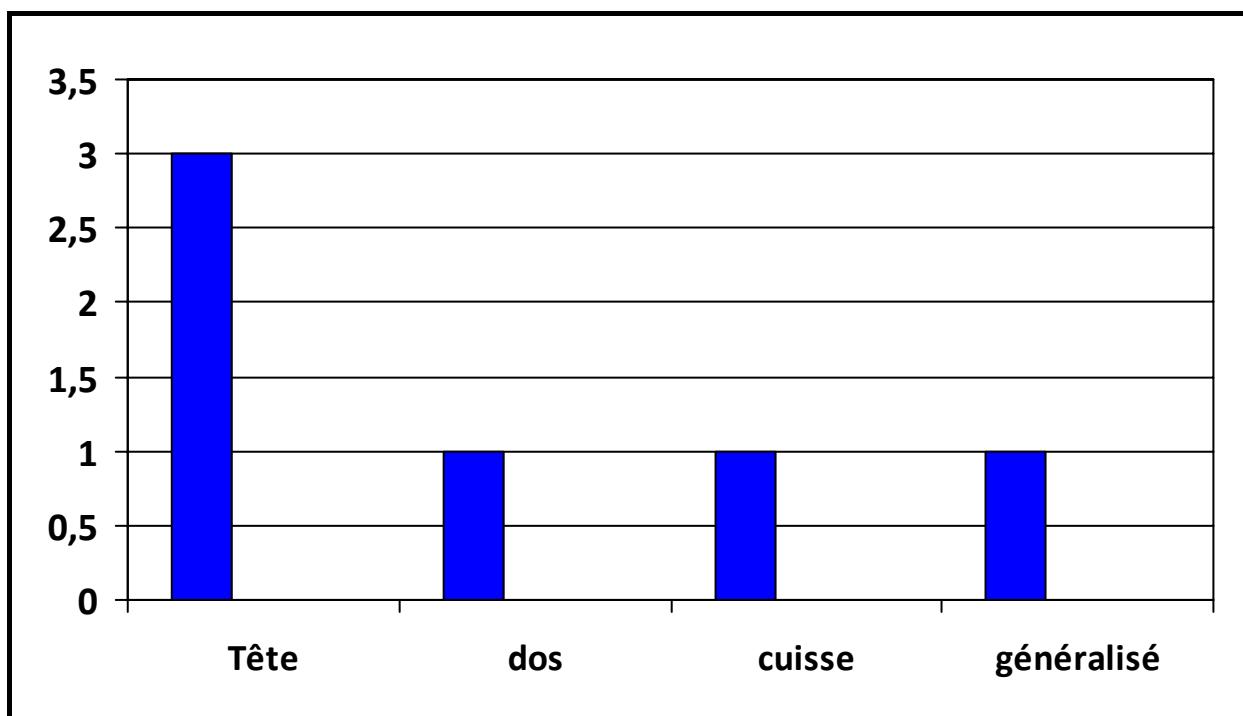


Figure 8 : Répartition des Lymphomes cutanés primitifs selon la localisation des lésions.

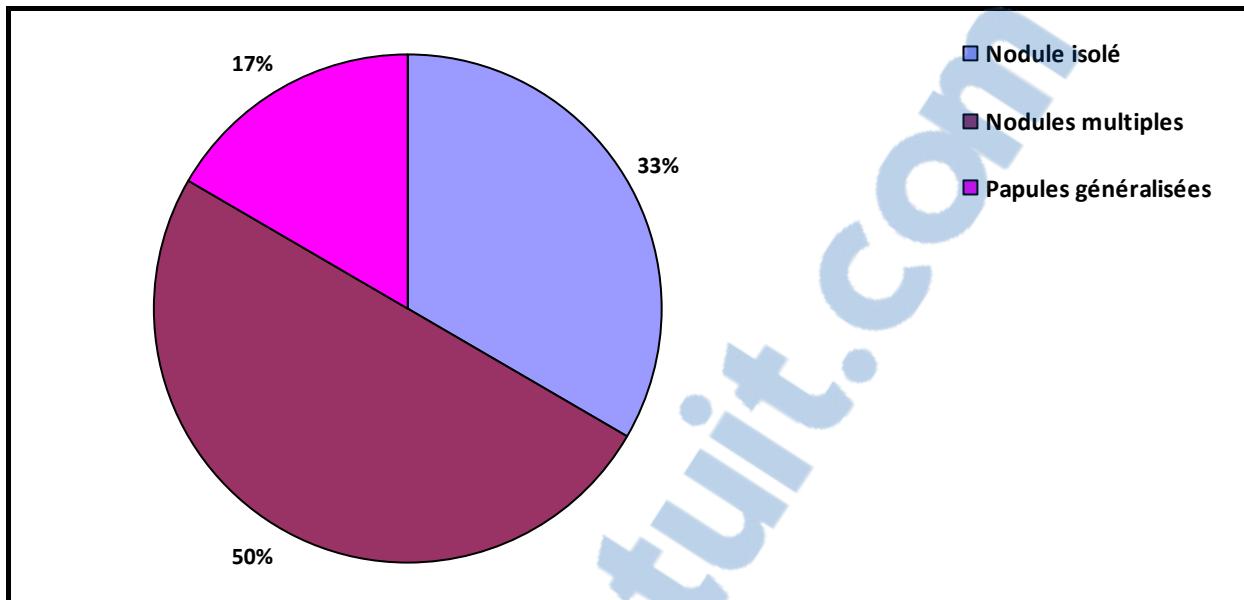


Figure 9 : Répartition des aspects cliniques des Lymphomes cutanés primitifs B.

4-2- Les signes associés:

Les signes extra-cutanés :

- Adénopathies : présentes dans 10 cas soit 38 % des Lymphomes cutanés primitifs.
- Hypertrophie de la thyroïde : dans 2 cas.

III. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

1-Matériel d'étude :

Des biopsies cutanées avec étude immunohistochimique étaient réalisées dans 100% des cas.

La biopsie ganglionnaire était réalisée dans 28% des cas.

2-Résultats :

L'étude histologique a conclu à (figure 10):

- 12 cas de Mycosis fongoïde dont 2 cas de MF folliculotrope
- 3 cas de syndrome de Sézary
- 1 cas de papulose lymphomatoïde
- 4 cas de Lymphome anaplasique à grande cellules CD30+
- 6 cas de lymphomes B diffus à grandes cellules.

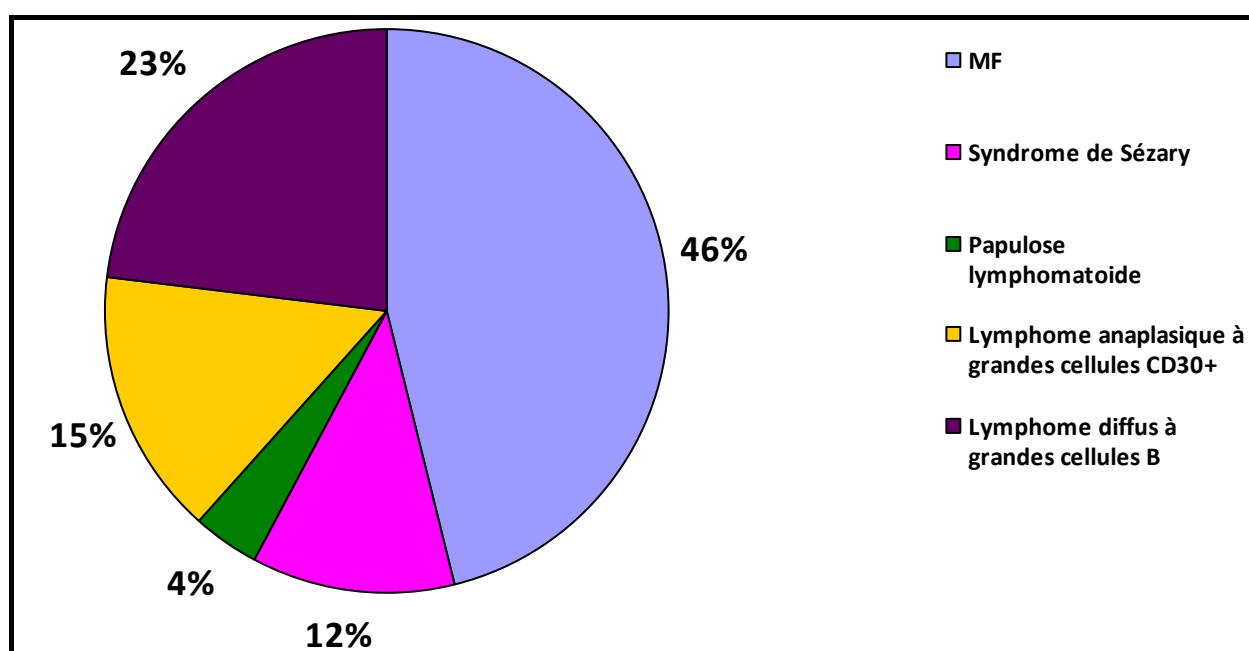


Figure 10 : Répartition des lymphomes cutanés primitifs en fonction du type histologique.

2-1 Mycosis fongoïde :

Parmi les 20 cas de lymphomes cutanés primitifs T, 12 présentaient des mycosis fongoïde soit 50% de l'ensemble des lymphomes cutanés.

Dans 7 cas, le diagnostic histologique de MF était retenu dès la première biopsie soit dans 70% (figure 11).

Par contre dans 30% des cas, il fallait multiplier les biopsies avant de retenir le diagnostic (tableau V) :

- C'est le cas de l'observation 8 : la 1^{ère} biopsie était en faveur d'une urticaire pigmentaire alors que la 2^{ème} biopsie faite un an plus tard vu la non amélioration des lésions retrouvait un MF.
- Dans les autres cas, il y avait un problème de diagnostic différentiel avec le lymphome anaplasique à grandes cellules et avec la papulose lymphomatoïde.

L'épidermotropisme était observé dans 100% des cas

Les abcès de Pautrier étaient observés chez 7 patients soit 59% des cas.

2 cas de MF transformé étaient observés en dehors des cas où le diagnostic différentiel avec le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ ou la papulose lymphomatoïde était difficile.

Les cellules tumorales exprimaient l'anticorps anti-CD3 dans tous les cas.

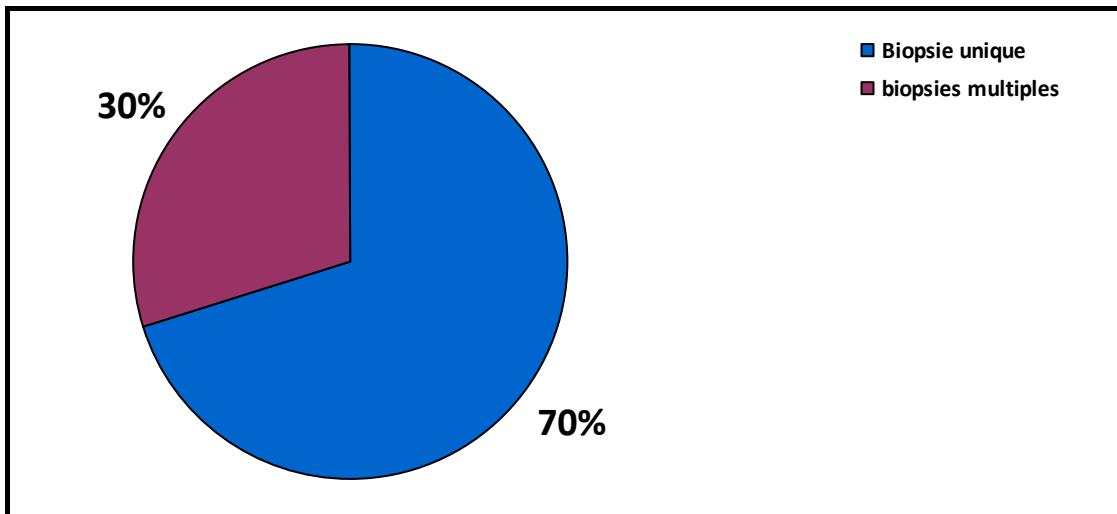


Figure 11: Nombre de biopsies faites pour retenir le diagnostic de MF

Tableau V: Difficulté de diagnostic histologique du MF

<u>Observation</u>	<u>Nombre de biopsies</u>	<u>Intervalle de la 1^{ère} biopsie</u>	<u>Résultats</u>
Obs. 8	2	1 an	-urticaire pigmentaire -MF
Obs. 1	2	1 mois	-MF -Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ + PL ou MF transformé
Obs. 7	2	3 mois	-MF -MF transformé ou Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+

2-2 Mycosis fongoïde folliculotrope :

Deux cas étaient observés dans notre série soit 10% des lymphomes cutanés primitifs T.

L'épidermotropisme et le tropisme pilaire étaient observés dans les 2 cas.

La mucinose folliculaire était observé dans 1 cas.

2-3 Syndrome de Sézary :

Trois cas étaient observés soit 11 % des patients.

Dans un cas, il y avait un problème de diagnostic différentiel avec le MF, le SS et le LAGC CD30+ et la biopsie cutanée a été répétée 4 fois sans pouvoir retenir un diagnostic précis. C'est la présence de cellules de Sézary à un taux de 7023/mm³ qui a permis de redresser le diagnostic, sachant que le frottis initial était négatif.

L'épidermotropisme était observé chez 2 patients soit 66% des cas

Les cellules tumorales exprimaient l'anticorps anti-CD3 et n'exprimaient pas l'anticorps anti-CD8 dans les 3 cas.

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

2-4 Papulose lymphomatoïde :

Un cas était observé soit 4 % des lymphomes cutanés primitifs.

Il s'agissait d'une papulose lymphomatoïde type C dont l'infiltrat est formé de cellules lymphoïdes de grande taille.

Les cellules tumorales exprimaient l'anticorps anti CD3, anti CD8 et anti CD30.

La papulose lymphomatoïde était observée également dans les suites évolutives de 3 cas de MF.

2-5 Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules CD30+ :

Quatre cas étaient observés dans notre série soit 15% des lymphomes cutanés primitifs dont 1 cas est associé à la papulose lymphomatoïde et au mycosis fongoïde.

L'épidermotropisme était absent dans tous les cas

L'infiltrat était fait de cellules de grande taille à noyau polylobé cérébriforme, ces cellules exprimaient l'anticorps anti CD3 et anti CD30 dans 100% des cas.

2-6 Les lymphomes B diffus à grandes cellules :

Six cas étaient observés soit 23% des lymphomes cutanés primitifs

L'infiltrat était dermo-hypodermique dans 50% des cas

L'épidermotropisme était absent dans tous les cas.

Les cellules tumorales étaient rondes de grande taille exprimant l'anticorps anti CD20 dans tous les cas.

IV FROTTIS SANGUIN :

Le frottis sanguin a été réalisé chez 11 malades soit 42% des cas

Les cellules de Sézary étaient présentes dans 5 cas soit 19% des cas dont 3 cas de syndrome de sézary avec un nombre supérieur à $1000/\text{mm}^3$ et 2 cas de mycosis fongoïde avec un taux entre 100 et $200/\text{mm}^3$.

V BILAN D'EXTENSION :

1—Radiographie thoracique :

Elle a été réalisée dans 100% des cas.

Elle était normale dans tous les cas sauf un cas de MF où il y avait un élargissement médiastinale apicale en rapport avec un goitre plongeant confirmé par la TDM thoracique.

2-Echographie abdomino-pelvienne :

Elle a été réalisée chez tous les malades.

Elle était normale chez 23 patients soit 88% des cas.

Dans les 3 cas restant, il y avait des anomalies à type de :

-Angiome hépatique dans un cas (obs.10)

-Nodule splénique dans un cas diagnostiqué comme MF depuis 7 mois et dont l'échographie initiale était normale (obs.13).

-Une hépatomégalie dans un cas (obs.1) entrant dans le cadre de syndrome paranéoplasique après un avis des gastro-entérologues avec bilan complet (sérologies virales, ponction biopsie hépatique, échodoppler des veines sus-hépatiques, échographie des veines sus-hépatiques).

3-TDM thoraco-abdominale :

Elle a été réalisée chez 17 malades soit 65% des cas.

Elle était normale dans 13 cas, et dans 4 cas on retrouvait respectivement :

-Un angiome hépatique et un goitre plongeant (obs.10).

-Des bulles d'emphysème basales avec épaissement septal d'allure séquellaire (obs.22).

-Un nodule splénique avec atteinte rachidienne et adénopathies axillaires nécrosées (obs.13).

4-Biopsie ostéo-médullaire :

Réalisée chez 22 malades soit 84% des cas.

Elle était normale dans 85% des cas et anormale dans 15% des cas dont :

-Deux cas de MF où il y avait une infiltration médullaire osseuse (obs.4,5).

-Deux cas de SS où il y avait une localisation nodulaire d'une prolifération lymphocytaire atypique (obs.15 et 13).

5. Bilan biologique :

Le bilan biologique a été fait chez tous les malades.

La NFS était normale chez 23 malades soit 88% des cas, elle retrouvait une anémie normochrome normocytaire dans 2 cas dont 1 cas de lymphomes B diffus à grandes cellules (obs. 23) et 1 cas de MF (obs. 4) avec une hyperéosinophilie dans un cas de MF (obs12).

On a retrouvé une pancytopenie dans un cas de lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ associé à un syndrome d'activation macrophagique (obs. 20) : une cytolysé hépatique : augmentation des ALAT, ASAT, GGT, PAL, une hypertriglycéridémie, une hyper ferritinémie et un TP bas.

Le dosage de LDH a été fait chez tous les malades avec un taux élevé dans 16 cas soit 62% des cas dont 4 cas de lymphome diffus B à grandes cellules, 3 cas de sézary et 9 cas de MF.

L'électrophorèse des protéines a été faite dans 3 cas seulement et retrouvait une diminution de la fraction d'albumine et une hypergammaglobulinémie dans un cas (obs1).

6-Autres :

Une TDM cérébrale et cervico-faciale a été demandé dans le cadre du bilan d'extension locale dans un cas de lymphome diffus B à grandes cellules localisé au niveau de la face et cuir chevelu (obs20).

La TDM cérébrale retrouvait une lésion ostéolytique pariétale droite avec envahissement exocrânien et méningé.

La TDM cervico-faciale retrouvait une ostéolyse de la branche montante de la mandibule avec envahissement des parties molles.

Une ponction biopsie hépatique, des sérologies virales des hépatites et une échographie des veines sus-hépatiques, ont été faites chez un malade qui présentait une hépatomégalie homogène à l'échographie abdominale (obs.1).

VI. Stadification:

La stadification était basée sur la plus récente classification TNMB de WHO-EORTC 2007. Cette classification est différente selon qu'il s'agisse du mycosis fongoïde et des lymphomes T érythrodermiques ou des autres lymphomes cutanés.

Les résultats de stadification du mycosis fongoïde et des lymphomes T érythrodermiques avec le traitement reçu sont comme suit (tableau VI).

Tableau VI: Stadification du mycosis fongoïde et des lymphomes T érythrodermiques

Observation	Type	Stade évolutif	TTT
Obs.2	MF	IA	Dermocorticoïdes
Obs.8	MF	IB	Méthotrexate
Obs.9	MF	IB	Méthotrexate
Obs.12	MF	IB	Caryolysine
Obs.3	MF	IIA	Méthotrexate+ Dermocorticoïdes
Obs.11	MF	IIB	Méthotrexate+ Dermocorticoïdes
Obs.7	MF	IIB	COP (MF transformé)
Obs.10	MF	IIIA	Méthotrexate+ Dermocorticoïdes
Obs.1	MF	IIIA	COP
Obs.6	MF	IIIA	COP puis relais par Méthotrexate
Obs.5	MF	IIIB	Méthotrexate+ Dermocorticoïdes puis puvathérapie
Obs.4	MF	IVA	COP
Obs.13	SS	IVA	CHOP puis puvathérapie et méthotrexate
Obs.14	SS	IVA	COP
Obs.15	SS	IIIB	COP

Les résultats de stadification des autres lymphomes cutanés autres que le mycosis fongoïde et syndrome de Sézary sont rapportés dans le tableau VII.

Tableau VII: Stadification des lymphomes cutanés autres que le mycosis fongoïde et syndrome de Sézary

<u>Observation</u>	<u>Type</u>	<u>Stade</u>	<u>TTR</u>
Obs.16	Papulose lymphomatoïde	IIIA	Méthotrexate
Obs.17	Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+	IB	CHOP
Obs.18	Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+	IIIA	CHOP
Obs.19	Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+	IIIA	CHOP suivi de puvathérapie puis méthotrexate
Obs.20	Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+	IIIA	COP
Obs.22	Lymphome B diffus à grandes cellules	IA	Exérèse chirurgicale
Obs.26	Lymphome B diffus à grandes cellules	IB	Exérèse chirurgicale+ CHOP après récidive
Obs.21	Lymphome B diffus à grandes cellules	IB	CHOP
Obs.23	Lymphome B diffus à grandes cellules	IB	CHOP
Obs.24	Lymphome B diffus à grandes cellules	IIB	CHOP
Obs.25	Lymphome B diffus à grandes cellules	IIB	CHOP

VII. TRAITEMENT :

1-Les lymphomes cutanés T :

- Mycosis fongoïde :

Les traitements utilisés étaient comme suit (tableau précédent VI et figure 12):

- Dermocorticoïdes seuls dans 1cas (obs2).
- Méthotrexate à la dose de 25mg/semaine dans 2 cas (obs 8, 9) suivi par un relais par photothérapie chez une malade (obs8).
- Dermocorticoïdes associés au méthotrexate 25mg/semaine dans 4 cas (obs3, 10, 11, 5).
- Puvathérapie comme traitement d'entretien après dermocorticoides et méthotrexate dans 1cas (obs5).
- Caryolysine dans 1 cas (obs11).
- Chimiothérapie dans 4 cas à type: COP dans 4 cas dont un cas de MF transformé stade IIB (obs7) et 2cas stade IIIA (obs1, 6) et un cas stade IVA (obs4).

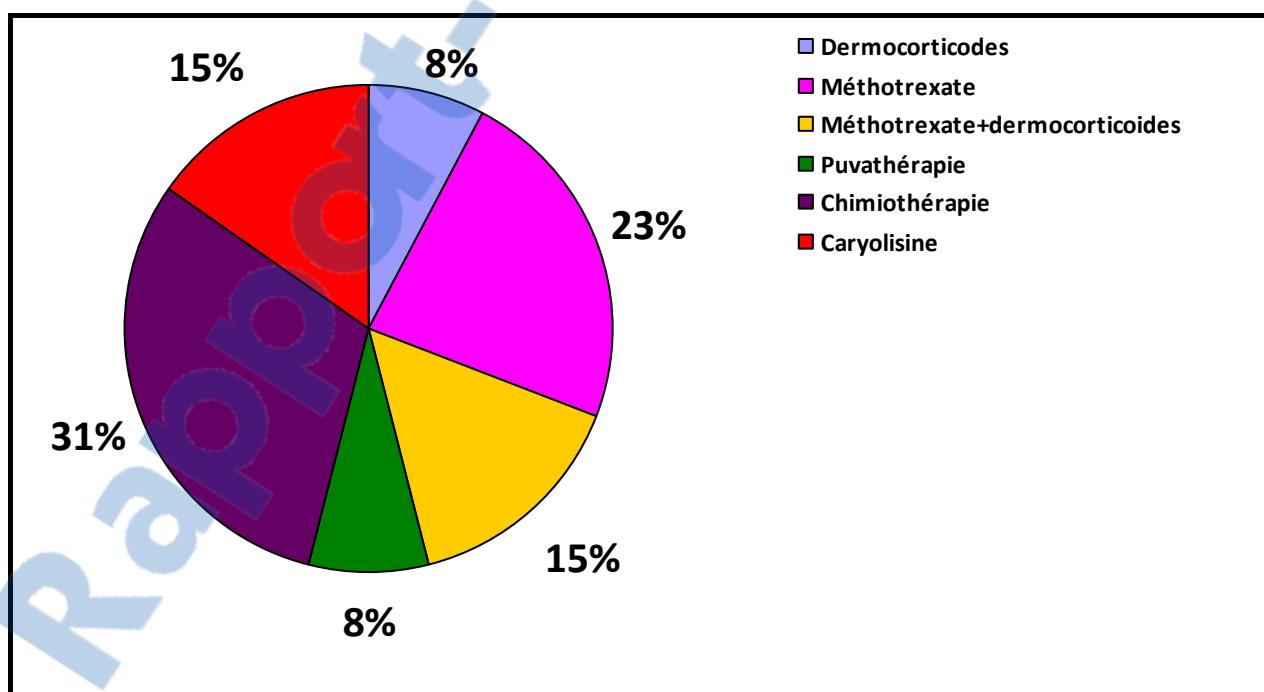


Figure 12: Répartition des mycosis fongoïde selon les traitements reçus

- **Syndrome de sézary :**

Les 3 cas ont été traités par chimiothérapie type COP dans 2 cas (obs14, 15) et type CHOP dans un cas (obs 13).

- **Papulose lymphomatoïde :**

Le patient qui présentait la PL a été traité par méthotrexate à la dose de 25mg/semaine (obs. 16).

- **Lymphome anaplasique à grandes cellules CD 30+ :**

Tous les patients ont été traités par chimiothérapie à type de :

- CHOP dans 3 cas : obs 17 (stade IB), obs 18 (stade IIIA) et obs 19 (stade IIIA) à raison de 8 cures suivi de puvathérapie puis méthotrexate.
- COP dans un cas obs 20 (stade IIIA).

- **Les lymphomes cutanés primitifs B :**

Les différents traitements sont rapportés dans la figure 13 :

- Deux cas ont été traités par chirurgie avec bourgeonnement insuffisant dans 1 cas complété par lambeau cutané avec cicatrisation et recouvrement à 100 % (obs22) et récidive dans 1 cas suivi de chimiothérapie CHOP (obs26).
- Quatre cas ont été traités par chimiothérapie type CHOP (obs21, 23, 24, 25).
- Deux cas ont été perdus de vue après début de chimiothérapie (obs2, 23).

