



HAL
open science

Étude rétrospective de 105 cas de lymphomes cutanés primitifs suivis au CHU de Grenoble entre 1997 et 2008 : caractéristiques épidémiologiques, anatomocliniques, évolutives et évaluation de nos pratiques cliniques

Marie Charavin-Cocuzza

► **To cite this version:**

Marie Charavin-Cocuzza. Étude rétrospective de 105 cas de lymphomes cutanés primitifs suivis au CHU de Grenoble entre 1997 et 2008 : caractéristiques épidémiologiques, anatomocliniques, évolutives et évaluation de nos pratiques cliniques. Médecine humaine et pathologie. 2009. dumas-00631588

HAL Id: dumas-00631588

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00631588>

Submitted on 12 Oct 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2009

**ETUDE RETROSPECTIVE DE 105 CAS DE LYMPHOMES CUTANES
PRIMITIFS SUIVIS AU CHU DE GRENOBLE ENTRE 1997 ET 2008**

**CARACTERISTIQUES
EPIDEMIOLOGIQUES, ANATOMOCLINIQUES, EVOLUTIVES ET
EVALUATION DE NOS PRATIQUES CLINIQUES**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Marie CHARAVIN-COCUZZA

Née le 20 juillet 1979 à Grenoble

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
GRENOBLE**

LE 12 MARS 2009

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur J-C.Béani

Membres : Madame le Professeur M-T.Leccia

Monsieur le Professeur J-Y.Cahn

Madame le Docteur I.Templier (co-directeur de thèse)

Monsieur le Docteur D.Salameire (co-directeur de thèse)

Monsieur le Docteur R.Gressin

LISTE DES ABREVIATIONS

- **BOM** : biopsie ostéomédullaire
- **C-ALCL** : lymphome T cutané primitif anaplasique à grandes cellules CD30+
- **CBCL** : lymphome B cutané primitif
- **CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire
- **CMF** : cytométrie de flux
- **CTCL** : lymphome T cutané primitif
- **DC** : dermocorticoïdes
- **EBV** : Epstein-Barr virus
- **ECT** : électrothérapie corporelle totale
- **EORTC** : groupe d'étude de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement des Cancers
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **GFELC** : Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés
- **HTLV-1** : Human T cell Lymphotropic virus de type 1
- **Ig** : immunoglobulines
- **ISCL** : International Society for Cutaneous Lymphoma
- **LTSP** : lymphome T sous-cutané de type panniculite
- **LyP** : papulose lymphomatoïde
- **MALT** : mucosa-associated lymphoid-tissus
- **MF** : mycosis fungoïde
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PCFCL** : lymphome B cutané primitif centrolliculaire
- **PCLBCL « de type jambe »** : lymphome B cutané primitif diffus à grandes cellules de type jambe
- **PCMZL** : lymphome B cutané primitif de la zone marginale
- **RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
- **SS** : syndrome de Sézary
- **TCR** : récepteur des cellules T
- **TEP** : tomographie par émission de positons
- **PCR** : réaction en chaîne par polymérase
- **PCL** : lymphome cutané primitif
- **RC** : rémission complète

TABLE DES MATIERES

1. Introduction.....	8
2. Revue de la littérature.....	10
2.1. Classifications des lymphomes cutanés primitifs _____	10
2.2. Epidémiologie des lymphomes cutanés primitifs _____	11
2.2.1. Les lymphomes T cutanés primitifs _____	12
2.2.1.1. Les lymphomes T cutanés primitifs épidermotropes _____	12
2.2.1.2. Les autres lymphomes T cutanés primitifs _____	13
2.2.2. Les lymphomes B cutanés primitifs _____	14
2.2.3. Les néoplasies hématodermiques CD4+/CD56+ _____	15
2.2.4. Le spectre des lymphomes cutanés chez l'enfant _____	15
2.3. Clinique des lymphomes cutanés primitifs _____	16
2.3.1. Les lymphomes T cutanés primitifs _____	16
2.3.1.1. Le mycosis fungoïde _____	16
2.3.1.2. Le syndrome de Sézary _____	17
2.3.1.3. Les lymphoproliférations CD30+ primitivement cutanées _____	17
2.3.1.4. Le lymphome T sous-cutané primitif de type panniculite _____	17
2.3.1.5. Le lymphome T cutané primitif à cellules NK « de type nasal » _____	18
2.3.1.6. Les entités provisoires _____	18
2.3.2. Les lymphomes B cutanés primitifs _____	19
2.3.2.1. Le lymphome B cutané primitif de la zone marginale _____	19
2.3.2.2. Le lymphome B cutané primitif centrofolliculaire _____	19
2.3.2.3. Le lymphome B cutané primitif diffus à grandes cellules « de type jambe » _____	19
2.3.2.4. Les autres lymphomes B cutanés primitifs diffus à grandes cellules _____	19
2.3.3. Les néoplasies hématodermiques CD4+/CD56+ _____	20
2.4. Histologie et immunohistochimie des lymphomes cutanés primitifs _____	20
2.4.1. Les lymphomes T cutanés primitifs _____	20
2.4.1.1. Le mycosis fungoïde _____	20
2.4.1.2. Le syndrome de Sézary _____	22
2.4.1.3. Les lymphoproliférations CD30+ primitivement cutanées _____	23
2.4.1.4. Le lymphome T sous-cutané primitif de type panniculite _____	24

2.4.1.5.	Le lymphome T cutané primitif à cellules NK « de type nasal »	25
2.4.1.6.	Les entités provisoires	25
2.4.2.	Les lymphomes B cutanés primitifs	26
2.4.2.1.	Le lymphome B cutané primitif de la zone marginale	26
2.4.2.2.	Le lymphome B cutané primitif centrolliculaire	27
2.4.2.3.	Le lymphome B diffus à grandes cellules « de type jambe »	27
2.4.2.4.	Les autres lymphomes B cutanés primitifs diffus à grandes cellules	28
2.4.3.	Les néoplasies hématodermiques CD4+/CD56+	28
2.5. Biologie moléculaire, cytogénétique et voies de signalisation		
impliquées		29
2.5.1.	Lymphomes T cutanés primitifs	29
2.5.1.1.	Biologie moléculaire	29
2.5.1.2.	Anomalies cytogénétiques	30
2.5.1.3.	Voies de signalisation impliquées	30
2.5.2.	Lymphomes B cutanés primitifs	30
2.5.2.1.	Réarrangement des chaînes lourdes des immunoglobulines par PCR	30
2.5.2.2.	Cytogénétique	31
2.5.2.3.	Voies de signalisation impliquées	31
2.5.3.	Les néoplasies hématodermiques CD4+/CD56+	32
2.6. Diagnostic, évaluation initiale et stadification		
2.6.1.	Diagnostic	32
2.6.1.1.	Critères diagnostiques du SS	32
2.6.1.2.	Diagnostic du mycosis fungoïde au stade précoce	33
2.6.1.3.	Parapsoriasis en plaques et mycosis fungoïde	34
2.6.1.4.	Pseudolymphome et lymphome cutané primitif	35
2.6.2.	Evaluation initiale et stadification	36
2.6.2.1.	Evaluation initiale et stadification du mycosis fungoïde et du syndrome de Sézary	36
2.6.2.2.	Evaluation initiale et stadification des autres lymphomes cutanés primitifs	39
2.7. Pronostic des lymphomes cutanés primitifs		
2.7.1.	Les lymphomes T cutanés primitifs	40
2.7.1.1.	Les lymphomes T cutanés épidermotropes	40
2.7.1.2.	Les lymphoproliférations CD30+	43

2.7.1.3.	Le lymphome T sous-cutané de type panniculite _____	43
2.7.1.4.	Le lymphome T cutané à cellules NK « de type nasal » _____	43
2.7.1.5.	Les entités provisoires _____	44
2.7.2.	Les lymphomes B cutanés primitifs _____	44
2.7.2.1.	Pronostic des lymphomes B de la zone marginale _____	44
2.7.2.2.	Pronostic des lymphomes B centrofolliculaires _____	45
2.7.2.3.	Pronostic des lymphomes B diffus à grandes cellules « de type jambe » _____	45
2.7.2.4.	Pronostic des autres lymphomes B diffus à grandes cellules _____	45
2.7.3.	Les hématodermies CD4+/CD56+ _____	46
2.8.	Traitement des lymphomes cutanés primitifs _____	46
2.8.1.	Les lymphomes T cutanés primitifs _____	46
2.8.1.1.	Les lymphomes T cutanés primitifs épidermotropes _____	46
2.8.1.2.	Les lymphoproliférations CD30+ cutanées primitives _____	54
2.8.1.3.	Le lymphome T sous-cutané de type panniculite _____	55
2.8.1.4.	Les autres entités _____	55
2.8.2.	Les lymphomes B cutanés primitifs _____	55
2.8.2.1.	Le lymphome B cutané primitif de la zone marginale _____	56
2.8.2.2.	Le lymphome B cutané primitif centrofolliculaire _____	58
2.8.2.3.	Le lymphome B diffus à grandes cellules « de type jambe » _____	60
2.8.2.4.	Les autres lymphomes B cutanés primitifs diffus à grandes cellules _____	60
2.8.2.5.	Les nouveaux traitements en cours d'évaluation _____	60
2.8.3.	Les néoplasies hématodermiques CD4+/CD56+ _____	61
3.	Etude rétrospective des lymphomes cutanés primitifs pris en charge au CHU de Grenoble entre 1997 et 2008	62
3.1.	Matériel et méthodes _____	62
3.1.1.	Population cible et mode de recrutement _____	62
3.1.2.	Objectifs de l'étude _____	62
3.1.3.	Recueil des données _____	63
3.1.4.	Analyse des données _____	64
3.2.	Résultats _____	64
3.2.1.	Nombre et répartition par année des diagnostics de lymphome cutané primitif et des patients présentés au Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés _____	64

3.2.2.	Distribution des lymphomes cutanés primitifs	65
3.2.3.	Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée	67
3.2.3.1.	Age médian au diagnostic	67
3.2.3.2.	Sex-ratio	67
3.2.4.	Présentation clinique initiale des lymphomes cutanés primitifs	68
3.2.4.1.	Délai diagnostique des lymphomes cutanés primitifs	68
3.2.4.2.	Associations pathologiques remarquables	69
3.2.4.3.	Etat général des patients	69
3.2.4.4.	Présentation clinique des lymphomes T cutanés primitifs	70
3.2.4.5.	Présentation clinique des lymphomes B cutanés primitifs	71
3.2.5.	Bilan complémentaire initial des lymphomes cutanés primitifs et évaluation des pratiques cliniques	72
3.2.5.1.	Cellules de Sézary circulantes	72
3.2.5.2.	Taux de LDH	73
3.2.5.3.	Sérologies virales	73
3.2.5.4.	Bilan iconographique	73
3.2.5.5.	Etude de clonalité cutanée et sanguine	74
3.2.5.6.	Etude histologique ganglionnaire	74
3.2.5.7.	Etude médullaire	75
3.2.6.	Traitement des lymphomes cutanés primitifs	75
3.2.6.1.	Traitement des lymphomes T cutanés primitifs	75
3.2.6.2.	Traitement des lymphomes B cutanés primitifs	76
3.2.6.3.	Evaluation de nos pratiques thérapeutiques	77
3.2.7.	Suivi et évolution des lymphomes cutanés primitifs	77
3.2.7.1.	Durée de suivi	77
3.2.7.2.	Rémission complète	77
3.2.7.3.	Régression spontanée	78
3.2.7.4.	Rechute cutanée	78
3.2.7.5.	Evolution systémique	79
3.2.7.6.	Transformation des mycosis fungoïdes	79
3.2.7.7.	Survie des lymphomes cutanés primitifs	79
4.	Discussion	82
4.1.	Comparaison de notre série aux données de la littérature	82
4.2.	Evaluation de nos pratiques cliniques	85

4.3. Perspectives	87
5. Conclusion	89

1. Introduction

Une grande variété de lymphomes peut envahir la peau, primitivement ou secondairement.

Les lymphomes cutanés primitifs (PCL) sont des proliférations clonales de lymphocytes matures d'origine B ou T, localisées à la peau, sans argument pour une localisation extra-cutanée au moment du diagnostic. Ils constituent le deuxième site de lymphomes extra-ganglionnaires, après les lymphomes digestifs. Ce sont des pathologies rares dont l'incidence semble cependant en augmentation [1].

Les PCL forment un groupe hétérogène d'entités aux tableaux cliniques, histologiques et évolutifs très variés [2, 3]. Un certain nombre de ces entités n'est reconnu que depuis quelques années. Leur diagnostic repose sur une confrontation anatomo-clinique, parfois complétée par des études immunophénotypiques, voire génotypiques. Tandis que le pronostic et la réponse au traitement sont favorables dans les formes chroniques de bas grade, les innovations thérapeutiques récentes semblent capables d'améliorer le pronostic des formes les plus graves. La compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la physiopathologie de ces lymphomes devrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblées dans un proche futur [3].

Ces dernières années ont été marquées par la reconnaissance de la spécificité des PCL par rapport à leurs équivalents systémiques. Les classifications récentes tiennent compte de leurs particularités anatomo-cliniques, évolutives et pronostiques. Des groupes de travail se sont organisés et des référentiels ont été établis pour harmoniser et faciliter leur prise en charge qui nécessite une expertise pluridisciplinaire. Un groupe de référence nationale, le Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC) a été créé il y a une vingtaine d'années. Ses principales missions sont de jouer un rôle de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de recours au niveau national pour les cas rares et difficiles, de valider et enregistrer les caractéristiques des PCL suivis dans chaque centre, d'établir des référentiels de prise en charge et de traitement des PCL les plus fréquents et de mener des projets de recherche clinico-biologiques. La Clinique Universitaire de Dermatologie et le Département d'Anatomo-Cyto-Pathologie du Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble (CHU) ont intégré le GFELC en mai 2006. Parallèlement s'est créée une RCP local dédiée aux PCL.

Dans ce contexte, il semblait important de faire un état des lieux de la prise en charge des PCL au CHU de Grenoble. Les objectifs de notre étude rétrospective étaient de recenser tous les PCL suivis entre janvier 1997 et septembre 2008 au CHU de Grenoble pour étudier leur répartition en différentes entités anatomo-cliniques, leurs caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives en comparant nos résultats aux principales séries de la littérature et d'évaluer nos prises en charge diagnostiques et thérapeutiques par rapport aux recommandations actuelles dans la perspective de les améliorer.

2.Revue de la littérature

2.1. Classifications des lymphomes cutanés primitifs

Des classifications établies pour les lymphomes ganglionnaires ont été longtemps utilisées pour les PCL, que ce soit la classification de la Revised European American Lymphoma publiée en 1994 par l'International Lymphoma Study Group ou celle des tumeurs hématopoïétiques et des organes lymphoïdes de l'Organisation Mondiale de la Santé (classification WHO) de 2001 [4]. Or, plusieurs études ont montré que les PCL avaient des caractéristiques cliniques, morphologiques, moléculaires et pronostiques différentes des lymphomes ganglionnaires de même nature histologique. C'est pourquoi, en 1997, la sous-section « lymphome cutané » de l'EORTC (groupe d'étude de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement des Cancers) a proposé une classification des PCL prenant en compte leurs spécificités. Cette classification a longtemps été la plus employée en Europe [5] (**Fig.1**).

En 2005, cette classification a été intégrée dans la classification WHO internationale pour donner la classification commune et consensuelle WHO-EORTC (**Fig.2**), mettant fin au débat entre partisans d'une classification uniciste et partisans d'une classification spécifique d'organe [2, 4, 6]. Cette classification a permis plus d'uniformité dans le diagnostic, la prise en charge et le traitement des PCL. Elle a par ailleurs apporté des améliorations dans la classification des lymphomes T cutanés primitifs (CTCL) en individualisant plusieurs entités à côté du groupe bien connu des CTCL épidermotropes (mycosis fungoïde et syndrome de Sézary) [4]. Ainsi, a été reconnu le spectre des lymphoproliférations cutanées T CD30+ qui constitue, après le mycosis fungoïde (MF), le groupe le plus important des PCL. Il comprend les lymphomes T cutanés primitifs anaplasiques à grandes cellules CD30+ (C-ALCL), les papuloses lymphomatoïdes (LyP) et les formes intermédiaires entre les deux. La leucémie-lymphome T de l'adulte est intégrée dans cette classification, de rares formes lentement progressives se limitant à des lésions cutanées et mimant parfois un MF ayant été rapportées dans la littérature [7]. Cependant, elle se présente plus généralement comme une forme systémique agressive et ne sera pas décrite plus en détail dans ce travail. Le terme lymphome T sous-cutané α/β de type panniculite (LTSP) est employé uniquement pour les lymphomes avec cellules T de phénotype $\alpha/\beta+$ alors que les phénotypes γ/δ sont inclus dans la nouvelle catégorie des lymphomes T cutanés à cellules γ/δ . La néoplasie CD4+/CD56+ hématodermique et le lymphome T épidermotrope CD8+ agressif ont également vus le jour. Le groupe des lymphomes T cutanés primitifs périphériques inclassables a

enfin été créé pour inclure les lymphomes T ne rentrant pas de façon satisfaisante dans un des sous-groupes existants [4].

Des modifications ont aussi été apportées à la classification des lymphomes B cutanés primitifs (CBCL). Les lymphomes B cutanés primitifs de la zone marginale (PCMZL) appartiennent au spectre des lymphomes B de la zone marginale extraganglionnaires envahissant les régions muqueuses appelés lymphomes de MALT (mucosa-associated lymphoid-tissus) [1]. A côté des PCMZL et des lymphomes B cutanés primitifs centrofolliculaires (PCFCL), individualisés depuis longtemps, le groupe des lymphomes B diffus à grandes cellules (PCLBCL) « de type jambe » a été reconnu. Initialement, les PCLBCL des jambes étaient considéré comme une sous-entité des PCFCL. Dans la classification EORTC, ils apparaissaient déjà comme un groupe à part, du fait de la mise en évidence d'importantes différences anatomo-cliniques, immunohistochimiques et pronostiques avec les PCFCL. Des cas similaires aux PCLBCL des jambes, sur le plan histologique et pronostique, mais touchant d'autres sites que les jambes ayant été rapportés dans la littérature, le terme PCLBCL « de type jambe » a été proposé dans la classification WHO/EORTC pour regrouper les PCLBCL des jambes et les PCLBCL localisés ailleurs. Le terme « autre lymphome B diffus à grandes cellules » a été introduit pour les cas rares, n'appartenant ni au groupe des PCLBCL « de type jambe », ni au groupe des PCFCL. Il concerne les lymphomes B diffus à grandes cellules anaplasiques ou plasmablastiques, les lymphomes B intravasculaires à grandes cellules et les lymphomes B riches en cellules T [1].

Compte tenu de la description de nouvelles entités et des progrès réalisés en biologie moléculaire, la classification internationale WHO des tumeurs hématopoïétiques et des organes lymphoïdes de 2001 vient d'être réactualisée [8]. Cette classification WHO 2008 intègre toujours la classification EORTC des lymphomes cutanés, peu de modifications ayant été faites par rapport à la version de 2005 (**Fig.3**).

2.2. Epidémiologie des lymphomes cutanés primitifs

En l'absence d'études systématiques et exhaustives, les données épidémiologiques concernant les PCL sont rares et aucune donnée de prévalence n'est disponible. Globalement, l'incidence des PCL semble en augmentation mais reste mal connue. Les principales informations disponibles proviennent d'études américaines reposant sur de larges populations issues de registres de cancer. En 2000, l'incidence annuelle des PCL aux Etats-Unis était estimée à 1.14/100 000 habitants [9].

En France, une étude récente a publié les données du registre du cancer du Doubs entre 1980 et 2003. Dans ce département, l'incidence moyenne annuelle des PCL sur cette période était de 0.42/100 000 habitants [10].

2.2.1. Les lymphomes T cutanés primitifs

2.2.1.1. Les lymphomes T cutanés primitifs épidermotropes

- **Incidence des lymphomes T cutanés primitifs épidermotropes**

Les CTCL épidermotropes représentent environ 50% des PCL. Le MF est l'entité la plus fréquente, représentant 95% des CTCL épidermotropes. Le syndrome de Sézary (SS) est beaucoup plus rare, son incidence étant estimée à 30 à 40 nouveaux cas par an aux Etats-Unis [11].

Les études épidémiologiques récentes rapportent une augmentation de l'incidence des CTCL épidermotropes ces dernières années. Le vieillissement de la population et les progrès faits dans la prise en charge de cette pathologie, permettant un diagnostic plus précoce, pourraient en partie l'expliquer [9, 10, 12]. Ainsi, aux Etats-Unis, l'incidence annuelle moyenne du MF est en constante augmentation, de 0.29/100 000 habitants entre 1973 et 1984, à 0.36/100 000 habitants entre 1973 et 1992 et à 0.64/100 000 habitants/an entre 1973 et 2002 [9]. La tendance est identique en Europe. Ainsi, en Norvège, l'incidence moyenne des CTCL épidermotropes chez les hommes est passée de 0.32/100 000/an sur la période 1980-1984 à 0.40 sur la période 2000-2003 [12]. En France, dans la région du Doubs, l'incidence moyenne annuelle du MF a significativement augmenté de 0.13 nouveaux cas/100 000 habitants entre 1980 et 1984 à 0.25 en 2000-2003 [10]. Bien que cette tendance à l'augmentation soit globale, il existe des différences d'incidence selon les pays qui pourraient s'expliquer par des facteurs étiologiques, génétiques et environnementaux différents [13].

Aux Etats-Unis, l'incidence est plus élevée chez l'homme que chez la femme (sex-ratio de 1.6 à 2), dans la population à peau noire que dans la population blanche et tend clairement à augmenter avec l'âge [9]. L'âge moyen au diagnostic est de 55-60 ans [11]. Ces données sont comparables à celles du Japon et de l'Autriche [13, 14].

- **Taux de mortalité des lymphomes T cutanés primitifs épidermotropes**

Le taux de mortalité, de l'ordre de 0.065/100 000/an, a diminué entre 1979 et 1991 et cette tendance semble se confirmer. Il paraît donc y avoir une amélioration globale du pronostic, en partie liée au caractère de plus en plus précoce du diagnostic [11].

- **Facteurs favorisant des lymphomes T cutanés primitifs épidermotropes**

Parmi les affections pouvant favoriser l'apparition du MF, le psoriasis semble jouer un rôle, alors que ni l'atopie, ni un cancer antérieur ne semblent y prédisposer. Toutefois, la pertinence de ces données de la littérature est limitée en raison d'effectifs faibles [11].

Comme pour bon nombre d'autres cancers, le rôle potentiel de facteurs de risque tels que le tabac, l'alcool, l'exposition à des produits chimiques ou au soleil a été suspecté. Toutefois, aucune étude n'a pour l'instant démontré une relation causale entre la survenue d'un CTCL épidermotrope et un facteur professionnel ou d'environnement [11].

L'hypothèse d'un rôle direct ou adjuvant de virus dans la pathogenèse des CTCL épidermotropes, sur le modèle de l'Epstein-Barr virus (EBV) dans le lymphome de Burkitt ou de l'Human T cell Lymphotropic virus de type 1 (HTLV-1) dans les leucémies-lymphomes T de l'adulte, a également été émise. Cependant, si les patients positifs en PCR pour l'EBV semblent avoir une évolution plus agressive que les patients négatifs, l'EBV n'a pas fait la preuve de son implication directe [15]. La sérologie HTLV-1 est par ailleurs négative chez la plupart des patients porteurs d'un MF suggérant que ce virus ne joue pas de rôle. Sa séquence virale est toutefois retrouvée dans les kératinocytes de nombreux patients. On a par contre montré que la séropositivité pour le CMV était significativement plus associée au MF et au SS que chez les témoins sains et les immunodéprimés [11].

- **Relation entre lymphomes T cutanés épidermotropes et autres cancers**

Plusieurs études ont rapporté un risque significativement augmenté de développer un deuxième lymphome ou un autre cancer chez les patients atteints de CTCL épidermotropes. Les traitements utilisés dans cette pathologie, une prédisposition génétique ou encore un facteur environnemental pourraient l'expliquer. Certains auteurs ont également évoqué le rôle du dysfonctionnement de l'immunité cellulaire T [16].

2.2.1.2. Les autres lymphomes T cutanés primitifs

Les données épidémiologiques concernant les CTCL non épidermotropes sont quasi-inexistantes. Les lymphoproliférations CD30+ primitivement cutanées, qui représentent environ 25% des CTCL, touchent essentiellement les adultes et les hommes plus que les femmes (sex-ratio de 1.5 pour la LyP et de 2 à 3 pour le C-ALCL) [17]. L'âge moyen au diagnostic est d'environ 45 ans pour la LyP et de 55 ans pour le C-ALCL [13, 14, 18].

Selon une étude récente de la sous-section « lymphome cutané » de l'EORTC, les LTSP touchent autant l'adulte que l'enfant mais plus la femme que l'homme (42 femmes pour 21 hommes) et l'âge moyen au diagnostic est de 36 ans [19].

Le lymphome T cutané primitif à cellules NK « de type nasal » est surtout rencontré en Asie, en Amérique Centrale et en Amérique du Sud [1]. Il touche les adultes, essentiellement de sexe masculin, et l'âge moyen au diagnostic est de 50 ans [20]. Il est classiquement associé à l'infection à EBV, bien qu'aux USA, l'incidence de l'EBV dans les cellules tumorales semble plus faible [20, 21].

Le CTCL épidermotrope CD8+ agressif, le CTCL à cellules $\gamma\delta$ et le CTCL pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+ sont des entités extrêmement rares. Dans une série de 17 CTCL épidermotropes CD8+ agressifs, l'âge moyen au diagnostic est de 53 ans et il n'existe pas d'association avec l'EBV [22]. L'âge moyen au diagnostic du CTCL à cellules $\gamma\delta$ est de 48 ans dans une série française de 11 cas, avec une prédominance masculine [23]. Les séries de CTCL pléomorphes à petites et moyennes cellules CD4+ et de CTCL périphériques inclassables sont trop limitées pour que les données épidémiologiques puissent être analysées.

2.2.2. Les lymphomes B cutanés primitifs

Les CBCL sont moins fréquents que leurs homologues T, représentant 20 à 25% de l'ensemble des PCL. L'âge médian au diagnostic est de 60 ans [1, 24]. Par ailleurs, il semble que leur fréquence est moins importante aux Etats-Unis qu'en Europe, cette tendance pouvant s'expliquer par des facteurs environnementaux ou génétiques différents [25].

Les PCMZL et les PCFCL (formes indolentes de CBCL) représentent 80% des CBCL. Ils touchent plus les hommes que les femmes (sex-ratio respectif de 2.1 et 1.8) et l'âge médian au diagnostic est respectivement de 53 et 58 ans [24, 26]. Le PCLBCL « de type jambe » atteint particulièrement les femmes âgées, l'âge moyen au diagnostic étant de 78 ans [1, 27].

Les autres lymphomes B cutanés primitifs à grandes cellules sont des entités rares. Le lymphome B à grandes cellules intravasculaire concerne des patients âgés, sans prédominance de sexe [28]. Les lymphomes plasmablastiques se rencontrent presque exclusivement dans un contexte d'infection par le virus du SIDA [1].

L'association entre infection à *Borrelia burgdorferi* et CBCL est décrite dans une minorité de cas européens mais n'a jamais été rapportée aux USA. Dans l'étude autrichienne de Cerroni et al portant sur 50 CBCL, la recherche de *Borrelia burgdorferi* par PCR est positive dans les lésions cutanées de 9 patients : 5 PCMZL, 3 PCFCL et 1 PCLBCL « de type jambe » [29]. Ces résultats peuvent être mis en parallèle avec l'association entre l'infection à *Helicobacter Pilory* et les lymphomes gastriques de type MALT [1, 29].

2.2.3. Les néoplasies hématodermiques CD4+/CD56+

Les néoplasies hématodermiques CD4+/CD56+ (ou lymphomes blastiques à cellules NK), décrites pour la première fois en 1995, constituent un groupe de pathologies hématologiques à part. Elles touchent typiquement les hommes d'âge moyen ou avancé mais peuvent également se rencontrer chez les adultes jeunes et les enfants. Dans l'étude de Feuillard et al portant sur 23 cas, le sex-ratio est de 2.8 et l'âge moyen au diagnostic de 60 ans [30].

2.2.4. Le spectre des lymphomes cutanés chez l'enfant

Les PCL sont rares chez l'enfant. Le délai diagnostique est souvent important dans ce groupe d'âge, la biopsie cutanée étant moins facilement pratiquée.

Sur les 69 patients de moins de 20 ans inclus dans la plus grande série de lymphomes cutanés de l'enfant, publiée par Fink-Puches et al, 7 présentent des localisations cutanées secondaires de lymphomes systémiques et 62 sont atteints de PCL [31]. Un tiers des PCL sont des MF, avec une fréquence inhabituelle de la variante hypopigmentée. Les lymphoproliférations primitivement cutanées T CD30+ représentent le deuxième groupe de lymphome par ordre de fréquence, treize enfants présentant un C-ALCL, onze une LyP avec une présentation clinique identique à celle de l'adulte, le risque de développer un lymphome malin paraissant faible mais supérieur à celui de la population générale, sans que l'on dispose de chiffres précis. Selon les auteurs, le MF serait plus agressif chez l'enfant, avec une fréquence plus élevée d'envahissement extra-cutané. Le fait que plus les lésions de MF débutent tôt dans la vie d'un patient, plus la probabilité de progression de la maladie au cours de cette vie augmente, pourrait être une explication [31]. Enfin, dans cette étude, 8 enfants présentent un CBCL (1 PCFCL et un PCMZL).

Le lymphome T cutané à type d'hydroa vacciniiforme est un lymphome rare, associé à l'EBV, touchant uniquement les enfants d'Asie et d'Amérique centrale [1, 32].

Les CBCL sont extrêmement rares. Seuls quelques cas isolés ont récemment été rapportés dans la littérature [33].

2.3. Clinique des lymphomes cutanés primitifs

2.3.1. Les lymphomes T cutanés primitifs

2.3.1.1. Le mycosis fungoïde

Il s'agit d'un CTCL épidermotrope d'évolution chronique, indolente, longtemps purement cutanée. Les lésions cutanées se présentent initialement sous forme de macules érythémateuses (appelées aussi « patch ») puis de plaques, souvent squameuses, aux contours figurés, siégeant préférentiellement sur les zones photoprotégées (**Fig.4**). Un prurit est souvent associé [1].

