

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Aboubekr Belkaïd–Tlemcen–

Faculté de Médecine



MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de: **Docteur en Médecine.**

➤ **Par :**

-AGUILI Fatima Zohra

-GACEM Rim Nardjis

-GUERDANI Fatima

Sujet :

**Les lymphomes T cutanés : à propos d'un cas d'un mycosis
fongoïde tumoral double négatif**

Encadré par : Dr. MAHLI

Année universitaire : 2020/2021

Remerciements :

On remercie Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement de Docteur MAHI, I on la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Enfin, tous nos remerciements et reconnaissance envers nos familles et parents pour leur soutien moral et matériel.

TABLE DES MATIERES :

✓ <u>Remerciements</u>	page 01
✓ <u>Table des matières</u>	page 02
✓ <u>Liste des abréviations et acronymes</u>	page 05
✓ <u>Liste des illustrations</u> :	page 06
✓ <u>Partie théorique :</u>	
I. Introduction.....	page 09
II. Historique	page 10
III. Généralités.....	page 11
III.1. Rappel histologique de la peau.....	page 11
III.1.a .L'épiderme	page 11
III.1.b .Le derme.....	page 12
III.1.c. L'hypoderme.....	page 13
III.1.b. annexes	page 13
III.2. Généralités sur les lymphomes	page 16
III .2.a Le cancer	page 16
III .2.b Le système immunitaire.....	page 17
III.2.c. Le système lymphatique.....	page 18
III.2.d. Les lymphocytes	page 18
II.2.e. Le lymphome.....	page 18
IV.Epidémiologie	page 22
V.Pathogénie.....	page 23
V.1. Facteurs génétiques	page 23
V.2. Facteurs viraux.....	page 24
V.3. Facteurs environnementaux.....	page 24
VI.Le diagnostic d'un lymphome cutané.....	page 25
VI.1. Les signes et les symptômes des lymphomes cutanés	page 25
VI.2.Les examens sanguins.....	page 25
VI.3. Examen anatomopathologique.....	page 27
VII.Classification des lymphomes cutanés.....	page 29
VII.1.forme de LCTP	page 32
VII.1.a Mycosis fongoïde.....	page 32
VII.1.b Le syndrome de Sézary	page 37
VII.1.c Autres lymphomes T cutanés.....	page 43
VII.1.c.1 Lympho-proliférations T cutanés CD30+.....	page 44
VII.1.c.1.1 La papulose lymphomatoïde.....	page 45
VII.1.d Les lymphomes T cutanés périphériques.....	page 45

VII.1.e Lymphome T cutané à cellules pléomorphes de taille petite à moyenne CD4+.....	page 46
VII.1.f Lymphome T sous cutané de type panniculite.....	page 46
VII.1.i Lymphome cutané T-NK de type nasal.....	page 44
VIII.Bilan d'extension.....	page 48
VIII.1. Le scanner.....	page 49
VIII.2. La biopsie de la moelle osseuse.....	page 49
VIII.3. Bilan d'extension initial.....	page 50
IX. Stades d'évolutions	page 51
X. Pronostic.....	page 53
XI. Traiter un lymphome cutané.....	page 54
XI.1. Traitements locaux.....	page 55
XI.2. Traitement systémique.....	page 57
XI.3. Les thérapies ciblées.....	page 61
XI.4. Les différentes réponses thérapeutiques possibles.....	page 62
XII. Surveillance du traitement et Evolution.....	page 63
XIII. Conclusion.....	page 65

✓ Partie pratique :

XIV. partie pratique (cas clinique):.....	page 67
XIV.1. <i>Considérations éthiques</i>	page 67
XIV.2. Matériels et méthodes.....	page 67
XIV.2.a <i>Matériels d'étude</i>	page 67
XIV.2.b <i>Méthodes d'étude</i>	page 67
XIV.3. Patient et observation.....	page 68
XIV.3.a Observation clinique.....	page 68
XIV.3.b Explorations para cliniques.....	page 73
XIV.3.c Evolution et surveillance.....	page 74
XIV.4. Discussion.....	page 75
XIV.5. Conclusion.....	page 76

XV.BIBLIOGRAPHIE.....page 77

XVI. Résumé :.....	page 85
XVI.1. En français	page 85
XVI.2. En anglais	page 86
XVI.3. En arabes	page 86

LISTE DES ABREVIATIONS ET DES ACRONYMES :

- BOM :** Biopsie Ostéo-Médullaire
- CS:** cellules mononuclées ayant un aspect caractéristique
- CTCL:** cutaneoust-cell lymphoma
- EBV:** virus Epstein-Barr
- EORTC:** European Organization for Research and Treatment of Cancer
- GB:** globules blancs
- GR:** globules rouges
- GVH:** effect griffon versus hôte
- HB :** hémoglobine
- HTLV-1:** Human T-Lymphotropic Virus-1
- ISCL:** International Society for Cutaneous Lymphoma
- LCP:** Lymphomes Cutanés Primitifs
- LCT:** Lymphomes Cutanés T
- LCB:** Lymphomes Cutanés B
- LMNH :** Lymphomes malins non Hodgkiniens
- LCPT :** Lymphomes Cutanés Primitifs T
- LCPB :** Lymphomes Cutanés Primitifs B
- LDH :** Lacticodéshydrogénase
- MF :** mycosis fongoïde
- MFp :** mycosis fongoïde pilotrope
- NFS :** numération formule sanguine
- NK :** Natural killer
- OMS :** organisation mondiale de la santé
- PCE :** photo chimiothérapie extra corporelle
- PCR :** Polymerase Chain Reaction
- PEC :** photophorèse extra corporelle
- PL:** Papulose Lymphomatoïde
- PUVA:** photothérapie à rayonnement ultraviolet A
- RCP :** réunion de concertation pluri disciplinaire
- SS :** syndrome de sézary
- TEP:** tomographie par émission de positons
- TDM:** Tomodensitométrie

VHC: virus de l'hépatite C

VIH: virus d'immunodépression acquise

WHO: World Health Organization.

LISTE DES ILLUSTRATIONS :

✓ **LISTE DES FIGURES :**

- Figure (01) : Schéma illustrant les différentes couches de la peau avec ses annexes.....page 12

- Figure (02) : Coupe histologique colorée à HE montrant les différentes couches de l'épiderme : B: stratum basale, S:stratum spinosum, G: stratum granulosum, C: stratum cornéum.....page 13

- Figure (03) : Coupe histologique colorée à HE montrant les deux zones du derme.....page 13

- Figure (04) : Coupe histologique colorée à HE montrant une glande sébacée annexée à un follicule pileux.....page14

- Figure (05) : MF érythème pré mycosique.....page 31

- Figure (06): MF plaques infiltrées.....page32

- Figure (07) : MF transformé (stade tumoral).....page 32

- Figure (08) : plaques érythémateuses infiltrés au cours d'un MF.....page 33

- Figure (09): exemple d'aspect clinique du SS. (A) érythrodermie ; (B) kératodermie palmaire ; (C) gonychodysplasie.....page 36

- Figure (10): lésions psoriasiformes des membres.....page 67

- Figures (11) : lésions papulo-nodulaires des membres..... page 68

- Figure (12) : lésions du visage infiltrées et ulcérées.....page 70

- Figures (13) : plaques d'alopécies infiltrées squameuses.....page 71

✓ LISTE DES TABLEAUX :

- Tableau (01) : les lymphomes T cutanés primitifs selon la classification OMS-2008.....page 29
- Tableau (02) : Fréquence relative et pronostic des lymphomes cutanés primitifs inclus dans la mise à jour 2018 de la classification OMS-EORTC.....page 30
- Tableau (03) : Stades du mycosis fongoïde / syndrome de Sézary selon la classification EORTC / ISCLpage 35
- Tableau (04) : stades du MF et du syndrome de Sézary selon la classification TNMB.....page 52
- Tableau (05) : stades des lymphomes cutanés (hors MF et SS) selon la classification TNM.....page 53
- Tableau (06): classification des lymphomes T cutanés selon le pronosticpage 54

Partie théorique

I. Introduction:

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

Ils constituent le deuxième groupe de lymphomes extra-ganglionnaires, après les lymphomes digestifs ^{[2]ii.}

Leur incidence est estimée à 1/100000 par an.

Les lymphomes cutanés diffèrent de leurs équivalents ganglionnaires ^{[3]iii:}

- Ce sont des lymphomes certes rares, mais leur incidence est en constante augmentation
- Leur pathogénie reste encore non élucidée malgré la fréquence des études et des nombreux travaux réalisés.
- Les LCP se présentent avec des aspects cliniques, histologiques et moléculaires distincts.
- Leur diagnostic repose principalement sur la confrontation anatomo-clinique.
- Ces lymphomes posent beaucoup de problèmes de diagnostic différentiel
- Leur hétérogénéité clinique, anatomopathologique et surtout évolutive, implique que leur prise en charge thérapeutique n'est pas encore codifiée.
- La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé et de l'European organisation for Research and Treatment of Cancer (OMS-EORTC) de 2008 est fondée sur des critères cliniques, anatomopathologiques et immunohistochimiques. Elle distingue les lymphomes cutanés T et B.

Le mycosis fongoïde (MF) et ses variantes et le syndrome de Sézary (SS) représentent le sous-groupe le plus important. Seuls les signes cutanés de ces entités seront décrits. Les autres lymphomes cutanés T ou B sont plus rares ^{[4]iv.}

Les lymphomes T représentent 75 à 80 % des lymphomes cutanés, les lymphomes B 20 à 25% et les précurseurs hématologiques sont extrêmement rares. Leur pathogénie reste encore inconnue ils posent principalement un problème de diagnostic positif qui repose sur la confrontation anatomoclinique. Plusieurs progrès ont été réalisés dans la prise en charge avec un pronostic qui varie en fonction du type histologique ^{[5]v.}

La stratégie générale initiale devant un LCP se décline en trois étapes principales :

- Établissement d'un diagnostic de certitude et de classification OMS-EORTC de type de lymphome.
- Stadification
- Choix de la démarche thérapeutique en fonction de stade ^{[6]vi.}
- Les objectifs du traitement des LCP sont d'améliorer la survie des patients en cherchant à obtenir une rémission complète, tout en préservant la meilleure qualité de vie possible, en limitant les toxicités thérapeutiques. Cependant, les enjeux

thérapeutiques doivent être posés différemment selon l'entité anatomoclinique, la masse tumorale et l'évolutivité de chaque cas. Les progrès thérapeutiques dans le domaine des LCP sont relativement récents, liés à une meilleure compréhension de leur pathogenèse à un niveau moléculaire [7]vii.

-Les objectifs de notre thèse sont :

- Identifier les principaux types de LCTP
- Décrire le LCTP type : mycosis fongoïde au stade tumoral chez un patient suivi en dermatologie.
- Définir les modalités thérapeutiques dans le lymphome T cutané.

II. Historique :

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

En 1806 Alibert (dermatologue français) est le premier à utiliser le terme de MF pour décrire un nouveau cas atteint de lésions squameuses et violacées qui évoluent en tumeurs semblables à des champignons [8viii].

En effet, le patient décrit par Alibert était âgé de 56 ans, nommé Lucas, sa maladie commençait par une éruption cutanée desquamative ainsi que des tumeurs développées sur tout le corps et sur le visage. Ces derniers ont été coupés avec des ciseaux par sa fille. Lucas était malade pendant 5 ans et finissait par mourir dans un tableau d'altération de l'état général.

En 1870, Bazin suggère qu'il existe une évolution naturelle d'une phase pré-mycosique, en plaques, puis en tumeurs [9ix]. Plus tard Besnier et Hallopeau [10x] décrivent des cas érythrodermiques, suivis en 1938 par Sézary et Bouverain [11xi] qui rapportent la triade érythrodermie, adénopathies et grandes cellules mononuclées circulantes. C'est le syndrome de Sézary.

Il faut attendre 1973 avant que Lutzner et al. Montrent que tous ces désordres sont dus à des proliférations de lymphocytes T. Enfin, Epstein et al. Montrent que les lésions cutanées et extra cutanées (adénopathies ou viscérales) sont dues aux lymphomes cutanés primitifs et secondaires à son extension.

C'est en 1975 que le terme de CTCL (cutaneoust-celllymphoma) est proposé pour décrire l'infiltration cutanée primitive par les lymphocytes T malins et ce n'est qu'au début des années 90 que le terme de LCBP (lymphome cutané B primitif) a été introduit pour identifier un groupe hétérogène de désordres lymphoprolifératifs avec des caractères cliniques distinctifs et caractérisés par une prolifération, clonale des lymphocytes B, primitivement cutanée [12xii].

La classification EORTC fondée en 1997 des lymphomes cutanés était jusqu'à présent la plus utilisée en Europe ^[13xiii]. Il s'agit d'une classification fondée sur une combinaison de critères cliniques, histologiques et Immunohistochimiques, et dont la valeur pronostique a été validée par plusieurs études.

Néanmoins, certaines entités étaient définies différemment dans la classification EORTC des lymphomes cutanés et dans la classification OMS 2001 des tumeurs lymphoïdes. Plusieurs réunions de consensus ont récemment permis de proposer, en 2005, une classification commune OMS-EORTC pour les lymphomes cutanés primitifs

La classification des lymphomes primitivement cutanés est un domaine évolutif. Régulièrement, l'OMS, en lien avec l'EORTC, en établit une mise à jour. Ou la dernière classification a été publiée en 2018, commentée en 2019 dans Blood par ses principaux contributeurs.

La classification des lymphomes cutanés a pour particularité d'être plus anatomo-clinique que pour d'autres types de cancers, la présentation clinique et la cinétique évolutive étant des arguments importants de classification, notamment dans les lymphomes T cutanés.

La classification OMS-EORTC de 2018 et les données récentes de la littérature introduisent une part moléculaire dans la classification des lymphomes cutanés, proposent de nouvelles entités ou en font évoluer nosologiquement d'autres.

Ces nouveautés ne concernent pas que les lymphomes cutanés.

III. Généralités :

III .1. 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.

On évalue son poids à environ 4 kg chez l'adulte, son épaisseur variant de 0,5 à 5mm. La vascularisation et la pigmentation (due à la présence d'un pigment, la mélanine) donnent sa couleur à la peau. Elle est constituée de quatre régions, de la surface vers la profondeur, de l'épiderme, de la jonction dermo-épidermique, du derme et de l'hypoderme. Les follicules pilo-sébacés sont des annexes de la peau provenant de l'épiderme embryonnaire, mais principalement situés dans le derme et l'hypoderme (**figure 01**)^[14xiv].

III. 1.a L'épiderme :

L'épiderme est la couche superficielle de la peau, qu'il recouvre intégralement.

Cet épithélium pavimenteux stratifié kératinisé repose sur le derme dont il est séparé par une membrane basale. Il réalise une unité symbiotique où coexistent plusieurs populations cellulaires.

1. a.1 Les kératinocytes :

Ils sont organisés en 4 couches (**figure 02**) :

- Le stratum basal ou couche basale :

C'est la couche germinale de l'épiderme, formée par une rangée de cellules cubiques ou cylindrique basse à disposition palissadique.

- Le stratum spinosum ou corps muqueux de Malpighi :

5 à 6 couches de cellules polyédriques séparées par des ponts, d'aspect hérissé, s'aplatissant au fur et à mesure de leur ascension

- Le stratum granulosum ou couche granuleuse :

1 à 5 couches de cellules aplaties contenant des grains de kératohyaline, basophiles

Au fur et à mesure de l'ascension, les cellules perdent leurs organites, les noyaux dégénèrent, la membrane plasmique se densifie

- Le stratum cornéum ou couche cornée

Il est formé par l'entassement de résidus cellulaires aplatis dépourvus de noyaux ou d'autres organites et pleines d'une protéine fibreuse, la kératine.

1.a.2 Les cellules dendritiques

1.a.3 Les mélanocytes

1.a.4 Les cellules de Langerhans

1.a.5 Les cellules de Merkel.

1.a.6 La basale dermo-épidermique :

Elle joue un rôle essentiel dans la cohésion cutanée. Elle est d'une épaisseur d'un à 2 mm, contenant un matériel PAS-positif. Elle est interrompue au niveau du passage des conduits sudorifères mais se continue autour des follicules pilo-sébacés.

III .1. b Le derme :

Le derme comporte deux zones : (**figure 03**)

Le derme superficiel ou papillaire :

Il correspond à un tissu conjonctif lâche. Il comporte un très fin lacis de fibres collagène, des fibres élastiques très fines. On y trouve également des veinules, des artérioles et des capillaires sinueux, ainsi que des vaisseaux lymphatiques et de fins rameaux de terminaisons nerveuses.

Le derme profond ou réticulaire :

Il est constitué de faisceaux grossiers de collagène, des fibres élastiques allongées, épaisses, de même disposition que les fibres collagènes. On trouve également des vaisseaux

sanguins qui rejoignent les plexus vasculaires avec des vaisseaux de plus gros calibre, situés plus en profondeur.

Les cellules dermiques sont de deux types :

Les unes se forment in situ, à savoir les fibroblastes, les histiocytes et des rares mastocytes.

Les autres sont en très petit nombre à l'état normal et sont constituées de cellules sanguines, tels les polynucléaires, les lymphocytes et les plasmocytes.

La population lymphocytaire cutanée normale comprend uniquement des lymphocytes T, qui se répartissent en proportions à peu près égales entre les lymphocytes T Suppresseurs/cytotoxiques CD8+ et les lymphocytes T auxiliaires/ inducteurs CD4+, CD45RA-, Cdw29+.

Ce phénotype particulier des lymphocytes CD4+ cutanés, associé à l'expression des récepteurs à l'interleukine 2 et aux molécules de classe II du complexe majeur D'histocompatibilité (CMH), suggère que ces cellules sont en permanence activées. Les lymphocytes T supprimeurs/inducteurs CD4+, CD45RA+, cdw29-, ou cellules naïves, ne représentent que 5 % des lymphocytes cutanés, alors qu'ils constituent 50 % des cellules T-CD4+ circulantes sanguines.

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

III .1. c.L'hypoderme :

L'hypoderme est présent partout sauf au niveau des paupières, des oreilles, des organes génitaux externes masculins. Il est constitué d'un tissu conjonctivo-graisseux avec des lobes subdivisés en lobules graisseux. Il sépare le derme des plans aponévrotiques ou périostés, ou du tissu cellulo-graisseux sous-cutané.

III.1. d. Les annexes cutanées :(figure 04)

Les glandes sudoripares :

Ce sont des glandes exocrines, tubuleuses simples pelotonnées, sécrétant la sueur. Leur portion sécrétrice (épithélium cubique simple) entourée de cellules myo-épithéliales, siège dans le derme profond. Leur canal excréteur (épithélium cubique bistratifié) gagne la surface de l'épiderme par un trajet hélicoïdal.

Les follicules pilo-sébacés :

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

- ✓ Les poils sont des structures kératinisées très modifiées, produites par les follicules pileux.
- ✓ Follicule pileux : il correspond à une invagination cylindrique de l'épithélium de surface. Il est entouré d'une gaine de tissu conjonctif.
- ✓ Les glandes sébacées : ce sont des glandes exocrines, alvéolaires simples, holocrines. Elles sécrètent un produit lipidique, le sébum. Elles sont annexées aux poils.
- ✓ Les glandes sudoripares : ce sont des glandes tubuleuses simples contournées. Elles sécrètent un fluide aqueux à la surface de la peau.