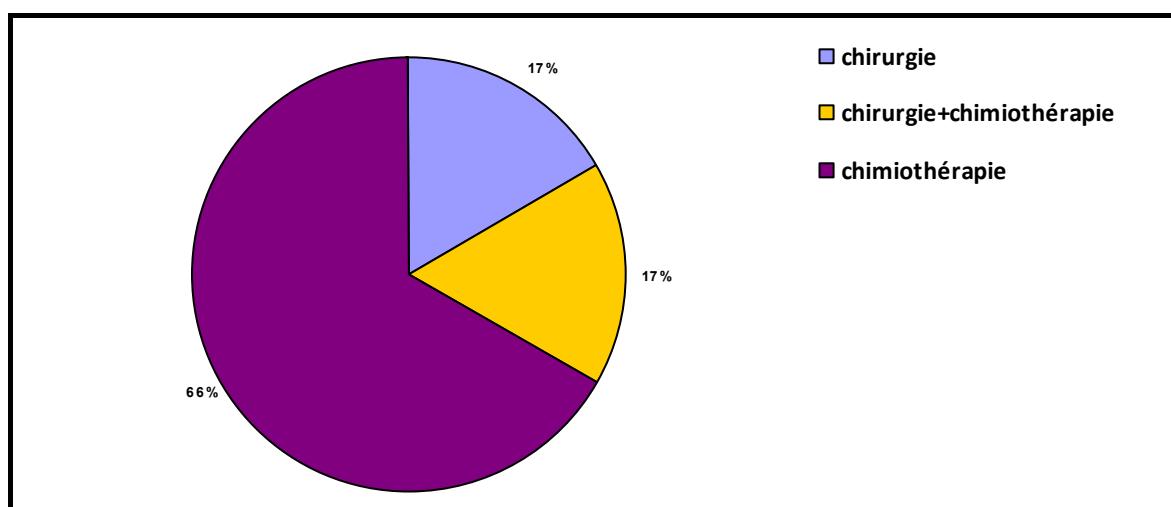


Figure 13: Répartition des lymphomes cutanés B primitifs selon le traitement

VIII. EVOLUTION :

L'évolution des différents cas est reportée dans la Tableau VIII.

Elle était favorable chez 10 malades soit 38% des cas avec un recul de 15,4 mois en moyenne et avec perte de vue ou abandon de chimiothérapie chez 13 patients soit 50% des cas.

Dans un cas de MF (obs8) traité par méthotrexate, il y avait une bonne évolution des lésions dermatologiques mais, avec réactivation d'une tuberculose pulmonaire déjà traitée depuis 10 ans.

Il y avait la persistance de lésions chez 1 patient (obs 6) après 8 cures reçus de COP, un traitement par méthotrexate a été démarré avec développement de toxidermie et relais par dermocorticoïdes+ caryolysine avec bonne évolution et disparition des lésions.

On a noté dans un cas (obs 13) une désinfiltration cutanée mais avec persistance du prurit et réapparition d'adénopathies après 1 mois associés à des localisations secondaires, le patient fut adressé en hématologie où il a reçu 6 cures de CHOP et quelques cures de COP avec toujours persistance du prurit, infiltration de tout le corps, un traitement par puvathérapie et méthotrexate a été débuté puis, le malade a été perdu de vue.

Il y avait la persistance de lésions après chimiothérapie CHOP, relai par puvathérapie sans amélioration puis passage au méthotrexate avec bonne évolution (obs19).

Dans deux cas de lymphomes B diffus à grandes cellules traités par chirurgie, il y avait un bourgeonnement insuffisant dans 1 cas complété par lambeau cutané avec cicatrisation et recouvrement à 100 % avec un recul d'un an (obs22) et récidive dans 1 cas traité ensuite par chimiothérapie CHOP (obs26).

Un décès a été noté dans 2 cas soit 7% des cas : Il s'agissait d'une patiente qui présentait un lymphome anaplasique à grandes cellules associé à un syndrome d'activation macrophagique justifiant une chimiothérapie CHOP mais elle est décédée après la 1^{ère} cure suite à une aplasie médullaire fébrile (figure 14) + insuffisance hépatocellulaire (figure 15) + œdème aigu du poumon clinique et radiologique (obs20).

Le 2ème cas de décès a été noté suite à des complications infectieuses après chimiothérapie COP chez un malade présentant un MF transformé (obs 7).

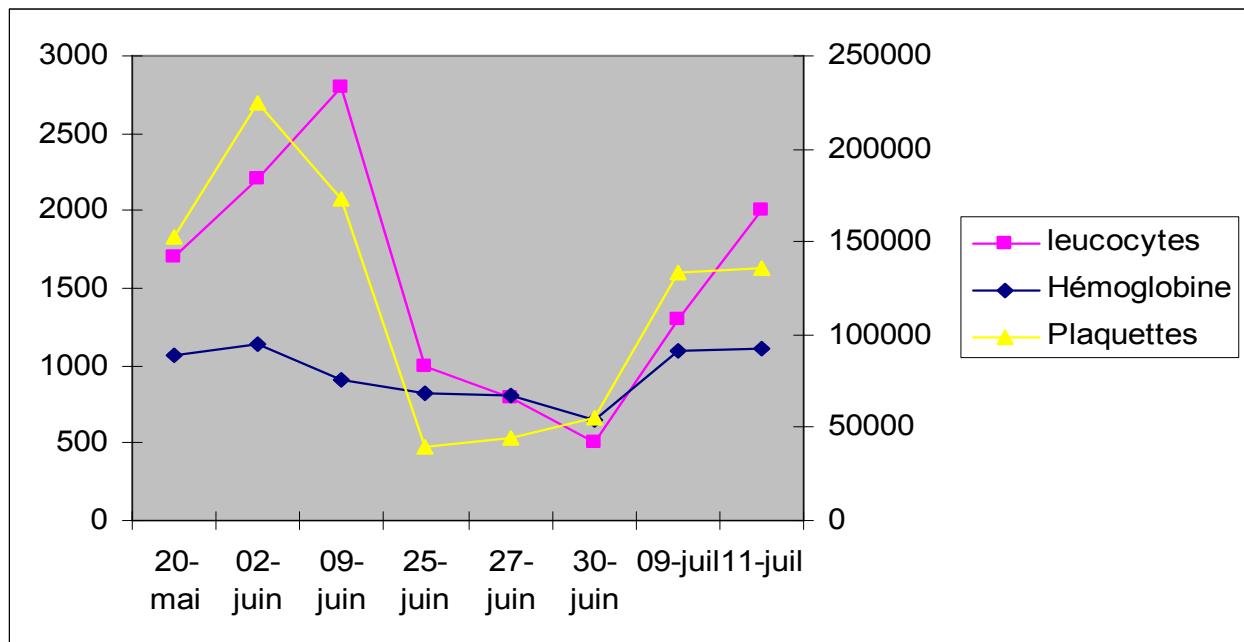


Figure 14 : courbe de l'évolution la NFS après chimiothérapie (obs20)

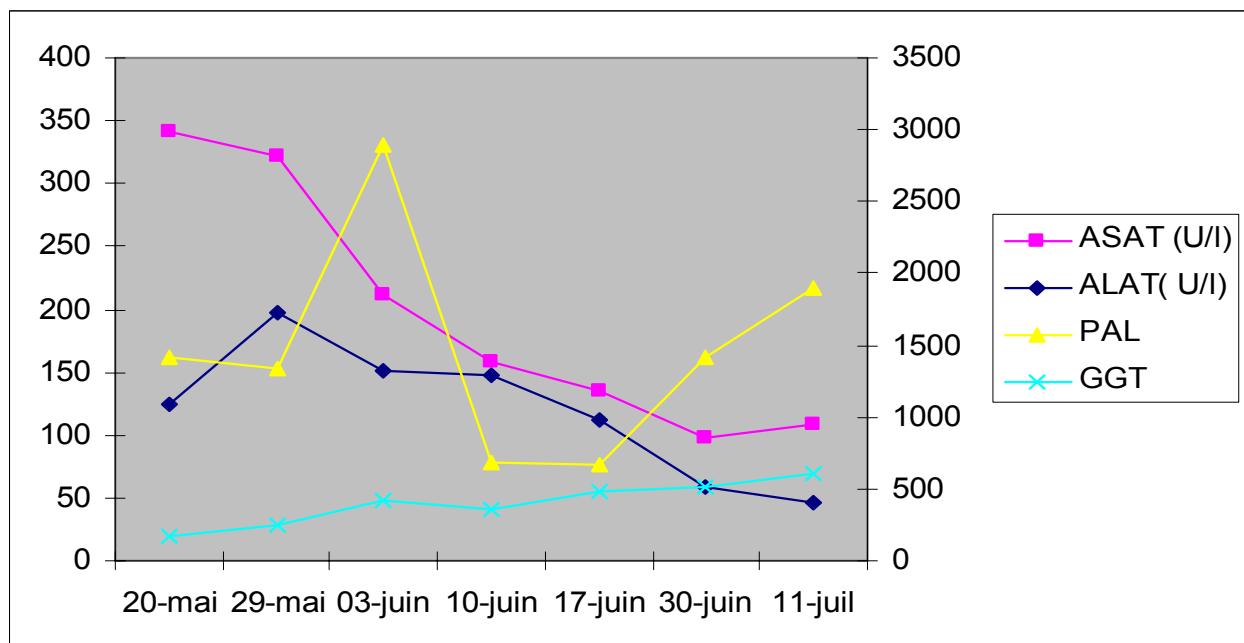


Figure 15: courbe de l'évolution du bilan hépatique (obs.20)

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

Obs	Type	Stade évolutif	TTT	Evolution	Recul
Obs.2	MF	IA	Dermocorticoïdes	Perdu de vue	1 mois
Obs.8	MF	IB	Méthotrexate	Disparition des lésions	30 mois
Obs.9	MF	IB	Méthotrexate	Disparition des lésions	8 mois
Obs.12	MF	IB	Caryolysine	Intolérance puis perdu de vue	3 mois
Obs.3	MF	IIA	Méthotrexate + Dermocorticoïdes	Perdu de vue	3 mois
Obs.11	MF	IIB	Méthotrexate + Dermocorticoïdes	Perdu de vue	11 mois
Obs.7	MF	IIB	COP (MF transformé)	Décès	5 mois
Obs.10	MF	IIIA	Méthotrexate + Dermocorticoïdes	Disparition des lésions	10 mois
Obs.1	MF	IIIA	COP	Perdu de vue	4 mois
Obs.6	MF	IIIA	COP puis relais par Méthotrexate	Disparition des lésions	18 mois
Obs.5	MF	IIIB	Méthotrexate + Dermocorticoïdes puis puvathérapie	Disparition des lésions	24 mois
Obs.4	MF	IVA	COP	Abandon après 3 cures	12 mois
Obs.13	SS	IVA	CHOP	Persistence des lésions et du prurit, relai par puvathérapie et méthotrexate puis perte de vue.	30 mois
Obs.14	SS	IVA	COP	Abandon après 3 cures	10 mois
Obs.15	SS	IIIB	COP	Abandon après la 1 ^{ère} cure	3 mois

Tableau VIII :(suite)

Obs	Type	Stade évolutif	TTT	Evolution	Recul
Obs.16	Papulose lymphomatoïde	IIIA	Méthotrexate	Disparition des lésions	2 mois
Obs.17	Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+	IB	CHOP	Perdu de vue	3 mois
Obs.18	Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+	IIIA	CHOP	Perdu de vue	2 mois
Obs.19	Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+	IIIA	CHOP suivi de puvathérapie puis méthotrexate	Diparition des lésions	12 mois
Obs.20	Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+	IIIA	COP	Décès après la 1 ^{ère} cure	2 mois
Obs.22	Lymphome B diffus à grandes cellules	IA	Exérèse chirurgicale	Disparition des lésions	12 mois
Obs.26	Lymphome B diffus à grandes cellules	IB	Exérèse chirurgicale+ CHOP après récidive	Perdu de vue	8 mois
Obs.21	Lymphome B diffus à grandes cellules	IB	CHOP	Abandon après la 1 ^{ère} cure	6 mois
Obs.23	Lymphome B diffus à grandes cellules	IB	CHOP	Abandon après 3 cures	16 mois
Obs.24	Lymphome B diffus à grandes cellules	IIB	CHOP	Disparition des lésions	24 mois
Obs.25	Lymphome B diffus à grandes cellules	IIB	CHOP	Disparition des lésions	14 mois



Figure 16 : Mycosis fongoïde au stade d'érythrodermie (obs 11)



Figure 17: MF au stade de plaques infiltrées (obs 2).



Figure 18 : lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ + papulose lymphomatoïde(obs 19)



Figure 19: lésions de papulose lymphomatoide (obs 16).



Figure 20 : Papulose lymphomatoide (obs 16).



Figure 21: lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ (obs 19).



Figure 22: lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ (obs 19).



Figure 23: lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ chez une patiente avec syndrome d'activation macrophagique (obs 20).



Figure 24: lymphome B diffus à grandes cellules (obs 26).



Figure 25: Mycosis fongoïde : plaques non infiltrées (obs 11)



Figure 26: MF : kératodermie palmaire (obs 11)



Figure 27: MF : kératodermie plantaire (obs 11)

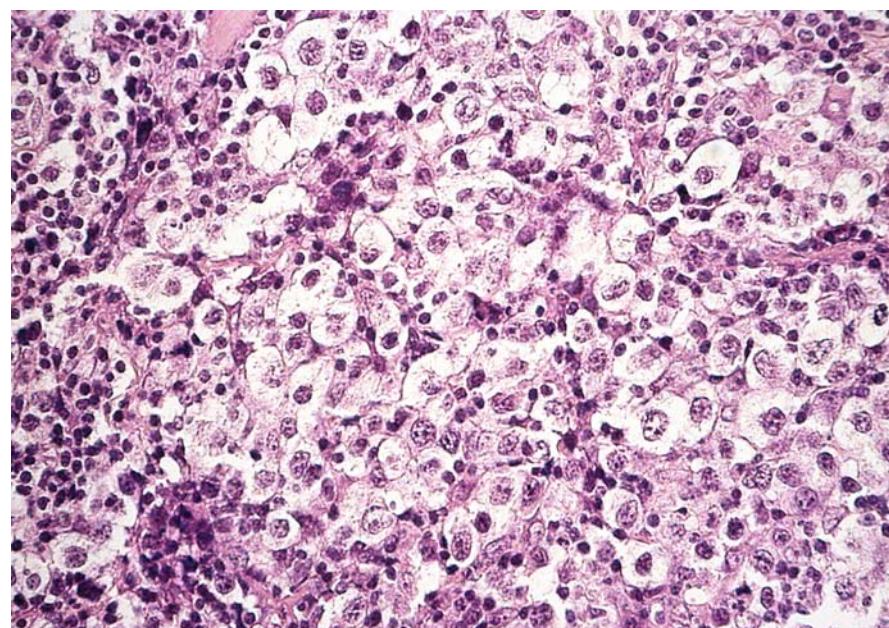


Figure 28 : Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ (obs 19)

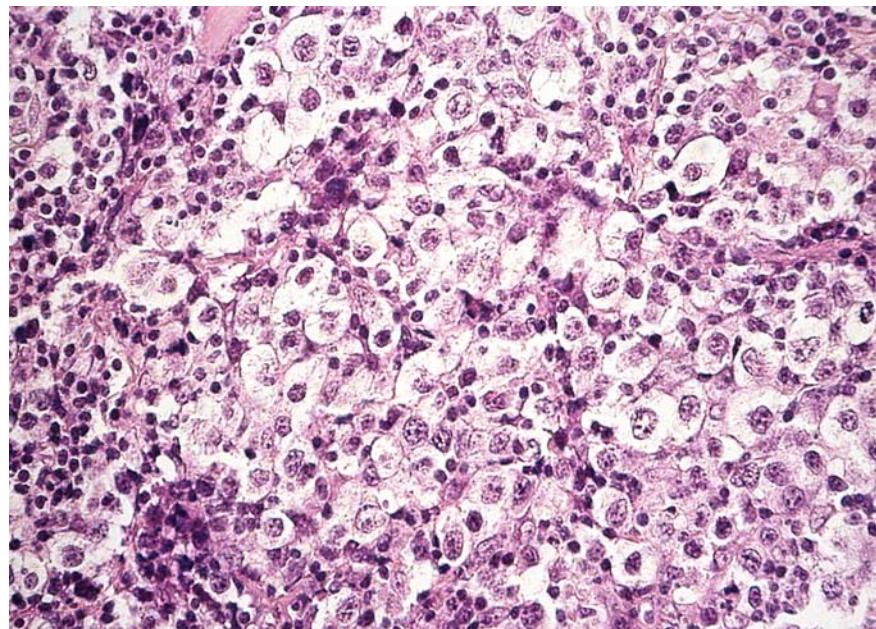


Figure 29: Lymphome anaplasique à grandes cellules (obs 20)

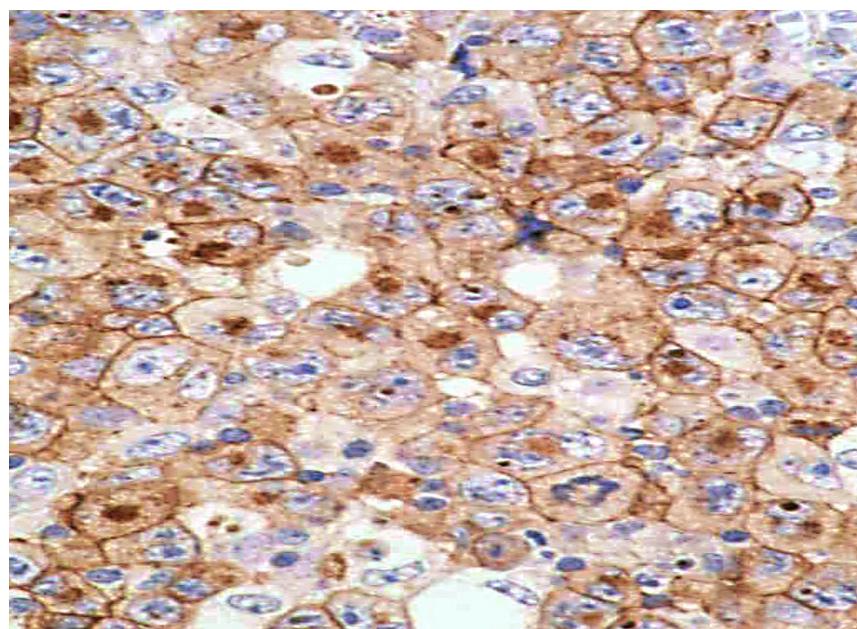


Figure 30: Immunohistochemistry CD30+ (obs 20).

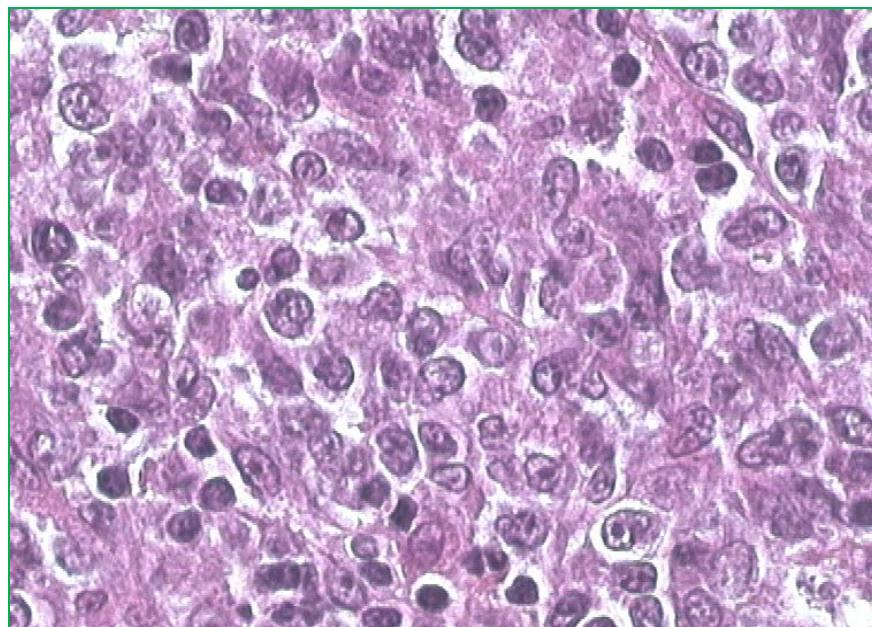


Figure 31 : Grandes cellules lymphoïdes atypiques (obs26)

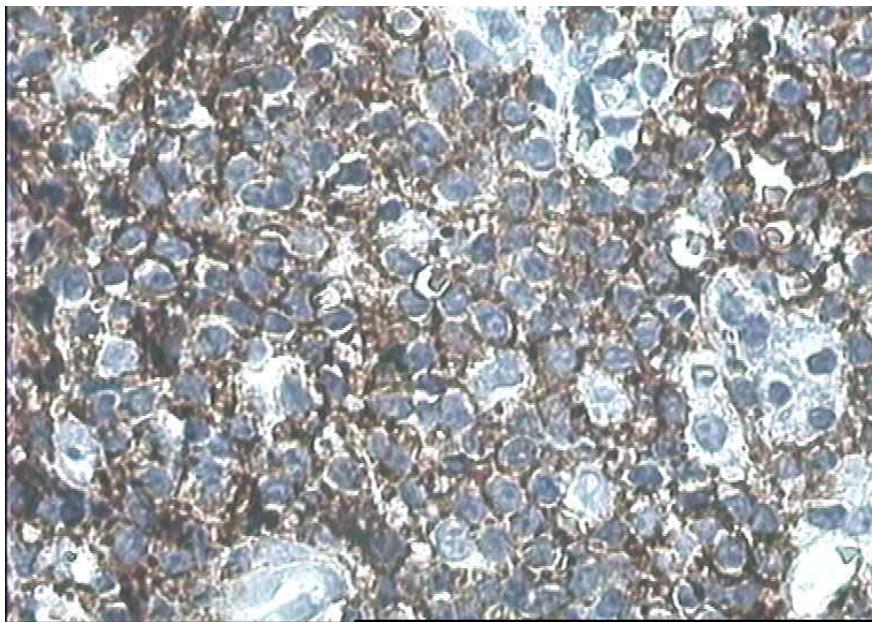


Figure 32 : Ces grandes cellules expriment fortement l'antigène CD20 (obs 26)

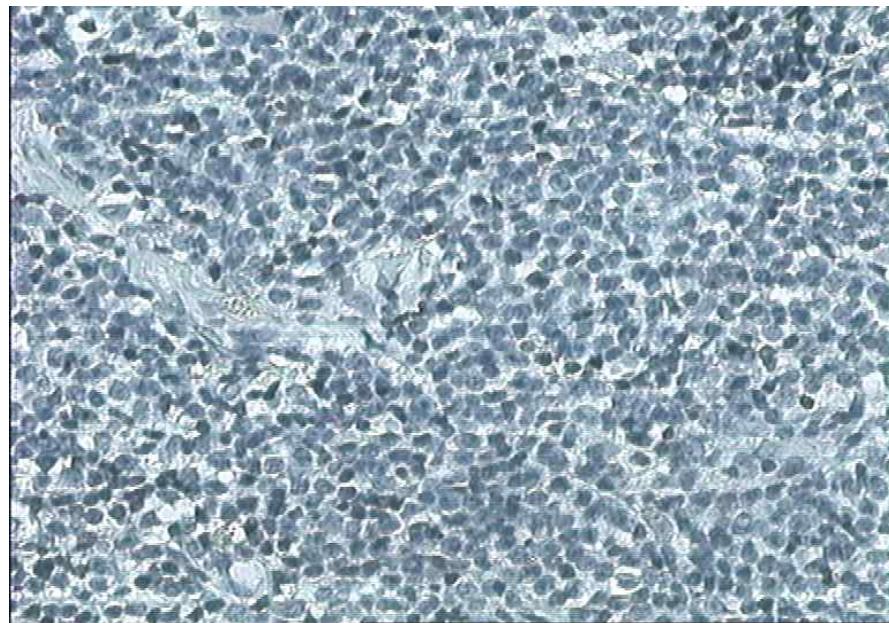


Figure 33 : immunohistocheimie CD3- (obs26)



DISCUSSION

I. Epidémiologie :

En 1998, une étude rétrospective faite à Rabat a montré une prévalence de 0,32/100 000 habitants, avec prédominance masculine, la moyenne d'âge était de 52,2 ans. Les formes anatomo-cliniques étaient dominées par le lymphome T épidermotrope 55,8% dont 89,4% représenté par le MF (6).

Aux Etats-Unis, l'incidence est environ 1cas/100 000 habitants(7)

Dans notre série, l'âge moyen est de 55 ans avec prédominance masculine ce qui rejoint les données de la littérature.

1-Les lymphomes cutanés primitifs T :

Une étude réalisée aux États-Unis grâce au réseau de surveillance épidémiologique SEER (the Surveillance, Epidemiology and End Results) sur une période de 30 ans, montre une incidence annuelle des lymphomes T cutanés, de 6,4 cas/millions pour la période 1973–2002 (taux standardisés sur la population mondiale) avec une augmentation continue de 2,9 cas/million par décennie (3). Récemment, elle est estimée à 9,6 cas/Million de personnes aux Etats Unis (8). Elle est plus élevée chez les sujets noirs (9 par million) que chez les sujets blancs (6,1 par million) et plus importante chez les hommes (8,7 par million) que chez les femmes (4,6 par million) (7).

Les lymphomes cutanés T représentent 75% de l'ensemble des lymphomes cutanés primitifs avec un âge moyen de 55–60 ans. Le mycosis fongoïde est le plus fréquent et représente 44% des lymphomes cutanés primitifs selon une étude autrichienne et hollandaise portant sur 1905 cas de lymphomes cutanés primitifs colligés entre 1986 et 2002 (2) (tableau IX).

Dans notre série, les lymphomes cutanés primitifs T représentent 77% de l'ensemble des lymphomes. Le mycosis fongoïde constitue la forme la plus fréquente et représente 46% de l'ensemble des lymphomes cutanés primitifs. La moyenne d'âge est de 50 ans avec prédominance masculine.

2-Les lymphomes cutanés primitifs B :

L'incidence des lymphomes cutanés primitifs B est en augmentation, elle est estimée à 5/1 Million d'habitants (5). Aux Etats-Unis, elle est estimée à 4 /1 Million d'habitants, avec prédominance masculine (9).

