



Mémoire de fin d'étude

Thème : profil épidémiologique et clinique du
mycosis fongoïde au CHU Tlemcen 2019/2022

Présenté par :

Kazi Aoual Samira Zohra

Rahou Chaima

Hammad Hanane

Lardjane Sara

Encadré par :

Dr. Mahi Ilhem maitre assistante en dermatologie vénérologie

Année universitaire : 2021/2022

Remerciement :

D'abord à DIEU le tout puissant qui nous créé et donné cette intelligence, qui nous a soutenu dans notre parcours scolaire et universitaire, c'est à dieu que nous devons ce succès aujourd'hui.. Alhamdoulilah.

A notre maitre et encadreur de mémoire docteur Mahi.I maitre assistante en dermatologie vénérologie au CHU Tlemcen Dr Tidjani Damerdji

Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre encadrement, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables, ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect.

Permettez nous cher maitre, de vous exprimer notre reconnaissance et notre grande estime.

Au chef du service de dermatologie vénérologie CHU Tlemcen, professeur Dahmani pour son accueil chaleureux, et de nous avoir donné la liberté totale à l'accession aux archives, et aux différentes documentations.

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

Au médecins résidentes au service de dermatologie vénérologie CHU Tlemcen

Nous sommes reconnaissantes de votre aide apportée tout au long de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de nos remerciements les plus sincères a : Dr. Baba Ahmed, Dr. Benabadji, Dr. hassain, Dr. Bouterfas, Dr. Kazi, Dr. Bouayed, et Dr. Bereksi.

Liste d'abréviation :

MF : mycosis fongoïde

OMS : organisation mondiale de la santé

CTCL : cutaneous T cell lymphome

SALT : skin associated lymphoid tissues

STAT : signal transducteur et activateur

CDP : cellules plasmacytoïdes dendritiques

SS : syndrome sézary

ESMO : société européenne d'oncologie médicale

EORTC : groupe d'étude de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le
Traitement des Cancers

ATCD : Antécédents

Liste des tableaux :

- ❖ **Tableau I :** Histologie de la peau ⁽⁴⁾11

- ❖ **Tableau II :** Comparaison des classifications EORTC, Kiel et Real (les entités jugées provisoire apparaissent en italique)..... 37

- ❖ **Tableau III :** Lymphomes de présentation cutanée primitive selon la classification OMS- EORTC 2005, fréquence et survie estimée (La papulose lymphomatoïde et le lymphome T cutané à grandes cellules anaplasique constituent le groupe des lymphoproliférations cutanées CD30+)..... 39

- ❖ **Tableau IV :** Principaux lymphomes de présentation habituellement ou fréquemment cutanée primitive, extraits de la classification OMS 2008.....43

- ❖ **Tableau V:** Actualisation 2017 de la classification OMS 2008 des LCTP..... 44

- ❖ **Tableau VI:** classification TNMB des lymphomes cutanés type mycosis fongoïde et syndrome de sézary : prau (T)..... 53

- ❖ **Tableau VII:** classification TNMB des lymphomes cutanés type mycosis fongoïde et syndrome de sézary: ganglions (N)..... 54

- ❖ **Tableau VIII:** classification TNMB des lymphomes cutanés type mycosis fongoïde et syndrome de sézary: localisations viscérales (M)..... 55

Liste des figures :

- **Figure01** : Schéma montrant les différents constituants du tissu cutané..... 7
- **Figure02** : Schéma montrant les 4 populations cellulaires de l'épiderme..... 8
- **Figure03** : Schéma montrant les 4 couches de l'épiderme..... 10
- **Figure04** : Les cellules de Merkel..... 14
- **Figure05** : Le mécanisme de l'épidermotropisme dans le mycosis fongoïde..... 28
- **Figure06** : MF au stade de plaques non infiltrées..... 47
- **Figure07**: MF au stade de plaques infiltrées..... 48
- **Figure08** : MF au stade tumoral..... 49
- **Figure09**: MF avec plaques hypo-pigmentées..... 51
- **Figure10** : Patient suivi pour MF pilotrope..... 51
- **Figure11** : Syndrome de Sezary..... 52
- **Figure12**: Coupe histologique d'un patient atteint de MF..... 58
- **Figure13** : Coupe histologique d'un patient suivi pour un MF pilotrope: la gaine pilaire est infiltrée par les cellules lymphoïdes atypiques.... 59
- **Figure14** : Photo de microscopie électronique montrant une cellule de Sézary dans le sang. Le rapport nucléocytoplasmique est élevé, le noyau est hyper-chromatique et cérébriforme (G x 8 000)..... 61
- **Figure15** : répartition des biopsies en fonction du sexe..... 75
- **Figure16** : répartition des malades par tranche d'âge..... 76
- **Figure 17** : tableau décrivant les associations pathologiques des patients atteints du MF dans notre série d'étude 77
- **Figure18**: Motifs de consultation..... 78
- **Figure19** : Pourcentage des phototypes..... 79
- **Figure20** : Nombres des lésions..... 80
- **Figure21** : Taille des lésions..... 81
- **Figure22**: Localisation du mycosis fongoïde..... 82

- **Figure23:** Taille des cellules..... 83
- **Figure24:** Localisation de la prolifération lymphoïde..... 84
- **Figure25 :** pourcentage des marqueurs biologiques..... 85
- **Figure26:** Traitement utilisé dans le mycosis fongoïde..... 86

Plan :

✚ Partie théorique :

■ Introduction.....	(2)
I- Rappel	
I.1 Embryologie et histologie de la peau normal.....	(4)
I.2 Epidermotropisme lymphocytaire.....	(23)
I.3 La migration des lymphocytes vers la peau.....	(24)
I.4 Mécanisme de l'epidermotropisme des lymphocytes T au sein du mycosis fongoïde.....	(26)
II- Mycosis fongoïde.....	(30)
II.1 Historique.....	(30)
II.2 Epidémiologie.....	(30)
II.3 Classifications.....	(35)
II.4 Diagnostic clinique du mycosis fongoïde.....	(45)
II.5 Histologie et variantes du mycosis fongoïde.....	(55)
II.6 Diagnostic différentiel du mycosis fongoïde.....	(62)
II.7 Pronostic.....	(65)
II.8 Traitement.....	(68)

✚ Partie pratique :

▪ Patients et méthodes..... (73)

I. Patients

II. Méthodes d'étude

II.1. Critères d'inclusion

II.2. Critères d'exclusion

▪ Résultats..... (74)

I. Caractères cliniques..... (75)

II. Etude histologique et immuno- histochimique..... (83)

III. Traitement..... (86)

▪ Discussion..... (88)

▪ Résumé..... (92)

✚ Annexes..... (93)

✚ Bibliographie..... (102)

PARTIE THEORIQUE

INTRODUCTION

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

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

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

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

I. RAPPEL :

I.1. Embryologie et histologie de la peau normal :

I.1.1 Rappel embryologique : ⁽¹⁾

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

- ✓ Le neuro-ectoblaste superficiel
- ✓ Le mésoblaste intermédiaire
- ✓ Et l'endoblaste ou feuillet profond

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

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

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

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

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

✓ Epiderme :

L'ectoblaste primitif est une couche monostratifiée de cellules cubiques, au début du 2^{ème} mois, il se bi-stratifie par formation d'une seconde couche de cellules épithéliales polyédriques aplaties constituant le péri-derme. Celui-ci exfolie, puis est remplacé dès le 4^{ème} mois par un épithélium malpighien kératinisant. A la fin du 5^{ème} mois, la stratification définitive de l'épiderme est acquise. Sur le plan ultra structural et immunohistochimique, les desmosomes et les tight junctions apparaissent dès le 1^{er} mois, les tonofilaments au 2^{ème} mois, les hémidesmosomes des kératinocytes basaux et les fibres d'ancrage au 3^{ème} mois, à ce stade de l'embryogénèse, les antigènes de la membrane basale (laminine, antigène de la pemphigoïde, collagène type IV) sont déjà exprimés, tout comme les principaux antigènes du cell coat des kératinocytes.

✓ Mélanocytes :

Ils sont présents dans l'épiderme dès le 2^{ème} mois, mais n'y deviennent identifiables qu'à partir du 3^{ème} mois lors de l'apparition des premiers prémélanosomes DOPA+, les mélanosomes apparaissent au 4^{ème} mois et les premières images de pigmentation kératinocytaire au 6^{ème} mois de la vie fœtale. Les cellules de Langerhans sont beaucoup plus précoces et sont présentes avant la migration des mélanoblastes de la crête neurale.

✓ Derme :

Il acquiert sa différenciation en tissu conjonctif, contenant des fibres élastiques et collagènes au cours des 3ème et 4ème mois, il se forme à partir de la plaque cutanée des somites du mésoblaste.

I.1.2 Histologie de la peau :

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

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

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

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

Deux sortes de tissus constituant la peau :

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

De nombreuses papilles dermiques, en forme de cône, s'étendent vers le haut déformant la face de l'épiderme ; les languettes épithéliales qui séparent les dermiques portent le nom de crêtes épidermiques.

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

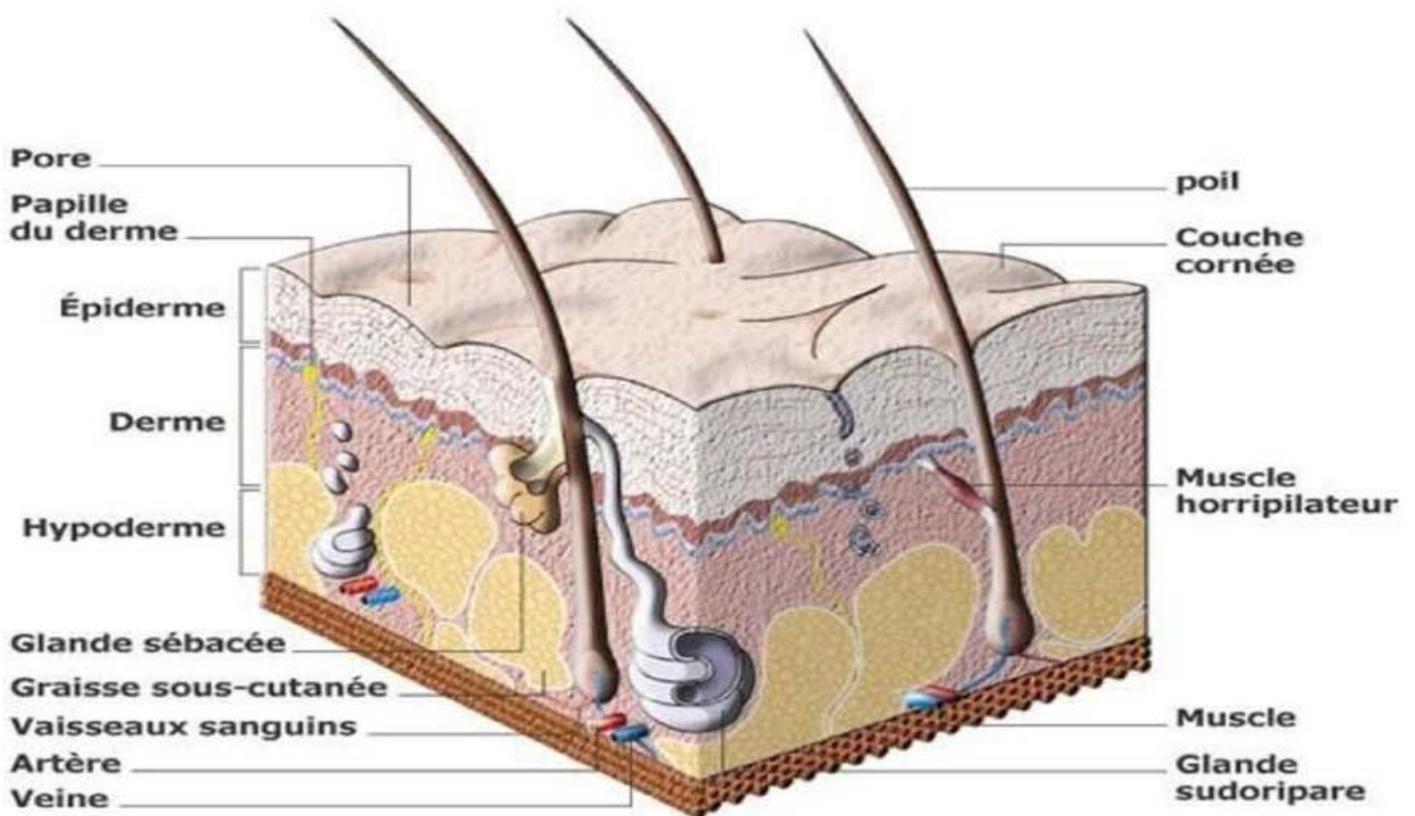


Figure01 : Schéma montrant les différents constituants du tissu cutané

a) Epiderme :

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

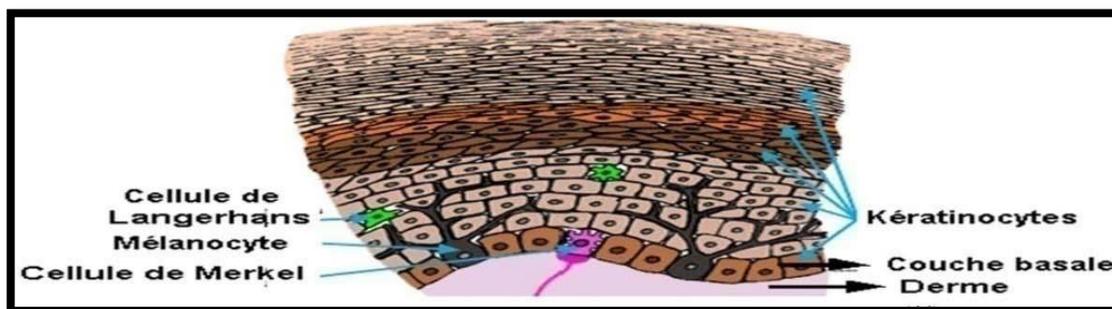


Figure02 : Schéma montrant les 4 populations cellulaires de l'épiderme ⁽²⁾

❖ Les kératinocytes ⁽³⁾

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

- la cohésion de l'épiderme et sa protection contre les agressions mécaniques en rapport avec le cytosquelette et les systèmes de jonction des kératinocytes entre eux.

- une fonction de barrière entre les milieux intérieur et extérieur en rapport avec la différenciation terminale des kératinocytes en cornéocytes.
- la protection contre les radiations lumineuses en rapport avec les mélanosomes de stade IV qu'ils ont phagocyté.

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

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

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

- ✓ **La couche granuleuse** est constituée de plusieurs assises de cellules aplaties, au grand axe parallèle à la jonction dermo-épidermique. L'apparition dans le cytoplasme des kératinocytes de granulations basophiles est à l'origine de l'appellation couche granuleuse.

- ✓ **La couche cornée** est constituée de plusieurs assises de cellules aplaties, anucléées, appelées cornéocytes. La couche cornée est compacte en profondeur au contact de la couche granuleuse, et desquamant en superficie. La migration des kératinocytes de la couche basale vers la couche cornée se fait normalement en 3 à 4 semaines.

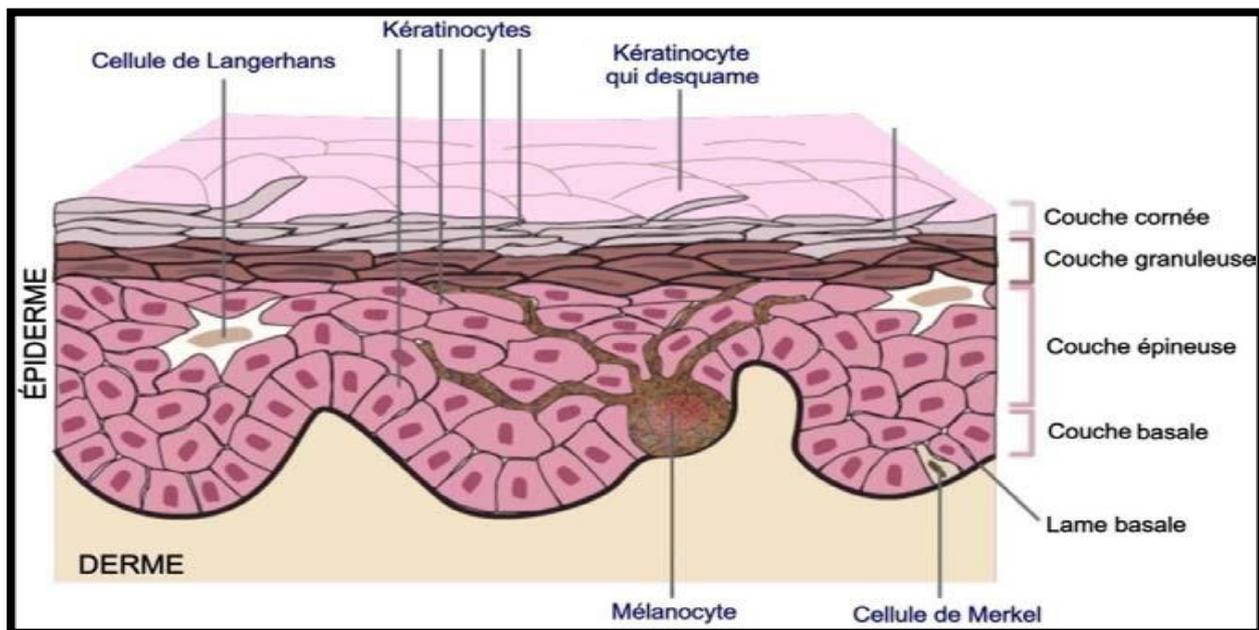


Figure03 : Schéma montrant les 4 couches de l'épiderme ⁽²⁾

Tableau N°1. Histologie de la peau (4)

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

❖ Les mélanocytes :

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

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

Les mélanines ont deux fonctions:

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

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

❖ **Les cellules de Langerhans :**

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

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

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

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

C'est là qu'elles présentent l'antigène transformé aux lymphocytes T CD4+ de type Th1.