La connaissance de l'histologie de la peau est capitale pour reconnaître un infiltrat lymphoïde pathologique (réactionnel ou tumoral) d'une part, et pour le raisonnement devant un lymphome cutané d'autre part. En effet, le diagnostic de ce dernier repose sur un ensemble d'arguments, à savoir, la topographie de l'infiltrat (épidermique, dermique, hypodermique), son phénotype, l'état des annexes, l'état des fibres collagènes et élastiques du derme et l'état des vaisseaux.^(15xv)

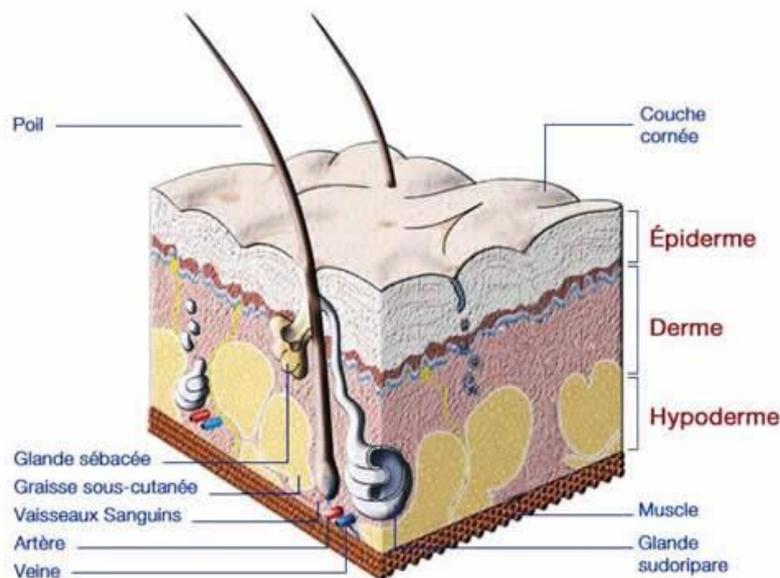


Figure 01 : Schéma illustrant les différentes couches de la peau avec ses annexes

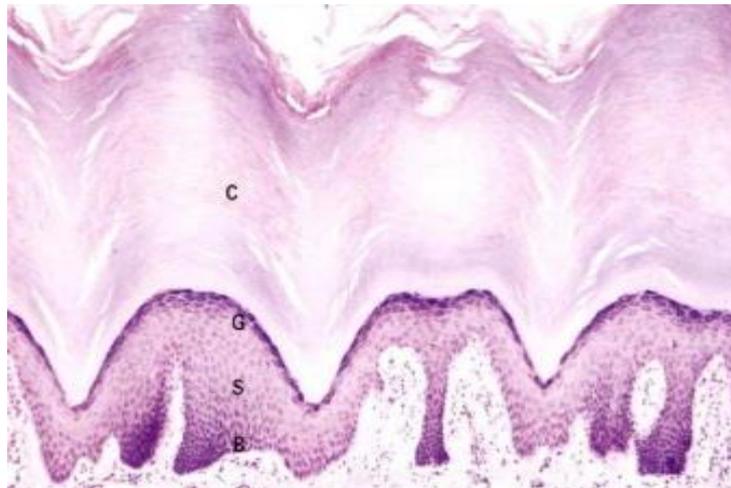


Figure 02 : Coupe histologique colorée à HE montrant les différentes couches de l'épiderme :B: stratum basale, S:stratum spinosum, G: stratum granulosum, C: stratum cornéum

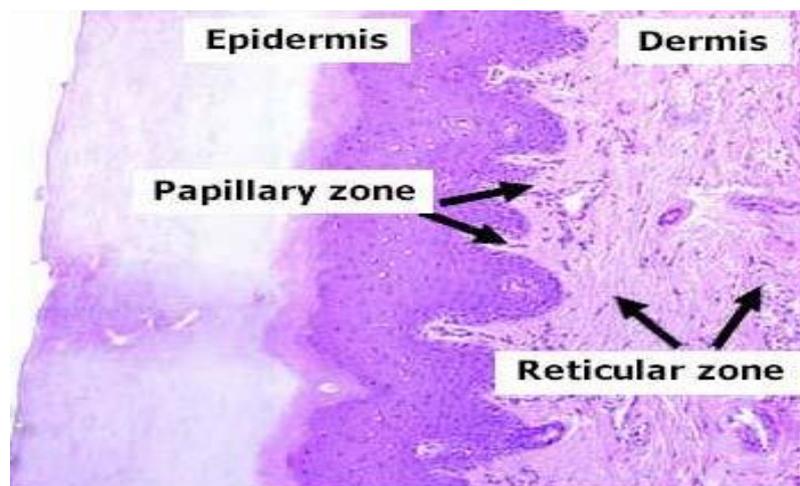


Figure 03 : Coupe histologique colorée à HE montrant les deux zones du derme

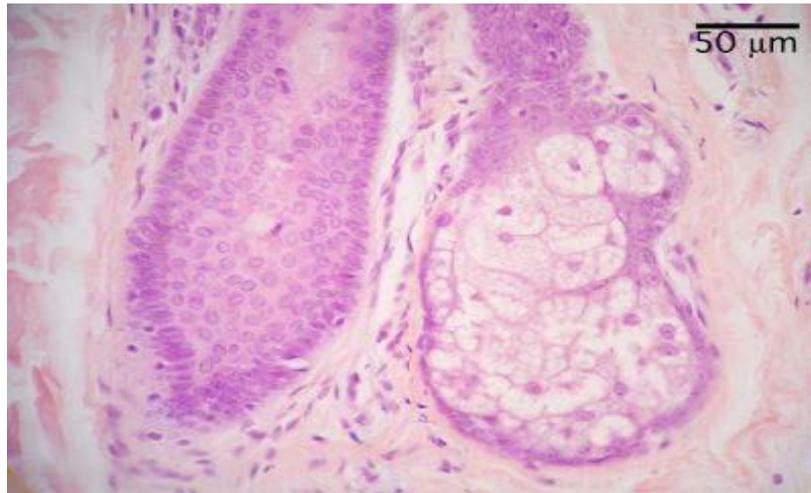


Figure 04 : Coupe histologique colorée à HE montrant une glande sébacée annexée à un follicule pileux

III .2.Généralités sur les lymphomes :

Un lymphome est un cancer du système lymphatique, le principal élément du système immunitaire de l'organisme. C'est une maladie qui implique des cellules de la famille des globules blancs appelés lymphocytes. Pour que cette définition succincte soit plus claire et parlante, il est nécessaire d'en reprendre un à un les termes.

III .2.a Le cancer :

Notre corps est constitué de milliards de cellules qui composent notamment l'ensemble des organes. Au fur et à mesure que ces cellules vieillissent, elles meurent et sont remplacées par de nouvelles.

Cette régénération cellulaire est contrôlée par des gènes présents dans la quasi-totalité des cellules. Les cellules se reproduisent en se divisant. Il peut arriver que, lors de la division, des erreurs surviennent au niveau des gènes. Ces erreurs, appelées mutations, produisent une cellule anormale qui ne fonctionne pas correctement.

La plupart du temps, l'organisme est capable d'éliminer ces cellules anormales. Cependant, parfois, des cellules anormales parviennent à se multiplier de manière incontrôlée (ce que l'on appelle une prolifération maligne) en déjouant les défenses naturelles de l'organisme. On parle alors de cancer. Les cellules anormales s'accumulent et finissent par former une masse appelée tumeur.

III .2.b Le système immunitaire :

Le système immunitaire est un ensemble de cellules, de tissus et d'organes dont la fonction est d'identifier, de maîtriser et de détruire les particules étrangères (telles que les bactéries et les virus), ainsi que les cellules anormales avant qu'elles n'affectent l'organisme.

On pourrait le comparer à une armée en état d'alerte permanent dont la mission serait de protéger le corps.

Habituellement, le système immunitaire identifie les particules étrangères, ainsi que les cellules anormales ou cancéreuses grâce à leurs antigènes, des protéines spécifiques qui sont présentes à la surface de toutes les cellules, qu'elles soient saines ou malignes.

En cas d'attaque, des récepteurs spéciaux ou anticorps, produits ou portés par les cellules immunitaires, viennent se lier à ces antigènes. De même qu'une serrure ne fonctionne qu'avec une seule clé, chaque anticorps se fixe de manière spécifique sur un seul type d'antigène. Quand un antigène et un anticorps sont liés, la réponse immunitaire s'enclenche afin d'éliminer les particules étrangères ou les cellules anormales.

III .2.c Le système lymphatique :

Il est le principal élément du système immunitaire de l'organisme. Il assure sa défense contre la plupart des infections et certaines maladies comme les cancers.

Le système lymphatique est constitué d'un réseau de minces canaux, appelés vaisseaux lymphatiques, qui sont souvent accolés aux vaisseaux sanguins et qui se ramifient dans tout le corps. Les vaisseaux lymphatiques transportent la lymphe. Il s'agit d'un liquide pâle dans lequel circulent notamment les globules blancs, cellules servant à la défense de l'organisme contre les agents étrangers, et les anticorps.

Au sein du large réseau de vaisseaux lymphatiques, on trouve des groupes de petits organes en forme de haricots que l'on appelle les ganglions lymphatiques. Il en existe des milliers, répartis dans tout le corps. Ils se trouvent le plus souvent le long des veines et des artères, et ils sont perceptibles notamment dans l'aine, le cou, les aisselles et, plus rarement, les coudes.

La lymphe est filtrée par les ganglions lymphatiques et par différents organes tels que la rate, les amygdales, la moelle osseuse et le thymus. Cette filtration permet d'en extraire les bactéries, les virus et toutes les substances étrangères qui pénètrent dans l'organisme.

Quand un grand nombre d'agents étrangers est filtré par un ou plusieurs ganglions lymphatiques, ces derniers peuvent augmenter de volume et devenir douloureux au toucher. En cas de mal de gorge, par exemple, les ganglions lymphatiques situés sous la mâchoire et dans le cou peuvent gonfler. La plupart du temps, des ganglions enflés sont le signe d'une réaction du système immunitaire, généralement liée à une infection.

III .2.d . Les lymphocytes :

Les lymphocytes sont des globules blancs. Ils sont produits au sein de la moelle osseuse, du thymus, de la rate et des ganglions lymphatiques. Ils circulent dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Ils ont pour fonction d'identifier et de combattre les infections et les cellules anormales. Il existe deux principaux types de lymphocytes : les lymphocytes B et les lymphocytes T.

Ces globules blancs agissent de manière concertée. Les lymphocytes B produisent les anticorps qui se fixent sur les cellules anormales et les agents infectieux, et ils alertent le système immunitaire pour que celui-ci les élimine. Les lymphocytes T identifient les agents étrangers, aident les lymphocytes B à produire les anticorps, participent à une partie de l'élimination des agents étrangers, enclenchent et stoppent la réponse immunitaire. Quand une infection est éradiquée,

Les lymphocytes B et T qui ont survécu se transforment en cellules mémoire. Celles-ci montent la garde dans les ganglions lymphatiques et seront très rapidement réactivées si le même agent étranger se représente. Grâce aux cellules mémoire, toute nouvelle infection déjà combattue sera rapidement identifiée et enrayée.

III .2.e Le lymphome :

Un lymphome est une pathologie clonale, cancéreuse, qui se développe à partir de lymphocytes. A la suite d'acquisition d'une ou plusieurs anomalies génétiques, les lymphocytes anormaux vont proliférer dans divers tissus lymphoïdes tels que les ganglions, la rate, le thymus mais également dans d'autres organes non lymphoïdes comme la peau, siège d'un envahissement primitif ou secondaire.

Un lymphome survient lorsque des lymphocytes B ou T ayant muté se sont multipliés de façon incontrôlée. Les lymphocytes anormaux peuvent proliférer de deux manières : en se divisant plus vite et/ou en vivant plus longtemps que les lymphocytes normaux.

En s'accumulant, ils finissent par former des tumeurs dans divers éléments du système lymphatique, en particulier les ganglions. Mais comme les lymphocytes circulent dans tout le corps, ils peuvent également toucher de nombreux autres organes.

Le système lymphatique étant connecté et fonctionnant étroitement avec les systèmes du sang et de la moelle osseuse, les lymphomes sont considérés comme des cancers du sang, au même titre que les leucémies et le myélome.

Le lymphome est le cancer du sang le plus fréquent en France et le premier cancer le plus répandu chez l'adolescent et le jeune adulte. Cette maladie touche plus d'hommes que de femmes, et l'âge moyen au moment du diagnostic se situe autour de soixante ans.

Il existe deux types principaux de cancers du système lymphatique :

➤ Le lymphome hodgkinien ou maladie de Hodgkin (LH) :

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) Le lymphome hodgkinien est la première forme de la maladie à avoir été identifiée. Son nom découle de celui du médecin qui l'a décrit en premier en 1832, Sir Thomas Hodgkin.

➤ Toutes les autres formes de lymphomes sont par opposition appelées lymphomes non hodgkiniens.

Les LNH, dont les lymphomes cutanés font partie, représentent environ 80 % de l'ensemble des lymphomes. Il ne s'agit pas de maladies contagieuses.

Les lymphomes non hodgkiniens ne forment pas une maladie unique, mais plutôt un groupe de nombreuses maladies étroitement liées, qui affectent le système lymphatique.

Bien que les différentes formes de LNH aient des points communs, en particulier leur origine lymphatique, elles diffèrent par l'apparence de leurs cellules quand elles sont observées au microscope, leurs caractéristiques immunologiques et moléculaires, leur mode de développement et leur impact sur l'organisme.

Pour les patients, cela se traduit par des symptômes, une évolution, des traitements et une réponse aux traitements qui seront différents selon la forme de LNH dont ils sont atteints.

Les LNH sont divisés en deux sous-types principaux :

- Les lymphomes à cellules B (qui se développent à partir de lymphocytes B anormaux).
- Les lymphomes à cellules T (qui se développent à partir de lymphocytes T anormaux) ^{(16)xvi}

Les lymphomes cutanés constituent un sous-ensemble des lymphomes non hodgkiniens (LNH) Il en existe de nombreuses formes différentes et on distingue principalement les lymphomes cutanés à cellules B et les lymphomes cutanés à cellules T.

- Quelles sont les causes des lymphomes non hodgkiniens ?

Les causes exactes des LNH restent encore inconnues. Cependant, les chercheurs mettent en avant la conjugaison de facteurs tels que les patrimoines génétiques et immunologiques avec des facteurs de risque.

Plusieurs facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'un lymphome non hodgkinien ont été identifiés. Ainsi, certaines formes de LNH ont plus de risque de se développer chez les personnes atteintes par le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus Epstein-Barr (EBV).

D'après certaines études, les personnes exposées dans le cadre d'une activité professionnelle à des produits chimiques tels que les pesticides, les solvants ou les engrais, présentent également plus de risques de développer un LNH.

Toutefois, un lien direct entre la survenue de la maladie et ces facteurs de risque n'a pas été formellement démontré jusqu'à présent. En revanche, il est établi que les LNH sont plus fréquents chez les personnes présentant un déficit du système immunitaire. Sont concernés, notamment, les patients immunodéprimés à cause d'une infection par le virus du sida (VIH) ou d'un traitement immunodépresseur anti rejet suite à une greffe d'organe.

De même, les personnes atteintes de maladies inflammatoires impliquant les lymphocytes ont plus de risques de développer un lymphome. Enfin, même si le risque est faible, il a également été observé une proportion légèrement supérieure de LNH chez les personnes dont un membre de la famille a déjà été touché par cette maladie. Il est important de noter que si vous présentez un de ces facteurs de risque, cela ne signifie pas pour autant que vous serez forcément atteint un jour d'un LNH.

En fait, la plupart des personnes présentant un de ces facteurs de risque ne développeront sans doute jamais cette maladie.

Un LNH peut apparaître dans les ganglions lymphatiques répartis dans l'organisme (lymphome ganglionnaire) ou dans le tissu lymphoïde que l'on trouve dans la plupart des organes (lymphome extra-ganglionnaire).

Un seul ou plusieurs ganglions lymphatiques peuvent être atteints. Les lymphocytes anormaux sont susceptibles d'atteindre toutes les parties du corps en circulant par le biais des vaisseaux lymphatiques ou sanguins.

Ainsi, le LNH peut apparaître ou s'étendre à travers tout l'organisme. Dans ce cas, les organes les plus souvent atteints par un lymphome sont le tube digestif (l'estomac par exemple), la peau, les amygdales, la rate, la moelle osseuse, et plus rarement le cerveau, le foie ou les poumons^{xvii (17)}

Contrairement à la plupart des autres types de LNH qui débute souvent dans les ganglions lymphatiques, les lymphomes cutanés se développent principalement dans la peau.

Même si celle-ci n'est généralement pas considérée comme un organe du système lymphatique, elle constitue la plus large surface d'interaction entre le corps humain et son environnement ; c'est donc un organe clé pour les défenses de l'organisme. Des milliards de lymphocytes se déplacent en permanence vers la peau et ils y résident pour des durées variables.

Lorsque l'un de ces lymphocytes mute et croît de manière incontrôlée, il donne naissance à un lymphome cutané. L'évolution de la maladie dépend du type spécifique de lymphome cutané, du stade au moment du diagnostic et des éventuelles autres pathologies présentes. La plupart des lymphomes cutanés sont indolents, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas agressifs et

qu'ils présentent une croissance lente. Ainsi, la maladie évolue généralement sur plusieurs années et s'apparente à une maladie chronique.

Les lymphomes cutanés sont des maladies plutôt rares. En France, il est estimé que ce type de lymphome touche environ 650 nouvelles personnes chaque année. Dans 75 % à 80 % des cas, il s'agit d'un lymphome cutané à cellules T, dans 20 % à 25 % des cas, d'un lymphome cutané à cellules B.^{xviii (18)}

Les lymphomes cutanés représentent la seconde forme la plus fréquente des lymphomes extra-ganglionnaires.

Les LCP sont des proliférations clonales de lymphocytes matures d'origine B ou T, localisées à la peau, sans argument pour une localisation extra cutanée au moment du diagnostic.

Ces lymphomes sont donc appelés primitifs quand la peau est le premier ou le seul organe atteint tandis qu'ils sont dits secondaires quand les localisations cutanées apparaissent au cours de l'évolution d'un lymphome systémique. Les LCP sont en majorité de phénotype T (70 à 80 % des cas).

LCP T est l'acronyme pour « lymphome cutané primitif à cellules T ». C'est un terme général qui s'applique à plusieurs types de lymphomes cutanés dérivant des cellules T, notamment le mycosis fongoïde, le SS, le LCP à grandes cellules CD30, la papulose lymphomatoïde et le lymphome sous-cutané à type de panniculite, pour n'en citer que quelques-uns.

La plupart des LCP T entrent dans la catégorie des lymphomes indolents et ne mettent généralement pas en jeu le pronostic vital. Le LCP T est parfois appelé cancer de la peau mais cela n'est pas une dénomination appropriée. Cancer de la peau est le terme généralement utilisé pour les cancers qui se développent à partir des cellules non lymphoïdes de la peau (c'est-à-dire des cellules différentes de celles impliquées dans les lymphomes cutanés).

Il s'agit notamment des cellules épidermiques, qui sont à l'origine du carcinome épidermoïde, et des mélanocytes ou cellules pigmentaires, qui sont à l'origine du mélanome. Les LCP T sont une maladie rare, avec environ 500 nouveaux cas signalés actuellement en France chaque année. Plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, le LCP T apparaît plus souvent chez les patients âgés de plus de 50 ans.

Il est important de savoir également que le LCP T n'est pas contagieux. Certains lymphomes cutanés primitifs, tels que le MF, peuvent s'étendre au sang. C'est systématiquement le cas pour le SS Les travaux de recherche les plus récents indiquent que les patients diagnostiqués à des stades précoces du LCP T le plus fréquent, le MF (qui constitue environ 70 % des LCP T), ont une espérance de vie normale. Les avancées de la recherche permettent aujourd'hui aux médecins de proposer toute une gamme d'options thérapeutiques souvent efficaces.^{.xix(19)}

IV. Epidémiologie

Les LCP sont par définition des lymphoproliférations primitivement cutanées. Ils constituent un groupe hétérogène nécessitant pour la plupart au diagnostic une expertise diagnostique clinique et anatomo-pathologique.

Les LCP représentent en fréquence le 2ème type de lymphome extra-ganglionnaire après les lymphomes digestifs.

Les récentes études épidémiologiques réalisées montrent une incidence en augmentation par rapport aux données antérieures, ce qui peut s'expliquer en partie par la meilleure connaissance de ces lymphomes ce qui a amélioré leur diagnostic.