Les lymphomes cutanés primitifs B représentent 20 à 25% des lymphomes cutanés primitifs (2). Les lymphomes B centrofolliculaires représentent le type le plus fréquent : 11% de l'ensemble des lymphomes cutanés primitifs (2, 10).

Dans notre étude, ils représentent 23 % de l'ensemble des lymphomes cutanés dont 100% de lymphome B diffus à grandes cellules, ce qui est contradictoire avec les données de la littérature. L'âge moyen de nos patients est de 60 ans avec prédominance masculine. Les données épidémiologiques rapportent un âge plus de 70 ans avec prédominance féminine (10).

Tableau IX: Fréquence et pronostic des lymphomes cutanés primitifs
Etude autrichienne et hollandaise sur 1905 cas de lymphomes cutanés primitifs colligés entre 1986 et 2002(2).

Classification WHO-EORTC	Nombre de cas	Fréquence %	Taux de survie %
<u>Lymphomes cutanés T :</u>			
Mycosis fongoïde (MF)	800	44	88
MF folliculotrope	86	4	80
Lymphome pagétoïde	14	<1	100
Chalazodermie granulomateuse	4	<1	100
Lymphome anaplasique à grandes cellules	146	8	95
Papulose lymphomatoïde	236	12	100
Lymphome T sous-cutané α/β	18	<1	82
Lymphome pléiomorphe à cellules petites et moyennes CD4+	39	2	75
Syndrome de Sézary	52	3	24
Lymphome T/NK extranodal, de type nasal	7	<1	0
Lymphome cutané agressif épidermotrope CD8+	14	<1	18
Lymphomes cutanés γ/δ	13	<1	0
Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte	47	2	16
<u>Lymphomes cutanés B :</u>			
Lymphome cutané de la zone marginale	127	7	99
Lymphome cutané des centres folliculaires	207	11	95
Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur	85	4	55
Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres	4	<1	50
Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire	6	<1	65

II. Rappel histologique de la peau:

La peau, ou tégument externe, constitue l'enveloppe de revêtement de l'organisme, qu'elle protège du milieu extérieur. Elle se continue par une muqueuse au niveau des orifices naturels. Elle est constitué de quatre régions, de la surface vers la profondeur, de l'épiderme, de la jonction dermo-épidermique, du derme et de l'hypoderme.

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

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

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

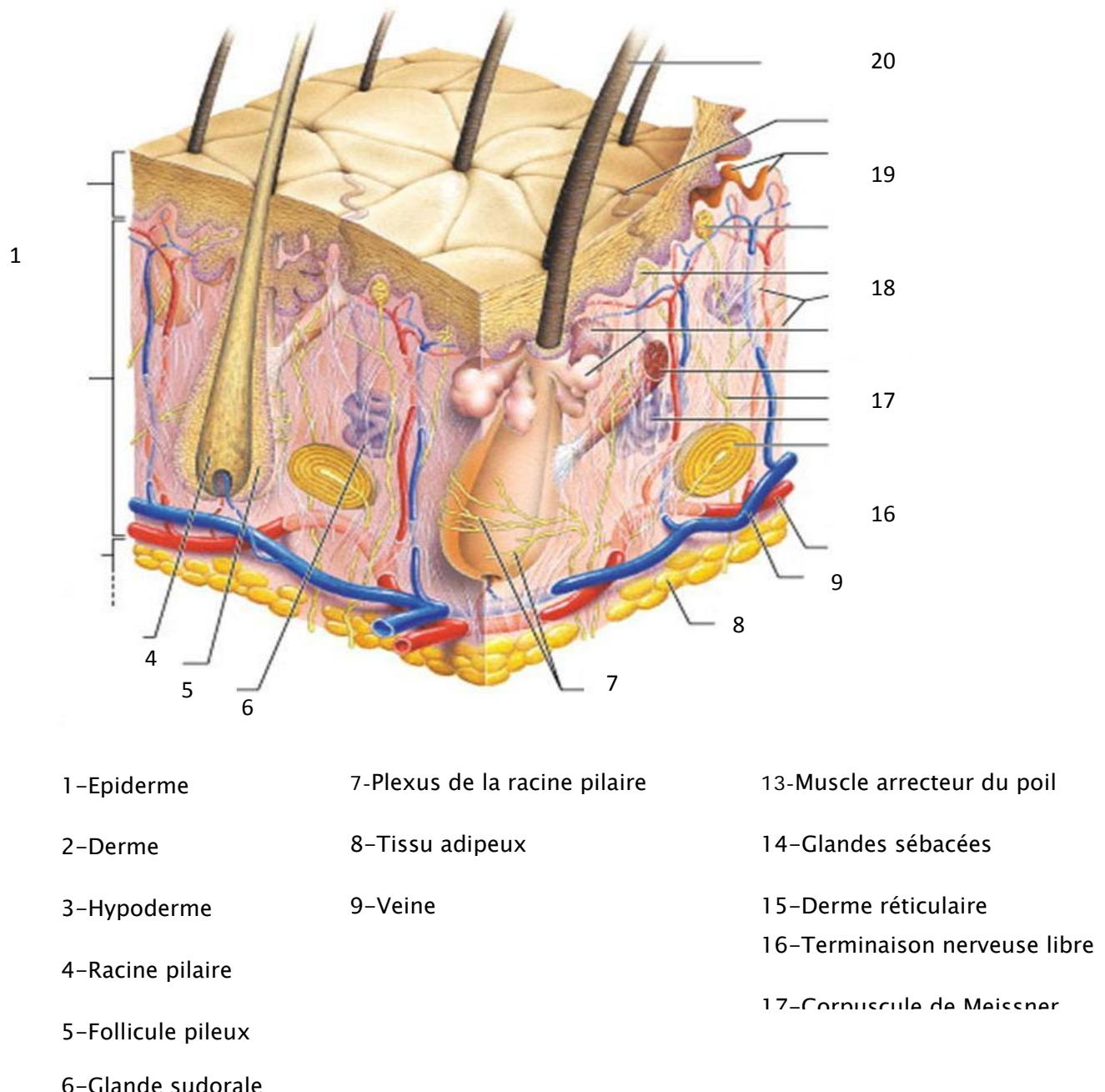


Figure 34 : les différents constituants de la peau

III. Pathogénie :

L'étiologie et les facteurs de risque des lymphomes cutanés primitifs sont encore inconnus.

1-Facteurs génétiques :

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

Le progrès récent en biologie moléculaire et en immunologie a permis d'étudier la pathogénie de ces lymphomes.

Une association du MF et SS avec certains antigènes d'histocompatibilité est décrite (12). Spécialement Aw31, Aw32, B8, Bw38 et DR5. En effet, l'Ag DR5 est fréquemment retrouvé chez les patients atteints de lymphomes cutanés T (32% versus 11% chez des sujets sains). Des aberrations chromosomiques ont été identifiées dans les cellules tumorales, à type de délétions et de translocations des chromosomes 1 ou 6 (12).

Récemment, les études moléculaires ont révélé des mutations sur les gènes suppresseurs chez les malades atteints de MF et SS. Dans 50–85% des patients testés, l'anomalie génétique la plus fréquente est une altération de NAV3, qui semble agir comme un gène suppresseur des cellules T tumorales (3).

Des mutations des gènes p53, p15, p16, JunB et PTEN surviennent généralement dans les stades évolués de la maladie, ce qui suggère que ce sont des événements génétiques secondaires et non une cause de la pathologie (3).

Concernant les LCB, l'oncogène Bcl-2 et les translocations t (14 ; 18) (q32 ; q21) sont les anomalies génétiques les plus fréquemment retrouvées dans leur pathogénèse (13).

2-Facteurs viraux :

Le rôle des virus a fait l'objet de nombreux travaux. Le virus HTLV-1 (Human T-lymphotrophic virus-1) est un agent étiologique reconnu dans le développement du lymphome leucémique de l'adulte type T. En fait, le virus a été retrouvé dans le sang et dans les lésions

cutanées de certains patients atteints de MF ou SS (14). Cependant, plusieurs études ont révélé l'absence du rôle du HTLV-1 qui n'a pas été retrouvé chez la majorité des patients atteints de lymphomes T cutanés (15).

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

Le rôle d'autres virus tels que le Cytomégalovirus est encore mal élucidé, quelques auteurs constatent une séropositivité significativement plus importante chez les patients atteints de MF et de SS que chez des sujets sains (16).

En Europe, les infections chroniques à Borrélia Burgdorferi semblent être impliquées dans la pathogénie de certains types de lymphomes cutanés B primitifs. Des séquences d'ADN spécifiques du Borrélia Burgdorferi ont été mises en évidence chez une minorité significative de LCBP dans des régions européennes endémiques (17). Ces résultats n'ont pas été confirmés dans les études aux Etats-Unis ni en Asie.

3-Facteurs environnementaux :

Le rôle des facteurs environnementaux a fait l'objet de plusieurs études. Des facteurs environnementaux et professionnels tels que l'exposition à des produits chimiques comme les hydrocarbures halogénés aromatiques et les pesticides qui ont été impliqués mais, l'étude californienne de Whittemore; la plus large étude cas-témoins réalisée sur 174 cas de MF, n'a pas réussi à affirmer cette hypothèse (18).

IV. Diagnostic des lymphomes cutanés primitifs :

1-Diagnostic positif :

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

1-1 Examen histologique :

La biopsie doit porter sur la lésion la plus récente et la plus infiltrée en évitant les zones infectées ou nécrosées, elle doit mesurer 1cm au minimum, de préférence à la lame de bistouri (19, 20). Mais d'après les dernières recommandations du groupe français des lymphomes cutanés (21), en cas de suspicion de MF, des biopsies cutanées doivent être prélevées, de préférence multiples, surtout dans les formes où l'infiltrat risque d'être discret (érythrodermie, suspicion de lymphome pilote). Les lésions étant assez superficielles, la biopsie au trépan (*punch*, en général de 4mm de diamètre) est plus pratique que la biopsie en fuseau faite au bistouri, car elle peut être facilement répétée en plusieurs endroits, avec une ranc, on cicatricelle moindre.

L'examen histologique permet de préciser : la topographie de l'infiltrat, le type de cellules, la présence de critères cytologiques de malignité, l'existence d'épidermotropisme, l'existence d'une agression vis-à-vis des annexes et des fibres collagènes, l'état des parois vasculaires, la présence de follicules lymphoïdes, l'envahissement de l'hypoderme.

Les lymphomes épithéliotropes sont caractérisés par un infiltrat de cellules atypiques au noyau convoluté et cérébriforme situé au contact de l'épiderme ou l'envahissant (épidermotropisme). Cette extension à l'épithélium est soit limitée à la couche basale, soit diffuse, soit constituée d'amas de cellules atypiques (thèques de Pautrier).

Dans les lymphomes non épithéliotropes, l'infiltrat est situé dans le derme moyen où il forme une nappe plus ou moins continue d'où partent des coulées vers le derme profond ; le derme papillaire est habituellement respecté, formant une bande dermique superficielle relativement indemne qui isole l'infiltrat de l'épiderme.

Le pléomorphisme de la population lymphoïde pathologique, l'hétérogénéité d'ensemble liée à la présence d'histiocytes, souvent épithéloïdes, d'éosinophiles, de cellules à cytoplasme

clair, de cellule de type Reed–Sternberg, de petites cellules d'aspect sézaryforme et le mélange de cellules de basophilie variable ou la présence de granulations azurophiles sont autant de caractéristiques en faveur d'un lymphome T.

Dans la majorité des cas, cette première étape permet d'établir le diagnostic de lymphome cutané. Cependant, il existe toujours un doute sur le phénotype T ou B de l'infiltrat résolu grâce aux techniques d'immunohistochimie et de biologie moléculaire qui permettent une approche du diagnostic de malignité par la détection d'une prolifération lymphoïde B ou T.

1-2 Etude immunophénotypique :

Les techniques d'immunohistochimie ont largement contribué à une meilleure connaissance des hématodermies en précisant le typage de l'infiltrat lymphoïde et la monotypie cellulaire.

Ainsi, l'examen d'une biopsie fixée en formol, ou congelée, permet selon les anticorps spécifiques utilisés (19):

- De classer le type de l'infiltrat : en type B grâce au marquage par les anticorps monoclonaux anti-CD19, anti-CD20 ou anti-CD22 ou en type T grâce au marquage par les anticorps monoclonaux anti-CD3, anti-CD4 ou anti-CD8.
- D'affirmer la monoclonalité des cellules lymphomateuses, mais ceci uniquement dans les lymphomes B, en montrant, à leur surface ou dans leur cytoplasme, la présence d'immunoglobulines ayant la même chaîne lourde et l'expression prédominante de l'une des chaînes légères (kappa ou lambda).
- Dans les lymphomes T : d'une part, de mettre en évidence, grâce à l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-CD30, le caractère CD30 positif ou non des cellules proliférantes, d'autre part d'apporter un argument supplémentaire en faveur du diagnostic de lymphome en montrant l'absence d'expression d'un ou plusieurs antigènes pan T (CD2, CD3, CD7), rechercher l'expression de la mutation NTM/ALK dans certains lymphomes T, anticorps anti-Bcl2 et Mum1, anti-CD10, anti-CD5 dans certains lymphomes B.

1-3 Etude génotypique :

Seule, l'étude du réarrangement des gènes codant le récepteur à l'antigène des lymphocytes T permet d'affirmer le caractère monoclonal d'une population T.

L'étude du réarrangement des gènes codant les immunoglobulines est également utile dans les lymphomes B en cas d'échec des immunomarquages.

Cette étude est réalisée par la technique d'amplification génique in vitro (PCR). La sensibilité de la PCR est moyenne dans les infiltrats ténus et sa valeur prédictive de malignité n'est pas bonne puisque des réarrangements dominants sont observés dans certains pseudo lymphomes, en particulier ceux d'origine médicamenteuse, d'où la nécessité d'une interprétation prudente et d'une confrontation raisonnée avec la clinique et l'histologie.

A l'inverse, aux stades de début de certains lymphomes comme le mycosis fongoïde, la PCR ne détecte pas toujours de population monoclonale dans les biopsies cutanées.

1-4 Autres :

L'hémogramme et le frottis sanguin, avec recherche et numération des cellules de Sézary, la découverte d'une éosinophilie sanguine, ainsi que l'étude immunophénotypique des lymphocytes circulants en vue d'évaluer le rapport entre les populations lymphocytaires T CD4 et CD8 positives, sont surtout utiles pour le diagnostic des lymphomes érythrodermiques.

2-Diagnostic d'extension :

Il n'existe pas de consensus sur la composition du bilan d'extension des lymphomes cutanés, on admet que celle-ci peut être modulée en fonction du type de lymphome et de son degré d'extension cutanée.

La réalisation d'un bilan d'extension est destinée à apprécier le caractère localisé à la peau de la prolifération tumorale et sera donc utile devant une prolifération T CD30+ ou devant certaines proliférations de phénotype B :

- Un scanner thoraco-abdominal à la recherche d'adénopathies profondes et/ou d'une hépato splénomégalie.

- Une biopsie ostéo-médullaire pour éliminer une éventuelle atteinte médullaire.
- Un dosage des LDH et de la β2 micro-globuline pour apprécier l'importance de la masse tumorale.
- Une NFS avec recherche et quantification éventuelle des cellules de Sézary.
- Une électrophorèse des protéines.
- Un dosage pondéral des immunoglobulines et des IgE est habituellement effectué dans le mycosis fongoïde.
- Une étude des sous-populations lymphocytaires en cas de suspicion de syndrome de Sézary.

Selon le groupe français d'étude des lymphomes cutanés (21), les examens biologiques à prélever systématiquement sont NFS, plaquettes, biochimie sanguine de base, fonctions rénale et hépatique, LDH. Pour les érythrodermies (T4), ou en cas de T2 étendu ($> 50\%$ de la surface corporelle), il faut ajouter une recherche de cellules de Sézary (chiffrée en valeur absolue) et un immunophénotypage des lymphocytes CD4+ circulants.

Dans le mycosis fongoïde et syndrome de sézary, Les examens d'imagerie nécessaires varient selon le stade. Pour T1 et T2, N0 : pas d'imagerie obligatoire, même si on peut proposer de réaliser une radiographie pulmonaire de référence. Pour les autres stades : TDM thoraco-abdominopelvienne et éventuellement TEP-scan. De même, en cas d'adénopathie palpable, une échographie ganglionnaire peut être réalisée. Des biopsies ganglionnaires sont nécessaires en cas d'adénopathie de plus de 1,5 cm (21).

Dans les lymphomes T, la BOM n'a pas d'intérêt car elle est dans la très grande majorité des cas négative et s'il existe un infiltrat lymphomateux, sa présence ne modifie pas la prise en charge. Elle ne sera discutée que dans les stades B2 (plus de 1000 cellules de Sézary circulantes par millimètre cube) ou surtout en cas d'anomalies hématologiques inexpliquées (21).

Dans les lymphomes B, l'intérêt d'une étude de la moelle osseuse se discute selon les cas (22):

–Dans les lymphomes B cutanés de la zone marginale : en l'absence d'atteinte ganglionnaire ou viscérale, la BOM n'est pas recommandée car la présense isolée d'une atteinte médullaire ne semble modifier ni le taux de survie ni le traitement.

–Dans les lymphomes B cutanés centrofolliculaires : la BOM est systématique et la présence d'un envahissement (médullaire ou ganglionnaire) exclut le lymphome des champ des LBC.

–Dans les lymphomes B cutanés à grandes cellules : en théorie, l'existence d'une extension extra-cutanée lors du bilan initial exclut les LBC, mais, celle-ci ne modifie pas habituellement le choix thérapeutique. La BOM, geste invasif, n'est pas recommandée, notamment chez le malade très âgé. Elle peut être discutée au cas par cas chez les sujets jeunes ou d'âge moyen.

Dans notre étude, la radiographie thoracique, l'échographie abdomino-pelvienne, les examens biologiques sont réalisés chez tous les patients.

Par contre, la TDM thoraco-abdominale est réalisée en cas d'anomalies de la radiographie thoracique et de l'échographie ou en cas de lymphomes T agressifs et dans tous les cas de lymphomes B.

La BOM est réalisée dans 84% des cas soit dans tous les cas de lymphomes B et dans tous les lymphomes T en dehors des cas de MF sans adénopathies et sans autres anomalies au reste du bilan d'extension.

L'électrophorèse des protéines est réalisée seulement dans 3 cas, elle a été demandée dans les autres cas mais non faite par les malades à cause de la non disponibilité de cet examen à l'hôpital.

3-Stade évolutif :

A l'issue du bilan d'extension, les patients atteints d'un lymphome primitivement cutané sont classés en stades selon une classification TNMB. Celle-ci diffère selon le type de lymphome, mycosis fongoïde et lymphomes T érythrodermiques d'une part, autres lymphomes primitivement

cutanés d'autre part (23). Si la classification du mycosis fongoïde et des lymphomes érythrodermiques est bien validée par l'usage, ce n'est pas encore le cas pour la classification des autres lymphomes car elle est plus récente.

Cependant, déterminer la place du patient dans l'une de ces classifications est un préalable indispensable pour le choix de la stratégie thérapeutique.

- Classification du mycosis fongoïde et des lymphomes T érythrodermiques (tableaux X et XI)

La première classification des stades évolutifs du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary a été publiée en 1979. Depuis, trois amendements ont été effectués, aboutissant à la publication, en 2007, d'une forme révisée qui prend en compte les données de la biologie moléculaire et d'une manière plus précise, les données biologiques sanguines pour les lymphomes érythrodermiques (23).

-Classification des lymphomes cutanés autres que le mycosis fongoïde et les lymphomes T érythrodermiques (tableau XII).

Cette classification repose sur l'analyse clinique de la peau, sur l'examen des aires ganglionnaires complétés, éventuellement, par un examen anatomo-pathologique et sur la recherche de localisations viscérales (24). La classification de l'atteinte cutanée repose sur le nombre et la taille des lésions ainsi que sur leur répartition à la surface cutanée, celle-ci étant divisée en 13 secteurs.

Tableau X : Classification TNMB du mycosis fongoïde et des lymphomes T érythrodermiques

T (peau)	T1	Atteinte de moins de 10 % de la surface cutanée
	T1a	Plaques non infiltrées
	T1b	Présence de papules ou de plaques infiltrées, qu'il y ait ou non des plaques non infiltrées

	T2	Atteinte de plus de 10 % de la surface cutanée
	T2a	Plaques non infiltrées
	T2b	Présence de papules ou de plaques infiltrées, qu'il y ait ou non des plaques non infiltrées
	T3	Présence d'au moins une tumeur (> 1 cm de diamètre)
	T4	Érythème confluent sur plus de 80 % de la surface cutanée (érythrodermie)
N (ganglions)	N0	Absence d'adénomégalie superficielle palpable (biopsie non requise)
	Nx	Adénomégalie superficielle palpable (> 1,5 cm ou fixée, irrégulière ou plusieurs adénomégalies en amas) pour laquelle on ne dispose pas de renseignements histologiques
	N1	Adénomégalie superficielle palpable (> 1,5 cm ou fixée, irrégulière ou plusieurs adénomégalies en amas) et, à l'histologie, absence de lymphocytes atypiques ou lymphocytes atypiques non regroupés en plages de plus de 3 à 6 cellules
	N1a	Absence de clone T dominant en PCR
	N1b	Présence d'un clone T dominant en PCR
	N2	Adénomégalie superficielle palpable (> 1,5 cm ou fixée, irrégulière ou plusieurs adénomégalies en amas) et, à l'histologie, agrégats de lymphocytes atypiques (noyaux cérébriformes) mais respect de l'architecture globale du ganglion
	N2a	Absence de clone T dominant en PCR
	N2b	Présence d'un clone T dominant en PCR
	N3	Adénomégalie superficielle palpable (> 1,5 cm ou fixée, irrégulière ou plusieurs adénomégalies en amas) et, à l'histologie, destruction partielle ou complète de l'architecture ganglionnaire avec présence de nombreuses cellules atypiques, qu'il y ait ou non un clone T dominant en PCR
M (métastases)	M0	Absence d'atteinte viscérale
	M1	Atteinte viscérale
B	B0	Moins de 5 % des lymphocytes circulants sont des cellules de Sézary
	B0a	Absence de clone T dominant en PCR
	B0b	Présence d'un clone T dominant en PCR
	B1	Plus de 5 % des lymphocytes circulants sont des cellules de Sézary mais leur

		nombre n'excède pas 1 000/ μ L
	B1a	Absence de clone T dominant en PCR
	B1b	Présence d'un clone T dominant en PCR
	B2	Présence d'un clone T dominant en PCR et : - soit plus de 1 000 cellules de Sézary/ μ L - soit un des deux critères suivants : CD4/CD8 \geq 10 ou perte de l'expression d'une molécule à la surface des lymphocytes circulants (CD4+/CD7- \geq 40 %, CD4+/CD26- \geq 30 %)

Tableau XI – Classification en stades du mycosis fongoïde et des lymphomes T érythrodermiques

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 XII : Classification TNM des lymphomes cutanés autres que le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary

T	<p>T1 Lésion cutanée unique</p> <p>T1a Lésion de diamètre inférieur à 5 cm</p> <p>T1b Lésion de diamètre supérieur à 5 cm</p>
	<p>T2 Atteinte cutanée régionale (affectant un ou deux secteur(s) cutané(s) contigu(s))</p> <p>T2a Lésions cutanées réparties sur une aire de moins de 15 cm de diamètre</p> <p>T2b Lésions cutanées réparties sur une aire de diamètre compris entre 15 et 30 cm</p> <p>T2c Lésions cutanées réparties sur une aire de plus de 30 cm de diamètre</p>
	<p>T3 Atteinte cutanée généralisée</p> <p>T3a Lésions cutanées multiples affectant deux secteurs cutanés non contigus</p> <p>T3b Lésions cutanées multiples affectant trois secteurs cutanés ou plus</p>
N	<p>N0 Absence d'adénomégalie palpable ou absence d'envahissement histologique ganglionnaire</p>
	<p>N1 Atteinte exclusive d'une aire ganglionnaire superficielle qui draine un secteur cutané actuellement ou antérieurement atteint</p>
	<p>N2 Atteinte de deux ou plus aires ganglionnaires superficielles ou bien atteinte d'une aire ganglionnaire qui ne draine pas de secteur cutané actuellement ou antérieurement atteint</p>
	<p>N3 Atteinte d'un ganglion profond (uniquement pour le suivi éolutif des patients)</p>
M	<p>M0 Absence d'atteinte viscérale (hors ganglion profond)</p>
	<p>M1 Présence d'une atteinte viscérale (hors ganglion profond)</p>

V. Classification :

La classification EORTC des lymphomes cutanés (tableau XIII) était jusqu'à présent la plus utilisée en Europe. Il s'agit d'une classification fondée sur une combinaison de critères cliniques,

histologiques et immunohistologiques, et dont la valeur pronostique a été validée par plusieurs études (24).

Néanmoins, certaines entités étaient définies différemment dans la classification EORTC des lymphomes cutanés et dans la classification OMS des tumeurs lymphoïdes. Plusieurs réunions de consensus ont récemment permis de proposer une classification commune OMS-EORTC pour les lymphomes cutanés (2) (Tableau XIII).

L'intérêt de cette nouvelle classification est :

-de proposer une définition consensuelle des types de lymphomes cutanés qui restaient l'objet de controverses, essentiellement les lymphomes cutanés B diffus à grandes cellules, de type membre inférieur et les différents sous-types de lymphomes T cutanés rares, à petites cellules et à grandes cellules.

-la reconnaissance d'entités dont le pronostic est favorable et qui ne doivent donc pas être traitées aussi agressivement que des lymphomes ayant le même aspect histologique et immunophénotypique, mais ayant un point de départ ganglionnaire.

Tableau XIII. Classification EORTC des lymphomes cutanés (Willemze blood 1997) (24).