Ce sont les seules cellules dendritiques capables de présenter les antigènes aux lymphocytes T «naïfs».

❖ **Les cellules de Merkel:**

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

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

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

Les cellules de Merkel expriment les marqueurs des cellules nerveuses

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

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

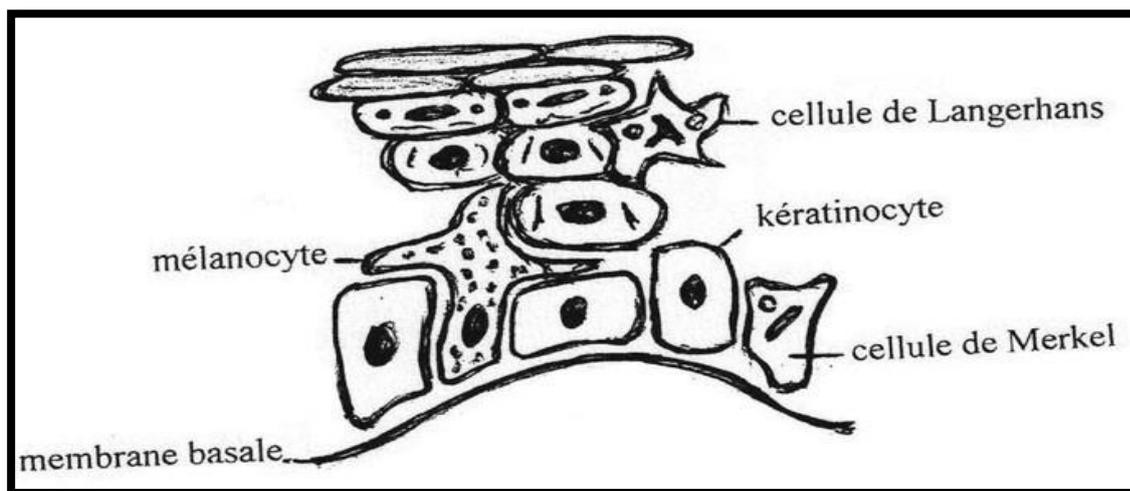


Figure04 : Les cellules de Merkel ⁽⁴⁾

❖ La jonction dermo-épidermique :

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

En microscopie optique, la membrane basale n'apparaît qu'avec des colorations spéciales qui mettent en évidence un feutrage de fibres réticuliniques et, surtout, un matériel polysaccharidique réalisant

une bande rouge épaisse de 1 à 2 mm en coloration par le PAS.

Elle est traversée par les annexes de l'épiderme.

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

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

Elle est élaborée conjointement par les fibroblastes et les kératinocytes.

b)Derme :

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

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

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

❖ Organisation architecturale:

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

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

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

❖ Le réseau élastique du derme:

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

- ✓ Les fibres oxytalanes ; situées dans le derme papillaire jusqu'au

contact de la lamina densa, forment de fines arborisations, non anastomosées, perpendiculaires à la jonction dermo-épidermique et sont exclusivement constituées de micro fibrilles tubulaires de 12nm de diamètre

- ✓ Les fibres élastiques matures situées au niveau du derme réticulaire, des septa inter lobulaires de l'hypoderme et autour des glandes sébacées et des glandes sudorales, apparaissent de couleur brique, ondulées, plus ou moins épaisses, parfois anastomosées, entre les fibres de collagène. Elles comprennent une vaste plage amorphe, claire aux électrons entourée d'un fin manchon de micro fibrilles tubulaires, denses aux électrons, identiques aux micro fibrilles constituant les fibres oxytalanes
- ✓ Les fibres d'élaunine formant un plexus parallèle à la jonction dermo épidermique, à la jonction entre le derme papillaire et le derme réticulaire. Elles sont anastomosées avec les fibres oxytalanes du derme papillaire et les fibres élastiques matures du derme réticulaire. Ce sont des fibres élastiques immatures avec une composante fibrillaire prédominant sur les plages amorphes.

❖ **Les fibres dites « de collagène » et dites « de réticuline»:**

- ✓ Les "fibres de collagène" forment de longs trousseaux, sinueux et rubanés, d'une longueur indéfinie, s'entrecroisant sans systématisation ni anastomose, de diamètre variable (0,5 à quelques dizaines de microns). Les trousseaux sont constitués de fibrilles de diamètre régulier en moyenne à 90nm (75-105 nm) en coupe transversale; en coupe longitudinale, ces fibrilles présentent une striation transversale due à l'alternance de bandes claires et denses aux électrons suivant une périodicité de 67nm. Les collagènes I, III et V qui appartenant au groupe des "collagènes fibrillaires à striation périodique" et les collagènes du groupe des FACITS (collagène XIV et XVI) sont impliqués dans l'assemblage des fibrilles entre elles.
- ✓ Les fibres dites «de réticuline» situées au niveau des lames basales de la jonction dermo-épidermique, des vaisseaux, des nerfs et des cellules adipeuses, correspondent en microscopie électronique à des fibrilles à striation périodique de petit diamètre (inférieur à 60nm), isolées ou organisées en petits trousseaux. Biochimiquement, elles sont constituées majoritairement de collagène III. Elles sont non extensibles et non élastiques. Elles donnent au derme sa résistance aux forces de traction.

❖ **Les cellules du derme:**

Les cellules sont plus abondantes au niveau du derme papillaire que du derme réticulaire. Elles englobent des cellules fixes et des cellules mobiles d'origine hématopoïétique:

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

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

La substance fondamentale du derme:

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

c)L'hypoderme:

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

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

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

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

❖ **Lobules graisseux :**

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

Entre les adipocytes, on trouve de petits capillaires.

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

❖ **Septums interlobulaires:**

Ils sont constitués de lames plus ou moins larges faites de

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

I.I.3 Vascularisation du derme et de l'hypoderme: ⁽⁵⁾

- ✓ L'épiderme, comme tout épithélium, n'est pas vascularisé; il est nourri par imbibition par les réseaux capillaires des papilles dermiques. Le derme et l'hypoderme sont en revanche richement vascularisés par un réseau très systématisé d'artérioles de moyen puis petit calibre, de capillaires et de veinules
- ✓ A la partie profonde de l'hypoderme, les artères abordent le tégument et forment un premier réseau anastomotique parallèle à la surface cutanée. De celui-ci, partent perpendiculairement des branches qui traversent l'hypoderme, en donnant des collatérales destinées à vasculariser les lobules graisseux et les annexes: glandes sudoripares et follicules pileux. Ces branches se réunissent à la partie profonde du derme réticulaire pour former un deuxième réseau anastomotique dont les mailles sont parallèles au premier réseau anastomotique et à la surface cutanée. De ce deuxième réseau anastomotique, partent perpendiculairement des artérioles qui abandonnent des branches pour les annexes cutanées et le derme réticulaire et finissant par s'anastomoser en un troisième réseau à la jonction derme papillaire-derme réticulaire. De ce dernier réseau, partent des capillaires qui gagnent les papilles dermiques.
- ✓ Le réseau veineux est calqué sur le modèle artériel. Les

lymphatiques naissent par une anse borgne du sommet des papilles dermiques et suivent le trajet du réseau veineux.

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

I.I.4 Annexes cutanées:

Les annexes cutanées regroupent :

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

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

Ainsi, la face superficielle de l'épiderme est criblée d'une multitude de petits orifices correspondant aux ostiums pilaires et aux pores sudoraux. Les annexes de la peau sont toutes d'origine épidermique mais situées dans le derme et l'hypoderme; ceci est très important car elles constituent une source de cellules profondément ancrées dans la peau capables de régénérer l'épiderme si besoin.

1.2. L'épidermotropisme lymphocytaire :

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

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

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

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

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

Les lymphocytes se 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+ .

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

Ces cellules appartiendraient à la classe des cellules natural killer (NK).⁽⁶⁾

I.3. La migration des lymphocytes vers la peau :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

elles devraient contribuer, aux côtés des molécules ICAM, à l'adhésion des lymphocytes dans l'épiderme.

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

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

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

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

Dans ces situations, il a été suggéré que l'émergence de clones lymphocytaires malins n'exprimant plus d'interféron- gamma entraînerait une diminution de l'expression des molécules ICAM- 1 à la surface des kératinocytes et, par voie de conséquence, une perte d'adhésion des lymphocytes à l'épiderme. (7, 8)

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

Dans le mycosis fongoïde, les cellules migrent à la peau grâce à des interactions avec des cellules endothéliales des capillaires dermiques. Les cellules circulants du lymphome cutané portant l'antigène des lymphocytes (CLA) roulent le long des cellules endothéliales exprimant E- sélectine

Les récepteurs de chimiokines (par exemple, le récepteur de la chimiokine CC 4 [CCR4]) sur les cellules T malignes reconnaissent les chimiokines (par exemple, un ligand chimiokine CC 17 [CCL17]) qui ont émané de l'épiderme et liée à la face luminale des cellules endothéliales, ce qui facilite grandement la liaison de leucocytes associé à une fonction de type antigène 1 sur les cellules de lymphome à une molécule d'adhésion intercellulaire 1 sur les cellules endothéliales et une extravasation ultérieure dans le derme. De là, les cellules du lymphome présentent souvent une affinité pour les cellules de l'épiderme et se regroupent autour des cellules de Langerhans, formant les micro abcès de Pautrier, qui peuvent être observés à l'examen histologique. Ce processus est principalement guidé par les interactions du lymphome à cellules intégrine $\alpha E\beta 7$, CCR4, et le complexe récepteur des cellules T CD4 avec E-cadhérine, CCL22 et major-histocompatibilité complexe classe II molécules (CMH- II), respectivement. ⁽⁹⁾

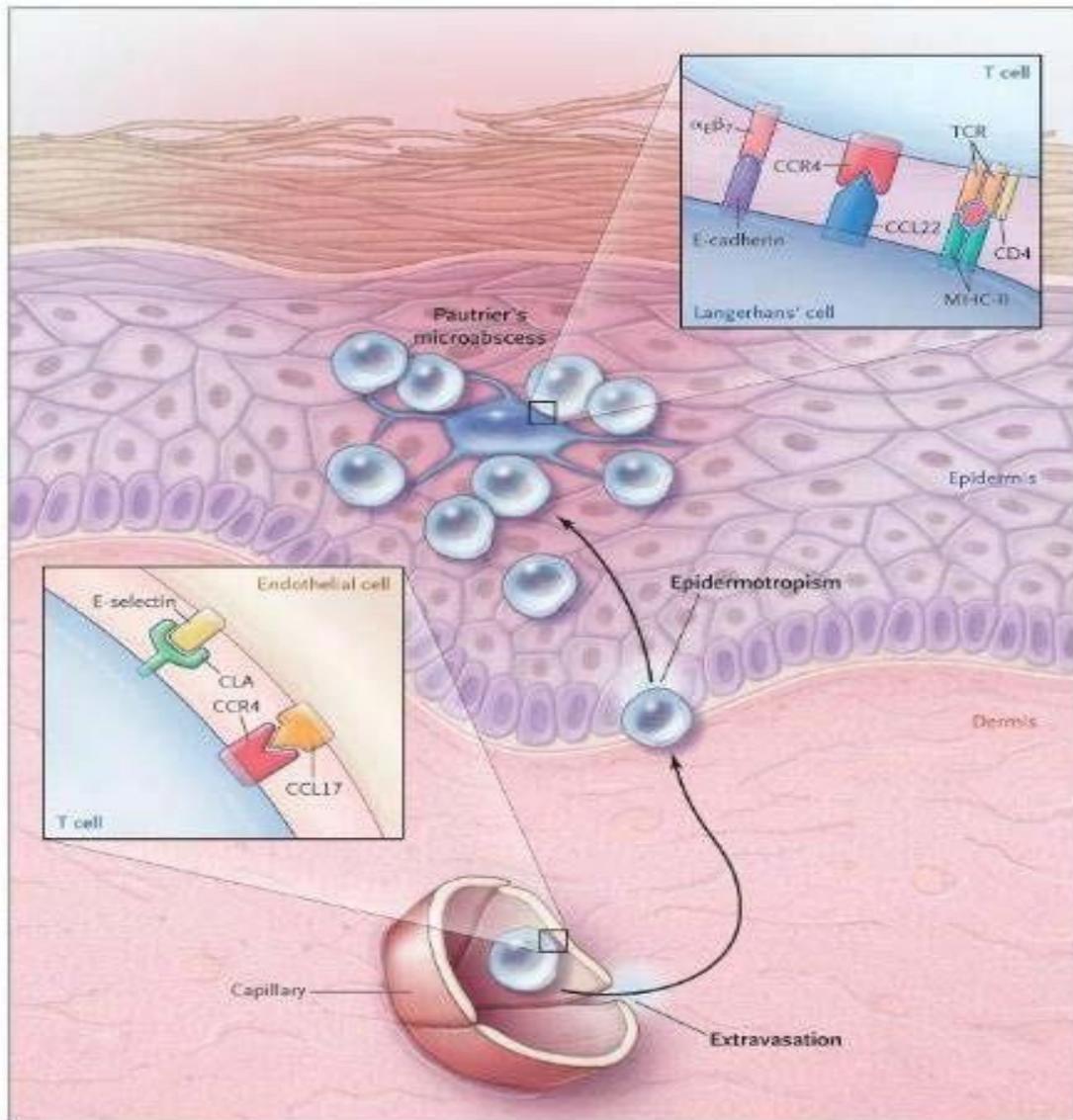


Figure05 _Le mécanisme de l'épidermotropisme dans le mycosis fongoïde⁽⁹⁾

II. Mycosis fongoïdes:

II.1. Historique :

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

En 1806 Alibert (dermatologue français) est le premier à utiliser le terme de mycosis fongoïde pour décrire un nouveau cas atteint de lésions squameuses et violacées qui évoluent en tumeurs semblables à des champignons.⁽¹⁰⁾

En 1870, Bazin suggère qu'il existe une évolution naturelle d'une phase pré-mycosique, en plaques, puis en tumeurs⁽¹¹⁾

Plus tard Besnier et Hallopeau⁽¹²⁾ décrivent des cas érythro-dermiques, suivis en 1938 par Sézary et Bouverain⁽¹³⁾ 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.

II.2. Épidémiologie :

Le mycosis fongoïde et ses variantes représentent près de 50% de tous les lymphomes⁽¹⁴⁾ cutanés et environ 65% des lymphomes T cutanés. L'incidence annuelle des lymphomes T, qui augmente régulièrement depuis 30ans. Ils affectent deux fois plus fréquemment l'homme que la femme. Ils peuvent s'observer à tout âge de la vie mais leur incidence augmente significativement après l'âge de 40ans

,et la maladie se déclare dans la plupart des cas après 60ans .^(15, 16) Les facteurs de risques épidémiologiques ne sont pas connus.

II.2.1 Etiopathogénie :

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

II.2.1-1 Facteurs favorisant:

a) Facteurs génétiques:

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

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

Une association du MF et SS avec certains antigènes d'histocompatibilité est décrite. 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⁽¹⁷⁾

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.⁽¹⁸⁾

b) Facteurs viraux :

Le rôle des virus a fait l'objet de nombreux travaux. Le virus HTLV-1 (Human T- lymphotropic 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. Cependant, plusieurs études ont révélé l'absence du rôle du HTLV1 qui n'a pas été retrouvé chez la majorité des patients atteints de lymphomes T cutanés. ^(19 et 20)

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

Le rôle d'autres virus tels que le Cytomégalo virus 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. ⁽²¹⁾

c) Facteurs environnementaux :

Le rôle des facteurs environnementaux a fait l'objet de plusieurs études. Des facteurs environnementaux et professionnels tels que l'exposition à des produits chimiques comme les hydrocarbures halogénés aromatiques et les pesticides qui ont été impliqués mais, l'étude californienne de Whittemore; la plus large étude castémoin réalisée sur 174cas de MF, n'a pas réussi à affirmer cette hypothèse. ⁽²²⁾

II.2.1-2 Notion de système immunitaire cutané:

Les nombreux travaux concernant les interactions entre la peau et les organes du système immunitaire ont conduit, dès la fin des années 1970, à l'élaboration du concept de système immunitaire cutané ou skin associated lymphoid tissue (SALT). ⁽²³⁾

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

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

II.2.1-3 Activation des lymphocytes T dans le mycosis fongoïde :

En plus de leurs capacités de tissu-homing, les cellules T activées ont la possibilité de basculer sur la production de molécules de signalisation et diverses cytokines qui exécutent des fonctions spécifiques effectrices bénéfiques (par exemple, l'élimination de l'infection) ou, au contraire, qui interviennent dans la maladie inflammatoire. Examen des cellules clonales dans des échantillons de la peau, une biopsie et des échantillons de sang périphérique provenant de patients présentant une atteinte leucémique a montré qu'ils expriment habituellement plusieurs marqueurs d'activation, dont CD45RO, l'antigène nucléaire des cellules proliférantes, et le récepteur de l'interleukine- 2 α (CD25) . Après stimulation du récepteur de l'interleukine- 2 des lymphocytes T activés subissent une phosphorylation de plusieurs protéines de signalisation intracellulaire dans la famille JAK-STAT de molécules. Il existe des preuves que dans le mycosis fongoïde l'activation constitutive de telles molécules contribue à un état persistant apparente d'activation des cellules T malignes.