Leur incidence annuelle dans le registre aquitain des lymphomes cutanés réalisé entre 2003 et 2007 était de 10,6/106 hbts avec une incidence variable entre les différents départements (maximum en Gironde avec 12,4/106 hbts et minimum pour le Lot et Garonne avec 3/106 hbts), cette variabilité pouvant s'expliquer en partie par un accès aux soins variable dans la région ^{xx(20)}

Les données d'incidence concernant les lymphomes T épidermotropes, MF ou de SS, sont extrêmement réduites. On s'aperçoit que tous les articles de la littérature se citent en boucle pour revenir à 2 publications sources issues des SEER (surveillance épidémiologique) aux USA ^{xxi(21)}, qui font état entre 1973 et 1992 d'un taux annuel d'incidence de 0,36/105 personnes.

Pour le SS, l'incidence est estimée à 30 à 40 nouveaux cas/an aux USA (données Orphanet). Pour mieux réaliser ce que cette incidence signifie, il faut la comparer dans le même pays à celle d'autres lymphomes et à celles d'autres cancers cutanés : l'incidence de la maladie de Hodgkin est autour de 3, celle de l'ensemble des lymphomes non-hodgkiniens dans la population blanche est évaluée autour de 20 et celle du mélanome autour de 20 également.

On remarquera que pour une maladie d'évolution chronique sur des années, voire des décennies, la notion de prévalence serait peut-être plus représentative du poids de cette maladie dans la société, mais aucune donnée n'est disponible.

Ces chiffres d'incidence sont la moyenne de résultats très hétérogènes selon l'origine géographique des données, ce qui peut suggérer des biais d'enregistrement ou la traduction de facteurs de risque environnementaux localisés non identifiés.

L'incidence des MF, après avoir augmenté de 1973 à 1984, semble être stabilisée, du moins aux USA. Ces données sont à moduler par le fait que ce diagnostic étant fait de plus en plus tôt et donc avec un taux d'erreur probablement plus élevé, l'augmentation d'incidence pourrait correspondre à une simple avance au diagnostic.

L'incidence du MF tend clairement à augmenter avec l'âge de 0,1/105 /an au-dessous de 30 ans, en dessus de 0,1/105 /an après 60 ans, ce qui en fait une maladie prédominant dans la 2e moitié de la vie, même si des cas pédiatriques ont été décrits ^{(22)xxii}.

La distribution raciale montre, si l'on prend l'incidence dans la population blanche comme référence, un excès dans la population noire et des chiffres plus bas chez les Asiatiques. On note une claire prédominance chez l'homme (rapport 2,3 dans la population blanche), encore plus nette chez les Asiatiques (rapport 5,2).

Les taux de mortalité de l'ordre de 0,065/105 /an ont eu tendance à diminuer entre 79 et 91 et la tendance semble se confirmer. La mortalité subit les mêmes modulations selon la race et le sexe que l'incidence mais sa valeur est discutable puisque tous les décès par MF ne sont pas répertoriés ^{xxiii(23)}. Il semble y avoir eut une amélioration globale du pronostic, qui est peut-être en partie un biais lié au diagnostic plus précoce. ^{xxiv(24)}

V. Pathogénie :

L'étiologie et les facteurs de risque des LCP sont encore inconnus

V.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 ^{xxv(25)}. 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 ^{xxvi (26)}.

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 ^{xxvii (27)}.

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 ^{xxviii (28)}.

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^{xxix (29)}.

V.2. Facteurs viraux :

Le rôle des virus a fait l'objet de nombreux travaux. Le virus HTLV-1 (Human Tlymphotrophic 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^{xxx(30)}.

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^{xxxi (31)}.

L'virus Epstein-Barr (EBV) 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 Cytomégalo virus (CMV) 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^{xxxii (32)}.

En Europe, les infections chroniques à *Borrelia Burgdorferi* semblent être impliquées dans la pathogénie de certains types de lymphomes cutanés B primitifs.

Des séquences d'ADN spécifiques du *Borrelia Burgdorferi* ont été mises en évidence chez une minorité significative de LCBP dans des régions européennes endémiques^{xxxiii (33)}.

Ces résultats n'ont pas été confirmés dans les études aux Etats-Unis ni en Asie.

V.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^{xxxiv (34)}.

VI. Le diagnostic d'un lymphome cutané :

Les lymphomes cutanés sont des maladies qui se présentent sous des formes variées d'une personne à une autre. De plus, les signes et les symptômes sont parfois trompeurs et souvent similaires à ceux d'autres pathologies bénignes, telles que l'eczéma, les allergies ou les réactions médicamenteuses. Leur diagnostic est souvent complexe et nécessite, pour être établi, le travail conjugué de différents experts.

VI.1 Les signes et symptômes des lymphomes cutanés :

Un signe est une manifestation physique détectée par le médecin lors de l'examen physique. Un symptôme est une manifestation observée ou ressentie par le patient et qu'il signale à son médecin. Les signes et symptômes d'un LNH cutané sont variables :

- Il existe de nombreux types de lymphomes cutanés qui ne se manifestent pas de la même manière
- Pour un même lymphome cutané, les signes et symptômes peuvent être différents d'une personne à une autre. Un patient peut ne ressentir qu'un seul symptôme, tandis qu'un autre en présentera plusieurs.
- L'intensité des signes et des symptômes est également variable selon les personnes.
- Les signes et les symptômes présentés par une personne peuvent évoluer au cours du temps.

Que recherche le médecin lors d'un examen clinique ?

Les lymphomes cutanés, qu'ils soient à cellules B ou à cellules T, nécessitent dans les deux cas un examen clinique approfondi et complet. Le médecin examine les signes de la maladie, leur présentation, leur taille et vous interroge sur la manière dont les symptômes sont survenus.

Il procède également à un examen complet du corps pour rechercher d'éventuelles autres manifestations de la maladie. Il vous demande enfin si vous avez d'autres pathologies et quels ont été vos antécédents médicaux.

Si le médecin suspecte la présence d'un lymphome à l'issue de l'examen clinique, il doit prescrire des examens complémentaires. Il s'agit principalement d'examens sanguins et d'une biopsie cutanée.

- Quelques motifs de consultation :
 - Prurit
 - Lésions cutanées :
 - Plaques érythémateux squameuses
 - Nodules cutanés
 - Lésions pigmentées
 - Érythrodermies
 - Tumeurs cutanées
 - Adénopathies

VI .2 Les examens sanguins :

Les examens sanguins permettent de déterminer si les différentes cellules sanguines étudiées sont normales en termes de nombre et d'aspect.

Parmi ces cellules, on retrouve les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Des anomalies observées au niveau des cellules sanguines sont parfois les premiers signes d'un lymphome.

Pour certains LCP, des analyses spécialisées supplémentaires servent à rechercher l'éventuelle présence de lymphocytes anormaux dans le sang, ce qui contribue à établir le diagnostic. Certains examens sanguins permettent de déterminer si une tumeur affecte le foie, les reins ou une autre partie du corps.

Les anomalies observées au niveau du sang peuvent également aider le médecin à déterminer les options de traitement et à pronostiquer l'évolution du cancer. Ainsi, chez les patients atteints de certains lymphomes cutanés, on mesure fréquemment les taux de lactate déshydrogénase (LDH) et/ou de bêta-2 microglobuline (B2M) car des taux importants de l'une ou de ces deux protéines peuvent témoigner d'un caractère plus agressif du lymphome.

Si des cellules cancéreuses circulent dans le sang, les examens peuvent également servir à classer les tumeurs selon leurs marqueurs moléculaires (antigènes) situés à la surface des cellules cancéreuses.

Ce processus est appelé immunophénotypage. Il est également pratiqué sur des échantillons de tissus prélevés lors de la biopsie de la tumeur cutanée ou de la ponction de moelle osseuse. L'immunophénotypage aide les médecins anatomopathologistes à distinguer les différents types de lymphome et à poser le diagnostic. Il fait appel à la technique de cytométrie de flux.

• L'immunophénotypage :

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^{xxxv (35)}:

- 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.

- **Génotypes :**

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 (MF), la PCR ne détecte pas toujours de population monoclonale dans les biopsies cutanées.

VI .3.Examen anatomopathologique :

Une biopsie cutanée consiste à prélever un morceau de peau à un endroit où est présent un signe de la maladie (plaque ou épaissement de la peau par exemple).

Le prélèvement est généralement effectué avec un bistouri, après application d'une anesthésie locale. Une fois la biopsie réalisée, la peau est recousue avec quelques points de suture, pour ne laisser qu'une toute petite cicatrice pratiquement invisible.

L'échantillon de peau prélevé est ensuite examiné au microscope par un pathologiste, c'est-à-dire un médecin qui examine en laboratoire des prélèvements de tissus afin de poser ou de confirmer un diagnostic.

Les informations obtenues à partir d'une biopsie permettent de confirmer la présence d'un lymphome cutané, mais aussi d'en connaître le type précis. Un diagnostic définitif ne peut être obtenu sans la réalisation d'une biopsie.

Parfois, plusieurs biopsies sont nécessaires pour confirmer la maladie.

Étant donné la complexité des lymphomes cutanés, il est important que le diagnostic soit confirmé par un dermato pathologiste (c'est-à-dire un pathologiste spécialisé dans l'étude des échantillons de peau) expert des lymphomes cutanés.

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^{xxxvi(36)}.

Mais d'après les dernières recommandations du groupe français des lymphomes cutanés^{xxxvii(37)} :

- 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 pilotrope).
- Les lésions étant assez superficielles, la biopsie au trépan (punch, en général de 4mm de diamètre) est plus pratique que la biopsie en fuseau faite au bistouri, car elle peut être facilement répétée en plusieurs endroits, avec une cicatrice moindre.

L'examen anatomopathologique 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.

VII. Classification des lymphomes cutanés :

- Pour que le diagnostic d'un lymphome malin non hodgkinien (LMNH) soit complet, il est nécessaire d'établir son type et son stade. Il existe de nombreuses formes différentes de lymphomes et on ne cesse de découvrir de nouvelles sous-catégories.
- La classification des LMNH est ainsi très compliquée. Elle est établie par l'OMS et est utilisée par les médecins des différentes spécialités, leur permettant d'avoir une même approche du diagnostic et un langage international commun.
- Elle prend en compte les caractéristiques cliniques, immunologiques (identification des antigènes situés à la surface des cellules cancéreuses) et génétiques des tumeurs.
- Le type de lymphome L'examen des tissus prélevés lors d'une biopsie permet de déterminer le type de lymphome cutané. Chaque type de lymphome est classé en fonction de l'origine des cellules cancéreuses.
- Les deux principales sortes de lymphocytes étant les lymphocytes T et les lymphocytes B, la plupart des lymphomes sont répertoriés selon deux types : « lymphome cutané à cellules B » ou « lymphome cutané à cellules T »
- La classification consensuelle 2005 de l'OMS-EORTC a servi de référence pour le diagnostic et la classification de ces affections. Cette classification a été publiée en 2005 et a été incluse dans la classification 2006 de l'OMS du livre bleu des tumeurs cutanées.^{xxxviii38}
- La majeure partie de cette classification ^{xxxix39}a ensuite été intégrée à la classification de l'OMS de 2008 (Tableau N °1) et à sa révision de 2016.^{xl 40}
- En septembre 2018, une version mise à jour de l'OMS-EORTC a été publiée dans la quatrième édition du Livre bleu de la classification des tumeurs cutanées de l'OMS^{xli41}
- La nouvelle classification soulève de nouveaux problèmes et questions intéressantes sur le lymphome cutané primaire .C'est un magnifique panneau indicateur indiquant la direction dans laquelle doit aller la recherche sur le lymphome cutané. Dans l'intervalle, nous avons une classification consensuelle internationale qui est cliniquement significative^{xlii42}
- Par rapport à la classification OMS-EORTC 2005, de nouvelles entités provisoires ont été ajoutées, tandis que la terminologie de certaines autres conditions a été modifiée. Une mise à jour de la fréquence et de la survie des différents types de LCP est fournie (Tableau N°2)^{xliii43}

- Dans cette classification, le lymphome cutané primitif acral CD8⁺T et le virus d'EBV les ulcères cutanéomuqueux sont inclus en tant que nouvelles entités provisoires, et une nouvelle section sur les formes cutanées de la maladie chronique active à EBV a été ajoutée. Le terme « lymphome cutané primaire CD4⁺ à cellules T petites/moyennes » a été modifié en « CD4 cutané primaire⁺ syndrome lymphoprolifératif à petites/moyennes cellules T » en raison de son comportement clinique indolent et de son potentiel malin incertain
- Des modifications ont également été apportées dans les sections sur la papulose lymphomatoïde, augmentant le spectre des types histologiques et génétiques.^{xliv44}

Lymphomes cutanés T
<p>Lymphomes cutanés T « fréquents »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mycosis fongoïde et ses variants ▪ Syndrome de Sézary ▪ Lymphoproliférations CD30⁺ : <ul style="list-style-type: none"> – Lymphome T à grandes cellules anaplasiques CD30⁺ – Papulose lymphomatoïde
<p>Lymphomes cutanés T « rares »</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1) ▪ Lymphome sous-cutané α/β à type de panniculite ▪ Lymphome cutané NK/T de type nasal ▪ Lymphome cutané T périphérique
<p>Entités provisoires</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lymphome T épidermotrope agressif CD8 ▪ Lymphome T cutané à cellules α ▪ Lymphome T pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4⁺

Tableau N° 01 : les lymphomes T cutanés primitifs selon la classification OMS-2008

Classification OMS-EORTC 2018	Fréquence %	DSS 5 ans, %
LTC		
MF	39	88
variantes MF		
MF folliculotrope	05	75
Réticulose pagétoïde	<1	
Peau relâchée granulomateuse	<1	100
SS	02	36
Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte	<1	NDA
CD30 cutané primaire + LPDs		
Lymphome anaplasique à grandes cellules	08	95
Papulose lymphomatoïde	12	99
Lymphome T sous-cutané de type panniculite	01	87
Lymphome extraganglionnaire à cellules NK/T, de type nasal	<1	16
Infection chronique active à l'EBV	<1	NDA
Lymphome T périphérique cutané primitif, sous-types rares		
Lymphome cutané primitif à cellules T γ/δ	<1	11
CD8 ⁺ AECTCL (provisoire)	<1	31
Trouble lymphoprolifératif cutané primaire CD4 ⁺ petites/moyennes cellules T (provisoire)	06	100
Lymphome cutané primitif acral CD8 ⁺ T (provisoire)	<1	100
Lymphome T périphérique cutané primitif, SAI	02	15

Tableau N° 02 : Fréquence relative et pronostic des lymphomes cutanés primitifs inclus dans la mise à jour 2018 de la classification OMS-EORTC

*CD8⁺ AECTCL, lymphome cutané primitif épidermotrope/épidermotrope
CD8⁺ cytotoxique à cellules T ; DSS, survie spécifique à la maladie ; NDA, aucune donnée disponible ; NOS, non spécifié autrement. Sur la base des données incluses dans les registres néerlandais et autrichien des lymphomes cutanés entre 2002 et 2017^{xlv43}*

VII .1. Formes de LCTP :

VII .1. a. Mycosis fongoïde :

a) Histoire :

Le MF a été décrit pour la première fois en 1806 par le dermatologue français Jean-Louis Alibert sous le nom de « Pian fongoïde » (*Framboeslamycoïdes*). Le terme « fongoïde » fut utilisé par Alibert en raison de la ressemblance visuelle des tumeurs identifiées avec la texture des champignons. ^{xlvi(45)}

b) Définition et description :

MF est la forme la plus fréquente de LCP T. Ce lymphome cutané peut apparaître n'importe où sur le corps, mais il a tendance à affecter les zones de peau protégées du soleil par les vêtements.

Le mycosis fongoïde se traduit le plus souvent par l'apparition de plaques, généralement plates, squameuses et rouges (plaques érythémateuses). Les plaques peuvent présenter une certaine épaisseur et être proéminentes.

Plus rarement, la maladie entraîne la survenue de larges nodules, appelés tumeurs, sous forme de « bosses » qui sont parfois ulcérés (comme des plaies). Les démangeaisons sont une des caractéristiques communes, même si tous les patients ne ressentent pas ce symptôme.

Le MF est très difficile à diagnostiquer aux stades précoces, car les symptômes et les résultats de la biopsie cutanée peuvent être similaires à ceux d'autres affections cutanées. Les plaques du mycosis fongoïde sont parfois confondues avec de l'eczéma, du psoriasis ou une dermatite « non spécifique », conduisant à un mauvais diagnostic initial. Les patients peuvent passer des années avant qu'un diagnostic définitif correct ne soit établi.

Les résultats cliniques (fondés à la fois sur l'interrogatoire et l'examen clinique) et ceux d'une biopsie cutanée sont essentiels pour poser le diagnostic. Le bilan comprend un examen des ganglions lymphatiques et des analyses sanguines.

D'autres examens, tels qu'une radiographie du thorax et une échographie abdominale, voire un scanner sont parfois nécessaires. Le MF est un type de LCP T indolent ; il suit généralement une évolution lente, chronique, pendant de nombreuses années, souvent des décennies.

De nombreux patients vivent normalement tout en traitant leur maladie, certains d'entre eux restant en rémission pendant de longues périodes. Le plus souvent, ce lymphome ne se propage pas au-delà de la peau.

Toutefois, avec le temps, dans environ 10 % des cas, il progresse vers les ganglions lymphatiques et les organes internes. Cette progression s'accompagne généralement d'une évolution perceptible des lésions de la peau. Jusqu'à présent, aucun facteur susceptible d'être la cause de cette maladie n'a été identifiée.

Il n'existe pas de preuve indiquant qu'elle est génétique ou héréditaire. Les études n'ont pas démontré de lien avec une exposition chimique, l'environnement, les pesticides, les radiations, les allergies et les pratiques professionnelles^{xlvi(46)}

c) Epidémiologie :

Le MF est le plus commun des lymphomes cutanés primitifs à cellules T et correspond à presque la moitié (44%) de tous les lymphomes cutanés primaires. Les patients les plus touchés ont un âge médian de 55-60 ans, bien que la maladie ait plus rarement été observée chez des enfants et des adolescents.

Le sex-ratio Homme : Femme est de 2:1^{xlviii(47)}

d) Clinique :

L'évolution est très lente (années ou décennies). Les manifestations cutanées sont le plus souvent isolées :

Initialement, il s'agit de plaques non infiltrées, de plusieurs centimètres, érythématosquameuses, prédominant aux seins, au tronc et à la racine des membres, notamment, aux fesses.

La fixité, la délimitation nette et l'aspect figuré de la plaque ainsi que le prurit et la résistance au traitement dermocorticoïde sont très évocateurs du diagnostic de mycosis fongoïde

Ultérieurement, ces lésions s'infiltrent (s'épaississent) pour former des plaques figurées prurigineuses, au fil des ans, le nombre de lésions augmente, pouvant recouvrir la totalité de la surface cutanée.

L'évolution peut se faire vers une érythrodermie ; plus fréquemment, des tumeurs cutanées apparaissent. Le pronostic vital est, alors, défavorable^{xliv(48)}



Figure 05 : MF érythème pré mycosique



Figure 06 : MF plaques infiltrées



Figure 07 : MF transformé (stade tumoral)

e) Histologie :

Au début, l'histologie peut être non spécifique. Le diagnostic peut, alors, nécessiter la répétition des biopsies cutanées.

Lorsqu'elles sont caractéristiques, les lésions comportent un infiltrat, dans le derme supérieur, de lymphocytes au noyau convoluté qui ascensionnent dans l'épiderme en petits amas appelés thèques épidermiques (épidermotropisme).