Lymphome T	Lymphome B
Indolents :	Indolents :

Mycosis fongoïde (MF) MF avec mucinose folliculaire Réticulose pagétoïde Lymphome à grandes cellules T CD30+ Anaplasique Immunoblastique Pléiomorphe Papulose lymphomatoïde	Lymphome de type centrofolliculaire Immunocytome (lymphome B des zones marginales)
Agressifs : Syndrome de Sézary Lymphome anaplasique à grandes cellules T CD 30- Immunoblastique Pléiomorphe	Intermédiaires : Lymphome B à grandes cellules des jambes
Entités provisoires : Chalazodermie granulomateuse Lymphome T cutané pléiomorphe à cellules petites et moyennes Lymphome T sous cutané	Entités provisoires : Lymphome à grande cellule B intravasculaire Plasmocytome

**Tableau XIV : Classification WHO-EORTC des lymphomes cutanés
(D'après Willemze et al. Blood 2005) (2).**

Lymphomes cutanés T et NK

Mycosis fongoïde

Formes cliniques de mycosis fongoïde et lymphomes apparentés :

MF folliculotrope

Lymphome pagétoïde

Chalazodermie granulomateuse

Syndrome de Sézary

Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte

Lymphoproliférations cutanées CD30+

 Lymphome anaplasique à grandes cellules

 Papulose lymphomatoïde

 Lymphome T sous-cutané à type de panniculite α/δ

 Lymphome T/NK extranodal, de type nasal

 Lymphomes T cutanés périphériques (entités provisoires)

 Lymphome cutané agressif épidermotrope CD8+

 Lymphomes cutané à cellules γ/δ

 Lymphome pléiomorphe à petites/moyennes cellules CD4+.

Lymphomes cutanés B

Lymphome cutané de la zone marginale

Lymphome cutané des centres folliculaires

Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur

Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres

 Lymphome B intravasculaire à grandes cellules.

Prolifération de précurseurs hématologiques

Hématodermie CD4+ CD56+ (leucémie/lymphome à cellules dendritiques plasmacytoides)

VI. ETUDE ANALYTIQUE :

1. Les lymphomes cutanés T ET NK

1-1 Mycosis fongoïde :

a. Incidence :

Le mycosis fongoïde est le plus fréquent, représente environ 50 % des lymphomes non hodgkiniens (12), 72% des LCPT reportés de 1973 à 2002 par le SEER (3) avec une incidence approximative de 1400 cas/an (18).

Selon la série Autrichienne-Hollandaise portant sur 1905 cas de LCP, 800 cas de MF sont retrouvés soit 44% de l'ensemble des lymphomes cutanés primitifs (2).

Ce qui rejoint les résultats de notre série : le MF était le plus fréquent et représente 46 % de l'ensemble des LCP.

b. Clinique :

Il peut survenir chez le sujet jeune, voire chez l'enfant. En fait, un nombre de cas de MF chez des enfants a été rapporté et semble en augmentation (4, 25, 26). Mais, le MF affecte typiquement l'adulte dans la seconde moitié de la vie (âge médian : 55–60 ans), avec une prédominance masculine (sex-ratio:1,6 à 2/1) (4, 12).

Dans notre série, on a également noté une prédominance masculine avec un sex ratio plus bas estimé à 1,16. La moyenne d'âge était de 55 ans rejoignant ceux de la littérature.

• Les signes cutanés :

Le mycosis fongoïde classique évolue en trois phases cliniques caractéristiques, décrites par Alibert et Bazin en 1876 :

– **Érythème prémycosique :**

La phase initiale est appelée érythème prémycosique. Elle est caractérisée par des plaques de grande taille, bien limitées, érythémateuses, finement squameuses disposées de manière le plus souvent symétrique sur les faces latérales du thorax, les flancs, et la racine des membres (figure 35). Ces lésions sont prurigineuses. Parfois, leur aspect est plus atypique eczématiforme ou pytiriasiforme.

– **Plaques infiltrées :**

Les plaques s'infiltrent en périphérie, formant des lésions circinées brunes cuivrées, fermes, asymétriques, situées principalement sur le tronc et la racine des membres (figure 36). Dans certains cas, on retrouve une atteinte du visage. L'atteinte du cuir chevelu peut être responsable d'une alopécie localisée qui est rare selon les données de la littérature (9), c'est le cas chez un de nos patients soit dans 1% des cas de MF.

Rarement, Il peut exister une atteinte palmoplantaire à type de kératodermie (9) qui a été observée seulement chez un seul patient dans notre série. Beaucoup plus rarement, des variantes cliniques sont observées à type d'une plaque unique, de lésions hypopigmentées, hyperpigmentées, vésiculobulleuses, pustuleuses ou d'une capillarite purpurique (27).

Dans notre série, une seule variante à type de MF pigmenté a été observée ce qui rejoint les données de la littérature.

A ce stade, il n'y a pas d'altération de l'état général.

- Stade tumoral :

Au stade tumoral apparaissent des lésions franchement nodulaires soit sur les plaques préexistantes infiltrées ou non, soit en peau saine (figure 37). La taille de ces lésions est variable. Elles prédominent dans les plis de flexion des membres et au visage. Ces lésions peuvent s'ulcérer. Il peut, à ce stade, exister des signes d'altération de l'état général.

À partir de ce stade, la maladie s'accélère et un envahissement extracutané peut apparaître.

Le prurit est souvent le symptôme le plus précoce, il est inconstant et peut apparaître isolément au début de la maladie ou plus tard. D'après Van Doorn (28), il est fréquent et présent surtout en cas d'érythrodermie accompagnant l'atrophie cutanée, la lichénification et la kératodermie palmo-plantaire (9).

Dans notre série, il est présent dans 50 % des cas.

En général, Les lésions siègent au niveau des zones photoprotégées (tronc, racines des membres...) (3) et sont rarement localisées à la face en dehors du stade tumoral de la maladie ou dans le MF folliculaire (29).

L'érythrodermie est rare, peut être de novo ou résulter de la progression des plaques érythémateuses ; difficile à distinguer cliniquement du Syndrome de Sézary en l'absence d'histoire antérieure de MF (9).

Vonderheid et ses collègues ont utilisé le terme de lymphome cutané primitif T érythrodermique pour inclure chaque lymphome cutané primitif et SS qui évolue vers une érythrodermie (30).

Dans notre série, l'érythrodermie est présente dans 25% des cas de même que les nodules (38% des cas), qui sont aussi rares et peuvent être de novo ou résulter de la progression de la maladie (12).

- Les signes extra-cutanés :

Des adénopathies dans les territoires de drainage des lésions cutanées sont observées au stade tardif de la maladie ; elles sont fermes, mobiles, indolores. Elles sont présentes chez 4 malades soit 33% des cas.

Les localisations viscérales qui correspondent à l'extension de la maladie.



Figure 35: MF au stade de plaques non infiltrées (9)



Figure 36: MF au stade de plaques infiltrées (9)



Fig. 37 : MF au stade tumoral (9)

c. Histologie et immunohistochimie:

Au début, Le diagnostic histologique de MF au stade non tumoral représente souvent un problème diagnostique pour les pathologistes à cause des anomalies qui sont souvent minimes et qui peuvent être confondues avec les dermatoses inflammatoires chroniques bénignes. Le diagnostic peut, alors, nécessiter la répétition des biopsies cutanées comme le cas dans notre série.

Lorsqu'elles sont caractéristiques, les lésions comportent un infiltrat, dans le derme supérieur, de lymphocytes au noyau convoluté qui forme une bande continue sous-épidermique avec exocytose dans le corps muqueux (épidermotropisme) (figure 38). Cette exocytose peut réaliser différents aspects : cellules épidermotropes isolées, groupes de cellules entourées d'un halo clair réalisant les classiques thèques de Pautrier (figure 39).

Les critères histologiques de grande valeur sont selon Benjamin (9) :

1. Infiltrat en bande dans le derme superficiel.
2. Epidermotropisme sans spongiose.
3. Cellules lymphoïdes atypiques : cellules de taille petite à moyenne avec noyaux cérébriformes, à contours irréguliers.

La présence de microabcès de Pautrier est très spécifique de MF mais peu sensible (30).ils ont été observés dans 7 cas de notre série soit 59 % des cas. Une nécrose kératinocytaire peut être associée au MF mais si elle est importante, il faut penser à une toxidermie même s'il existe quelques atypies cytonucléaires (32).

Aux stades avancés, une transformation cytologique peut survenir (lymphocytes de grande taille au noyau cérébriforme). Selon diamandidou et al, la transformation du MF survient chez 39% des patients atteints de MF (33).

La transformation est définie par la présence de grandes cellules (≥ 4 fois la taille d'un petit lymphocyte) avec un taux $\geq 25\%$ de l'infiltrat lymphocytaire. Elle est associée à une expression de CD30+ dans 30% des cas et à une expression CD20+ dans 45% des cas (34).

Dans notre série, 20% des patients atteints de MF avaient un MF transformé avec une expression CD30+.

Les cellules tumorales du mycosis fongoïde ont le phénotype de lymphocytes T mémoire (CD2+, CD3+, CD45R0+) exprimant l'antigène CD4, bien que des marquages CD8+ ont été retrouvés dans le MF, en particulier chez des enfants (3).

La perte d'expression de certains antigènes (CD2, CD3, CD5, CD7 et CD26) ou la présence de réarrangement clonal des gènes du récepteur de la cellule T (TCR) par PCR peut être utile pour le diagnostic de MF mais non spécifique (35).

Dans une large étude, le réarrangement clonal des gènes du récepteur de la cellule T a été détecté dans la peau lésée de 83,5% des LCPT par méthode PCR contre 2,3% chez des patients atteints de maladies inflammatoires bénignes (36).

Dans tous les cas, il est important de multiplier les biopsies à des sites différents du fait de l'hétérogénéité des lésions chez le même malade.

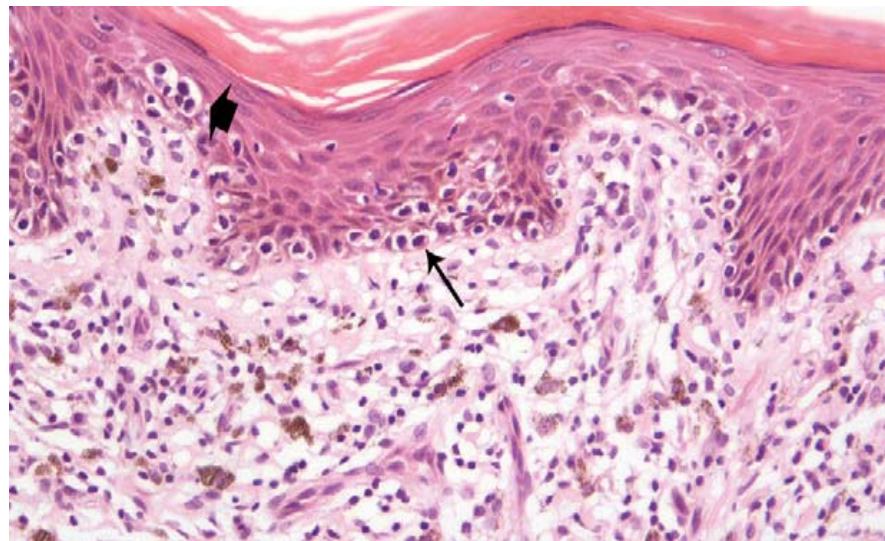


Figure 38 : Histopathologie du mycosis fongoïde : infiltrat en bande sous-épidermique avec épidermotropisme et microabcès de pautrier (37).

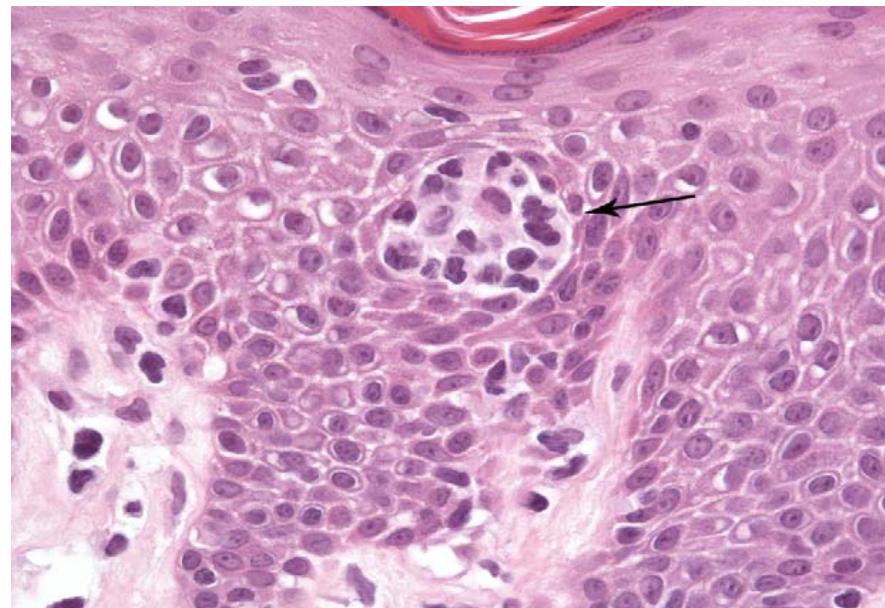


Figure 39 : Abcès de Pautrier (37).

c. Traitements :

Il est recommandé que tous les lymphomes cutanés primitifs soient présentés en RCP locale ou régionale, comprenant des cliniciens et pathologistes référents pour les LCP, afin de valider le diagnostic et la prise en charge thérapeutique (21).

Le choix thérapeutique du MF est fonction du stade clinique et peut être divisé en 2 catégories : traitements cutanés et traitements généraux.

Aux stades précoces, le traitement repose sur les topiques locaux, Selon Connick et al. (tableau XV), les patients avec un stade T1 et T2 développent rarement les nodules ou l'atteinte viscérale (38). C'est pourquoi, les traitements topiques sont en 1^{ère} ligne pour ces patients.

-Dermocorticoïdes : induisent généralement des rémissions de courte durée, une expérience publiée utilisant les dermocorticoïdes topiques chez 79 patients atteints de MF rapporte un taux de réponse complète de 63% et un taux de réponse partielle de 31% pour les stades T1. Tandis que les stades T2, le taux de réponse complète était de 25% contre 57% de réponse partielle (38). Dans notre série, les stades débutants : IA a été traité par dermocorticoïdes locaux seuls tandis que les stades IB et IIA ont été traités par des injections hebdomadaires de méthotrexate 25mg/sem en association aux dermocorticoïdes locaux. L'évolution était bonne dans tous les cas.

-Badigeons de chlorméthine [Caryolysine] : utilisés en diluant une ampoule dans 50ml d'eau, en général au rythme de 3 fois/ semaine jusqu'à l'obtention de la rémission (21), le taux de réponse est élevé allant de 50% à 80% (12) et les rémissions sont prolongées. Selon les résultats de l'étude large faite par Connick et al. (38) sur 468 cas de MF traité par caryolysine à l'université de Stanford, dans les stades T1N0, le taux de réponse complète était de 65% et 28% de réponse partielle avec un taux de survie à 10 ans de 95%. Pour les patients avec (T2 N0), le taux de réponse complète était de 34% et 38% de réponse partielle avec un taux de rechute à 10 ans de 20% (38). Mais, la chlorméthine entraîne des irritations cutanées à type d'érythème et prurit dans 50% des cas (40) comme le cas chez notre patient (obs12).

-Le BCNU (carmustine) : alternative à la chlorméthine en cas d'indisponibilité ou en cas d'allergie de contact, avec un taux de réponse et des effets secondaires cutanés similaires, utilisé également en diluant 5ml d'une solution mère à 2 mg/ml dans 45 ml d'eau trois fois par semaine (21).

–La puvathérapie : Traitement de choix au stade débutant du MF avec un taux de réponse de 50 à 90% (41). L'efficacité est moins bonne dans les formes folliculotropes.

–La photothérapie UVB à spectre étroit tend actuellement à supplanter la puvathérapie en raison d'un risque carcinogène probablement moindre (4, 41).

Le choix entre les badigeons de chlorméthine 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 puvathérapie sont limitantes, ce qui n'est pas le cas de la chlorméthine.

–Le bexarotène (Targretin®) : nouveau rétinoïde sous forme topique 1% ayant une affinité spécifique pour le récepteur nucléaire de type RXR. Il a été approuvé aux Etats-Unis pour les MF de stade I (41). la dose recommandée est de 300mg/m² par jour en débutant progressivement, habituellement à 150mg/m² par jour, avec une surveillance lipidique et thyroïdienne (21).

–Les traitements par radiothérapie conventionnelle ou par électronthérapie constituent également des traitements de 1^{ère} intention dans les stades débutants.

–La radiothérapie conventionnelle est indiquée dans les lésions uniques ou localisées T1 avec un taux de rémission complète dans 80% des cas (42). Vingt et un patients traités par radiothérapie conventionnelle localisée à l'université de Yale ont eu un taux de réponse complète de 97% (9).

–L'électronthérapie corporelle totale est indiquée surtout dans les lésions plus étendues T1, T2 avec un taux de réponse complète dans 97% des cas d'après une étude faite chez 68 malades présentant des stades précoces de MF avec un taux de survie globale de 86 % à cinq ans et de 71 % à dix ans. Une récidive est survenue dans 57% des cas dans un délai médian de neuf mois (43). Dans la littérature, l'électronthérapie est aussi une indication classique et de choix dans le MF stade III, avec une réponse complète dans plus de 50% des cas (41).

Aux stades plus avancés, on a recours à des traitements généraux :

- Méthotrexate : à faible dose moins de 30 mg/semaine.
- Rétinoïdes : Les rétinoïdes principalement utilisés sont : l'acitrétine en association avec la puvathérapie qui a donné 70% de rémission complète (41) et le bexarotène, qui est approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) pour tous les stades de MF réfractaires au moins à un traitement systémique de 1^{ère} intention (44) et qui est utilisé en association puvathérapie, électronthérapie extracorporelle, interféron alpha (9).
- L'interféron α peut être utilisé seul ou en association avec puvathérapie et rétinoïdes dans les stades débutants de MF n'ayant pas répondu à un traitement topique (45). Une étude randomisée de 82 patients stade I et II de MF a montré que les patients traités par interféron α + puvathérapie avaient une réponse complète dans 70% des cas contre 38% chez ceux traités par acitrétine+puvathérapie (46).
- Les polychimiothérapies sont utilisées en dernier recours dans les formes avancées, car elles conduisent rarement à des réponses durables. En effet, pour les stades IV, la chimiothérapie s'impose malgré la relative chimiorésistance de ces lymphomes et les résultats thérapeutiques décevants (47).
- La Denileukin-Diftitox : approuvée aux Etats-Unis par la FDA pour le traitement des LCPT résistants ou récurrents. Mais, ses effets secondaires sont nombreux et sévères (9). Il s'agit d'une protéine de fusion constituée par une sous unité de la toxine diphtérique liée à l'IL2 humaine. Son action est due à la haute affinité du récepteur IL2 (complexe de CD25, CD122 et CD132) présent sur certaines cellules T. Pour l'instant, il est encore mal élucidé si cette nouvelle molécule doit être réservée seulement pour les patients avec forte expression CD25. Dans une étude sur 113 patients avec forte expression CD25 définie par un taux de lymphocytes CD25+ $\geq 20\%$. La réponse à la Denileukin-Diftitox était de 80% pour les plus fortes expressions contre 20% pour les moins expressions CD25(48).
- Le varinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) est aussi approuvé pour les patients avec MF persistant ou récurrent après traitement avec au moins 2 traitements systémiques (9).

-L'alemtuzumab, anticorps anti-CD52, a montré des résultats encourageants chez les patients atteints de LCP de type T résistants aux traitements conventionnels (41).

D'après les dernières recommandations du groupe français d'étude des lymphomes cutanés en 2010 (21):

-Stade Ia à IIa (T1-2/N0-1/M0/B0) (mycosis fongoïde au stade des macules ou plaques infiltrées sans atteinte ganglionnaire clinique ni histologique) : En première ligne, les traitements à visée « dermatologique » sont systématiquement privilégiés, sauf cas particulier. Les corticoïdes locaux très forts (niveau IV) peuvent être utilisés seuls si lésions limitées (T1). La chlorméthine ou la carmustine appliquées en badigeons ou bien les photothérapies de type puvathérapie et photothérapie UVB (cette dernière en cas de plaques non infiltrées seulement) qui constituent une alternative.

En cas d'échappement ou de non réponse aux traitements précédents, différentes alternatives sont discutées, selon les antécédents du patient, son âge et le type de lésions. On peut passer à un traitement systémique comme l'interféron alpha, seul ou associé à la puvathérapie (en faisant attention aux photosensibilisations induites par l'interféron) ou à un rétinoïde. L'acitrétine est possible aussi, seule ou en association avec l'interféron alpha ou la photothérapie. Le méthotrexate peut être prescrit à faible dose. Le bexarotène est une autre possibilité, seule ou en association avec l'interféron alpha ou la photothérapie.

-Stade IIb (T3/N0-2/M0/B0) (mycosis fongoïde au stade des tumeurs 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. En première ligne, on peut choisir l'interféron alpha seul ou associé à la photothérapie ou à un rétinoïde ; le méthotrexate à faibles doses (en général 15 à 25 mg/semaine) ; le bexarotène (en principe en cas d'échec d'un premier traitement systémique selon l'AMM). Le traitement systémique est habituellement associé à un traitement local qui combine le plus souvent, selon les lésions, radiothérapie sur tumeurs et badigeons de chlorméthine ou de carmustine sur les plaques associées.

En cas d'échappement ou de non réponse aux traitements précédents, on peut envisager une monochimiothérapie telle que la doxorubicine liposomale ou la gemcitabine. La polychimiothérapie est utilisée en dernier recours.

-Stades III et Iva : les traitements systémiques sont systématiquement proposés, éventuellement en combinaison (Par exemple, interféron alpha et bexarotène, bexarotène et puvathérapie ou bexarotène et méthotrexate, etc.). Parallèlement, on peut associer, selon l'état du patient et ses lésions, un traitement local par dermocorticoïdes, puvathérapie, chlorméthine, carmustine, voire électronthérapie corporelle totale.

En cas d'échappement ou de non réponse aux traitements précédents, le dossier du patient doit être discuté en RCP régionale ou nationale de recours et une inclusion dans un essai thérapeutique doit lui être proposée en première ligne. Dans le cas contraire, on peut discuter une électronthérapie corporelle totale avec ou sans traitement d'entretien par chlorméthine pour les stades B0, voire B1 ; de l'alemtuzumab pour les stades B2 non tumoraux ; de la doxorubicine liposomale, de la gemcitabine, du denileukin diftitox à titre exceptionnel ou une polychimiothérapie en dernier recours.

e. Pronostic :

Le pronostic du mycosis fongoïde est favorable dans la majorité des cas. Le meilleur facteur pronostique reste le stade de la classification TNM.

En particulier, les malades avec un mycosis fongoïde au stade de plaques localisées ont une survie identique à celle de la population générale de même âge et de même sexe.

D'après Connick et al, les patients avec un stade T1 et T2 développent rarement les nodules ou l'atteinte viscérale (38). Pour les stades T1, le risque de développer les nodules ou l'atteinte viscérale est de 0 % même 20 ans après. Tandis que les patients présentant les tumeurs ou l'érythrodermie développent dans 60% des cas les nodules ou l'atteinte systémique (tableauXV).

Tableau XV: le stade initial T et l'histoire naturelle du MF d'après Coninck et al (38)

Stade initial T	Pourcentage d'atteinte viscérale ou nodulaire selon le stade initial	Pourcentage d'atteinte viscérale ou nodulaire dans les 20 ans suivant le diagnostic
T1	28%	0%
T2	36%	2%
T3	20%	13%
T4	16%	25%

Aux stades T3 (tumeurs) et T4 (érythrodermie), le pronostic chute, avec des taux de survie à 5 ans voisins de 50 % toutes formes confondues.

Les autres facteurs pronostiques de mauvais pronostic sont : âge ≥ 60 ans, LDH élevé, taux élevé du récepteur soluble IL2 et le pourcentage bas du CD8+ (9).

Dans notre série, 90% des cas avaient un taux élevé de LDH et 60% avaient un âge ≥ 60 ans, les autres paramètres n'ont pas été étudiés.

1-2 Formes cliniques de mycosis fongoïde et lymphomes apparentés

1-2-1 Mycosis fongoïde (MF) folliculotrope

Le mycosis fongoïde (MF) folliculotrope ou pilotrope constitue 4 % des lymphomes cutanés (2). Il est caractérisé par un tropisme particulier de l'infiltrat pour les follicules pileux avec ou sans dégénérescence mucineuse (mucinose folliculaire). L'infiltrat est plus profond et sa partie en bande sous-épidermique peut manquer.

Dans notre série, il représente 7% des lymphomes cutanés primitifs.

a. Clinique :

Le MF folliculotrope atteint l'homme (49), Les lésions prédominent souvent sur la tête et le tronc et l'atteinte pilaire réalise des lésions évocatrices : papules folliculaires, kystes, comédon, alopecie (figure 40, 41). Le prurit est important et l'inflammation des lésions est fréquente (49). D'après Van Doorn (29), le prurit est fréquent et intense dans le MF folliculaire et il accompagne les autres signes cutanés évocateurs.

Ces lésions caractéristiques sont associées aux lésions classiques du mycosis fongoïde : soit des plaques infiltrées, soit des lésions tumorales.

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

Dans notre série, deux cas de MF folliculotrope sont observés, ils se présentent sous forme de plaques érythémato-squameuses infiltrées prurigineuses avec raréfaction des poils dans un cas et sous forme de nodules de la face et cuir chevelu avec raréfaction des poils dans l'autre, il n'y avait pas de papules folliculaires comme ce qui est rapporté dans la littérature (2).