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

Les cellules activées dans le mycosis fongoïde peuvent également avoir des effets régulateurs importants sur les cellules T normales de l'hôte. Par exemple, il a été démontré que les cellules activées ont la capacité de produire de l'interleukine-10 et de facteur de croissance- β transformant, qui peuvent tous les deux profondément inhiber l'immunité à médiation cellulaire. Par ailleurs les cellules peuvent produire des quantités extraordinaires d'interleukine solubles- 2 récepteur, qui peut se lier de manière compétitive à l'interleukine- 2 nécessaire pour l'activation de la cellule- T normale. Ces phénomènes peuvent expliquer en partie l'augmentation du risque de cancer secondaire et les infections chez les patients atteints de mycosis fongoïde. ^(14 et 15)

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

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

Bien que de telles signatures moléculaires ne sont pas aussi facilement reconnues dans toute forme de lymphome cutané à cellules T, plusieurs observations clés ont été faites dans le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary au niveau génétique. Par exemple, des mutations dans le gène régulateur du cycle cellulaire p53 sont associées à la progression de la maladie. L'analyse par hybridation génomique comparative, un outil de sondage à grande échelle des aberrations génomiques, a révélé plusieurs points chauds de réarrangement chromosomique (par exemple, des suppressions sur les chromosomes 1p, 17p, 10q et 19 et les gains sur 4q, 18 et 17q) dans mycoses fongoïde et le syndrome de Sézary et a ainsi contribué à attirer l'attention sur les gènes critiques pour la progression de la maladie. Plus récemment, Scarisbrick et ses collègues ont noté que certains patients atteints de mycosis fongoïde ont une instabilité microsatellite, une forte propension à l'instabilité génétique qui est très caractéristique de polypose héréditaire du cancer colorectal, un syndrome de cancer familial. En outre, le phénotype microsatellite- instabilité était beaucoup plus fréquente chez les patients atteints de formes avancées de mycosis fongoïde, suggérant fortement que ce phénomène est un contributeur majeur à la mutation des gènes suppresseurs de tumeur impliqués dans l'expansion clonale et la progression de la maladie. ⁽⁸⁾

II.3. Classifications :

II.3.1 Évolution des entités et des classifications:

Au cours des dernières années, les connaissances et les concepts en matière de lymphomes cutanés ont beaucoup évolué.

Ces lymphomes étaient auparavant classés en utilisant les classifications établies pour les lymphomes ganglionnaires comme la classification à usage clinique ⁽²⁴⁾ ou la classification actualisée ⁽²⁵⁾ de Kiel (tableau 1).

Par la suite, il est apparu indispensable de distinguer les lymphomes primitivement cutanés, c'est-à-dire sans localisation extra-cutanée au moment du diagnostic après un bilan d'extension complet, des localisations cutanées secondaires de lymphomes d'autre origine.

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

Profil épidémiologique et clinique du MF au CHU Tlemcen

Classification de kiel	Classification EORTC 1997	Classification REAL
Lymphome T		
Petites cellules cérébriformes	Mycosis fongoïde (MF)	Mycosis fongoïde
Non listé	MF avec mucinose folliculaire	Non listé
Non listé	Réticulose pagétoïde	Non listé
Non listé	Chalazodermie granulomateuse	Non listé
Petites cellules cérébriformes	Syndrome de sézary	Syndrome de sézary
Non listé	Papulose lymphomatoïde	Non listé
Lymphome T à grandes cellules anaplasiques (CD30)	anaplasique	Anaplasique à grandes cellules CD30
Pléomorphe, moyennes et grandes cellules	Pléomorphe	T périphérique
T immunoblastique	Immunoblastique	T périphérique
	Lymphome T à grandes cellules CD30-	T périphérique
Pléomorphe moyennes et grandes cellules	Pléomorphe à grandes cellules	
T immunoblastique	Immunoblastique	
Pléomorphe petites cellules	Pléomorphe à petites et moyenne cellules	T périphérique
Non listé	Lymphome T sous cutané	Lymphome T sous cutané

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

Les mécanismes moléculaires responsables du tropisme cutané des lymphomes semblent proches de ceux utilisés par les lymphocytes normaux, en situation inflammatoire. On connaît de mieux en mieux les molécules de surface propres aux différents sites de l'organisme, permettant la recirculation et le « homing » de sous populations particulières de lymphocytes. C'est le cas pour la peau de l'antigène CLA (cutaneous lymphocyte associated antigen), généralement exprimé par les lymphocytes lorsqu'ils sont recrutés dans la peau. Cela pourrait suggérer que ces lymphomes sont développés à partir de sous populations particulières de lymphocytes ayant un tropisme cutané. À côté du CLA, d'autres antigènes sont impliqués. Ainsi la perte d'expression de CD26 par les cellules de Sézary, une caractéristique phénotypique classique de ce lymphome, pourrait représenter un mécanisme particulier de « homing » cutané pour les cellules néoplasiques. En effet, CD26 est une peptidase associée à la membrane cellulaire, capable de cliver SDF-1, ligand de CXCR4, qui est exprimé par les cellules de Sézary. La perte de CD26 permettrait donc l'interaction de CXCR4 avec son ligand SDF-1, favorisant l'invasion cutanée. ⁽²⁸⁾

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

Tableau III– Lymphomes de présentation cutanée primitive selon la classification OMS- EORTC 2005, fréquence et survie estimée ⁽³²⁾
 (La papulose lymphomatoïde et le lymphome T cutané à grandes cellules anaplasique constituent le groupe des lymphoproliférations cutanées CD30+).

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

Cette classification a évolué, avec une nouvelle version en 2005.⁽³³⁾ Qui visait à homogénéiser les concepts avec ceux de la classification OMS. Cette évolution est marquée de nombreuses évolutions, traduisant dans l'intervalle une progression importante dans la connaissance des caractéristiques phénotypiques et moléculaires des lymphomes.

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

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

La plus récente évolution de la classification des lymphomes T réside dans la classification OMS 2008 des tumeurs hématopoïétiques (34) qui réunit toutes les hémopathies, sans distinction d'organe, mais reconnaît l'existence de nombreux lymphomes de présentation cutanée primitive.

Ce n'est que dans cette classification OMS 2008 actuelle que certaines divisions importantes apparaissent, comme la séparation entre les lymphomes T sous-cutanés de phénotype alpha-bêta et gamma-delta. Ces derniers, qui se distinguent par un pronostic bien plus péjoratif⁽³⁵⁾, forment maintenant un groupe à part, les lymphomes cutanés de phénotype gamma-delta, avec possible présentation sous-cutanée.

Certaines entités jamais citées dans les classifications dédiées à la peau de l'EORTC y sont également mentionnées, comme le spectre des lympho-proliférations et lymphomes associés au virus d'Epstein-Barr (EBV), incluant les lympho-proliférations malignes à cellules T EBV+ et les lymphomes T de type hydroavacciniforme, ou les lymphomes associés au virus EBV, dont la granulomatose lymphomatoïde.

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

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

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

Avant d'être mise en rapport avec les CPD (36 et 37), elle était initialement considérée comme une forme de lymphome natural killer immature en raison de la positivité de CD56 («lymphome NK blastique»), puis nommée «hématodermie CD4+ CD56+» dans la classification OMS-EORTC de 2005, avant d'être rebaptisée «tumeur à cellules plasmacytoïdes dendritiques blastiques» dans la dernière classification OMS 2008 des tumeurs hématopoïétiques.

(34)

Un des intérêts de cette classification unique est ainsi de réduire la séparation parfois artificielle qui était faite entre les lymphomes cutanés primitifs et les lymphomes cutanés secondaires. En effet, si certains lymphomes se présentent exclusivement dans la peau alors que d'autres sont toujours extra-cutanés au moment du diagnostic, tout en pouvant s'accompagner ultérieurement de localisations secondaires, de nombreuses entités peuvent de façon variable se présenter primitivement ou secondairement dans la peau, c'est par exemple le cas des lymphomes T/NK de type nasal ⁽³⁸⁾ et des lymphomes associés au virus HTLV- 1 (leucémies lymphomes T de l'adulte).

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

Tableau IV – Principaux lymphomes de présentation habituellement ou fréquemment cutanée primitive, extraits de la classification OMS 2008 ⁽³⁹⁾ . (Les entités jugées provisoires apparaissent en italique).

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

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

Classification OMS de 2008	Actualisation de 2017
- Mycosis Fongoïde (MF) et variantes : MF pilotrope MF pagétoïde MF chalazodermique	- Mycosis fongoïde (MF) et variantes : MF pilotrope MF pagétoïde MF chalazodermique
- lymphoproliférations T cutanées CD30+	- lymphoproliférations T cutanées CD30+
Papulose lymphomatoïde Lymphomes T anaplasique cutané primitif	Papulose lymphomatoïde Lymphomes T anaplasique cutané primitif
- Lymphome T sous- cutané à type panniculite (TCR alpha- beta)	- Lymphome T sous- cutané à type de panniculite
- Syndrome de Sézary	- Syndrome de Sézary
- leucémie/ lymphome T de l'adulte (HTLV- 1)	- leucémie/ lymphome T de l'adulte (HTLV- 1)
- lymphome T gamma- delta cutané primitif	- lymphome T gamma- delta cutané primitif
- *Lymphome T cutané primitif CD8+ épidermotrope cytotoxique agressif	- Lymphome T cutané primitif CD8+ épidermotrope cytotoxique agressif
- *Lymphome T cutané primitif CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules	- Lymphome T cutané primitif CD4+
- Lymphomes NK/ T extra- ganglionnaire de type nasal	- Lymphome NK/ T extra- ganglionnaire de type nasal
- lymphome T de type hydro- avacciniforme	- Lymphoproliférations T de type hydroavacciniforme
	- Lymphome T cutané primitif CD8+ acral

Il existe en réalité peu de changements entre la classification de 2008 et l'actualisation de 2017 pour ce qui est des lymphomes cutanés. On note l'apparition de deux nouvelles entités d'évolutions indolente, avec d'une part le lymphome T CD8+ cutané primitif acral et d'autre par l'ulcère cutané-muqueux EBV+. Le terme de «Lympho-prolifération T cutanée primitive CD4+ à petites et moyennes cellules» vient remplacer celui de «Lymphome T cutané primitif CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules», mais l'entité reste provisoire. (40, 41 et 42)

II.4. Diagnostic clinique du mycosis fongoïde :

❖ Lésions cutanées:

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

➤ *Stade dit des érythèmes « prémycosiques »*

Le premier stade est celui des lésions non infiltrées. Il est caractérisé par des plaques ou des nappes érythémato-squameuses, bien limitées et très prurigineuses. Elles évoluent comme des dermatoses bénignes et peuvent simuler un tableau d'eczéma, d'eczématides plus souvent pityriasiformes que psoriasiformes ou revêtir l'aspect de para-psoriasis à grandes plaques simples ou poikilodermiques.

Beaucoup plus rarement, l'aspect est celui d'une plaque unique, (43) de lésions hypo-pigmentées (44) vésiculo-bulleuses, d'une kératodermie palmo-plantaire (45) ou d'une capillarite purpurique et pigmentaire. (46) Encore plus exceptionnellement, le mycosis fongoïde pourra se présenter comme une kératose lichénoïde striée ou une ichtyose acquise.

Des aspects lésionnels très différents peuvent être observés

chez un même malade à différentes périodes, voire simultanément. Cette première période s'étend en général sur des années et le diagnostic de mycosis fongicoïde est souvent difficile à affirmer, même sur des biopsies itératives.

➤ *Stade des plaques infiltrées:*

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

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

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

À ce stade, l'évolution s'accélère. Tout au long de cette évolution, l'état général est remarquablement respecté. ⁽⁴⁷⁾

➤ *Stade tumoral:*

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

Il n'est pas rare de voir des patients ayant les trois types de lésions simultanément à des sites différents du tégument. ⁽⁴⁷⁾

❖ **Lésions extra-cutanées :**

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

Les localisations viscérales, rares et souvent asymptomatiques (foie, rate, poumons surtout), sont le plus souvent des constatations d'autopsie. ⁽⁴⁸⁾ Les atteintes viscérales symptomatiques, qu'elles soient neurologiques ou autre, précèdent ou accompagnent souvent les transformations en lymphomes à grandes cellules. ⁽⁴⁹⁾



Figure 06 : MF au stade de plaques non infiltrées (50)



Figure 07: MF au stade de plaques infiltrées ⁽⁵⁰⁾



Figure_08_MF au stade tumoral ⁽⁵⁰⁾

En dehors de cette forme classique dite «de Alibert- Bazin», il existe de nombreuses formes (bulleuse, hypo ou hyper-pigmentée...) aux caractères anatomo-cliniques proches, ne faisant pas l'objet d'entités propres. ⁽⁵¹⁾

Certaines formes de MF sont au contraire considérées comme des entités distinctes du MF classique, du fait de caractéristiques spécifiques:

- ✓ le MF pilotrope touche le plus souvent la tête et le cou et se présente comme des papules érythémateuses folliculaires, parfois coalescentes, conduisant à une dépilation ou une alopécie. Des plaques infiltrées et dépilées des sourcils sont très caractéristiques. Il peut aussi prendre la forme de lésions acnéiformes, de spicules spinulosiques, parfois de tumeurs. Le prurit, plus sévère que dans la forme classique, est un bon paramètre de l'activité de la maladie. S'y associe parfois une mucinose folliculaire. On observe alors des zones inflammatoires chroniques. ^(51 et 52)

- ✓ le lymphome pagétoïde, dans sa forme localisée (type Woringer-Kolopp), se présente comme une plaque psoriasiforme unique, lentement progressive, touchant le plus souvent les extrémités. Aucune localisation extra-cutanée, aucun décès lié à cette pathologie n'est rapporté. Actuellement, seule cette forme localisée est considérée comme un lymphome pagétoïde, la forme disséminée de Ketrón-Goodman, auparavant intégrée dans

ce groupe, étant actuellement considérée comme un MF disséminé à classer soit avec les CTCL épidermotropes CD8+ agressifs, soit avec les CTCL à cellules γ/δ ou encore avec les MF au stade tumoral. ⁽⁵¹⁾

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

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



Figure09: MF avec plaques hypo-pigmentées ⁽⁵¹⁾



Figure.10 : Patient suivi pour MF pilotrope ⁽⁵¹⁾



Figure 11 : Syndrome de Sézary

L'étendue des lésions, le type lésionnel et le bilan d'extension sont à la base de la classification du mycosis fongoïde en plusieurs stades comme l'indiquent les tableaux 5 à 7 ⁽⁵⁶⁾, guidant les choix thérapeutiques selon les recommandations.

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

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

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

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

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

M0 : pas d'atteinte viscérale

M1 : atteinte viscérale spécifique histologiquement documentée (préciser organe(s) atteint(s))

II.5. Histologie et variantes du mycosis fongoïde :

II.5.1 Histologie du mycosis fongoïde classique :

II.5.1-1 Matériels d'étude:

Biopsie cutanée:

➤ Choix du siège de la biopsie

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

➤ Technique:

Une biopsie cutanée de taille convenable doit être faite. Elle doit mesurer 1cm au minimum, de préférence en fuseau, au bistouri à lame, plutôt qu'à l'emporte-pièce. Souvent, il est nécessaire de réaliser plusieurs prélèvements, soit simultanément

sur des lésions cutanées d'aspects différents soit lors de consultations successives. Lors des diverses étapes de la biopsie (anesthésie, prélèvement, découpe de la partie profonde de la carotte, dépôt de la pièce dans le fixateur), on a toujours intérêt à manipuler les tissus avec le plus grand soin. Tous les traumatismes peuvent être la cause d'artefacts qui vont gêner l'analyse.⁽⁵⁷⁾ Le prélèvement est adressé soit à l'état frais soit fixé rapidement dans le formol tamponné.