Aux stades avancés, une transformation cytologique peut survenir (lymphocytes de grande taille au noyau cérébriforme). Les lymphocytes tumoraux ont un phénotype de

lymphocytes bien différenciés : CD3+, CD4+, CD8-, CD30-. On peut mettre en évidence un clone T dominant dans la peau.^{l(49)}



Figure 08 : plaques érythémateuses infiltrés au cours d'un MF

f) Évolution :

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

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

En l'absence d'atteinte extra cutanée, le traitement repose sur les topiques locaux (dermocorticoïdes, badigeons de chlorméthine [Caryolysine], la puvathérapie, l'interféron seul ou associé à la puvathérapie ou aux rétinoïdes^{li(50)}

g) Stadification :

Stades de mycosis fongoïde / syndrome de Sézary selon la classification EORTC / ISCL

T (Atteinte cutanée)

T1 : atteinte <10% de la surface corporelle

T2 : atteinte >10% de la surface corporelle

T3 : présence d'au moins une tumeur (>1cm de diamètre)

T4 : érythrodermie

N (Statut ganglionnaire)

M (Statut viscéral)

M0 : absence d'atteinte viscérale

M1 : atteinte d'un ou plusieurs organes autre que la peau

B (Atteinte sanguine)

B0 : <5% de cellules de Sézary circulantes dans le sang

B1 : >5% de cellules de Sézary circulantes dans le sang, en quantité modérée (<1000/ μ L)

B2 : présence importante de cellules de Sézary circulantes dans le sang (>1000/ μ L)

Stade	T (peau)	N (ganglion)	M (viscère)	B (sang)
IA (plaques infiltrées ou non <10% surface du corps)	1	0	0	0
IB (plaques infiltrées ou non >10% surface du corps)	2	0	0	0
IIA (plaques infiltrées ou non avec ganglions superficiels palpables)	1,2	1,2	0	0
IIB (tumeurs)	3	0 à 2	0	0
IIIA (érythrodermie sans cellules de Sézary)	4	0 à 2	0	0
IIIB (érythrodermie avec quantité de cellules de Sézary limitée)	4	0 à 2	0	1
IVA1 (quantité de cellules de Sézary importante sans ganglions superficiels palpables)	1 à 4	0 à 2	0	2
IVA2 (ganglions superficiels palpables)	1 à 4	3	0	0 à 2
IVB (atteinte viscérale)	1 à 4	0 à 3	1	0 à 2

Tableau 03 : Stades du mycosis fongoïde / syndrome de Sézary selon la classification EORTC / ISCL ^{lii(51)}

h) Cytologie :

Le MF transformé : d'évolution longtemps indolente, peut évoluer vers la forme dite *transformée* (on parle alors de *mycosis fongoïde transformé*), définie par la présence de grandes cellules lymphocytes T pouvant exprimer ou non le marqueur CD30.

La présence de cellules transformées est associée à un mauvais pronostic ^{liii (52)}

i) Immunohistologie :

Lephénotype des lymphocytes tumoraux est typiquement CD2+,CD3+,TCRB+,CD5+ ;CD4+ ,CD8-

j) Diagnostic :

Le diagnostic du MF peut être difficile, surtout lors des phases précoces ou les symptômes peuvent facilement être confondus avec ceux d'autres dermatoses inflammatoires comme le psoriasis ou l'eczéma. Souvent, plusieurs biopsies cutanées sont nécessaires pour identifier un mycosis fongoïde débutant.

Des tests par immun marquages peuvent être utilisés sur les biopsies pour repérer le mycosis fongoïde en recherchant une expression des marqueurs CD3, CD20, CD8 et CD30. Les biopsies peuvent également être utilisées pour rechercher la présence de cellules de Sézary ou de cellules T transformées^{liv(53)}.

k) Traitement :

Le traitement est basé sur la puvathérapie (exposition aux rayonnements ultraviolets en cabine), l'application locale de méthotrexate mélangé à de l'eau, la chimiothérapie et la radiothérapie pour les cas les plus graves.

Le *Valchlor* (chlorméthine) en applications topiques bénéficie d'une AMM aux États-Unis et d'une autorisation temporaire d'utilisation en France^{lv(54)}.

La chimiothérapie locale (chlorméthine [Caryolysine] ou carmustine) ou la PUVAthérapie sont indiquées dans les stades T1 et T2 ; la radiothérapie, l'interféron alpha (IFN α), le bexarotène (Targretin) ou la chimiothérapie (protocoles CHOP [cyclo-vincristine (Oncovin), prednisone], ESHAP [étoposide, Solu-Médrol, haute dose de cytarabine, cisplatine] ou gemcitabine [Gemzar] en cas d'échec) sont indiqués dans les stades tumoraux.

Les stades érythrodermiques sont traités par chimiothérapie topique, IFN α , méthotrexate, bexarotène ou par alemtuzumab (MabCampath)^{lvi(55)}.

VII .1. b. Le syndrome de Sézary (SS) :

a) Généralités et historique :

En 1938, Albert Sézary et Yves Bouvrain décrivent pour la première fois le cas d'une patiente âgée de 58 ans atteinte d'une érythrodermie depuis 3 mois, précédée d'un prurit insomniant.

Cette patiente présentait également des adénopathies inguinales bilatérales. L'examen sanguin réalisé par le docteur Levy-Coblentz a révélé des « cellules monstrueuses » mesurant de 12 à 14 μm de diamètre.

Une description plus précise de ces cellules fut réalisée par Taswell et Winkelmann en 1961 : les caractéristiques du noyau cérébriforme furent alors clairement identifiées. C'est en 1973 que Brouet détermina que les CS étaient des lymphocytes T.^{lvii(56)}

b) Epidémiologie :

Le SS est une pathologie rare.

Son incidence est d'environ 0,8 nouveau cas par an et par million d'habitants, ce qui correspond à 50 à 60 nouveaux cas/an en France

Le SS représente 3 à 5 % de l'ensemble des lymphomes T cutanés. Il touche plus fréquemment les hommes que les femmes.

L'âge moyen des patients au diagnostic est aux alentours de 50 ans .^{lviii(57)}

c) Pronostic :

Le SS est une maladie agressive. La survie globale à 5 ans est de 24 %. La médiane de survie est de 2 à 4 ans.

d) Diagnostic clinique :

Le diagnostic s'appuie sur des critères à la fois cliniques, biologiques et histologiques. Historiquement ce syndrome est défini par la triade suivante :

- Une érythrodermie :

Érythème couvrant 90 % de la surface corporelle. Cette érythrodermie peut se présenter sous différentes formes : elle est chronique et souvent pigmentée, œdémateuse, infiltrée, et très prurigineuse.

Elle peut également être sèche et squameuse voir discrète.

D'autres signes cliniques peuvent y être associés tels qu'une alopecie, une kératodermie palmo-plantaire, une onychodysplasie ou un ectropion.

- Des adénopathies superficielles :

Les adénopathies supérieures à 1,5 cm ou les adénopathies cliniquement palpables sont prises en compte. La présence dans le sang de cellules mononuclées ayant un aspect caractéristique. Ces cellules sont également présentes dans la peau et les ganglions.

Les infections cutanées sont les complications majoritairement observées. Le germe le plus fréquemment retrouvé est *Staphylococcus aureus*.^{lix(58)}



Figure 09 : exemple d'aspect clinique du SS. (A) érythrodermie ; (B) kératodermie palmaire ; (C) onychodysplasie

e) Diagnostic histologique :

L'anatomopathologie a une place très importante dans le diagnostic. Des biopsies cutanées sont prélevées afin d'être analysées.

Après avoir été fixée dans le formol, la biopsie cutanée est incluse en paraffine. De fines coupes histologiques sont colorées à l'hématoxyline éosine safran ce qui permet d'étudier la morphologie du tissu cutané.

Les anomalies histologiques permettant d'orienter le diagnostic sont les suivantes :

Migration des lymphocytes dans l'épiderme sur un mode épi dermatrope (lymphocytes alignés dans la basale épidermique); présence d'amas lymphocytaires denses dans l'épiderme, sans spongiose associée, appelé micro-abcès de Pautrier; présence d'atypies cellulaires; présence d'un infiltrat lymphocytaire dermique péri-vasculaire comportant parfois des cellules atypiques accompagnées d'un nombre variable d'éosinophiles.

Ces anomalies histologiques ne sont pas toujours visibles. Seuls quelques signes d'inflammation non spécifiques peuvent être observés.

Afin de connaître le phénotype des cellules composant l'infiltrat dermo-épidermique, des marquages immunohistochimiques sont réalisés.

L'immunohistochimie permet de confirmer la nature lymphocytaire T de l'infiltrat (grâce aux différents anticorps tels que les anti-CD2, anti-CD3, anti-CD4, anti-CD5, anti-CD7 et anti-CD8) et de mettre en évidence des pertes antigéniques T.

L'expression de certains marqueurs tel que PD-1, qui est fortement exprimé par les CS, est également étudiée. De plus, un réarrangement clonal des gènes du TCR est recherché par PCR au niveau cutané. Les résultats sont comparés à ceux retrouvés dans le sang. Les biopsies des ganglions peuvent compléter l'analyse.

Histologiquement, cette pathologie se manifeste par une infiltration diffuse et monotone du ganglion par les cellules malignes. Cet envahissement entraîne un effacement de l'architecture ganglionnaire. La rate ou la moelle osseuse peuvent également être infiltrées.

L'histologie a donc une place centrale dans le diagnostic du SS mais peut être décevante ou noncontributive. Cependant, au cours du suivi, la répétition de biopsies cutanées n'est pas une option envisageable. L'examen des CS circulantes, à partir d'un prélèvement sanguin est utilisé.^{1x(59)}

f) Diagnostic biologique :

▪ Hémogramme :

L'anémie et la thrombopénie sont souvent absentes. Le nombre de leucocytes est le plus souvent normal. Une hyper lymphocytose est parfois associée.

Les CS ont une morphologie caractéristique : ce sont des cellules atypiques de taille petite à moyenne (de 10 à 12 μm de diamètre), avec un noyau à chromatine mature, très irrégulier, présentant un à deux sillons dits « en coup d'ongle » ce qui lui confère un aspect cérébriforme.

▪ Immunophénotypage :

Le SS est une maladie caractérisée par la présence de CS circulantes. Ces cellules sont cytologiquement reconnaissables mais aujourd'hui la CMF permet de les quantifier de façon plus reproductible.

Les critères diagnostiques internationaux reconnus par l'ISCL et l'EORTC depuis 2007 sont : 25 Un clone T sanguin circulant que l'on peut comparer avec un clone T cutané. S'ils sont identiques c'est un argument fort en faveur d'un lymphome T cutané.

Et :

-Soit plus de 1 000/mm³ CS circulantes

- Soit un rapport lymphocytes T CD4/CD8 ≥ 10

- Soit l'augmentation de lymphocytes T CD4+ au phénotype anormal (≥ 40 % de cellules T CD4+CD7- ou ≥ 30 % de cellules T CD4+/CD26-)

- En effet, la perte d'expression d'antigènes CD26 et CD7 est un argument en faveur du diagnostic.

▪ Biologie moléculaire :

La PCR est utilisée afin de rechercher une clonalité dans la peau et dans le sang. Cette technique fait partie des critères de recommandations de l'EORTC. Elle peut être utilisée afin d'étudier le réarrangement des gènes du récepteur T permettant ainsi de détecter un clone T majoritaire.

La présence d'un clone T dans le sang et/ou dans la peau a une valeur à la fois diagnostique et pronostique. La PCR est également utile dans le suivi de la maladie résiduelle dans le sang et dans la peau en cas de rémission clinique du SS. La recherche d'un clone T dans le sang peut également être réalisée par CMF.^{ixi(49)}

▪ Cytogénétique :

Même si aucune anomalie cytogénétique pathognomonique n'a clairement été identifiée dans cette pathologie, quelques mutations récurrentes ont été isolées sur des oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeurs, des gènes impliqués dans la signalisation cellulaire du TCR, ou encore dans la régulation de l'ADN.

Afin de mettre en évidence des anomalies génétiques au sein des lymphomes T cutanés, da Silva Almeida et al. ont réalisé le séquençage complet des exons à partir de l'ADN de cellules T CD4+ issues du sang de 25 patients atteints de SS.

En moyenne, chez ces patients, 21 altérations du nombre de copies des gènes sont identifiées. Des gains récurrents dans les chromosomes 7, 8q, et 17q sont visibles. Des délétions récurrentes impliquant des gènes suppresseurs de tumeurs sur les chromosomes 17p (TP53), 13q (RB1), 10q (PTEN) et 12p (CDKN1B) sont aussi retrouvées. Les anomalies génétiques (délétions et/ou mutations) les plus fréquentes sont celles impliquant TP53 (52%) situé sur le bras long du chromosome 17.

TP53 est le gène le plus cité dans les études. Ce suppresseur de tumeur codant pour la protéine p53 est muté dans de nombreux cancers.

La protéine p53 a un rôle crucial dans l'oncogénèse. Elle est indispensable au maintien de l'intégrité cellulaire. Elle est généralement nommée la « gardienne du génome ». PLCG1 et CARD11 sont mutés chez plusieurs patients. Le pourcentage de mutation de PLCG1 est de 9% dans le SS. PLCG1 code pour une protéine, la phospholipase C gamma 1.

Cette protéine catalyse la formation d'inositol 1, 4, 5-triphosphate et de diacylglycérol à partir du phosphatidylinositol 4,5-biphosphate. Elle est impliquée dans le réseau complexe de signalisation engagé en aval du TCR. CARD11 est un gène qui code pour une protéine appartenant à la famille des guanylates cyclases impliquée dans la signalisation du TCR.

Plusieurs études ont rapporté la mutation de ce gène. Certaines anomalies touchent les gènes régulateurs épigénétiques et donc l'expression des gènes.

Des délétions touchant le locus de DNMT3A sont observées chez 20 % des patients atteints de SS. DNMT3A est localisé sur le bras court du chromosome 2. Il régule la méthylation de l'ADN. Autre exemple, TET2 est un gène muté dans les hémopathies myéloïdes ainsi que dans les hémopathies lymphoïdes dont le SS.

Il code pour une dioxygénase qui catalyse la transformation de 5-méthylcytosine en 5-hydroxyméthylcytosine jouant un rôle important dans la méthylation de l'ADN et la transcription^{.lxii(61)}

g) Diagnostic différentiel :

Les symptômes cliniques et les critères histologiques n'étant pas spécifiques de cette maladie, il est important de prendre en compte le contexte global afin d'exclure d'autres pathologies.

L'analyse histologique peut ne pas être spécifique, en particulier au stade précoce de la maladie. Les pathologies provoquant des érythrodermies, les pathologies lymphoprolifératives cutanées et celles où l'on peut retrouver des CS circulantes sont donc à éliminer avant de conclure au diagnostic de SS.

Concernant les pathologies entraînant une érythrodermie, il faudra exclure les formes de psoriasis érythrodermique, la dermatite atopique érythrodermique, les érythèmes secondaires à la prise d'un médicament, les réactions cutanées du greffon contre l'hôte, la dermatite de contact, la dermatite séborrhéique, le lupus subaigu cutané, et le pytriasis rubrapilaire. Le contexte et les antécédents aident parfois à orienter le diagnostic. D'autres LTC font partie des diagnostics différentiels, en particulier le MF érythrodermique.

Les CS circulantes ne sont pas spécifiques du SS. Celles-ci peuvent être retrouvées dans diverses pathologies comme les dermatoses chroniques, la kératose solaire, la dermatite atopique, le psoriasis, le lupus érythémateux discoïde, les vascularites et les lymphomes B. Le diagnostic du SS doit combiner plusieurs spécialités comme la dermatologie, l'anatomopathologie, la biologie, l'hématologie afin de regrouper le maximum d'information pour parfaire ce diagnostic.^{lxiii(62)}

h) Traitement du SS :

Il existe différents traitements pour cette pathologie. Ces traitements dépendent du diagnostic de certitude et du stade de la maladie. Ils sont discutés au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Néanmoins aucune de ces thérapeutiques n'est curative et les rechutes de ce syndrome sont fréquentes, bien que les réponses thérapeutiques au début de la maladie soient bonnes. Les thérapeutiques ont pour but d'améliorer les symptômes et la qualité de vie des patients. Il n'existe pas de traitement de référence pour le SS. Ces divers traitements utilisés peuvent être classés en 3 catégories principales :

Les traitements locaux superficiels :

- Corticostéroïdes topiques
- Rétinoïdes topiques : Bexarotène
- Moutarde azotée : Chlorméthine 28
- Immunomodulateurs : Carmustine, Imiquimod
- Photothérapie UV : PUVAthérapie

- Radiothérapie locale
- Electronthérapie corporelle totale

Les traitements systémiques :

- Les immunomodulateurs : Interféron alpha, les rétinoïdes, la photophérèse extracorporelle (PEC)

Les thérapies ciblées :

- Les anticorps monoclonaux : Alemtuzumab, Mogamulizumab ; Les inhibiteurs des histones déacétylases : Vorinostat, Romidepsin ; Les protéines de fusion : Denileukindifitox
- Les agents cytotoxiques : Les antifoliques : méthotrexate et le pralatrexate La Gemcitabine La Doxorubicin liposomale non pégylée
- L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Une recommandation européenne a conclu à l'utilisation de la PEC en traitement de première intention. Celle-ci est généralement bien tolérée avec des effets indésirables assez faibles. La PEC est utilisée seule ou en combinaison avec un traitement topique et une autre thérapie systémique.

Si le traitement par PEC n'est pas disponible, l'utilisation de l'interféron seul ou associé à la PUVAthérapie et du méthotrexate peut être envisagée.

Les autres traitements sont utilisés de préférence en deuxième ligne.

Ils sont associés ou combinés à d'autres traitements. L'allogreffe de cellules souches est réalisée en dernier recours chez les jeunes patients.^{lxiv(63)}

VII .1. c. Autres lymphomes T cutanés cutanés :

Les autres lymphomes T cutanés sont très rares et hétérogènes aux plans clinique et pronostique.

Cliniquement, ils réalisent le plus souvent des papulo-nodules ou des tumeurs. Le pronostic de ces lymphomes cutanés est variable. Il est favorable dans les lymphoproliférations cutanées CD30+, parfois spontanément régressives, plus réservé dans les autres formes.

La papulose lymphomatoïde (PL) occupe une place particulière parmi ces lymphomes T. Elle est caractérisée, cliniquement, par la présence de papules érythémateuses, en nombre très variable, qui évoluent, chacune, spontanément vers la nécrose et disparaissent en laissant une cicatrice atrophique.

La maladie peut évoluer sur plusieurs années, voire une dizaine d'années. Dans la majorité des cas, c'est une dermatose chronique et bénigne mais, dans 10 % des cas, environ, elle est associée à un mycosis fongoïde, un SS ou une maladie de Hodgkin. Histologiquement, elle est, le plus souvent, liée à la prolifération, dans le derme, de grands lymphocytes atypiques CD4+, CD30+^{lxv(64)}

VII .1. c.1.Lympho-proliférations T cutanées CD30+ :

Ce groupe, le deuxième par ordre de fréquence puisqu'il représente environ 30 % des lymphomes T cutanés, inclut principalement les lymphomes T primitivement cutanés à grandes cellules anaplasiques CD30+ et la papulose lymphomatoïde.

1. .Les LCTP à grandes cellules anaplasiques :

Ils résultent de la prolifération de grandes cellules anaplasiques, immunoblastiques ou pléomorphes dont la majorité expriment l'antigène CD30.

Les lésions, le plus souvent des papules des nodules ou des tumeurs, sont soit isolées, soit localisées ; elles peuvent s'ulcérer, et régresser spontanément.

Des formes cutanées disséminées sont possibles, tandis que les atteintes extracutanées sont plus rares, essentiellement ganglionnaires.^{lxvi(65)}

a) Diagnostic :

L'infiltrat tumoral se situe dans le derme, sans épidermotropisme. Il s'agit dans la majorité des cas de cellules anaplasiques de phénotype CD4+ , avec une fréquente expression de molécules ayant une fonction cytotoxique comme granzyme-B, TiA-1 et perforine.