Figure 40: MF folliculotrope : microkystes (50)



Figure 41 : MF folliculotrope : comédon (50)

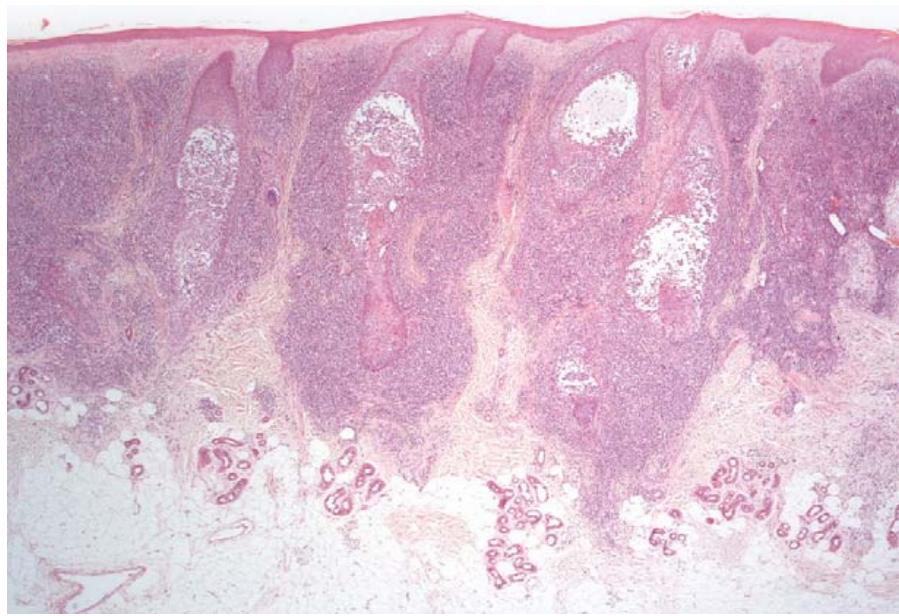


Figure 42: Infiltrat périfolliculaire avec mucinose folliculaire (37)

b. Histologie et immunohistochimie :

L'infiltrat dermique a une localisation essentiellement périvasculaire et périannexielle avec une infiltration marquée de l'épithélium folliculaire (37) (figure 42). Des dépôts de mucine, colorés en bleu par le bleu alcian, sont observés dans l'épithélium folliculaire envahi. Mais, la mucinose folliculaire peut s'observer dans d'autres circonstances (rosacée, lupus érythémateux, une folliculite banale). Aucun signe histologique ne permettent formellement de distinguer théoriquement entre une mucinose folliculaire bénigne d'une mucinose folliculaire associée au MF.

La mucinose folliculaire était présente dans un seul cas des 2 MF folliculaires rapportés dans notre série.

Les lymphocytes atypiques infiltrent et entourent les follicules pileux c'est le pilotropisme. Dans les lymphomes syringotropes, les cellules atypiques infiltrent les glandes sudorales, elles-mêmes hyperplasiques.

Les cellules tumorales expriment habituellement le phénotype CD1-, CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-, CD30 et beaucoup plus rarement, le phénotype CD3+, CD4-, CD8+.

c. Traitements:

L'électrothérapie corporelle totale et l'association rétinoïde-interféron semblent être les meilleurs traitements.

Un malade stade IB de MF folliculotrope a été traité par chlorméthine topique ou moutarde azotée (caryolysine) mais il a présenté une irritation cutanée et il a été perdu de vue (obs12).

En effet, la caryolysine est un traitement de 1^{ère} intention dans les stades précoce de MF. Mais, semble moins efficace dans le traitement du MF folliculotrope à côté des autres traitements topiques comme la puvathérapie (9), surtout dans les formes folliculotropes étendues, en particulier avec mucinose, qui paraît un facteur de résistance (21). La combinaison de puvathérapie, rétinoïdes, interféron et /ou radiothérapie est plus intéressante dans le MF folliculotrope avec un taux de survie de 70 à 80% (24).

d. Pronostic :

Le pronostic des lymphomes pilotropes est un peu plus défavorable que celui du mycosis fongoïde classique (49). Les réponses aux traitements locaux sont également moins bonnes en raison de la plus grande profondeur de l'infiltrat. Des travaux sont en cours afin de déterminer si le pronostic des MF pilotropes avec mucinose est différent de celui des MF pilotropes sans mucinose.

1-2-2Lymphome pagétoïde :

Le lymphome pagétoïde, autrefois nommé réticulose pagétoïde, est un lymphome cutané T ayant la particularité histologique d'infiltrer presque exclusivement l'épiderme.

a. Clinique :

On distingue deux formes :

- la forme localisée, plaque érythématosquameuse, hyperkératosique, unique, souvent sur un membre et d'évolution très lente augmentant progressivement de taille (forme de Woringer-Kolopp) (figure 43), c'est la forme indolore, localisée, qui est couramment désignée par le terme de lymphome pagétoïde (37). Il atteint l'homme plus que la femme (sex ratio=2 :1) avec un âge allant de 2 à 79 ans (51). En fait, des cas de lymphome pagétoïde chez l'enfant ont été décrits dont 4 cas chez des enfants moins de 5 ans (51,52).
- Par contre, la forme multiple diffuse, d'évolution plus rapide avec envahissement ganglionnaire (forme de Kertes-Goodman), qui fait partie des lymphomes cutanés T agressifs incluant le lymphome T épidermotrope CD8+ et le lymphome T γδ (37).

b. Histologie et immunohistochimie :

L'infiltrat est entièrement intraépidermique constitué de cellules de moyenne à grande taille (figure 44).

Dans l'épiderme, elles sont isolées ou disposées en nids ou amas, d'où le terme de pagétoïde.

Les cellules tumorales expriment le phénotype CD3+, CD4+, CD8- ou CD3+, CD4-, CD8+. L'antigène CD30 peut être exprimé dans un certain nombre de cas (37). Les autres diagnostics différentiels à savoir le lymphome T CD8+ et la papulose lymphomatoïde type B peuvent être exclus grâce à une bonne corrélation anatomo-clinique.

Un réarrangement clonal du gène du TCR est habituellement détecté

c. Traitement :

Il consiste en l'excision chirurgicale, suivie d'une radiothérapie externe localisée et éventuellement d'une puvathérapie.

d. Pronostic :

Le pronostic est excellent. Des récurrences locales après traitement ont toutefois été signalées mais ils sont rares (51).



Figure 43 : lymphome pagétoïde (45)

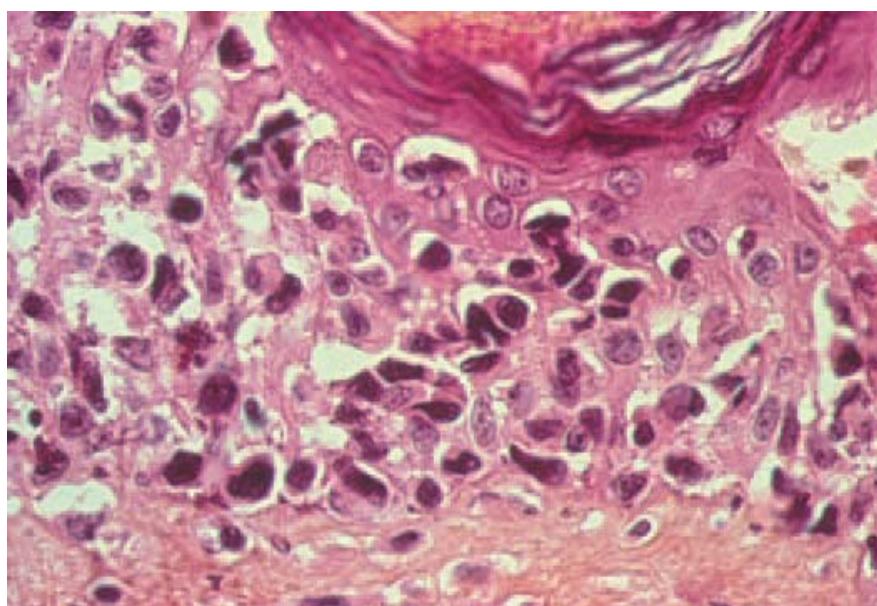


Figure 44 : Histopathologie du lymphome pagétoïde : infiltrat entièrement épidermique constitué de cellules de grande taille (50).

1–2–3 Chalazodermie granulomateuse (granulomatous slack skin)

La chalazodermie granulomateuse est une entité très rare (4). On l'appelle aussi dermohypodermite atrophique granulomateuse. Elle touche principalement l'homme jeune

a. Clinique :

Elle se caractérise cliniquement par une atteinte des plis axillaires et inguinaux. La lésion initiale est une plaque atrophique violacée s'étendant progressivement pour donner une peau flasque caractéristique, induite par la destruction des fibres élastiques, de nombreuses cellules géantes multinucléées et de macrophages (50) (figure 45).

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 (4).

b. Histologie et immunohistochimie :

Il existe un infiltrat granulomateux contenant des lymphocytes T atypiques, associé à un épidermotropisme fait d'éléments isolés ou groupés en amas d'où le terme de « pagétoïde » (50) (figure 46).

Le phénotypage est le même que celui du mycosis fongoïde. L'étude du réarrangement de gène du TCR montre une population T monoclonale.

c. Traitements et pronostic :

Elle est indolente mais les traitements topiques sont insuffisamment efficaces.



Figure 45 : Chalazodermie granulomateuse (50).

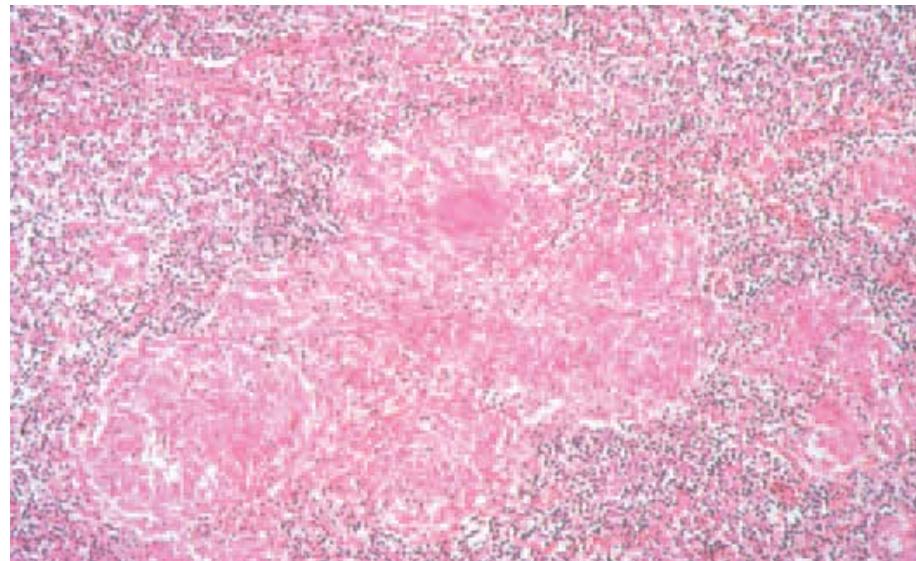


Figure 46: Histopathologie de la chalazodermie granulomateuse (50)

1-3 SYNDROME DE SEZARY :

Sézary a décrit, en 1938, un syndrome particulier associant, à la phase d'état, une érythrodermie (actuellement définie comme affectant plus de 90 % de la surface du corps) sèche (figure 47) ou œdémateuse à gros plis cutanés, souvent pigmentée, très prurigineuse, une ou plusieurs adénopathies superficielles et la présence dans le sang de cellules mononucléées monstrueuses qui portent son nom.

Le syndrome de Sézary constitue à côté du MF les formes les plus fréquentes des LCPT. Il représente moins de 5 % des lymphomes cutanés primitifs T (24). Son incidence est estimée à 2.5% de l'ensemble des lymphomes cutanés primitifs T reportés de 1973 à 2002 par le SEER (3).

Dans notre série, son incidence est plus élevée, il constitue 12 % des lymphomes cutanés primitifs et 15% des lymphomes cutanés primitifs T.

a. Clinique :

Le syndrome de Sézary affecte de façon prédominante les hommes de plus de 60 ans (50), ce qui rejoint notre série où on a que des hommes avec un âge moyen de 71 ans.

Le syndrome de Sézary est caractérisé cliniquement par la triade : érythrodermie sèche (figure 47), prurit et adénopathies (53) avec la présence de 5% ou plus de cellules de Sézary dans le sang, ces symptômes sont présents chez tous nos patients.

Le prurit est souvent intense altérant la vie des patients.

Dans les stades évolués de la maladie, l'érythrodermie devient infiltrée et les patients peuvent développer l'alopecie, la dystrophie unguéale, l'ectropion, la kératodermie palmoplantaire (3).

Plusieurs types d'atteintes palmoplantaires s'observent au cours de ce syndrome, kératodermie essentiellement, mais aussi pustulose, ulcérations, bulles hémorragiques.

Deux patients présentaient une alopecie et des nodules cutanés, avec une dystrophie unguéale dans un cas et une kératodermie plantaire dans un cas.

La démonstration d'un taux de 15 cellules de Sézary pour 100 lymphocytes circulants ou de 1000 cellules de Sézary par mm^3 , est un des critères classiques du diagnostic du syndrome de Sézary.

Les cellules de Sézary sont recherchées sur le frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa, c'est une cellule dont le noyau encoché possède une chromatine dense, parcourue de sillons en « coup d'ongle » dessinés à la surface nucléaire. Selon la taille de ces cellules, on distingue les grandes cellules de Sézary ($> 12 \mu\text{m}$) ou cellules de Sézary-Lutzner et les petites cellules de Sézary ($< 12 \mu\text{m}$) ou cellules de Lutzner-Flandrin (figure 48).



Figure 47 : Erythrodermie du Syndrome de Sézary (55)

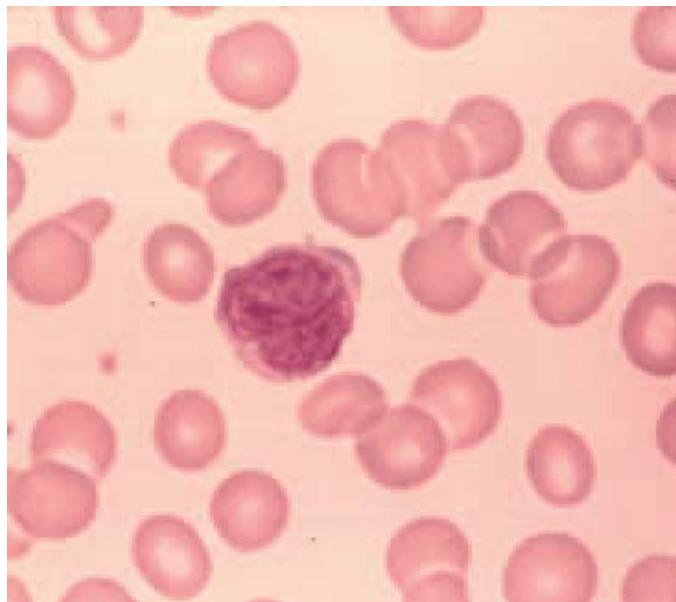


Figure 48 : cellule de sézary circulantes (50)

b. Histologie et immunohistochimie :

Les caractéristiques histologiques cutanées sont similaires à celles du mycosis fongoïde. Il se caractérise par un infiltrat dermique superficiel en bande accolé à l'épiderme qui contient des cellules lymphoïdes atypiques aux noyaux cérébriformes avec des profondes incisures réalisant cet aspect d'épidermotropisme caractéristique. Les cellules peuvent être isolées dans l'épiderme ou groupées en petit amas entourés d'un halo clair constituant ainsi, les classiques micro-abcès de Pautrier. Les dermes moyen et profond sont normaux.

Donc, le Syndrome de Sézary a des caractéristiques histologiques similaires au MF mais, associée à la présence, dans le sang périphérique, de lymphocytes atypiques ayant un noyau cérébriforme, dénommés cellules de Sézary (4). Des cellules similaires morphologiquement aux cellules de Sézary sont retrouvées dans le sang de patients sains et de patients atteints de maladies inflammatoires bénignes, ce qui conduit à la notion que les cellules de Sézary ne sont pas spécifiques du SS (54).

C'est pourquoi, plusieurs critères pour le diagnostic de SS ont été proposés par l'ISCL (International Society for Cutaneous Lymphoma) incluant : taux de cellules de Sézary ≥ 1000

cellules /mm³, taux CD4/CD8 élevé, un phénotype CD3+, CD4+, CD5+, CD45RO+, CD7- et CD8- et la détection d'un clone T circulant.

Les ganglions envahis sont le siège d'une infiltration monotone faite de cellules de Sézary effaçant l'architecture normale du ganglion. Ces cellules sont des lymphocytes T CD4+, rarement CD8+.

Il existe un réarrangement des gènes gamma ou bêta du récepteur T.

La détection d'un clone circulant est un très bon critère diagnostique pour distinguer les érythrodermies de cause bénigne des syndromes de Sézary.

c. Traitements :

Les traitements usuels sont l'interféron α , le chlorambucil (2–4 mg/j) associé aux corticoïdes (10–20 mg/j), le méthotrexate (10–25 mg /semaine), les rétinoïdes ou le bexarotène, Denileukin-Diftitox. Ces traitements sont souvent associés aux dermocorticoïdes ou à la puvathérapie (4).

La photochimiothérapie extracorporelle est une alternative intéressante constituant le traitement de première intention établi en cas de Syndrome de Sézary récent chez un patient non préalablement traité par chimiothérapie, mais moins efficace avec un nombre élevé des cellules malignes circulantes (4).

Le traitement avec l'alemtuzumab (anticorps anti-CD52) a rapporté des réponses cliniques de 38% à 78% mais au prix d'une immunodépression sévère.

Le Temozolomide est un nouvel agent alkylant évalué pour les rechutes chez les patients atteints de MF et SS. En fait, il a été démontré que ces patients présentaient un taux diminué de l'enzyme de réparation de l'ADN : Alkylguanine DNA Alkytransferase (AGT) et qui pourrait être particulièrement sensible à cet agent alkylant (4).

En général, le SS est traité selon le stade clinique comme le MF d'après les dernières recommandations du groupe français d'étude des lymphomes cutanés (21).

Une chimiothérapie type COP était décidée chez nos deux patients (obs 14,15) et type CHOP dans un cas (obs 13) vu le stade avancé (IIIB et IVA) avec échec dans un cas (obs13), un

abandon après la 1^{ère} cure (obs 15), après la 3^{ème} cure (obs. 14) du fait des effets secondaires de la chimiothérapie.

d. Pronostic :

Le pronostic du syndrome de Sézary est plus défavorable que celui du mycosis fongoïde, avec des taux de survie à 5 ans de 25 à 30 %.

Selon le groupe de l'EORTC, un mauvais pronostic était retrouvé chez les patients avec de larges cellules de Sézary, un taux CD4/CD8 supérieur à 10, la perte d'expression de CD5 et CD7, la détection d'un clone T ou le réarrangement du récepteur T dans le sang et l'existence d'anomalies chromosomiques au niveau des cellules T (4).

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

Les leucémies/lymphomes à cellules T de l'adulte résultent d'une infection par le virus human T cell lymphotropic virus-1 (HTLV-1) (55). Ce virus est endémique dans les Caraïbes, une partie de l'Amérique Centrale et de l'Amérique du Sud et la partie sud ouest du Japon.

a. Clinique :

La maladie se développe chez une minorité de sujets porteurs après une ou plusieurs décennies. Elle se présente le plus souvent sous la forme de lésions disséminées avec adénopathies, atteinte viscérale, hypercalcémie et lésions cutanées secondaires. Il existe néanmoins des formes subaiguës ou chroniques dans lesquelles les lésions cutanées sont isolées. Ces lésions peuvent simuler un mycosis fongoïde en plaques mais ont souvent un aspect arciforme évocateur (figure 49) (55).

b. 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.

c. Traitements et pronostic :

Il s'agit d'entité très rare, typiquement agressive, avec un taux bas de survie (37).

Il est difficile d'établir des recommandations étant donné la rareté des différentes entités en cause et le faible nombre de publications disponibles, qui font surtout référence à des cas isolés et à quelques séries rétrospectives. Donc, une discussion en RCP régionale et le plus souvent RCP nationale est de recours et serait indispensable pour la validation diagnostique et pour la décision thérapeutique (21).



Figure 49 : Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte (55)

1-5 Lymphoproliférations cutanées CD30+ :

Les lymphoproliférations cutanées CD30⁺ constituent un spectre de lymphomes indolents constituant 25 à 30 % des lymphomes T cutanés (56), comprenant le lymphome anaplasique à grandes cellules, la papulose lymphomatoïde et les états intermédiaires.

1-5-1 Lymphome anaplasique à grandes cellules

Le lymphome anaplasique à grandes cellules constitue 0.01-0.1% de tous les lymphomes, 20-25% des lymphomes cutanés primitifs T (52) et 8% de l'ensemble des lymphomes cutanés primitifs (56) contre 15 % des lymphomes cutanés primitifs dans notre série.

a.Clinique :

Dans la littérature, le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ atteint surtout les hommes avec un sex ratio de 1.5 à 2 :1 et un âge moyen de 60 ans (57,58). Il est rare chez les enfants et les adolescents (58).

En effet, dans une étude faite en 2000 incluant 79 patients atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+, Bekkend et al retrouvent un âge moyen de 60 ans avec prédominance masculine : 75 hommes (60). Liu et al retrouvent également dans une série de 25 cas un âge moyen de 50 ans avec une prédominance masculine : 72 hommes (61). Un sommaire des études faites sur de larges séries de lymphome anaplasique à grandes cellules est rapporté dans le tableau XVI.

Dans notre série, on note également une prédominance masculine avec un sex ratio identique à celui de la littérature mais avec un âge moyen de 47 ans.

Le lymphome anaplasique à grandes cellules se présente sous forme d'une ou plusieurs lésions nodulaires ou tumorales localisées (Figure 50,51), plus rarement disséminées. Les lésions peuvent régresser spontanément ou évoluer vers l'ulcération (9) (4), des papules satellites peuvent être associées (56). Environ 80% des patients ont soit une lésion unique ou un groupe localisé de lésions. Alors que 20% ont des lésions multiples (9).

Contrairement à notre série où 2 malades présentaient des nodules multiples contre 1 patient qui présentait un nodule unique ulcéré. Il n'y avait pas de papules mais une patiente présentait en plus des nodules multiples une infiltration de la joue droite (dermohypodermite faciale) dont la biopsie a révélé un lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+.

En fait, la localisation du lymphome cutané primitif au niveau des parties molles cervico-faciales est exceptionnelle du fait de la rareté du tissu lymphoïde à ce niveau (62). Les localisations les plus fréquentes sont les membres supérieurs, les épaules, membres inférieurs et hanches (63) tandis que dans notre étude un seul cas était localisé aux membres inférieurs et généralisé dans 2 cas.

Une atteinte extracutanée, le plus souvent ganglionnaire, survient dans 10 % des cas (9). Elle est retrouvée dans un seul cas dans notre série. Mais chez ce cas, cet atteinte peut être en rapport avec le syndrome d'activation macrophagique que présentait la malade.

Cette entité, rare et probablement sous estimée, correspond à une prolifération et une activation bénigne des macrophages en réponse à un orage cytokinique, c'est une pathologie grave dont le pronostic est sévère (60).

Elle est observée dans une multitude de situations cliniques (infectiologie, hématologie et cancérologie, maladies systémiques), en transplantation ainsi qu'en réanimation. L'étiologie la plus fréquente est le lymphome de haut grade de malignité (64).

Ce syndrome a été évoqué chez la patiente devant les signes cliniques : fièvre, altération de l'état général, hépato splénomégalie, adénopathies et les signes biologiques : bocytopénie, altération du bilan hépatique, coagulopathie, augmentation des LDH et des triglycérides. Et finalement le diagnostic est confirmé par l'examen histologique du nodule cutané, de la biopsie ganglionnaire et la BOM qui retrouvaient des images d'hémophagocytose.

Dans la série de Su et al. (65), sur les 23 patients atteints de lymphome avec activation macrophagique, 15 présentaient des lymphomes T associés à l'EBV.

Cette entité est de pronostic sévère puisque sur les 22 lymphomes T induits par l'EBV rapportés par Yao et al. (66), 15 patients sont décédés d'un syndrome d'activation macrophagique d'évolution fulminante et c'était le cas chez notre patiente (obs20).

Dans les lymphomes B, la fréquence du SAM est bien moindre : 7 cas de SAM sur 105 de lymphomes B dans la série de Miyahara et al. (67).

b.Histologie et immunohistochimie :

L'examen histologique montre un infiltrat diffus constitué de nappes de grandes cellules ressemblant à des cellules de Reed Sternberg de la maladie de Hodgkin, d'aspect le plus souvent anaplasique, parfois pléomorphe ou immunoblastique (figure 53). L'antigène CD30 est exprimé par plus de 75 % des cellules tumorales (9).

Mais, le LAGC CD30+ est de diagnostic difficile vu les chevauchements cliniques et histologiques avec PL.

Typiquement, des lymphocytes T anaplasiques sont notés, mais dans 20 à 25% des cas (9), on trouve des lymphocytes immunoblastiques ou pléomorphes plutôt qu'anaplasiques.

Le phénotype est le plus souvent CD4+ et n'exprime pas l'ALK (anaplastic lymphoma kinase), avec une expression fréquente des protéines cytotoxiques (TIA-1, granzyme B). rarement, le phénotype CD8+ est présent dans moins de 5 % des LAGC (57).

Contrairement aux lymphomes anaplasiques à grandes cellules systémiques où on a une forte expression de l'ALK qui n'est pas retrouvée dans les LAGC CD30+(9).

La translocation (2;5) (p23;q35) n'est que rarement mise en évidence dans les lymphomes anaplasiques cutanés.

c.Traitements :

En cas de régression spontanée complète (25 à 30 % des cas), on peut proposer une abstention thérapeutique avec surveillance (21).

Les patients avec des lésions localisées sont traités par les traitements locaux à savoir la radiothérapie à la dose de 40 grays ou la chirurgie, avec un pronostic excellent : la survie à 10 ans excède 90% (9).

Les patients qui présentent des lésions rapidement progressives sont traités par les chimiothérapies à base de méthotrexate, doxorubicine (9) avec un taux de survie à 51%. Le taux

de récurrence des LAGC est de 42% (57) mais reste souvent accessibles aux traitements classiques.

L'efficacité de l'interféron α , du bexarotène et de l'anticorps monoclonal anti-CD30 SGN-30 a été rapportée (57,63). Exceptionnellement, on peut avoir recours à une polychimiothérapie de type CHOP (sur avis d'une RCP exclusivement) (21).

Tous nos patients ont été traités par polychimiothérapie type CHOP dans 3 cas dont un suivi de puvathérapie puis méthotrexate et de type COP dans 1 cas associé à un syndrome d'activation macrophagique.

d.Pronostic

Le pronostic est favorable avec possibilité de régression partielle ou totale dans 25 % des cas (21).