II.5.1-2 Moyens d'étude:

➤ Coloration standard :

Hématéine-éosine ou hématéine-éosine-safran

➤ Coloration spéciale :

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

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

Les lésions typiques du MF associent histologiquement :

- un épiderme d'épaisseur normale, avec ou sans spongiose et nécroses kératinocytaires, parfois surmonté de parakératose,
- un infiltrat dermique d'abondance variable, en bande diffuse dans le derme superficiel, constitué essentiellement de lymphocytes, de quelques histiocytes et parfois de polynucléaires éosinophiles ou de véritables granulomes,

- des cellules lymphoïdes atypiques de taille petite à moyenne, hyperchromatiques et parfois sézari-formes, présentes en nombre variable dans l'infiltrat dermique mais surtout dans l'épiderme, isolées, marginées le long de la membrane basale ou regroupées en abcès de Pautrier,
- une fibrose du derme papillaire liée au caractère chronique des lésions.
(58)

En fonction du stade de la maladie, les caractéristiques histologiques évoluent. Les lésions vues à un stade précoce ne montrent pas de modifications épidermiques mais un infiltrat lymphocytaire peu abondant, diffus et péri-vasculaire, du derme papillaire et réticulaire superficiel. Exceptionnellement, des polynucléaires éosinophiles peuvent s'y associer. Il existe un épidermo-tropisme de cellules lymphoïdes peu nombreuses et peu atypiques. (59) Le diagnostic à cette phase précoce est difficile, les cellules atypiques et l'infiltrat dermique étant peu abondants, certaines dermatoses, notamment eczématiformes, pouvant mimer cette phase débutante du MF. Avec la progression vers le stade tumoral, on observe une perte des caractéristiques histologiques typiques. En effet, l'infiltrat dermique devient plus diffus. Le nombre et la taille des cellules tumorales augmentent et l'épidermo-tropisme disparaît. Des mitoses peuvent se voir, associées à des cellules en apoptose. Ce stade tumoral, rarement présent au diagnostic, correspond, dans la majorité des cas, à une transformation cytologique, avec l'apparition, au sein de l'infiltrat dermique, d'au moins 25% de grandes cellules CD30+ ou CD30-. (60) Cette transformation cytologique survient dans 11 à 23% des cas selon les séries et chez 50% des patients au stade IV de leur maladie. (61) Un enrichissement en lymphocytes B, ainsi qu'en plasmocytes, est alors fréquent. La possibilité qu'un patient présentant des nodules CD30+, puisse développer de façon

concomitante au MF, un lymphome cutané primitif anaplasiques à grandes cellules CD30+, doit être envisagée, bien que la coexistence de plaques typiques de MF soit en faveur d'une transformation d'un MF préexistant.
(62)

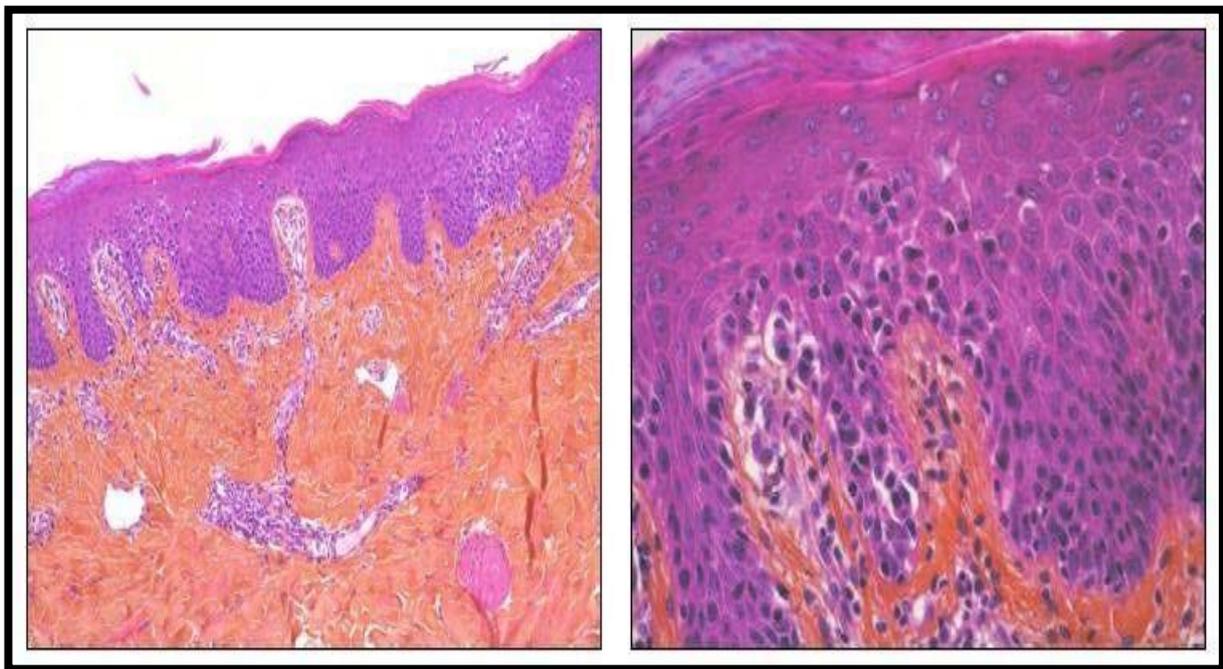


Figure12: Coupe histologique d'un patient atteint de MF: épidermotropisme de cellules lymphoïdes hyperchromatiques (HESX100) (photo de gauche); l'épiderme est infiltré par les cellules lymphoïdes (épidermotropisme et margination) (HESX400) (photo de droite) ⁽⁵⁸⁾

II.5.2 Variantes du mycosis fongoïde :

❖ *Variante pilotrope :*

Dans la variante pilotrope du MF, l'infiltrat dermique péri-vasculaire et périfolliculaire est associé à une infiltration de l'épithélium folliculaire faite de cellules T atypiques, petites à moyennes, parfois grandes, au noyau cérébriforme, épargnant ou non l'épiderme. Il peut également exister un infiltrat de l'épithélium des glandes éccrines (MF syringotrope). Parfois, il s'y associe une dégénérescence mucineuse de l'épithélium folliculaire (mucinoïse folliculaire), marquée par le bleu Alcian. Le phénotype des cellules tumorales est le même que dans le MF classique. Des cellules blastiques CD30+ sont fréquemment présentes, ainsi que des cellules B et des plasmocytes. ⁽⁶³⁾

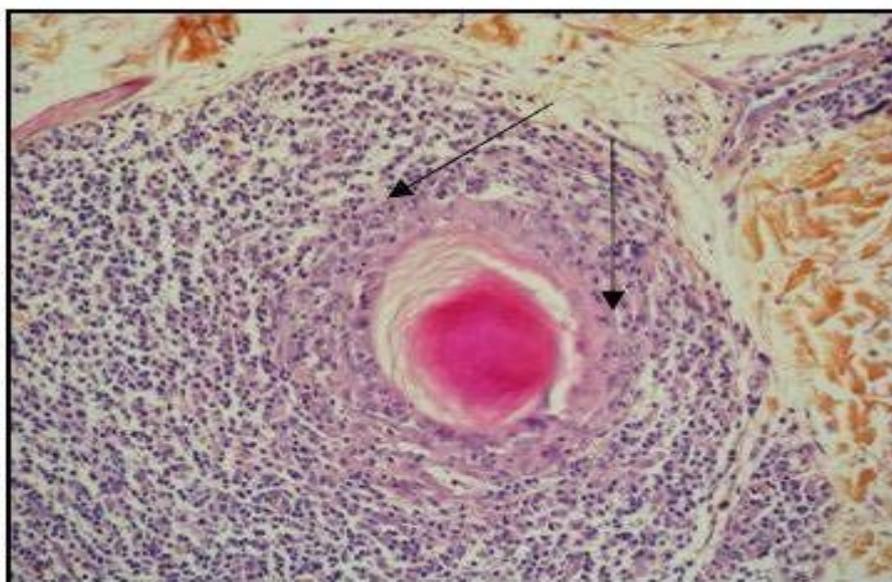


Figure13 : Coupe histologique d'un patient suivi pour un MF pilotrope : la gaine pilaire est infiltrée par les cellules lymphoïdes atypiques. ⁽⁶³⁾

❖ *Variante pagétoïde ou superficielle :*

Dans la variante pagétoïde, l'épiderme est normal ou hyperplasique. Il existe un infiltrat strictement intra-épidermique de cellules pagétoïdes, isolées ou en nid. Les cellules atypiques de l'infiltrat, de taille moyenne à grande, ont un noyau souvent hyper-chromatique ou cérébriforme et un cytoplasme abondant. Le derme superficiel montre un infiltrat mixte, sans cellules néoplasiques. Les cellules néoplasiques ont un phénotype CD3+ CD4+ CD8- ou CD3+ CD4- CD8+. L'expression de l'antigène CD30 est fréquente. ⁽⁶⁴⁾

❖ *Chalazodermie granulomateuse :*

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

❖ *Le syndrome de Sézary :*

La cellule de Sézary, décrite pour la première fois en 1938, est un lymphocyte atypique, au noyau cérébriforme, à la chromatine dense et au rapport nucléo-cytoplasmique élevé. Bien que cette cellule soit présente dans les CTCL, elle n'en est pas spécifique, un petit nombre de cellules morphologiquement identiques pouvant se voir dans la peau et le sang de patients atteints de pathologies dermatologiques bénignes, ainsi que dans le sang de personnes saines. ⁽⁶⁵⁾ Il est important, d'un point de vue pronostique et thérapeutique, de faire la différence entre les cellules de Sézary circulantes tumorales et réactionnelles. Ainsi, les très grandes cellules de Sézary de diamètre supérieur à 14 micromètres, sont généralement tumorales. ⁽⁶⁶⁾

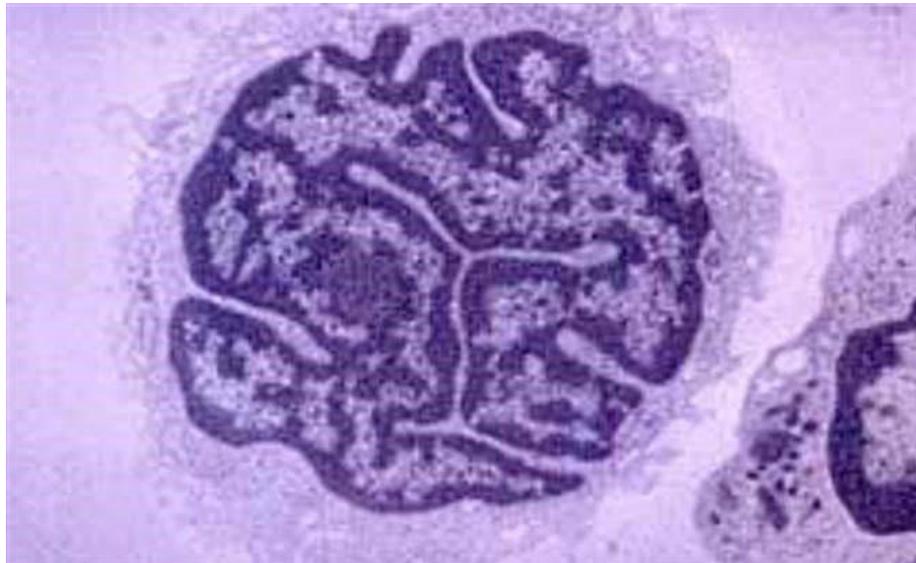


Figure14 : Photo de microscopie électronique montrant une cellule de Sézary dans le sang. Le rapport nucléocytoplasmique est élevé, le noyau est hyperchromatique et cérébriforme (G x 8 000). ⁽⁶⁵⁾

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

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

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

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

II.6. Le diagnostic différentiel du mycosis fongoïde :

II.6.1 De la forme classique :

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

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

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

- Les formes avec nécrose font discuter une toxidermie, un lichen bulleux
- les formes avec spongiose font discuter une dermatose de contact, une photo-dermatose
- les formes lichénoïdes font discuter un lichen plan, un lichen scléreux, un lichen purpurique
- les formes hyperplasiques font discuter un psoriasis

- les formes pustuleuses font discuter une, toxidermie, une dermatose neutrophilique ou infectieuse.

II.6.2 De la forme folliculaire :

Il se situe à 2 niveaux:

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

II.6.3 Du lymphome pagétoïde :

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

II.6.4 De la forme granulomateuse :

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

II.6.5 De la forme transformée :

La transformation cytologique de l'infiltrat du MF marque le

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

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

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

II.6.6 Du syndrome de sézary :

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

Entre le MF érythro-dermique et le syndrome de Sézary, le diagnostic est impossible à faire histologiquement. Il repose sur l'histoire clinique, la préexistence de plaques, le nombre de cellules de Sézary circulantes.⁽⁶⁸⁾

II.7. Pronostic :

Les paramètres pronostiques les plus importants sont le stade au moment du diagnostic, l'absence de rémission complète après le premier traitement, l'âge, la race (le pronostic est moins bon chez les Noirs, mais cela peut également être lié à un accès différent à la thérapie). Aucune différence significative de survie n'a été observée entre les stades Ia et Ib (classification TNM) ou entre des patients atteints de tumeurs et d'érythrodermie. Une fois la propagation extra cutanée effectuée, les paramètres pronostiques n'ont aucune influence sur la survie et le pronostic est mauvais. La détection d'un clone malin dans le sang est un critère pronostique indépendant, alors que les implications exactes de la détection d'un clone dans la peau dans les phases précoces de la maladie ne sont pas encore claires. ⁽⁶⁹⁾

On peut décrire que le facteur pronostique le plus important dans le mycosis fongoïde est l'étendue de la maladie cutanée et extra-cutanée, reflétée par le stade clinique proposé par la Société Internationale pour les Lymphomes Cutanés (ISCL) et l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement des Cancers (EORTC). Cette classification prend en compte l'étendue et la nature des lésions cutanées, l'envahissement ganglionnaire, l'atteinte viscérale ainsi que la présence et le degré d'envahissement sanguin. Elle est corrélée à la survie des patients ainsi qu'au risque de progression de la maladie.

En cas d'atteinte cutanée limitée à des macules et des plaques couvrant moins de 10 % de la surface corporelle totale (stade IA), le pronostic est excellent avec une survie médiane globale de 35,5 années et un taux de survie spécifique de 90% à 20ans, comparable à la survie des patients sans MF. Toutefois le risque de progression de la maladie est de 18% à 20ans.

Au stade IB, les patients ont une survie médiane de 21,5 années avec une survie spécifique de 67% à 20ans. La survie médiane chute à 15,8 années au stade IIA avec une survie spécifique de 60% et un risque de progression de 41% à 20ans.

Les patients présentant des lésions tumorales ou une érythrodermie (stades IIB, IIIA et IIIB) ont une survie médiane de 3,4-4,7 années avec un taux de survie spécifique d'environ 50% à 10ans et un risque de progression estimé entre 50 et 80% à 20ans. Au stade IV, le pronostic est sombre avec une survie médiane de 1,4-3,8 années et une survie spécifique de 20% à 5 ans.⁽⁷⁰⁾

Malgré la fréquence de cette maladie est entrain d'augmenter au cours des années mais il est estimé que la plus part des malades n'atteignent pas le stade tumoral et que juste 15% 20% meurent de leurs maladie.

D'autres facteurs de mauvais pronostic sont l'âge > 60 ans, un taux sérique élevé de LDH et l'absence de rémission complète après un traitement initial. La transformation cytologique définie par > 25 % de cellules de grande taille à l'examen histo-pathologique est également un facteur de mauvais pronostic. La première cause de décès des patients atteints de MF est infectieuse, les infections à *Staphylococcus aureus*, entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* étant les plus fréquentes. Par ailleurs, ces patients présentent un risque accru de développer des tumeurs épithéliales et des lymphomes B de type non-Hodgkiniens.⁽⁷⁰⁾

Donc pour conclure on note principalement des facteurs cliniques, histologiques ou immuno-phénotypiques qui sont liés à la survie on note aussi des études récentes, de plus en plus nombreuses, portent sur des facteurs moléculaires ou génétiques, mais leur effectif reste souvent modéré ou leurs critères de jugement moins «robustes» que la survie.⁽⁷¹⁾

Certains patients connaissent une évolution plus rapidement agressive avec propagation extra-cutanée et décès dus aux complications de la maladie (généralement une septicémie ou d'autres infections graves) d'autres patients qui sont d'âge moyen ou des jeunes adultes, et quelques-uns sont des enfants, ont un risque plus élevé de progression au cours de leurs vies.

II.8. traitement :

Les modalités thérapeutiques des lymphomes cutanés primitifs dépendent du type histologique et du stade clinique de la maladie.⁽⁷²⁾ Du fait de leur hétérogénéité et de leur rareté, il n'existe à ce jour que très peu d'essais thérapeutiques randomisés et contrôlés. Des recommandations de groupes experts sont néanmoins disponibles, notamment celles de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) dont la dernière actualisation date de 2018⁽⁷³⁾. La stratégie thérapeutique du mycosis fongoïde est fondée sur une approche conservatrice adaptée au stade clinique de la maladie. En effet, des études ont montré que l'administration précoce d'une chimiothérapie systémique agressive provoque des effets indésirables considérables sans bénéfice sur la survie des malades⁽⁷⁴⁾. Il est ainsi recommandé de traiter les patients présentant des patchs ou des plaques couvrant moins de 10 % (stade IA) ou plus de 10 % (stade IB) de la surface cutanée à l'aide de thérapies ciblées sur la peau (skin-directed therapies). Celles-ci incluent les corticostéroïdes topiques, les psoralènes associés aux rayons ultraviolets A (PUVA), les rayons ultraviolets B à spectre étroit (nb-UVB) et des agents topiques cytostatiques comme le méchlorethamine (moutarde azotée). Au stade IIB, les patients présentant une (ou de rares) plaque(s) ou tumeur(s) peuvent bénéficier d'une radiothérapie locale à faible dose sur les lésions cutanées. Pour les patients présentant des lésions cutanées plus extensives et infiltrées ou résistantes aux thérapies dirigées, il est recommandé d'avoir recours à des thérapies systémiques à base d'interféron-alpha, de méthotrexate ou de rétinoïdes (bexarotène) que l'on peut associer entre eux ou aux thérapies dirigées (PUVA par exemple).