À la différence des formes secondaires, les formes primitivement cutanées n'expriment pas ou rarement la kinase ALK (anaplasticlymphoma kinase), qui est associée à une translocation 2;5^{lxvii(66)}

b) Pronostic :

Globalement favorable, avec une survie spécifique à 10 ans qui est de plus de 90 %. Les maladies ayant une atteinte ganglionnaire locorégionale semblent avoir un pronostic identique à ceux qui ont une atteinte cutanée exclusive.^{lxviii(67)}

c) Traitement :

La radiothérapie ou l'exérèse chirurgicale sont adaptées en cas de lésion unique ou de lésions localisées.

Les formes multifocales peuvent être traitées par IFN α , méthotrexate ou bexarotène. Les formes disséminées doivent être traitées par polychimiothérapie de type CHOP, ABVD (Adriblastine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine), ESHAP ou gemcitabine.^{lxix(68)}

2. La papulose lymphomatoïde :

Il s'agit d'une éruption papulonécrotique qui évolue par poussées spontanément régressives, avec une histologie suggestive d'un lymphoma cutané, plutôt de type anaplasique CD30+ . Elle peut se voir à tout âge, mais prédomine chez l'adulte jeune.

Les lésions régressent en quelques semaines en laissant souvent une cicatrice.

La PL peut parfois être associée à un MF ou une maladie de Hodgkin.

Dans ces cas associés à un lymphome, les analyses moléculaires de clonalité ont montré l'existence de réarrangements communs du locus TCR γ dans les 2 types de lésions.

a) Diagnostic :

L'infiltrat tumoral est composé de cellules atypiques soit le plus souvent de grande taille à l'aspect dit sternbergoïde (type A), soit aux noyaux cérébriformes ressemblant aux cellules du mycosis fongoïde (type B).

Un infiltrat histiocytaire, neutrophilique et éosinophilique est volontiers associé. Les cellules tumorales ont le même phénotype que celles des lymphomas T cutanés anaplasiques CD30+ dans le type A, et le même que celles du mycosis fongoïde dans le type B.

b) Pronostic :

Excellent, avec un taux de survie spécifique à 5 ans de 100 %. L'incidence d'un lymphome avec localisation extracutanée est inférieure à 5 %.

c) Traitement :

La PUVAthérapie ou la chimiothérapie par voie topique (Caryolysine ou carmustine) sont habituellement utilisées en première intention. Dans les formes diffuses en cas de rechute ou de résistance, le méthotrexate hebdomadaire à faible dose peut être indiqué ^{1xx(69)}

VII .1. c.2. Les lymphomes T cutanés périphériques :

Ce sont des lymphomes non épidermotropes caractérisés par la prédominance de cellules de phénotype T CD4+ , de taille petite ou moyenne.

Ces cellules n'expriment pas l'antigène CD30. Ils sont surtout observés chez l'adulte, sous forme de nodule ou tumeur, uniques ou multiples.

a) Diagnostic :

Les cellules, pléomorphes de taille moyenne ou grande, ou d'aspect immunoblastique, expriment un phénotype T CD4+ .

Dans certains cas, un contingent de cellules de grande taille, représentant moins de 30 % de l'infiltrat, peut être observé.

Une exocytose épidermique faite de cellules isolées est également possible, pouvant parfois poser un problème de diagnostic différentiel avec un mycosis fongoïde.

b) Pronostic :

Assez péjoratif, même dans les formes à lésion isolée, avec environ 20 % de survie à 5 ans.

c) Traitement :

Les polychimiothérapies de type CHOP ou ESHAP, ou encore la gemcitabine en cas d'échec, sont indiquées dans ces formes. ^{lxxi(70)}

VII .1. c.3. Lymphomes T cutanés à cellules pléomorphes de taille petite à moyenne CD4+ :

Ce sont des lymphomes non épidermotropes caractérisés par la prédominance de cellules de phénotype T CD4+ , de taille petite ou moyenne. Ces cellules n'expriment pas l'antigène CD30.

L'affection peut se voir à tout âge, mais prédomine chez l'adulte. Il s'agit soit d'une plaque ou d'un nodule unique, soit de papulo-nodules multiples.

d) Diagnostic :

Les cellules infiltrent le derme sous forme d'un infiltrat dense, nodulaire, composé de lymphocytes T de taille petite ou moyenne, de phénotype T CD4+. Dans certains cas, un contingent de cellules de grande taille, représentant moins de 30 % de l'infiltrat, peut être observé.

Une exocytose épidermique faite de cellules isolées est également possible, pouvant parfois poser un problème de diagnostic différentiel avec un mycosis fongoïde.

e) Pronostic :

Assez bon, avec 60 à 80 % de survie spécifique à 5 ans.

f) Traitement :

Les formes localisées relèvent de la radiothérapie. Dans les formes à lésions multiples, l'interféron alpha ou le cyclophosphamide sont proposés en première intention. ^{lxxii(71)}

VII .1.f. Lymphomes T sous-cutanés de type panniculite :

Ce sont des formes rares de lymphomas T cutanés, de phénotype T, TCR $\alpha\beta$ + , CD8+ cytotoxique, qui peuvent se compliquer d'un syndrome d'activation macrophagique.

Cette forme s'observe aussi à tout âge, sous forme de nodules ou plaques. Des signes généraux sont possibles (fièvre, sueurs, asthénie).

a) Diagnostic :

L'infiltrat siège essentiellement, voire exclusivement, dans l'hypoderme, sous forme d'un infiltrat pléomorphe avec souvent des images de nécrose, et de cytophagocytose.

Cet aspect peut être longtemps précédé par une panniculite d'aspect bénin, avec un infiltrat inflammatoire important.

b) Pronostic :

Initialement considéré comme très péjoratif, il semble en fait caractérisé par une évolution récidivante, chronique, et une survie à 5 ans voisine de 80 %

c) Traitement :

Dans les formes graves disséminées, accompagnées d'un syndrome hémophagocytaire, la polychimiothérapie (CHP, ESHAP) est nécessaire. Dans les formes plus chroniques, les corticoïdes peuvent permettre un contrôle de la maladie.^{lxxiii(72)}

VII .1.i Lymphomes cutanés T-NK dits « de type nasal » :

Ce sont des formes rares de lymphomes T cutanés, de phénotype NK (natural killer) ou beaucoup plus rarement CD8+ cytotoxique, qui peuvent se compliquer d'un syndrome d'activation macrophagique.

Les nodules ou les plaques siègent volontiers sur le tronc ou la région médio-faciale, et l'ulcération est fréquente.

Des signes généraux, un syndrome hémophagocytaire, ou une association à une leucémie NK sont possibles.

a) Diagnostic :

L'infiltrat siège dans le derme et l'hypoderme, souvent de topographie angiocentrique, et d'aspect angiodestructeur. Les cellules sont soit de phénotype CD3⁻, CD2⁺, CD56⁺ (phénotype NK), soit CD3⁺ cytotoxique.

La détection du virus d'Epstein-Barr dans les lésions est très fréquente. Il existe une variante touchant l'enfant, associée au virus d'Epstein-Barr, qui est observée essentiellement en Asie et en Amérique latine, et de mauvais pronostic.

b) Pronostic :

Très sévère, avec une survie médiane de quelques mois.

c) **Traitement :**

La poly chimiothérapie est la règle, mais elle est peu efficace.

VIII. Bilan 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 $\beta 2$ 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 SS. Selon le groupe français d'étude des lymphomes cutanés^{lxxiv (75)}, 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 MF et SS, 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 . 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 inexplicables^{lxxv}(76).

VIII .1. Le scanner :

Est un examen radiologique fondé sur la prise de clichés par rayons X sous différents angles autour du patient.

Ces clichés sont numérisés et l'image est ensuite reconstituée en trois dimensions sur ordinateur. Le niveau de radiation utilisé est très faible et ne présente pas de risque pour le patient.

C'est l'examen d'imagerie médicale de référence. Le scanner peut éventuellement être associé à la TEP (Tomographie par Émission de Positons); on parle alors de TEP scan. Cet examen permet d'évaluer l'activité d'une tumeur.

Pour le réaliser, on injecte d'abord un traceur, comme du glucose (sucre) radioactif. Une caméra est ensuite utilisée pour détecter les signes de radioactivité et produire des images transversales du corps. Alors que le scanner fournit uniquement une image de la taille du ganglion lymphatique atteint, la TEP permet de voir si ce dernier est en activité (s'il est atteint par la maladie) ou, au contraire, s'il n'est pas atteint ou a été rendu inactif par un traitement. L'opportunité de réaliser une TEP est déterminée par l'équipe médicale spécialisée qui vous prend en charge.

VIII .2. La biopsie de la moelle osseuse :

Elle permet d'examiner cette matière spongieuse que l'on trouve à l'intérieur des os. Elle contient des cellules immatures, appelées cellules souches, qui se développent en trois sortes de cellules matures :

- Les globules rouges, dont la fonction est de distribuer l'oxygène dans toutes les parties du corps et d'évacuer le gaz carbonique
- Les globules blancs, dont les lymphocytes, qui protègent l'organisme contre les infections
- Les plaquettes qui permettent la coagulation du sang.

Un lymphome cutané est parfois susceptible de s'étendre à la moelle osseuse. C'est pourquoi il est parfois nécessaire d'analyser la moelle osseuse pour vérifier la présence ou non de cellules tumorales.

Après anesthésie locale, une « carotte » de moelle osseuse de 15 mm de long sur 2 mm de large environ est prélevée dans un os du bassin. Le procédé peut être douloureux au moment où la moelle osseuse est aspirée.

Une prémédication ou l'inhalation d'un gaz analgésique peuvent être proposées pour réduire la pénibilité du geste.

Les médecins peuvent également prescrire des examens destinés à évaluer l'état de certains organes qui pourraient être affectés par les traitements.

Parmi ces examens, on trouve notamment l'échographie cardiaque ou la scintigraphie cardiaque qui permettent de déceler un éventuel problème cardiaque, et des tests de la fonction pulmonaire permettant de mesurer les capacités respiratoires. Cette étape correspond à ce que l'on appelle le bilan pré-thérapeutique.^{lxxvi(77)}

VIII .3. Bilan d'extension initial :

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

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 (rapport CD4/CD8, rapports CD4+CD7-/CD4+, CD4+ CD26-/CD4+ et si possible phénotype KIR3DL2^{lxxvii(78)}).

On recherche un clone dominant T par PCR sur les lymphocytes sanguins pour comparaison avec un éventuel clone cutané, un clone sanguin isolé ou différent du clone cutané de référence n'ayant pas de valeur^{lxxviii(79)}

L'étude parallèle de la peau et du sang est particulièrement utile dans les formes érythrodermiques. En effet, il a été démontré que l'existence d'un clone T identique dans la peau et le sang dans cette situation est très en faveur du diagnostic de lymphome cutané de type MF ou SS.

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.

La valeur ajoutée propre de cet examen n'a pas encore été documentée de manière formelle mais il pourrait permettre de guider la biopsie d'une adénopathie^{lxxix(80)}.

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.

Le choix du site de la biopsie peut être guidé par l'écho structure ou par l'intensité de fixation du traceur (SUV) au TEP-scan.

Le prélèvement sera fixé en formol et adressé à l'état frais pour congélation, afin de disposer d'une étude de clonalité T par PCR et de comparer un éventuel clone avec le clone cutané de référence.

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^{lxxx(81)}

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 inexplicables.

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

En fonction des divers paramètres recueillis, le stade du lymphome sera précisé dans la classification TNMB révisée par ISCL/EORTC Ces stades sont corrélés au pronostic et permettent de guider la prise en charge^{lxxxi.(82)}

IX. Stades évolutifs :

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, MF et lymphomes T érythrodermiques d'une part, autres LCP d'autre part^{lxxxii(83).}

Si la classification du MF 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.

Le stade du lymphome Le stade est le terme utilisé pour décrire le degré d'extension de la maladie. Pour le déterminer, il est tenu compte de trois éléments symbolisés par les lettres TNM:

- le nombre et la taille des lésions sur la peau (T pour tumeur)
- le nombre et la localisation des éventuels ganglions touchés par la maladie (N pour ganglion)
- la présence ou l'absence de localisations non-cutanées de la maladie (M pour atteinte viscérale)^{lxxxiii(84)}

- En fonction de tous ces paramètres, le stade du lymphome sera précisé selon la classification TNMB présentée avant, les stades permettent de définir une prise en charge adaptée et sont corrélés au pronostic

T (peau)
<ul style="list-style-type: none">- T1 : atteinte de moins de 10 % de la surface cutanée.- T2 : atteinte de plus de 10 % de la surface cutanée.- T3 : présence d'au moins une tumeur (> 1 cm de diamètre).- T4 : érythrodermie (rougeur de la peau sur plus de 80 % de la surface cutanée).
N (ganglion)
<ul style="list-style-type: none">- N0 : absence de ganglion anormal.- N1 : présence d'un ou plusieurs ganglions superficiels palpables mais ne présentant pas à la biopsie de lymphocytes anormaux.- N2 : présence d'un ou plusieurs ganglions superficiels palpables présentant à la biopsie des lymphocytes anormaux, l'architecture globale du ganglion étant préservée.- N3 : présence d'un ou plusieurs ganglions superficiels palpables présentant à la biopsie une architecture totalement ou partiellement détruite et renfermant des lymphocytes anormaux.
M (atteintes viscérales)
<ul style="list-style-type: none">- M0 : absence d'atteinte d'autre organe que la peau.- M1 : atteinte d'un ou plusieurs organes autre que la peau.
B (sang)
<ul style="list-style-type: none">- B0 : moins de 5 % de cellules de Sézary dans le sang.- B1 : plus de 5 % de cellules de Sézary dans le sang, mais en quantité modérée.- B2 : présence importante de cellules de Sézary dans le sang.

Tableau 04 : stades du MF et du syndrome de Sézary selon la classification TNMB

T (peau)
<ul style="list-style-type: none">• T1 : atteinte de moins de 10 % de la surface cutanée.• T2 : atteinte de plus de 10 % de la surface cutanée.• T3 : présence d'au moins une tumeur (> 1 cm de diamètre).• T4 : érythrodermie (rougeur de la peau sur plus de 80 % de la surface cutanée).
N (ganglion)
<ul style="list-style-type: none">• N0 : absence de ganglion anormal.• N1 : présence d'un ou plusieurs ganglions superficiels palpables mais ne présentant pas à la biopsie de lymphocytes anormaux.• N2 : présence d'un ou plusieurs ganglions superficiels palpables présentant à la biopsie des lymphocytes anormaux, l'architecture globale du ganglion étant préservée.• N3 : présence d'un ou plusieurs ganglions superficiels palpables présentant à la biopsie une architecture totalement ou partiellement détruite et renfermant des lymphocytes anormaux.
M (atteintes viscérales)
<ul style="list-style-type: none">• M0 : absence d'atteinte d'autre organe que la peau.• M1 : atteinte d'un ou plusieurs organes autre que la peau.

Tableau 05 : stades des lymphomes cutanés (hors MF et SS) selon la classification TNM

X. Pronostic :

Des études ont permis d'identifier des facteurs de mauvais pronostic ^{Ixxxiv(88)}.

Ces différents facteurs sont :

- * Stade avancé de la maladie : stade IV
- * Age > 60 ans
- * Transformation en lymphome à grandes cellules
- * LDH augmentés

Classification des lymphomes T cutanés

SELON L'EORTC	SELON L'OMS
Bon pronostic	
<ul style="list-style-type: none"> ● Lymphomes T épidermotropes : <ul style="list-style-type: none"> - Mycosis fongoïde - Mycosis fongoïde + mucinose folliculaire - Lymphomes pagétoïdes ● Lymphomes T à grandes cellules CD30⁺ (anaplasiques, immunoblastiques, pléomorphes) ● Papuloses lymphomatoïdes 	<ul style="list-style-type: none"> ● Mycosis fongoïde ● Mycosis fongoïde avec mucinose folliculaire ● Lymphomes pagétoïdes ● Lymphomes cutanés à grandes cellules anaplasiques ● Lymphomes T périphériques ● Papuloses lymphomatoïdes
Mauvais pronostic	
<ul style="list-style-type: none"> ● Syndrome de Sézary ● Lymphomes T à grandes cellules CD30⁻ (immunoblastiques, pléomorphes) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Syndrome de Sézary ● Lymphomes T périphériques
Pronostic mal défini	
<ul style="list-style-type: none"> ● Chalazodermie granulomateuse ● Lymphomes T pléomorphes à petites et moyennes cellules ● Lymphomes sous-cutanés 	<ul style="list-style-type: none"> ● Variant de mycosis fongoïde ● Lymphomes T périphériques ● Lymphomes à type de panniculites

Tableau EORTC : European organisation for research and treatment of cancer; OMS : Organisation mondiale de la santé.

Tableau 06: classification des lymphomes T cutanés selon le pronostic ^{lxxxv(89)}

XI. Traiter un lymphome cutané :

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

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

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

- Globalement, le traitement d'un lymphome cutané vise à:

- * Éliminer les lésions présentes sur la peau (plaques, nodules, tumeurs)
- * Réduire le nombre de lymphocytes T dans le sang pour le syndrome de Sézary
- * Soulager les symptômes (notamment douleurs, démangeaisons, brûlure, rougeurs).

Pour de nombreux patients présentant un lymphome cutané à un stade précoce, un traitement local est le plus souvent efficace pour contrôler la maladie.

En cas de maladie résistante aux traitements locaux, lorsque d'autres organes que la peau sont touchés ou si des cellules tumorales sont présentes dans le sang (SS), il est nécessaire de mettre en œuvre un traitement systémique administré par voie générale (orale, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse).

Le traitement est défini de façon individuelle au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Il est ensuite proposé au patient un programme personnalisé de soins (PPS).

XI .1. Les traitements locaux :

Il s'agit de traitements appliqués ou administrés directement sur la peau, au niveau des lésions provoquées par le lymphome.

○ Les corticostéroïdes :

Les corticostéroïdes topiques (aussi appelés dermocorticoïdes) sont utilisés dans de nombreuses pathologies cutanées. Loin d'être des produits cosmétiques, ils possèdent de multiples effets anti-inflammatoires locaux.

Aux stades précoces d'un lymphome cutané, les corticostéroïdes topiques peuvent permettre d'obtenir une disparition des lésions de la peau, ceci pendant des périodes prolongées.

Ils induisent souvent une nette amélioration des démangeaisons. Ces médicaments sont conditionnés sous diverses formes, en particulier crèmes, onguents, lotions, solutions et gels, et différents dosages.

○ La photothérapie :

La photothérapie consiste à exposer les zones de la peau affectées par la maladie à des rayons ultraviolets (UV) particuliers.

C'est l'un des traitements les plus utilisés dans certains types de lymphomes cutanés. Il s'adresse notamment aux patients présentant des lésions étendues ou pour lesquels les traitements topiques ne sont pas pratiques ou risquent de n'être pas assez efficaces.

Il existe deux types de photothérapie avec des rayons ultraviolets différents :

- La photothérapie à rayons ultraviolets B (UVB) :

Les UVB sont les rayons ultraviolets responsables des coups de soleil. Dans un environnement contrôlé, la photothérapie par UVB peut produire une nette amélioration des lésions au stade de plaques, et maîtriser les symptômes de démangeaisons.

Les rayons sont administrés en cabinet privé de dermatologie ou à l'hôpital. La plupart des patients reçoivent trois séances par semaine, avec une exposition d'une durée de quelques secondes à quelques minutes.

En cas d'évolution favorable des lésions, la fréquence des séances est progressivement diminuée.

-La photothérapie à rayons ultraviolets A (PUVA) :

Ce traitement associe l'exposition à des UVA, qui pénètrent profondément dans la peau, et un médicament, le psoralène, qui rend la lumière UVA biologiquement active dans les cellules cutanées.

La PUVA thérapie peut être administrée dans un cabinet privé de dermatologie ou à l'hôpital. Le psoralène doit être pris une heure avant l'exposition aux UVA. Le rythme des séances est de trois par semaine en début de traitement. Lorsque les lésions évoluent favorablement, une diminution progressive des séances est organisée.