Les taux de survie à 5 ans sont de 90 à 95 % (57). Les LAGC CD30+ doivent être distingués, par l'histoire et l'aspect clinique, des mycosis fongoïdes transformés en lymphomes à grandes cellules exprimant l'antigène CD30, dont le pronostic est défavorable.

Dans notre série, 2 cas ont été perdus de vue après quelques cures de CHOP, un malade a bien évolué avec disparition des lésions et traitement d'entretien par puvathérapie puis méthotrexate avec un recul de 2 ans et une malade est décédée suite à un SAM d'évolution fulminante.



Figure 50 : Lymphome anaplasique à grande cellules CD30+ (55)

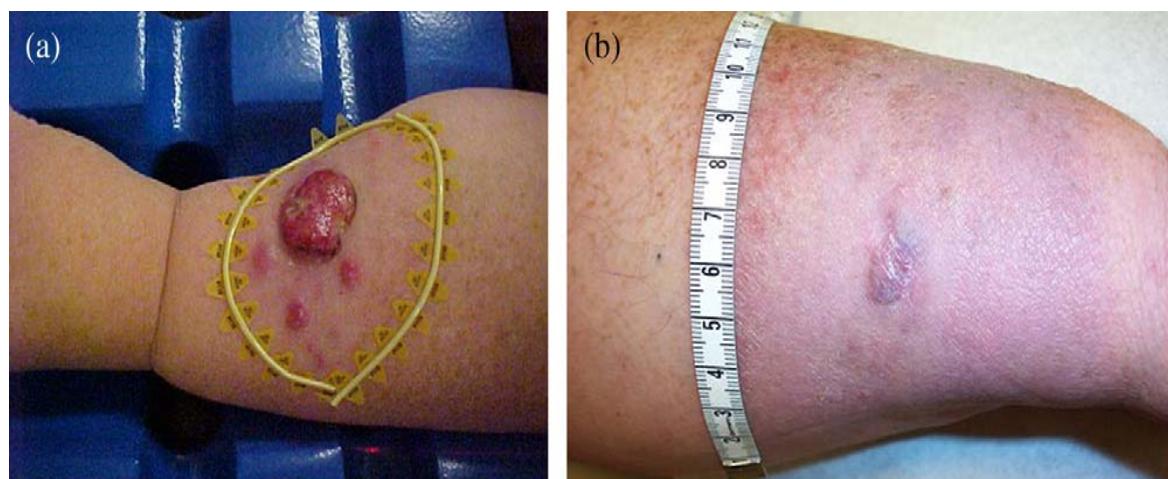


Figure 51: Lymphome anaplasique à grande cellules CD30+ (63)

Tableau XVI: différents études incluant les patients atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules (56)

<u>Auteurs et date</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>Nombre de cas où les cas sont localisés</u>	<u>Nombre de cas traités par radiothérapie seule</u>	<u>Pourcentage de rémission complète</u>	<u>Recul (mois)</u>
Krishnan et al. (67), 1993	27	17	0	NP	NP
Beljaards et al. (68), 1992	47	42	9	97%	30
Paulli et al. (69), 1995	39	33	4	NP	NP
Vergier et al. (70), 1998	25	15	2	NP	NP
Bekkenk et al. (59), 2000	79	62	38	99%	23
Liu et al. (60), 2003	25	19	7	6/7	Récidive dans 2 cas
Yu et al(62), 2008	8	8	8	8/8	12 (un décès de cause indéterminée)

1-5-2 Papulose lymphomatoïde

La papulose lymphomatoïde (PL) a été initialement décrite par Macaulay en 1968 comme une éruption cutanée chronique, autorégressive, caractérisée par le contraste entre un aspect clinique bénin et une image histologique d'apparence maligne (1,72). Cette dermatose chronique rare, appartient au spectre des lymphoproliférations T cutanées primitives CD30+, allant des PL aux lymphomes cutanés à grandes cellules CD30+ (73).

Dans 10 à 20 p. 100 des cas (9,74), elle est précédée, associée ou suivie par un autre lymphome, le plus souvent un mycosis fongoïde, une maladie de Hodgkin ou un lymphome CD30+.

D'après une étude rétrospective publiée en 2004 (75), sur 35 cas de PL développée pendant l'enfance, trois patients ont présenté un lymphome malin non Hodgkinien (LMNH) ; selon cette étude, le risque de LMNH est multiplié par 200 en cas de PL. Chez deux de ces trois patients, le lymphome a été diagnostiqué la même année que la PL. En pratique, il n'existe à l'heure actuelle aucun moyen de prédire le risque de développement d'un lymphome malin chez une personne atteinte de PL.

La PL présente 11% des LCP selon la littérature (9) alors qu'elle est moins fréquente dans notre étude et ne représente que 4% des LCP.

a.Clinique :

Dans la littérature, la PL atteint l'adulte d'âge variant entre 34 et 71 ans avec une légère prédominance masculine (72,73). Elle est décrite aussi chez l'enfant mais de façon plus rare, seule une soixantaine de cas pédiatriques a été rapportée (73).

Dans notre étude, un seul cas était observé, il s'agit d'un homme jeune de 26 ans.

La papulose lymphomatoïde se présente cliniquement sous la forme d'une éruption de papulonodules plus ou moins ulcérés à évolution croûteuse, spontanément régressifs, évoluant par poussées (figure 52). Elle touche la plupart du temps le tronc ou les membres, rarement le visage (73). Des vésiculo-pustules sont également observées (4).

Une atteinte muqueuse à type de lésions nodulaires érythémateuses, ulcérées, fibrineuses, nécrotiques, douloureuses, avec des bords infiltrés, régressant spontanément en 15 jours à trois semaines, est aussi rapportée mais semble être rare d'après les données de la littérature. Seulement dix cas ont été observés (72).

La localisation buccale est fréquente et plus particulièrement la langue. Dans la majorité des cas (sept cas sur dix), les lésions muqueuses se développent chez des malades ayant un diagnostic préalable de PL avec des lésions cutanées initiales. Mais ces lésions muqueuses peuvent également survenir simultanément ou plusieurs mois ou années avant les lésions cutanées, ou peuvent être isolées, sans atteinte cutanée associée (72).

Notre patient présentait également des papulo-nodules ulcérés croûteux et nécrotiques siégeant au niveau du tronc et membres ce qui rejoint les données de la littérature.

b.Histologie :

Histologiquement, on distingue 3 types de papulose lymphomatoïde (76) (figure 53) :

- Type A : le plus fréquent, se caractérise par un infiltrat très polymorphe, constitué de petits lymphocytes, d'histiocytes, de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et de quelques cellules de grande taille exprimant l'antigène CD30.
- Type B : plus rare se caractérise par un infiltrat épidermotrope fait d'éléments lymphoïdes atypiques de type Sézary, simulant un mycosis fongoïde.

Les deux types A et B peuvent coexister chez le même patient

- Type C : se caractérise par un infiltrat monotone fait de nombreuses cellules CD30+ ressemblant à un lymphome anaplasique à grandes cellules mais c'est essentiellement l'aspect clinique qui permet de les distinguer.

Les cellules tumorales forment des coulées péri-vasculaires dans le derme moyen et diffusent dans le derme superficiel. Elles obstruent la jonction dermo-épidermique, migrent dans toute l'épaisseur du corps de Malpighi en s'associant à une nécrose kératinocytaire. Le diagnostic de papulose lymphomatoïde est souvent difficile.

Dans plus de 20 % des cas, la papulose lymphomatoïde peut être précédée ou suivie d'un mycosis fongoïde, d'un lymphome à grandes cellules cutané ou ganglionnaire ou d'une maladie de Hodgkin (9).

Sur le plan histologique, le type A de PL est celui qui est le plus souvent observé selon les données de la littérature. C'est le cas aussi chez notre patient (9,73).

A l'immunohistochimie, Les grandes cellules atypiques expriment l'antigène CD30+, antigène d'activation lymphocytaire. Ces cellules CD30+ se disposent en petits foyers (type A) ou en nappes (type C).

Les cellules sont souvent de phénotype T helper CD3+, CD4+, CD8-, plus rarement de phénotype suppresseur CD8+ (76).

Il y a parfois une perte d'expression des antigènes panT. Les grandes cellules expriment souvent le TIA1, la perforine, le granzyme B et parfois le CD56. Elles sont ALK-. Les techniques de biologie moléculaire permettent de détecter une population T monoclonale dans 60 à 70 p. 100 des cas selon les études (9, 73,76).

Notre patient présentait de grandes cellules atypiques de phénotype CD3+, CD8+ et CD30+.

Bien que la PL puisse en général être différencié du lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ à partir de ses signes cliniques et histologiques, il existe des cas où le diagnostic différentiel est difficile surtout pour le type A et C. Pour certains auteurs, il existerait une relation étroite entre la PL et le lymphome anaplasique à grandes cellules qui constitueraient ensemble un spectre continu de désordres lymphoprolifératifs CD30+ (77).

Dans 60 % des cas, un réarrangement clonal du gène du récepteur T est détecté.

c.Traitemet :

Sur le plan thérapeutique, différents types de prises en charge de la PL de l'enfant sont décrits dans la littérature, sans qu'il y ait de consensus : l'abstention thérapeutique, les dermocorticoïdes, la caryolysine, la photothérapie, le méthotrexate à faible dose et l'interféron

alpha (9,76). L'abstention-surveillance est l'attitude recommandée si l'on observe une régression spontanée complète (21).

Malgré des résultats inégaux, le traitement par dermocorticoïdes reste le plus utilisé en première intention. Il peut permettre de raccourcir la durée de la poussée et son intensité, mais il ne peut pas être utilisé en prophylaxie. Selon la littérature, les UVB semblent donner des résultats intéressants (76).

En cas d'échec (rare), d'autres traitements systémiques peuvent être proposés au cas par cas, tels que le méthotrexate voire bexarotène ou interféron alpha. Le méthotrexate semble être le traitement le plus régulièrement efficace, il permet de faire régresser plus rapidement les lésions et de stopper le développement de nouvelles lésions, mais il s'accompagne fréquemment des récidives lors de sa décroissance (73).

Des réponses anecdotiques aux doxycyclines ont été également rapportées (4).

Notre patient a été traité par méthotrexate à faible dose 25mg/sem avec bonne évolution et disparition des lésions sans récidive à un an de recul.

d.Pronostic :

La plupart des patients avec papulose lymphomatoïde cliniquement bénigne ont un taux de survie à 5 ans de 100% (4,5). 30 à 70% des patients peuvent développer un MF, un lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ ou une maladie de Hodgkin (4).

Notre patient a bien évolué avec disparition des lésions sans récidive à un an de surveillance.



Figure 52 : papulose lymphomatoide (55)

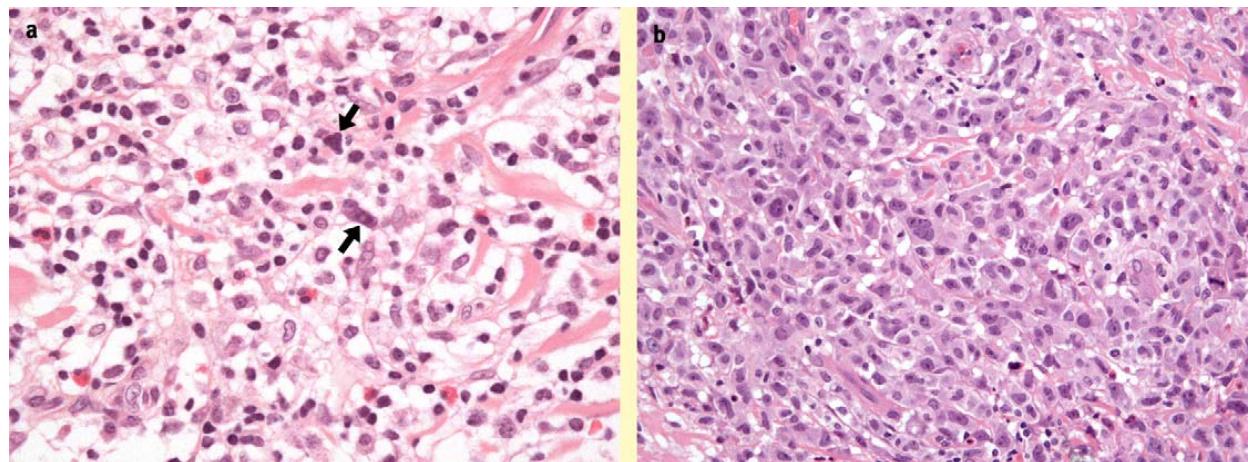


Figure 53 : aspect histologique de papulose lymphomatoide (37)

➤ Un cas est observé dans notre série où il y a une triple association : Mycosis fongoïde+ Papulose lymphomatoïde+ lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+.

Ce cas illustre la complexité diagnostique du groupe des lymphoproliférations CD30+, le spectre lésionnel des lymphomes T caractérisé par l'expression de l'antigène CD30 comprend : la papulose lymphomatoïde, le lymphome anaplasique à grandes cellules et les formes intermédiaires plus difficiles à définir, le pronostic est relativement favorable (76). L'association à d'autres lymphomes semble être un signe de meilleur pronostic (76).

D'après Kunishige et al. (74) à propos d'une série de 84 patients ; 40% sont associés à d'autres lymphomes : 16 cas (19%) associés à un MF, 15 cas (17%) à un lymphome anaplasique à grandes cellules, 2 cas associé à la fois à un MF et un lymphome anaplasique, 1 cas associé à un MF transformé et 1cas associé à un lymphome T périphérique

Dans notre cas, on a une association à 2 autres lymphomes : MF et lymphomes anaplasiques à grandes cellules CD30+, c'est une association peu rapportée dans la littérature et qui pose un problème diagnostique: S'agit-il d'un MF transformé, d'un Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ ou d'une Papulose lymphomatoïde ?

L'histologie et l'immuno-histochimie ne permettent pas toujours de faire le diagnostic différentiel et il n'existe pas de marqueurs biologiques spécifiques d'où la nécessité d'une confrontation anatomo-clinique rigoureuse se basant sur la taille et le nombre des lésions, le mode évolutif et les antécédents du patient.

1–6 Lymphome T sous-cutané (α/β)

a.Clinique :

Ce lymphome rare décrit pour la première fois en 1991 (78), se développe primitivement au niveau de l'hypoderme et le tissu sous-cutané, il réalise une infiltration profonde, appelée panniculite ou hypodermite (Figure 54), souvent située sur les membres inférieurs.

Il affecte le sujet jeune (âge moyen 36 ans) avec une légère prédominance féminine (2). Le tableau clinique est celui d'une panniculite ou hypodermite, avec extension progressive des plaques érythémateuses infiltrées douloureuses et des nodules sous- cutanés, accompagnée parfois de signes généraux notamment une altération de l'état général, une arthromyalgie et une fièvre, en rapport avec un syndrome d'hématophagocytose, qui peut également induire une neutropénie et une thrombopénie (4).

b.Histologie et immunohistochimie:

Un infiltrat constitué de lymphocytes de taille le plus souvent petite et moyenne, avec parfois des lymphocytes de grande taille, situé uniquement dans l'hypoderme, sans atteinte de l'épiderme et du derme simulant une panniculite (figure 55). Il se complique rarement d'un syndrome d'hémophagocytose.

Les cellules tumorales expriment les marqueurs de cytotoxicité et ont un phénotype CD3⁺, CD8⁺, CD4⁻, α/β^+ , CD56⁻

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

La distinction avec les panniculites inflammatoires surtout le lupus est un vrai challenge, et c'est la corrélation clinique et histologique qui permet le diagnostic (37).

c.Traitements :

Les traitements décrits : corticothérapie, chimiothérapie (méthotrexate ou ciclosporine), radiothérapie. Les corticoïdes seuls ou associés au méthotrexate semblent donner des réponses satisfaisantes (79). La radiothérapie peut être une alternative thérapeutique déjà utilisée avec succès dans les formes localisées (23). Un cas publié a montré un taux de réponse significative avec le traitement par la denileukin diftitox (79). Enfin, l'abstention thérapeutique pourrait être envisagée dans les formes indolentes sous réserve d'un suivi régulier.

d.Pronostic :

Le taux de survie à cinq ans est estimé à 82% (79). L'association à un syndrome d'hémophagocytose est rare mais de mauvais pronostic avec un taux de survie à 5 ans de 46% (37). Il a été décrit une association à des maladies dysimmunitaires qui concernerait près de 20 % des cas (79). Deux tableaux cliniques ont été observés : la forme aggressive associée au syndrome d'hémophagocytose et la forme chronique indolente avec régression spontanée des lésions (4).



Figure 54: Lymphome T sous-cutané à type de panniculite (55).

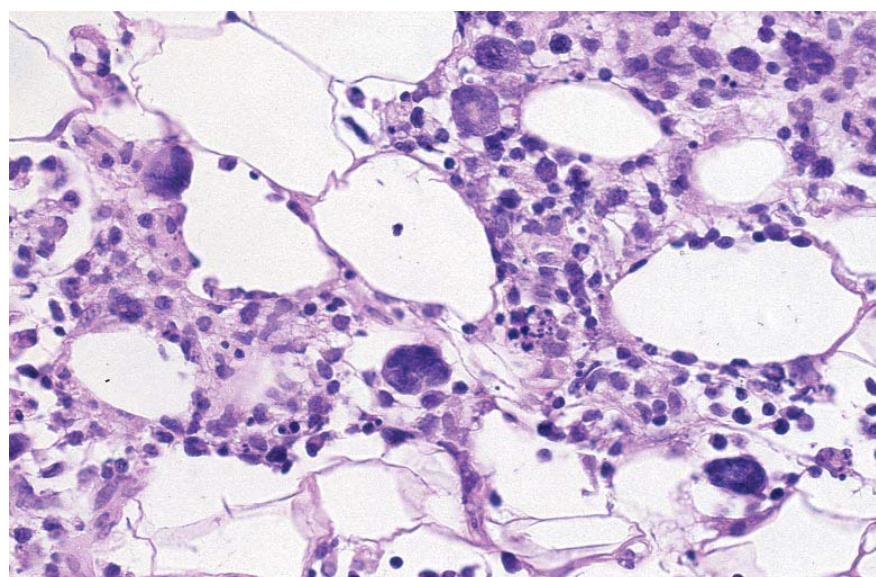


Figure 55 : Infiltration diffuse du tissu sous-cutané,
avec présence de cellules atypiques de grande taille (55).

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

Ce lymphome, en règle associé au virus Epstein-Barr, est plus fréquent en Asie, en Amérique Centrale et en Amérique du Sud. La peau est le deuxième site par ordre de fréquence après la cavité nasale et le nasopharynx.

a.Clinique :

Il touche les adultes avec une prédominance masculine. Les lésions sont des plaques et des tumeurs, souvent ulcérées avec fréquemment une altération de l'état général et parfois des signes d'hémophagocytose (2).

b.Histologie et immunohistochimie :

Un infiltrat dense, constitué de lymphocytes de taille variable, associés à des histiocytes, des plasmocytes et des éosinophiles. Cet infiltrat est à la fois dermohypodermique et épidermotrope, il présente fréquemment des aspects de nécrose avec angiocentricité et angiestruction. Un épidermotropisme focal peut être observé dans 30 % des cas. L'index mitotique est élevé et les corps apoptotiques sont nombreux (80).

Les cellules tumorales expriment typiquement CD2, CD56 et les protéines cytotoxiques. Il existe du CD3ε en intracytoplasmique mais il n'y a pas d'expression membranaire de CD3. L'expression de la protéine LMP-1 est inconstante, mais le virus EBV peut être détecté par hybridation in situ dans les cas difficiles.

c.Traitements :

Ce lymphome est très agressif avec un taux très bas de survie (37). L'évolution est le plus souvent défavorable malgré les polychimiothérapies.

1-8 Lymphomes T cutanés périphériques (entités provisoires)

1-8-1 Lymphome cutané agressif épidermotrope CD8⁺

a.Clinique :

Le lymphome cutané agressif épidermotrope CD8+ représente moins de 1% de l'ensemble des LCP, seulement 30 cas ont été rapportés dans la littérature (81), ce lymphome rare se voit chez l'adulte sous forme de lésions cutanées disséminées, très évolutives, à type de plaques, nodules et de tumeurs rapidement ulcérées (figure 56) à évolution volontiers bulleuse et /ou hémorragique, apparaissant en quelques semaines (2).

La progression est rapide avec extension extra-cutanée et métastases au niveau de sites inhabituels : poumons, testicules, système nerveux central, cavité buccale en épargnant généralement les ganglions (81).

b.Histologie et immunohistochimie:

L'aspect histologique est extrêmement variable allant d'un aspect lichénoïde avec épidermotropisme pagétoïde très marqué et œdème sous épidermique, vers un infiltrat nodulaire profond, il est très épidermotrope avec une nécrose importante de l'épiderme et des annexes.

Les cellules tumorales ont une taille variable et un phénotype CD3+, CD8+, CD4-, CD45RA+, Bf1+, avec expression des marqueurs de cytotoxicité. Il n'y a pas d'association au virus Epstein-Barr (2,80). Un réarrangement clonal du gène du récepteur T est retrouvé dans tous les cas étudiés.

Il peut poser le diagnostic différentiel avec un lymphome T épidermotrope «classique », qui exprime parfois un phénotype CD8, nécessitant une bonne confrontation anatomo-clinique.

c.Traitement :

Le traitement à base de puvathérapie, radiothérapie est inefficace. Le recours à la polychimiothérapie est souvent nécessaire. Généralement, des cures à base de doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine et prednisone sont utilisés (81), mais l'échec thérapeutique est fréquent.

L'interféron, utilisé pour le traitement des Lymphome T pléiomorphe CD4+, permettant d'augmenter l'immunité Th1, semble aggraver les lymphomes CD8+ (81).

d.Pronostic :

Le pronostic est rapidement défavorable malgré les polychimiothérapies. Le taux de survie à 5 ans est de 18% (2,81) avec un médian de survie de 32 mois (37).

1-8-2 Lymphomes cutanés γ/δ

a.Clinique :

C'est un lymphome rare qui affecte surtout l'adulte.

Les lésions cutanées sont fréquentes aux extrémités et se présentent sous forme :

- D'un tableau de lymphome sous-cutané, à type de panniculite
- ou des plaques infiltrées, des tumeurs et des ulcérations, avec parfois atteinte muqueuse.

L'association à un syndrome d'hémophagocytose ainsi que l'atteinte extra-cutanée, en particulier médullaire, sont fréquentes (79,80).

b.Histologie et immunohistochimie :

Un infiltrat constitué de lymphocytes de taille moyenne à grande, entourant les lobules graisseux, est associé à des images de nécrose comme dans le lymphome sous-cutané α/β , mais,

il n'est pas limité à l'hypoderme, mais peut atteindre le derme et l'épiderme et s'associe à des aspects d'envahissement vasculaire (80).

Les cellules tumorales ont un phénotype CD3+, CD2+, CD4-, CD56+, βF1-, TCRδ+. L'antigène CD8 est le plus souvent absent mais les marqueurs de cytotoxicité sont fortement exprimés. Il n'y a pas d'association au virus Epstein-Barr.

c.Traitemet :

Les polychimiothérapies type CHOP constituent le traitement de première intention (21).

d.Pronostic :

L'évolution est agressive et le pronostic est rapidement défavorable malgré les polychimiothérapies. Le taux de survie à cinq ans est de 11% (79), avec un âge médian de 15 mois (37), indépendamment de l'existence d'un syndrome d'hémophagocytose ou du type de traitement.

1-8-3 Lymphome T pléiomorphe CD4+ à cellules petites et moyennes

a.Clinique :

C'est un lymphome rare, représente moins de 3% des LCP (4). Il atteint l'adulte et le tableau clinique réalise des nodules ou des tumeurs localisés au niveau de la tête, cou ou tronc supérieur (37), où ils sont disséminés survenant d'emblée, sans lésion cutanée préalable à type de macules érythémateuses ou plaques infiltrées (figure 57). Ce qui permet de le différencier du mycosis fongoïde.

b.Histologie et immunohistochimie :

Un infiltrat dense du derme et de l'hypoderme, parfois épidermotrope, constitué d'une majorité de lymphocytes de taille petite ou moyenne, parfois associé à quelques lymphocytes de grande taille (< 30 %) (37).

Le phénotype est par définition CD3+, CD4+, CD8-, CD30-. Il n'y a pas d'expression des marqueurs de cytotoxicité. La mise en évidence d'un clone T majoritaire est un élément important en faveur du diagnostic.

c.Traitements :

Les formes localisées peuvent être traitées par radiothérapie ou exérèse chirurgicale et les formes disséminées par interféron, rétinoïdes ou méthotrexate (37).

d.Pronostic :

L'évolution est indolente mais le pronostic est moins favorable que celui du mycosis fongoïde et l'extension extracutanée est plus fréquente. Le taux de survie à cinq ans est de 60-90% (4).

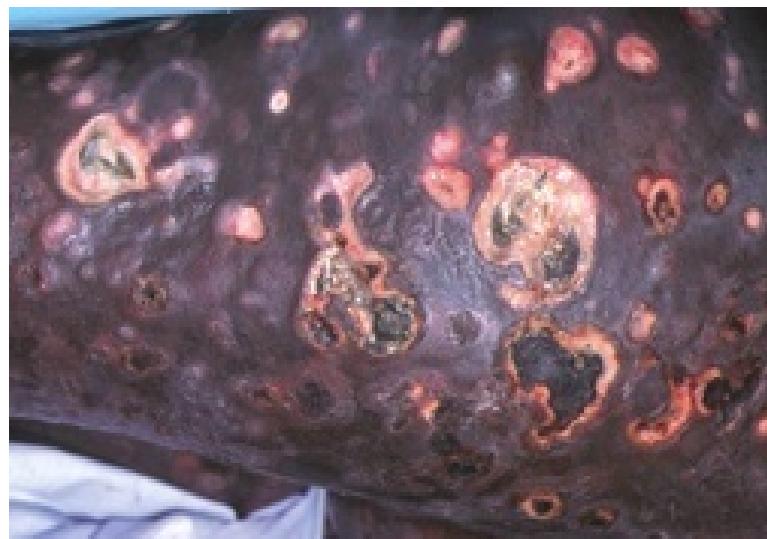


Figure 56: Lymphome cutané agressif épidermotrope CD8+ chez une malade de race africaine (55).