Une autre option est celle de l'irradiation corporelle totale aux électrons (TBSET) avec des doses de 10 à 36 Gy. En cas de maladie avancée ou réfractaire à tout autre type de traitement, l'utilisation de chimiothérapies systémiques à base de gemcitabine ou de doxorubicine liposomale peut être envisagée.

La réponse thérapeutique est malheureusement de courte durée dans la majorité des cas. L'emploi de polychimiothérapies systémiques (protocole CHOEP par exemple) doit être réservé aux patients présentant un effacement ganglionnaire, un envahissement viscéral (stade IV) ou un MF au stade tumoral étendu et réfractaire aux chimiothérapies mono-agents. Par ailleurs, les patients jeunes présentant un MF réfractaire ou rapidement progressif sont éligibles à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, après un éventuel debulking tumoral par TBSET. ⁽⁷⁵⁾ De nombreuses thérapies ciblées font actuellement l'objet d'essais cliniques et représentent des alternatives prometteuses. ⁽⁷⁶⁾ Certaines d'entre elles ont déjà été approuvées par les instances régulatrices du médicament en Europe et aux Etats-Unis. La romidepsine est un inhibiteur des histones déacétylases disponible sous ATU en France, et qui a montré dans les essais cliniques un taux de réponse globale de 34% et un taux de réponse complète de 6% dans le MF ⁽⁷⁷⁾. Des thérapies ciblées par anticorps monoclonaux sont également disponibles aux USA et en Europe: le brentuximab vedotin (anticorps anti-CD30) et le mogamulizumab (anticorps anti-CCR4). D'autres thérapies sont en cours d'essais cliniques: le pembrolizumab (inhibiteur du checkpoint immunitaire anti-PD1) et la lacutamab (IPH4102, anticorps antiKIR3DL2). ^(73,78,79)

PARTIE PRATIQUE

Patients et méthodes

I. Patients :

Il s'agit d'une étude prospective réalisée au niveau du service de Dermatologie Vénérologie CHU Tlemcen Dr Tidjani Damerdji sur une période de 3 ans (2019- 2022).

Cette études à été réalisée à partir des dossiers des patients atteints du Mycosis Fongoïde au niveau du même service .

Les dossiers ont été recueillis et un questionnaire a été rempli (annexe 1). Ainsi nous avons retenu 8 cas.

II. Méthodes d'étude :

II.1. Critères d'inclusion :

- Tous les patients présentant un mycosis fongoïde confirmé histologiquement au niveau du service de dermatologie vénérologie CHU Tlemcen (du 2019 jusqu'à 2022).

II.2. Critères d'exclusion :

- Mycosis fongoïde en dehors du service de dermatologie vénérologie CHU Tlemcen.
- Les dossiers incomplets.

RESULTATS

I. Caractères cliniques :

I.1. Sexe :

Dans notre étude de 8 cas, on a colligé 4 cas de sexe féminin (50%) et 4 cas de sexe masculin (50%). Le sex-ratio (H/F) est de 1.

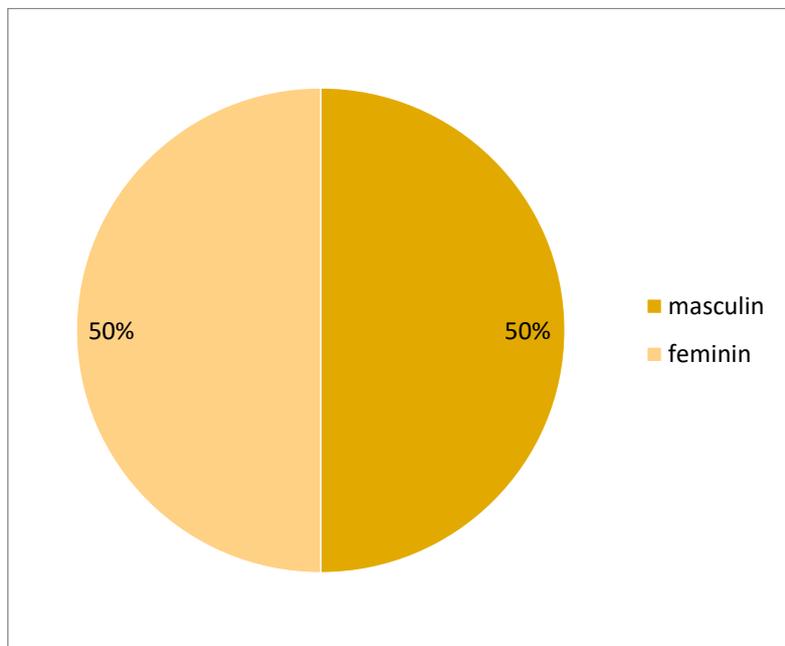


Figure 15 : Répartition des biopsies en fonction du sexe

I.2. Age :

Le mycosis fongoïde peut s'observer à tout âge de la vie, mais on constate d'après notre étude que son incidence augmente significativement après l'âge de 40 ans avec un pourcentage de 62% , et avant les 40 de 38%.

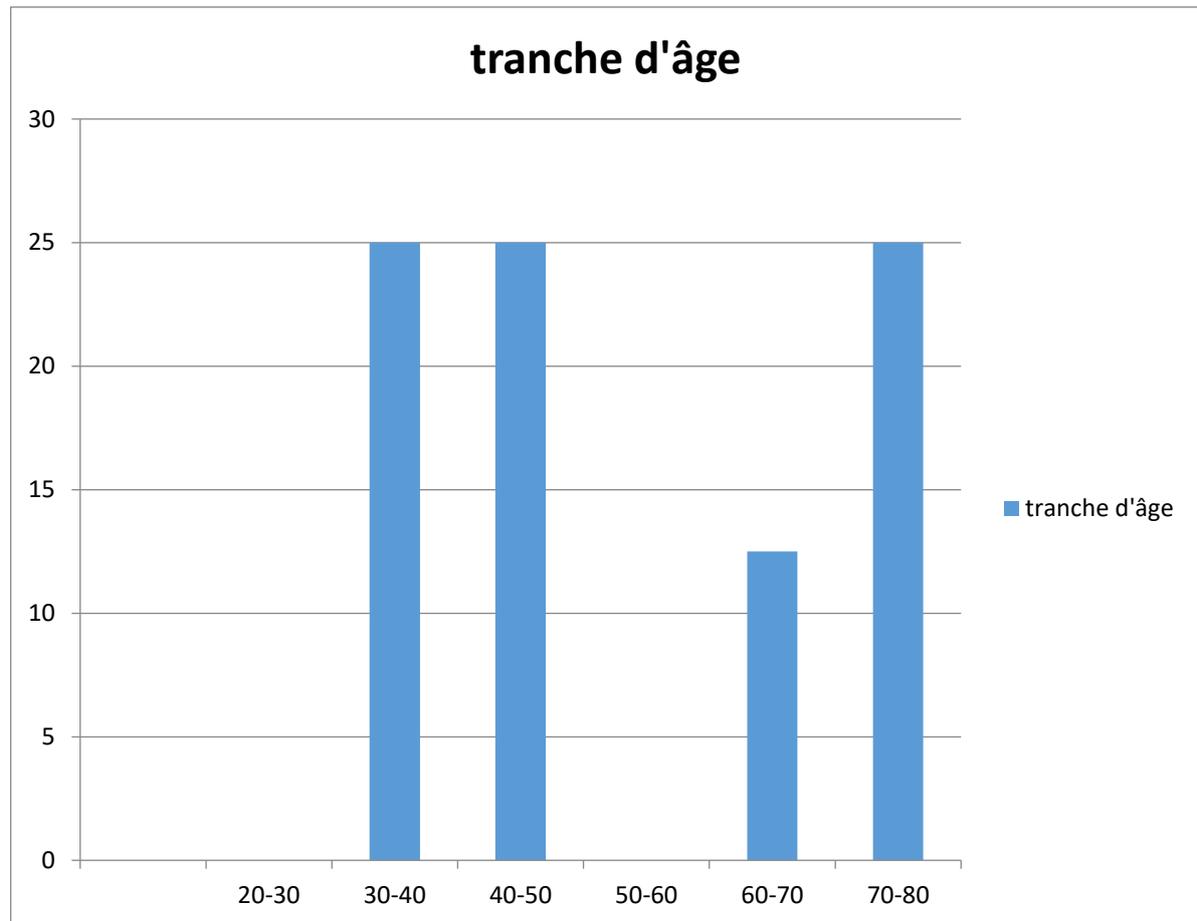


Figure 16 : Répartition des malades par tranches d'âge

I.3. Les antécédents :

	p1	p2	p3	p4	p5	p6	p7	p8
Cancer solide	-	-	-	-	-	-	-	-
Pathologie lymphocytaire	-	-	-	-	-	-	-	-
psoriasis	-	-	-	-	-	-	-	-
atopie	-	-	-	-	-	-	-	-
Tabac	-	-	-	-	-	+	-	+
HTA, diabète	-	+	-	-	+	+	-	+
ATCD familiaux	-	-	-	-	-	-	-	-

Figure 17 : Tableau décrivant les associations pathologiques des patients atteints du MF dans notre série d'étude

I.4. Motif de consultation :

Il existe plusieurs signes cliniques qui ramènent les patients à consulter, dans notre série on trouve :

- Les plaques 62.5%
- Le prurit 50%
- L'érythrodermie 25%
- Papule 12.5%
- Nodule 12.5%
- ADP 12.5%
- AMG 12.5%

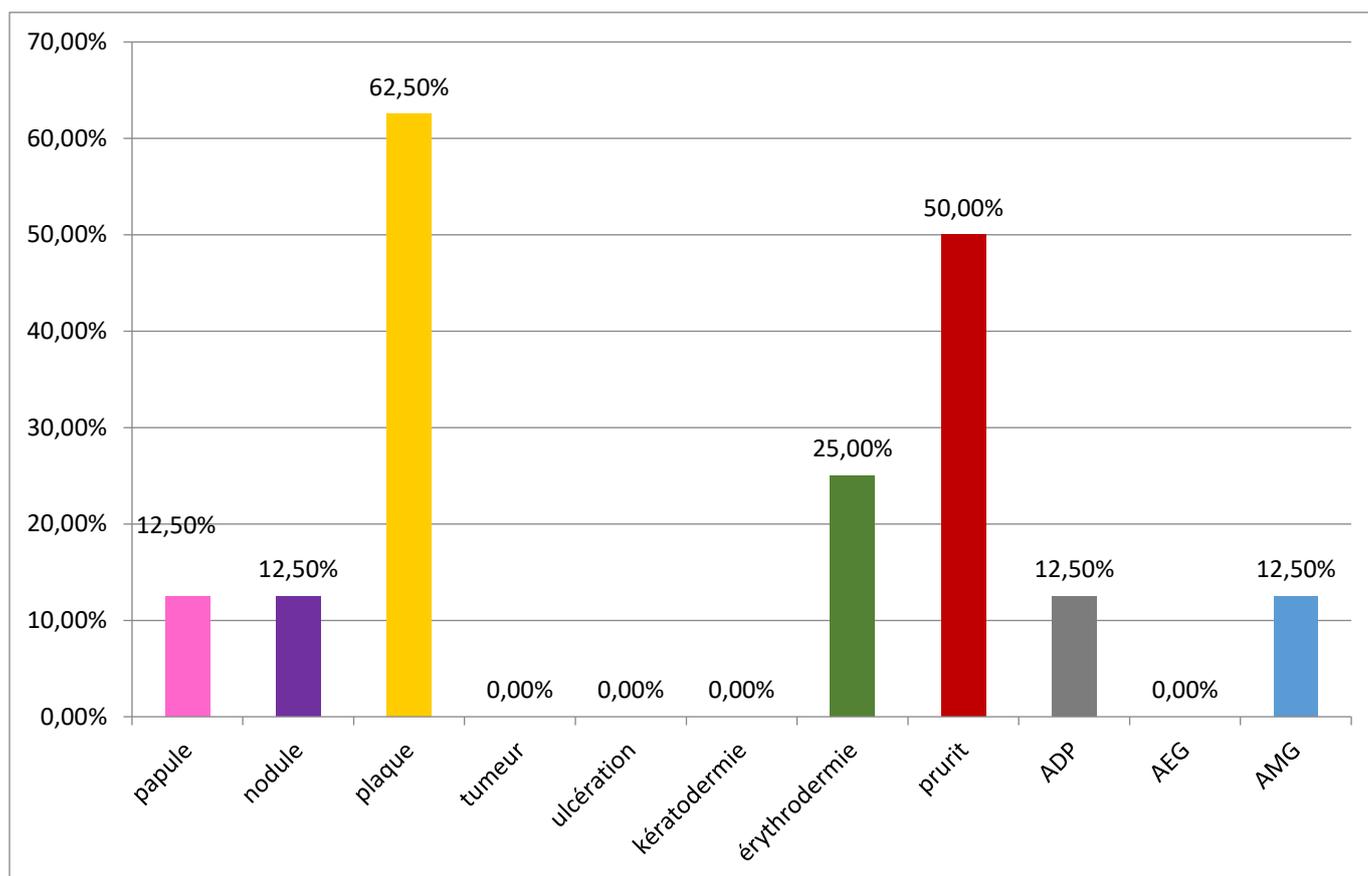


Figure 18: Motifs de consultation

I.5. Phototype :

D'après notre étude on constate que le phototype le plus trouvé est le phototype 3 avec un pourcentage de 62.5% ensuite le phototype 4 avec 12.5% .

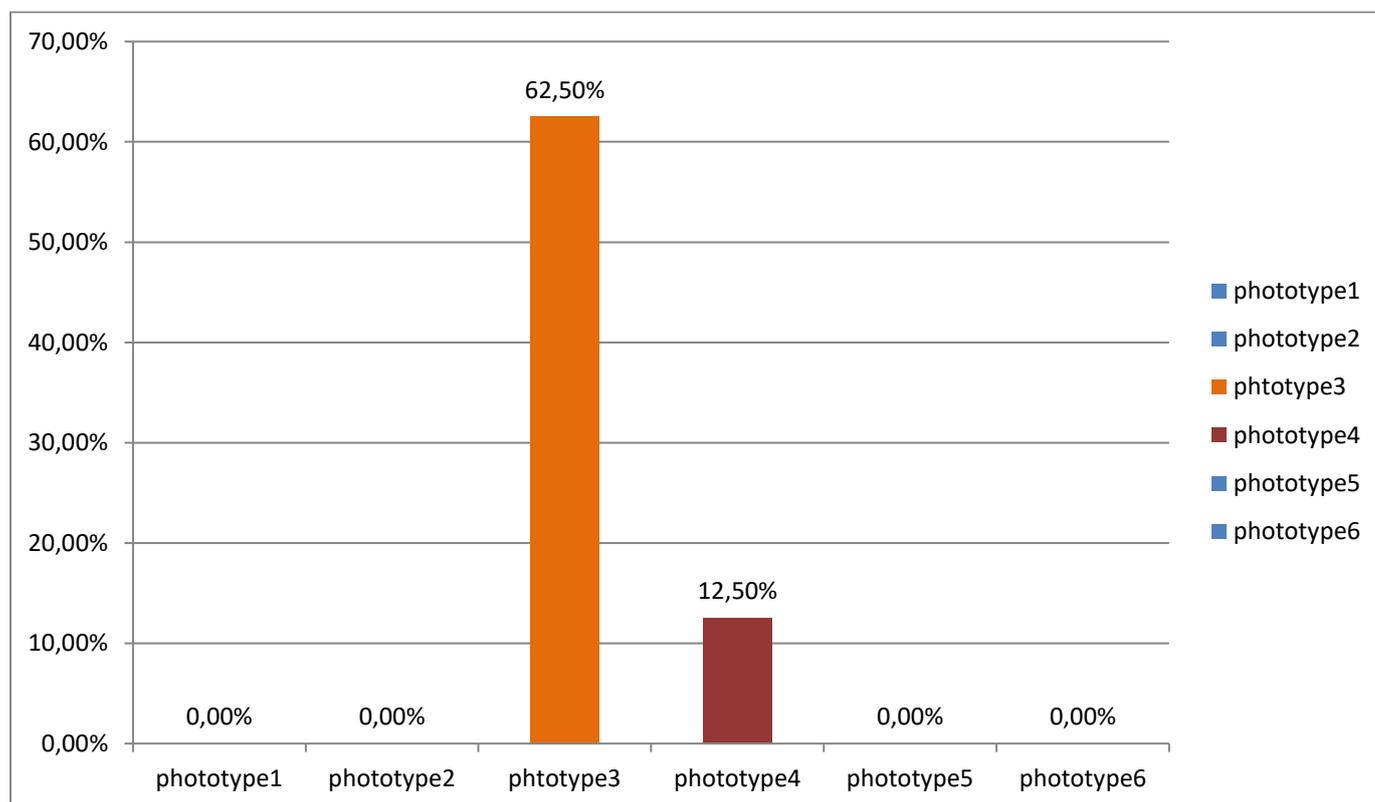


Figure 19 : Pourcentage des phototypes

I.6. Nombre des lésions :