A ce stade précoce, le diagnostic clinique peut être difficile du fait de lésions fluctuantes, eczématiformes ou psoriasiformes et plusieurs biopsies cutanées sont souvent nécessaires pour confirmer le diagnostic. Après plusieurs années, les lésions peuvent s'infiltrer ou confluer pour aboutir à une érythrodermie. Des tumeurs peuvent également apparaître sur des plaques ou en peau saine, siégeant préférentiellement sur le visage, le cuir chevelu et les grands plis. Elles ont tendance à l'ulcération (**Fig.5**) [2]. L'envahissement extra-cutané est possible, la plupart du temps à un stade avancé, touchant alors les ganglions lymphatiques, le foie, la rate et le poumon [34].

En dehors de cette forme classique dite « de Alibert-Bazin », il existe de nombreuses formes (bulleuse, hypo ou hyperpigmentée...) aux caractères anatomo-cliniques proches, ne faisant pas l'objet d'entités propres [1] (**Fig.6**).

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 alopecie. 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 (**Fig.7**). S'y associe parfois une mucinose folliculaire. On observe alors des zones inflammatoires chroniques [1, 2].

- 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 Ketrin-Goodman, auparavant intégrée dans ce groupe,

étant actuellement considérée comme un MF disséminé à classer avec soit avec les CTCL épidermotropes CD8+ agressifs, soit avec les CTCL à cellules γ/δ ou encore avec les MF au stade tumoral [1, 35].

- 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 [6, 36].

2.3.1.2. Le syndrome de Sézary

Le SS est considéré comme la forme érythrodermique 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 palmoplantaire ou encore à des adénopathies qui sont présentes dans plus d'un cas sur deux [37]. Le visage est souvent infiltré avec un ectropion et l'atteinte du cuir chevelu se traduit par une alopecie érythématosquameuse (**Fig.8**) [1]. Il se développe généralement de novo (SS classique) mais peut faire suite à un prurit ou à une dermite non spécifique.

2.3.1.3. Les lymphoproliférations CD30+ primitivement cutanées

La LyP est une maladie chronique et récidivante, caractérisée par des lésions d'âge différent, papuleuses ou nodulaires, plus ou moins nécrotiques, prédominant sur le tronc et les membres [18]. Chaque lésion disparaît spontanément en 3 à 12 semaines, laissant souvent une cicatrice. La maladie peut durer quelques mois à plus de 40 ans. Dans 10 à 20% des cas, elle précède, est contemporaine ou suit un autre lymphome, généralement un MF, voire un lymphome anaplasique à grandes cellules ou une encore une maladie de Hodgkin, sans que des facteurs de risque de ce type d'évolution n'aient pu être mis en évidence (**Fig.9**) [1, 17, 18].

Le C-ALCL se présente comme des papules, des nodules ou des tumeurs, uniques ou multiples, mais localisées, pouvant mimer une LyP, d'autant que certaines lésions peuvent régresser spontanément et que des lésions disséminées se rencontrent dans 20% des cas (**Fig.10**). L'ulcération est fréquente, de même que les rechutes cutanées [18]. Des localisations extra-cutanées surviennent dans 10% des cas, intéressant généralement les ganglions régionaux [17].

2.3.1.4. Le lymphome T sous-cutané primitif de type panniculite

Les lésions cutanées du LTSP sont des plaques ou des nodules, parfois uniques ou multiples localisés, mais plus souvent généralisées, touchant particulièrement les jambes. En disparaissant,

les lésions peuvent laisser des lipodystrophies. Des symptômes généraux à type de fièvre, d'asthénie et d'amaigrissement peuvent être présents et la maladie peut se compliquer d'un syndrome hémaphagocytaire, généralement associé à une évolution rapidement progressive. L'envahissement extra-cutané est rare [1, 19].

2.3.1.5. Le lymphome T cutané primitif à cellules NK « de type nasal »

Après la cavité nasale, la peau est le deuxième site envahi par ce lymphome, de façon primitive ou secondaire. L'atteinte cutanée est faite de plaques ou de tumeurs multiples, fréquemment ulcérées, touchant préférentiellement le tronc ou les extrémités. Des symptômes généraux peuvent être présents, de même qu'un syndrome hémaphagocytaire [1, 20].

Le CTCL à type d'hydroa vacciforme en est une variante. Il s'agit d'un lymphome CD8+ cytotoxique, de description récente, se présentant comme une éruption papulovésiculeuse des zones photoexposées [1, 32].

2.3.1.6. Les entités provisoires

- **Le CTCL épidermotrope CD8+ agressif** diffère des autres CTCL de phénotype cytotoxique par sa présentation clinique et son évolution [22]. Cliniquement, il se caractérise par des papules éruptives, des nodules, des tumeurs avec ulcération centrale et nécrose ou des plaques kératosiques. La clinique est proche de celle du CTCL à cellules $\gamma\delta$ et du CTCL de type Ketrone-Goodman [1]. Il peut envahir différents sites extra-cutanés, les ganglions étant généralement épargnés [1, 22].

- **Le CTCL à cellules $\gamma\delta$** se présente comme des plaques, des nodules ulcérés et nécrotiques et/ou des tumeurs disséminées, touchant surtout les extrémités. L'envahissement des muqueuses et d'autres sites extra-cutanés est fréquent, les ganglions, la rate et la moelle osseuse restant souvent indemnes. Les signes généraux sont fréquents et un syndrome hémaphagocytaire peut survenir dans les formes tumorales à type de panniculite [1, 23].

- Dans **le CTCL pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+**, les lésions cutanées sont des petites plaques, voire des papules, des nodules ou des tumeurs uniques, touchant généralement la tête, le cou ou la partie supérieure du tronc. Des lésions multiples peuvent se voir moins fréquemment [38].

- Les lésions cutanées des **CTCL périphériques inclassables** sont des nodules ou des tumeurs, uniques, multiples et localisées ou plus souvent diffuses [1].

2.3.2. Les lymphomes B cutanés primitifs

2.3.2.1. Le lymphome B cutané primitif de la zone marginale

Les lésions cutanées sont des papules, des plaques ou des nodules violacés, localisés préférentiellement sur le tronc et les extrémités, notamment les bras (**Fig.11**). Contrairement au PCFCL, les lésions sont fréquemment multifocales. Ainsi, dans la série récente de Hoefnagel et al portant sur 50 PCMZL, 72% des patients ont des lésions multifocales lors du diagnostic [26]. Une régression spontanée peut parfois survenir. Les rechutes cutanées sont fréquentes, d'autant plus que les lésions sont multifocales au diagnostic. La dissémination extra-cutanée est cependant extrêmement rare. Dans la série de Hoefnagel et al, 24 patients (48%) rechutent au niveau cutané et seuls 2 patients présentent une localisation extra-cutanée [26].

2.3.2.2. Le lymphome B cutané primitif centrofolliculaire

Le PCFCL a une présentation clinique caractéristique sous la forme de plaques et de tumeurs localisées préférentiellement au cuir chevelu, à la face, au tronc, rarement aux jambes. Les tumeurs peuvent être entourées de papules érythémateuses et de plaques finement indurées qui peuvent précéder les tumeurs de quelques mois à plusieurs années (**Fig.12**). Les lésions multifocales sont peu fréquentes, sans implication pronostique. La dissémination extra-cutanée est rare, survenant chez 10.5% des PCFCL de la série de Senff et al [1, 24].

2.3.2.3. Le lymphome B cutané primitif diffus à grandes cellules « de type jambe »

Ce lymphome se présente comme des tumeurs de croissance rapide, touchant la plupart du temps les membres inférieurs, de façon uni ou bilatérale, toutes les autres régions pouvant être cependant atteintes (**Fig.13**) [1]. Dans la série de Kodama et al, les lésions sont limitées aux jambes dans 80% des cas [39]. Contrairement aux PCMZL et aux PCFCL, l'envahissement extra-cutané est fréquent, présent chez 44% des patients de la série de Grange et al [27].

2.3.2.4. Les autres lymphomes B cutanés primitifs diffus à grandes cellules

Les lésions cutanées sont la plupart du temps des localisations secondaires d'un lymphome systémique mais il s'agit parfois de PCL [1].

Les lymphomes B à grandes cellules riches en cellules T et en histiocytes se présentent comme des lésions cutanées tumorales du tronc, de la tête et des extrémités [1].

Le lymphome B intravasculaire à grandes cellules affecte préférentiellement le système nerveux central, le poumon et la peau. Les lésions cutanées sont des plaques violacées ou des télangiectasies, le plus souvent multiples, touchant les jambes ou le tronc. Dans une série de 38 cas, les lésions cutanées sont la principale manifestation dans 39% des cas. Dans un tiers des cas, elles sont associées à au moins une localisation extra-cutanée. Les caractéristiques des patients à l'atteinte cutanée isolée au moment du diagnostic diffèrent de celles des patients présentant des localisations extra-cutanées associées, puisqu'il s'agit exclusivement de femmes, plus jeunes et en bon état général [28].

2.3.3. Les néoplasies hématodermiques CD4+/CD56+

Les lésions cutanées sont classiquement des nodules ou des tumeurs, uniques ou disséminés, situés au niveau du tronc, bien que les extrémités, la tête et le cou puissent être atteints. Des plaques infiltrées, ecchymotiques peuvent également se rencontrer. L'état général est conservé. Les localisations extra-cutanées sont présentes lors du diagnostic dans 50% des cas ou se développent rapidement dans un second temps, les envahissements ganglionnaires, spléniques et médullaires étant fréquents [1, 30]. Dans la série de Feuillard et al, portant sur 23 hématodermies CD4+/CD56+, 6 patient présentent un envahissement du système nerveux central, 1 au diagnostic, 5 lors d'une rechute de la maladie [30].

2.4. Histologie et immunohistochimie des lymphomes cutanés primitifs

2.4.1. Les lymphomes T cutanés primitifs

2.4.1.1. Le mycosis fungoïde

- **Histologie du mycosis fungoïde classique**

Les lésions typiques de 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 sézariformes, 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 [40] (**Fig.14**).

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 périvasculaire, du derme papillaire et réticulaire superficiel. Exceptionnellement, des polynucléaires éosinophiles peuvent s'y associer. Il existe un épidermotropisme de cellules lymphoïdes peu nombreuses et peu atypiques [41]. 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'épidermotropisme 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- [42]. Cette transformation cytologique survient dans 11 à 23% des cas selon les séries et chez 50% des patients au stade IV de leur maladie [43]. 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 anaplasique 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 [44].

- **Immunohistochimie du mycosis fungoïde classique**

Les cellules atypiques du MF ont le phénotype des cellules T matures mémoires, CD3+CD4+CD45RO+CD8-CD30-, rarement CD4-CD8+, sans que le pronostic diffère [22] (**Fig.15**). Les phénotypes aberrants sont fréquents et variés. Il peut ainsi exister une perte de l'expression des antigènes des lymphocytes matures (CD2, CD5, CD7), notamment dans les lésions évoluées [1]. Ces phénotypes aberrants sont des éléments importants d'aide au diagnostic. L'expression de protéines cytotoxiques par les cellules tumorales est retrouvée dans 10% des MF au stade de plaques [45].

- **Variantes de mycosis fungoïde**

- **Variante pilotrope**

Dans la variante pilotrope du MF, l'infiltrat dermique périvasculaire 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 (**Fig.16**). 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 [46].

- **Variante pagétoïde ou superficielle**

Dans la variante pagétoïde, l'épiderme est normal ou hyperplasique. Il existe un infiltrat strictement intraépidermique de cellules pagétoïdes, isolées ou en nid. Les cellules atypiques de l'infiltrat, de taille moyenne à grande, ont un noyau souvent hyperchromatique 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 [35].

- **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- [1].

2.4.1.2. 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 [47]. Il est important, d'un point de vue pronostique et thérapeutique, de faire la différence entre les cellules de Sézary circulantes tumorales et réactionnelles [48]. Ainsi, les très grandes cellules de Sézary, de diamètre supérieur à 14 micromètres, sont généralement tumorales.

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 périvasculaire, 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 microabcès 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 [49]. L'envahissement ganglionnaire se traduit par un infiltrat dense et monotone de cellules de Sézary effaçant l'architecture ganglionnaire.

Sur le plan immunohistochimique, les cellules de Sézary ont un phénotype de cellules T mûres, généralement CD3+CD4+CD8-, plus ou moins associé à la perte de l'expression de CD7 (dans 60 à 70% des SS) et de CD26 [1, 47]. Des cas de SS avec expression de CD8 plutôt que de CD4 ou coexpression de CD8 et CD4 ou perte de CD2, CD3, CD4 ou CD5 ont également été rapportés [47]. Deux nouveaux marqueurs membranaires des cellules de Sézary ont récemment été mis en évidence : le Kir3dl2/CD158k et la vimentine [50].

2.4.1.3. Les lymphoproliférations CD30+ primitivement cutanées

Devant toute lymphoprolifération CD30+ cutanée, l'important est de distinguer une lymphoprolifération primitivement cutanée, un MF transformé et une localisation cutanée secondaire d'un lymphome systémique. Le MF transformé T CD30+ peut être évoqué devant un tableau clinique antérieure ou concomitant de plaques de MF associé à une histologie évocatrice. Le caractère primitif ou non de la prolifération CD30+ sera lui affirmé grâce à un bilan initial complet [17]. La difficulté de ce groupe de lymphoprolifération est l'absence de critères histologiques spécifiques. Ainsi, leur diagnostic ne peut être affirmé sur l'histologie seule et nécessite une confrontation anatomo-clinique.

L'histologie de la LyP est très variable, en partie corrélée à l'âge de la lésion biopsiée [1] (**Fig.17**). On distingue trois sous-types histologiques :

- le type A où les grandes cellules CD30+ sont regroupées en clusters au sein d'un mélange de nombreuses cellules inflammatoires telles que des histiocytes, des petits lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles. Ces cellules CD30+ représentent moins de

50% de l'infiltrat. Cette forme, la plus fréquente, est assez facile à reconnaître, en dehors des formes précoces et tardives [18].

- le type B, plus rare, appelé aussi LyP « MF-like », caractérisé par un infiltrat épidermique monomorphe constitué de petites cellules atypiques au noyau cérébriforme, identiques à celles observées dans le MF. L'étude du CD30 n'est d'aucune aide diagnostique, des cas de LyP de type B CD30- ayant été rapportés [18]. Les cellules tumorales ont un phénotype CD4+CD3+CD8- [1, 18]. Il existe un chevauchement important entre le type B et les types A et C. En effet, l'épidermotropisme de cellules lymphoïdes pléomorphes, figure cardinale du type B, se rencontre dans 50% des LyP de type A et C [18].
- le type C où les grandes cellules CD30+ atypiques représentent plus de 50% de l'infiltrat et forment de grandes nappes associées à des cellules inflammatoires peu nombreuses. Du fait de similitudes histologiques, le diagnostic différentiel entre LyP de type C et C-ALCL n'est pas toujours facile, d'autant que d'un point de vue immunohistochimique, les grandes cellules atypiques des LyP de type A et C ont le même phénotype que les cellules tumorales des C-ALCL, exprimant le CD4 ou plus rarement le CD8 et les marqueurs de cytotoxicité. Des cas CD56 ont été diagnostiqués [18].

Dans le C-ALCL, il existe un infiltrat diffus non épidermotrope de grandes cellules tumorales CD30+ en nappes. Dans la majorité des cas, les cellules tumorales ont une morphologie anaplasique avec des noyaux irréguliers, ronds ou ovales, des nucléoles éosinophiles et un cytoplasme abondant. Moins souvent, leur morphologie est non anaplasique (pléomorphe ou immunoblastique). Des lymphocytes réactifs sont souvent présents en périphérie des lésions. Comme nous l'avons vu, les cellules tumorales expriment le CD3, le CD4, rarement le CD8 et le CD56. Le CD30 est présent dans plus de 75% des cellules. Des trous phénotypiques en CD5 et CD7 sont possibles [51].

2.4.1.4. Le lymphome T sous-cutané primitif de type panniculite

Sur le plan histologique, il existe un infiltrat sous-cutané composé de cellules T petites, moyennes voire grandes et pléomorphes, au noyau hyperchromatique, simulant une panniculite. Les macrophages sont nombreux et la cytophagie est possible. Le derme et l'épiderme sus-jacents sont normaux. La présence de cellules graisseuses entourées de cellules néoplasiques, bien que non spécifique, peut être une aide au diagnostic différentiel avec les panniculites bénignes. La nécrose est fréquente. Dans les stades précoces, l'infiltrat néoplasique peut manquer d'atypies franches et un important infiltrat inflammatoire peut prédominer [1].

Les cellules T tumorales ont un phénotype $\alpha/\beta+$, CD3+, CD4-, CD8+ avec expression de protéines cytotoxiques. Le CD30 et le CD56 sont rarement exprimés [1, 19]. Le marquage de l'EBV est toujours négatif. Cette dernière caractéristique est intéressante pour différencier le LTSP du CTCL à cellules NK « de type nasal » lorsque celui-ci se présente avec un envahissement sous-cutané prédominant [19].

2.4.1.5. Le lymphome T cutané primitif à cellules NK « de type nasal »

Les lésions cutanées sont composées d'un infiltrat dense envahissant le derme et souvent les tissus sous-cutanés. Un épidermotropisme peut être présent, de même qu'une angiocentricité et une angiodestruction, souvent associées à une nécrose extensive [20]. Les cellules sont généralement de taille moyenne mais des cellules de petite et de grande taille se rencontrent également. Les noyaux sont ovales ou irréguliers, avec une chromatine modérément dense et un cytoplasme pâle. Parfois, il existe un infiltrat inflammatoire important fait de petits lymphocytes, d'histiocytes, d'éosinophiles et de cellules plasmiques [1].

Les cellules tumorales expriment le CD2, le CD56, le CD3 ϵ cytoplasmique et des protéines cytotoxiques. Le Latent Membrane Protein-1 (LMP-1) est exprimé de façon inconstante. Dans les rares cas CD56-, l'expression des protéines cytotoxiques et la détection d'EBV en hybridation in situ sont nécessaires au diagnostic [1, 20].

2.4.1.6. Les entités provisoires

- **Le CTCL épidermotrope CD8+ agressif** se caractérise par un épiderme acanthosique ou atrophique avec des nécroses kératinocytaires, des ulcérations et une spongiose variable [22]. L'épidermotropisme est généralement prononcé, allant d'une distribution linéaire à un pattern pagétoïde à travers l'épiderme. L'envahissement et la destruction des annexes sont fréquents. Un angiotropisme peut être présent. Les cellules tumorales sont de taille petite à moyenne ou moyenne à grande avec un noyau pléomorphe ou blastique [1].

Les cellules tumorales ont un phénotype β F1+, CD3+, CD8+, cytotoxique (granzyme B+, perforin+, TIA-1+), CD45RA+, CD45RO-, CD2-, CD4-, CD5-, CD7+/- [22]. L'EBV est généralement négatif [1].

- **Le CTCL à cellules $\gamma\delta$** peut se présenter sous trois patterns histologiques différents, souvent associés. L'un est épidermotropique, l'autre dermique et le dernier sous-cutané. Les cellules néoplasiques sont de taille moyenne à grande, avec une chromatine mottée. L'apoptose et la nécrose sont fréquentes, de même que l'angiotropisme. La forme sous-cutanée peut montrer des cellules graisseuses entourées par les cellules tumorales comme dans le LTSP [1].

Les cellules tumorales ont un phénotype cytotoxique β F1-, CD3+, CD2+, CD5-, CD7+/-, CD56+, avec forte expression des protéines cytotoxiques [1, 23]. Dans la majorité des cas, elles sont négatives pour le CD4 et le CD8 [23].

- **Le CTCL pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+** montre un infiltrat dermique dense, diffus ou nodulaire, ayant une tendance caractéristique à infiltrer les tissus sous-cutanés. Un épidermotropisme peut se voir focalement. Les cellules de taille petite à moyenne, au noyau pléomorphe et hyperchromatique [38], prédominent mais une petite proportion de grandes cellules pléomorphes peut se rencontrer. Parfois, on observe l'association de petits lymphocytes réactifs et d'histiocytes [1].

Les cellules tumorales ont un phénotype CD3+, CD4+, CD8-, CD30-. Les protéines cytotoxiques ne sont généralement pas exprimées [52].

- **Les CTCL périphériques inclassables** sont caractérisés par des infiltrats nodulaires ou diffus, constitués d'un nombre variable de cellules pléomorphes, de taille moyenne à grande. L'épidermotropisme est souvent discret ou absent. Les grandes cellules néoplasiques représentent au moins 30% de la population tumorale [1, 53]. Elles ont, la plupart du temps, un phénotype CD4+ aberrant, avec perte variable des marqueurs pan-T. Le CD30 est généralement négatif. Rarement, les cellules expriment le CD56 et des protéines cytotoxiques [52].

2.4.2. Les lymphomes B cutanés primitifs

2.4.2.1. Le lymphome B cutané primitif de la zone marginale

Histologiquement, il correspond à des infiltrats nodulaires à diffus, épargnant l'épiderme, composés de petits lymphocytes B, de cellules de la zone marginale (cellules monocytoïdes), de cellules lymphoplasmacytoïdes et de plasmocytes, associés à un petit nombre de cellules « centroblaste ou immunoblaste-like » et de nombreuses cellules T réactionnelles [26]. Des centres germinatifs réactionnels sont traditionnellement observés, entourés par les cellules malignes monocytoïdes. Des plasmocytes monotypiques sont souvent localisés en périphérie des infiltrats et dans le derme superficiel. Des inclusions intracytoplasmiques ou intranucléaires « acide périodique de Schiff » positives peuvent être présentes dans les cas où les cellules lymphoplasmacytoïdes prédominent. Rarement, le PCMZL peut se transformer en lymphome B diffus à grandes cellules [1].

Sur le plan immunohistochimique, les cellules B de la zone marginale expriment le CD20, le CD79a et Bcl-2 mais sont négatives pour le CD5, le CD10 et Bcl-6 [54]. Les centres germinatifs réactionnels sont Bcl-6+, CD10+ et Bcl-2-. Les cellules plasmatiques expriment le CD138 et le

CD79a mais sont généralement négatives pour le CD20. Le profil d'expression des facteurs de transcription est celui observé dans les cellules des centres post-germinatifs.

Les cellules tumorales montrent une expression monotypique cytoplasmique de la chaîne légère des immunoglobulines (Ig) [1].

2.4.2.2. Le lymphome B cutané primitif centrofolliculaire

Les lésions sont composées d'infiltrats de cellules néoplasiques des centres folliculaires épargnant quasi constamment l'épiderme. La présentation histologique est variable, dépendant essentiellement de l'âge et de la localisation des lésions. Les lésions précoces et de petite taille contiennent un mélange de centrocytes, de rares centroblastes et de nombreuses cellules T réactionnelles. Les grands centrocytes, souvent polylobés, sont caractéristiques. S'ils sont présents, les follicules anormaux sont composés de cellules malignes des centres folliculaires bcl-6+ au sein d'un réseau de cellules folliculaires dendritiques CD21+ ou CD35+. Les follicules sont mal définis, sans macrophages à corps tingibles et avec une zone du manteau absente ou réduite. Lors de la progression vers des lésions tumorales, les cellules B néoplasiques augmentent en taille et en nombre alors que le nombre de cellules T réactionnelles diminue. Si elles étaient présentes antérieurement, les structures folliculaires ne sont plus visibles, sauf par de rares cellules folliculaires dendritiques dispersées. Les lésions tumorales montrent une population monotone de grandes cellules du centre folliculaire, généralement de grands centrocytes et des cellules multilobées, associées à un mélange variable de centroblastes et d'immunoblastes. Habituellement, il existe une stroma réaction importante [1, 55].

Les cellules néoplasiques ont un phénotype CD20+, CD79a+ et peuvent montrer un marquage monotypique pour les Ig de surface, les Ig pouvant cependant être non détectables dans les lésions tumorales. L'expression de Bcl-6, marqueur des centres germinatifs, est constante [54]. L'expression du CD10 est parfois observée [55]. Le CD5 et le CD43 sont négatifs. Contrairement au lymphome B centrofolliculaire ganglionnaire et aux localisations cutanées secondaires des formes systémiques, la forme primitivement cutanée n'exprime pas Bcl-2 ou montre une faible positivité du marquage dans une minorité de cellules néoplasiques, suggérant une pathogenèse différente [54] (**Fig.18**).

2.4.2.3. Le lymphome B diffus à grandes cellules « de type jambe »

Il correspond histologiquement à des infiltrats diffus s'étendant souvent aux tissus sous-cutanés, constitués d'une population monotone ou de nappes confluentes de grandes cellules B au noyau arrondi (correspondant à des centroblastes et des immunoblastes). Des mitoses sont fréquemment

observées. Les petites cellules B sont absentes et les cellules T réactionnelles sont peu nombreuses, souvent confinées aux régions périvasculaires. La réaction stromale est absente [1]. Les cellules B tumorales montrent une expression monotypique des Ig de surface ou cytoplasmiques. Elles sont CD20+ et CD79a+. L'antigène CD10 est la plupart du temps absent. Contrairement aux PCFCL, l'expression de Bcl-2 est forte (85% des cas dans la série de Grange et al), même dans les formes localisées ailleurs qu'aux jambes [27]. On retrouve un pattern aberrant d'expression de facteurs de transcription des cellules B avec notamment l'expression des protéines MUM-1/IRF4 (multiple myeloma-1/interféron regulatory factor 4), de Bcl-6, de FOXP1 et d'OCT2 dans la plupart des cas [1, 56].

2.4.2.4. Les autres lymphomes B cutanés primitifs diffus à grandes cellules

Les lésions de lymphome B intravasculaire diffus à grandes cellules se caractérisent par un envahissement des vaisseaux sanguins dermiques et des tissus sous-cutanés par de grandes cellules néoplasiques B. Ces cellules peuvent causer des occlusions des veinules, des capillaires et des artérioles. Parfois, des cellules tumorales peuvent se voir en région périvasculaire [1].

2.4.3. Les néoplasies hématodermiques CD4+/CD56+

Histologiquement, elles se présentent comme un infiltrat non épidermotrope, monotone, de cellules de taille moyenne, à la chromatine dispersée et au nucléole souvent absent, ressemblant aux lymphoblastes ou aux myéloblastes. Les mitoses sont fréquentes. Les cellules inflammatoires sont absentes et il n'y a généralement pas de nécrose, ni d'angiotropisme [1, 57]. Les cellules tumorales ont un phénotype CD4+, CD56+, CD8-, CD7+/-, CD2+/-, CD45RA+ mais n'expriment pas le CD3, ni les protéines cytotoxiques. Elles expriment également le CD123, le BDCA2 et TCL1, supportant la relation de ces néoplasies avec les cellules plasmacytoïdes dendritiques [57]. Depuis que le CD56 peut être positif dans les néoplasies myéloblastiques et lymphoblastiques, le marquage du CD3 et de la myéloperoxydase doivent être réalisés pour exclure ces deux dernières entités [1, 30].

2.5. Biologie moléculaire, cytogénétique et voies de signalisation impliquées (Fig.19)

2.5.1. Lymphomes T cutanés primitifs

2.5.1.1. Biologie moléculaire

- **Réarrangement clonal du TCR**

La PCR est la méthode de choix pour effectuer, en routine, une recherche de réarrangement du TCR. La technique du fluorescent gene scanning (BIOMED 2) fait office de référence alors que la PCR DGGE reste encore largement utilisée. D'autres méthodes d'investigation existent notamment la cytométrie de flux (CMF) et l'immunoscope (spectratyping CDR3) [58, 59]. La majorité des lymphomes T présentent un réarrangement clonal du TCR, d'importance variable selon le type histologique, la méthode de PCR utilisée et le stade de la maladie.

- **Mycosis fungoïde**

Selon les séries, un réarrangement clonal cutané du TCR est noté dans 80 à 90% des cas de MF [60, 61]. Toutefois, aux stades précoces, ce réarrangement est moins fréquent (entre 50 et 77% des cas selon les techniques de PCR utilisées), probablement du fait d'une proportion très faible de cellules tumorales au sein de l'infiltrat [62]. Une clonalité sanguine n'est retrouvée que dans 12,5% des cas (42% s'il existe une érythrodermie) [63].

- **Syndrome de Sézary**

Le SS présente dans la majorité des cas (75% des cas selon Wood et al) un réarrangement clonal du TCR au niveau cutané [63]. Quant à la clonalité sanguine, c'est une des caractéristiques de la maladie (présente dans 100% cas selon Ponti et al) [60].

- **Lymphoproliférations CD30+**

Les lymphoproliférations CD30+ ont un TCR réarrangé dans 25 à 50% des LyP, selon le type histologique, et dans la majorité des C-ALCL [1, 18].

- **Autres lymphomes T cutanés primitifs**

Les autres CTCL présentent, en général, un réarrangement clonal du TCR, variant selon le type histologique, sans que des données précises soient disponibles dans la littérature [1].

- **Limites de l'interprétation d'un réarrangement du TCR**

Une des problématiques est la présence de réarrangements clonaux T cutanés dans des pathologies dermatologiques inflammatoires bénignes [64, 65]. Ainsi, Dereure et al retrouvent 65% de réarrangement majoritaire du TCR dans leur série de pityriasis lichenoides [65]. Un article récent de Boer et al rapporte également des pseudoclonalités T dans les dermatoses inflammatoires [66]. Dans ce contexte, la confrontation anatomo-clinique est essentielle pour apprécier de la valeur d'un réarrangement du TCR.

2.5.1.2. Anomalies cytogénétiques

Les études cytogénétiques montrent de nombreuses anomalies chromosomiques quantitatives et structurales mais aucune n'est caractéristique des CTCL. Notamment, le C-ALCL ne présente pas de translocation t(2 ;5), contrairement aux lymphomes T anaplasiques systémiques. Le caryotype du SS est quant à lui complexe.

2.5.1.3. Voies de signalisation impliquées

Des anomalies de p15, p16 et p53 sont communément rapportées dans le MF [41]. Concernant le SS, JunB et le récepteur Kir3DL2 semblent être impliqués [41, 50].