Figure 57: Lymphome T pléiomorphe CD4+ à cellules petites et moyennes (55)

2-Les lymphomes cutanés B primitifs :

Les lymphomes cutanés B primitifs forment un groupe hétérogène de proliférations lymphoïdes localisées à la peau et constituent une entité très rare (77).

Ils représentent 20 à 25% des lymphomes cutanés primitifs (4,5) contre 24 % dans notre étude.

D'après Querfeld (4), l'incidence des lymphomes cutanés B a nettement augmenté ces dernières années probablement en raison du développement des techniques immunophénotypiques et immunogénotypiques. Actuellement, l'incidence annuelle est de 5/Million d'habitants (5).

Selon la dernière classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS)-European organization for research and treatment of cancer (EORTC) des lymphomes cutanés (2), les LCBP sont de 4 types :

- Lymphome cutané de la zone marginale
- Lymphome cutané des centres folliculaires
- Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur
- Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres
 - Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire.

Les lymphomes de type centrofolliculaire sont les plus fréquents, ils représentent 88 % des LCB d'après une étude du GFELC (82), suivi des lymphomes de la zone marginale qui représentent 25 % des LCB (83).

En revanche, les lymphomes B à grandes cellules sont plus rares et considérés comme une entité bien distincte (4).

Dans notre étude, les lymphomes B à grandes cellules représentent 100 % des lymphomes B cutanés.

2.1 Lymphome cutané de la zone marginale :

Ou immunocytome primitif cutané appartient au groupe des lymphomes du MALT (mucosa associated lymphoid tissue), les lymphomes B extranodaux de la zone marginale atteignant les épithéliums. Il s'agit d'un lymphome indolent qui représente 25% des LCB (83).

a.Clinique :

Ce sont des lésions papuleuses ou nodulaires, le plus souvent multifocales, situées sur la tête, le tronc, rarement les membres (figure 58). Les lésions peuvent régresser spontanément et/ou évoluer vers un aspect cicatriciel de type anétodermique. Quelques cas ont été associés en Europe à une infection à Borrelia burgdorferi (84).

Il n'existe pas de critères distinctifs, que ce soit sur le plan clinique, histologique, immunohistochimique ou moléculaire pour faire la différence entre lymphome cutané de la zone marginale primitif ou secondaire et peu de séries ont comparé les 2 types de lymphomes (83).

Pour Bailey et al. (84), une infiltration de l'épiderme ou des annexes par les lymphocytes, est retrouvée uniquement dans les lymphomes cutanés primitifs. Cette caractéristique n'a pas été confirmée dans d'autres études.

b.Histologie et immunohistochimie :

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

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

translocation (14;18) (q32;q21) alors que les translocations (11;18) (q21;q21) et (1;14) (p22;q32), mises en évidence dans les lymphomes du MALT gastriques, n'ont pas été retrouvées dans les formes cutanées.

c.Traitement :

En cas de lésions uniques ou peu nombreuses de taille significative, une radiothérapie (environ 30 Gray) peut être réalisée en première intention. Selon la localisation, une exérèse chirurgicale peut être discutée. En cas de lésions multiples peu évolutives avec faible masse tumorale, une stratégie de simple surveillance est acceptable, avec éventuel traitement à la demande de lésions individuelles par dermocorticoïdes, exérèse chirurgicale ou radiothérapie à faible dose (22).

En cas de lésions multiples évolutives ou de masse tumorale plus élevée, un traitement par chlorambucil (limité à quelques mois) ou rituximab peut être proposé. Les polychimiothérapies sont très rarement indiquées dans le lymphome B de la zone marginale (22).

En zone d'endémie, la recherche d'une infection borréienne et une antibiothérapie première peut être proposée (la doxycycline en 1^{ère} intention).

d.Pronostic :

Excellent, avec un taux de survie à 5 ans proche de 100 % (83). En effet, bien que les rechutes cutanées soient fréquentes (survenant dans 18 à 46% des cas), l'évolution extracutanée reste rare (83). Sur le plan clinique, des lésions disséminées sur le tégument sont associées à un risque de rechute plus important dans certaines études (83). Sur le plan histologique, le seul critère de mauvais pronostic serait la transformation d'un lymphome cutané primitif de la zone marginale (83).

2.2 Lymphome cutané des centres folliculaires :

a.Clinique :

Le lymphome des centres folliculaires constitue 11% des lymphomes cutanés (2). Ce sont des lymphomes indolents qui se traduisent par des lésions localisées sous forme de nodules, tumeurs et plaques infiltrées d'aspect souvent arciforme, situés le plus souvent sur le cuir chevelu, le front ou le tronc (figure 59). La forme disséminée est rare.

b.Histologie et immunohistochimie :

L'examen histologique montre un infiltrat séparé de l'épiderme par une bande de tissu sain, folliculaire ou diffus, constitué de proportions variables de centrocytes et de centroblastes d'allure parfois allongée, associés à des lymphocytes T réactionnels (55). Les lymphocytes B tumoraux sont CD20+, CD79a+, bcl-6+. Le CD10 peut être exprimé dans les formes folliculaires. Contrairement aux lymphomes folliculaires ganglionnaires et secondairement cutanés, les lymphomes folliculaires cutanés n'expriment pas bcl-2 et MUM-1/IRF4.

Un réarrangement clonal des immunoglobulines est souvent détecté. La translocation (14;18), présente dans les lymphomes folliculaires systémiques, n'est pas retrouvée.

c.Traitements :

Le meilleur traitement des formes localisées est la radiothérapie. Les formes disséminées peuvent être traitées par les anticorps monoclonaux anti-CD20 (Rituximab), administrés par voie systémique ou en injection intra-tumorale. Les polychimiothérapies, volontiers associées au rituximab (R-CHOP, R-CVP), doivent être réservées aux rares formes progressives échappant aux autres traitements, aux cas avec extension extracutanée, ou aux formes (surtout étendues) localisées aux membres inférieurs (22,85).

d.Pronostic :

Le pronostic est favorable dans tous les cas quel que soit le pourcentage de grands centrocytes, l'architecture nodulaire ou diffuse, et le caractère localisé ou disséminé des lésions. La dissémination extra-cutanée est extrêmement rare. Le taux de survie à 5 ans est supérieur à 95% (85).



Figure 58 : Lymphome cutané de la zone marginale (55).

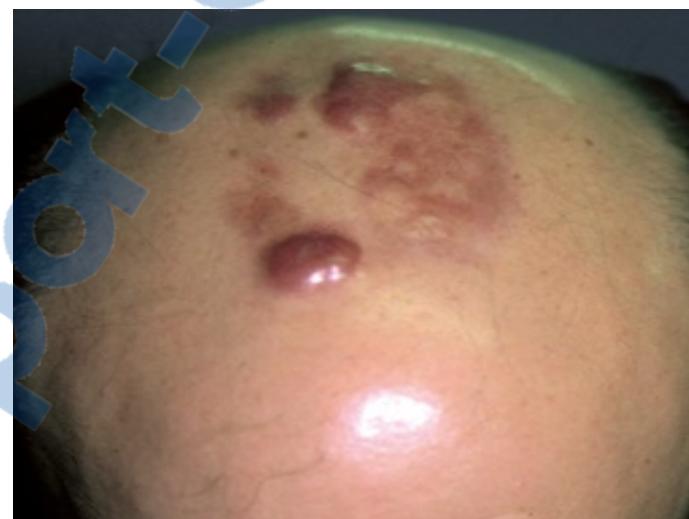


Figure 59: Lymphome cutané des centres folliculaires (55)

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

Ce sont des lymphomes d'origine centrofolliculaire comportant une prédominance de grandes cellules : centroblastes et/ou d'immunoblastes.

a.Clinique :

Dans la littérature, les lymphomes cutanés diffus à grandes cellules B surviennent chez les sujets âgés de plus de 70 ans avec prédominance féminine (2,10,86). Contrairement aux résultats de notre série, l'âge variait entre 47 et 80 ans (moyenne de 60 ans) avec prédominance masculine.

La forme clinique la plus fréquente est celle qui touche les membres inférieurs (figure 60), d'où la terminologie élargie de lymphomes de type membre inférieur, retenue dans la classification OMS-EORTC (2).

La cause du lymphome cutané à grandes cellules reste inconnue (87) mais il a été décrit sur un ulcère de jambe, suggérant le rôle favorisant d'une insuffisance veineuse chronique ou encore d'une stase lymphatique (88), déjà évoqué à plusieurs reprises (89,90). Le lymphoedème pourrait intervenir en diminuant les réponses immunitaires locales, en altérant les cellules endothéliales ou en entretenant une stimulation antigénique permanente de la région (88).

Il a été également décrit sur cicatrice de brûlure au niveau de la jambe avec greffe cutanée (86) rappellent une observation de lymphome cutané B monomélique développé huit ans après une greffe de recouvrement sur une nécrose post-traumatique, décrite par Marquart-Elbaz et al. (91).

Le siège du lymphome sur la jambe greffée laisse supposer un rôle du traumatisme dans sa survenue, comme ce qui a été suggéré pour un lymphome cutané B sur moignon d'amputation (87).

L'éventualité d'une dysrégulation immunitaire au niveau du site de brûlure pourrait également être avancée ; en effet, la brûlure est décrite comme étant un site immunologique privilégié car la cicatrice empêcherait l'immunosurveillance naturelle (27).

Il n'y avait pas d'antécédents particuliers chez nos patients.

L'EORTC considéraient que les lymphomes cutanés diffus à grandes cellules B siégeaient uniquement au niveau des membres inférieurs d'où leur nomination : lymphome cutané à grandes cellules B « type jambe » (92). Cependant, il s'est avéré ailleurs (tronc, dos, tête....), Arnaud de la Fouchardière retrouve 3 cas localisés aux membres inférieurs sur 9. Effectivement, 1 seul patient dans notre série présentait un siège au niveau des membres inférieurs (cuisse) tandis que les 5 autres localisations étaient diverses (tête, dos, généralisé).

La localisation aux membres inférieurs est considérée comme un facteur de mauvais pronostic par Grange et al. (93) dans une série de 145 lymphomes cutanés à grandes cellules B dont 48 localisés aux membres inférieurs et c'est le cas également dans une étude intéressant 35 patients faite par Hallermann et al. (94).

Les lymphomes cutanés à grandes cellules B se présentent cliniquement par des tumeurs ou papulonodules bourgeonnants à croissance rapide, parfois ulcérés, localisés ou disséminés (5, 6). Les lésions au niveau de la partie supérieure du corps sont souvent solitaires, par contre, les lésions localisées aux membres inférieurs sont plutôt multiples (92).

Arnaud de la Fouchardière a retrouvé une lésion nodulaire unique de 0,5 à 7 cm dans tous les cas dont 3 situés au niveau des membres inférieurs (10). La plupart des cas de notre série se présentaient comme des lésions nodulaires uniques ou multiples de 5 à 8 cm ce qui rejoint ceux de la littérature en dehors d'un seul cas qui présentait des papules généralisées sans nodules.

L'extension extracutanée est rare. Dans notre étude, la BOM était négative chez tous les malades ce qui rejoint les résultats de la littérature.

En fait, l'étude faite par Grange et al. (93) sur 145 patients ne retrouve aucune biopsie ostéo-médullaire pathologique mais, il n'existe pas d'étude de grande envergure qui discute son intérêt systématique. Elle semble avoir peu d'intérêt diagnostique et ne pas avoir d'intérêt

pronostique (93). On pourrait se demander si elle ne serait indiquée dans le bilan de lymphomes qu'en présence de facteurs de mauvais pronostic.

b.Histologie et immunohistochimie:

Un infiltrat diffus du derme souvent étendu jusqu'à l'hypoderme, constitué de nappes de grandes cellules aux noyaux arrondis, de type centroblastique et/ou immunoblastique, avec de nombreuses mitoses et peu de petits lymphocytes réactionnels (55).

Les cellules tumorales sont CD20⁺, CD79a⁺ et expriment fortement bcl-2, habituellement bcl-6 et MUM-1/IRF4, mais pas CD10. Malgré la forte expression de bcl-2, la translocation (14;18) n'est pas mise en évidence.

Le groupe français de l'étude des lymphomes cutanés (GFELC) propose l'appellation « lymphomes B à grandes cellules Bcl-2 » plutôt que lymphome B à grandes cellules des membres inférieurs. L'expression de Bcl-2 est sujette à controverse : tantôt positive, tantôt négative ou présente seulement dans la moitié des cas. L'expression de Bcl-2 et l'absence d'expression de Bcl-6 sont identifiées comme des facteurs de mauvais pronostic par Hallermann et al. (94). L'expression de Bcl-2 n'a pas été étudiée chez nos patients

Parmi les facteurs histologiques d'agressivité : foyers de nécrose, d'apoptose, une forte densité cellulaire, des cellules monomorphes de taille moyenne, une absence de réseau de cellules folliculaires dendritiques ou de fibrose, un compte mitotique élevé. Grange et al. (93) ont étudié les facteurs pronostiques dans une série de 145 lymphomes cutanés B à grandes cellules et ont retrouvé de manière significative un pronostic plus péjoratif dans les cas avec des noyaux ronds.

Les cellules expriment généralement les marqueurs lymphocytaires B : CD20, CD79a, fortement le Bcl-2, le Mum1 / IRF4.

Tous nos patients présentaient des cellules CD20⁺.

c.Traitemet :

La chimiothérapie de type R-CHOP est le traitement de référence (22). Toutefois, ses risques sont élevés chez les sujets très âgés, en mauvais état général ou ayant une fonction cardiaque altérée. Une approche au cas par cas consistant à réduire les doses d'anthracyclines (R-mini- CHOP) ou à les supprimer (R-CVP) chez les sujets de plus de 80 ans ou fragiles, permet de limiter les effets secondaires graves, en particulier hématologiques, infectieux et cardiaques. Une étude rétrospective faite chez 25 malades traités selon ces modalités a montré un taux de réponse complète de 92 % et un taux de survie à trois ans de 87 %, soit une nette amélioration par rapport aux séries historiques (22).

Les données actuelles ne permettent pas de valider la radiothérapie comme traitement de première intention, même en cas de lésion isolée. Son intérêt en cas de lésion unique de très petite taille peut toutefois être discuté au cas par cas.

Dans notre étude, L'exérèse chirurgicale était réalisée dans 2 cas après refus de chimiothérapie et Rituximab, l'évolution était bonne dans 1 cas et une récidive dans le 2^{ème} cas avec décision de polychimiothérapie CHOP. Les autres patients ont été traités par une chimiothérapie CHOP seule avec bonne évolution et disparition des lésions.

d.Pronostic :

Le pronostic est plus défavorable que celui des lymphomes des centres folliculaires à grandes cellules. Dans une étude européenne multicentrique, la survie à 5 ans des lymphomes diffus à grandes cellules des membres inférieurs était de 52 %, contre 94 % pour les lymphomes à grandes cellules des centres folliculaires (55).

Grange et al. (93) ont étudié les facteurs pronostiques dans une série de 145. Leur analyse multivariée retrouve de manière significative un pronostic plus péjoratif dans les cas avec des noyaux ronds, une localisation sur la jambe ou des localisations cutanées multiples. L'âge des patients a été retrouvé comme facteur pronostique uniquement en analyse univariée (93).

Dans notre série, parmi les 2 cas traités par chirurgie, un a récidivé et les autres cas ont été traités par chimiothérapie type CHOP avec bonne évolution dans 50% des cas (recul moyen de 19 mois) et abandon de cures dans la moitié des cas.



Figure 60: Lymphome cutané diffus B à grandes cellules (55)

2.4 Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres

• Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire

Ce sont des lymphomes diffus à grandes cellules appartenant au groupe des lymphomes non hodgkiniens de haut grade, ils sont extrêmement rares, touchant les sujets âgés, et en fait le plus souvent secondairement cutanés, bien qu'il existe des formes limitées à la peau (environ 26 % des cas) (55).

a.Clinique :

Ils surviennent chez les sujets âgés avec une médiane à 70 ans, leur expression clinique est polymorphe d'où leur diagnostic difficile et tardif. Les lésions cutanées prédominent sur les jambes et les lombes, mais, peuvent être localisées sur le tronc et la face. Généralement, il s'agit de plaques infiltrées violines ou de nodules sous cutanés indurés, violacés, asymptomatiques ou dououreux fréquemment associés à des télangiectasies extensives (figure 61).

L'augmentation brutale de la taille ou la modification de l'aspect d'hémangiomes peuvent également révéler la colonisation intravasculaire des cellules B néoplasiques. L'apparition d'angiomes séniles peut également constituer un mode de révélation (95). D'autres manifestations cutanées sont possibles : purpura palpable, ou aspect de capillarite purpurique extensive, plaques nécrotiques, livédo réticulaire, dyschromie noire maculeuse des membres inférieurs, panniculite, œdème non inflammatoire prenant le godet (95).

L'atteinte cutanée s'accompagne généralement d'une atteinte neurologique. L'atteinte du système cognitif est rencontrée dans 50% des cas, se manifestant par une démence ou des troubles du comportement. Les lésions du système nerveux central sont volontiers révélées par des troubles sensitivomoteurs. Le système nerveux périphérique n'est pas épargné et des cas de syndrome de la queue de cheval ont été décrits (55).

Les atteintes hépatospléniques et médullaires sont moins fréquentes, et l'atteinte ganglionnaire est rare.

b.Histologie et immunohistochimie :

L'examen histologique montre dans le derme et l'hypoderme, des vaisseaux dilatés remplis de cellules tumorales : des lymphocytes B néoplasiques de grande taille CD20+, pouvant causer une occlusion du vaisseau.

Le rôle du virus Epstein-Barr semble mineur car la mise en évidence de son génome au sein des lésions tumorales est inconstante (95).

c.Traitemet :

Le traitement repose sur les polychimiothérapies type CHOP. La radiothérapie, les plasmaphérèses ainsi que les autogreffes de cellules souches ont été proposées. L'association Rituximab et CHOP donne les meilleurs résultats et représente actuellement le traitement de première intention. Ce protocole permet d'obtenir des rémissions dans 46% des cas (95).

d.Pronostic :

Le pronostic est défavorable, même si les formes purement cutanées lors du diagnostic sont souvent moins rapidement agressives. Mais, il n'existe pas de larges études pour un pronostic précis (4).



Figure 61 : Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire (55)

3–Prolifération de précurseurs hématologiques : hématodermie CD4+ CD56+ (leucémie/lymphome à cellules dendritiques plasmacytoides)

a.Clinique :

L'hématodermie CD4+ CD56+ peut survenir à n'importe quel âge même les enfants (37) mais il atteint souvent le sujet âgé 65–70ans avec une prédominance masculine (sex ratio=2 :1), il se présente habituellement par une atteinte cutanée, sous forme de nodules et de tumeurs de couleur rouge violacée, le plus souvent disséminés. L'atteinte cutanée peut être isolée au début mais une atteinte extracutanée, le plus souvent médullaire, sanguine et ganglionnaire, apparaît dans tous les cas après quelques mois.

b.Histologie et immunohistochimie :

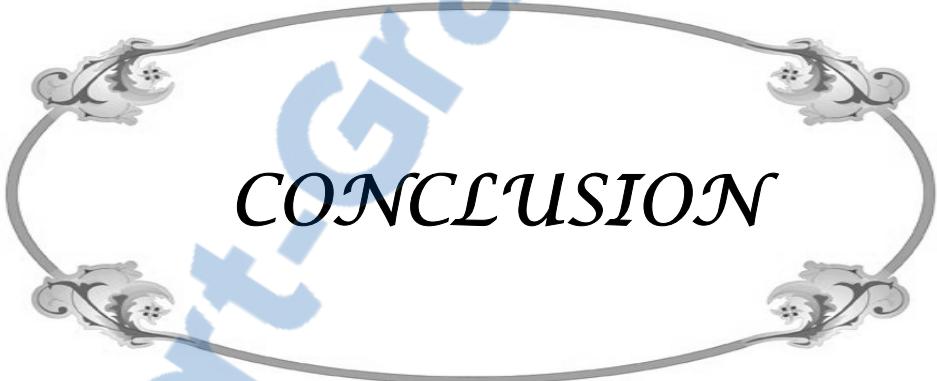
Un infiltrat monomorphe non épidermotrope constitué de cellules de taille moyenne, avec de nombreuses mitoses.

Le phénotype CD4+, CD56+, CD3-, CD8- est caractéristique.

Cette entité a initialement été rapportée sous le terme de lymphome NK ou de lymphome blastique NK. On considère actuellement que cette hématodermie dérive de précurseurs des cellules dendritiques plasmacytoides. Les cellules tumorales expriment CD123, TCL1 et CD101 (37).

c.Traitements et Pronostic :

L'évolution est très pauvre avec un taux de survie de 0% (37). Les chimiothérapies utilisées pour les leucémies aiguës conduisent à de fréquentes rémissions, mais les récidives sont habituellement précoces et peu chimiosensibles.



CONCLUSION

RapportGratuit.Com

Les lymphomes cutanés 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.

Les lymphomes cutanés primitifs B ont le plus souvent une évolution indolente, mais les lymphomes B diffus à grandes cellules type membre inférieur ont un pronostic plus défavorable.

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.



ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION DES LYMPHOMES CUTANÉS DU SERVICE DE DERMATOLOGIE DU CHU MED VI MARRAKECH

Identité :

- Nom & Prénom :
– Age : – Sexe :
– Origine géographique :
– Profession : – Niveau socio-économique :
– Numéro de dossier :

Antécédents :

Médicaux :
Prise médicamenteuse :
Toxiques : tabac ; si oui : Nombre en paquets /année :
 Alcool
 Irradiation
Chirurgicaux :
Familiaux :
.....

Histoire de la maladie :

- Motif de consultation :
– Début des lésions :localisation :

Examen clinique :

- Examen général :
Conjonctives : P = ; T =
T°= ; TA= ; FR= FC=

– Examen dermatologique :

→ Atteinte de la Peau :

Type des lésions :

- Erythrodermie (rouge) Parakératose
 Plaques érythémateuses Lichénification
 Plaques érythémato-squameuses ■ Papules ○ Pustules ⊗
 Plaques érythémato-squameuses infiltrées

Siège :

Surface atteinte :

Présence de prurit :

Présence de nodules tumoraux : ●

Nombre :

Taille :

Couleur :

Siège :

→ Atteinte des muqueuses

Ulcération ♦ Erosion +

Siège :

→ Atteinte des phanères

.....
– Ex. ganglionnaire :

.....
– Ex. abdominal :

– Ex. pleuro-pulmonaire :

– Le reste des examens :

Examens paracliniques :

– Biopsie cutanée :

Topographie de l'infiltrat :

Type de cellules :

Critères cytologiques de malignité

Epidermotropisme :

Tropisme pilaire :

Mucinose folliculaire :

Etat des parois vasculaires :

Présence de follicules lymphoïdes :

Envahissement de l'hypoderme :

– Immunohistochimie :

Type :

T :

– CD4 :

– CD1 :

– CD25 :

– CD3 :

– CD 2

– CD 45 :

– CD8 :

– CD30 :

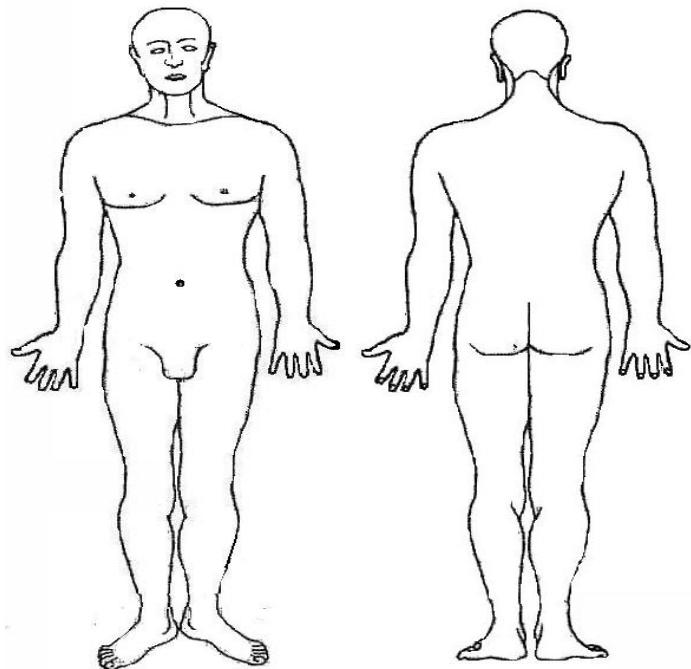
– CD 56 :

– ALK:

– TCR:

– CLA:

B :



- nombres de cures :
 - Electronthérapie :
 - Chirurgie :
 - Association rétinoïdes-interféron alpha
 - Association rétinoïdes-puva
 - Association rétinoïdes-polychimio
 - Association interféron-puva
 - dose :
 - nombre de cures :
 - durée de traitement :
 - TTT d'entretien :
- Evolution :**
- Régression spontanée
 - Guérison
 - Complications liées à la tumeur : Oui Non
 - Récidive locale
 - Métastase à distance
 - Décès
 - Complications liées au traitement : Oui Non
 - Type :
 - Malade perdu de vue
- Dernier jour de consultation :



RESUMES

Résumé

Les lymphomes cutanés primitifs sont rares. Ils sont divisés, selon la dernière classification WHO-EORTC 2005, en lymphomes T et NK, lymphomes B et la prolifération de précurseurs hématologiques. Le but de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif de ces tumeurs. C'est une étude rétrospective réalisée au service de dermatologie du CHU Mohammed VI de Marrakech entre 2002 et 2009. Il s'agit de 26 patients présentant un lymphome cutané primitif. La moyenne d'âge était de 55 ans (22-85ans). Le sexe-ratio H/F était de 1,8. Le motif de consultation le plus fréquent était les nodules cutanés avec un délai moyen de consultation de 12 mois. La corrélation anatomo-clinique a retrouvé 20 cas de lymphomes cutanés T primitifs (12 mycosis fongoïdes, 3 syndromes de sézary, 1 papulose lymphomatoïde, 4 lymphomes anaplasique à grandes cellules CD30+) et 6 lymphomes cutanés B primitifs qui étaient tous des lymphomes B diffus à grandes cellules. Le problème de diagnostic était posé dans 5cas nécessitant la répétition de biopsie et la confrontation anatomo-clinique. Le frottis sanguin était réalisé dans 11cas avec un taux significatif de cellules de sézary dans les 3 cas de syndrome de sézary. La radiographie thoracique était normale dans tous les cas, l'échographie abdomino-pelvienne était réalisée chez tous les patients. La TDM thoraco-abdominale était réalisée dans 17cas. La biopsie ostéo-médullaire était réalisée dans 22cas avec infiltration dans 3cas (2 mycosis fongoïdes et 1 syndrome de sézary). Le taux de lactate déshydrogénase (LDH) était augmenté dans 16 cas. Le bilan biologique a retrouvé un syndrome d'activation macrophagique dans 1cas. Les traitements indiqués variaient selon le type et le stade du lymphome incluant : les dermocorticoïdes, chlorméthine, puvathérapie, méthotrexate, chirurgie et polychimiothérapie. L'évolution était favorable dans 10 cas (38%) avec un recul de 15,4mois, décès dans 2cas (8%), pertes de vue ou abandon de chimiothérapie dans 13cas (50%). Le diagnostic des lymphomes cutanés primitifs nécessite une confrontation anatomo-clinique et la plupart de ces lymphomes ont un pronostic favorable, justifiant l'utilisation de traitements non agressifs bien tolérés et efficaces.