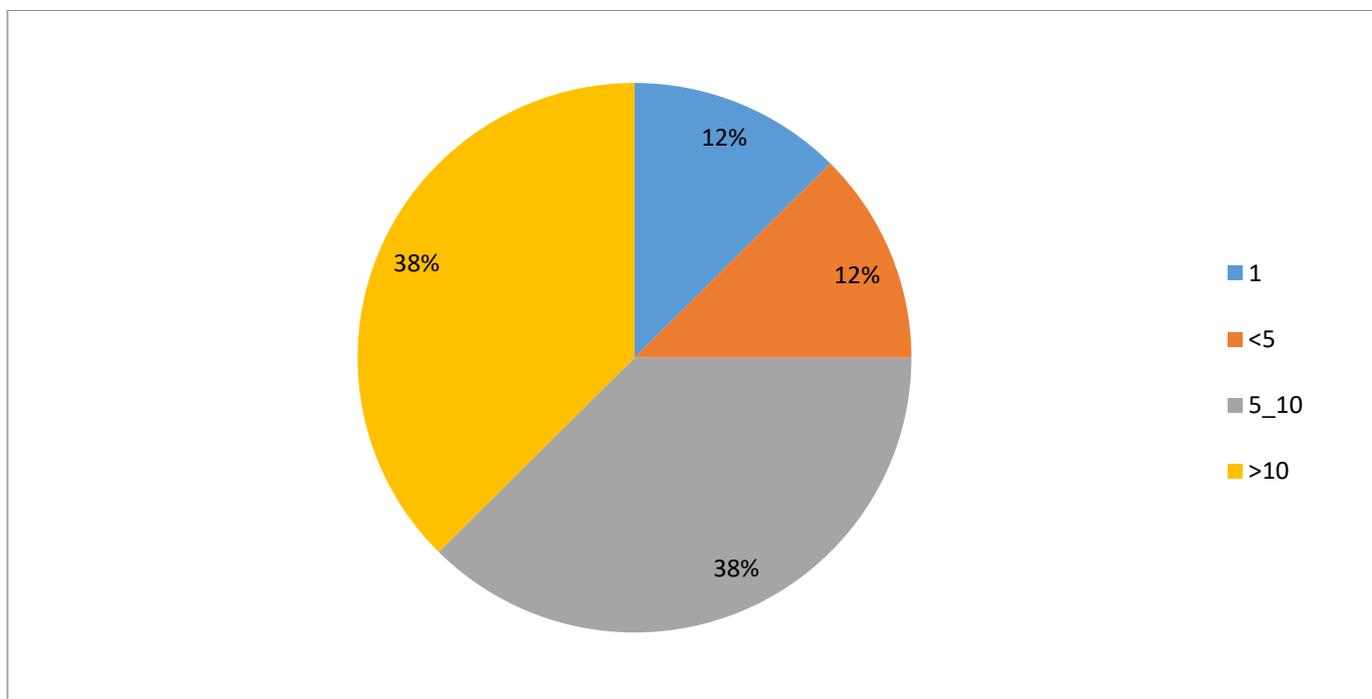


Figure 20 : Nombres des lésions

II.7. Taille des lésions :

On trouve que 63% des patients qui ont des lésions supérieur à 5cm, et 37% des patients ont des lésions inférieur à 5cm.

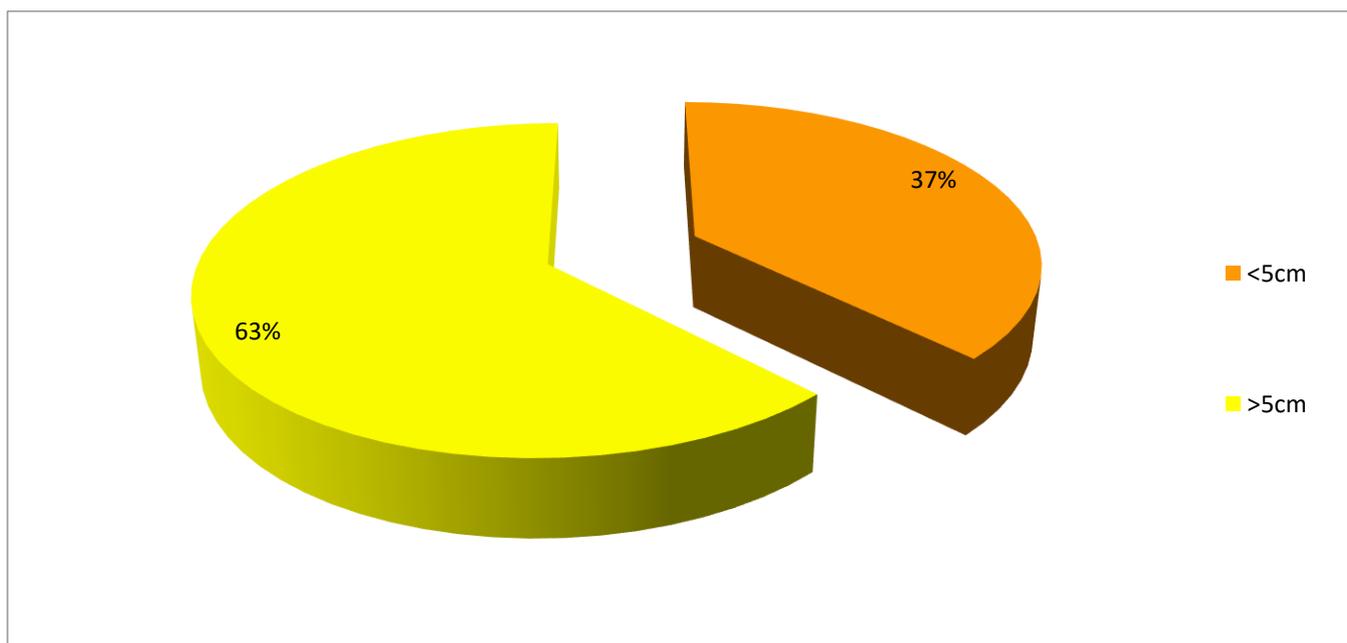


Figure 21 : Taille des lésions

II.8. Localisations des lésions :

Les patients présentent différentes localisations du mycosis fongoïde :

- Extrémité sup 25%
- Membre sup 38%
- Membre inf 75%
- Abdomen 50%
- Dos 88%
- Thorax 25%

Sont représentées dans la figure suivante :

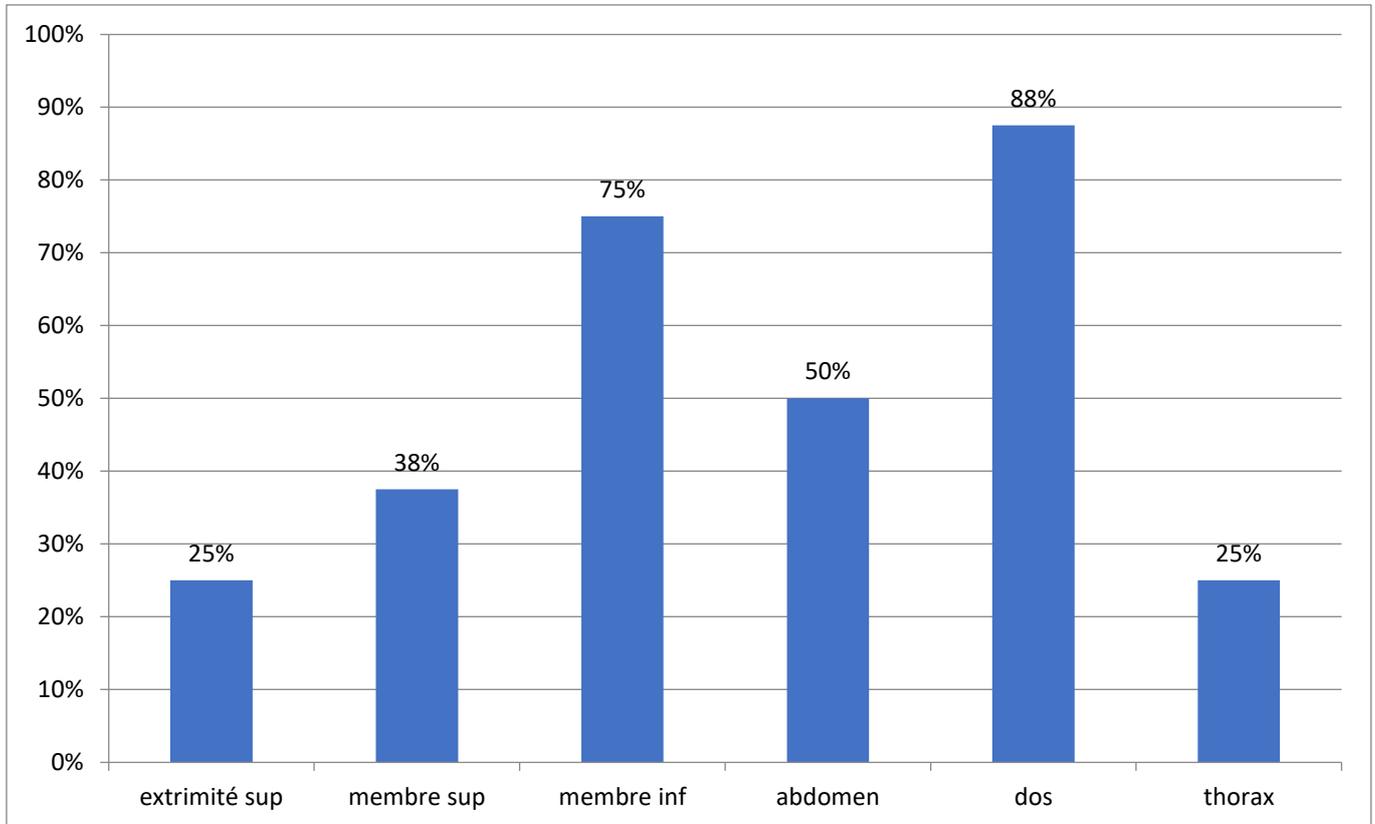


Figure 22 : Localisation du mycosis fongoïde.

II. Etude histologique et immuno-histochimique :

II.1. Taille des cellules :

Sur les 8 biopsies réalisées, 6 biopsies présentaient des petites cellules donc (75%), 2 biopsies présentaient des cellules à moyenne taille (25%), et 2 biopsie présentaient des grandes cellules (25%).

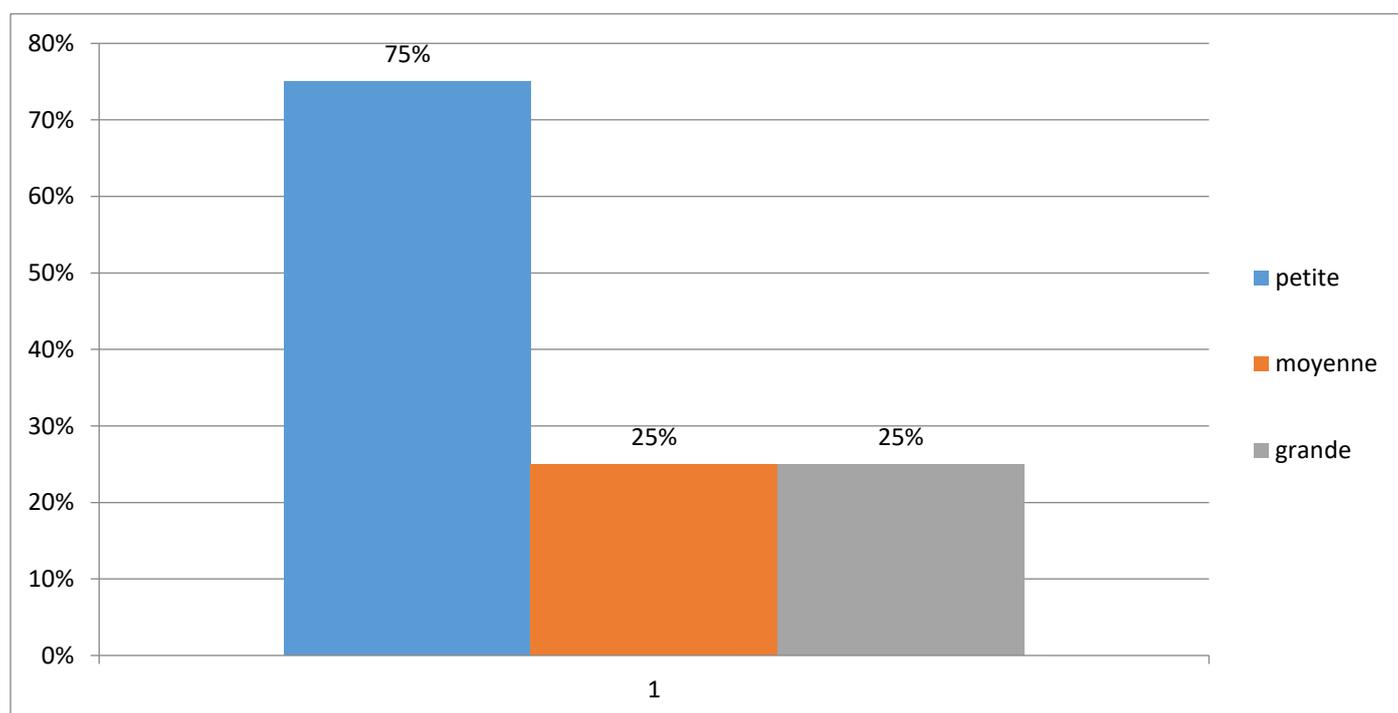


Figure23 : Taille des cellules

II.2. Siège des cellules :

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

Prolifération épidermique de 63% , dermique de 50%, et aucune prolifération hypodermique n'était retenu dans notre étude.

Ces résultats sont représentés dans la figure suivante:

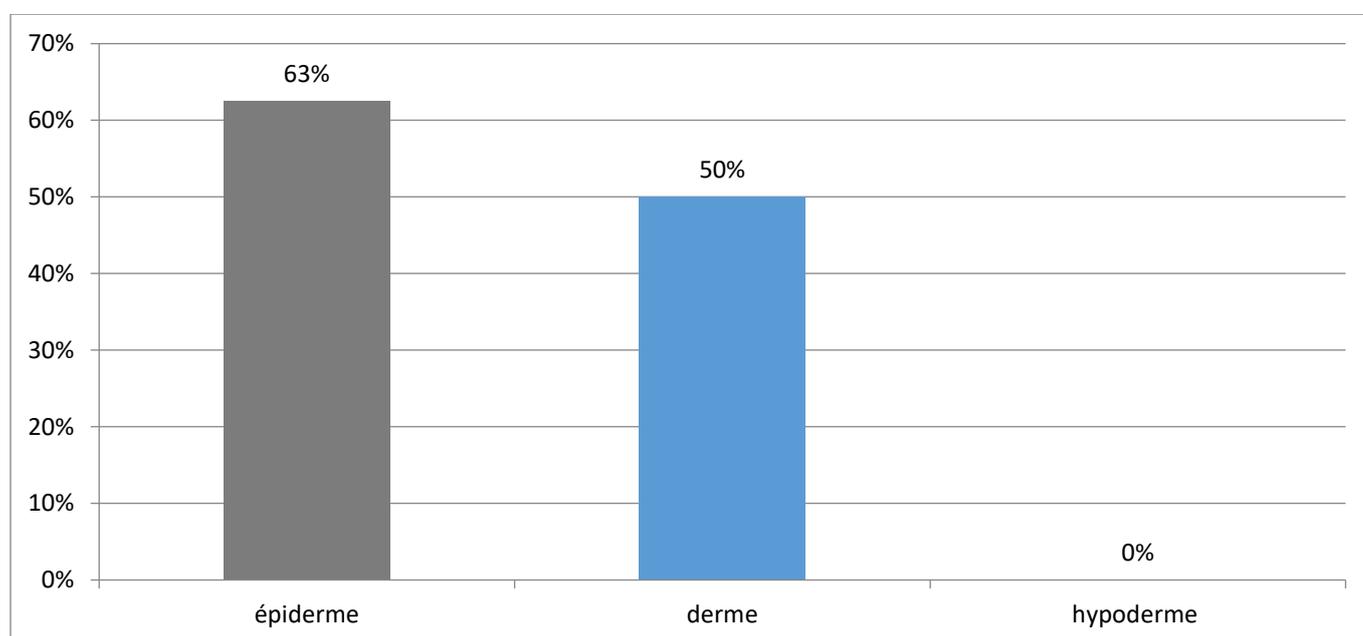


Figure 24: Localisation de la prolifération lymphoïde

II.3. Résultat de l'immunohistochimie :

marqueurs	non fait	négative	positive
CD2	100%	0%	0%
CD3	13%	0%	88%
CD4	13%	0%	88%
CD5	88%	0%	13%
CD7	75%	0%	25%
CD8	0%	25%	75%
CD20	25%	25%	50%
CD30	13%	75%	63%

Figure 25 : pourcentage des marqueurs biologiques

III. Traitement:

Il existe plusieurs traitements qui ont été documenté pour le mycosis fongoïde tel que les dermocorticoïde, la chimiothérapie, la photothérapie, le traitement biologique, ainsi que la chirurgie..., mais dans notre étude les traitements plus utilisés sont :

- Les dermocorticoïdes 38%
- Le traitement biologique 38%
- Leurs associations 25%
- Les autres traitements 1%