2.5.2. Lymphomes B cutanés primitifs

2.5.2.1. Réarrangement des chaînes lourdes des immunoglobulines par PCR

Dans la plupart des cas, les CBCL présentent des réarrangements clonaux des gènes des chaînes lourdes des Ig en PCR [1, 67]. Comme précédemment, de nombreuses pathologies inflammatoires, au rang desquelles nous retrouvons des maladies de Lyme cutanées, peuvent avoir un BCR réarrangé (3 cas sur 34 érythèmes cutanés migrants dans la série de Boer et al) [68]. Un article récent de Boer et al rapporte des pseudoclonalités B dans ce cadre [66]. Là encore, la confrontation anatomo-clinique déterminera la valeur du résultat de cette étude de clonalité.

2.5.2.2. Cytogénétique

- **Lymphome B cutané primitif de la zone marginale**

Des études récentes suggèrent la présence d'une translocation t(14 ;18)(p22 ;q32) dans une minorité de cas [24]. Cette translocation juxtapose le gène Bcl-2, présent sur le chromosome 18, et le gène de la chaîne lourde des Ig, présent sur le chromosome 14, entraînant la surexpression de l'oncoprotéine Bcl-2. Il est fortement suggéré que cette translocation est liée à la pathogenèse des lymphomes B, notamment ganglionnaires, en inhibant la mort cellulaire par apoptose. La translocation t(3;14)(p14.1 ;q32) peut également être présente, impliquant les gènes IGH et FOXP1 [55]. Les autres translocations t(11; 18) et t(1 ;14), rencontrées dans les lymphomes de MALT, n'ont pas été retrouvées jusque là [1, 62].

- **Lymphome B cutané primitif centrofolliculaire**

Sauf cas exceptionnels, la translocation t(14 ;18)(q32-q21) n'est pas retrouvée, contrairement aux lymphomes centrofolliculaires systémiques. Une translocation t(12 ;21)(q13 ;q21) est rapportée. Des gains de 2p et de 2q sont possibles [69].

- **Lymphome B cutané primitif diffus à grandes cellules de type jambe**

Des études récentes ont montré des translocations impliquant les gènes myc, Bcl-6 et IgH [69]. La translocation t(3 ;14) n'est pas retrouvée dans l'étude d'Hoefnagel et al, de même que la translocation t(14 ;18) [56, 70].

Des déséquilibres chromosomiques sont mis en évidence de façon plus fréquente que pour les PCFCL, soit dans plus de 85% des cas, les anomalies les plus fréquemment retrouvées étant la perte de 6q, le gain de 18q et de 7p [69].

2.5.2.3. Voies de signalisation impliquées

- **Lymphome B cutané primitif centrofolliculaire**

Hallermann et al ont montré dans une étude récente que les PCFCL ont le profil d'expression génique des lymphomes B à grandes cellules « germinal center like ». Ce profil est défini par l'expression d'un panel de gènes caractéristique des cellules des centres germinatifs normaux, supportant leur origine des cellules des centres germinatifs [71]. L'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs p15 et p16, le plus souvent par hyperméthylation du promoteur, est rapportée dans 10 et 30% des PCFCL, respectivement [72]. Ces deux protéines se lient normalement aux kinases cycline dépendantes et inhibent l'activité kinase entraînant une inactivation fonctionnelle de la protéine du rétinoblastome (pRb). Cette

inactivation est généralement associée aux tumeurs agressives mais elle pourrait jouer un rôle dans la progression des tumeurs indolentes [72].

- **Lymphome B cutané primitif diffus à grandes cellules de type jambe**

Du fait de l'absence de t(14;18), la surexpression de Bcl-2 pourrait résulter d'une amplification chromosomique du gène codant pour Bcl-2. L'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur p15 et p16 par hyperméthylation du promoteur est présente respectivement dans 11 et 44% des cas [72]. L'augmentation de l'activité de prolifération cellulaire pourrait être le résultat d'une dysrégulation de l'expression de nombreux oncogènes ayant des fonctions dans la régulation du cycle cellulaire. C'est notamment le cas de myc et de Bcl-6 [73].

2.5.3. Les néoplasies hématodermiques CD4+/CD56+

Les gènes du TCR sont en configuration germinale. Les études cytogénétiques montrent des anomalies récurrentes comme la délétion complète ou partielle de 5q ou de 12p, la délétion des chromosomes 13, 9 et 15 [30].

2.6. Diagnostic, évaluation initiale et stadification

2.6.1. Diagnostic

Souvent complexe, même dans les formes relativement typiques, le diagnostic de PCL est particulièrement difficile pour certaines entités pour des raisons variables. Il s'agit essentiellement des lymphoproliférations CD30+ comme nous avons pu le voir dans le chapitre précédent, du SS et du MF au stade précoce. Se pose par ailleurs régulièrement le problème du diagnostic différentiel entre lymphome et pseudo-lymphomes et des liens nosologiques entre MF et parapsoriasis en plaques. La confrontation anatomo-clinique prend alors toute son importance, souvent aidée par les techniques de biologie moléculaire et de cytogénétique.

2.6.1.1. Critères diagnostiques du SS

Le diagnostic clinique et histologique du SS est souvent difficile, de nombreuses dermatoses inflammatoires bénignes (toxidermie, dermatite atopique, psoriasis...) pouvant se présenter comme une érythrodermie. C'est pourquoi son diagnostic ne repose pas sur des critères anatomo-cliniques mais sur des critères biologiques hématologiques que l'International Society for

Cutaneous Lymphoma (ISCL) a récemment élaboré, le diagnostic de SS reposant sur la présence d'au moins un de ces critères :

- un nombre absolu de cellules de Sézary circulantes d'au moins 1000/mm³ sur le frottis sanguin [47],
- un rapport CD4/CD8 ≥ 10 , résultant d'une augmentation des cellules CD3⁺ ou CD4⁺ en CMF (caractéristique présente chez 60 à 80% des patients atteints de SS mais rarement présente dans les érythrodermies bénignes) [47, 74],
- une augmentation du nombre de cellules CD3⁺ ou CD4⁺ avec expression aberrante des marqueurs pan-T en CMF (un nombre de cellules CD4⁺CD7⁻ $\geq 40\%$ est un critère en cours d'évaluation),
- une augmentation du nombre absolu ou relatif de lymphocytes avec mise en évidence d'un clone T dans le sang circulant par Southern blot ou PCR,
- la présence d'un clone T sanguin avec anomalies cytogénétiques [47].

Ces critères hématologiques ne sont pas dogmatiques et seront certainement sujets à des modifications grâce aux progrès faits en matière d'immunophénotypage, de biologie moléculaire et de cytogénétique.

En dehors du SS, parmi les autres CTCL érythrodermiques :

- le MF érythrodermique ne remplit pas les critères hématologiques du SS,
- les patients ayant les critères biologiques du SS sans érythrodermie sont classés, selon l'ISCL, comme des « MF à évolution leucémique »,
- les « CTCL érythrodermiques sans précision » ne présentent ni les critères du MF, ni du SS.

2.6.1.2. Diagnostic du mycosis fungoïde au stade précoce

Le diagnostic du MF au stade débutant est souvent difficile, en raison de l'absence de signes cliniques ou histologiques spécifiques le différenciant de certaines pathologies cutanées bénignes [75].

Aussi, l'ISCL a identifié des critères cliniques d'aide au diagnostic précoce : le caractère chronique de l'évolution, la taille (généralement supérieure à 5cm), la multiplicité et la dissémination des lésions, leur localisation au niveau des zones photoprotégées, leur tendance à croître progressivement en taille et en nombre et à résister aux dermocorticoïdes (DC) et la présence d'une poïkilodermie [75].

Sur le plan histologique, l'ISCL a défini comme critères diagnostiques histologiques majeurs la présence de cellules lymphoïdes au noyau de contours irréguliers et/ou de lymphocytes plus

grands que ceux rencontrés dans les infiltrats inflammatoires, les critères mineurs étant la présence d'un épidermotropisme disproportionné sans spongiose et d'atypies lymphoïdes. La lecture des lames par plusieurs pathologistes, en permettant de diminuer le biais de l'observation individuelle, et la multiplication des biopsies cutanées semblent optimiser les chances diagnostiques [75].

L'ISCL a également essayé de standardiser les critères immunohistochimiques, moléculaires et cytogénétiques en se basant sur la spécificité et la sensibilité de ces examens dans la détection d'anomalies des cellules T. Il n'existe cependant actuellement aucun marqueur permettant le diagnostic de MF, l'immunohistochimie confirmant seulement la nature T de l'infiltrat lymphocytaire et montrant des trous phénotypiques T. Par ailleurs, si la présence d'un clone T cutané est en faveur du diagnostic de MF, surtout en présence d'un clone T identique dans le sang, elle n'est pas synonyme de malignité [75].

A partir de ces données, l'ISCL a élaboré un algorithme pour le diagnostic de MF débutant (**Fig.20**), chaque critère ayant une bonne reproductibilité intra et inter-observationnelle. Le diagnostic de MF précoce nécessite un total de 4 points, sachant que les critères immunohistochimiques ou moléculaires, ne comptant au maximum qu'un point, requièrent systématiquement des critères cliniques et/ou histologiques pour retenir le diagnostic alors que les critères cliniques et histologiques seuls, peuvent suffire à celui-ci. Cet algorithme est actuellement en cours d'évaluation dans différents centres de référence afin de juger de son applicabilité et de sa valeur [75].

2.6.1.3. Parapsoriasis en plaques et mycosis fungoïde

La question du lien nosologique entre parapsoriasis et MF est source de débats depuis de nombreuses années.

Le parapsoriasis en grandes plaques ou poikilodermique est une dermatose chronique se présentant sous forme de plaques de grande taille, non infiltrées, atrophiques, n'occasionnant pas de prurit. Histologiquement, il n'a pas de caractéristiques spécifiques. Il s'agit d'une dermatose spongieuse, psoriasiforme ou lichenoïde, avec exocytose de petits lymphocytes. L'infiltrat cellulaire dermique contient souvent des cellules au noyau cérébriforme (cellules de Sézary) comme dans le MF. Une progression vers un MF classique est rapportée dans 7.4 à 14% selon les séries de la littérature. Des études moléculaires montrent un réarrangement clonal cutané et sanguin des gènes du TCR dans environ 50% des cas. Le parapsoriasis en grandes plaques a longtemps été considéré comme difficile à différencier du MF au stade de plaque. De nombreux auteurs suggèrent actuellement qu'il correspond à un stade précoce de MF [75].

La discussion nosologique concernant la séparation entre parapsoriasis en petites plaques ou digitiforme et MF reste plus ouverte, les évolutions lymphomateuses du parapsoriasis en petites plaques étant exceptionnelles [76].

2.6.1.4. Pseudolymphome et lymphome cutané primitif

Les pseudolymphomes ou hyperplasies lymphoïdes sont des dermatoses d'évolution bénigne pouvant mimer cliniquement et histologiquement un PCL. De ce fait, le diagnostic différentiel entre ces deux entités est parfois difficile, nécessitant une confrontation anatomo-clinique [1].

Certains pseudolymphomes miment un CTCL, se présentant cliniquement sous la forme de papules érythémateuses, de nodules ou de plaques érythématosquameuses infiltrées. Histologiquement, ils simulent le plus souvent un MF, associant un infiltrat lymphocytaire du derme superficiel à des cellules qui ascensionnent dans l'épiderme sans former de thèques. Quelques signes, ni sensibles, ni spécifiques, comme l'absence d'atypies lymphocytaires ou d'épidermotropisme ou encore la présence de cellules polymorphes au sein de l'infiltrat, peuvent orienter vers un pseudolymphome. L'immunohistochimie montre une nette prédominance des lymphocytes T CD8+ sur les lymphocytes T CD4+, contrairement au MF classique, ainsi que la présence éparses ou en amas de lymphocytes B, de plasmocytes ou encore de rares cellules CD30+. La perte de l'expression d'antigènes T, notamment du CD7, semble être un élément différentiel important en faveur d'un lymphome. Par contre, si la détection d'une clonalité est intéressante, elle n'est pas suffisante. En effet, si les CTCL montrent le plus souvent une population clonale de lymphocytes et les pseudolymphomes un infiltrat polyclonal, une population pseudoclonale peut toutefois être mise en évidence dans les lésions cutanées de pseudolymphomes [77].

D'autres pseudolymphomes peuvent mimer un PCMZL ou un PCFCL. Cliniquement, il existe des papules ou des nodules, souvent uniques, parfois multiples mais généralement peu nombreux, situés sur le visage, les avant-bras, les extrémités, le lobe de l'oreille, les aréoles mammaires ou la région scrotale. L'aspect anatomopathologique des formes typiques est celui d'infiltrats lymphocytaires nodulaires denses du derme superficiel et profond avec présence de centres germinatifs clairs entourés d'un infiltrat de petits lymphocytes. Classiquement, l'architecture générale est triangulaire à base cutanée avec présence d'une hyperplasie vasculaire. Les études moléculaires ne sont généralement pas d'une grande aide au diagnostic différentiel [66, 77].

2.6.2. Evaluation initiale et stadification

L'évaluation initiale des patients pour lesquels est porté le diagnostic de PCL est essentielle car elle permet de différencier les PCL des localisations cutanées secondaires des lymphomes systémiques et de préciser le stade du PCL qui déterminera les choix thérapeutiques. Aussi, l'ISCL et la sous-section « lymphome cutané » de l'EORTC ont récemment proposé des recommandations concernant le bilan d'extension à réaliser pour les CTCL épidermotropes et les autres PCL. Parallèlement, ce groupe de travail a proposé une révision des classifications TNM existantes [44, 78].

2.6.2.1. Evaluation initiale et stadification du mycosis fungoïde et du syndrome de Sézary

L'évaluation initiale des CTCL épidermotropes nécessite [44] :

⇒ Un examen clinique complet incluant :

- la détermination du type de lésions cutanées (macule ou « patch » des Anglo-Saxons, plaque infiltrée),
- l'évaluation de la surface corporelle atteinte,
- la recherche de tumeurs en précisant leur nombre, leur taille et la ou les régions atteintes,
- la recherche d'adénopathies (surtout celles >1.5cm de grand axe, fermes, irrégulières, fixes) et d'une organomégalie

⇒ Une biopsie cutanée comprenant :

- un immunophénotypage avec étude de l'expression des antigènes CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 et d'un marqueur des cellules B (CD20). L'étude de l'expression du CD30 peut être indiquée en cas de suspicion de lymphoprolifération CD30+ ou de transformation cytologique d'un MF,
- la recherche d'un réarrangement clonal des gènes du TCR

⇒ Un bilan sanguin incluant :

- une NFS, un bilan hépatique, le dosage des LDH, un ionogramme sanguin,
- une étude du réarrangement clonal des gènes du TCR dans les stades avancés et en présence d'un clone cutané,
- une analyse des lymphocytes anormaux, soit par le compte des cellules de Sézary avec détermination de leur nombre absolu et/ou par CMF.

⇒ Un bilan radiologique qui comprend :

- pour les patients de stade T1N0B0 en bonne santé et sans plainte fonctionnelle et pour certains patients au stade T2N0B0 avec une atteinte cutanée limitée, une radiographie thoracique et/ou une échographie ganglionnaire pour vérifier l'absence d'adénopathie,
- pour tous les autres patients, un scanner thoracoabdominopelvien (+/- associé à une TEP) pour rechercher un envahissement ganglionnaire ou viscéral.

⇒ Une biopsie-exérèse ganglionnaire :

- indiquée pour les patients ayant une adénopathie cliniquement suspecte (≥ 1.5 cm de diamètre et/ou ferme, irrégulière, fixée),
- comprenant une analyse histologique, une étude par CMF et une étude du réarrangement clonal du TCR.

⇒ Une étude médullaire (par BOM) pour les stades B2 et lorsqu'il existe une anomalie de la NFS.

Le système de classification TNM et sa conversion en stade, utilisés depuis longtemps pour les patients atteints de CTCL de type MF/SS, ont récemment été révisés par l'ISCL/EORTC afin de prendre en compte les avancées diagnostiques et les progrès faits en biologie moléculaire et en immunohistochimie et d'identifier et valider certains paramètres pronostiques [44]. Cette révision (**Fig.21-22**) s'appuie sur la connaissance préalable de la classification des CTCL épidermotropes de 1975-79 jusqu'alors utilisée (**Fig.23**).

Pour le stade T, le stade T0 (lésion suspecte cliniquement ou histologiquement) est supprimé, les diagnostics incertains ne devant plus être pris en compte. La notion de plaque non infiltrée ou infiltrée à une importance pronostique et doit être mentionnée. L'élément discriminant entre les stades T1 (<10%) et T2 ($\geq 10\%$) reste la surface corporelle et le stade T3 est toujours défini par la présence d'une ou plusieurs tumeurs. Celles-ci doivent mesurer au moins 1.5cm, indépendamment de la profondeur de l'infiltrat. Le stade T4 correspond à une érythrodermie avec une atteinte d'au moins 80% de la surface corporelle. Chez un patient donné, c'est le stade le plus élevé qui sera retenu.

Concernant le stade N, une adénopathie superficielle d'au moins 1.5cm est pathologique. L'exérèse ganglionnaire doit être préférée à la biopsie et n'est réalisée qu'en présence d'un ou plusieurs ganglions pathologiques cliniques, excluant ainsi les stades N0 et N2 de la classification précédente. Les adénopathies profondes doivent être exclues de l'évaluation ganglionnaire, sauf si une biopsie-exérèse confirme l'envahissement histologique.

Jusque récemment, il n'existait pas de guidelines ayant pour objectif de permettre la distinction entre un ganglion histologiquement envahi et un ganglion non envahi. Les deux principaux systèmes de stadification histopathologique ganglionnaire actuels sont le « système néerlandais »

et la classification NCI/VA (**Fig.24**). La différence essentielle entre ces deux systèmes porte sur la définition d'un lymphocyte anormal. Le système « néerlandais » utilise le diamètre des cellules cérébriformes alors que la classification NCI/VA se réfère au nombre relatif de cellules de Sézary dans le paracortex ganglionnaire. Ces deux systèmes soulignent que le pronostic ganglionnaire du MF et du SS est lié à l'effacement partiel ou complet de l'architecture ganglionnaire. Dans la classification TNM révisée, trois stades ganglionnaires et leur correspondance avec les stades des classifications néerlandaises et NCI-VA sont définis, selon des critères histologiques et architecturaux. Un quatrième stade Nx indique un ganglion pathologique non biopsié. Bien que plusieurs études suggèrent la valeur pronostique péjorative d'un réarrangement clonal des gènes du TCR au niveau ganglionnaire, l'évaluation ganglionnaire demeure encore essentiellement basée sur l'histologie [44].

Pour le stade M, l'ISCL/EORTC a apporté des précisions sur la définition de l'envahissement viscéral. L'envahissement splénique nécessite ainsi une simple confirmation iconographique alors que toute autre suspicion d'envahissement viscéral requiert une preuve histologique. L'envahissement médullaire ne doit être recherché qu'en présence d'une anomalie de la NFS ou d'une forte masse tumorale sanguine.

Enfin, une attention particulière est accordée à la masse tumorale sanguine traduite par **le stade B**, prise en compte à tous les stades cliniques. On connaît les difficultés de reproductibilité des données morphologiques (compte des cellules de Sézary circulantes) [44]. Selon Kim et al, la CMF sanguine pourrait offrir une alternative pour identifier et quantifier les lymphocytes néoplasiques [79]. Toutefois, si la délétion d'un ou plusieurs marqueurs de surface des lymphocytes T est caractéristique des cellules de Sézary, elle n'est pas spécifique, une délétion du CD7 pouvant se voir dans certaines dermatoses inflammatoires. De plus, l'identification des cellules néoplasiques par CMF est compliquée car celles-ci n'ont pas toutes le même phénotype et plusieurs clones peuvent être présents chez un même patient. Par ailleurs, le réarrangement clonal des gènes du TCR dans le sang est fréquemment présent dans les stades précoces de MF bien qu'il puisse également être retrouvé dans certaines lymphoproliférations bénignes et chez des personnes âgées en bonne santé [44, 48]. Tenant compte de ces nouvelles connaissances, l'ISCL/EORTC a révisé le stade B. Le stade B0 correspond à un taux de cellules de Sézary $\leq 5\%$. Le stade B2 est défini par la présence d'un réarrangement clonal des gènes du TCR, associée soit à un nombre de cellules de Sézary $\geq 1000/\text{microL}$, soit à un nombre de cellules CD4+ ou CD3+ augmenté avec un ratio CD4/CD8 ≥ 10 , soit à une augmentation du nombre de cellules CD4+ à phénotype anormal ($\geq 40\%$ CD4+/CD7- ou $\geq 30\%$ CD4+/CD26-). Le stade B1, quant à lui, est déterminé par un taux de cellules de Sézary $> 5\%$ et par l'absence des critères du stade B2 [44].

Cette révision de la classification des CTCL de type MF/SS devrait désormais permettre de définir des cohortes homogènes nécessaires au développement d'essais cliniques analysables, voire comparatifs d'un centre à l'autre. Elle n'est cependant pas définitive et doit être testée de façon prospective.

2.6.2.2. Evaluation initiale et stadification des autres lymphomes cutanés primitifs

Les PCL, en dehors du MF et du SS, constituent un groupe hétérogène d'entités au pronostic différent. Les recommandations élaborées par l'ISCL/EORTC pour leur évaluation initiale se rapprochent de celles faites pour le MF et le SS [78]. Elles comprennent :

- ⇒ Un interrogatoire et un examen clinique complet précisant le nombre, le type et la taille des lésions cutanées, leur caractère localisé ou diffus, ainsi que la recherche d'une atteinte ganglionnaire.
- ⇒ Un bilan sanguin incluant :
 - une NFS, un ionogramme sanguin, un dosage des LDH,
 - une sérologie borréliose en cas de CBCL [80].
- ⇒ Un bilan d'imagerie comprenant :
 - un scanner thoracoabdominopelvien plus ou moins associé à des coupes cervicales s'il existe une atteinte cutanée de cette région,
 - une TEP de façon optionnelle.
- ⇒ Une étude ganglionnaire histologique s'il existe une adénopathie de plus d'un centimètre suspecte, une TEP pouvant être réalisée pour guider le site de prélèvement.
- ⇒ Une BOM recommandée pour les PCL de pronostic agressif alors qu'elle est discutée et non systématique dans les lymphomes de bon pronostic. Cependant, une étude récente montre que sur 193 patients présentant un PCFCL, 11% ont un envahissement médullaire au moment du diagnostic, soit bien plus fréquemment que leurs homologues ganglionnaires et que les PCMZL (2 cas sur 82 dans cette étude) [81]. Ce résultat suggère que la BOM devrait faire partie de l'évaluation initiale des PCFCL mais en l'absence de consensus sur ce sujet, le choix de la réaliser est, pour l'instant, laissé au clinicien.
- ⇒ Une ponction lombaire et une imagerie cérébrale pour les lymphomes à haut risque d'atteinte du système nerveux central (les CTCL à cellules NK essentiellement).

La classification TNM+B des CTCL de type MF/SS n'est pas adaptée aux autres PCL. En effet, ces derniers ont une présentation clinique et une histoire évolutive différente. D'autres systèmes

de classification étaient auparavant proposés mais variaient selon les publications, rendant les groupes de malades difficiles à comparer. Le travail collaboratif ISCL/EORTC, publié fin 2007, a permis de proposer pour la première fois une classification TNM consensuelle, adaptée à ces lymphomes, permettant d'avoir une information précise sur la distribution anatomique des lésions cutanées (**Fig.25**). Elle est reproductible, utilisable pour tous les PCL hors MF/SS et corrélée à leur évolution et à leur pronostic. Il s'agit toutefois d'une information nécessaire mais non suffisante, d'autres facteurs pronostiques étant à prendre en considération (âge, LDH, marqueurs biologiques et moléculaires...), le pronostic dépendant également du type de lymphome et de son potentiel évolutif [78].

2.7. Pronostic des lymphomes cutanés primitifs

Le pronostic des PCL diffère de celui de leurs homologues ganglionnaires. Il est mieux connu depuis ces dernières années, permettant de donner aux malades des informations précises sur l'évolution prévisible de leur maladie et d'adapter au mieux les stratégies thérapeutiques.

On distingue classiquement les formes indolentes de lymphomes cutanés, de bon pronostic et les formes agressives qui sont elles de mauvais pronostic (**Fig.26**).

2.7.1. Les lymphomes T cutanés primitifs

2.7.1.1. Les lymphomes T cutanés épidermotropes

Les données de la littérature suggèrent une amélioration du pronostic du MF au cours de ces dernières années. Ainsi, dans une série néerlandaise de 309 MF, publiée en 2000, le taux de survie spécifique est de 89% à 5ans alors que dans les séries des années soixante, il avoisinait les 45% [82]. Cette amélioration soulève la question du rôle des progrès thérapeutiques. Cependant, l'impact des traitements sur la survie n'a pas été prouvé à ce jour et plusieurs études ont montré l'absence de bénéfice des traitements lourds. D'autres facteurs sont donc impliqués, notamment un diagnostic plus précoce rapporté par des séries récentes, comme celle de Kim et al portant sur 525 CTCL épidermotropes, montrant que 67% de leurs MF ont été diagnostiqués au stade T1 ou T2 [79, 83, 84].

Le pronostic du SS reste, quant à lui, généralement mauvais, équivalent à celui du MF transformé, avec une médiane de survie variant entre 2 et 4 ans selon la définition du SS utilisée

dans les études. Il est généralement moins bon que pour les autres formes de CTCL érythrodermiques du fait d'une masse tumorale sanguine plus importante [1, 83].

- **Facteurs pronostiques cliniques**

Dans la série de 525 MF de Kim et al, l'âge avancé est un facteur pronostique établi contrairement au sexe masculin qui était pourtant rapporté antérieurement comme associé à une moins bonne survie [79].

Le stade T, paramètre reproductible et facilement évaluable, reste le meilleur facteur pronostique indépendant lors du diagnostic de MF. Les risques de progression cutanée et d'envahissement extra-cutané y sont corrélés [79]. Le calcul de l'index de masse tumorale, basé sur l'évaluation de la masse tumorale cutanée obtenue en multipliant le pourcentage de surface corporelle atteinte par des facteurs pondéraux est une alternative au stade T [85].

Dans l'étude de Zackheim portant sur 489 CTCL épidermotropes, le taux de survie à 10 ans au stade T1 est identique à celui de la population contrôle de même âge et de même sexe, avoisinant 98% [84]. A ce stade, les récurrences cutanées après traitement sont fréquentes alors que le risque de progression vers un stade plus avancé est faible, estimé entre 4 et 10% à 5 ans selon van Doorn et al [82, 83]. Au stade T2, le taux de survie à 10 ans est de 83% [83]. Au stade tumoral (T3), le pronostic du MF est plus sombre et il existe souvent une atteinte extra-cutanée. Dans l'étude de Zackheim et al, la survie spécifique à 10 ans est de 39% chez des malades au stade T3 [84]. Les données récentes de plusieurs centres montrent des courbes de survie identiques, voire meilleures des patients au stade T4 par rapport à ceux au stade T3 [79]. Selon Zackheim, 15 à 20% des patients atteints de CTCL érythrodermiques décèdent de leur maladie, ces décès étant dus à une évolution systémique de la maladie ou à une complication infectieuse, notamment une infection opportuniste, liée à l'immunodépression induite par les traitements utilisés ou par la maladie elle-même [84].

Les patients se présentant de novo à un stade avancé ont un pronostic meilleur que ceux qui progressent à partir d'un stade précoce antérieur. Ceci pourrait s'expliquer par une résistance aux traitements plus marquée chez les patients ayant déjà bénéficié de plusieurs lignes de traitement [43].

Le pronostic du MF pilotrope est plus sombre que celui du MF classique avec une survie à 5 ans identique à celle du MF classique au stade tumoral et une progression vers des stades avancés plus fréquente, probablement du fait de la profondeur et de la localisation périfolliculaire de l'infiltrat qui le rendent moins accessible aux thérapeutiques ciblant la peau [41, 46].

La présence d'adénopathies palpables est associée à une survie statistiquement plus courte mais ne constitue pas un facteur pronostique indépendant. Par contre, l'envahissement viscéral est un facteur pronostique indépendant [86]. Dans la série de de Coninck et al, portant sur 112 CTCL avec localisation extra-cutanée, le pronostic ne diffère pas selon le site envahi [34].

- **Facteurs pronostiques biologiques et histologiques**

De plus rares études soulignent la valeur pronostique péjorative de facteurs histologiques (absence de mucinose folliculaire, épaisseur de l'infiltrat tumoral, proportion élevée de lymphocytes CD8+ infiltrant la tumeur, importance des atypies cytologiques) et biologiques (élévation des LDH), indépendamment des facteurs cliniques [82, 83].

La transformation cytologique du MF ne constitue pas un facteur pronostique indépendant mais marque un tournant évolutif de la maladie. Son pronostic est sombre, identique à celui des MF au stade érythrodermique, la médiane de survie après transformation étant de 19,4 mois dans la série de Diamandidou et al [42, 83]. L'issue paraît d'autant plus péjorative que la transformation survient à un stade avancé ou moins de deux ans après le diagnostic et que le taux de LDH est élevé [42, 43].

Kim et al montrent la valeur pronostique significative de l'envahissement sanguin (>1000 cellules de Sézary/ μ L et/ou >20% de cellules de Sézary) en analyse univariée [79]. D'après Toro et al, la présence de plus de 20% de cellules de Sézary circulantes est associée à une survie plus courte et à un risque augmenté d'envahissement ganglionnaire et viscéral, le stade B2 ayant la même signification pronostique que l'envahissement ganglionnaire [74, 86].

Des études récentes ont évalué la valeur pronostique de populations T monoclonales cutanées, sanguines ou ganglionnaires. Elles suggèrent que la présence d'un clone T identique dans plusieurs lésions cutanées ou dans la peau et dans le sang, de façon concomitante, est associée à la progression tumorale [83, 87].

Comme nous l'avons vu précédemment, un certain nombre de ces facteurs pronostiques cliniques et biologiques apparaissent dans la classification TNM révisée.

2.7.1.2. Les lymphoproliférations CD30+

La plupart du temps, les lymphoproliférations CD30+ primitivement cutanées ont un pronostic favorable [17].