○ **La chimiothérapie topique La chlorméthine gel (Ledaga®) :**

C'est un médicament de chimiothérapie utilisé par voie topique pour le traitement des lymphomes cutanés de type mycosis fongoïde au stade précoce.

Il permet d'obtenir généralement de très bons résultats.

Il s'agit d'un nouveau médicament qui vient d'être approuvé par les autorités européennes. Il se présente sous forme de gel que le patient applique lui-même sur les lésions de lymphome T cutané.

Le traitement est délivré par un pharmacien hospitalier qui vous expliquera les modalités d'application de ce médicament.

○ **La radiothérapie :**

La radiothérapie fait appel à des rayons X puissants pour détruire les cellules cancéreuses et réduire les lésions.

Elle agit uniquement sur la zone du corps exposée aux rayons. Comme elle affecte également certaines des cellules saines de cette région, elle peut être responsable d'effets indésirables.

En cas de lymphome cutané, la radiothérapie peut être proposée pour traiter une lésion localisée. En cas de lésions plus étendues ou généralisées, il existe un traitement par faisceau d'électrons qui permet de traiter la totalité de la peau.

Ce traitement, appelé électrothérapie corporelle totale n'est cependant disponible que dans peu de centres en Algérie.

Pour préparer la radiothérapie, le radiothérapeute détermine de façon très précise la région du corps à traiter, autrement appelée champ d'irradiation. Seules la ou les régions ainsi délimitées seront exposées aux rayons. Il détermine par ailleurs la répartition de la dose de rayons à administrer.

Lors des séances, le patient est étendu sur une table, sous une grande machine qui diffuse les rayons. Il doit rester immobile pendant la durée de l'exposition. Des supports l'aident à rester en position. Les tissus sains situés autour du champ d'irradiation sont protégés par des caches qui bloquent le passage des rayons.

Une fois cette préparation effectuée, il ne faut que quelques minutes pour administrer la dose prescrite.

XI .2. LES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES :

Il s'agit de traitements qui agissent à l'intérieur et dans l'ensemble de l'organisme.

○ La PEC :

Consiste à prélever le sang à partir d'une veine et à le faire passer à travers une machine. Au sein de celle-ci, le sang est traité avec du psoralène, un médicament qui rend les globules blancs, en particulier les lymphocytes T, plus sensibles à la lumière ultraviolette.

Le sang est ensuite exposé à des UVA pour détruire les cellules tumorales, puis il est réinjecté dans le corps. Ce traitement est généralement proposé pour soigner le syndrome de Sézary et est souvent associé à d'autres thérapies (interféron, bexarotène).

En général, il est administré au rythme de deux séances par mois. Différentes analyses de sang sont recommandées avant le début d'un traitement par photophérèse, notamment pour contrôler la coagulation et le taux de cellules T.

Une consultation avec le médecin des photophérèses est également organisée avant la première séance pour vérifier l'accessibilité des veines.

○ L'interféron (IFN) :

Est une protéine produite naturellement par l'organisme qui possède des propriétés antivirales, anti-tumorales et immunologiques.

Depuis plusieurs années, il est possible de synthétiser l'interféron pour l'utiliser comme médicament. Son action est double: il empêche la multiplication des cellules tumorales et il stimule le système immunitaire pour favoriser leur élimination.

Ce traitement est administré par injections sous-cutanées (sous la peau) répétées. Il est nécessaire d'effectuer des analyses sanguines régulières pendant le traitement pour surveiller la numération des cellules du sang et le fonctionnement du foie.

- **Le bexarotène :**

Le bexarotène (Targretin®) est un médicament dérivé de la vitamine A qui fait partie de la famille des rétinoïdes. Il agit en induisant la mort cellulaire des lymphocytes T anormaux. Il est prescrit pour traiter les lymphomes cutanés à cellules T, quel que soit leur stade. Il s'agit d'un médicament se présentant sous forme de gélules et qui donc se prend par voie orale.

Des analyses sanguines régulières sont nécessaires durant le traitement afin de surveiller les lipides (cholestérol et triglycérides) et les hormones thyroïdiennes.

- **La romidepsine :**

La romidepsine (Istodax®) est un traitement administré par perfusions hebdomadaires qui a fait preuve de son efficacité dans les lymphomes T cutanés.

Ce traitement bloque l'activité des histonesd'acétylase, qui agissent sur la croissance des cellules tumorales.

- **La chimiothérapie :**

La chimiothérapie (souvent abrégée en « chimio ») est un traitement à base d'un ou de plusieurs médicaments dits cytotoxiques qui s'attaquent aux cellules cancéreuses, soit en les détruisant, soit en empêchant leur croissance.

Il est à noter que la chimiothérapie n'agit pas de manière ciblée et qu'elle endommage également certaines cellules saines (celles qui se divisent rapidement), ce qui explique une partie des effets indésirables de ce type de traitement.

Un protocole de chimiothérapie est un programme de traitement par un ou plusieurs médicaments cytotoxiques, avec des doses définies et selon un calendrier précis. Il est très important de respecter autant que possible ce programme.

Une simple dose de chimiothérapie ne peut détruire qu'un certain pourcentage de cellules cancéreuses. Il est donc nécessaire d'administrer des doses répétées de façon successive afin d'en détruire le maximum.

Les séances de chimiothérapie sont planifiées aussi souvent que possible pour limiter au maximum la croissance de la tumeur, prévenir le développement de cellules cancéreuses résistantes et obtenir le meilleur résultat.

La chimiothérapie est administrée le plus souvent dans le cadre de cycles ; chaque période de traitement est suivie par une phase de repos et de récupération pendant laquelle aucun médicament n'est administré. Les périodes de traitement suivies des intervalles de

repos constituent ce que l'on appelle une cure de chimiothérapie (ou cycle de chimiothérapie).

Les médicaments sont généralement administrés selon un calendrier qui définit précisément l'intervalle qui sépare les périodes de traitement.

Les cycles de chimiothérapie varient selon des facteurs tels que le stade de la maladie, le type de lymphome, les médicaments utilisés, la réponse obtenue au fur et à mesure du traitement, ainsi que la nature et la sévérité des effets indésirables. Le rythme entre deux cycles est précisé au moment de la proposition de traitement.

Selon la chimiothérapie retenue, il peut vous être prescrit des médicaments soit par voie orale (sous forme de pilules, gélules ou comprimés), soit injectés par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. Si vous êtes amené à recevoir un traitement par voie intraveineuse sur plusieurs cycles, votre médecin peut vous recommander l'implantation d'un accès veineux central.

Il s'agit d'un fin tuyau (cathéter) que l'on insère, au cours d'une brève intervention chirurgicale sous anesthésie locale, dans une grosse veine à la base du cou pour faciliter les injections répétées.

Il existe deux principaux types de dispositif: le cathéter à émergence cutanée et la chambre implantable, appelée aussi site implantable ou CIP ou Port-à-cath® ou encore PAC.

Le choix de l'un ou l'autre dépend essentiellement du type de traitement prescrit et de sa durée. Le cathéter à émergence cutanée se présente comme un fin tuyau d'une trentaine de centimètres.

À peu près la moitié du cathéter est insérée dans la veine, l'autre partie restant apparente.

Une portion de celle-ci peut être implantée sous la peau pour limiter les risques d'infection.

L'extrémité apparente est munie d'un embout auquel sont reliés les flacons de perfusions.

Entre chaque perfusion, cet embout est fermé par un bouchon et est recouvert d'un pansement stérile. La chambre implantable est un dispositif placé entièrement sous la peau. Le cathéter est introduit dans une veine à l'une de ses extrémités, l'autre étant reliée à un boîtier de petit volume, la chambre d'injection, placé juste sous la peau.

La chambre d'injection est munie sur le dessus d'une membrane qui permet de réaliser les injections, les perfusions et les prélèvements. Pour cela, on pique à travers la peau et la membrane avec une aiguille.

L'équipe soignante peut appliquer, pendant l'heure qui précède, un pansement anesthésique à l'endroit de la chambre implantable afin de diminuer la douleur lors de la piqure.

La chambre implantable présente plusieurs avantages, en particulier un moindre risque d'infection au niveau du dispositif. Elle est également plus « confortable » pour la toilette et les bains.

- **Mono chimio thérapie :**

Lorsqu'un lymphome cutané se situe à un stade précoce, il est courant de prescrire un traitement avec un seul médicament de chimiothérapie.

Dans cette situation, une chimiothérapie présente généralement une bonne efficacité, tout en exposant à moins d'effets indésirables qu'une association de plusieurs médicaments.

Des analyses sanguines régulières pour contrôler les numérations sanguines ainsi que le fonctionnement du foie et des reins sont généralement nécessaires avec ce type de traitement.

Les trois médicaments suivants sont fréquemment prescrits et sont connus pour être généralement bien tolérés :

*Doxorubicineliposomale (Caelyx®, Myocet®) :

Il s'agit d'un médicament cytotoxique qui est entouré d'une sphère microscopique de lipide (le liposome) qui permet d'améliorer l'activité tout en minimisant les effets indésirables. Il est administré par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines.

Une échographie cardiaque est réalisée avant le début du traitement pour évaluer le fonctionnement du cœur.

* Gemcitabine (Gemzar®) :

Ce médicament cytotoxique est administré par voie intraveineuse, généralement une fois par semaine pendant deux à trois semaines, suivies de deux semaines de repos.

- **Le méthotrexate :**

Est un médicament qui interfère avec le métabolisme de l'acide folique dans les cellules tumorales, ce qui inhibe la synthèse de leur ADN et les empêche de se multiplier.

Il est utilisé pour le traitement de certains lymphomes cutanés, seul ou en association avec d'autres thérapies (photophorèse notamment).

Ce médicament est généralement pris une fois par semaine, sous forme de comprimés par voie orale ou sous une forme injectable.

- **• Poly chimiothérapie :**

En cas de lymphome cutané à un stade d'évolution avancé, il peut être nécessaire de proposer une association de plusieurs médicaments de chimiothérapie. On parle alors de poly chimiothérapie.

Les médecins utilisent souvent les initiales des médicaments associés ou celles de leur nom commercial pour former un acronyme et nommer ainsi le protocole en abrégé.

Une des poly chimiothérapies régulièrement prescrites contre les lymphomes cutanés est ainsi le protocole CHOP (qui associe cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone).

XI .3. Les thérapies ciblées :

Dans le traitement des cancers, on parle de thérapies ciblées pour évoquer des médicaments qui agissent de manière spécifique sur les cellules anormales. Pour cela, ils ciblent (d'où leur nom) une mutation génétique ou une protéine présente uniquement sur ou dans les cellules anormales.

Auparavant, il est nécessaire d'identifier une cible qui est retrouvée chez tous les malades atteints d'un même cancer ou, à défaut, une partie d'entre eux.

En théorie, ce mode d'action ciblée est associé à une meilleure efficacité et expose à moins d'effets indésirables que les chimiothérapies traditionnelles qui s'attaquent non seulement aux cellules anormales mais aussi à certaines cellules saines.

Les thérapies ciblées ne sont toutefois pas dénuées d'effets indésirables. Lorsque la cible est bien présente chez un malade, ce type de traitement présente généralement une bonne efficacité. Il existe différents types de thérapies ciblées (en fonction de leur mode d'action ou de leur cible) et certaines sont utilisées pour le traitement des lymphomes cutanés.

Il s'agit notamment d'anticorps monoclonaux, c'est à-dire un médicament qui imite un anticorps ciblé. Pour agir sur un antigène présent à la surface des cellules anormales.

○ La greffe de cellules souches :

La greffe de cellules souches est un traitement qui peut être proposé aux personnes atteintes d'un lymphome cutané à un stade d'évolution avancé. Cependant, la plupart des patients diagnostiqués avec un lymphome cutané n'auront jamais à envisager cette option thérapeutique.

Substance spongieuse située à l'intérieur des os, la moelle osseuse contient des cellules immatures, dites cellules souches ou cellules hématopoïétiques.

Celles-ci donnent naissance à trois types d'éléments cellulaires que l'on retrouve dans le sang: les globules rouges qui distribuent l'oxygène dans tout l'organisme et évacuent le déchet de gaz carbonique; les globules blancs qui protègent l'organisme contre les infections ; enfin les plaquettes qui permettent au sang de coaguler.

Il est parfois nécessaire de prescrire de très fortes doses de chimiothérapie ou de radiation pour détruire les cellules cancéreuses. Or, au cours de ce processus, les cellules saines de la moelle osseuse sont également détruites.

Il faut alors recourir à une greffe de cellules souches pour permettre à la moelle osseuse de régénérer ses cellules et retrouver une structure sanguine saine. Une greffe peut être très éprouvante pour l'organisme et n'est pas recommandée pour tous les malades.

Avant d'envisager une greffe et pour estimer ses chances de succès, les médecins prennent en considération l'âge du patient, ses antécédents médicaux, le stade du lymphome et la réponse aux traitements précédents. Il existe deux techniques possibles de greffes de cellules souches :

- **L'allogreffe ou greffe allogénique :**

Qui consiste à greffer des cellules souches issues d'un donneur compatible. Ce traitement est essentiellement utilisé chez les patients jeunes en cas de maladie agressive et évolutive, à condition qu'un donneur compatible soit trouvé.

Elle présente le risque de rejet ou de réaction due au greffon (ce que l'on appelle l'effet greffon versus hôte ou GVH). La GVH est une réaction attendue, voire induite car elle concourt à l'éradication de la maladie.

- **L'autogreffe ou greffe autologue :**

Au cours de laquelle le patient reçoit ses propres cellules souches. Il s'agit de la technique la plus fréquente pour le traitement des lymphomes systémiques, mais elle n'est pas utilisée pour traiter les lymphomes cutanés.

XI .4. LES DIFFÉRENTES RÉPONSES THÉRAPEUTIQUES POSSIBLES :

- **La rémission complète :**

Le terme de rémission complète s'applique quand tous les signes de la maladie ont disparu après le traitement. Plus la rémission se prolonge et meilleures sont les chances de survie, voire de guérison. Toutefois, comme pour les autres cancers, un suivi médical à long terme est nécessaire.

- **La guérison :**

En l'absence de signes de réapparition de la maladie après de nombreuses années de rémission ininterrompue et complète, il est possible de parler de guérison.

- **La rémission partielle :**

Le terme de rémission partielle est utilisé quand le lymphome cutané est traité et que les lésions ont diminué d'au moins de moitié, sans avoir complètement disparu pour autant.

- **La maladie stable :**

La maladie est dite stable quand le lymphome n'a pas présenté d'amélioration après le traitement sans pour autant évoluer défavorablement.

- **La progression de la maladie :**

Une progression du lymphome cutané ou une résistance au traitement sont évoquées lorsque la maladie évolue défavorablement pendant le traitement avec notamment l'apparition de nouvelles lésions.

- **La récurrence :**

La récurrence correspond à la situation où la maladie réapparaît (rechute) ou s'aggrave après une période de rémission complète ou partielle.

- **La maladie réfractaire :**

Le lymphome cutané est dit réfractaire lorsqu'il évolue défavorablement malgré l'administration de plusieurs traitements successifs.

En cas de rémission partielle ou de maladie stable, le médecin peut proposer de poursuivre le même traitement ou d'en changer. En cas de progression de la maladie ou de récurrence, un changement de traitement est généralement mis en œuvre.

Le choix du traitement est déterminé en fonction de chaque cas individuel. Dans certaines situations, il peut être nécessaire de modifier l'organisation de la prise en charge. Habituellement, les patients atteints d'un lymphome cutané sont suivis dans un service hospitalier de dermatologie.

Un transfert vers un service d'hématologie est organisé quand une greffe de moelle est envisagée.^{.lxxxvi(90)}

XII. Surveillance du traitement et évolution :

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

Une échelle d'évaluation reproductible élaborée par l'EORTC et l'ISCL est actuellement en préparation pour publication.

Elle prend en considération plusieurs éléments : le score SWAT, un score de réponse de l'atteinte sanguine, la réponse globale (réponse complète, partielle, stabilisation, progression de la maladie) qui tient compte la réponse cutanée mais aussi ganglionnaire et sanguine ; le délai et la durée de la réponse au traitement, le délai de progression ou d'échec du traitement et la survie.

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

En effet, il n'a pas été démontré qu'une réponse complète soit un facteur pronostique pertinent concernant la survie sans récurrence, la progression ou la survie globale, alors que la qualité de vie sera probablement dégradée^{lxxxvii (91)}

L'évaluation de la tolérance en cours de traitement portera sur les aspects cliniques et biologiques en fonction du moyen thérapeutique choisi, qu'il s'agisse de la toxicité « directe » ou de facteurs adjacents qui peuvent la modifier, comme par exemple la fonction rénale. La tolérance à plus long terme est plus difficile à évaluer (carcinogénèse cutanée, toxicité viscérale tardive notamment) et n'est d'ailleurs pas encore bien connue dans tous les cas.

La surveillance dépend de la situation clinique (stable ou instable) et des moyens thérapeutiques en cours.

Elle pourra ainsi varier d'un rythme mensuel à semestriel et portera principalement sur les résultats cliniques, parfois biologiques (MF érythrodermiques ou SS surtout) ou histologique (par exemple, biopsie d'une nouvelle lésion à la recherche d'une transformation histologique), ainsi que sur la recherche d'effets indésirables du traitement.

En l'absence de point d'appel cliniquement pertinent, il n'est pas nécessaire de réitérer les explorations morphologiques, en particulier la tomодensitométrie^{lxxxviii (92)}

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

Pour les stades avancés de MF et les SS, le suivi est principalement hospitalier et beaucoup plus rapproché, souvent mensuel. Le traitement devra être réévalué à chaque visite pour le rapport bénéfices/risques, la poursuite ou non du traitement, son éventuelle adaptation et la gestion des effets indésirables.

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

L'arrêt d'un traitement au profit d'une simple surveillance, quelle que soit sa motivation, devra notamment être dûment expliquée sous peine de prolongation induite par un patient inquiet qui a constaté sur Internet que sa maladie était un lymphome et donc un cancer nécessitant par définition un traitement très actif, voire agressif.

XIII. Conclusion :

- Les lymphomes cutanés primitifs sont rares et constituent un groupe hétérogène et complexe d'entités présentant des tableaux cliniques, histologiques, immuno histochimiques et évolutifs très variés.
- Leur diagnostic repose sur la confrontation des données cliniques, histologiques et immunohistochimiques.
- Le Mycosis fongoïde et les lymphoproliférations CD30+ sont les plus fréquents des lymphomes T et ont une évolution indolente sauf en cas de transformation.
- En général, La plupart des lymphomes cutanés ont un pronostic favorable, justifiant l'utilisation de traitements topiques bien tolérés et efficaces.
- Actuellement, il n'y a pas de consensus universel pour le traitement de ces entités d'où la nécessité de nouvelles recherches pour développer des traitements plus efficaces avec moins d'effets secondaires.

Partie pratique

XIV. Partie pratique :

Cas d'un mycosis fongoïde tumoral pilotrope double négatif chez un patient suivi au service de Dermatologie Vénérologie de CHU Dr. TIDJANI DAMERDJI de TLEMCEM :

XIV.1. Considérations éthiques :

En ce qui concerne les considérations éthiques, le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat du patient et de la confidentialité de ses informations.

XIV.2. Matériels et méthodes :

XIV.2.a Matériels d'étude :

Il s'agit d'une analyse d'un cas de LCPT type mycosis fongoïde pilotrope (MFp) d'un patient suivi au service de dermatologie du CHU de TLEMCEM.

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

- a- Les registres du service de Dermatologie et Vénérologie.
- b- Le dossier du malade.
- c- les résultats fournis par le service d'anatomie et de cytologie pathologiques.
- d- les photographies prises par les médecins lors de la première admission du malade au service.

XIV.2.b Méthodes d'étude :

Notre travail a porté sur un cas de LCPT.