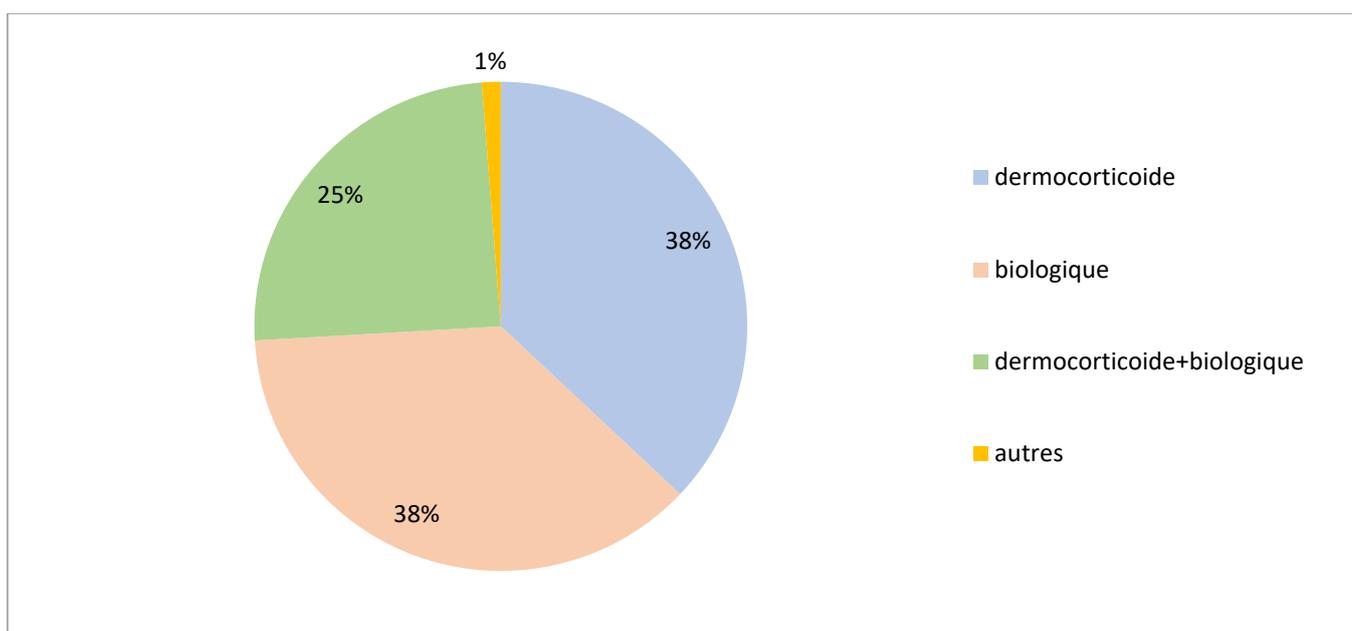


Figure 26: Traitement utilisé dans le mycosis fongoïde

Discussion

Nous rapportons ici les caractéristiques cliniques, immuno-histochimiques, et évolutives observées dans une cohorte prospective de 8 patients atteints de mycosis fongoïde, et suivis au service de dermatologie vénérologie CHU Tlemcen entre les années 2019 et 2022, en les comparants avec d'autres séries d'études.

❖ Sexe :

La répartition homme/femme était équilibrée (4 patients (50%) des hommes, et 4 (50%) des femmes), ce qui se concorde avec l'étude épidémiologique de Mr. Youness ESSAID au service d'anapath CHU mohammed VI (2014/2018) ⁽⁸⁴⁾ 50% H et 50%F

l'étude de CHELLAT El-batoul et BENDAOU D Souad au CHU Constantine 2006/2015 ⁽⁸¹⁾ montre un pourcentage de (51.6% H et 48.38% F), le même résultat dans les études de MEHENNAOUI asma SAADALI manel au service de dermatologie CHU Constantine 2006/2016 ⁽⁸⁰⁾ , et Mr. ZOUITEN salim au laboratoire d'anapath CHU Hassen 2 (2010/2015) ⁽⁸³⁾

Bien que la littérature a montré une prédominance masculine ce qui était prouvé dans l'étude de Florian DA SILVA a l'hôpital saint louis 2008/2020 ⁽⁸²⁾.

❖ Age :

Le délai diagnostic selon l'âge est plus élevé chez les sujets âgés (plus de 40 ans), par rapport au délai diagnostic chez les sujets jeunes (inférieur à 40ans).

Les caractéristiques cliniques de notre série sont concordantes avec les articles de référence et tous les études citées si dessus

❖ Types des lésions cutanées :

	Notre étude	Youness Essaid ⁽⁸⁴⁾	Chellat batoul et Bendaoud Asma ⁽⁸¹⁾	Mehennaoui Asma et Saadli Manel ⁽⁸⁰⁾	Florian da silva ⁽⁸²⁾	Zouiten Salim ⁽⁸³⁾
Plaque	62.5%	52%	33.33%	33.33%	70%	54%
Prurit	50%	80%	/	/	/	82%
Erythrodermie	25%	27%	23.07%	23.07%	/	29%
Papule	12.5%	/	17.09%	17.94%	/	/
Nodule	12.5%	/	17.09%		40%	/
Tumeur	0	10%	/	17.94%	/	11.5%
ADP	12.5%	%43	/	/	/	44%

On note que « les plaques » sont les lésions les plus marquées dans la plus part des études, et une variété du pourcentage entre les autres différentes lésions.

❖ Nombre et localisation des lésions :

La fréquence des lésions entre 5-10 est plus élevée que les autres dans la majorité des études .

Elles sont localisées principalement au niveau du tronc et des membres, secondairement au niveau du cou et du thorax, ce qui accord avec les études de Mr. Youness ESSAID (2014/2018) ⁽⁸⁴⁾ et Mr. ZOUITEN salim (2010/2015) ⁽⁸³⁾, et désaccord avec les autres études ⁽⁸¹⁾⁻⁽⁸⁰⁾ et ⁽⁸²⁾.

❖ Résultat histologique :

L'analyse histo-pathologique montre une prédominance des cellules de petite taille, un infiltrat lymphocytaire en bande sous épidermique ,ce résultat est le même dans notre étude que dans la littérature et les autres séries d'étude.

	Notre étude	Youness Essaid ⁽⁸⁴⁾	Zouiten Salim ⁽⁸³⁾	Florian da silva ⁽⁸²⁾
Petites cellules	75%	61%	36%	/
Infiltrat sous épidermique	63%	45%	38.4%	70%

❖ Résultat de l'immunohistochimie :

Nos résultats immuno-histochimiques, montre une prédominance des marqueurs CD4 CD3, (retrouvés chez 88% des patients), et les marqueurs CD8, CD7, CD20, CD30 figurent par des pourcentages variés dans les biopsies.

Notre analyse a confirmé ce qui était décrit dans la littérature, et concorde avec toutes les séries.

❖ Traitement :

Toutes les études menées sur le mycosis fongoïde sont en accord que les traitements les plus efficaces sont les dermocorticoïdes et le traitement biologique (méthotrexate), ce qu' on retrouve dans notre étude, et les études de CHELLAT El-batoul (2006/2015) ⁽⁸¹⁾, MEHENNAOUI asma (2006/2016) ⁽⁸⁰⁾, et Florian DA SILVA (2008/2020) ⁽⁸²⁾.

On marque aussi une association de ces 2 traitements décrits dans la littérature.

Résumé

Le mycosis fongoïde est également appelé lymphome cutané primitif à cellules T de petite et moyenne taille, cette maladie possède une évolution lente et chronique, passant par des stades d'abord exclusivement cutanés et pouvant progresser jusqu'à une forme avancée avec une érythrodermie généralisée, ou le mycosis fongoïde peut affecter aussi d'autres organes.

Notre travail a été basé sur l'étude théorique de ce lymphome cutané, réaliser une étude prospective au niveau du service de dermatologie vénérologie CHU Tlemcen, et comparer ses résultats par rapport à d'autres études.

Annexes :

❖ **Annexe (1) :** profil épidémio- clinique des lymphomes cutanés primitifs de l'adulte au CHU Tlemcen 2019-2022

Date de l'examen : /---- /---- /-----/

Service de : Dermatologie 1, Hématologie clinique 2/-----/

1. IDENTIFICATION DU PATIENT

1.1. Nom:.....Nom de jeune.....

1.2. Prénom(s):.....

1.3. Sexe : masculin 1, féminin 2...../-----/

1.4. Date de naissance:...../----/----/-----/

1.5. Lieu de naissance:...../-----/

1.6. État civil : célibataire 1, marié 2...../-----/

1.7. Résidence.....

1.8. Commune.....

1.9. Profession.....

1.10. Niveau socio-économique : Bon 1, moyen 2, bas 3...../-----/

2. ANTÉCÉDENTS

2.1. Personnels

2.1.1. Cancer solide : non 0, oui 1/-----/

2.1.2. Pathologie lymphomateuse : non 0, oui 1...../-----/

2.1.3. Psoriasis : non 0, oui 1...../-----/

2.1.4. Atopie : non 0, oui 1...../-----/

2.1.5. Autres: non 0, oui 1...../-----/

2.1.6. Si oui préciser/-----/

2.1.7. Tabagisme: non 0, oui 1..... /-----/

2.1. Familiaux

2.1.1. Cancer solide : non 0, oui 1...../-----/

2.1.2. Pathologie lymphomateuse : non 0, oui 1...../-----/

2.1.3. Psoriasis : non 0, oui 1...../-----/

2.1.4. Atopie : non 0, oui 1...../-----/

2.1.5. Autres: non 0, oui 1...../-----/

2.1.6. Si oui préciser/-----/

3. HISTOIRE DE LA MALADIE :

3.1. Date d'apparition des premiers symptômes: connue 1, inconnue 2...../-----/

Si connue ; préciser/----/----/-----/

3.2. Date de la première consultation: connue 1, inconnue 2...../-----/

Si connue ; préciser/----/----/-----/

3.3. Délai de consultation (temps en jours entre les premiers symptômes et la première consultation)

...../-----/

3.4. Motif de consultation (Raison ayant poussé le patient à décider de se présenter à un

médecin)...../-----/

**Papule (1), Nodule (2), Plaque non infiltrée (3), Plaque infiltrée (4), Tumeur (5) ,
Ulcération (6) , kératodermie palmo-plantaire (7), érythrodermie(8), Prurit
(9)Adénopathie (s)superficielle (s) (10) , Altération de l'état général (11) ,autres (12)**

**3.5. Délai de prise en charge (temps en jours entre les premiers symptômes et l'instauration de la
première thérapeutique après la confirmation histologique du diagnostic).....**

3. DONNEES CLINIQUES:

3.1. Examen général

3.1.1.  tat général: bon 1, moyen 2, altéré 3...../-----/

3.1.2. Notion d'amaigrissement : oui 1, non 2...../-----/

Si oui combien

3.2. Examen dermatologique

3.2.1. Phototype : I 1 , II 2 , III 3 , IV 4 , V 5 , VI6..... /-----/

3.2.2. Type de lésion cutanée :/-----/

**Papule (1) , Nodule (2) , Plaque non infiltrée (3) , Plaque infiltrée (4), Tumeur (5) ,
Ulcération (6) , kératodermie palmo-plantaire (7) , érythrodermie (8).**

3.2.3. Nombre des lésions/-----/

Unique (1) , <5 lésions (2) , entre 5 et 10 lésions (3) , >10 lésions (4)

3.2.4. Taille de la lésion (unique ou de la plus grande lésion s'il en existe plusieurs)

..... /-----/

<5cm (1),  5cm(2)

3.2.5. Localisation de la/des lésion(s) /-----/

**Extrémité céphalique (1), membres supérieurs (2), membres inférieurs (3), dos (4),
thorax (5), abdomen (6)**

3.2.6.  tendue de l'atteinte cutanée :

3.2.6.1. Lymphome T cutané primitif /-----/

<10% de la surface corporelle 1,  10% 2

3.2.6.2. Lymphome B cutané primitif...../-----/

Lésion unique 1, lésions multiples 2...../-----/

Si lésion unique : <5cm 1' , >5cm ;/-----/

Si lésion multiples; atteinte cutanée régionale 1'' , atteinte cutanée généralisée 2''/-----/

Si atteinte régionale/-----/

**l'ensemble des lésions est situé dans une zone <15cm de diamètre 1''' ,l'ensemble des lésions est situé
dans une zone entre 15 et 30cm de diamètre 2''' ,l'ensemble des lésions est situé dans une zone >30cm
de diamètre 3'''**

Si atteinte cutanée généralisée...../-----/

Lésions multiples atteignant 2 zones anatomiques non contiguës 1''', lésions multiples atteignant plus de 3 zones anatomiques 2''''

3.2.7. Les signes fonctionnels : Douleur 1, Prurit 2...../-----/

3.2.8. Examen des phanères: Alopécie : oui 1, non 2/-----/

3.3. Examen extra-dermatologique

3.3.1. Présence d'adénopathies cliniques : Oui 1, Non 2...../-----/

Si oui préciser : .Le nombre.....

.Le siège.....

.La taille.....

3.3.2. Présence d'une organomégalie : Oui 1, Non 2...../-----/

Si oui préciser : .le siège...../-----/

4. DONNEES DE L'HISTOLOGIE ET DE L'IMMUNOHISTOCHEMIE

4.1. Cutané

4.1.1. Histologie standard

4.1.1.1. Prolifération lymphocytaire : T (1),B (2)...../---- /

4.1.1.2. Siège de l'infiltrat tumoral : épiderme(1), derme (2), hypoderme (3)/---- /

4.1.1.3. Taille des cellules tumorales : petite (1), moyenne (2), grande (3)/---- /

4.1.2. Immunohistochimie

MARQUEURS	NEGATIF	POSITIF	NON FAIT	RESULTAT
CD2	0	1	2	
CD3	0	1	2	
CD4	0	1	2	
CD5	0	1	2	
CD7	0	1	2	
CD8	0	1	2	
CD10	0	1	2	
CD20	0	1	2	
CD30	0	1	2	
CD56	0	1	2	
CD79	0	1	2	
BCL-2	0	1	2	
BCL-6	0	1	2	

4.1.3. Type histologique

4.1.3.1. Selon la classification OMS-EORTC2005.....

4.1.3.2. Selon la classification OMS 2008.....

4.2. Biopsie Ganglionnaire

Faite (1), non faite (2)...../---- /

Si faite : atteinte ganglionnaire histologique (1'), absence d'atteinte ganglionnaire histologique (2')...../---- /

4.3. Biopsie ostéo-médullaire

Faite (1), non faite (2)..... /---- /

Si faite : envahissement tumoral spécifique (1'), absence d'envahissement tumoral spécifique (2')/---- /

4. DONNEES BIOLOGIQUES

4.1. Numération formule sanguine :

4.1.1. Anémie : oui 1, non 2...../---- /

4.1.2. Leucopénie : oui 1, non 2...../---- /

4.1.3. Thrombopénie : oui 1, non 2...../---- /

4.2. Bilan hépatique: normale 1, perturbé 2...../----/

4.3. Acide urique : taux normal 1, taux élevé 2, non fait 3..... /----/

4.4. Lactates déshydrogénases (LDH): taux normal 1, taux élevé 2, non fait 3..... /----/

4.5. Sérologie du virus d'immunodéficience humaine (HIV): négative 1, positive 2, non faite 3...../---- /

4.6. Sérologie de Hépatite B : négative 1, positive 2, non faite3...../----/

4.7. Sérologie de Hépatite C : négative 1, positive 2, non faite3...../----/

4.8. Cellules de Sézary sanguines : oui 1, non 2...../----/

Si oui $\leq 5\%$ 1', $>5\%$ 2'...../----/

5. DONNEES RADIOLOGIQUES

5.1. Radiographie thoracique: oui 1, non 2...../----/

Si oui, résultat : normal 1' , localisation secondaire 2'/----/

5.2. Échographie abdominopelvienne: oui 1, non 2...../----/

Si oui, résultat : normal 1', localisation secondaire 2'/----/

Si localisation secondaire préciser le siège.....

5.3. TDM thoraco-abdominopelvienne oui 1, non 2...../----/

Si oui, résultat : normal 1' , localisation secondaire 2'/----/

Si localisation secondaire préciser le siège.....

6. CLASSIFICATION TNM

6.1. Lymphomes cutanés épidermotropes :

TNM...../-----/

STADE/-----/

IA (1) , IB (2) , IIA (3) , IIB (4) , III A (5), III B (6), IVA1 (7), IVA 2 (8),

IVB1(9)

6.2. Lymphomes cutanés primitifs non MF/SS :

TNM...../-----/

7. TRAITEMENT

Traitement reçu au moment du diagnostic...../-----/

Abstention thérapeutique 1, dermocorticoïdes 2, chimiothérapie locale 3,

chimiothérapie systémique 4, rétinoïdes systémiques 5, traitement biologique 6,

radiothérapie 7, photothérapie 8, chirurgie 9, non renseigné 10

Si chimiothérapie systémique préciser :

Si rétinoïdes systémiques préciser.....

Si traitement biologique préciser :.....

8. EVOLUTION ET SUIVI

8.1 Suivi: oui 1, non 2/-----/

Si non la cause :.....