La LyP est actuellement considérée comme le pôle le plus bénin de ce spectre, avec un pronostic excellent [1, 88]. Ainsi, dans la plus grande série néerlandaise de LyP, comportant 118 cas, le taux de survie spécifique à 5 ans est de 100% et seuls 4% des malades développent un lymphome systémique, après une durée médiane de suivi de 77 mois [17]. Néanmoins, dans la majorité des autres séries, les LyP s'associent de façon plus fréquente (dans 10 à 20% des cas) à un autre lymphome, généralement un MF, un lymphome T à grandes cellules CD30+ cutané ou systémique ou encore une maladie de Hodgkin. Ces associations justifient une surveillance régulière et prolongée des malades, bien que le pronostic de ces lymphomes associés soit habituellement bon [83].

Les C-ALCL ont également un bon pronostic, les opposant à leurs équivalents ganglionnaires [51]. Dans une série de 79 cas néerlandais, les taux de survie globale et spécifique à 5 ans sont ainsi respectivement de 83 et 96% [17]. Une étude réalisée par le GFELC, sur un plus faible effectif, rapporte toutefois un taux de survie relative à 5 ans plus faible (88%), suggérant que des évolutions graves, quoique rares, existent [83]. Aucun facteur prédictif des formes graves n'a été identifié à ce jour bien que des séries évoquent un risque accru de décès chez les malades ayant des tumeurs multifocales au diagnostic [17, 89]. Selon Bekkenk et al, les patients présentant une atteinte ganglionnaire régionale unique et limitée à l'aire de drainage au diagnostic ont le même pronostic que ceux dont l'atteinte est limitée à la peau, suggérant que ces cas doivent être rapprochés des formes cutanées pures et non de leurs homologues systémiques [17].

2.7.1.3. Le lymphome T sous-cutané de type panniculite

Contrairement à ce que l'on pensait au départ, les LTSP ne présentent généralement pas de dissémination extra-cutanée et se compliquent rarement d'un syndrome hémaphagocytaire, les taux de survie à 5 ans rapportés dans la littérature avoisinant les 80% [83]. Le pronostic des LTSP avec syndrome hémaphagocytaire est moins bon que celui sans d'après l'étude récente de Willemze et al [19].

2.7.1.4. Le lymphome T cutané à cellules NK « de type nasal »

Il s'agit d'un lymphome agressif. Dans l'étude de Mraz-Gernhard et al, le facteur pronostic péjoratif le plus important est la présence d'un envahissement extra-cutané au moment du

diagnostic, puisque la médiane de survie passe de 27 mois, lorsque les lésions sont limitées à la peau, à 5 mois lorsqu'il existe une dissémination extra-cutanée [1, 21].

2.7.1.5. Les entités provisoires

Leur pronostic est de mieux en mieux connu.

Le pronostic des **CTCL pléomorphes à petites et moyennes cellules CD4+** est relativement bon et diffère selon le caractère localisé ou disséminé des lésions au diagnostic. Dans la littérature, les taux de survie relative et spécifique à 5 ans sont compris entre 60 et 80%. Les formes CD8+ semblent plus graves et doivent être rattachées aux lymphomes T épidermotropes CD8+ agressifs [52, 53, 89].

Au contraire, les autres entités provisoires ont un pronostic sombre, identique selon le type de présentation cutanée initiale. Ainsi, **les CTCL épidermotropes CD8+ agressifs** évoluent, comme leur nom l'indique, sur un mode agressif, les médianes de survie retrouvées dans la littérature étant proches de 32 mois [22]. **Les CTCL à cellules $\gamma\delta$** ont une médiane de survie avoisinant les 15 mois dans la littérature [83]. Il ne semble pas nécessaire de différencier le CTCL à cellules $\gamma\delta$ avec envahissement cutané primitif ou secondaire, ni avec ou sans syndrome hémaphagocytaire, ni avec ou sans expression du CD56, leur pronostic étant identique [1, 19]. Toutefois, il semblerait que la forme avec localisation sous-cutanée soit de moins bon pronostic [1]. Enfin, **les CTCL périphériques inclassables** sont de pronostic très sombre, les taux de survie à 5 ans étant inférieurs à 20% [1].

2.7.2. Les lymphomes B cutanés primitifs

Dans une large série, Zinzani et al [90] montrent le bon pronostic des CBCL, le taux de survie globale à 10 ans étant de 85%, le taux de rémission complète (RC) de 92%, le taux de rechute après première ligne de traitement de 46.7% et la tendance à l'envahissement extra-cutané autour de 10%. Selon cette étude, le diagnostic anatomo-clinique est le facteur pronostique le plus important, le diagnostic de PCLBCL «de type jambe» étant le seul facteur pronostique défavorable indépendamment influençant la survie globale en analyse multivariée [90].

2.7.2.1. Pronostic des lymphomes B de la zone marginale

Le pronostic des PCMZL est excellent avec une survie à 5 ans proche de 100% [1]. La survie sans récurrence à 5 ans après RC est inférieure à celle des PCFCL, proche de 50% dans la série de Hoefnagel et al [26].

2.7.2.2. Pronostic des lymphomes B centrofolliculaires

Le pronostic des PCFCL est aussi excellent, que les lésions cutanées soient localisées ou diffuses, la survie à 5 ans étant de plus de 95%. Une dissémination extra-cutanée survient dans 10% des cas [91]. Dans une étude récente, le site de l'atteinte clinique initiale semble être le facteur pronostique le plus important. En effet, la forme localisée aux jambes a un pronostic identique aux PCLBCL « de type jambe », suggérant que des sous-groupes devront être créés au sein des PCFCL dans les prochaines classifications [24]. Par ailleurs, une étude récente montre que la forte expression de Bcl-2 et de MUM-1 est associée à un pronostic moins favorable mais ne constitue pas un facteur pronostique indépendant [1, 24].

2.7.2.3. Pronostic des lymphomes B diffus à grandes cellules « de type jambe »

Le pronostic des PCLBCL « de type jambe » est bien plus péjoratif. Bien que Zinzani et al rapportent des taux de survie à 5 ans de 73%, Grange et al publient des taux de survie inférieurs, respectivement de 53 et 41% à 3 et 5 ans [27, 90]. Dans la plus grande série de PCLBCL « de type jambe » publiée en 2007, Grange et al [27] montrent que la localisation des lésions au niveau des jambes est le facteur pronostique clinique péjoratif le plus important. Pour les auteurs, ce résultat ne remet cependant pas en question le choix fait, en 2005, par le groupe de travail de l'EORTC de se baser sur la morphologie plutôt que sur la localisation des lésions pour classer les PCLBCL, le pronostic des PCLBCL « de type jambe » localisés ailleurs qu'au niveau des jambes étant moins bon que celui des PCMZL et des PCFCL. Le deuxième facteur pronostique clinique négatif mis en évidence dans cette étude est le caractère multiple des lésions [27]. Dans cette série, l'expression de Bcl-2 n'a pas d'impact sur la survie alors que dans une étude du GFELC datant de 2004, l'expression de Bcl-2, en analyse uni et multivariée, apparaît comme le facteur pronostique prédictif de décès lié au lymphome le plus fort, comparé à la localisation et au nombre de lésions, le taux de survie spécifique à 5 ans étant de 41% chez les patients Bcl-2+ et de 89% chez les patients Bcl-2- [92]. Cette différence de résultat peut en partie s'expliquer par un manque de reproductibilité des paramètres immunohistochimiques. Récemment, Hallermann et al ont mis en avant la valeur pronostique de Bcl-6, MUM1 et OCT2 (marqueurs exprimés par les cellules B des centres germinatifs) au sein du groupe des PCLBCL « de type jambe ». Bcl-6 aurait un impact pronostique positif sur la survie globale et spécifique alors que MUM1 et OCT2 auraient un impact négatif [71].

2.7.2.4. Pronostic des autres lymphomes B diffus à grandes cellules

Le lymphome B riche en cellules T et en histiocytes a un pronostic excellent, contrairement à son équivalent ganglionnaire [1].

Le lymphome B à grandes cellules intravasculaire a généralement une évolution rapidement progressive et une issue fatale. Cependant, le pronostic est meilleur si les lésions cutanées sont isolées au diagnostic avec une survie à 3 ans de 55% contre 22% dans les autres cas [1].

2.7.3. Les hématodermies CD4+/CD56+

Ce sont des pathologies agressives de mauvais pronostic. La médiane de survie est de 14 mois. Une RC est généralement obtenue, quelle que soit la chimiothérapie, mais les rechutes cutanées et l'atteinte extra-cutanée sont souvent précoces [30]. Ainsi, dans l'étude de Feuillard et al portant sur 23 hématodermies CD4+/CD56+, une RC est obtenue pour 21 patients. Il n'existe pas de différence significative en terme de survie entre les formes avec et sans atteinte extra-cutanée [1, 30].

2.8. Traitement des lymphomes cutanés primitifs

Les objectifs du traitement des PCL sont d'améliorer la survie des patients en cherchant à obtenir une RC, tout en préservant la meilleure qualité de vie possible, en limitant les toxicités thérapeutiques. Cependant, les enjeux thérapeutiques doivent être posés différemment selon l'entité anatomo-clinique, la masse tumorale et l'évolutivité de chaque cas. Les progrès thérapeutiques dans le domaine des PCL sont relativement récents, liés à une meilleure compréhension de leur pathogenèse à un niveau moléculaire.

2.8.1. Les lymphomes T cutanés primitifs

En 2005, un algorithme thérapeutique des CTCL a été proposé par un groupe d'experts français appartenant au GFELC, en accord avec les propositions thérapeutiques publiées par la British Association of Dermatologists en 2003 [93, 94].

Malheureusement, ces algorithmes thérapeutiques reposent sur des études de faible niveau de preuve, dans la mesure où peu d'études comparatives ont été réalisées.

2.8.1.1. Les lymphomes T cutanés primitifs épidermotropes

- **Les moyens thérapeutiques**
- **Les traitements dermatologiques**
- **Les dermocorticoïdes (DC)**

Il s'agit des traitements locaux les plus largement utilisés en première ligne. Leur efficacité s'explique par leur effet lytique sur les lymphocytes et leur effet bloquant sur la sécrétion de cytokines [95].

Dans une étude prospective portant sur 79 patients, Zackheim et al rapportent des taux de RC de seulement 63% au stade I et 25% au stade II. Les taux de réponse globale sont toutefois plus élevés (93% au stade I et 82% au stade II), démontrant un bénéfice certain. Malheureusement, les réponses sont souvent de courte durée et les rechutes quasiment inéluctables [96]. Zackheim a comparé les DC aux autres thérapeutiques topiques, trouvant des taux de RC inférieurs, ces résultats étant néanmoins à interpréter avec prudence compte tenu de grandes variations des effectifs des différents groupes de patients comparés. Les DC ont par ailleurs un faible coût et des effets secondaires rares et mineurs contrairement aux autres thérapeutiques topiques [97].

- **Les chimiothérapies locales**

La méchloréthamine (Caryolysine®), moutarde azotée, utilisée en application univoquotidienne sur l'ensemble de la surface cutanée (à l'exception des paupières et des muqueuses), permet des taux de réponse globale de 50 à 80% au stade IA, 25 à 70% au stade IB et environ 60% au stade IIA, les taux de RC variant de 20 à 60% selon les séries [96]. Dans une série de 331 malades, seuls 17% rechutent après traitement et des réponses prolongées sont obtenues avec un recul de plusieurs années [98]. Il n'existe actuellement pas de recommandations concernant les modalités pratiques d'administration de ce traitement, que ce soit en cure d'attaque ou en traitement d'entretien. Les effets secondaires sont fréquents, essentiellement locaux, à type d'irritation cutanée, de réaction d'hypersensibilité et de sécheresse cutanée. Il existe de plus un potentiel carcinogène [96].

L'alternative à la méchloréthamine est le BCNU (Carmustine®), avec des taux de réponse similaires et des effets secondaires marqués : effet cytopéniant limitant la durée d'utilisation et imposant une surveillance biologique régulière, potentiel carcinogène, télangiectasies [96].

- **La photothérapie**

La photothérapie UVA (puvathérapie) est reconnue depuis longtemps comme une bonne alternative aux chimiothérapies locales dans les stades précoces, avec de forts taux de rémission rapportés. Ainsi, dans une étude de Herrmann et al portant sur 82 patients aux stades IA ou IB, le taux de réponse globale est de 83%, le taux de RC étant de 65% et la durée moyenne de RC de 43 mois. Le nombre de séances hebdomadaires varie de 2 à 4 selon les études avec un taux de RC comparable et la durée de traitement nécessaire au blanchiment des patients est de 3 à 4 mois [99]. La réponse au stade tumoral est par contre médiocre ou nulle [95]. Des effets secondaires

cutanés à long terme (vieillessement cutané, apparition de carcinomes cutanés) sont observés dans 10% des cas [100]. Plusieurs types de traitements ont été associés à la puvathérapie, notamment les rétinoïdes classiques et le bexarotène et, plus récemment, l'interféron alpha à faible dose, l'objectif étant de diminuer la dose cumulée d'UVA. Ces associations permettent une durée de réponse thérapeutique plus prolongée [96].

Récemment, des études non contrôlées ont suggéré l'efficacité de la photothérapie UVB TL01. Cette option paraît intéressante car son potentiel carcinogène est moindre et son efficacité semble comparable à celle de la puvathérapie. Cependant, les rechutes sont plus rapides et plus fréquentes [96, 101]. Dans la majorité des études, le rythme des séances est de 3 par semaine, le blanchiment étant obtenu en 3 à 4 mois selon les patients [99].

La réalisation d'un traitement d'entretien après obtention d'une RC est source de débats. Après une puvathérapie, la majorité des auteurs propose un tel traitement, le rythme des séances et la durée de ce traitement variant selon les auteurs. Ainsi, Querfeld et al le réalisent pour la plupart des patients à un rythme d'une séance hebdomadaire à une séance toutes les 6 semaines. La moitié des patients ayant reçu ce traitement rechute, l'autre moitié étant encore en RC après une durée médiane de suivi de 84 mois, la survie à long terme n'étant par contre pas modifiée [102]. Au contraire, un consensus de l'EORTC de 2006 recommande d'éviter ce traitement pour limiter la dose cumulée d'UVA [103]. Il reste dans l'immédiat difficile de trancher sur cette question, les études étant difficiles à comparer. La décision de maintenir le traitement après blanchiment doit donc reposer sur la balance entre le risque de progression du lymphome et le risque de développer à long terme des cancers cutanés. L'avis des auteurs sur l'intérêt d'un traitement d'entretien après photothérapie UVB diverge également. Pavlotsky et al ne montrent pas de différence en terme de rechute entre les patients avec ou sans traitement d'entretien. Ils recommandent ce traitement pour les patients ayant déjà bénéficié d'un traitement antérieur après lequel ils ont rapidement rechuté [104]. Au contraire, Boztepe et al pensent que le traitement d'entretien est utile car il prolonge la durée de rémission [105]. La question essentielle concernant ce traitement d'entretien reste de savoir quel est son but : prévenir les rechutes ou prolonger la durée de rémission ?

- **La radiothérapie conventionnelle et l'électronthérapie corporelle totale**

Les CTCL épidermotropes sont des pathologies malignes très radiosensibles.

La radiothérapie peut être utilisée sur une lésion tumorale unique ou en complément d'une chimiothérapie ou d'une puvathérapie [96].

L'électronthérapie corporelle totale (ECT) a fait l'objet de plusieurs études. Son mécanisme d'action repose sur l'altération de l'ADN nucléaire entraînant la non viabilité des cellules anormales. Contrairement à la radiothérapie conventionnelle, l'irradiation ne pénètre pas en profondeur, la pénétration des électrons variant de quelques mm à 1cm, selon leur énergie [106]. Les taux de réponse sont variables selon les études et le stade d'extension. Des taux de RC de plus de 90% sont rapportés aux stades IA à IIA, les taux de rechute étant cependant importants. La RC est rare dans les stades IIB alors qu'elle surviendrait chez plus d'un patient sur deux au stade III. Les meilleurs taux de réponse sont obtenus avec de fortes doses (32 à 36 Gy) et des électrons de haute énergie (4 à 6 MeV) sur des lésions peu infiltrées [106]. Une étude comparant l'ECT à la méchloréthamine, dans des stades précoces de MF, montre des taux de réponse similaires, suggérant de réserver l'ECT aux patients en échec après une à deux lignes de traitement local [93].

Sa toxicité est essentiellement cutanée, l'adaptation des doses permettant le plus souvent d'éviter une toxicité systémique, notamment médullaire. Les risques à long terme sont la survenue de télangiectasies et de cancers cutanés. Son association à une chimiothérapie entraîne une toxicité trop importante et la comparaison en terme de survie avec les traitements purement locaux n'est pas à l'avantage de cette stratégie agressive [106].

○ Les traitements systémiques

Il n'existe pratiquement aucune étude randomisée multicentrique comparative et contrôlée concernant les traitements systémiques des CTCL épidermotropes, ce qui minore la valeur des résultats indiqués.

- L'interféron alpha

L'interféron alpha agirait par action immunomodulatrice, antivirale, antitumorale directe ou par production de cytokines kératinocytaires.

Dans une récente revue de la littérature, l'utilisation d'interféron alpha à fortes doses (18 à 36 millions d'unités) ne semble pas fournir de meilleurs résultats que l'administration de doses plus faibles (3 à 10 millions d'unités). En terme de réponse thérapeutique, le taux moyen de RC, tout stade confondu, est évalué à 40%, seul ou associé aux rétinoïdes, et à 60% en association à la puvathérapie ou à la photochimiothérapie extracorporelle. La durée moyenne de réponse est assez longue, se situant entre 30 et 40 mois, mais le taux de rechute est élevé, de l'ordre de 50%.

Les effets secondaires à faible dose sont modérés, dominés par l'asthénie, le syndrome grippal et le syndrome dépressif sur le versant clinique et par la neutropénie, la thrombopénie et la cytolyse hépatique sur le plan biologique [107].

- **Les rétinoïdes**

Les rétinoïdes sont des hormones stéroïdiennes qui modulent l'expression génique en interagissant avec des récepteurs nucléaires et des facteurs de transcription de l'ADN. Ils favorisent l'apoptose et inhibent la prolifération cellulaire. Ces différents mécanismes leur confèrent une action anti-tumorale. Les nouveaux rétinoïdes, comme le bexarotène, se lient et activent sélectivement le récepteur X des rétinoïdes contrairement aux rétinoïdes classiques (acitrétine, étrétinate, isotrétinoïne).

Dans une revue de la littérature, Dereure signale l'intérêt de l'utilisation des rétinoïdes classiques et du bexarotène (hors AMM) en première ou deuxième intention dans les MF de stade I à IIA et du bexarotène dans les stades plus avancés [108]. Dans un essai multicentrique de phases II et III incluant des patients de stade I à IIA traités par bexarotène, à des doses de 650 et 300mg/m²/jour, des taux de réponse globale de 67% et 54% sont rapportés [108]. D'après la littérature, les rétinoïdes classiques ont des taux de réponse proches du bexarotène mais le niveau de preuve des études est moins élevé [109].

Les effets secondaires des rétinoïdes sont dose dépendants. En dehors de l'hyperlipidémie, les effets secondaires du bexarotène diffèrent de ceux des rétinoïdes classiques. Des céphalées transitoires peuvent se voir à l'initiation du traitement, de même qu'une hypothyroïdie centrale dans 40% des cas [108].

L'association des rétinoïdes à l'interféron alpha n'augmente pas le taux de réponse clinique et altère leur tolérance. L'association puvathérapie-étrétinate ou acitrétine, bien que classique, semble moins efficace que l'association puvathérapie- interféron α , tandis que l'association bexarotène-puvathérapie n'a encore fait l'objet d'aucune étude convaincante même si elle semble intéressante [108, 109].

- **Les chimiothérapies**

Le MF et le SS sont relativement chimiorésistants, probablement du fait d'un faible taux de prolifération tumorale et d'une forte prévalence des mutations inactivant le gène p53, produisant une relative résistance des cellules tumorales à l'apoptose.

Le niveau de preuve de l'utilisation de monochimiothérapies dans les CTCL épidermotropes est faible. Toutefois, quelques molécules ont fait l'objet d'études de niveau acceptable et paraissent intéressantes. Ainsi, la doxorubicine liposomale permet des taux de réponse globale et de RC de

80% et 50% avec une toxicité hématologique acceptable [109]. Les taux de réponse globale de la pentostatine oscillent entre 30 et 60% mais les RC sont rares. Le méthotrexate à faible dose semble également intéressant [109]. En 2006, l'utilisation du vorinostat a été approuvée par la Food and Drug Administration dans le traitement des CTCL évolutifs ou récidivants après deux autres traitements systémiques. Une étude de phase II, portant sur 74 CTCL de stade IIA à IV, montre des taux de réponse globale de 30%, comparables au bexarotène [110]. En 2006, la gemcitabine a fait l'objet d'une étude de phase II où le taux de réponse globale était de 68% en monothérapie dans les CTCL épidermotropes de stade avancé et souvent déjà multitraités [111]. Les autres molécules, soit trop toxiques, soit trop peu étudiées à ce jour, ne sont pas recommandées.

L'utilisation de protocoles de polychimiothérapies ne repose sur aucune base méthodologiquement satisfaisante et ne doit donc être discutée que dans les formes très avancées, dans une approche palliative, après échec des monochimiothérapies [112]. Aucune étude ne montre un bénéfice de ces protocoles par rapport à une abstention, en terme de survie globale ou de qualité de vie, les médianes de survie avoisinant 5 à 8 mois. Les formules les plus utilisées sont l'association cyclophosphamide, vincristine, prednisone, avec (CHOP) ou sans doxorubicine (COP), ainsi que l'association cyclophosphamide, oncovin, prednisone (CVP) [109].

- **La photochimiothérapie extracorporelle ou photophérèse**

Dans une revue de la littérature, Laroche souligne l'intérêt de la photochimiothérapie extracorporelle dans les CTCL épidermotropes érythrodermiques, particulièrement lorsqu'il existe des cellules circulantes, d'autant qu'aucun effet secondaire majeur n'a été noté. Toutefois, la majorité des études sont rétrospectives avec des effectifs faibles. Le taux de réponse clinique globale varie de 50 à 80% selon les séries, le taux de RC étant de 20 à 25%. Plusieurs travaux montrent de bons résultats concernant l'association photochimiothérapie extracorporelle-interféron α ou photochimiothérapie extracorporelle-ECT [113].

- **Les greffes de cellules souches périphériques**

L'intensification thérapeutique avec irradiation corporelle totale, suivie d'une allogreffe ou d'une autogreffe de cellules souches périphériques, est une option thérapeutique validée dans le traitement des leucémies et des lymphomes. L'expérience dans les CTCL épidermotropes est limitée [95]. Les seules études publiées ont un niveau de preuve faible, ne permettant pas de recommander cette modalité thérapeutique, d'autant que la mortalité associée est importante.

Elle peut toutefois être discutée dans des situations d'échec thérapeutique chez des gens jeunes [109, 114].

- **Les thérapeutiques innovantes**

Des thérapeutiques immunomodulatrices sont en cours d'évaluation, leur place dans l'arsenal thérapeutique restant à définir. Ces molécules ont été élaborées grâce aux progrès faits dans la compréhension de la pathogenèse des PCL. Leur objectif est d'augmenter la réponse immune antitumorale en promouvant la réponse des cellules T cytotoxiques et des cytokines Th1 [115].

La denileukin Diftitox est une protéine de fusion constituée par une sous-unité de la toxine diphtérique liée à l'interleukine 2, pour laquelle des taux de réponse globale de 37% sont rapportés au dépend de nombreux effets secondaires.

Une étude portant sur l'efficacité de l'interleukine 12 recombinante rapporte un taux de réponse partielle de 43% et un taux de progression de 12% [115].

Au départ, l'alemtuzumab (Mabcampath®), anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD52, antigène peptidique glycosylé exprimé sur la majorité des lymphocytes B et T malins mais non exprimé sur les cellules souches hématopoïétiques, a été développé pour des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. Dans une étude prospective de phase 2 portant sur des CTCL épidermotropes de stade II à IV, Lundin et al rapportent un taux de rémission prolongée (supérieure à 12 mois) de 50%. L'effet secondaire principal est le développement d'infections opportunistes lié au caractère très immunosuppresseur de ce traitement, ce risque pouvant être réduit par la prescription d'un traitement antiviral et de cotrimoxazole en préventif [116].

Beaucoup d'autres molécules sont en perspective [115].

• **Les indications**

○ **Mycosis fungoïde**

Tant que la maladie est limitée à la peau, les thérapeutiques topiques, qui permettent généralement une RC, sont à privilégier [1]. Ainsi, aux stades IA à IIA, les traitements recommandés sont les DC (pour les formes peu étendues), la méchloréthamine, le BCNU en cas de résistance ou d'allergie à la méchloréthamine ou la photothérapie (puvathérapie +/- rétinoïdes ou UVB) [94]. En cas d'échappement ou de non réponse à ces traitements, le bexarotène (hors AMM), l'interféron α , le méthotrexate faible dose ou l'ECT associée à la méchloréthamine peuvent être utilisés [94].

Au stade IIB (stade de tumeur sans atteinte ganglionnaire), les traitements recommandés sont des traitements systémiques (bexarotène, interféron α ou méthotrexate faible dose), plus ou moins

associés à un traitement local (radiothérapie sur les tumeurs localisées ; DC, méchloréthamine, BCNU ou puvathérapie sur les plaques). En cas d'échappement ou de non-réponse, la doxorubicine liposomale, une polychimiothérapie ou l'alemtuzumab peuvent être essayés [94].

Le bexarotène, l'interféron α , le méthotrexate faible dose, le chlorambucil plus ou moins associé à de la prednisonne à faible dose ou la photophérese seule ou associée à l'interféron α peuvent être proposés aux stades III et IVA (stade d'érythrodermie avec ou sans atteinte ganglionnaire, avec ou sans cellule de Sézary circulante). Un traitement local peut-être associé. En cas d'échappement ou de non réponse, il peut être envisagé une ECT associée à la méchloréthamine, la doxorubicine liposomale, l'alemtuzumab ou à une polychimiothérapie [94].

Lorsqu'il existe une atteinte viscérale, le bexarotène, la polychimiothérapie, l'alemtuzumab ou une approche palliative peuvent être essayés [94].

Dans le cas particulier du MF pilotrope, la réponse aux traitements topiques est généralement moins bonne ou plus longue à obtenir que pour le MF classique. Dans les formes avec plaque unique ou plaques multiples localisées, la radiothérapie conventionnelle est indiquée. Dans les rares cas avec des lésions superficielles disséminées, la puvathérapie peut être envisagée, ne permettant que rarement une RC. Lorsque les lésions sont disséminées et plus infiltrées, l'ECT est le traitement de référence. Si l'ECT n'est pas disponible, une association puvathérapie-interféron α ou puvathérapie-rétinoïdes est proposée. Pour les tumeurs résistantes, la radiothérapie localisée peut être essayée [46].

- **Réticulose pagétoïde**

La radiothérapie et la chirurgie sont les traitements de première intention. Dans certains cas, les DC ou la méchloréthamine peuvent être une alternative [1].

- **Chalazodermie granulomateuse**

L'expérience de la radiothérapie est limitée mais elle semble efficace. Des rechutes précoces après chirurgie sont rapportées [1].

- **Syndrome de Sézary**

Le syndrome de Sézary est connu pour sa résistance thérapeutique [37]. La photochimiothérapie extracorporelle, seule ou combinée, notamment à l'interféron α , permet des taux de RC de 14 à 25% et des taux de réponse globale de 30 à 80% selon les séries. Sa supériorité sur la chimiothérapie n'est pas encore validée par des essais contrôlés randomisés [1]. Le bénéfice de

l'interféron α , seul ou combiné au méthotrexate, à la puvathérapie ou à l'association chlorambucil-prednisone est rapporté mais les RC sont rares. Le bexarotène et l'alemtuzumab ont récemment faits leur preuve mais leur effet à long terme n'est pas encore évalué. L'ECT permet des taux de rémission partielle entre 66 et 100% mais les rechutes sont généralement précoces, dans les 7 mois suivant l'arrêt du traitement, et les RC sont rares. Ce traitement ne paraît donc pas indiqué. Les mono et les polychimiothérapies ne semblent pas augmenter la survie globale [37].

Les traitements dermatologiques n'ont d'intérêt qu'en adjuvant [1].

2.8.1.2. Les lymphoproliférations CD30+ cutanées primitives

Concernant la LyP, le groupe d'experts français recommande l'abstention thérapeutique dans les formes avec des lésions peu nombreuses et au risque cicatriciel faible car les thérapeutiques actuellement disponibles n'affectent pas l'histoire naturelle de la maladie.

En cas de lésions multiples et/ou invalidantes, entrent en balance le bénéfice et le risque des différentes options thérapeutiques. La puvathérapie, la méchloréthamine, le BCNU (en cas d'échec ou d'allergie à la méchloréthamine), le bexarotène, le méthotrexate faible dose ou l'interféron α peuvent être envisagés [94, 117]. Le méthotrexate procure le meilleur taux de réponse globale (supérieur à 90%) [117]. Son efficacité s'explique probablement par son effet inhibiteur de la synthèse de l'ADN et/ou son effet anti-inflammatoire. Il doit être prescrit à faible dose (15 à 20mg) pour permettre une utilisation prolongée avec une faible toxicité hépatique. Il ne semble pas prévenir la progression vers des lymphomes plus agressifs.

Pour les C-ALCL, le groupe d'experts français recommande une abstention couplée à une surveillance en cas de régression spontanée. Si les lésions sont non agressives, uniques ou localisées, une exérèse chirurgicale ou une radiothérapie sont préconisées.

En cas de rechute cutanée, on peut être attentiste quelques mois afin de voir si une régression spontanée survient ou proposer d'emblée une radiothérapie ou une chirurgie. Pour les localisations cutanées multifocales, une polychimiothérapie était autrefois envisagée. L'étude de Bekkenk et al portant sur 79 C-ALCL montre que parmi les 17 patients ayant des lésions multifocales, 3 présentent une régression spontanée et que 6 des 7 patients traités par polychimiothérapie de type CHOP font au moins une rechute cutanée [17]. Dans ce contexte, le bexarotène, l'interféron alpha ou le méthotrexate sont maintenant indiqués [94].