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

- Le diagnostic histologique et immunohistochimique de LCPT.
- Un bilan d'extension comportant un examen des aires ganglionnaires, ostéo-articulaire et musculaire, examen pulmonaire et cardio-vasculaire, échographie des aires ganglionnaires, scintigraphie osseuse, scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien, étude cytopathologique des pièces de cytoponctions ganglionnaires.
- Localisation strictement cutanée au terme du bilan d'extension.
- Le patient inclus a été suivi de la date du diagnostic jusqu'à la date de la dernière consultation.

Une fiche d'exploration préétablie, a permis le recueil des données épidémiologiques, cliniques, histologiques, para cliniques, thérapeutiques et évolutives à partir du dossier du malade.

XIV.3. Patient et observation :

XIV.3.a. Observation clinique :

✓ Présentation du malade :

Monsieur G.O directeur d'un établissement scolaire, âgé de 43ans consulte au niveau du service de dermatologie vénérologie du CHU Dr. TIDJANI DAMERDJI de Tlemcen pour l'apparition d'un tableau polymorphe fait de lésions psoriasiformes papulo-nodulaires diffuses avec kératose pilaire profonde et atteinte du cuir chevelu posant un problème diagnostique et thérapeutique ayant nécessité une hospitalisation.

✓ Antécédents :

Le patient présente des antécédents personnels d'hypothyroïdie centrale biologique avec un scanner central cérébral normal, et notion d'une dermatose non déterminée chez le fils.

✓ Histoire de la maladie :

Le début des troubles semble remonter à l'enfance dès l'âge de 08 ans, marqué par l'apparition de petites lésions érythémato-squameuses sur le tronc. Depuis ces trois dernières années, il y a eu une aggravation des lésions et leur extension au visage et au cuir chevelu poussant le patient à consulter. Une première biopsie a été réalisée revenant non concluante.

✓ L'examen clinique met en évidence :

Un patient en bon état général qui présente :

A. Sur le plan dermatologique:

a. Examen cutané :

- Lésions érythémato-squameuses, d'aspect psoriasiforme, sous formes de petites et grandes plaques. (figure 10)
- Lésions papulo-nodulaires : fermes, arrondies, bien limitées, mesurant 0.5 à 1.5 cm de diamètre. (figures 11) avec participation du visage (figures 12)
- Plaques grises ardoisées mal limitées.

b. On note aussi ; une hyperkératose palmo-plantaire jaunâtre, plus ou moins épaisse, focale et squameuse L'examen des phanères

Cuir chevelu : signe l'atteinte du follicule pileux par la présence de :

- Plaques d'alopecie squameuses et infiltrées de quelques cm de diamètre. (figures 13)
- Lésions papulo-nodulaires similaires aux lésions cutanées.

Ongles : onycholyse distale, lésions en dès à coudre, accentuation de la courbure des ongles, érythème péri unguéal, signe de la manucure.

c. L'examen des muqueuses :

- Buccale : réseau blanchâtre de la muqueuse jugale.
- Muqueuses génitale, nasale, conjonctivale intactes.

B. Examen des aires ganglionnaires :

Présence de multiples adénopathies cervicale droite, gauche jugulo-carotidienne, axillaires et inguinales.

C. Examen ostéo-articulaire et musculaire :

Notion d'un syndrome douloureux diffus.

D. Le reste de l'examen clinique est sans anomalie.



Figure 10 : lésions psoriasiformes des membres



Figure 11 : lésions papulo-nodulaires des membres.



Figure 12 : lésions du visage infiltrées et ulcérées.



Figure 13: plaques d'alopecies infiltrées squameuses.

XIV.4. Explorations para cliniques :

XIV.4.a. Bilan biologique :

- FNS : GB=5630 éléments/mm³ faite de ; neutrophiles=3210, lymphocytes=1750, mono=380, éosinophiles=140, basophiles=20
GR=3.74*10, Hb=10.8g/dl, Ht=33.7, VGM=90, TCMH=28.8
Plaquettes=322.000 éléments/mm³
- Bilan hépatique : TGO=31UI/l, TGP=36UI/l, GGT=15UI/l, Bilirubine totale=0.57 mg/l Et bilirubine Directe=0.2mg/l
- Bilan lipidique : Triglycérides=1.71 g/l, cholestérol total= 2.21 g/l (élevé !)
- Sérologie HIV/HCV/Hbs/TPHA : négative.
- Bilan inflammatoire : VS=21mm la 1^{ère} heure
- CRP négative
- Enzymes musculaires : CPK=598 u/l (élevé), LDH=470 u/l (normal)
- Bilan rénal d'hémostase et protidique sont sans anomalie.
- Bilan d'auto-immunité : négatif.

XIV.4.b .Bilan radiologique :

- TDM thoraco-abdomino-pelvienne : les fenêtres pulmonaires, médiastinales, abdominales, et osseuses sont d'aspect normal.
- Scintigraphie osseuse : absence d'arguments scintigraphiques pouvant expliquer la symptomatologie douloureuse chez notre patient.
- Echographie des aires ganglionnaires : objective des Adénopathies cervicales gauches jugulo-carotidiennes de 12 et 22mm. Adénopathie axillaires droites de 18 et 23mm, gauche de 13,2 et 14,5mm et autres adénopathies infra centimétriques. Adénopathie inguinale de 21 mm droite et gauche et autres infra centimétriques. Absence d'adénopathies profondes visibles, absence de lésions viscérales.
- TDM cérébrale : montre une bonne pneumatisation des cavités sinusiennes, intégrité des cellules de l'oreille moyenne et interne. Avec petites géodes intra diploïques de la voûte crânienne fronto-pariétales bilatérales.

XIV.4.c. Etude cytopathologique : des cytoponctions effectuées au niveau des adénopathies cervicales droite, gauche et inguinale gauche : montre un aspect cytopathologique de lésions de lymphadénites non spécifiques ; absence de signe de malignité sur le matériel prélevé.

XIV.4.d .Etude anatomo-pathologique des biopsies cutanées :

Trois fragments biopsiques portant sur les principales lésions élémentaires : lésions érythémato-squameuses, macules pigmentée, papule violine ;

- -revêtement cutané fait d'un épiderme acanthosique avec épaissement de la couche granuleuse et hyperkératose orthokératosique.
- La couche basale est complètement détruite par un infiltrat inflammatoire essentiellement lymphocytaire mêlé à quelques polynucléaires neutrophiles et histiocytes.
- Une dégénérescence vacuolaire de la jonction dermo-épidermique avec apparition de kératinocytes apoptotiques .
- On note une exocytose de quelques lymphocytes dans le tiers inférieur de l'épiderme formant des micro-abcès de Pautier.

Le derme superficiel est le siège d'un infiltrat inflammatoire dense en bande sous-épidermique.

- On note la présence de dépôts brunâtres mélaniques (incontinence pigmentaire).

XIV.4.e. Immuno histochimie :

L'étude immunohistochimique sur tissus fixé et inclus en paraffine objective un aspect phénotypique évocateur d'un LCT, et un profil immunohistochimique évocateur d'un MF (double négatif CD4- et CD8-).

CD4- : marquage de quelques rares cellules de nature lymphocytaire T de localisation dermique.

CD8- : marquage de quelques rares cellules lymphocytaires T de localisation dermique.

CD20- : présence de très rares cellules B réactionnelles.

CD3 +: marquage des cellules tumorales de nature lymphocytaire T de taille petite à moyenne, de localisation essentiellement dermique en bande sous épidermique.

CD30 + : marquage de 05% de la population tumorale.

XIV.5. Évolution et surveillance :

- Le patient a bénéficié d'un traitement à base de :
 - Corticothérapie par voie générale prednisolone comprimés 20 mg à la posologie de 1mg/kg/ jour et topique : Clobétasol pommade : une application deux fois par jour
 - Méthotrexate en injection sous cutanée à la dose de 20mg/semaine
 - Acide folique comprimé : 2 comprimés par semaine traitement d'éventuelles infections existantes
 - Traitement émollient
- Sous traitement, l'évolution a été ici favorable : Absence d'apparition de nouvelles lésions, et début de cicatrisation des lésions ulcérées.

La surveillance était clinique et biologique (FNS, ionogramme sanguin, bilan rénal...).

XIV.6. Discussion :

Au terme de cette observation, un LCPT a été découvert chez un quadragénaire, à l'occasion d'un tableau clinique polymorphe évoluant depuis l'enfance, fait de lésions essentiellement dermatologiques ; cutanées, phanériennes siégeant sur des zones du corps non découvertes aux rayons solaires.

Le diagnostic de MF au stade tumoral à tropisme folliculaire dit pilotrope a été retenu sur les arguments cliniques suivants :

- Lésions psoriasiformes, infiltrées par endroits.
- plaques pigmentées.
- lésions papulo-nodulaires probablement atteinte du cuir chevelu : pilotropisme.
- Hyperkératose palmoplantaire.
- Prurit : inconstant dans le MF mais habituellement retrouvé au premier plan.

La biopsie cutanée oriente le diagnostic en objectivant :

- Infiltrat lymphocytaire en bande à limites inférieure nette au niveau du derme superficiel avec exocytose au niveau de l'épiderme formant des micros abcès de Pautier (épidermotropisme)
- L'infiltrat est composé de cellules atypiques à noyaux hyper chromatiques, encochés, similaires aux cellules de Sésary circulantes.

L'immunophénotypage conforte le diagnostic :

- CD3+
- CD4-
- CD8-
- CD30+

Il s'agit d'une d'un MF double négatif CD4- et CD8- qui constitue une forme rare de MF.

Notre patient présente une forme indolente d'un LCPT type MFp selon la classification OMS- EORTC, il est stadifié T3N1M0B0 selon la classification TNMB et classé IIB selon la classification EORTC/ICSL des MF et SS.

En particulier, et en l'absence de localisations extra cutanées, les malades avec un MFp ont une survie identique à celle de la population générale de même âge et de même sexe, l'évolution est alors très lente (années, décennies...).

Les diagnostics différentiels devant ce tableau clinique se font avec :

- Eczéma chronique
- Dermatose cendrée
- Dermatose inflammatoire avec atteinte prédominante du follicule pileux
- Psoriasis en grandes plaques
- Lichen plan pigmentaire

L'étude anatomopathologique des biopsies cutanées et l'immuno histochimie permettent d'affirmer le diagnostic.

L'évolution sous traitement était excellente, on note un affaissement des lésions tumorales, une disparition des lésions érythémato-squameuses et une cicatrisation des lésions ulcérées.

XIV.7. Conclusion :

Nous rapportons à travers cette observation un cas de LCPT suivi au service de Dermatologie et Vénérologie du CHU de TLEMEN qui est le MF tumoral pilotrope double négatif. Une forme de LCPT dont la réponse au traitement a été spectaculaire.

BIBLIOGRAPHIE :

-
- ⁱ 1" Bagot M., Grange F. Lymphomes cutanés : apport de la classification Organisation mondiale de la santé (OMS)-European Organisation for research and Treatment of Cancer (EORTC). EMC(Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 2006, A10 , p 98-685. }
- ⁱⁱ 2 Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E., Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal for research and treatment of cancer. *Blood* 1997;90,p354-71".
- ⁱⁱⁱ 3 « Lymphome t.docx », Guenter B, Werner K, Andreas C. Cutaneous Lymphomas Current Problems in dermatology, Volume 9 Number 5 September/October 1997. »
- ^{iv} 4 « CEDEF Item 164—Lymphomes malins : lymphomes cutanés I. module transdisciplinaire 10 : Cancérologie, oncohématologie de livre annales de dermatologie, 2008 ,160-161.4". »
- ^v 5" Dahbi N. thèse :les lymphomes cutanés primitifs:Expérience du service de dermatologie Chu Mohammed VI, Marrakech PAR , 2011 , P 1 :52 :50-51 :54-5. "
- ^{vi} 6 « Baylot-Barry M. Lymphome T cutané : prise en charge des lymphomes cutanés T +recommandation des groupe français d'étude des lymphomes cutanés ,2011, P 613. »
- ^{vii} 7" CHARAVIN-COCUZZA M. These étudieretrospective de 105 cas des lymphomes cutanés primitifs suivi au CHU de Grenoble en1997 et 2008. Soutenu publiquement a la faculté de Médecine de : Grenoble, 12 MARS 2009, p 46 :24 :25 :26 :30 :54-55."
- ^{viii} 8 Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 1996; 88:2385-409.
- ^{ix} 9" Hoppe RT. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome: pathology, staging, and treatment. *Curr Probl Cancer* 1990; 295-361. »
- ^x 10" Besnier E, Hallopeau H. On the erythroderma of mycosisfungoides. *J Cut Gen Urin Dis* 1892; 10 : 453. »
- ^{xi} « 11 Sézary A, Bouvrain Y. Erythrodermie avec presence de cellules monstreuses dans derme et sang circulant. *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1938;45:254-60. »
- ^{xii} "12 Berti E, Alessi E, Caputo R. Reticulohistiocytoma of the dorsum. *J Am Acad Dermatol* 19:259-272, 1988. »
- ^{xiii} 13" Berti E, Alessi E, Caputo R. Reticulohistiocytoma of the dorsum. *J Am Acad Dermatol* 19:259-272, 1988. »
- ^{xiv} 14 " Hoppe RT. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome: pathology, staging, and treatment. *Curr Probl Cancer* 1990; 295-361. »
- ^{xv} 15" Cribier B, Grosshans E. Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. *Encycl Méd Chir, Dermatologie*, 98-085-A-10, 2002, 16 p. »
- ^{xvi} 16 « brochureInhcutan-Comprendre les lymphomes cutanés Un guide d'information pour les patients et leurs proches ».
- ^{xvii} 17« brochureInhcutan-Comprendre les lymphomes cutanés Un guide d'information pour les patients et leurs proches ».
- ^{xviii} 18 « Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 1 janv 2019;blood2018-11-881268. ».
- ^{xix} brochureInhcutan-Comprendre les lymphomes cutanés Un guide d'information pour les patients et leurs proches ».

-
- ^{xviii} Zinzani P.L, Ferreri A.J.M, Cerroni L. Mycosis fungoides. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2008;65:172-82. »
- ^{xviii} Zinzani P.L, Ferreri A.J.M, Cerroni L. Mycosis fungoides. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2008;65:172-82. »
- ^{xviii} Hwang S, J Janik J, Jaff E, Wilson W. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. Lancet 2008; 371:945–57. »
- ^{xviii} Hwang S, J Janik J, Jaff E, Wilson W. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. Lancet 2008; 371:945–57. »
- ^{xviii} Sander CA, Flaig MJ. Morphologic spectrum of cutaneous B-cell lymphomas. Dermatol Clin 1999;17:593-99.
- ^{xviii} brochureInhcutan-Comprendre les lymphomes cutanés Un guide d'information pour les patients et leurs proches ».
- ^{xviii} Zinzani P.L, Ferreri A.J.M, Cerroni L. Mycosis fungoides. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2008;65:172-82. »
- ^{xviii} Zinzani P.L, Ferreri A.J.M, Cerroni L. Mycosis fungoides. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2008;65:172-82. »
- ^{xviii} Hwang S, J Janik J, Jaff E, Wilson W. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. Lancet 2008; 371:945–57. »
- ^{xviii} Hwang S, J Janik J, Jaff E, Wilson W. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. Lancet 2008; 371:945–57. »
- ^{xviii} Sander CA, Flaig MJ. Morphologic spectrum of cutaneous B-cell lymphomas. Dermatol Clin 1999;17:593-99. »
- ^{xviii} 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.
- ^{xviii} 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-lymphoma. J Invest Dermatol 1996;107:301–7. »
- ^{xviii}19" brochureInhcutan-Comprendre les lymphomes cutanés Un guide d'information pour les patients et leurs proches ».
- ^{xviii}20" Zinzani P.L, Ferreri A.J.M, Cerroni L. Mycosis fungoides. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2008;65:172-82. »
- ^{xx}20 Journées dermatologiques de Paris 2020 Page :A27.
- ^{xxi}21 Weinstock MA, Horm JW. Mycosis fungoides in the United States. Increasing incidence and descriptive epidemiology. JAMA 1988;260:42-6. Weinstock MA, Gardstein B. Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality. Am J Public Health 1999;89:1240-4.
- ^{xxii}23 Tan E, Tay YK, Giam YC. Profile and outcome of childhood mycosis fungoides in Singapore. Pediatr Dermatol 2000;17:352-6.
- ^{xxiii}24 . Weinstock MA, Reynes JF. Validation of cause-of-death certification for outpatient cancers: the contrasting cases of melanoma and mycosis fungoides. Am J Epidemiol 1998;148:1184-6.
- ^{xxiv}25 Weinstock MA, Reynes JF. The changing survival of patients with mycosis fungoides: a population-based assessment of trends in the United States. Cancer 1999;85:208-12.
- ^{xxvi}26" Zinzani P.L, Ferreri A.J.M, Cerroni L. Mycosis fungoides. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2008;65:172-82. »
- ^{xxvii}27" Hwang S, J Janik J, Jaff E, Wilson W. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. Lancet 2008; 371:945–57. »

^{xxviii}28" Hwang S, J Janik J, Jaff E, Wilson W. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Lancet* 2008; 371:945–57. »

^{xxix}29" Sander CA, Flaig MJ. Morphologic spectrum of cutaneous B-cell lymphomas. *Dermatol Clin* 1999;17:593-99. »

^{xxx}30" 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.

^{xxxi}31" 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-lymphoma. *J Invest Dermatol* 1996;107:301–7. »

^{xxxii}32" 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. »

^{xxxiii}33" 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 casecontrol study. *Eur J Cancer*. 2001;37(3):392-7. »

^{xxxiii}34 " 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. »

^{xxxiii}35" Mao X, Orchard G, Lillington D M. BCL2 and JUNB abnormalities in primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol* 2004 ;151:546–56. »

^{xxxiii}36 " Mao X, Orchard G, Lillington D M. BCL2 and JUNB abnormalities in primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol* 2004 ;151:546–56 Jghaimi F. Belaabidia.B. Les lymphomes cutanés primitives: aspects anatomopathologique. Thèse 2010. »

^{xxxiii}38« Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1085-102. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 15 mai 2005;105(10):3768-85. Klemke CD, Booken N, Weiss C, Nicolay JP, Goerdts S, Felcht M, et al. Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sézary syndrome in differentiation from other erythrodermic skin diseases: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force Study of 97 cases. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):93- 105. »

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.

^{xxxiii}39 « Delfau-Larue M-H, Laroche L, Wechsler J, Lepage E, Lahet C, Asso-Bonnet M, et al. Diagnostic value of dominant T-cell clones in peripheral blood in 363 patients presenting consecutively with a clinical suspicion of cutaneous lymphoma. *Blood*. 1 nov 2000;96(9):2987-92. »^{xxxiii}40 « Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1085-102. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 15 mai 2005;105(10):3768-85. Klemke CD, Booken N, Weiss C, Nicolay JP, Goerdts S, Felcht M, et al. Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sézary syndrome in differentiation from other erythrodermic skin diseases: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force Study of 97 cases. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):93- 105. »

^{xxxiii}40 « da Silva Almeida AC, Abate F, Khiabani H, Martinez-Escala E, Guitart J, Tensen CP, et al. The mutational landscape of cutaneous T-cell lymphoma and Sézary syndrome. *Nat Genet*. déc 2015;47(12):1465-70. Prasad A, Rabionet R, Espinet B, Zapata L, Puiggros A, Melero C, et al. Identification of Gene Mutations and Fusion Genes in Patients with Sézary Syndrome. *J Invest Dermatol*. 1juill 2016;136(7):1490-9. 80 . Lamprecht B, Kreher S, Möbs M, Sterry W, Dörken B, Janz M, et al. The tumour suppressor p53 is frequently nonfunctional in

Sézary syndrome. Br J Dermatol. 2012;167(2):240-6. 29. Izykowska K, Przybylski GK. Genetic alterations in Sezary syndrome. Leuk Lymphoma. 1 mai 2011;52(5):745-53. Wang L, Ni X, Covington KR, Yang BY, Shiu J, Zhang X, et al. Genomic profiling of Sézary syndrome identifies alterations of key T cell signaling and differentiation genes. Nat Genet. déc 2015;47(12):1426-34. Kiel MJ, Sahasrabudhe AA, Rolland DCM, Velusamy T, Chung F, Schaller M, et al. Genomic analyses reveal recurrent mutations in epigenetic modifiers and the JAK-STAT pathway in Sézary syndrome. Nat Commun. 29 sept 2015;6:8470. »

^{xxxiii} 41 « Mangold AR, Thompson AK, Davis MD, Saulite I, Cozzio A, Guenova E, et al. Early clinical manifestations of Sézary syndrome: A multicenter retrospective cohort study. J Am Acad Dermatol. 1 oct 2017;77(4):719-27. Caudron A, Marie-Cardine A, Bensussan A, Bagot M. Actualités sur le syndrome de Sézary. Ann Dermatol Vénérologie. janv 2012;139(1):31-40. Fragkos KC. Plantar keratoderma of Sézary syndrome. Clin Case Rep. 29 août 2017;5(10):1726-7. CD164 helps physicians to diagnose and treat cancer in Sézary Syndrome | Atlas of Science [Internet]. Disponible sur: <https://atlasofscience.org/cd164-helps-physicians-to-diagnose-and-treat-cancer-in-sezary-syndrome/>. Mirvish ED, Pomerantz RG, Geskin LJ. Infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol. févr 2011;64(2):423-31. »

^{xxxiii} 42 Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B, Barete S, Laroche L, Machet L et al. Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. Ann Dermatol Vénérologie 2010;137:611—21.