8.2. État du patient lors de la dernière consultation: bon 1, moyen 2, altéré...../-----/

8.3. Régression spontanée : oui 1, non 2...../-----/

8.4. Réponse au traitement: oui 1, non 2./-----/

8.4.1. Si oui ; Rémission complète 1', Rémission partielle 2'/-----/

8.4.2. Rechute cutané : oui 1, non 2...../-----/

8.4.3. Évolution systémique : oui 1, non 2...../-----/

Si oui citer l'organe en cause

8.6. Complications: Oui 1, non 2...../-----/

Si oui, préciser l'origine/-----/

La pathologie lymphomateuse cutanée 1', Une évolution systémique de la maladie 2',

Secondaires au traitement 3', Autres 4'

8. 7. Statut vital: /----/

Vivant 1, décédé 2, perdu de vue 3, autres 4

Si décédé:

Cause du décès : /----/

La pathologie lymphomateuse cutanée 1' , l'évolution systémique de la maladie 2', les effets secondaires du traitement 3'.Autre cause 4'

Date du décès /---/---/---/

Lieu du décès /---/---/--- /

❖ **ANNEXE (2) : CLASSIFICATION OMS-EORTC 2018 DES LYMPHOMES ET HEMOPATHIE CUTANEE PRIMITIVES**

Table 1. Relative frequency and prognosis of primary cutaneous lymphomas included in the 2018 update of the WHO-EORTC classification

WHO-EORTC Classification 2018	Frequency, %*	5-y DSS, %*
CTCL		
MF	39	88
MF variants		
Folliculotropic MF	5	75
Pagetoid reticulosis	<1	100
Granulomatous slack skin	<1	100
SS	2	36
Adult T-cell leukemia/lymphoma	<1	NDA
Primary cutaneous CD30 ⁺ LPDs		
C-ALCL	8	95
LyP	12	99
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	1	87
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	<1	16
Chronic active EBV infection	<1	NDA
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, rare subtypes		
Primary cutaneous γ/δ T-cell lymphoma	<1	11
CD8 ⁺ AECTCL (provisional)	<1	31
Primary cutaneous CD4 ⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder (provisional)	6	100
Primary cutaneous acral CD8 ⁺ T-cell lymphoma (provisional)	<1	100
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS	2	15
CBCL		
PCMZL	9	99
PCFCL	12	95
PCDLBCL, LT	4	56
EBV ⁺ mucocutaneous ulcer (provisional)	<1	100
Intravascular large B-cell lymphoma	<1	72

❖ **Annexe (3)** : iconographies de Patients atteints de MF au niveau du service de dermatologie CHU Tlemcen





Bibliographie :

Partie théorique :

- 1) Cribier B, Grosshans B E.
Histologie de la peau normale. In: Encyclopédie médico-chirurgicale.
- 2) Ann Dermatol Venereol
Comprendre la peau; Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes 2005; 132:8S5-4
- 3) Prost-Squarcioni C, Heller M, Ftaitag S.
Histologie et histophysiologies de la peau et de ses annexes.
Ann Dermatol Venereol; 2005. 8S5-48 p.
- 4) Groupe éditorial CEDEF (2005) Comprendre la peau :
histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. Ann Dermatol Venereol 132:8S5- 48
- 5) KANOKVALAI K, PIAMPHONGSANT T.
Linear IgA bullous dermatosis of childhood: a long term study.
J Med Assoc Thai 1999; 82; 7: 707-712.
- 6) Sarah I. Jawed, Patricia L. Myskowski, ET AL
Primary cutaneous T- cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome).
Journal of the American Academy of Dermatology 70, 205.e1- 205.e16
- 7) Pierre Schneider, Louis- François Plassa, ET AL
NKp46- Specific Expression on Skin- Resident CD4+ Lymphocytes in Mycosis
Fungoides and Sézary Syndrome. Journal of Investigative Dermatology 134, 574- 578.
- 8) Stephen Chu- Sung Hu, Chi- Ling Lin, ET AL
CCR7 expression correlates with subcutaneous involvement in mycosis fungoides skin
lesions and promotes migration of mycosis fungoides cells (MyLa) through mTOR
activation. Journal of Dermatological Science.
- 9) Joya Sahu, Marjan Sepassi, Mitchell Nagao, Youn H Kim.
Recent clinical evidence for topical mechlorethamine in mycosis fungoides. Clinical
Investigation 4, 745- 761
- 10) Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R.

Mycosis Fungoides And Sézary Syndrome. Blood 1996; 88:2385- 409.

11) Hoppe RT.

Mycosis Fungoides And The Sézary Syndrome: Pathology, Staging, And Treatment. Curr Probl Cancer 1990; 295- 361.

12) Besnier E, Hallopeau H.

On The Erythroderma Of Mycosisfungoides. J Cut Gen Urin Dis 1892 ; 10 : 453.

13) Sézary A, Bouvrain Y.

Erythrodermie Avec Presence De Cellules Monstreuses Dans Derme Et Sang Circulant. Bull Soc Fr Dermatol Syph 1938;45:254- 60.

14) Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al.

WHO- EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005;105:3768–85.

15) Criscione VD, Weinstock MA.

Incidence of cutaneous T- cell lymphoma in the United States, 1973- 2002. Arch Dermatol 2007;143:854–9.

16) Bradford PT, Devesca SS, Anderson WF, Toro JR.

Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population- based study of 3884 cases. Blood 2009;113:5064–73.

17) Zinzani P.L, Ferreri A.J.M, Cerroni L. Mycosis fungoides.

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

18) Hwang S, J Janik J, Jaff E, Wilson W. Mycosis fungoides and Sézary syndrome.

Lancet 2008; 371:945–57.

19) 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.

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

Evidence against a role for human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in the pathogenesis of American cutaneous T-cell lymphoma. J Invest Dermatol 1996;107:301–7.

21) 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.

- 22)** Whittmore 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.
- 23)** Nickoloff BJ, Wrone-Smith T.
Adhesion molecules and inflammatory cell migration pathways in the skin. *Skin immune system (SIS)*. New York : CRC Press, 1997 : 365-376
- 24)** The Non- Hodgkin’s Lymphoma Pathologic Classification Project
National Cancer Institute Sponsored Study Of Classifications Of Non- Hodgkin’s Lymphomas: Summary And Description Of A Working Formulation For Clinical Usage. *Cancer* 49: 2112- 35
- 25)** Stansfeld AG, Diebold J, Noel H Et Al.
Updated Kiel Classification For Lymphomas. *Lancet* 8580: 292- 3.
- 26)** Beljaards RC, Kaudewitz P, Berti E (1993) Et Al.
Primary Cutaneous CD30- Positive Large Cell Lymphoma: Definition Of A New Type Of Cutaneous Lymphoma With A Favorable Prognosis. A European Multicenter Study Of 47 Patients. *Cancer* 71: 2097- 104.
- 27)** Willemze R, Meijer CJ, Scheff Er E Et Al.
Diff Use Large Cell Lymphomas Of Follicular Center Cell Origin Presenting In The Skin. A Clinicopathologic And Immunologic Study Of 16 Patients. *Am J Pathol* 126: 325- 33.
- 28)** Narducci MG, Scala E, Bresin A Et Al.
Skin Homing Of Sezary Cells Involves SDF- 1- CXCR4 Signaling And Down- Regulation Of CD26/ Dipeptidylpeptidase IV. *Blood* 107: 1108- 15
- 29)** Hastrup N, Hamilton- Dutoit S, Ralfkiaer E, Pallesen G.
Peripheral T- Cell Lymphomas: An Evaluation Of Reproducibility Of The Updated Kiel Classification. *Histopathology* 18: 99- 105
- 30)** Noorduyn LA, Van Der Valk P, Van Heerde P Et Al.
Stage Is A Better Prognostic Indicator Than Morphologic Subtype In Primary Noncutaneous T- Cell Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 93: 49- 57

- 31)** Willemze R, Kerl H, Sterry W Et Al.
EORTC Classification For Primary Cutaneous Lymphomas: A Proposal From
The Cutaneous Lymphoma Study Group Of The European Organization For
Research And Treatment Of Cancer. Blood 90: 354- 71.
- 32)** Riou- Gotta, M.O., Et Al.,
Primary Cutaneous Lymphomas: A Population- Based Descriptive Study Of 71 Consecutive Cases
Diagnosed Between 1980 And 2003. Leuk Lymphoma, 2008. 49(8): P. 1537- 44.
- 33)** Willemze R, Jaff E ES, Burg G Et Al.
WHO- EORTC Classification For Cutaneous Lymphomas. Blood 105: 3768- 85
- 34)** Swerdlow SH, Campo E, Harris NL Et Al.
In: WHO Classification Of Tumours Of Haematopoietic And Lymphoid Tissues. 4th
Ed. Press Iarc, Lyon
- 35)** Willemze R, Jansen PM, Cerroni L Et Al.
Subcutaneous Panniculitis- Like T- Cell Lymphoma: Definition, Classification,
And Prognostic Factors: An EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study Of 83
Cases. Blood 111: 838- 45.
- 36)** Petrella T, Comeau MR, Maynadie M Et Al.
Agranular CD4+ CD56+ Hematodermic Neoplasm' (Blastic NK- Cell Lymphoma)
Originates From A Population Of CD56+ Precursor Cells Related To Plasmacytoid
Monocytes. Am J Surg Pathol 26: 852- 62.
- 37)** Petrella T, Bagot M, Willemze R Et Al.
Blastic NK- Cell Lymphomas (Agranular CD4+ CD56+ Hematodermic Neoplasms):
A Review. Am J Clin Pathol 123: 662- 75.
- 38)** Yu JB, Zuo Z, Tang Y Et Al.
Extranodal Nasal- Type Natural Killer/ T- Cell Lymphoma Of The Skin: A
Clinicopathologic Study Of 16 Cases In China. Hum Pathol 40: 807- 16
- 39)** Yasukawa, K., Et Al.,
The Spectrum Of Cutaneous Lymphomas In Japan: A Study Of 62 Cases Based
On The World Health Organization Classification. J Cutan Pathol, 2006.
33(7):P.48791.

- 40)** Swerdlow SH Et Al.
The 2016 Revision Of The World Health Organization Classification Of Lymphoid Neoplasms. *Blood* 2016;127: 2375- 2390. WHO Classification Of Tumors Of Haematopoietic And Lymphoid Tissues, IARC Press, 2008.
- 41)** Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J.
WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised. 4th ed. Vol. 2. Lyon: IARC; 2017.
- 42)** Kempf W, Zimmermann A-K, Mitteldorf C.
Cutaneous lymphomas—An update 2019. *Hematological Oncology*.
- 43)** Verret JL, Rousselet MC, Peria P.
Mycosis fongioïde unilésionnel en plaque, trois observations.
Ann Dermatol Vénérolog 1997 ; 124 : 527-530 .
- 44)** Robert C, Moulouguet I, Baudot N, Flageul V, Dubertret L. Hypopigmented mycosis fungoides in a light-skinned woman. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 341-343
- 45)** Hannah M, Jacyk WK.
Palmoplantar hyperkeratotic plaque – Hyperkeratotic mycosis fungoides restricted to the palms and soles. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 1021
- 46)** Lipsker D, Cribier B, Heid E, Grosshans E.
Les capillarités purpuriques et pigmentaires sont parfois des états prélymphomateux. *Ann Dermatol Vénérolog* 1998; 125 (suppl 3) : S30-S31
- 47)** Souteyrand P, Incan M, Gouyon I. Lymphomes cutanés épidermotropes.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie, 98-680-A-10, 1999, 15 p.
- 48)** Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sézary syndrome.
Blood 1996 ; 88 : 2385-2409
- 49)** Peris K, Fagnoli MC, Berardelli A, Crecco M, Tomaselli R, Chimenti S.
Peripheral nervous system involvement in a patient with large T-cell lymphoma arising from a preexisting mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1998 ; 138 : 299-301.
- 50)** Benjamin D.S, Lynn D.W. Cutaneous lymphoma.
Curr Probl Cancer 2008;32:43-87.

- 51)** Willemze, R., et al.,
WHO- EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005. 105(10): p. 3768- 85.
- 52)** Beylot- Barry, M.,
[Definition, classification, clinical and histological diagnosis of cutaneous T- cell lymphomas]. *Ann Dermatol Venereol*, 2005. 132 Spec No 2: p. 5S5- 10.
- 53)** Harris, N.L., et al.,
The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Mod Pathol*, 2000. 13(2): p. 193- 207.
- 54)** Clarijs, M., et al.,
Granulomatous slack skin: treatment with extensive surgery and review of the literature. *Dermatology*, 2003. 206(4): p. 393- 7.
- 55)** Wieselthier, J.S. and H.K. Koh,
Sezary syndrome: diagnosis, prognosis, and critical review of treatment options. *J Am Acad Dermatol*, 1990. 22(3): p. 381- 401.
- 56)** Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al.
Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society of Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713–22.
- 57)** Mao X, Orchard G, Lillington D M.
BCL2 and JUNB abnormalities in primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol* 2004; 151: 546–556.
- 58)** Guitart, J., et al.,
Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol*, 2001. 28(4):p. 174- 83.
- 59)** Smoller, B.R., et al.,
Histopathology and genetics of cutaneous T- cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003. 17(6): p. 1277- 311.

- 60)** Diamandidou, E., et al.,
Transformation of mycosis fungoides/ Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood*, 1998. 92(4): p.1150- 9.
- 61)** Arulogun, S.O., et al.,
Long term outcomes of patients with advanced- stage cutaneous T cell lymphoma and large cell transformation. *Blood*, 2008
- 62)** Olsen, E., et al.,
Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007. 110(6): p. 1713- 22.
- 63)** van Doorn, R., E. Scheffer, and R. Willemze,
Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without
Associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow- up study of 51 patients. *Arch Dermatol*, 2002.
- 64)** Haghighi, B., et al.,
Pagetoid reticulosis (Woringer- Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Mod Pathol*, 2000. 13(5): p. 502- 10.
- 65)** Vonderheid, E.C., et al.,
Update on erythrodermic cutaneous T- cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol*, 2002. 46(1): p. 95- 106.
- 66)** Weinberg, J.M., et al.,
The clonal nature of circulating Sezary cells. *Blood*, 1995. 86(11): p. 4257- 62.
- 67)** Sentis, H.J., R. Willemze, and E. Scheffer,
Histopathologic studies in Sezary syndrome and erythrodermic mycosis fungoides: a comparison with benign forms of erythroderma. *J Am Acad Dermatol*, 1986. 15(6): p. 1217- 26.
- 68)** J. WECHSLER,
Histopathologie cutanée, Mycosis fongoïde, *Ann Dermatol Venereol*2004;131:849-5

- 69)** Cerroni L. Mycosis fungoides. Orphanet Encyclopedia. October 2003.
<http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-mycosisfungoides.pdf,p4>
- 70)** Florian DA SILVA ; Angiotropisme et mycosis fongioïde : Etude rétrospective monocentrique entre 2000 et 2020, UNIVERSITE DE MONTPELLIER FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES,le 22 septembre 2021,p15
- 71)** Prise en charge des lymphomes T cutanés Analyse et propositions d'experts, Ann Dermatol Venereol, 2005;132:5S13-20
- 72)** Cerroni L. Mycosis fungoides—clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. Semin Cutan Med Surg. mars 2018;37(1):2-10.
- 73)** Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. oct 2018;29:iv30-40.
- 74)** Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. Eur J Cancer. mai 2017;77:57-74.
- 75)** Smoller BR, Bishop K, Glusac E, Kim YH, Hendrickson M. Reassessment of Histologic Parameters in the Diagnosis of Mycosis Fungoides. Am J Surg Pathol. déc 1995;19(12):1423-30.
- 76)** Larocca C, Kupper T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. févr 2019;33(1):103-20.
- 77)** Walia R, Yeung CCS. An Update on Molecular Biology of Cutaneous T Cell Lymphoma. Front Oncol. 22 janv 2020;9:1558.
- 78)** Battistella M, Leboeuf C, Ram-Wolff C, Hurabielle C, Bonnafous C, Sicard H, et al. KIR3DL2 expression in cutaneous T-cell lymphomas: expanding the spectrum for KIR3DL2 targeting. Blood. 28 déc 2017;130(26):2900-2.
- 79)** Battistella M, Leboeuf C, Ram-Wolff C, Hurabielle C, Bonnafous C, Sicard H, et al. KIR3DL2 expression in cutaneous T-cell lymphomas: expanding the spectrum for KIR3DL2 targeting. Blood. 28 déc 2017;130(26):2900-2.

Partie pratique :

(80) Etude épidémiologique des lymphomes cutanés Primitifs, présentée par MEHENNAOUI ASMA et SAADALI MANEL au service de dermatologie CHU Constantine 2006/2016

(manel, 2006/2016)

(81) ETUDE RETROSPECTIVE DE 36 CAS DE LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS SUIVIS AU CHU DE CONSTANTINE ENTRE 2006 ET 2015 présentée par Chellat Elbatoul et Bendaoud Souad

(souad, 2006/2015)

(82) Angiotropisme et mycosis fongoïde étude rétrospective mono centrique entre 2000 et 2020 a l'hôpital saint louis présentée par FLORIAN DA SILVA

(silva, 2000/2020)

(83) l'apport de l'immunohistochimie dans le mycosis fongoïde présentée par Mr. ZOUITEN salim au laboratoire d'anapath CHU Hassen 2 (2010/2015)

(salim, 2010/2015)

(84) l'apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic du mycosis fongoïde au service d'anatomopathologie CHU mohammed VI Marrakech présentée par Youness Essaid (2014/2018)

(essaid, 2014/2018) .

fin...