Pour les patients avec envahissement ganglionnaire, la chimiothérapie reste la référence [17].

Selon Bekkenk et al, compte tenu de la faible différence entre LyP et C-ALCL, en terme de survie et de risque de progression, le choix du traitement devrait être basé sur la taille, l'étendue et l'évolution des lésions plutôt que sur le diagnostic anatomo-clinique [17].

2.8.1.3. Le lymphome T sous-cutané de type panniculite

Jusqu' récemment, les LTSP étaient souvent traités par chimiothérapie agressive. Les observations récentes en faveur de la distinction en terme de pronostic entre les LTSP et les CTCL à cellules $\gamma\delta$ d'une part et entre les LTSP avec et sans syndrome hémato-phagocytaire d'autre part, pourraient changer l'approche thérapeutique [1, 19]. En effet, les résultats de l'étude de Willemze et al suggèrent que les LTSP sans syndrome hémato-phagocytaire devraient être traités par prednisone ou par immunosuppresseur (cyclosporine, méthotrexate, chlorambucil...), les taux de RC étant identiques à ceux obtenus avec une chimiothérapie de type CHOP (55% versus 60%) [19]. La radiothérapie pourrait être envisagée dans les rares cas avec lésion cutanée unique. Dans les LTSP avec syndrome hémato-phagocytaire, la chimiothérapie de type CHOP est peu efficace, que ce soit en première ou en deuxième ligne de traitement, les taux de RC étant identiques à l'association prednisone-méthotrexate. Des études récentes soulignent l'intérêt de fortes doses de chimiothérapie suivies d'une auto ou d'une allogreffe dans les LTSP réfractaires ou récurrents mais les RC sont, pour l'instant, rares [1, 19].

2.8.1.4. Les autres entités

Le CTCL pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+ se traite par radiothérapie ou chirurgie lorsqu'il existe une lésion isolée. Quand les lésions sont plus généralisées, un traitement par cyclophosphamide ou par interféron α peut être envisagé [1].

Le lymphome T cutané à cellules NK « de type nasal », le CTCL épidermotrope CD8+ agressif, le CTCL à cellules $\gamma\delta$ et les CTCL périphériques inclassables doivent être traités par chimiothérapie systémique en première intention, bien que les résultats soient souvent décevants [1].

2.8.2. Les lymphomes B cutanés primitifs

Jusqu'en 2008, les stratégies de prise en charge thérapeutique des CBCL variaient d'un centre à l'autre. Dans un souci d'uniformisation et pour éviter que certains patients soient traités de façon trop agressive, des recommandations ont récemment été élaborées par le groupe d'études des lymphomes de l'EORTC et de l'ISCL [24, 80]. Elles sont basées sur une large revue de la

littérature. Malheureusement, là aussi, la majorité des études sont de mauvaise qualité. La réalisation d'études randomisées, prospectives, multicentriques est donc nécessaire dans le futur.

2.8.2.1. Le lymphome B cutané primitif de la zone marginale

- **Les moyens thérapeutiques**

- **La radiothérapie**

Dans la littérature, un total de 132 PCMZL a été traité par radiothérapie avec obtention d'une RC dans 99% des cas. Quarante-six pour cent d'entre eux ont présenté une rechute généralement limitée à la peau [118, 119]. Une progression extra-cutanée n'a été rapportée que dans 3 cas. Les doses cumulées utilisées étaient généralement comprises entre 30 et 45Gy, la marge de peau saine variant de 1 à 5cm [80].

- **La chirurgie**

Soixante-quinze cas de PCMZL traités par chirurgie sont rapportés dans la littérature. Une RC est obtenue dans tous les cas, à une exception près. Quarante trois pour cent de ces patients ont présenté de nouvelles lésions par la suite, sans que l'on sache s'il s'agissait de récurrences locales ou de nouvelles lésions à distance [80].

- **L'interféron alpha par voie intralésionnelle**

Très peu de données sont disponibles sur ce sujet, émanant de cas rapportés et non de séries [120] et les taux de rechute ne sont pas encore connus de façon précise [91]. Ainsi, une seule étude rapporte l'utilisation d'interféron α par voie intralésionnelle. Tous les patients de cette étude sont mis en RC après 8 semaines de traitement en moyenne, à la dose de 3 millions d'unités, 3 fois par semaine. Deux patients présentent une récurrence locale mais aucune dissémination extra-cutanée. Par ailleurs, aucun effet secondaire marqué n'est rapporté, probablement du fait des faibles doses utilisées [80, 121]. L'interféron α semble ainsi être une alternative intéressante, moins onéreuse que le rituximab, pour les lésions difficilement accessibles à la radiothérapie et à la chirurgie, notamment du visage et du cou [80, 121].

- **Le rituximab**

Il s'agit d'un anticorps chimérique monoclonal, dirigé contre l'antigène CD20, détruisant les cellules B normales et tumorales. De très bons résultats sont obtenus par voie systémique ou intralésionnelle bien que les études portent sur de petits effectifs [1].

Le taux de réponse partielle rapporté dans la littérature est de 100%. Une RC est obtenue dans 67% des cas traités par voie systémique et 89% des cas traités en intralésionnel. Le taux de

rechute après traitement par voie systémique est de 50%. La voie intralésionnelle permet d'utiliser des petites doses et de traiter des zones difficilement accessibles à la radiothérapie et à la chirurgie. En contre partie, le taux de rechute est un peu plus élevé, autour de 62% [122].

Aucune rechute extra-cutanée n'est rapportée [80].

Ce traitement est généralement bien toléré avec des effets secondaires peu nombreux, dominés par l'hyperthermie et le syndrome grippal, le risque d'infection opportuniste étant peu important dans la mesure où le nombre de cellules T et le taux d'Ig sérique n'est pas modifié. Le coût de ce traitement est cependant élevé et doit être pris en compte dans la décision thérapeutique.

- **Le chlorambucil**

L'utilisation du chlorambucil est souvent rapportée dans la littérature lorsque les lésions sont multifocales avec un taux de RC de 64% et un taux de rechute après RC de 33%. Une seule rechute extra-cutanée est rapportée [80].

- **Les chimiothérapies**

La polychimiothérapie la plus utilisée est le schéma CHOP avec un taux de RC de 85% et un taux de rechute de 57% [80, 112]. Elle est cependant rarement indiquée dans ce lymphome de bas grade.

- **Les traitements antibiotiques**

De façon analogue au traitement d'éradication d'*Helicobacter Pilory* dans le lymphome gastrique de MALT, les cas de PCMZL associés à une infection à *Borrelia burgdorferi* devraient être traités en première intention par une antibiothérapie générale. Le taux de RC rapporté avec différents antibiotiques (pénicilline, céphalosporine ou tetracycline) est de 43% [80].

- **Les indications**

Lorsque les lésions sont uniques ou peu nombreuses, localisées ou disséminées, la radiothérapie ou la chirurgie doivent être envisagées en première intention, seules ou combinées [91].

Dans les formes avec lésions multifocales, il est plus difficile de définir l'option thérapeutique optimale [26]. Dans l'étude de Bekkenk et al visant à comparer radiothérapie et chimiothérapie dans les PCMZL avec lésions multifocales, toutes les lésions cliniquement visibles ont été traitées par radiothérapie locale, avec une efficacité identique à celle d'une polychimiothérapie [123]. Toutefois, une stratégie attentiste peut également être envisagée bien qu'il n'y ait pas de données dans la littérature permettant de valider cette attitude. Cette stratégie implique que le patient soit surveillé de façon rapprochée, seules les lésions symptomatiques étant traitées [80].

Dans les formes avec lésions multifocales extensives, le chlorambucil procure une RC dans 50% des cas. L'interféron α par voie intralésionnelle ou le rituximab peuvent être des alternatives intéressantes [1, 91].

Les rechutes cutanées ne signifient pas un mauvais pronostic et peuvent être traitées de la même façon que les lésions initiales [80].

Les DC ne figurent pas clairement dans les recommandations de l'ISCL/EORTC. Ils sont simplement évoqués en cas d'attitude attentiste lorsqu'il existe des lésions symptomatiques et dans le traitement des lésions récidivantes [80]. De plus, un seul article est disponible sur ce sujet, rapportant 2 patients atteints de PCMZL, traités avec succès par une association méchloréthamine topique et clobetasol, une fois par jour dans le cadre de rechutes cutanées, les 2 patients étant en RC respectivement à 3 ans et 5 ans de leur rechute [124].

2.8.2.2. Le lymphome B cutané primitif centrofolliculaire

- **Les moyens thérapeutiques**

- **La radiothérapie**

Un nombre total de 460 PCFCL traité par radiothérapie est rapporté dans la littérature. Une RC est obtenue dans pratiquement tous les cas, avec un taux de rechute de 30%, essentiellement au niveau cutané. Le plus souvent, il s'agit de patients avec des lésions uniques ou multiples, localisées [80, 118, 119].

Dans la série de Senff et al portant sur 101 PCFCL traités en première ligne par radiothérapie, aucune des 21 rechutes cutanées n'est survenue dans le champ d'irradiation et la majorité d'entre elles est de nouveau traitées par radiothérapie avec succès. Les doses recommandées sont de 30 grays avec une marge de sécurité d'au moins 2cm [119]. Dans une étude récente de Bekkenk et al comparant radiothérapie et polychimiothérapie dans les PCFCL avec lésions multifocales, ces deux options thérapeutiques semblent avoir une efficacité identique [123].

- **La chirurgie**

Les taux de RC sont de 98% en première ligne et une rechute cutanée survient dans moins de 50% des cas [80].

- **L'interféron alpha intralésionnel**

L'interféron α peut être utilisé par voie péri et intralésionnelle. Encore peu de résultats sont disponibles dans la littérature. Seuls sept cas traités par voie intralésionnelle ont été publiés. Les doses utilisées varient de 1 à 6 millions d'unités, 3 fois par semaine, selon la taille des lésions.

Une RC est obtenue à chaque fois, une rechute cutanée survenant dans 2 cas retraités par interféron avec succès. Le suivi étant court, l'efficacité à long terme doit être évaluée [80].

- **Le rituximab**

Un total de 12 patients traité par rituximab intralésionnel est rapporté dans la littérature. Une RC est obtenue dans 10 cas, 4 d'entre eux présentant une rechute limitée à la peau. Vingt-huit cas sont traités par rituximab systémique avec 21 cas mis en RC et une rechute strictement cutanée dans 4 cas [80, 122, 125].

- **La chimiothérapie**

Peu de données concernant le traitement des PCFCL par polychimiothérapie sont disponibles. Les données cumulatives de 8 articles, portant sur 104 PCFCL, montrent un taux de RC de 85% et un taux de rechute de 48%, la majorité des patients ayant une masse tumorale élevée et étant traités par chimiothérapie type COP ou CHOP [80, 112]. Le schéma type CHOP, avec un taux de rechute moins important, semble le plus efficace [126].

- **Les indications**

Dans les formes aux lésions localisées ou disséminées en faible nombre, la radiothérapie est le traitement à privilégier du fait de son efficacité et de sa bonne tolérance [126]. Une chirurgie peut être envisagée pour les lésions uniques, de petite taille, bien limitées [80].

Selon l'ISCL/EORTC, une attitude attentiste, identique à celle proposée pour les LBZM, peut être envisagée [80]. Chez les patients aux lésions très extensives, le rituximab doit être envisagé en première intention [80]. Une chimiothérapie à base d'anthracycline peut également être proposée, comme pour les patients présentant un envahissement extra-cutané.

Les rechutes cutanées, observées dans 20% des cas, généralement confinées à la peau, ne doivent pas être considérées comme une progression de la maladie et peuvent être traitées de la même façon que les lésions initiales.

Des études récentes ont montré le mauvais pronostic des PCFCL localisés aux jambes, comparable à celui des PCLBCL « de type jambe ». Il semble donc falloir leur proposer le même traitement [80, 119].

Comme dans les PCMZL, les DC ne sont pas clairement recommandés par l'ISCL/EORTC et aucune donnée n'est publiée dans la littérature à ce sujet.

2.8.2.3. Le lymphome B diffus à grandes cellules « de type jambe »

Le PCLBCL « de type jambe » doit être traité comme un lymphome systémique diffus à grandes cellules, c'est-à-dire par polychimiothérapie de type CHOP. Les taux de RC rapportés avec ce traitement sont de 80% environ, les taux de rechute avoisinant les 54% [80, 112].

Le rituximab par voie systémique semble être une bonne alternative, notamment chez les patients les plus âgés, ne pouvant supporter un traitement plus agressif [91]. Dans la littérature, 13 patients ont été traités par 375mg/m² de rituximab par voie intraveineuse, une fois par semaine, pendant 4 à 8 semaines, avec une RC dans 5 cas, sans rechute mais avec un suivi court (7 mois en moyenne) [80, 125]. Une étude récente, portant sur 12 cas, rapporte un taux de RC de 92% et des rechutes dans seulement 9 % des cas avec un traitement associant rituximab et chimiothérapie à base d'anthracyclines mais l'efficacité au long cours attend d'être confirmée [80].

La radiothérapie est moins efficace que dans les CBCL de bas grade, avec des taux de RC de 88%, des rechutes dans 58% des cas et 30% de progression extra-cutanée, que les lésions cutanées soient uniques ou multiples. Elle peut être envisagée chez les patients ne pouvant tolérer un traitement agressif [80, 119].

2.8.2.4. Les autres lymphomes B cutanés primitifs diffus à grandes cellules

La polychimiothérapie à base d'anthracycline est, pour l'instant, le traitement de référence des lymphomes B à grandes cellules intravasculaires, même dans les formes limitées à la peau [1]. Cette option thérapeutique permet d'obtenir une rémission prolongée dans certains cas où les lésions cutanées sont isolées. Le rituximab semble être une bonne alternative, seul ou combiné à une chimiothérapie [91]. Une intensification thérapeutique avec greffe de moelle autologue ne peut être envisagée que dans un petit nombre de cas, les patients atteints de ce type de CBCL étant souvent âgés. Cette option thérapeutique semble cependant fournir des résultats encourageants en première ou en seconde ligne de traitement. Seuls quelques patients, pour lesquels la chimiothérapie est contre-indiquée, peuvent être traités par radiothérapie [28].

Les lymphomes B riches en cellules T et en histiocytes, considérés comme des variants de PCFCL ou de PCMZL, au pronostic tout aussi bon, doivent être traités comme eux [91].

2.8.2.5. Les nouveaux traitements en cours d'évaluation

L'autogreffe de cellules souches périphérique combinée au rituximab, la denileukin diftitox, la radio-immunothérapie à ibritumomab tiuxetan yttrium-90 et la thérapie génique sont en cours d'évaluation dans les formes de CBCL agressifs réfractaires [91].

2.8.3. Les néoplasies hématodermiques CD4+/CD56+

Du fait de leur comportement agressif, elles doivent être traitées par chimiothérapie systémique. Celle-ci permet en général une RC mais les rechutes précoces et résistantes à une nouvelle cure de chimiothérapie sont la règle. Les formes localisées à la peau et celles avec des localisations extra-cutanées doivent être traitées de la même façon, leur pronostic étant identique [1]. D'après Feuillard et al, une polychimiothérapie suivie d'une allogreffe de moelle osseuse, semble être une option intéressante puisque les deux seuls patients (sur les 23 inclus au départ) encore en RC à la fin de leur étude (soit après 60 mois de suivi) ont été traités de cette façon. Par ailleurs, l'adjonction d'une chimiothérapie intrathécale semble judicieuse compte tenu de l'envahissement relativement fréquent du système nerveux central [30].

3. Etude rétrospective des lymphomes cutanés primitifs pris en charge au CHU de Grenoble entre 1997 et 2008

3.1. Matériel et méthodes

3.1.1. Population cible et mode de recrutement

Ont été inclus dans l'étude tous les patients ayant eu une biopsie cutanée posant le diagnostic de PCL ou de parapsoriasis en plaques au CHU de Grenoble, entre janvier 1997 et septembre 2008, le diagnostic initial ayant pu être fait avant 1997. Les patients ayant eu un diagnostic de pseudolymphome ont également été retenus afin de déterminer, rétrospectivement, s'il s'agissait de PCL ou d'hyperplasies lymphoïdes. Le critère d'exclusion était le caractère secondaire de la localisation cutanée lymphomateuse (présence d'une atteinte extra-cutanée lors du bilan complémentaire initial).

Les patients ont été recrutés, pour la période de janvier 1997 à avril 2006, à partir de la base informatique de données Diamic® du Département d'Anatomie et de Cytologie Pathologique du Pôle de Biologie du CHU de Grenoble, où sont répertoriés, pour chaque patient, les nom, prénom, date de naissance, ainsi que les résultats des examens anatomopathologiques. A partir de mai 2006, date d'intégration du CHU de Grenoble au GFELC, jusqu'à septembre 2008, les patients ont été recrutés à partir du fichier informatique du GFELC (logiciel File Maker Pro®), qui contient, pour chaque patient enregistré, les renseignements administratifs, les caractéristiques cliniques, histologiques, immunohistochimiques, moléculaires et cytogénétiques, le diagnostic anatomo-clinique posé au CHU de Grenoble et celui retenu par le GFELC.

3.1.2. Objectifs de l'étude

Le premier objectif de cette étude descriptive, rétrospective et monocentrique, était de déterminer le nombre et la répartition en différentes entités anatomo-cliniques des PCL pris en charge au CHU de Grenoble entre janvier 1997 et septembre 2008, d'étudier leurs caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives en comparant nos résultats aux principales données de la littérature.

Le deuxième objectif était d'évaluer nos prises en charge diagnostiques et thérapeutiques par rapport aux recommandations actuelles dans la perspective de les améliorer.

3.1.3. Recueil des données

Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers médicaux des patients, le plus souvent de la Clinique Universitaire de Dermatologie-Allergologie-Photobiologie du Pôle Pluridisciplinaire de Médecine, plus rarement des services d'hématologie clinique et d'oncologie médicale du Pôle Cancérologie et Hématologie du CHU de Grenoble.

Ce recueil a été réalisé à partir d'une fiche de renseignement standardisée. Les éléments recueillis étaient :

- les nom, prénom, sexe, date de naissance ;
- l'existence d'un cancer solide ou d'une pathologie lymphoïde, apparus avant, simultanément ou après le diagnostic de PCL ;
- les traitements habituels;
- la date du diagnostic, l'âge du patient au moment du diagnostic et le délai entre les premiers signes cliniques et le diagnostic ;
- la présentation clinique initiale : type, nombre, taille et localisation des lésions cutanées ; présence ou absence de signes généraux, d'adénopathies palpables ou d'organomégalie ;
- le type histologique de lymphome ;
- la classification TNM et le stade au diagnostic ;
- les examens complémentaires recommandés par l'ISCL/EORTC lors du bilan initial (NFS, recherche de cellules de Sézary circulantes, LDH, sérologie borréliose, myélogramme et/ou BOM, recherche de clonalité cutanée et sanguine, bilan radiologique : radiographie thoracique, scanner thoracoabdominopelvien, TEP éventuellement) et d'autres examens figurant sur le bilan standardisé de l'hôpital de jour du Pôle Pluridisciplinaire de Médecine (sérologies EBV et HTLV-1, étude cytogénétique, échographie abdominale) ;
- la prise en charge thérapeutique : traitement initial et de deuxième ligne, réponse aux traitements ;
- l'évolution ultérieure, l'état clinique et le traitement actuel des patients.

Les médecins traitants des patients ayant interrompu leur suivi spécialisé, ainsi que les dermatologues des patients suivis en ville ont été contactés afin de connaître l'évolution de la maladie, l'état clinique et le traitement actuel des patients. Occasionnellement, les patients ont été directement joints par téléphone.

Les lames histologiques des patients ayant eu un diagnostic de « pseudolymphome », de parapsoriasis en plaques, de PCL évoqué mais non confirmé ou encore un diagnostic non-

conforme à la classification WHO-EORTC 2005, ont été relues, des immunomarquages complémentaires ayant parfois été réalisés. Tous les cas ont été classés selon la classification en vigueur.

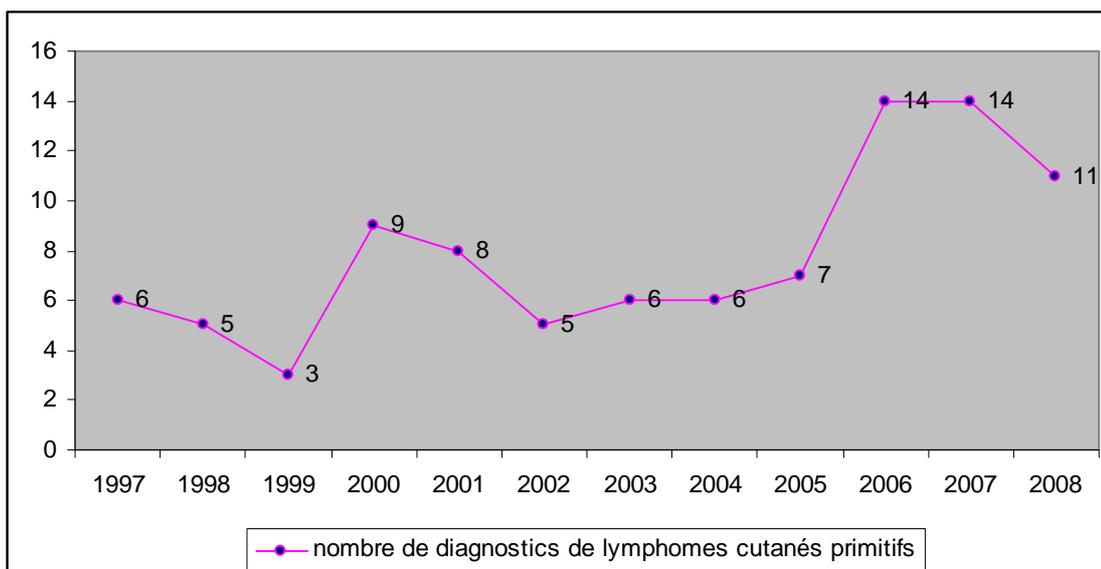
3.1.4. Analyse des données

Les données recueillies ont été informatisées et traitées avec le logiciel Excel®. Les comparaisons statistiques (réalisées avec le test t de Student) et les calculs de survie à 5 ans, globales et spécifiques (estimées selon la méthode de Kaplan-Meier) ont été réalisés avec l'aide de Monsieur Marc Colonna, grâce au logiciel STATA®.

3.2. Résultats

3.2.1. Nombre et répartition par année des diagnostics de lymphome cutané primitif et des patients présentés au Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés

Les dossiers de 123 patients dont l'histologie évoquait un PCL, parfois parmi d'autres diagnostics, ont été étudiés. Parmi eux, le diagnostic de PCL a été confirmé dans 105 cas. Dans les 18 autres cas, un diagnostic différent était retenu après confrontation anatomoclinique : lymphome ganglionnaire avec localisation cutanée lors du diagnostic (13 cas), pseudolymphome (5 cas). Parmi les 105 PCL, 11 ont été diagnostiqués avant janvier 1997. Ils ont été inclus dans l'étude dans la mesure où ils ont eu au moins une analyse histologique au CHU de Grenoble entre 1997 et 2008 confirmant le diagnostic de PCL mais ils ne figurent pas sur le **graphique 1** qui représente le nombre annuel de diagnostics de PCL entre 1997 et 2008, ce nombre n'étant pas connu avant 1997.



Graphique 1 : Nombre annuel de diagnostics de lymphomes cutanés primitifs de janvier 1997 à septembre 2008

Trente sept pour cent, soit 39 des diagnostics initiaux de PCL, ont été faits entre 2006 et 2008, les 55 autres diagnostics (63%) ayant été posés entre 1997 et 2005.

Ces 39 cas ont tous été enregistrés au GFELC et leur diagnostic a été confirmé. Dix d'entre eux (25.5%) étaient des CBCL et 29 (74.5%) des CTCL. Treize autres cas, correspondant à des diagnostics faits au CHU de Grenoble avant 2006, ont été présentés au GFELC, a posteriori, soit du fait d'une difficulté diagnostique, soit d'une évolution remarquable (**tableau 1**).

Année	Nombre de cas présentés au GFELC
2006	11
2007	23
2008	18
total	52

Tableau 1 : Nombre annuel de cas présentés au GFELC de mai 2006 à septembre 2008

3.2.2. Distribution des lymphomes cutanés primitifs

Nous avons, dans un second temps, étudié la répartition des 105 PCL entre les différentes entités anatomocliniques de la classification WHO-EORTC 2005 et mis en parallèle nos résultats avec plusieurs séries de la littérature : la seule série française disponible et trois grandes séries étrangères (2 européennes et une américaine) [1, 10, 25, 127] (**tableau 2**).

Dans notre série, nous constatons une nette prédominance des CTCL sur les CBCL. Parmi les CTCL, le MF représentait l'entité principale, secondé par les lymphoproliférations CD30+. Au sein des CBCL, les PCFCL dominaient largement.

Classification	Nombre de cas (%)				
	Notre étude	Willemze [1] Pays-Bas	Riou-Gotta [10] France (Doubs)	Assaf [127] Allemagne	Zackheim [23] Etats-Unis
CTCL	80 (76.4)	1476 (77.5)	58 (82)	848 (85)	721 (95.5)
MF	65 (62)	904 (47.5)	35 (49.5)	649 (64)	621(82.3)
SS	2 (2)	52 (3)	6 (9)	70 (7)	= MF + SS
Lymphoprolifération CD30+	12 (11.4)	382 (20)	9 (13)	140 (14)	102 (10.3)
* LyP	8	236	2	NR	95
* C-ALCL	3	146	7	NR	7
* forme borderline	1	0	0		NR
LTSP	0 (0)	18 (1)	0 (0)	NR	NR
Lymphome T NK cutané de type nasal	0 (0)	7 (<1)	2 (3)	NR	NR
entités provisoires	1 (1)	113 (6)	5 (7,5)	NR	22 (2.9)
CBCL	25 (23.6)	429 (22.5)	13 (18)	150 (15)	34 (4.5)
PCFCL	16 (15)	207 (11)	6 (8)	68 (6.8)	NR
PCMZL	4 (3.8)	127 (7)	1 (1,5)	40 (4)	NR
PCLBCL	4 (3.8)	85 (4)	1 (1,5)	18 (1.8)	NR
autres LB	1 (1)	10 (<1)	5 (7)	25 (2.4)	NR
Total	105 (100)	1905 (100)	71 (100)	998 (100)	755 (100)

NR : non renseigné

Tableau 2 : Répartition des lymphomes cutanés primitifs en différents types anatomocliniques selon la classification WHO-EORTC et principales données de la littérature

5 (8%) MF étaient de phénotype CD8+ et 10 (15%) des variantes pilotropes. Par ailleurs, 6 des MF (9%) étaient des MF incertains qui correspondent aux patients dont la clinique et l'histologie font évoquer le diagnostic de MF, ce diagnostic devant toutefois être confirmé ultérieurement en fonction de l'évolution clinique et histologique. Parmi les LyP, 5 (62.5%) étaient de type histologique B, 2 (25%) de type C et 1 (12.5%) de type A.

Pour ce qui est des PCFCL, 5 (31%) étaient des PCFCL à grandes cellules clivées.

3.2.3. Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée

3.2.3.1. Age médian au diagnostic

L'âge médian au diagnostic a été étudié pour les PCL dans leur ensemble, pour les CTCL et les CBCL, ainsi que pour chaque sous-type. Les résultats ont été mis en parallèle avec ceux des principales séries publiées [13, 14] (**tableau 3**). L'âge médian au diagnostic des PCL était de 60 ans, celui des CTCL de 58 ans [11-94 ans] et celui des CBCL de 60 ans [20-94]. L'âge médian au diagnostic n'était pas significativement différent entre les CTCL et les CBCL ($p>0.1$). Deux cas pédiatriques étaient enregistrés, un MF et une LyP.

L'âge médian des patients au diagnostic des lymphoproliférations CD30+, notamment des LyP, était moins élevé que celui des autres sous-types de CTCL. L'âge médian de survenue était plus élevé pour les PCLBCL « de type jambe » que pour les autres entités de CBCL.

La différence d'âge diagnostique médian en fonction du sexe (63 ans chez les femmes, 58 ans chez les hommes) n'était pas statistiquement significative ($p>0.1$).

Classification	Age médian au diagnostic			
	Notre étude	Yasukawa et al [12] Japon	Fink-Puches et al [13] Autriche	Senff et al [24] Pays-Bas
PCL	60	62	59	
CTCL	58	NR	NR	
MF	62	58	60	
SS	67,5	74	51	
LyP	39,5	47	47	
C-ALCL	48	55	56	
forme borderline de lymphoprolifération CD30+	55	NR	NR	
LTSP	NR	20	39	
lymphome T NK cutané de type nasal	NR	36	63	
entités provisoires	61	65	60	
CBCL	60	NR	NR	62
PCFCL	59	74	58,5	53
PCMZL	61	NR	55,5	58
PCLBCL type jambe	83	64	72	78
autre lymphome B	NR	76	NR	NR

NR : non renseigné

Tableau 3 : Age médian au diagnostic des différents lymphomes cutanés primitifs et données de la littérature

3.2.3.2. Sex-ratio

La répartition homme/femme pour les PCL, les CTCL, les CBCL et de chacun des sous-types a été analysée et comparée aux données publiées (**tableau 4**). Nous avons noté une prédominance masculine pour les CTCL, 50 patients (62.5%) étant des hommes et 30 (37.5%) des femmes, cette prédominance étant particulièrement marquée pour les LyP. Pour les CBCL, la répartition

homme/femme était équilibrée, douze (48%) patients étant des femmes et 13 (52%) des hommes, avec toutefois une prédominance masculine pour les PCFCL et une prédominance féminine pour les PCLBCL « de type jambe ».