^{xxxiv} 43 « Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2017;92(10):1085-102. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. Blood. 12 nov 2009;114(20):4337-53. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): Part II. Prognosis, management, and future directions. J Am Acad Dermatol. 1 févr 2014;70(2):223.e1-223.e17. Piekarz RL, Frye R, Turner M, Wright JJ, Allen SL, Kirschbaum MH, et al. Phase II Multicenter Trial of the Histone Deacetylase Inhibitor Romidepsin as Monotherapy for Patients With Cutaneous T-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 10 nov 2009;27(32):5410-7. »

^{xxxvi} 44 "Spicknall KE. Sézary syndrome—clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. Semin Cutan Med Surg. mars 2018;37(1):18-23" Saulite I, Hoetzenecker W, Weidinger S, Cozzio A, Guenova E, Wehkamp U. Sézary Syndrome and Atopic Dermatitis: Comparison of Immunological Aspects and Targets. BioMed Res Int [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4886049/> Mistry N, Gupta A, Alavi A, Sibbald RG. A Review of the Diagnosis and Management of Erythroderma (Generalized Red Skin). Adv Skin Wound Care. mai 2015;28(5):228. Nagler AR, Samimi S, Schaffer A, Vittorio CC, Kim EJ, Rook AH. Peripheral blood findings in erythrodermic patients: Importance for the differential diagnosis of Sézary syndrome. J Am Acad Dermatol. 1 mars 2012;66(3):503-8. Duncan SC, Winkelmann RK. Circulating Sézary cells in hospitalized dermatology patients. Br J Dermatol. 1978;99(2):171-8. »

^{xxxvii} 45 « Jean-Louis Alibert, *Descriptions des maladies de la peau observées à l'Hôpital Saint-Louis, et exposition des meilleures méthodes suivies pour leur traitement. Volume 2.*, Paris, 1806, p. 161 »

^{xxxvii} 46 « brochure Inhcutan-Comprendre les lymphomes cutanés Un guide d'information pour les patients et leurs proches ».

^{xxxvii} 47 « M. Beylot-Barry, O. Dereure, B. Vergier et S. Barete, « Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés », Annales de Dermatologie et de Vénérologie, vol. 137, no 10, octobre 2010, pages 611–621 (DOI 10.1016/j.annder.2010.06.021, lire en ligne [archive], consulté le 18 juin 2020). »

^{xxxviii} 48 DN Slater . Frère J Dermatol . 2005 nov .Département d'histopathologie, Hôpital Royal Hallamshire, Sheffield S10 2JF, Royaume-Uni. david.slater.sth.nhs.uk.

^{xxxix} 49 Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. La mise à jour 2018 de la classification OMS-EORTC des lymphomes cutanés primitifs. Sang. 2019;133(16):1703-1714.

^{xl} 50 Willemze R, Jaffé ES, Burg g, et al .Classification OMS-EORTC des lymphomes cutanés. Sang. 2005;105(dix):3768-3785.

^{xli} 51 Willemze R, Jaffé ES, Burg g, et al .Classification OMS-EORTC des lymphomes cutanés. Sang. 2005;105(dix):3768-3785.

^{xlii} 52 Swerdlow SH, Campo E, Harris Pays-Bas, et al .Classification de l'Organisation mondiale de la santé des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes. 4e éd . révisée .Lyon, France: Presse du CIRC; 2017.

^{xliii} 53 Aîné DE, Massi ré, Scolyer RA, Willemze R. Classification OMS des tumeurs cutanées. 4e éd .Lyon, France: Presse du CIRC; 2018.

^{xliv} 54 <https://ashpublications.org/blood/article/133/16/1703/260505/The-2018-update-of-the-WHO-EORTC-classification?fbclid=IwAR1kjVE46lhRnU4V3xxXPiLD2FkFWDVdSJR>.

^{xlv} 53 Aîné DE, Massi ré, Scolyer RA, Willemze R. Classification OMS des tumeurs cutanées. 4e éd .Lyon, France: Presse du CIRC; 2018.

55« Item 164 : Lymphomes malins : lymphomes cutanés.Collège National des Enseignants de Dermatologie »

^{xlvi} 56" Item 164 : Lymphomes malins : lymphomes cutanés Collège National des Enseignants de Dermatologie. »

^{xlvi} 57" Item 164 : Lymphomes malins : lymphomes cutanés Collège National des Enseignants de Dermatologie. »

^{xlvi} 58 « Erratum in Olsen et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110:1713-1722. », Blood, vol. 111, no 9, 1er mai 2008, pages 4830–4830 (ISSN 0006-4971 et 1528-0020, DOI 10.1182/blood-2008-02-142653, lire en ligne [archive], consulté le 18 juin 2020). »

59^{xlvii} « A. Fauconneau, A. Pham-Ledard, B. Vergier et M. Parrens, « Lymphome cutané anaplasique à grandes cellules CD30+ et mycosis fongoïde transformé CD30+ : étude comparative de 81 cas en collaboration avec le GFELC », Annales de Dermatologie et de Vénérologie, vol. 140, no 12, décembre 2013, S416–S417 (DOI 10.1016/j.annder.2013.09.119, consulté le 18 juin 2020). »

59^{xlix} « A. Fauconneau, A. Pham-Ledard, B. Vergier et M. Parrens, « Lymphome cutané anaplasique à grandes cellules CD30+ et mycosis fongoïde transformé CD30+ : étude comparative de 81 cas en collaboration avec le GFELC », Annales de Dermatologie et de Vénérologie, vol. 140, no 12, décembre 2013, S416–S417 (DOI 10.1016/j.annder.2013.09.119, consulté le 18 juin 2020). »

60^l « M. Beylot-Barry, O. Dereure, B. Vergier et S. Barete, « Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés », Annales de Dermatologie et de

Vénérologie, vol. 137, no 10, octobre 2010, pages 611–621 (DOI 10.1016/j.annder.2010.06.02, consulté le 18 juin 2020). »

^{lii}61 « 30 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)-Actelion Pharmaceuticals France, Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations : valchlor[®] (chlorméthine ou méchloréthamine) gel pour application cutanée, août 2014. »

^{liv}61 « 30 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)-Actelion Pharmaceuticals France, Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations : valchlor[®] (chlorméthine ou méchloréthamine) gel pour application cutanée, août 2014. »

^{lvij}62" 7. Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003;101:4267-72. »

^{lix} 63 « Item 164 : Lymphomes malins : lymphomes cutanés Collège National des Enseignants de Dermatologie. »

^{lix}64 . Michel L, Dupuy A, Jean-Louis F, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis of cutaneous T cell lymphoma cells: evidence for a partially caspase-independent pathway and potentiation by ascorbic acid (vitamin C). *J Invest Dermatol* 2003;121:88-93. »

^{lix}65« Beylot-Barry M, Groppi A, Vergier B, Pulford K, Merlio JP. Characterization of t(2;5) reciprocal transcripts and genomic breakpoints in CD30+ cutaneous lymphoproliferations. *Blood* 1998;91:4668-76 »

^{lix}66 «Bekkenk M, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30⁺ positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Blood* 2000;95:3653-61. »

^{lix}67. Bekkenk M, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30⁺ positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Blood* 2000;95:3653-61. »

^{lix}68« Bekkenk M, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30⁺ positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Blood* 2000;95:3653-61. Davis TM, Morton CC, Miller-Cassman R, Balk SP, Kadin ME. Hodgkin's disease, lymphomatoid papulosis and cutaneous T-cell lymphoma derived from a common T-clone. *N Engl J Med* 1992;326:1115-22. »

^{lix}69« Beylot-Barry M, Groppi A, Vergier B, Pulford K, Merlio JP. Characterization of t(2;5) reciprocal transcripts and genomic breakpoints in CD30+ cutaneous lymphoproliferations. *Blood* 1998;91:4668-76. »

^{lix} 70«orphenat. Les lymphomes cutanés Auteurs : Hervé Bachelez. »

^{lix}71« Takeshita M, Imayama S, Oshiro Y, et al. Clinicopathologic analysis of 22 cases of subcutaneous panniculitis-like CD56⁻ and CD56⁺ lymphoma and review of 44 other reported cases. *Am J Clin Pathol* 2004;121:408-16. Massone C, Chott A, Metzger D, et al. Subcutaneous, blastic natural killer (NK), NK/T-cell and other cytotoxic lymphomas of the skin: a morphologic, immunophenotypic and molecular study of 50 patients. *Am J Surg Pathol* 2004;28:719-35. »

-
- lix72 « Mraz-Gernhard S, Natkunam Y, Hoppe RT, LeBoit P, Kohler S, Kim Y. Natural killer/natural killerlike T-cell lymphoma, CD56+ , presenting in the skin: an increasingly recognized entity with an aggressive course J Clin Oncol 2001;19:2179-88. »
- lix73 « Petrella T, Comeau MR, Maynadié M, et al. « Agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm » (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56+ precursor cells related to plasmacytoid monocytes. Am J Surg Pathol 2002;26: 852-62. »
- lix74 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.
- lix75 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.
- lix76 Poszepczynska-Guigné E, Schiavon V, D'Incan M, Echchakir H, Musette P, Ortonne N, et al. KIR3DL2 is a new phenotypic marker of Sezary cells: relevance for the diagnosis and follow-up of Sezary syndrome. J Invest Dermatol 2004;122:820—3.
- lix77 Tsai EY, Taur A, Espinosa L, Quon A, Johnson D, Dick S, et al. Staging accuracy in mycosis fungoides and sezary syndrome using integrated positron emission tomography and computed.
- lix78 Kumar R, Xiu Y, Zhuang HM, Alavi A. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in evaluation of primary cutaneous lymphoma. Br J Dermatol 2006;155:357—63.
- lix79 Sibaud V, Beylot-Barry M, Thiebault R. Bone marrow histo-pathologic and molecular staging in epidermotropic T-cell lymphoma. Am J Clin Pathol 2003;119:414—23. Beylot-Barry M, Parrens M, Delaunay M, Thiebault R, Vergier B, DeMascarel A, et al. Is bone marrow biopsy necessary in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome? A histo-logical and molecular study at diagnosis and during follow-up. Br J Dermatol 2005;152:1378—9.
- lix80 Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007;110:1713—22.
- lix81 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.
- lix82 « brochureInhcutan-Comprendre les lymphomes cutanés Un guide d'information pour les patients et leurs proches ».
- lix83 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.
- lix84 « Willemze R. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 15 mai 2005;105(10):3768-85. JIM.fr - Lymphomes T cutanés : les « bons » et les « mauvais » [Internet]. Disponible sur: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:myRmT71_BL&J:https://www.jim.fr/edocs/lymphomes_t_cutanes_les_bons_et_les_mauvais__112654/document_mise_point.phtml+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr »

lix 85 « Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B, Barete S, Laroche L, Machet L, et al. Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. Ann Dermatol Vénérologie. oct 2010;137(10):611-21. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing Incidence Trends of Cutaneous T-Cell Lymphoma. JAMA Dermatol. 1 nov 2013;149(11):1295-9. »

lix 86 Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. J Clin Oncol. 10 nov 2015;33(32):3766-73. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al. Cutaneous Lymphoma

lix 87 « Orphanet: Syndrome de Sézary [Internet]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=3162&lng=FR . Phan A, Veldman R, Lechowicz MJ. T-cell Lymphoma Epidemiology: the Known and Unknown. Curr Hematol Malig Rep. 1 déc 2016;11(6):492-503. Spicknall KE. Sézary syndrome—clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. Semin Cutan Med Surg. mars 2018;37(1):18-23 »

lix 88 « brochure Inhcutan-Comprendre les lymphomes cutanés Un guide d'information pour les patients et leurs proches »

lix 89 "Kaye FJ, Bunn PA, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, Fischmann AB, et al. Randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. N Engl J Med 1989 ;321 :1784—90. »

lix 90 <http://sircamt.canceraquitaine.org/rca/documents/referentiels/RefLymphomesCutanes.pdf>. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome : a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007 ;110 :1713—22. »

XVI. Résumé

XVI.1. En français:

Il s'agit de maladies rares qui sont révélées par la survenue de démangeaisons, plaques ou nodules sur la peau. Les lymphocytes (sous-type de globules blancs) sont à l'origine de ces maladies. Parfois la peau et le sang peuvent être atteints de façon concomitante, c'est en particulier le cas dans les mycosis fongoïdes étendus ou le syndrome de Sézary. La plupart des cas sont néanmoins peu évolutifs et répondent à des soins locaux adaptés. Même si les sujets jeunes peuvent être atteints, la plupart des lymphomes cutanés T surviennent chez des personnes âgées de 60 à 80 ans. Sans que l'on connaisse la cause de ce dérèglement, une fraction de lymphocytes T prolifèrent alors de manière excessive et viennent se localiser sur la peau.

Les lymphomes T (mycosis fongoïdes, Syndrome de Sézary et autres formes rares) se présentent le plus souvent sous la forme de plaques rouges qui atteignent surtout le haut des cuisses, les fesses ou le tronc. Ces plaques sont fréquemment associées à des démangeaisons. Parfois on peut palper la survenue de ganglions sous-cutanés.

Le diagnostic repose à la fois sur des prélèvements de peau (biopsie cutanée) et sur des prises de sang. Des examens complémentaires (échographie, scanner, pet-scanner) peuvent être demandés selon les cas

Le traitement de ces lymphomes est variable d'un individu à l'autre et selon les stades.

Pour les lymphomes T cutanés localisés, il peut reposer sur l'application de crèmes à base de corticoïdes ou chimiothérapie à appliquer localement. Les UV (ultraviolets) en cabine peuvent être utiles. Dans les formes diffuses ou agressives le traitement peut faire appel à des essais cliniques pouvant faire intervenir des thérapies ciblées ou immunothérapies. Les chimiothérapies sont également parfois utiles. L'évolution dépend du type précis de lymphome, elle est dite indolente (peu ou pas agressive) dans la majorité des cas.

Enfin, le but de notre travail est d'identifier les principaux types de lymphome T cutané primitif et décrire le lymphome T cutané type mycosis fongoïde au stade tumoral chez un patient suivi en Dermatologie et bien sur définir ses modalités thérapeutiques.

XVI.2.En anglais:

These are rare diseases that are revealed by the appearance of itching, patches or lumps on the skin. Lymphocytes (a subtype of white blood cells) cause these diseases. Sometimes the skin and blood can be involved concomitantly, this is particularly the case in extensive mycosis fungoid or Sézary syndrome. Most cases are nonetheless not very progressive and respond to appropriate local care. Although young people can be affected, most cutaneous T lymphomas occur in people aged 60 to 80 years. Without knowing the cause of this disorder, a fraction of T lymphocytes then proliferate excessively and come to localize on the skin.

T lymphomas (mycosis fungoid, Sézary syndrome and other rare forms) most often present in the form of red plaques which preferably reach the top of the thighs, buttocks or trunk. These plaques are readily associated with itching. Sometimes we can palpate the occurrence of subcutaneous nodes.

The diagnosis is based on both skin samples (skin biopsy) and blood tests. Additional examinations (ultrasound, scanner, pet-scanner) may be requested depending on the case.

Treatment for these lymphomas varies from person to person and depending on the stage.

For localized cutaneous T lymphomas, it may be based on the application of corticosteroid creams or chemotherapy to be applied locally. UV (ultraviolet) in the cabin can be useful. In diffuse or aggressive forms, treatment may call for clinical trials which may involve targeted therapies or immunotherapies. Chemotherapy is also sometimes helpful. The course depends on the precise type of lymphoma, it is said to be indolent (little or not aggressive) in the majority of cases.

Finally, the aim of our work is to identify the main types of primary cutaneous T lymphoma and to describe cutaneous T lymphoma of the mycosis fungoid type at the tumor stage in a patient followed in dermatology and of course to define its therapeutic modalities.

XVI.3.En Arabe:

هي عبارة عن أمراض نادرة تظهر من خلال ظهور حكة أو بقع أو كتل على الجلد. تسبب الخلايا الليمفاوية (نوع فرعي من خلايا الدم البيضاء) هذه الأمراض. في بعض الأحيان يمكن أن تصيب الجلد والدم بشكل متزامن ، وهذا هو الحال بشكل خاص في الفطر الفطري الواسع النطاق أو متلازمة سيزاري. ومع ذلك ، فإن معظم الحالات ليست تقدمية للغاية وتستجيب للرعاية المحلية المناسبة. على الرغم من إمكانية إصابة الشباب ، فإن معظم الأورام الليمفاوية التائية الجلدية تصيب الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 60 إلى 80 عامًا. دون معرفة سبب هذا الاضطراب ، يتكاثر جزء من الخلايا الليمفاوية التائية بشكل مفرط ويتموضع على الجلد.

غالبًا ما تظهر الأورام اللمفاوية التائية (الفطريات الفطرية ومتلازمة سيزاري والأشكال النادرة الأخرى) في شكل بقع حمراء وتظهر عموماً في أعلى الفخذين أو الأرداف أو الجذع. و تكون غالباً مصحوبة بالحكة و في بعض الأحيان تتسبب فيظهور غدد لمفاوية تحت الجلد.

تشخيص هذا المرض يتطلب اخذ عينات من الجلد (خزعة الجلد) بالإضافة إلى اختبارات الدم. قد يتم طلب فحوصات إضافية (الموجات فوق الصوتية، سكتاير بوزيتون) حسب الحالة

يختلف علاج هذه الأورام اللمفاوية من شخص لآخر اعتماداً على مراحل تطور هذا المرض.

بالنسبة للأورام اللمفاوية التائية الجلدية الموضعية، قد يعتمد على تطبيق كريمات الكورتيكوستيرويد أو العلاج الكيميائي موضعياً. يمكن أن تكون الأشعة فوق البنفسجية (فوق البنفسجية المحدودة الانتشار) مفيدة. في الأشكال المنتشرة أو العدوانية، قد يتطلب العلاج إجراء تجارب سريرية قد تتضمن علاجات موجهة أو علاجات مناعية. العلاج الكيميائي مفيد أيضاً في بعض الأحيان. تعتمد الدورة على النوع الدقيق من سرطان الغدد اللمفاوية، ويقال إنها بطيئة (قليلة أو غير عدوانية) في معظم الحالات.

أخيراً، الهدف من عملنا هو تحديد الأنواع الرئيسية من ورم الغدد اللمفاوية الجلدية التائية الأولية ووصف سرطان الغدد اللمفاوية التائية الجلدية من النوع الفطري في مرحلة الورم عند المريض المتابع في الأمراض الجلدية وبالطبع تحديد الطرق العلاجية المتبعة.