Summary

Primary cutaneous lymphomas cells (PCLC) are rare. They are divided according to the last classification WHO-EORTC 2005, on PCLC T and NK cell lymphomas, B-cell lymphoma and proliferation of blood precursor. The aim of our study is to know the epidemiological and clinical profiles, treatment and outcome of these tumors. This is a retrospective study conducted at dermatology department UHC Mohammed sixth Marrakesh between 2002 and 2009. Our study included 26 patients with primary cutaneous lymphomas cells. The average age was 55 years (22–85ans). The sex ratio M / F was 1.8. The most reason for consultation was cutaneous nodules with an average consultation time of 12 months. Diagnosis was based on anatomoclinical correlation. It was 20 cases of cutaneous T cell lymphoma (12 cases of mycosis fungoides, 3 cases of Sezary Syndrome, 1 case of lymphomatoid papulosis, 4 cases of anaplastic large cell CD30+) and 6 cases of cutaneous B cell lymphomas, who were all diffuse large B-cell lymphomas. Diagnosis was difficult in 5 cases requiring repeat biopsies and anatomo-clinical confrontation. Blood smear was made in 11 cas with a significant rate of Sezary cells making diagnosis in the 3 cases of Sezary syndrome. Chest radiography was normal in all cases, abdominopelvic ultrasonography was performed in all patients. Thoracoabdominal CT was performed in 17 cases. Bone marrow biopsy was performed in 22 cases with infiltration in 3 one (2 cases of mycosis fongoides and 1 case of sezary syndrome). Lactate dehydrogenase (LDH) serum titer was increased in 16 cases. Laboratory tests found a hemophagocytic syndrome in 1 case. Indicated treatments varied by type and stage of disease including: corticosteroids, chlormethine, PUVA, methotrexate, surgery and chemotherapy. Outcome was favorable in 10 cases (38%) with a decline of 15.4 months, 2 cases were dead (8%), Lost to follow-up or abandonment of chemotherapy in 13 cases (50%). Diagnosis of primary cutaneous lymphomas cells requires anatomo-clinical confrontation and most cutaneous lymphomas cells have a favorable prognosis, justifying the use of non aggressive, well tolerated and effective treatments.

ملخص

الأورام المفاوية الجلدية الأولية نادرة وهي مقسمة وفقا لتصنيف منظمة الصحة العالمية والمنظمة الأوروبية لبحث و علاج السرطان 2005 إلى أورام لمفاوية جلدية (ت)، أورام لمفاوية لمفية جلدية (ب) وانتشار السلائف في الدم. الهدف من عملنا هو دراسة السمات الوبائية، السريرية، العلاجية والتطورية لهذه الأورام. لهذا قمنا بدراسة استعافية أجريت في قسم الأمراض الجلدية بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بين عامي 2002 و 2009. درست فيها 26 حالة. كان متوسط العمر 55 سنة (22 - 85 سنة). كانت نسبة الجنس ذكر / أنثى 1،8. وكان السبب الأكثر شيوعا لطلب الإستشارة الطبية هو العقادات الجلدية مع متوسط فترة الإستشارات 12 شهرا. تمكنت الدراسة التشريحية المرضية من تشخيص 20 ورما لمفاوية جلدية (13 قطراني، 3 حالات متلازمة سيزاري، 1 حالة كثرة الحطاطات و 4 أورام لمفاوية للخلايا الكبيرة المتحولة) و 6 أورام لمفاوية جلدية (ب)، الذين كانوا جميعاً أوراماً لمفاوية منتشرة للخلايا الكبيرة. وقد كانت هناك صعوبة في التشخيص الدقيق في 5 حالات تطلب تكرار خزعة الجلد والمواجهة التشريحية المرضية. تم إجراء مسحة الدم في 11 حالة مع نسبة كبيرة من خلايا سيزاري في 3 حالات متلازمة سيزاري. لم يظهر التصوير الإشعاعي للصدرأية إصابات، أقيمت الفحص فوق الموجات الصوتية للبطن و الحوض في جميع الحالات، وبالماضي الضوئي في 17 حالة. تم تنفيذ خزع النخاع الشوكي في 22 حالة مع إصابة في 3 حالات. يختلف العلاج حسب نوع و مرحلة الورم المفاوي. كانت النتيجة إيجابية في 10 حالات (38.%)، موت في حالتين(8.%)، اختفاء أو التخلص عن العلاج الكيميائي في 13 حالات (50%). إن تشخيص الأورام المفاوية الجلدية الأولية يتطلب المواجهة التشريحية السريرية مع العلم أن معظم هذه الأورام غير عدوانية مما يبرر استخدام علاجات غير مضرة و فعالة.



BIBLIOGRAPHIE

1–CEDEF (collège des enseignants en dermatologie de France).

Lymphomes malins : lymphomes cutanés.

Ann dermatol et vénéréol 2008;135S:F160–62.

2– 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.

3– Hwang S, J Janik J, Jaff E, Wilson W.

Mycosis fungoides and Sézary syndrome.

Lancet 2008; 371:945–57.

4– Querfeld C, Guitart J, Kuzel T, Rozen S.

Primary cutaneous lymphomas: a review with current treatment options.

Blood reviews 2003;17:131–42.

5–Goodlad J.R, Hollowood K.

Primary cutaneous B-cell lymphoma.

Current Diagnostic Pathology 2001;7:33–44.

6–Zizi N, Benzekri L.

Lymphomes cutanés primitifs.

Thèse 2005.

7–Criscione V.D, Weinstock M.A.

Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973–2002.

Arch Dermatol 2007;143:854–9.

8– Carter J, Zug K.A.

Photothérapie for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review.

J AM ACAD DERMATOL. January 2009;60:1.

9– Benjamin D.S, Lynn D.W.

Cutaneous lymphoma.

Curr Probl Cancer 2008;32:43–87.

10–De la fouchardière A, Balme B, Chouvet B, Perrot H, Thomas L, Claudy A et al.

Lymphomes cutanés primitifs: corrélations anatomo-cliniques dans une série de 44 cas.

Ann Pathol 2005;25:8–17.

11–Prost-Squarciioni. C.

Histologie de la peau et des follicules pileux.

Médecine/Sciences 2006;22:131–137.

12–Zinzani P.L, Ferreri A.J.M, Cerroni L.

Mycosis fungoides.

Critical Reviews in Oncology/Hematology 2008;65:172–82.

13– Sander CA, Flaig MJ.

Morphologic spectrum of cutaneous B-cell lymphomas.

Dermatol Clin 1999;17:593–99.

14– Hall W, Liu CR, Schneewind O, Takahashi H, Kaplan MH, Roupe G et al.

Deleted HTLV-I provirus in blood and cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides.

Science 1991;253:317–20.

15– Wood G.S, Salvekar A, Schaffer J, Crooks CF, Henghold W, Fivenson DP et al.

Evidence against a role for human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in the pathogenesis of American cutaneous T-cell lymphoma.

J Invest Dermatol 1996;107:301–7.

16– Herne KL, Talpur R, Breuer-McHam J, Champlin R, Duvic M.

Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sezary syndrome.

Blood 2003;101:2132–6.

17– Morales MM, Olsen J, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, Wingren G et al.

Are alcohol intake and smoking associated with mycosis fungoides? A European multicentre case-control study.

Eur J Cancer. 2001;37(3):392–7.

18– Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, Abel EA, Adams RM, Nickoloff BJ et al.

Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study.

J Natl Cancer Inst 1989;81:1560–7.

19– Mao X, Orchard G, Lillington D M.

BCL2 and JUNB abnormalities in primary cutaneous lymphomas.

Br J Dermatol 2004 ;151:546–56.

20– Jghaimi F, Belaabidia B.

Les lymphomes cutanés primitives: aspects anatomopathologique.

Thèse 2010.

21– Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B, Barete S, Laroche L, Machet L et al.

Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés.

Annal dermatol vénéréol 2010;137:611–21.

22– Grange F, D'Incan M, Ortonne N, Dalac S, Laroche L, Beylot-Barry M et al.

Prise en charge des lymphomes B cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés.

Annal dermatol vénéréol 2010;137:523–31

23– Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al.

TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC).

Blood 2007;110:479–84.

24– 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.

25– Wilson A.G, Cotter F.E, Lowe D.G, Stansfeld AG, Kirby J.

Mycosis fungoides in childhood: An unusual presentation.

J AM Acad Dermatol 1991;25:370–72.

26– Garzon M.

Cutaneous T Cell Lymphoma in Children.

Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 1999;18:226–32.

27– Kowal-Vern A, Criswell BK.

Burn scar neoplasms: a literature review and statisti,,cal analysis.

Burns 2005;31:403–13.

28– Mouly F, Baccard M, Cayuela J.M, Jassen F, Verola O, Flageul B.

Cutaneous Tcell lymphoma associated with granulomatous slack skin.

Dermatology 1996;192:288–90.

29– Doorn V, Scheffer E, Willemze R.

Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis : a clinicopathologic and follow up study of 51 patients.
Arch Dermatol 2002;138:191–98.

30– Vonderheid E.C, Bernengo M.G, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L et al.

Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of international society for cutaneous lymphomas.
J AM Acad Dermatol 2002;46:95–106.

31– Pimpinelli N, Olsen E.A, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S et al.

Defining early mycosis fungoides.

J Am Acad Dermatol 2005;53:1053–63.

32– Morales M.M, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guene PI, Arvieux P et al.

Viral infection, atopy and mycosis fungoide: a European multicentre case-control study.

Eur J Cancer 2003;39(4):511–16.

33– Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Duvic L, Kurzrock R.

Transformation of mycosis fungoides: clinical characteristics and prognosis.

Blood 1998;92(4):1150–9.

34– Vergier B, De Muret A, Beylot-Barry M, Vaillant L, Ekouevi D, Chene G, et al.

Transformation of mycosis fungoides : clinicopathological and prognostic features of 45 cases.
French Study Group of Cutaneous lymphomas.

Blood 2000;95(7):2212–8.

35– Florell S.R, Cessna M, Lundell R.B, Boucher KH, Bowen GM, Harris RM et al.

Usefulness of immunophenotyping in atypical cutaneous T-cell infiltrates.

Am J Clin Pathol 2006;125:727–36.

36– Ponti R, Quaglino P, Novelli M, Fierro MT, Comessatti A, Peroni A et al.

T-cell receptor gamma gene rearrangement by multiplex polymerase chain reaction/heterduplex analysis in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides/Sézary syndrome) and benign inflammatory disease: correlation with clinical, histological and immunophenotypical findings.

Br J Dermatol 2005;153:565–73.

37– Asher R.G, Hollowood K.

Primary cutaneous lymphoma: An overview based on the WHOeEORTC classification.
Diagnostic Histopathology 2010;16:168–81.

38– De Connick E.C, Kim Y.H, Varghese A, Hoppe R.T.

Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides.
J Clin Oncol 2001;19(3):779–84.

39– Zackheim H.S, Kashani-Sabet M, Amin S.

Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients.
Arch Dermatol 1998;134(8):949–54.

40– Esteve E, Bagot M, Joly P, Souteyrand P, Beylot-Barry M, Vaillant L, et al.

A prospective study of cutaneous intolerance to topical mechlorethamine therapy in patients with cutaneous T-cell lymphomas. French Study Group of Cutaneous Lymphomas.
Arch Dermatol 1999;135(11):1349–53.

41– Piérard-Franchimont C, Piérard G.E.

Comment je traite... un patient atteint de mycosis fongoïde.
Rev Med Liege 2006;61(11):740–46.

42– Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW.

Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides).
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40(1):109–15.

43– Goujon E, Trucb G, Pétrella T, Maingonb P, Jeudyd G, Collet E et al.

Electronthérapie corporelle totale du mycosis fongoïde aux stades précoce : 68 cas.
Annal dermatol Vénéréol 2009 ;136 : 249–55.

44– Duvic M, Martin A.G, Kim Y, Olsen E, Wood G.S, Crowley C.A, et al.

Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T- cell lymphoma.
Arch Dermatol 2001;137(5):581–93.

45– B. Dreno.

Interféron B et lymphome cutané T épidermotrope.
Ann Dermatol Venereol 2005; 132:S37–S30.

46– Stadler R, Otte H.G, Luger T, Henz B.M, Kuhl P, Zwingers T, et al.

Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus acitretin versus interferon-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II.

Blood 1998;92(10):3578–81.

47– Dereure O.

Traitements systémiques des lymphomes cutanés T épidermotropes.

Annal dermatol Vénéréol 2005 ;132 :S31–S36.

48– Talpur R, Jones D.M, Alencar A.J, Apisarnthanarax N, Herne K.L, Yang Y, et al.

CD25 expression is correlated with histological grade and response to denileukin diftitox in cutaneous T-cell lymphoma.

J Invest Dermatol 2006;126(3):575–83.

49– Gómez-Diez S, Maldonado C, Fueyo A, Vázquez-López F, Fresno MF, Pérez-Oliva N.

Folliculotropic Mycosis Fungoides. Study of Four Cases.

Actas Dermosifiliogr. 2007;98:486–90.

50– Bagot M.

Lymphomes T cutanés.

EMC 2008;98–680-A-10.

51– Matsuzaki Y, Kimura K, Nakano H, Hanada K, Sawamura D.

Localized pagetoid reticulosis (Woringer–Kolopp disease) in early childhood.

Journal of the American Academy of Dermatology 2009;61:120–23.

52– Miedler J.D, Kristjansson A.K, Gould J, Tamburro J, Gilliam A.C.

Pagetoid reticulosis in a 5-year-old boy.

Journal of the American Academy of Dermatology 2008;58:679–81.

53– Russell-Jones R, Whittaker S.

Sézary Syndrome: Diagnostic Criteria and Therapeutic Options.

Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 2000;19(2):100–108.

54– Vonderheid E.C, Pena J, Nowell P.

Sezary cell counts in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: implications for prognosis and staging.

Leuk Lymphoma 2006;47:1841–56.

55– Bagot M, Grange F.

Lymphomes cutanés : apport de la classification Organisation mondiale de la santé (OMS)– European Organization for research and Treatment of Cancer (EORTC).
EMC 2006;98–685–A–10.

56– JAMES B.Yu , MCNIF M, JENNIFER F, MOLLY W, Lynn D.

Treatment of primary cutaneous CD30+ anaplastic large-cell lymphomawith radiation therapy.
Int. J. Radiation oncology biol. Phys.2008; 70(5):1542–45.

57– Liu H.L, Hoppe R.T, Kohler S, Harvell J.D, Reddy S, Kim Y.H.

CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.
J Am Acad Dermatol 2003;49:1049–58.

58– Blume J.E, Stoll H.L, Cheney R.

Treatment of primary cutaneous CD30 anaplastic large cell lymphoma with inralesional methotrexate.
J AM ACAD DERMATOL 2006;11:1037.

59– Liu H.L, Hoppe R.T, Kohler S, Harvell J.D, Reddy S, Kim Y.H.

CD30 cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.
J Am Acad Dermatol 2003;49:1049–58.

60– Bekkenk M.W, Geelen F.A, Van Voorst Vader P.C, Heule F, Geerts M.L, van Vloten W.A, et al.
Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report fromthe Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long–term follow–up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment.
Blood 2000;95:3653–61.

61– Liu H.L, Hoppe R.T, Kohler S, Harvell J.D, Reddy S, Kim Y.H.

CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.
J Am Acad Dermatol 2003;49:1049–58.

62– Benbouzid M.A, Bencheikh R, Benhammou A, El. Edghiri H, Boulaih M, Essakali L et al.

Dermohypodermes cervicofaciales révélatrices de lymphomes cutanés.

Rev Sromatol Chir Maxillofac 2007;108:228–30.

63– Yu J.B, McNiff J.M, Lund M.W, Wilson L.D.

Treatment of primary cutaneous CD30+ anaplastic large-cell lymphoma with radiation therapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:1542–5.

64– Karras A, Hermine O.

Syndrome d'activation macrophagique.
La revue de médecine interne 2002;23:768–78.

65– Su I.J, Wang C.H, Cheng A.L, Chen R.L.

Hemophagocytic syndrome in EBV-associated T-lymphoproliferative disorders : disease spectrum, pathogenesis and management.
Leuk Lymphoma 1995;19:401–6.

66– Yao M, Cheng A.L, Su I.J, Lin M.T, Uen W.C, Tien H.F, et al.

Clinicopathological spectrum of haemophagocytic syndrome in EBV-associated peripheral T-cell lymphoma.
Br J Haematol 1994;87:535–43.

67– Miyahara M, Sano M, Shibata K, Matsuzaki M, Ibaraki K, Shimamoto Y, et al.

B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome : clinicopathological characteristics.
Ann Hematol 2001; 25:865–74.

68– Krishnan J, Tomaszewski MM, Kao GF.

Primary cutaneous CD30-positive anaplastic large cell lymphoma. Report of 27 cases.
J Cutan Pathol 1993;20:193–202.

69– Beljaards RC, Kaudewitz P, Berti E, Gianotti R, Neumann C, Rosso R 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 1993;71:2097–104.

70– Paulli M, Berti E, Rosso R, Boveri E, Kindl S, Klerys 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 European Organization for Research and Treatment of Cancer Cutaneous Lymphoma Project Group.
J Clin Oncol 1995;13:1343–54.

71– Vergier B, Beylot-Barry M, Pulford K, Michel P, Bosq J, D e Muret A et al.

Statistical evaluation of diagnostic and prognostic features of CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: A clinicopathologic study of 65 cases.
Am J Surg Pathol 1998;22:1192–202.

72– Allabert C, Estève E, Joly P, Troussard X, Comoz F, Courville P et al.

Atteinte muqueuse dans la papulose lymphomatoïde : quatre cas.

Annal dermatol vénéréol 2008;135, 273–278.

73– Bories N, Thomas L, Phan A, Balme B, Salameire D, Thurot-guillou C et al.

Papulose lymphomatoïde de l'enfant: six cas et revue de la literature.

Ann Dermatol Vénéréol 2008;135:657–62.

74– Kunishige JH, Mcdonald H, Alvarez G, Johnson M, Prieto V, Duvic M.

Lymphomatoid papulosis and associated lymphomas: a retrospective case series of 84 patients.

Clin Exp Dermatol 2009; 34:576–81.

75– Nijsten T, Curiel-Lewandrowski C, Kadin M.E.

Lymphomatoid papulosis in children: a retrospective cohort study of 35 cases.

Arch Dermatol 2004;140:306–12.

76– Moulonguet-michau I.

Papulose lymphomatoïde.

Ann Dermatol Venereol 2005;132:921–3.

77– Willemze R, Beljaards R.C.

Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment.

J Am Acad Dermatol 1993;28:973–80.

78– Springinsfeld G, Guillaume J.C, Boeckler P, Tortel M.C, Cribier B.

Lymphome T sous-cutané (CD4 – CD8+ CD56–) à type de panniculite : deux cas.

Ann dermatol vénéréol 2009;136:264–68.

79– McGinnis K.S, Shapiro M, Junkins-Hopkins J.M, Smith M, Lessin S, Vittorio C et al.

Denileukin Diftitox for the treatment of panniculitic lymphoma.

Arch Dermatol 2002;138:740–42.

80– Wechsler S, Ortonne N, Petrella T, Vergier B.

Lymphomes cutanés primitifs.

Annales de pathologie 2007;27:284–86

81– Gormley R.H, Stephen D. H, MD, Dipti A, Junkins-Hopkins J, Alain H. R et al.

Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T cell lymphoma.

J Am Acad Dermatol 2009;02:35.

82– Lauritzen A.F, Vejlsgaard G.L, Hou-Jensen K.

E.p53 protein expression cutaneous T-cell lymphomas.

Br J Dermatol 1995;133(1):32–36.

83– Bathelier E, Thomas L, Balme B, Coiffier B, Berger F, French M et al.

Lymphome cutané de la zone marginale : étude histologique et immunophénotypique de 49 cas.

Ann Dermatol Vénéréol 2008;135:748–52.

84– Bailey E.M, Ferry JA, Harris NL, Mihm MC, Jacobson JO, Duncan LM.

Marginal zone lymphoma (low grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type) of skin and subcutaneous tissue: a study of 15 patients.

Am J Surg Pathol 1996;20:1011–23.

85– Ortonne N.

Lymphomes B centrofolliculaires cutanés primitives.

Ann Dermatol Vénéréol 2007;134:701–3.

86– Meziane M, Hesse S, Chetaille B , Bien-Aimée A, Grob JJ, Richard M.A.

Lymphome B cutané à grandes cellules « de type jambe » sur cicatrice de brûlure.

Ann Dermatol Vénéréol 2009;136:791–794.

87– Brogan B.L, Zic J.A, Kinney M.C, Hu J.Y, Hamilton K.S, Greer J.P.

Large B-cell lymphoma of the leg: clinical and pathologic characteristics in a North American series.

J Am Acad Dermatol 2003;49:223–8.

88– Cendras J, Sparsa A, Bedane C, Delage M, Touati M, Bonnetblanc J.M.

Lymphome B primitif à grandes cellules CD20–, CD79a+ apparu sur un ulcère veineux chronique de jambe.

Ann Dermatol Venereol 2007;134:357–61.

89– Gonzalez-Vela M.C, Gonzalez-Lopez M.A, Val-Bernal J.F, Fernandez-Laca H.

Cutaneous diffuse large B-cell lymphoma of the leg associated with chronic lymphedema.

Int J Dermatol 2008;47:174–7.

90– Torres-Paoli D, Sanchez J.L.

Primary cutaneous B-cell lymphoma of the leg in a chronic lymphedematous extremity.

Am J Dermatopathol 2000;22:257–60.

91– Marquart-Elbaz C, Lipsker D, Cribier B, Meyer M, Heid E.

Lymphome B cutané à début monomélique.

Ann Dermatol Venereol 1997;124:633–5.

- 92– Vermeer M.H, Geelen F.A, van Haselen C.W, Voorst Vader P.C, Geerts M.L et al.**
Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group.
Arch Dermatol 1996;132:1304–8.
- 93– Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Meijer C.J, Cerroni L, Bernengo M et al.**
Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study.
J Clin Oncol 2001;19:3602–10.
- 94– Hallermann C, Niermann C, Fischer R.J, Schulze H.J.**
New prognostic relevant factors in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas.
J Am Acad Dermatol 2007;56:588–97.
- 95– Pallure V, Dandurand M, Stoebner P.E, Habib F, Colonna G et al.**
Lymphome B intravasculaire à type de lymphoedème inflammatoire fébrile des membres inférieurs et des lombes.
Ann Dermatol Vénéréol 2008;135:299–303.

قسم الطبيبة

اقسم بالله العظيم

أن أرافق الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال بأذلاً

وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرّهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بأذلاً رعايتها الطبية للقريب

والبعيد، للصالح والطالع، والصديق والعدو.

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

وأن أوفر من علمي، وأعلم من يصغرني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنـةـ

الطبيةـ

مـتعاونـينـ على البر والتقوىـ.

وأن تكون حياتي مـصدقـاـقـ إيمـانـيـ في سـرـيـ وـعـلـانـيـ ، نقـيـةـ مـمـاـ يـشـينـهاـ تـجـاهـ

اللهـ وـرـسـولـهـ وـالـمـؤـمـنـينـ.

والله على ما أقول شهيد



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

اطروحة رقم 19

سنة 2011

الأورام المفاوية الجلدية الأولية: تجربة قسم الأمراض الجلدية بالمركز الاستشفائي الجامعي مراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../2011

من طرف

السيدة نعمى الذهبي

المزدادة بتاريخ 17 يناير 1984 بمراكش

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

الأورام المفاوية الجلدية الأولية ، ورم لمفاوي (ت)، ورم لمفاوي (ب)

اللجنة

الرئيس

السيدة ب . يلعبيدي

أستاذ التعليم العالي في طب التصريح الطبي

المشرف

السيد من . أمال

أستاذ مبرز في الأمراض الجلدية

الحكم

السيدة ن. أخضاري

أستاذة مبرزه في الأمراض الجلدية

السيد ل. مهمان

أستاذ مبرز في أمراض الدم

السيدة ل. السعوني

أستاذة مبرزه في الأمراض الباطنية



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

اطروحة رقم 19

سنة 2011

**الأورام المفاوية الجلدية الأولية: تجربة قسم الأمراض
الجلدية بالمركز الاستشفائي الجامعي مراكش**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../2011

من طرف

السيدة نعمى الذهبي

المزدادة بتاريخ 17 يناير 1984 بمراكش

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس

لثيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الأورام المفاوية الجلدية الأولية ، ورم لمفاوي (ت) ، ورم لمفاوي (ب)

اللجنة

الرئيس

السيدة ب . يعبدية

أستاذ التعليم العالي في طب التسريح الطبي

المشرف

السيد س. أمل

أستاذ مبرز في الأمراض الجلدية

الحاكم



السيدة ن. أحضاري

أستاذة مبرزرة في الأمراض الجلدية

السيد ل. مهمال

أستاذ مبرز في أمراض الدم

السيدة ل. السعدونى

أستاذة مبرزرة في الأمراض الباطنية