Classification	Sex-ratio		
	Notre étude	Yasukawa et al [13]	Fink-Puches et al [14]
PCL	1,5	2,4	1,7
CTCL	1,7	2,6	1,7
MF	1,6	2,7	2
SS	1	2	1
LyP	7	1	1,38
C-ALCL	2	0/1	3,5
forme borderline de lymphoprolifération CD30+	0/1	NR	NR
LTSP	NR	1/0	0,5
lymphome NK ganglionnaire de type nasal	NR	2/0	2
entités provisoires	0/1	3	1,6
CBCL	1	2	1,7
PCFCL	1,7	1/0	0,76
PCMZL	1	NR	1,69
PCLBCL type jambe	0/4	3	0,76
autre lymphome B	0/1	NR	NR

NR : non renseigné

Tableau 4 : Sex-ratio des différents lymphomes cutanés primitifs et comparaison aux données de la littérature

3.2.4. Présentation clinique initiale des lymphomes cutanés primitifs

3.2.4.1. Délai diagnostique des lymphomes cutanés primitifs

Les délais diagnostiques moyens et médians entre les premiers signes cliniques et le diagnostic de lymphome ont été calculés pour les différents types de PCL (**tableau 5**). Le délai diagnostique de 26 mois en moyenne, variait de 1 mois à 15 ans.

Nous notons un délai diagnostique moyen particulièrement court pour les PCMZL et les PCLBCL « de type jambe » par rapport aux PCFCL et relativement long pour les LyP et les SS par rapport aux C-ALCL.

Le délai diagnostique moyen des MF était de 32.1 mois avant l'intégration du CHU de Grenoble au GFELC et de 19.3 mois après, le délai diagnostique médian passant lui de 12 à 6.5 mois.

Classification	Délai diagnostique moyen (mois)	Délai diagnostique médian (mois)
PCL	26	9
CTCL	29	12
MF	27,5	12
SS	36	
LyP	46	
C-ALCL	7	
CTCL inclassable	10	
CBCL	16	7
PCFCL	24	
PCMZL	2	
PCLBCL type jambe	4	
CBCL inclassable	12	

Tableau 5 : Délais diagnostiques moyens et médians des différents types de lymphome cutané primitif

3.2.4.2. Associations pathologiques remarquables

Onze patients, soit 10.5% de la population étudiée, ont développé 14 cancers solides, avant, simultanément ou après le diagnostic de PCL.

Huit patients (7.6%) ont présenté une autre pathologie lymphoïde maligne, synchrone ou non du diagnostic de PCL :

- un patient atteint de MF avait comme antécédent une leucémie aigüe myeloïde en RC, un autre une maladie de Hodgkin également en RC,
- un patient atteint de MF a secondairement développé une LyP,
- lors du bilan initial d'1 patient présentant un PCFCL, une leucémie lymphoïde chronique a été diagnostiquée,
- 1 patient présentant 1 PCMZL était en RC d'un lymphome malin non hodgkinien,
- 3 patients atteints de LyP ont développé dans les suites une maladie de Hodgkin.

3.2.4.3. Etat général des patients

La majorité des patients avait un état général conservé lors de la prise en charge initiale. Seuls deux patients (2%) présentaient une altération de l'état général. Il s'agissait d'un patient présentant un MF érythrodermique et d'un patient atteint d'une LyP ayant développé dans les suites une maladie de Hodgkin cutanéoganglionnaire.

3.2.4.4. Présentation clinique des lymphomes T cutanés primitifs

Nous nous sommes essentiellement intéressés à la présentation clinique du MF, entité largement prédominante au sein des CTCL.

- **Type de lésions cutanées au diagnostic de mycosis fungoïde**

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

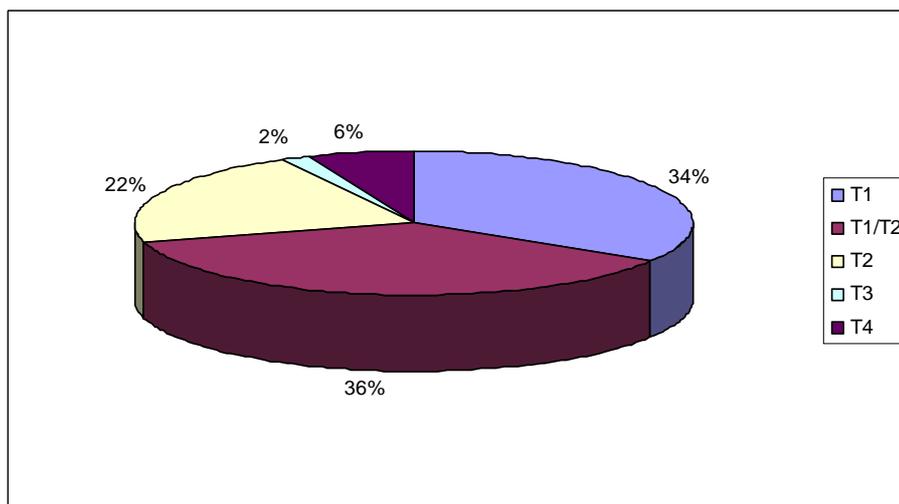
- **Nombre de lésions cutanées au diagnostic de mycosis fungoïde**

Dans 56 cas, soit 86% des MF, les lésions cutanées étaient multiples. Dans 6 de ces cas (11%), le nombre de lésions n'était pas précisé. Dans 9 cas (14%), il s'agissait de lésions uniques.

- **Localisation et extension des lésions cutanées au diagnostic de mycosis fungoïde**

Pour un tiers des patients, les lésions étaient localisées, touchant les zones photoprotégées dans 70% des cas. Pour les autres patients, les lésions étaient diffuses.

L'étendue de l'atteinte cutanée lors de la présentation initiale des MF a été évaluée grâce au stade T de la classification TNM des CTCL de type MF/SS [44]. Quarante deux pour cent des MF étaient à un stade précoce de la maladie, T1 (atteinte cutanée <10% de la surface corporelle) ou T2 (atteinte cutanée \geq 10% de la surface corporelle) lors du diagnostic. Seuls 8% des patients étaient à un stade avancé, T3 (présence d'une ou plusieurs tumeurs) ou T4 (érythrodermie). Dans plus d'un tiers des cas, les renseignements cliniques des dossiers médicaux ne permettaient pas de discriminer les patients en stade T1 ou T2 (stade T1/T2 du **graphique 2** ci-dessous).



Graphique 2 : Répartition des mycosis fungoïdes en stade T de la classification TNM des CTCL de type MF/SS (Fig.21 page 100)

3.2.4.5. Présentation clinique des lymphomes B cutanés primitifs

- **Type de lésions cutanées au diagnostic**

Les lésions cutanées au diagnostic de CBCL étaient, par ordre de fréquence décroissant, des nodules (32%), des plaques (24%), des papules (16%), des papules et des nodules (12%), des plaques et des nodules (8%), des tumeurs (8%).

- **Nombre et topographie des lésions cutanées au diagnostic**

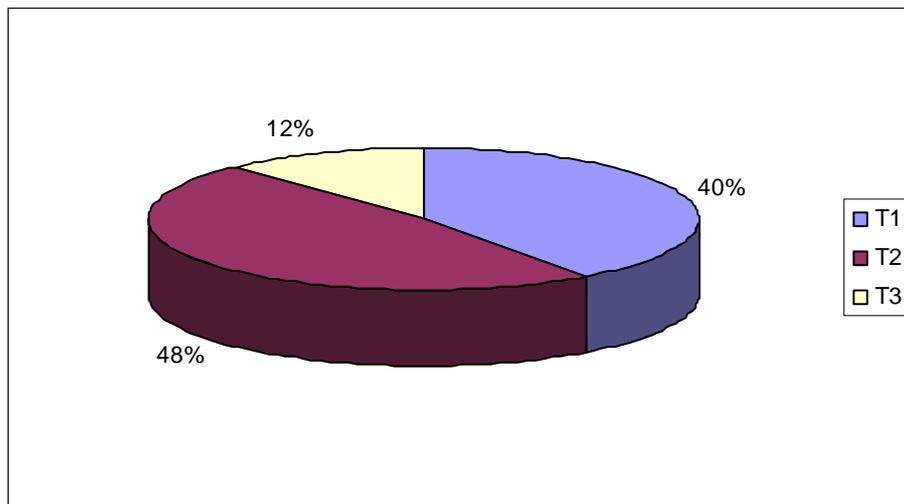
Quel que soit le type anatomo-clinique, les CBCL se présentaient le plus souvent avec des lésions cutanées localisées. Les localisations les plus fréquentes pour les PCFCL et les PCMZL étaient la tête et le cou. Les lésions des PCFCL et des PCMZL étaient aussi souvent uniques que multiples, alors que celles des PCLBCL « de type jambe » étaient plus souvent multiples (**tableau 6**).

	Nombre de cas (%)		
	PCFCL	PCMZL	PCLBCL « de type jambe »
nombre de lésions			
* lésion unique	8 (50)	2 (50)	1 (25)
* lésions multiples	8 (50)	2 (50)	3 (75)
topographie des lésions			
* lésions localisées	13 (81)	3 (75)	4 (100)
tête et cou	6	0	0
tronc	5	2	0
membres supérieurs	1	0	0
membres inférieurs	0	1	4
non renseigné	1	0	0
* lésions diffuses	3 (19)	1 (25)	0 (0)

Tableau 6 : Nombre et topographie des lésions cutanées au diagnostic des différents CBCL

- **Extension des lésions cutanées au diagnostic**

L'étendue de l'atteinte cutanée lors de la présentation initiale des CBCL a été évaluée à l'aide du stade T de la classification TNM des PCL non MF/SS [78] (**graphique 3**). Au diagnostic, l'atteinte régionale multiple (stade T2) représentait 48% des cas, le stade T1 (lésion unique) 40% des cas et le stade T3 (lésions multiples diffuses) 12% des cas.



Graphique 3 : Répartition des lymphomes B cutanés primitifs en stade T de la classification TNM des PCL non MF/SS (Fig.25 page 102)

3.2.5. Bilan complémentaire initial des lymphomes cutanés primitifs et évaluation des pratiques cliniques

Nous avons étudié la fréquence de réalisation (sur la période 1997-2006 et depuis 2007, année de publication des recommandations actuelles) et les résultats des principaux examens recommandés par le groupe de travail ISCL/EORTC pour l'évaluation initiale des PCL [44, 78].

3.2.5.1. Cellules de Sézary circulantes

La recherche de cellules de Sézary circulantes, recommandée dans le bilan des CTCL de type MF/SS, était réalisée dans 47 (94%) des 51 bilans initiaux de CTCL épidermotropes de notre série sur la période 1997-2006 et dans 13 (81.5%) des 16 bilans de CTCL épidermotropes depuis 2007 (**tableau 7**).

Parmi les MF pour lesquels la recherche était effectuée, seuls 2 (3%) avaient plus de 5% de cellules de Sézary circulantes, un MF classique et un MF érythrodermique. Les deux SS avaient respectivement 12 et 15% de cellules de Sézary circulantes.

Recherche de cellules de Sézary circulantes	Nombre de cas (%)		
	présence ≤5%	présence >5%	absence
mycosis fungoïde	7 (11)	2 (3)	50 (77)
syndrome de Sézary	0 (0)	2 (100)	0 (0)

Tableau 7 : Résultats de la recherche de cellules de Sézary circulantes dans le bilan initial des CTCL épidermotropes

3.2.5.2. Taux de LDH

Le dosage des LDH, indiqué dans le bilan initial de tous les PCL, était réalisé dans 50.6% des bilans initiaux de PCL sur la période 1997-2006. A partir de 2007, il était effectué dans 83.5% des bilans de PCL. Parmi les patients pour lesquels la recherche a été faite, le taux de LDH était normal dans 74% des cas.

3.2.5.3. Sérologies virales

Seuls quatre (25%) des 8 bilans initiaux de CBCL comptaient une sérologie borréliose sur la période 1997-2006. Depuis 2007, cette sérologie fait partie du bilan recommandé. Soixante dix huit pour cent des bilans de CBCL faits en 2007-2008 comprenaient cette sérologie. Une seule sérologie borréliose s'est révélée positive chez un patient présentant un PCMZL. Aucune étude sérologique par Western Blot n'a été réalisée.

3.2.5.4. Bilan iconographique

La réalisation d'une radiographie thoracique est recommandée pour l'évaluation initiale des CTCL épidermotropes de stade T1 et pour certains stades T2 peu étendus alors qu'un scanner thoracoabdominopelvien est préconisé dans tous les autres cas (autres stades T2 et tous les stades T3-T4 pour les CTCL épidermotropes ; tous les autres PCL quelque soit le stade).

Nous suivions les recommandations concernant l'indication des radiographies thoraciques dans dix-sept (50%) des bilans entre 1997 et 2006 et dans seulement 2 (22%) des bilans depuis 2007. Aucune n'a montré d'anomalies. Concernant l'indication des scanners, nous suivions les recommandations pour 43% des bilans initiaux de PCL au cours de la période 1997-2006 et pour 71.5% depuis 2007. Pour 4 patients (7%) (3 MF et 1 CTCL inclassable), le scanner révélait des adénopathies périphériques ou profondes suspectes, ayant conduit à une biopsie-exérèse pour analyse histologique. Aucun autre scanner n'a montré d'anomalie.

Enfin, trois TEP (optionnelles dans le bilan initial des PCL selon l'ISCL/EORTC) ont été réalisées lors du bilan initial : 1 pour un CTCL inclassable ayant retrouvé une hyperfixation d'un ganglion axillaire dont l'analyse histologique ne montrait pas d'envahissement lymphomateux, les 2 autres pour des PCFCL n'ayant pas révélé d'anomalies.

3.2.5.5. Etude de clonalité cutanée et sanguine

Pour les CTCL épidermotropes, l'ISCL/EORTC recommande la recherche systématique d'une clonalité cutanée par PCR associée à une recherche de clonalité sanguine, si elle est positive. Une recherche de clonalité cutané par PCR était réalisée dans 3 (5%) des 60 bilans initiaux de CTCL entre 1997 et 2006 et dans 9.5% des bilans après 2007. Un réarrangement clonal des gènes du TCR était retrouvé dans 3 cas (**tableau 8**). Au niveau sanguin, l'étude de clonalité par PCR était réalisée dans seulement 2 (3%) des bilans avant 2007, l'une d'entre elle montrant un réarrangement clonal des gènes du TCR. Depuis 2007, elle a été faite dans 2 (9.5%) des 20 bilans.

Pour les autres PCL, l'ISCL/EORTC ne tranche pas sur l'intérêt d'une recherche systématique de clonalité sur peau et sang. Deux (12.5%) des 16 bilans initiaux de CBCL entre 1997-2006 et 1 (11%) des 9 bilans depuis 2007, ont bénéficié d'une étude de clonalité cutanée par PCR. Deux d'entre elles montraient un réarrangement des gènes des chaînes lourdes des Ig (**tableau 8**).

Une étude par cytométrie de flux (CMF) sur prélèvement cutané, à la recherche d'anomalies phénotypiques des cellules T et B, était réalisée dans 5 (6%) des bilans de CTCL et 8 (28%) des bilans de CBCL. Une recherche d'anomalies phénotypiques des cellules T et B par CMF sanguine était plus fréquemment réalisée, dans 66 (82.5%) des bilans de CTCL et 24 (96%) des bilans de CBCL. Elle était positive dans 15.5% des cas.

Clonalité cutanée	Nombre de cas	
	PCR positive	PCR négative
PCL	5	3
CTCL	3	2
CBCL	2	1

Tableau 8 : Résultat des études de clonalité cutanée par PCR lors du bilan initial des différents lymphomes cutanés primitifs

3.2.5.6. Etude histologique ganglionnaire

Six biopsies-exérèses ganglionnaires étaient réalisées lors du bilan initial des PCL, 3 devant des adénopathies suspectes à l'examen clinique et confirmées au scanner, les 3 autres devant des adénopathies suspectes cliniquement sans scanner complémentaire réalisé. Il s'agissait de 4 MF, d'un CTCL inclassable et d'un PCFCL. Pour 3 des MF, l'analyse histologique concluait à une lymphadénopathie des dermatoses (stade N1 de la classification TNM). Les trois autres études histologiques retrouvaient un ganglion normal. Aucune ne concluait à un envahissement ganglionnaire par le lymphome (stade N2 ou N3).

3.2.5.7. Etude médullaire

Depuis 2007, l'ISCL/EORTC recommande la réalisation d'une étude médullaire devant une anomalie de la NFS ou un stade B2 pour les CTCL de type MF/SS, pour les formes intermédiaires et agressives de CBCL ou de CTCL non MF/SS, laissant libre choix de sa réalisation au clinicien pour les CBCL et les CTCL non MF/SS de forme indolente.

Dans notre série, nous avons remarqué que la majorité des études médullaires ont été faites par myélogramme et plus souvent dans le bilan des CBCL que des CTCL (**tableau 9**). Nous avons suivi les recommandations concernant la réalisation d'une BOM dans un des 3 bilans initiaux de CTCL épidermotropes où elle était indiquée. Pour les CBCL, 2 des 4 PCLBCL « de type jambe » (dont on connaît le comportement plutôt agressif), ont eu une BOM lors du bilan initial.

Aucune étude médullaire initiale, que ce soit par BOM ou par myélogramme ne montrait d'envahissement tumoral spécifique.

Classification	Myélogramme (%)	BOM (%)
PCL	48 (46)	12 (11)
CTCL	31 (39)	4 (5)
CBCL	17 (68)	8 (32)

Tableau 9 : Nombre d'études médullaires faites par myélogramme et par BOM selon le type de lymphome cutané primitif

3.2.6. Traitement des lymphomes cutanés primitifs

3.2.6.1. Traitement des lymphomes T cutanés primitifs

En première intention, les CTCL de notre série recevaient majoritairement (84% des cas) un traitement local ou « dermatologique ». Ainsi, 58 (90%) des patients atteints de MF bénéficiaient d'un traitement par DC seuls (35.5% des MF) ou par photothérapie UVA voir UVB, plus ou moins associée à des rétinoïdes et/ou à des DC (44.5% des MF) ou encore par méchloréthamine (9.5% des MF).

Cinq des 8 patients atteints de LyP recevaient une photothérapie, un autre étant traité par méchloréthamine, aucun ne bénéficiant d'une abstention thérapeutique (**tableau 10**).

Les traitements systémiques n'étaient choisis que dans 6.25% des cas en première intention, pour 3 MF, 1 SS et 1 C-ALCL.

Traitement de première intention	Nombre de cas (%)					
	MF	SS	LyP	C-ALCL	Forme borderline	CTCL inclassable
abstention thérapeutique	2(3)					
traitements dermatologiques	58(91)	1(50)	6(75)		1(100)	1(100)
dermocorticoïdes (DC) seuls	23(35.5)				1(100)	1(100)
DC + peroxyde de benzoyle	1(1.5)					
méchloréthamine	6(9.5)		1(12.5)			
photothérapie UVA +/- DC	13(20)	1(50)	2(25)			
photothérapie UVA + rétinoïdes acitrétine (Soriatane®) +/- DC	11(17)		2(25)			
photothérapie UVB +/- DC	1(1.5)		1(12.5)			
photothérapie UVB + rétinoïdes +/- DC	2(4,5)					
photothérapie UVA + UVB +/- DC	1(1.5)					
chirurgie			1(12.5)	1(33)		
radiothérapie						
radiothérapie conventionnelle localisée	1(1.5)					
radiothérapie conventionnelle localisée polychimiothérapie				1(33)		
traitements systémiques						
rétinoïdes per os +/- DC	3(3)					
dont bexarotène (Targretin®)	0					
photochimiothérapie extracorporelle + DC		1(50)				
polychimiothérapie seule				1(33)		
non renseigné	1(1.5)		1(12.5)			
Total	65(100)	2(100)	8(100)	3(100)	1(100)	1(100)

Tableau 10 : Traitement de première intention des différents lymphomes T cutanés primitifs

3.2.6.2. Traitement des lymphomes B cutanés primitifs

Le **tableau 11** résume les options thérapeutiques choisies en première ligne pour les CBCL. La majorité d'entre eux (68%) était traitée de façon non agressive, par DC, radiothérapie ou chirurgie, ou bénéficiait d'une abstention. Un traitement systémique était proposé pour 7 (28%) CBCL (4 PCFCL et 3 PCLBCL « de type jambe »).

Le traitement le plus souvent proposé était la radiothérapie pour les patients présentant un PCFCL (44% des cas) et les DC pour ceux atteints de PCMZL. Les PCLBCL « de type jambe » étaient traités par une polychimiothérapie, plus ou moins associée à la radiothérapie (3 cas sur 4).

Traitement de première intention	Nombre de cas (%)			
	PCFCL	PCMZL	PCLBCL type jambe	CBCL inclassable
abstention thérapeutique	3 (18.5)			1 (100)
traitements dermatologiques dermocorticoïdes		2 (50)		
chirurgie	2 (12.5)	1 (25)	1 (25)	
radiothérapie	7 (44)			
traitements systémiques rituximab	2 (12.5)			
rituximab + polychimiothérapie	2 (12.5)			
radiothérapie + polychimiothérapie			2 (50)	
polychimiothérapie seule			1 (25)	
non renseigné		1 (25)		
Total	16 (100)	4 (100)	4(100)	1 (100)

Tableau 11 : Traitement de première intention des différents lymphomes B cutanés primitifs

3.2.6.3. Evaluation de nos pratiques thérapeutiques

Pour évaluer notre prise en charge thérapeutique, nous avons analysé nos pratiques en les comparant aux recommandations faites par le groupe d'expert français du GFELC en première ligne de traitement des CTCL de type MF/SS et pour les lymphoproliférations CD30+ [94] et de l'ISCL/EORTC pour les CBCL [80].

Nous suivions ces recommandations pour 75% des CTCL et 57% des CBCL entre 1997 et 2006. Depuis 2007, nous les avons suivi pour 58% des CTCL et 87.5% des CBCL.

3.2.7. Suivi et évolution des lymphomes cutanés primitifs

3.2.7.1. Durée de suivi

Les durées moyenne et médiane de suivi étaient respectivement de 60 mois et 30 mois [1-324 mois].

3.2.7.2. Rémission complète

La moitié des PCL étaient en RC après la première ligne de traitement, les CBCL l'étant plus souvent que les CTCL. Parmi les CTCL, les lymphoproliférations CD30+ présentaient une fréquence relative de RC plus importante que les CTCL épidermotropes, aucun SS n'étant en RC. Concernant les CBCL, les PCLBCL « de type jambe » étaient plus fréquemment en RC que les PCFCL et les PCMZL.

Les données évolutives étaient non disponibles pour 7 MF, 1 LyP, 1 forme borderline de lymphoprolifération CD30+, 1 CTCL inclassable et un PCFCL, les patients ayant été perdus de vue ou le recul par rapport à l'initiation du traitement étant insuffisant pour juger de la réponse thérapeutique (**tableau 12**).

Classification	Nombre de RC	(%)
PCL	49/94	52
CTCL	32/70	45.5
MF	23/58	39.5
* classique	19/48	39.5
* pilotrope	4/10	40
SS	0/2	0
LyP	6/7	85.5
C-ALCL	3/3	100
forme borderline de lymphoprolifération CD30+	NR	NR
CTCL inclassable	NR	NR
CBCL	17/24	71
PCFCL	10/15	66.5
PCMZL	2/4	50
PCLBCL type jambe	4/4	100
CBCL inclassable	1/1	100

NR : non renseigné

Tableau 12 : Nombre de patients en rémission complète après la première ligne de traitement selon le type de lymphome cutané primitif

3.2.7.3. Régression spontanée

Un (1.25%) CTCL et trois (12%) CBCL ont régressé spontanément. Il s'agissait d'un MF, de 2 PCFCL et d'1 PCMZL.

3.2.7.4. Rechute cutanée

Le nombre et la fréquence relative des rechutes cutanées survenues après la première ligne de traitement ont été analysés. Une rechute est survenue aussi souvent pour les CTCL que pour les CBCL, soit dans environ 25% des cas. Les entités anatomo-cliniques ayant le plus fréquemment récidivé étaient les SS, les LyP et les PCLBCL « de type jambe ». Le devenir à long terme n'était pas connu pour 15 patients : 9 MF, 2 LyP, 1 forme borderline de lymphoprolifération CD30+, 1 CTCL inclassable et 2 PCFCL (**tableau 13**).

Classification	Nombre de rechutes	(%)
PCL	24/90	26.5
CTCL	19/67	28
MF	13/56	23
dont classique	11/55	20
dont pilotrope	2/10	22
SS	2/2	100
LyP	3/6	50
C-ALCL	1/3	33
forme borderline de lymphoprolifération CD30+	NR	NR
CTCL inclassable	NR	NR
CBCL	5/23	22
PCFCL	2/14	14
PCMZL	1/4	25
PCLBCL type jambe	2/4	50
CBCL inclassable	1/1	100

NR : non renseigné

Tableau 13 : Nombre de rechutes cutanées des différents lymphomes cutanés primitifs après première ligne de traitement

3.2.7.5. Evolution systémique

Six (6%) PCL présentait une évolution systémique (trois envahissements ganglionnaires, 1 envahissement viscéral et 2 envahissements à la fois ganglionnaire et viscéral). Il s'agissait de 2 MF (2.5% des CTCL), d'un PCFCL et de 3 PCLBCL de type jambe (16% des CBCL).

3.2.7.6. Transformation des mycosis fungoïdes

Une transformation cytologique survenait chez 5 (8%) MF. L'une d'entre elles était présente au diagnostic, les 4 autres sont survenues au stade tumoral (T3). Le délai médian entre le diagnostic initial de MF et la transformation était de 34 mois.

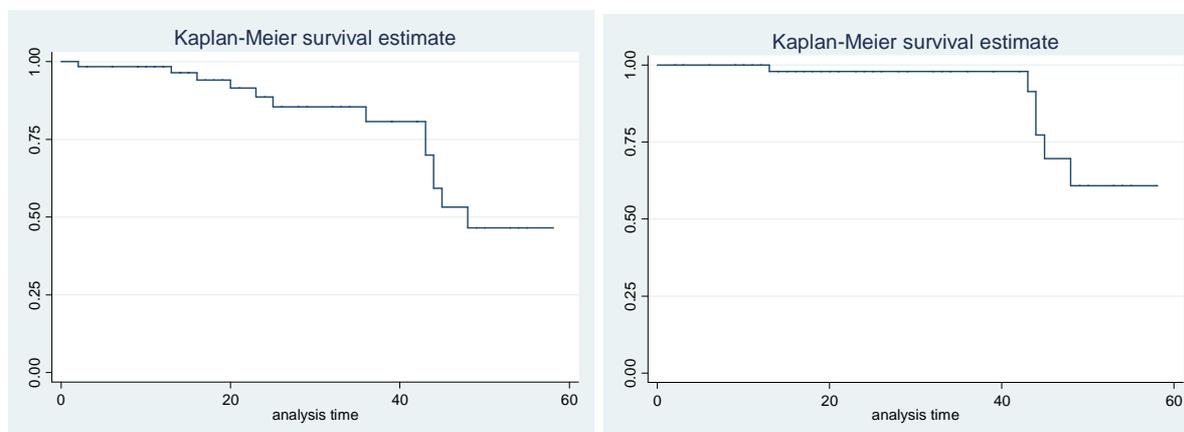
3.2.7.7. Survie des lymphomes cutanés primitifs

Nous avons analysé les décès des différents PCL (**tableau 14**). A la fin notre étude, 84 (80%) des 105 patients étaient en vie. Dix (48%) des 21 décès étaient liés à la pathologie lymphomateuse cutanée, soit par complication en rapport avec une évolution systémique (5 cas), soit par complication liée au traitement (5 cas). Les 11 (52%) autres décès n'étaient pas liés à la maladie.

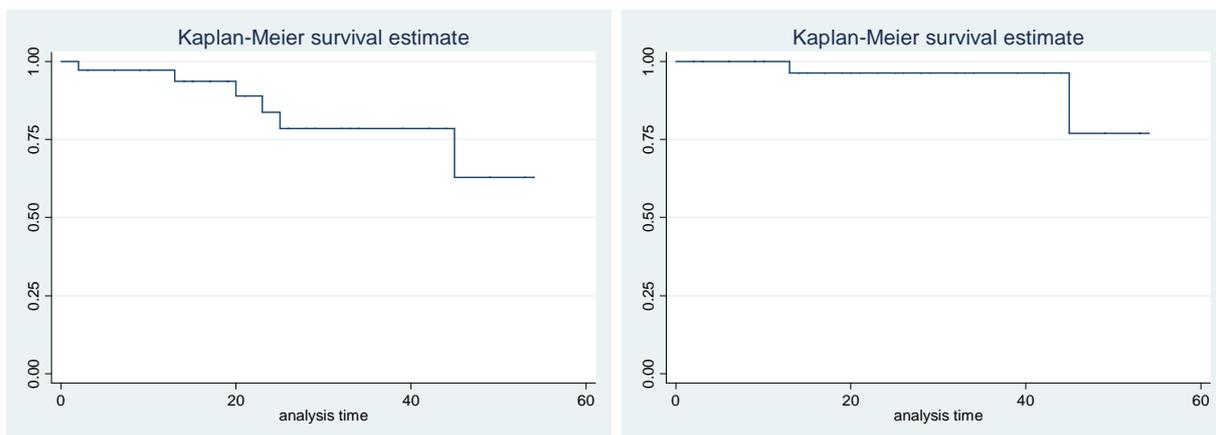
Classification	Nombre de décès liés au PCL	(%)
PCL	10	9.5
CTCL	5	6.25
MF	4	6
SS	1	50
lymphoprolifération CD30+	0	0
CTCL inclassable	0	0
CBCL	5	20
PCFCL	1	6.25
PCMZL	0	0
PCLBCL type jambe	4	100
CBCL inclassable	0	0

Tableau 14 : Nombre de décès liés à la maladie pour les différents PCL

Enfin, nous avons étudié les survies globales et spécifiques à 5 ans des PCL en général et des MF en particulier (**graphiques 4 et 5**). Nous n'avons pas pu estimer la survie des autres types de CTCL et de CBCL, les effectifs étant trop faibles. Les survies globales et spécifiques à 5 ans des PCL étaient estimées à 0.47 et 0.61, celles des MF à 0.63 [IC à 95% : 0.26-0.85] et à 0.77 [IC à 95% : 0.24-0.95].



Graphique 4 : Survie globale (à gauche) et spécifique (à droite) à 5 ans des lymphomes cutanés primitifs



Graphique 5 : Survie globale (à gauche) et spécifique (à droite) à 5 ans des mycosis fongöides

4. Discussion

4.1. Comparaison de notre série aux données de la littérature

Notre premier objectif était de réaliser un état des lieux des PCL pris en charge au CHU de Grenoble entre janvier 1997 et septembre 2008 en comparant nos résultats aux plus importantes séries de la littérature.

Notre étude a recensé 105 cas de PCL. Après avoir été stable entre 1997 et 2005, le nombre annuel de diagnostics a augmenté à partir de 2006, plus d'un tiers des diagnostics ayant été faits entre 2006 et 2008. Si la hausse de l'incidence des PCL suggérée par les études épidémiologiques récentes peut, en partie, expliquer cette augmentation, la cinétique de progression évoque l'intervention d'autres facteurs au premier rang desquels l'intégration du CHU de Grenoble au GFELC et la création d'une RCP locale, qui ont pu améliorer nos performances diagnostiques et qui font de notre CHU, un centre de référence locorégional pour les dermatologues et les pathologistes libéraux, qui adressent ainsi plus facilement et rapidement leurs patients suspects de PCL.

Comme les principales séries de la littérature, notre étude retrouve une prédominance des CTCL sur les CBCL [1, 10, 25, 127]. Cette prépondérance est toutefois plus ou moins marquée selon les séries. Ainsi, si les CTCL représentent 95.5% des PCL dans la série américaine de Zackheim et al, ce chiffre n'est que de 76% dans notre série, nos CBCL représentant 24% de l'ensemble des PCL, valeur proche des données néerlandaises de Willemze et al [1, 25]. Ceci conforte l'impression d'une fréquence relative des CBCL plus importante en Europe qu'aux Etats-Unis [25]. Par ailleurs, la fréquence relative des entités anatomo-cliniques de PCL les plus rencontrées est concordante avec les données publiées. Ainsi, le PCFCL est le sous-groupe prédominant au sein des CBCL et le MF représente plus de 80% des CTCL.

Cependant, il existe, suivant les séries, des disparités dans la distribution des sous-types de PCL moins fréquents. Nous remarquons notamment une proportion plus faible, voire nulle, de SS, de C-ALCL, d'entités provisoires de CTCL et une proportion plus importante de LyP dans notre étude que dans d'autres séries [1, 10, 25, 127]. Ces disparités nationales et

régionales pourraient en partie s'expliquer par des facteurs étiologiques, génétiques et environnementaux différents selon les pays et les régions.

L'âge médian au diagnostic des PCL en général (60 ans), et des MF en particulier (62 ans), est comparable aux principales données publiées [13, 14, 24]. De plus, comme il est classiquement décrit dans la littérature, les LyP atteignent des sujets relativement jeunes [14, 18, 88] et les PCLBCL « de type jambe » touchent des patients d'âge avancé [14, 27].

Nos résultats concernant le sex-ratio sont là aussi en accord avec les données des séries précitées, retrouvant une prédominance masculine pour les PCL et les CTCL [13, 14] et féminine pour les PCLBCL « de type jambe » [27]. Cependant, nous notons une prédominance masculine plus marquée dans notre série de LyP [13, 14]. Par ailleurs, la prépondérance masculine rapportée par la plupart des études pour les CBCL n'est pas retrouvée dans notre série [13, 14].

Dans l'ensemble, les caractéristiques cliniques de notre série sont concordantes avec les articles de référence. Ainsi, l'état général presque constamment conservé de nos patients à leur prise en charge illustre bien le caractère généralement indolent des PCL les plus fréquents. Par ailleurs, la majorité des MF se présente initialement sous forme de plaques [25] et est diagnostiquée à un stade précoce [79, 82]. De plus, les lésions initiales des patients présentant un CBCL sont essentiellement des plaques ou des nodules locorégionaux [24, 128]. Pour les PCFCL plus particulièrement, nos données sont comparables, tant pour la distribution (prédominance des lésions localisées) que pour la topographie des lésions (atteinte préférentielle de la tête, du cou et du tronc) [1, 24]. Il en est de même pour les PCLBCL « de type jambe » qui présentent en majorité des lésions multiples des jambes [24, 39]. Par contre, concernant nos patients atteints de PCMZL, autant l'atteinte prédominante du tronc et des extrémités est classiquement décrite dans les études, autant la prédominance des lésions localisées est moins habituelle [1, 24]. Nous notons toutefois des spécificités propres à notre population. En effet, de façon surprenante, nous constatons un nombre plus important de lymphoproliférations malignes associées aux LyP (50%) que dans les séries de Bekkenk et al ou de El Shabrawi-Caelen et al (respectivement 19% et 9%) [17, 18]. Le type de pathologie associée diffère également puisque dans notre étude, les maladies de Hodgkin prédominent alors que dans la littérature, il s'agit essentiellement de MF [17, 18]. Nos effectifs sont cependant trop réduits pour porter des conclusions. De même, le délai diagnostique médian de nos MF est de 12 mois, soit quatre fois plus court que celui rapporté par van Doorn et al ou Kim et al [79, 82]. La différence avec la série américaine pourrait en partie s'expliquer par un

accès aux soins plus facile dans notre pays. Par contre, cet accès aux soins étant relativement similaire en France et aux Pays-Bas, la différence de délai diagnostique avec la série de van Doorn s'explique plus difficilement. La diminution du délai diagnostique moyen et médian depuis l'intégration du CHU de Grenoble au GFELC et la création de la RCP locale souligne l'impact positif de ces deux structures sur notre prise en charge diagnostique.

Nous notons également des différences avec la littérature dans les résultats du bilan paraclinique initial. Tout d'abord, nous retrouvons un nombre significatif de cellules de Sézary circulantes plus faible dans notre étude (3% des MF) que dans celle de Kim et al (7%). Ceci peut en partie s'expliquer par la variabilité inter-observationnelle de cet examen et par un nombre plus important de patients à un stade avancé de la maladie chez Kim et al [79]. De plus, une seule sérologie borréliose sur les 11 réalisées pour nos CBCL est positive (pour 1 PCMZL) alors que Bogle et al en rapportent pour 10 CBCL (dont 8 PCMZL) sur 18 [128]. Compte tenu des liens supposés entre la maladie de Lyme et le PCMZL, nous nous demandons si la réalisation d'une technique de Western Blot ou de PCR sur biopsie cutanée ne permettrait pas de mettre plus régulièrement en évidence cet agent pathogène dans ce type de lymphome. Par ailleurs, seuls dix pour cent des scanners réalisés dans notre série de CTCL épidermotropes montrent des anomalies en rapport avec le lymphome contre 21% dans l'étude de Toro et al [86]. Cependant, ces résultats sont difficilement comparables, le bilan initial n'étant pas toujours fait au diagnostic et les patients étant plus souvent inclus à un stade avancé dans la série de Toro et al. Enfin, la littérature rapporte un réarrangement clonal des gènes du TCR dans 80 à 90% des prélèvements cutanés de MF, tous stades confondus [60, 61], ce réarrangement étant moins fréquent aux stades précoces [62]. Dans notre série, seule la moitié des études de clonalité cutanée faites par PCR montre un réarrangement clonal. Notre importante population de MF précoces, dont les prélèvements cutanés ont peu de cellules tumorales donc peu d'ADN tumoral, et les différences de sensibilité des techniques de PCR utilisées peuvent expliquer cette discordance de résultat.

Nos choix thérapeutiques de première intention sont pour la plupart concordants avec les principaux articles publiés. Ainsi, 94% de nos MF reçoivent un traitement « dermatologique » en accord avec notre grande proportion de MF à un stade précoce [82]. De même, nos patients présentant un PCFCL sont le plus souvent traités par radiothérapie [24, 55], la chirurgie et la (poly)chimiothérapie seule ou associée à la radiothérapie ou au rituximab étant chacune proposée dans 12.5% des cas [24, 55]. Toutefois, aucune de nos LyP n'a bénéficié d'une abstention thérapeutique, la puvathérapie plus ou moins associée aux rétinoïdes étant l'option

la plus choisie (dans 62.5% des cas). Au contraire, Bekkenk et al choisissent l'abstention ou des DC seuls pour la moitié de leurs LyP, une photothérapie n'étant effectuée qu'une fois sur trois [17]. De plus, 3 des 4 PCLBCL « de type jambe » ont reçu un traitement systémique par polychimiothérapie, seule ou associée à la radiothérapie, soit plus fréquemment que dans les plus grandes séries publiées [24, 27].

Nos données concernant la fréquence des RC et des rechutes cutanées après première ligne de traitement sont souvent proches de celles des articles de référence. Ainsi, le nombre de MF en RC (39%) est comparable à celui de van Doorn et al (32%) [82]. L'excellente réponse au traitement des C-ALCL, les 3 étant en RC, un tiers d'entre eux rechutant par la suite, est comparable aux résultats de Bekkenk et al, confirmant l'indolence de cette entité.

Des discordances sont toutefois retrouvées. Les fréquences de RC (85.5%) et de rechute cutanée (50%) de nos LyP diffèrent de celles de Bekkenk et al qui rapportent 14% de RC et 94% de rechute [17]. Ceci peut s'expliquer en partie par le recours systématique à un traitement dans notre série, posant la question de l'intérêt du traitement des LyP, même lorsque les lésions sont peu nombreuses et non invalidantes. Toutefois, ces résultats méritent d'être vérifiés à plus grande échelle. Par ailleurs, le nombre d'abstentions thérapeutiques plus élevé dans notre série de PCFCL explique en partie qu'une RC soit obtenue moins fréquemment (66.5%) que dans la série de Senff et al (98.8%) [24]. Le faible effectif des autres entités de CBCL ne permet pas de comparer nos données évolutives.

De façon comparable à la littérature, l'envahissement ganglionnaire et viscéral est rare dans nos différents sous-groupes de PCL (6% des cas), exception faite des PCLBCL « de type jambe » [10, 24, 27]. Ces données sont en accord avec le caractère agressif de cette entité. Enfin, à la fin de notre étude, 10% des patients sont décédés de leur PCL, Riou-Gotta et al rapportant une fréquence de décès liés à la maladie de 15%. Ces données soulignent l'importance d'un suivi au long cours de ces patients.

4.2. Evaluation de nos pratiques cliniques

Notre deuxième objectif était d'évaluer notre prise en charge par rapport aux référentiels actuels : recommandations internationales de l'ISCL/EORTC publiées en 2007 pour la prise en charge diagnostique des PCL [44, 78], recommandations du GFELC faites en 2005 pour la prise en charge thérapeutique des CTCL [94] et recommandations de l'ISCL/EORTC, datant de 2008, pour le traitement des CBCL [80].

Sur le plan clinique, nous avons constaté un manque de précisions dans la description du type et de l'étendue des lésions cutanées initiales dans les dossiers des patients. Ainsi, le caractère infiltré ou non des plaques n'était pas renseigné dans 18,5% des dossiers de MF alors que ce critère a une importance pronostique et fait maintenant partie de la classification TNM des CTCL de type MF/SS. Par ailleurs, 37% des MF ont été classés en stade T1/T2 en raison d'un manque d'informations sur l'étendue de l'atteinte cutanée ne permettant pas de discriminer les patients en stade T1 ou T2. Or, la surface de la paume d'une main est un outil simple pour évaluer cette étendue puisqu'elle représente 0.5% de la surface corporelle totale [44].

D'un point de vue paraclinique, l'analyse de nos résultats montre que les examens préconisés par l'ISCL/EORTC dans le bilan d'évaluation initiale des PCL, ne sont qu'inconstamment réalisés ou parfois de manière inadaptée, bien que nous notions un meilleur respect de ces recommandations depuis 2007.

La recherche de cellules de Sézary, indiquée dans le bilan initial des CTCL épidermotropes, est effectuée en relative conformité avec les recommandations que ce soit sur la période 1997-2006 ou 2007-2008. Le dosage des LDH, indiqué lors de l'évaluation initiale de tous les PCL, et la sérologie borréliose préconisée lors du bilan initial des CBCL, sont réalisés de façon plus systématique depuis la publication des recommandations. Les radiographies thoraciques, préconisées pour les CTCL épidermotropes de stade T1 et certains stades T2 peu étendus à l'examen clinique normal, étaient par contre plus souvent effectuées entre 1997 et 2006 que depuis 2007, soulignant notre recours peut-être trop facile au scanner dans les stades précoces de MF. Le suivi des recommandations pour la réalisation des scanners thoracoabdominopelviens, indiqués dans les stades T2 étendus et T3-T4 des CTCL épidermotropes et pour tous les autres PCL, est meilleur depuis 2007.

En revanche, très peu de recherches de clonalité par PCR sont réalisées, tant sur prélèvement cutané que sanguin, que ce soit dans le bilan initial des CTCL ou des CBCL, alors que l'ISCL/EORTC recommande la recherche d'une clonalité cutanée par PCR pour tous les CTCL épidermotropes, associée à une recherche de clonalité sanguine en cas de clone cutané. Pour les autres PCL, la recherche de clonalité sur peau et sang semble intéressante mais l'ISCL/EORTC ne tranche pas sur son caractère systématique ou non.

Enfin, depuis 2007, la réalisation d'une étude médullaire par BOM (et non par myélogramme) est préconisée dans le bilan d'évaluation initiale des CTCL épidermotropes, devant une anomalie de la NFS ou un stade B2, ainsi que pour les formes agressives des autres CTCL et des CBCL, le libre choix de sa réalisation étant laissé au clinicien dans les formes indolentes. Dans notre série, l'étude médullaire était quatre fois plus fréquemment faite par

myélogramme que par BOM, le recours plus facile à cet examen pouvant s'expliquer par sa réalisation simple et son caractère moins invasif. Par ailleurs, il a été décidé, en accord avec les hématologues, de ne pas réaliser d'exploration médullaire systématique pour les formes indolentes de PCL, expliquant en partie le faible nombre de BOM effectuées.

Enfin, notre étude montre que nos choix thérapeutiques de première intention sont la plupart du temps en adéquation avec les recommandations nationales du GFELC pour les CTCL épidermotropes et les lymphoproliférations CD30+ [94] et internationales de l'ISCL/EORTC pour les CBCL [80]. Ainsi, la très grande majorité de nos MF ayant été diagnostiqués à un stade précoce, un traitement local a été proposé dans plus de 90% des cas. Par ailleurs, trois des 4 PCLBCL « de type jambe » ont reçu un traitement systémique par polychimiothérapie seule ou associée à la radiothérapie. Cependant, les algorithmes de référence ne sont pas toujours respectés, que ce soit sur les périodes 1997-2006 ou 2007-2008, puisque la plupart de nos LyP ont reçu un traitement « dermatologique » alors que le GFELC préconise l'abstention thérapeutique lorsque les lésions sont peu nombreuses et non invalidantes [94]. Par ailleurs, aucun PCMZL de notre série n'a été traité par radiothérapie en première intention alors que 3 d'entre eux présentaient des lésions localisées, relevant donc de ce traitement d'après les recommandations [80]. Ces discordances doivent toutefois être nuancées car un certain nombre d'autres facteurs comme l'état général, l'âge, le choix du patient et le retentissement des lésions interviennent dans la décision thérapeutique, expliquant que les recommandations ne puissent pas toujours être suivies en pratique.

4.3. Perspectives

Cette étude, en recueillant et étudiant de nombreux paramètres, apporte des informations importantes sur les caractéristiques épidémiologiques, anatomo-cliniques et évolutives des PCL pris en charge au CHU de Grenoble et constitue une base de données qui permettra de participer à des protocoles de recherche nationaux et internationaux. Nos résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence. En effet, si l'effectif global de notre série est relativement conséquent, en comparaison notamment de l'étude récente du registre du Doubs qui a inclus 71 patients sur la période 1980-2003, l'effectif de certaines entités de PCL est trop faible pour permettre des conclusions. Par ailleurs, si le recueil des données s'est fait à l'aide d'une fiche standardisée, donc de façon reproductible, le caractère rétrospectif de cette étude est responsable de données manquantes et du manque de précision de certaines informations. La poursuite de cette étude permettra de vérifier nos résultats.

Ce travail a également montré des insuffisances dans nos pratiques cliniques et des mesures peuvent être proposées pour améliorer notre prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Ainsi, sur le plan clinique, l'utilisation d'une fiche standardisée nous paraît un moyen simple d'être plus précis dans la description de l'atteinte cutanée, l'objectif étant de pouvoir classer les PCL selon les classifications TNM pour établir un pronostic et proposer une prise en charge thérapeutique adaptée (**Fig.27**).

De la même façon, sur le plan paraclinique, l'utilisation d'une fiche standardisée de bilan d'évaluation initiale des PCL (**Fig.28**), ainsi que l'organisation de réunions pluridisciplinaires pour coordonner les investigations complémentaires, notamment de CMF et de biologie moléculaire et la participation du CHU de Grenoble à des PHRC nationaux pourront aider à l'amélioration de nos pratiques diagnostiques.

Enfin, sur le plan thérapeutique, la récente création de la RCP locale et la possibilité d'avoir recours à la RCP nationale du GFELC sont des moyens d'améliorer notre prise en charge thérapeutique.

Une nouvelle analyse de nos pratiques cliniques après mise en place de ces mesures sera réalisée pour évaluer leur impact.

TITRE : Etude rétrospective de 105 cas de lymphomes cutanés primitifs suivis au CHU de Grenoble entre 1997 et 2008 : caractéristiques épidémiologiques, anatomocliniques, évolutives et évaluation de nos pratiques cliniques

5. Conclusion

Les lymphomes cutanés primitifs (PCL) forment un groupe hétérogène de proliférations de cellules lymphoïdes T et B mûres. Ils constituent un secteur de la dermatologie en plein essor. Leur prise en charge a été profondément modifiée ces dernières années suite à l'élaboration, par des groupes de travail nationaux, européens et internationaux dédiés à leur étude, de classifications et de recommandations prenant en compte leurs spécificités cliniques, histologiques et pronostiques. Au CHU de Grenoble, l'intérêt porté à ces pathologies a été récemment renforcé par l'intégration de la Clinique Universitaire de Dermatologie et du Département d'Anatomo-Cyto-Pathologie au Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC) et par la création d'une réunion de concertation pluridisciplinaire locale.

Dans ce contexte, un état des lieux semblait nécessaire pour préciser les caractéristiques des PCL diagnostiqués au CHU de Grenoble et évaluer nos pratiques cliniques par rapport aux recommandations actuelles. Notre étude rétrospective a permis de recenser 105 PCL pris en charge entre janvier 1997 et septembre 2008 et de mettre en évidence une augmentation récente du nombre annuel des diagnostics, d'origine multifactorielle. L'étude de la répartition des PCL en différentes entités anatomo-cliniques montre, de façon comparable à la littérature, une prépondérance des PCL d'origine T liée à une nette prédominance des mycosis fungoïdes (MF) qui représentent plus de la moitié des PCL suivis sur cette période. Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de notre population sont proches de celles des grandes séries de la littérature. Notre étude met toutefois en évidence certaines spécificités notables comme un délai diagnostique des MF plus court et une association plus fréquente de lymphomes systémiques à la papulose lymphomatoïde. Enfin, une grande majorité des PCL de notre série a bénéficié de traitements locaux « dermatologiques » peu agressifs en première ligne, en accord avec leur bon pronostic et les dernières recommandations.

L'évaluation de nos pratiques cliniques révèle une amélioration de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des PCL ces dernières années, notamment depuis l'intégration du CHU de Grenoble au GFELC et la création d'une réunion de concertation pluridisciplinaire locale. Cependant, des progrès restent à faire et nous proposons, par exemple, le recours systématique aux fiches clinique et paraclinique, mises au point à l'occasion de ce travail, pour permettre une gestion diagnostique initiale adaptée et standardisée des PCL.

La poursuite de ce travail pourra permettre de confirmer et d'affiner nos résultats en partie biaisés par le caractère rétrospectif de cette étude et d'évaluer les répercussions de ce premier travail sur nos pratiques cliniques. De plus, cet état des lieux servira à l'établissement d'une base de données cliniques, histopathologiques et moléculaires permettant la participation à des protocoles de recherche.

VU et PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 13.02.09

LE DOYEN



B.SELE



LE PRESIDENT DU JURY



PROFESSEUR J.C BEANI

I

Annexes

Lymphomes T cutanés primitifs <u>Formes indolentes</u> Mycosis fungoïde variantes de mycosis fungoïde MF pilotrope Réticulose pagétoïde Lymphome T CD30+ à grandes cellules Papulose lymphomatoïde <u>Formes agressives</u> Syndrome de Sézary Lymphome à grandes cellules CD30- <u>Entités provisoires</u> Lymphome pléomorphe à petites et moyennes cellules Lymphome sous-cutané de type panniculite Chalazodermie granulomateuse Blood Reviews 2003, 17 : 131-142	Lymphomes B cutanés primitifs <u>Formes indolentes</u> Lymphome centrofolliculaire Lymphome de la zone marginale <u>Formes intermédiaires</u> Lymphome à grandes cellules des jambes <u>Entités provisoires</u> Plasmocytome Lymphome intravasculaire
---	--

Fig.1 : Classification de l'EORTC (1997)

LYMPHOMES T CUTANES PRIMITIFS ET NK Mycosis fungoïdes et sous-types Mycosis fungoïde pilotrope Réticulose pagétoïde Chalazodermie granulomateuse Syndrome de Sézary Lymphoproliférations CD30+ cutanées primitives Lymphome T cutané primitif anaplasique à grandes cellules CD30+ Papulose lymphomatoïde Lymphome T sous-cutané de type panniculite Lymphome T cutané à cellules NK « de type nasal » Lymphomes T cutanés primitifs périphériques Lymphome T cutané primitif épidermotrope CD8+ agressif (entité provisoire) Lymphome T cutané primitif à cellules $\gamma\delta$ (entité provisoire) Lymphome T cutané primitif pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+ (entité provisoire) Lymphome T cutané primitif périphérique inclassable Leucémie-lymphome T de l'adulte LYMPHOMES B CUTANES PRIMITIFS Lymphome B cutané primitif de la zone marginale Lymphome B cutané primitif centrofolliculaire Lymphome B cutané primitif diffus à grandes cellules « de type jambe » Autres lymphomes B cutanés primitifs dont lymphome B intravasculaire à grandes cellules NEOPLASIS HEMATODERMIQUES CD4-/CD56- (lymphomes blastiques à cellules NK) Blood 2005, 105 : 3768-3785 [1]
--

Fig.2. Classification WHO-EORTC 2005 des lymphomes cutanés primitifs

Lymphomes B	Lymphomes T
<p>Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes T Leucémie/Lymphome Lymphoblastique avec ou sans anomalie génétique</p>	<p>Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes B Leucémie/Lymphome Lymphoblastique</p>
<p>Tumeurs développées à partir des cellules B matures</p> <p>Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire Leucémie prolymphocytaire Lymphome splénique de la zone marginale <i>Lymphomes/Leucémies spléniques inclassables (lymphomes spléniques diffus de la pulpe rouge à petits lymphocytes)^a</i> Leucémie à tricholeucocytes Lymphome lymphoplasmocytaire (et mal. de Waldenström) Myélome Maladie des chaînes lourdes Plasmocytome solitaire osseux Plasmocytome extraosseux Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) Lymphome ganglionnaire de la zone marginale (variante : forme de l'enfant) Lymphome folliculaire (et ses variantes : lymphome folliculaire pédiatrique, lymphome primitif intestinal, autres lymphomes folliculaires extraganglionnaires, lymphomes folliculaires in situ) Lymphome centrofolliculaire primitivement cutané Lymphome du manteau Lymphome B diffus à grandes cellules sans autre spécification (variantes : centroblastique, immunoblastique, anaplasique) Lymphome B riche en cellules T/histiocytes^a Lymphome B médiastinal (thymique) Lymphome à grandes cellules primitivement cutané (type des membres)^a Lymphome à grandes cellules du système nerveux central^a Lymphome intravasculaire</p> <p>Lymphome à grandes cellules associé à une inflammation chronique ^a Granulomatose lymphomatoïde</p> <p><i>Lymphome à grandes cellules EBV+ du sujet âgé^a</i></p> <p>Lymphome à grandes cellules ALK⁺_a Lymphome plasmoblastique Lymphome primitif des séreuses Lymphome HHV8+ associé à la maladie de Castleman multicentrique Lymphome de Burkitt Lymphome B inclassable de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Burkitt^a Lymphome de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Hodgkin classique^a</p>	<p>Tumeurs développées à partir des cellules T et NK matures</p> <p><u>Avec présentation le plus souvent leucémique</u> Leucémie prolymphocytaire Leucémie/Lymphome agressive NK (EBV+) Leucémie/Lymphome de l'adulte HTLV+ Leucémie à grands lymphocytes granuleux <i>Lymphoprolifération chronique à cellules NK^a</i></p> <p><u>Avec présentation le plus souvent ganglionnaire</u> Lymphome T périphérique sans autre spécification Lymphome T angio-immunoblastique Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK⁺_a <i>Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK⁻_a</i></p> <p><u>Avec présentation le plus souvent extraganglionnaire</u></p> <p>Lymphome T/NK extraganglionnaire de type nasal</p> <p>Lymphome T intestinal associé à une entéropathie Lymphome hépatosplénique Lymphoprolifération systémique EBV+ de l'enfant^a Lymphome d'allure hydroa vacciniiforme^a</p> <p><u>Avec présentation cutanée</u> Mycosis fungoïde Syndrome de Sézary Lymphome T sous-cutané de type paniculite</p> <p>Lymphoprolifération primitive cutanée CD30+</p> <p>Lymphome primitif cutané gamma/delta^a</p> <p><i>Lymphome primitif cutané agressif épidermotrope CD8⁺_a</i></p> <p><i>Lymphome primitif cutané à cellules petites/moyennes CD4⁺</i></p>
<p>Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation Hyperplasie plasmocytaire Prolifération de type mononucléose infectieuse Lymphoprolifération polymorphe EBV+ Prolifération monomorphe EBV+ ou EBV-</p>	<p>Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation Prolifération monomorphe post-transplantation</p>
<p>^a Nouvelles entités ; en italique les entités provisoires.</p>	

Fig.3. Classification de l'OMS des lymphomes (2008) [8]



Fig.4. Patients suivis dans le service pour des mycosis fungoïdes au stade de plaques



Fig.5. Patient suivi dans le service pour un MF d'évolution tumorale clinique avec transformation cytologique



Fig.6. MF avec plaques hypopigmentées



Fig.7. Patient suivi pour MF pilotrope



Fig.8. Syndrome de Sézary (Saurat et al. Dermatologie et IST Masson)



Fig.9. Patient suivi dans le service pour une LyP



Fig.10. C-ALCL (Saurat et al. Dermatologie et IST Masson Paris 2004)



Fig.11. Patiente suivie dans le service pour un PCMZL



Fig.12. Patients suivis dans le service pour des PCFCL



Fig.13. Patiente suivie dans le service pour un PCLBCL « de type jambe » décédée d'une évolution systémique de son PCL

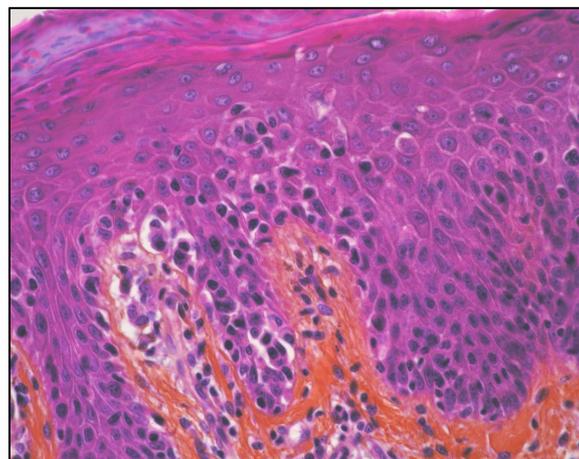
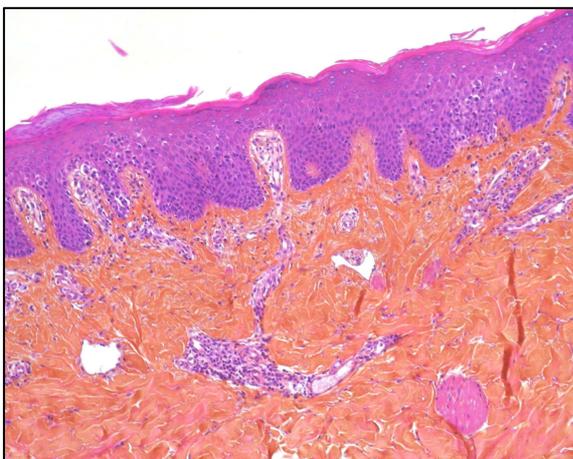


Fig.14. Coupe histologique d'un patient atteint de MF suivi dans le service : épidermotropisme de cellules lymphoïdes hyperchromatiques (HESX100) (photo de gauche) ; l'épiderme est infiltré par les cellules lymphoïdes (épidermotropisme et margination) (HESX400) (photo de droite)

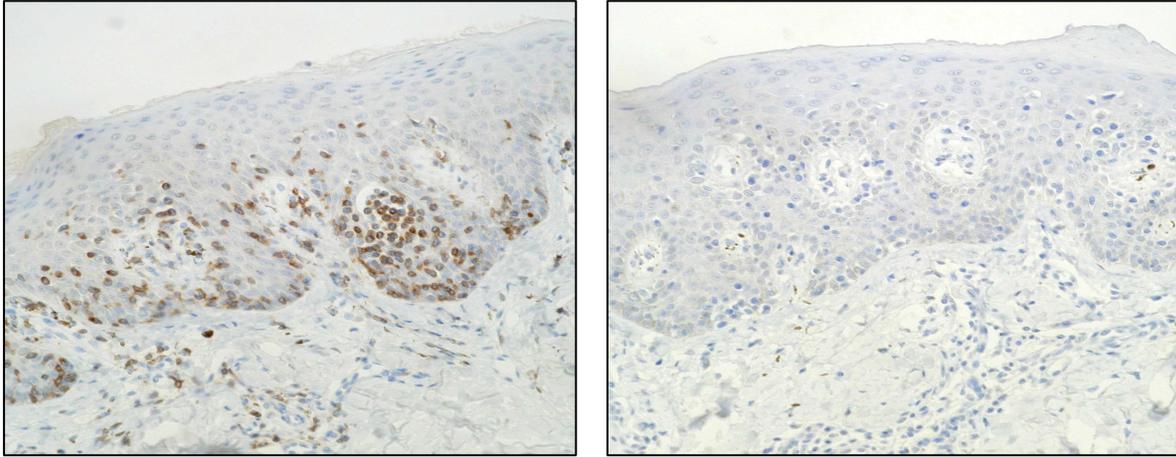


Fig.15. Coupe histologique d'un patient atteint de MF suivi dans le service : les lymphocytes épidermotropes sont marqués par l'anticorps anti-CD4 (photo de gauche) et non par l'anticorps anti-CD8 (photo de droite)

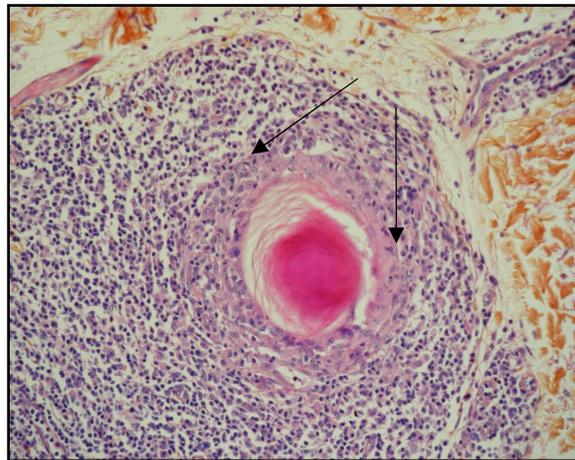


Fig.16. Coupe histologique d'un patient suivi dans le service pour un MF pilotrope : la gaine pilaire est infiltrée par les cellules lymphoïdes atypiques

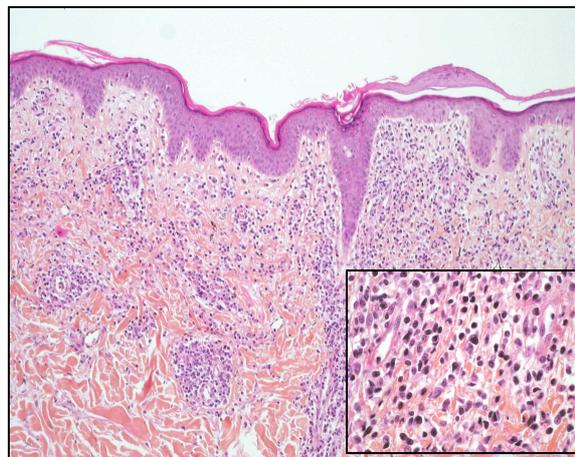


Fig.17A. Coupe histologique d'un patient suivi pour une LyP : présence de cellules lymphoïdes de grande taille (encadré) au sein d'un infiltrat réactionnel du derme (HESX100)

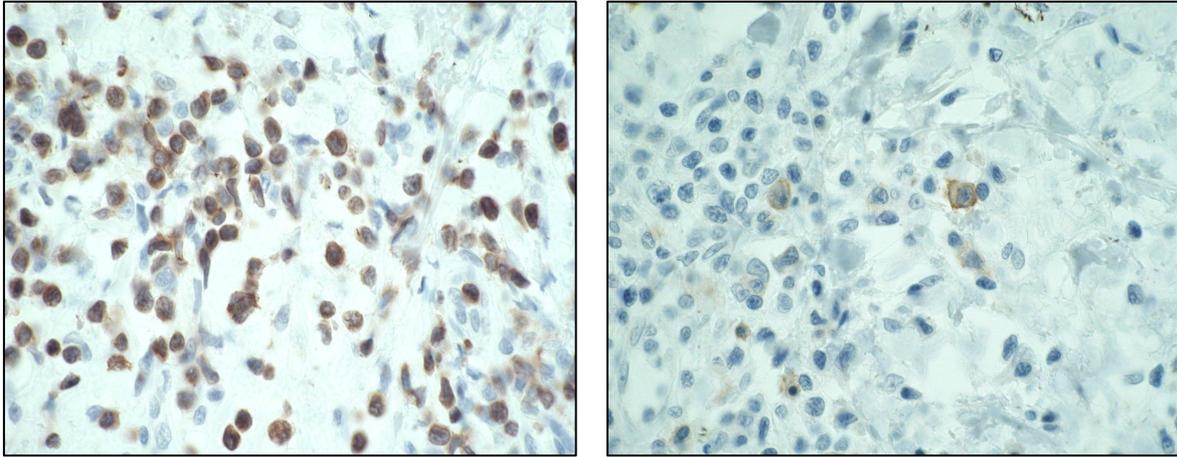


Fig.17B. Les cellules atypiques sont marquées par l'anticorps anti-CD30 (photo en haut à droite) et par l'anticorps anti-CD3 (photo en bas)

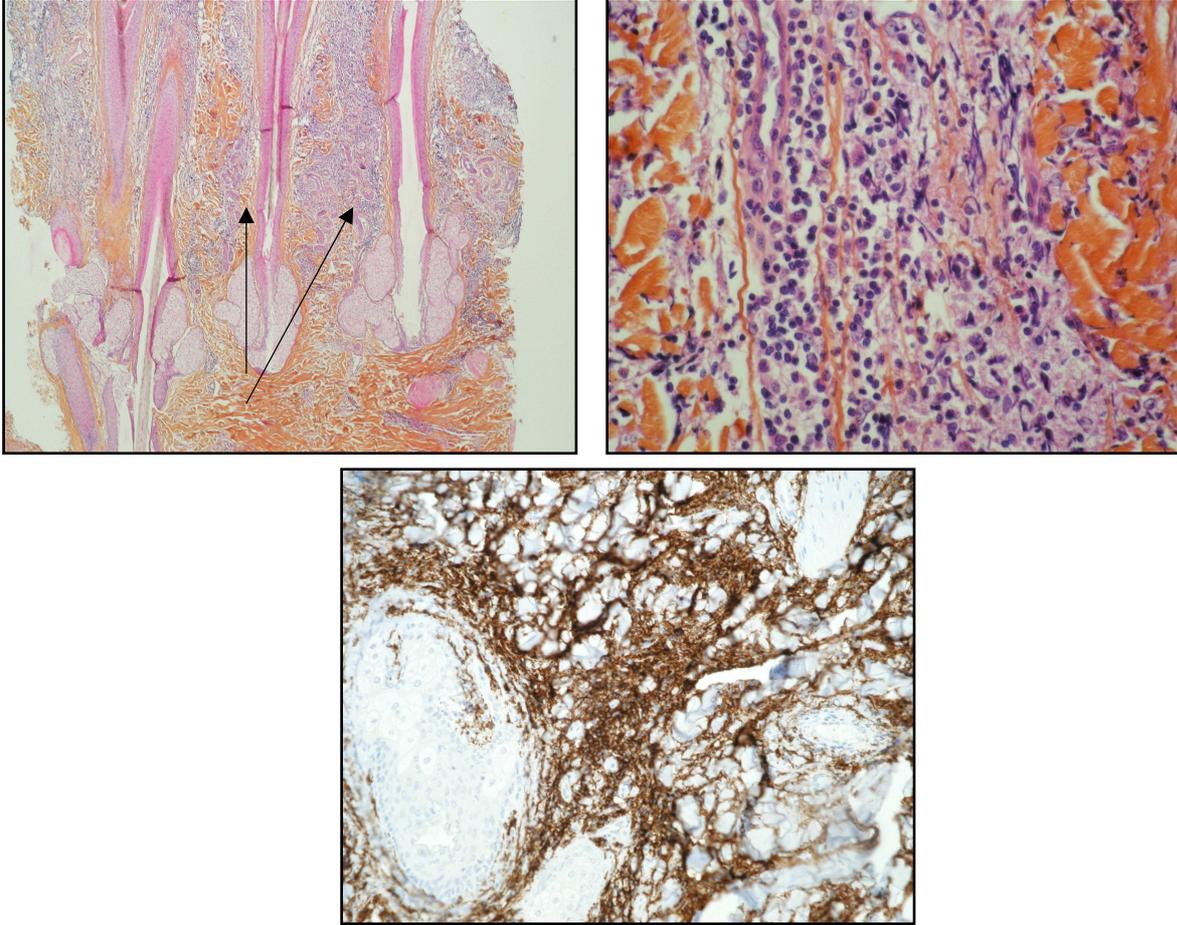


Fig.18. Coupe histologique d'un patient suivi dans le service pour un PCFCL : amas réticulés et nodulaires de cellules lymphoïdes (HESX100) (photo en haut à gauche) ; amas réticulés de centrocytes clivés (HESX200) (photo en haut à droite) ; centrocytes marqués par l'anticorps anti-CD20 (photo en bas)

Principaux CPL	Biologie moléculaire	cytogénétique	voies de signalisation
MF	Réarrangement clonal du TCR	pas d'anomalies spécifiques	JunB récepteurs KiRs ?
SS	Réarrangement clonal du TCR peau et sang	pas d'anomalies spécifiques	JunB Kir3DL2
PCFCL	Réarrangement clonal des chaînes lourdes des immunoglobulines	- t(14 ;18)(q32 ;q21) rare - gains de 2p et de 12q possibles	hyperméthylation promoteur p15 et p16 : 30% des cas
PCMZ9L	Réarrangement clonal des chaînes lourdes des Ig	- Pas de t(11 ;18)(q21 ;q21) API2/MALT1 [129] - Présence de t(14 ;18)(q32 ;q21) impliquant MALT1, BCL2/IgH [130, 131] et de t(3;14)(p14.1 ;q32) FOXP/IgH [132]	hyperexpression de Bcl-2
PCLBCL « de type jambe »	Réarrangement clonal des chaînes lourdes des Ig	- perte de 6q, gain de 18q et de 7p fréquents - pas de t(14 ;18)(q32 ;q21)	activation de Myc et de Bcl6

Fig.19. Caractéristiques moléculaires, cytogénétiques et voies de signalisation impliquées dans les principaux lymphomes cutanés primitifs

Critères Cliniques	
« patch » et plaques persistants (critère Majeur)	2 points si 1 critère Majeur (M) et 2 mineurs (m)
+ (1) localisation en zone photo-protégée (critère mineur)	1 point si 1 M and 1m
et/ou + (2) variation de taille/forme (critère mineur)	
et/ou + (3) poikilodermie (critère mineur)	
Histologiques	
infiltrat lymphoïde superficiel (critère Majeur)	2 points si 1 M and 2 m
+ (1) épidermotropisme sans spongiose	1 point si 1 M and 1 m
et/ou + (2) atypie lymphoïde	
Moléculaires	
réarrangement clonal gène TCR par analyse PCR	1 point si présent
Immunopathologiques	
(1) CD2,3,5 ≤ 50% des cellules T	1 point si 1 ou plusieurs critères positifs
(2) CD7 ≤ 10% des cellules T	
(3) expression discordante de CD2,3,5 or CD7 dans cellules T épidermiques et dermiques	
=> 4 critères sont nécessaires au diagnostic MF	
Blood 2007, 110: 1713-22 [44]	

Fig.20. Algorithme pour le diagnostic de MF débutant

Peau

T1 patches, papules et/ou plaques atteignant < 10% de la surface cutanée

T1a (patch seulement) vs T1b (plaque +/- patch).

T2 patches, papules ou plaques atteignant ≥ 10% de la surface cutanée

T2a (patch seulement) vs T2b (plaque +/- patch).

T3 une ou plusieurs tumeurs (≥ 1cm)

T4 érythrodermie atteignant ≥ 80% de la surface corporelle

Ganglion

N0 absence d'adénopathie périphérique cliniquement anormale; biopsie non requise

N1 adénopathie périphérique suspecte cliniquement; analyse histologique : grade 1 du système néerlandais ou LN0-2 de la classification NCI-VA

N1a Clone négatif/ N1b Clone positif

N2 adénopathie suspecte cliniquement; analyse histologique : grade 2 du système néerlandais ou LN3 de la classification NCI/VA

N2a Clone négatif/ N2b Clone positif

N3 adénopathie périphérique suspecte cliniquement; analyse histologique grades 3-4 du système néerlandais ou LN4 de la classification NCI-VA; clone positif ou négatif

Nx adénopathie périphérique suspecte cliniquement sans confirmation histologique

Viscères

M0 pas d'envahissement viscéral/M1 envahissement viscéral

Sang

B0 absence d'envahissement sanguine significatif : ≤5% lymphocytes atypiques dans le sang circulant (cellules de Sézary)

B0a Clone négatif (PCR)/ B0b Clone positif

B1 masse tumorale sanguine faible : >5% cellules de Sézary dans le sang circulant mais absence des critères du stade B2

B1a Clone negative/B1b Clone positive

B2 réarrangement clonal des gènes du TCR

et soit une forte masse tumorale sanguine : cellules de Sézary ≥ 1000/μ

ou augmentation cellules CD4+ or CD3+ avec CD4/CD8 ≥ 10

ou ≥ 40% CD4+/CD7- or ≥ 30% CD4+/CD26-

Blood 2007, 110 : 1713-22 [44]

Fig.21. Classification TNM du MF et du SS révisée par l'ISCL/EORTC en 2007

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

Blood 2007, 110 : 1713-22 [44]

Fig.22. Stades du MF et du SS révisés par l'ISCL/EORTC en 2007

T (peau)

T0 : lésion suspecte cliniquement et histologiquement
 T1 : patch/plaques atteignant moins de 10% de la surface corporelle
 T2 : patch/plaques atteignant au moins 10% de la surface corporelle
 T3 : présence d'une ou plusieurs tumeurs
 T4 : érythrodermie

N (ganglions)

	clinique	histologique
N0	0	0
N1	+	-
N2	0	+
N3	+	+

M (viscères)

M0 : pas d'envahissement
 M1 : envahissement viscéral (≥ 1)

B (sang) :

B0 : cellules de Sézary circulantes < 5%
 B1 : cellules de Sézary circulantes > 5%

Blood 2007, 110 : 1713-22 [44]

Fig.23. Classification TNM de 1975 des CTCL de type MF et SS

Classification**ISCL/EORTC révisée****Système néerlandais****Classification NCI-VA**

N1	Grade 1: lymphadénopathie des dermatoses (DL)	LN0 : pas de lymphocytes atypiques LN1 : lymphocytes atypiques rares et isolés LN2 : lymphocytes atypiques nombreux
N2	Grade 2: DL; envahissement précoce par le MF	LN3 : agrégats de lymphocytes atypiques; architecture ganglionnaire préservée
N3	Grade 3: effacement partiel de l'architecture; cellules atypiques nombreuses Grade 4: effacement complet	LN4 : effacement partiel ou complet de l'architecture par les lymphocytes atypiques

BLOOD 2007. 110 : 1713-22 [44]

Fig.24. Classification histologique ganglionnaire des MF et des SS

Classification T (atteinte cutanée)

T1: lésion cutanée unique

T1a: <5cm

T1b: >5cm

T2: atteinte cutanée régionale (lésions multiples situées dans une même région anatomique ou dans deux régions contiguës)

T2a: l'ensemble des lésions est situé dans une zone <15cm de diamètre

T2b: l'ensemble des lésions est situé dans une zone entre 15 et 30cm de diamètre

T2c: l'ensemble des lésions est situé dans une zone >30cm de diamètre

T3: atteinte cutanée généralisée

T3a: lésions multiples atteignant 2 zones anatomiques non contiguës

T3b: lésions multiples atteignant plus de 3 zones anatomiques

Classification N (atteinte ganglionnaire)

N0: pas d'atteinte ganglionnaire clinique ou histologique

N1: 1 ganglion périphérique atteint, l'atteinte cutanée étant dans l'aire de drainage de ce ganglion

N2: atteinte d'au moins 2 ganglions périphériques ou d'1 ganglion périphérique à distance de l'atteinte cutanée

N3: atteinte de ganglions profonds

Classification M (atteinte viscérale)

M0: pas d'atteinte viscérale

M1: atteinte viscérale

Blood 2007, 110: 479-484 [78]

Fig.25. Classification TNM proposée en 2007 par l'ISCL/EORTC pour les PCL non MF/SS

LYMPHOMES T CUTANES PRIMITIFS	LYMPHOMES B CUTANES PRIMITIFS
<u>Formes indolentes</u> MF et sous-types Lymphoproliférations CD30+ cutanées primitives Lymphome T sous-cutané de type panniculite CTCL pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+	<u>Formes indolente</u> PCMZL PCFCL
<u>Formes agressives</u> Syndrome de Sézary Lymphome T cutané à cellules NK « de type nasal » CTCL épidermotrope CD8+ agressif CTCL à cellules $\gamma\delta$ CTCL périphérique inclassable	<u>Formes agressives</u> PCLBCL « de type jambe » Lymphome intravasculaire

Fig.26. Pronostic des différents lymphomes cutanés primitifs

« FICHE CLINIQUE LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS »

Nom, Prénom, Date de naissance

Antécédent de cancer solide ou de pathologie lymphomateuse

Traitement habituel

Altération de l'état général : oui/non

Date des premiers signes cutanés

Présence d'un prurit : oui/non

Description des lésions cutanées

- type de lésion cutanée : plaque non infiltrée/plaque infiltrée/papule/nodule ou tumeur/érythrodermie

- nombre de lésions cutanées : unique/<5 lésions/entre 5 et 10 lésions/>10 lésions

- taille de la lésion unique ou de la plus grande lésion s'il en existe plusieurs :

<5cm

≥5cm

- localisation de la/des lésion(s)

- étendue de l'atteinte cutanée :

* lymphome T cutané primitif (la paume d'une main représente ≈ 0.5 % de la surface cutanée)

atteinte <10% de la surface corporelle

atteinte ≥10%

atteinte ≥ 80%

* lymphome B cutané primitif (si lésions multiples)

atteinte localisée à une ou deux régions contiguës : < 15cm ; >15 cm et <30cm ; >30 cm

lésions diffuses touchant 2 régions non contiguës ou ≥3 régions

- particularités cliniques (alopécie, onychopathie, kératodermie palmoplantaire...)

Stade T de la classification TNM

Présence d'adénopathies cliniques : oui/non

Présence d'une organomégalie : oui/non

Fig27. Fiche clinique standardisée pour l'examen initial des lymphomes cutanés primitifs

« FICHE BILAN INITIAL LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS »

Nom, Prénom, Date de naissance

Type de lymphome suspecté

Bilan biologique

- NFS
- Recherche de cellules de Sézary sanguines (pour les lymphomes T épidermotropes)
- Bilan hépatique
- Ionogramme sanguin complet
- LDH
- Sérologie borréliose (pour les lymphomes B)
- Etude de clonalité sanguine par PCR (pour les lymphomes T épidermotropes présentant un clone cutané; à discuter pour les autres types de lymphomes)

Bilan iconographique

- Radiographie thoracique (pour les lymphomes T épidermotropes de stade T1 et de stade T2 peu étendu sans anomalie à l'examen clinique)
- Scanner thoracoabdominopelvien (pour les lymphomes T épidermotropes stade T2 étendu ou avec anomalie à l'examen clinique, stades T3-T4 et pour tous les autres lymphomes)
- Echographie ganglionnaire (pour certains lymphomes T épidermotropes stade T1, voire T2)
- TEP (à discuter)

Bilan histologique

- cutané : 2 biopsies cutanées minimum (étude histologique standard, étude immunohistochimique et recherche de clonalité par PCR notamment pour les lymphomes T épidermotropes)
- ganglionnaire (si adénopathie clinique suspecte +/- confirmée par scanner)

Biospie ostéomédullaire (dans tous les cas si lymphome T épidermotrope avec NFS anormale ou stade B2 ou tout autre type de lymphome T ou B de forme intermédiaire à agressive; à discuter dans les autres cas)

Fig.28. Fiche standardisée de bilan d'évaluation initiale des lymphomes cutanés primitifs

Bibliographie

1. Willemze, R., et al., *WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas*. Blood, 2005. **105**(10): p. 3768-85.
2. 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.
3. Bachelez, H., [*Cutaneous lymphomas*]. Rev Prat, 2007. **57**(5): p. 469-75.
4. Slater, D.N., *The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of two giants*. Br J Dermatol, 2005. **153**(5): p. 874-80.
5. Willemze, R., et al., *EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer*. Blood, 1997. **90**(1): p. 354-71.
6. 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.
7. Setoyama, M., Y. Katahira, and T. Kanzaki, *Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous manifestations: the smouldering type with skin manifestations has a poorer prognosis than previously thought*. J Dermatol, 1999. **26**(12): p. 785-90.
8. Delsol, G., [*In Process Citation*]. Ann Pathol, 2008. **28 Spec No 1**(1): p. S20-4.
9. Criscione, V.D. and M.A. Weinstock, *Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002*. Arch Dermatol, 2007. **143**(7): p. 854-9.
10. 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.
11. Grob, J.J., [*Epidemiology of mycosis fungoides*]. Ann Dermatol Venereol, 2005. **132 Spec No 2**: p. 5S11-2.
12. Saunes, M., T.I. Lund Nilssen, and T.B. Johannesen, *Incidence of primary cutaneous T-cell lymphoma in Norway*. Br J Dermatol, 2008.
13. Yasukawa, K., et al., *The spectrum of cutaneous lymphomas in Japan: a study of 62 cases based on the World Health Organization Classification*. J Cutan Pathol, 2006. **33**(7): p. 487-91.
14. Fink-Puches, R., et al., *Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients*. Blood, 2002. **99**(3): p. 800-5.
15. De Francesco, M.A., et al., *Polymorphism analysis of Epstein-Barr virus isolates of lymphoblastoid cell lines from patients with mycosis fungoides*. J Med Microbiol, 2004. **53**(Pt 5): p. 381-7.
16. Huang, K.P., et al., *Second lymphomas and other malignant neoplasms in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: evidence from population-based and clinical cohorts*. Arch Dermatol, 2007. **143**(1): p. 45-50.
17. Bekkenk, M.W., et al., *Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment*. Blood, 2000. **95**(12): p. 3653-61.

18. El Shabrawi-Caelen, L., H. Kerl, and L. Cerroni, *Lymphomatoid papulosis: reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B, and C*. Arch Dermatol, 2004. **140**(4): p. 441-7.
19. Willemze, R., et al., *Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases*. Blood, 2008. **111**(2): p. 838-45.
20. Chan, J.K., et al., *Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm*. Blood, 1997. **89**(12): p. 4501-13.
21. Mraz-Gernhard, S., et al., *Natural killer/natural killer-like T-cell lymphoma, CD56+, presenting in the skin: an increasingly recognized entity with an aggressive course*. J Clin Oncol, 2001. **19**(8): p. 2179-88.
22. Berti, E., et al., *Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior*. Am J Pathol, 1999. **155**(2): p. 483-92.
23. Arnulf, B., et al., *Nonhepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma: a subset of cytotoxic lymphomas with mucosal or skin localization*. Blood, 1998. **91**(5): p. 1723-31.
24. Senff, N.J., et al., *Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers*. J Clin Oncol, 2007. **25**(12): p. 1581-7.
25. Zackheim, H.S., et al., *Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas*. J Am Acad Dermatol, 2000. **43**(5 Pt 1): p. 793-6.
26. Hoefnagel, J.J., et al., *Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features in 50 cases*. Arch Dermatol, 2005. **141**(9): p. 1139-45.
27. Grange, F., et al., *Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases*. Arch Dermatol, 2007. **143**(9): p. 1144-50.
28. Ferreri, A.J., et al., *Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'*. Br J Haematol, 2004. **127**(2): p. 173-83.
29. Cerroni, L., et al., *Infection by Borrelia burgdorferi and cutaneous B-cell lymphoma*. J Cutan Pathol, 1997. **24**(8): p. 457-61.
30. Feuillard, J., et al., *Clinical and biologic features of CD4(+)CD56(+) malignancies*. Blood, 2002. **99**(5): p. 1556-63.
31. Fink-Puches, R., et al., *The spectrum of cutaneous lymphomas in patients less than 20 years of age*. Pediatr Dermatol, 2004. **21**(5): p. 525-33.
32. Chen, H.H., C.H. Hsiao, and H.C. Chiu, *Hydroa vacciniforme-like primary cutaneous CD8-positive T-cell lymphoma*. Br J Dermatol, 2002. **147**(3): p. 587-91.
33. Condarco, T., et al., *Primary cutaneous B-cell lymphoma in a child*. Fetal Pediatr Pathol, 2008. **27**(4): p. 206-14.
34. de Coninck, E.C., et al., *Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides*. J Clin Oncol, 2001. **19**(3): p. 779-84.
35. Haghighi, B., et al., *Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study*. Mod Pathol, 2000. **13**(5): p. 502-10.
36. Clarijs, M., et al., *Granulomatous slack skin: treatment with extensive surgery and review of the literature*. Dermatology, 2003. **206**(4): p. 393-7.
37. 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.

38. von den Driesch, P. and E.A. Coors, *Localized cutaneous small to medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a report of 3 cases stable for years*. J Am Acad Dermatol, 2002. **46**(4): p. 531-5.
39. Kodama, K., et al., *Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients*. Blood, 2005. **106**(7): p. 2491-7.
40. 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.
41. Smoller, B.R., et al., *Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma*. Hematol Oncol Clin North Am, 2003. **17**(6): p. 1277-311.
42. Diamandidou, E., et al., *Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis*. Blood, 1998. **92**(4): p. 1150-9.
43. Arulogun, S.O., et al., *Long term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T cell lymphoma and large cell transformation*. Blood, 2008.
44. 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.
45. Vermeer, M.H., et al., *Expression of cytotoxic proteins by neoplastic T cells in mycosis fungoides increases with progression from plaque stage to tumor stage disease*. Am J Pathol, 1999. **154**(4): p. 1203-10.
46. 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. **138**(2): p. 191-8.
47. 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.
48. Weinberg, J.M., et al., *The clonal nature of circulating Sezary cells*. Blood, 1995. **86**(11): p. 4257-62.
49. 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.
50. Ortonne, N., et al., *Significance of circulating T-cell clones in Sezary syndrome*. Blood, 2006. **107**(10): p. 4030-8.
51. Beljaards, R.C., et al., *Prognostic significance of CD30 (Ki-1/Ber-H2) expression in primary cutaneous large-cell lymphomas of T-cell origin. A clinicopathologic and immunohistochemical study in 20 patients*. Am J Pathol, 1989. **135**(6): p. 1169-78.
52. Bekkenk, M.W., et al., *Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients*. Blood, 2003. **102**(6): p. 2213-9.
53. Beljaards, R.C., et al., *Primary cutaneous T-cell lymphoma: clinicopathological features and prognostic parameters of 35 cases other than mycosis fungoides and CD30-positive large cell lymphoma*. J Pathol, 1994. **172**(1): p. 53-60.
54. Hoefnagel, J.J., et al., *Bcl-2, Bcl-6 and CD10 expression in cutaneous B-cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance*. Br J Dermatol, 2003. **149**(6): p. 1183-91.
55. Bergman, R., et al., *Clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular characterization of primary cutaneous follicular B-cell lymphoma*. Arch Dermatol, 2001. **137**(4): p. 432-9.
56. Hoefnagel, J.J., et al., *Expression of B-cell transcription factors in primary cutaneous B-cell lymphoma*. Mod Pathol, 2006. **19**(9): p. 1270-6.

57. Martin, J.M., et al., *CD4+/CD56+ haematodermic neoplasm: a precursor haematological neoplasm that frequently first presents in the skin*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006. **20**(9): p. 1129-32.
58. Yawalkar, N., et al., *Profound loss of T-cell receptor repertoire complexity in cutaneous T-cell lymphoma*. Blood, 2003. **102**(12): p. 4059-66.
59. Oshtory, S., et al., *Usefulness of flow cytometry in the diagnosis of mycosis fungoides*. J Am Acad Dermatol, 2007. **57**(3): p. 454-62.
60. Ponti, R., et al., *TCRgamma-chain gene rearrangement by PCR-based GeneScan: diagnostic accuracy improvement and clonal heterogeneity analysis in multiple cutaneous T-cell lymphoma samples*. J Invest Dermatol, 2008. **128**(4): p. 1030-8.
61. Dadej, K., et al., *The value of clonality in the diagnosis and follow-up of patients with cutaneous T-cell infiltrates*. Diagn Mol Pathol, 2001. **10**(2): p. 78-88.
62. Murphy, M., et al., *Detection of TCR-gamma gene rearrangements in early mycosis fungoides by non-radioactive PCR-SSCP*. J Cutan Pathol, 2000. **27**(5): p. 228-34.
63. Delfau-Larue, M.H., et al., *Diagnostic value of dominant T-cell clones in peripheral blood in 363 patients presenting consecutively with a clinical suspicion of cutaneous lymphoma*. Blood, 2000. **96**(9): p. 2987-92.
64. Schiller, P.I., et al., *Detection of clonal T cells in lichen planus*. Arch Dermatol Res, 2000. **292**(11): p. 568-9.
65. Dereure, O., E. Levi, and M.E. Kadin, *T-Cell clonality in pityriasis lichenoides et varioliformis acuta: a heteroduplex analysis of 20 cases*. Arch Dermatol, 2000. **136**(12): p. 1483-6.
66. Boer, A., et al., *Pseudoclonality in cutaneous pseudolymphomas: a pitfall in interpretation of rearrangement studies*. Br J Dermatol, 2008. **159**(2): p. 394-402.
67. Gellrich, S., et al., *Primary cutaneous follicle center cell lymphomas and large B cell lymphomas of the leg descend from germinal center cells. A single cell polymerase chain reaction analysis*. J Invest Dermatol, 2001. **117**(6): p. 1512-20.
68. Boer, A., et al., *Erythema migrans: a reassessment of diagnostic criteria for early cutaneous manifestations of borreliosis with particular emphasis on clonality investigations*. Br J Dermatol, 2007. **156**(6): p. 1263-71.
69. Hallermann, C., et al., *Chromosomal aberration patterns differ in subtypes of primary cutaneous B cell lymphomas*. J Invest Dermatol, 2004. **122**(6): p. 1495-502.
70. Child, F.J., et al., *Absence of the t(14;18) chromosomal translocation in primary cutaneous B-cell lymphoma*. Br J Dermatol, 2001. **144**(4): p. 735-44.
71. Hallermann, C., et al., *New prognostic relevant factors in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas*. J Am Acad Dermatol, 2007. **56**(4): p. 588-97.
72. Child, F.J., et al., *Inactivation of tumor suppressor genes p15(INK4b) and p16(INK4a) in primary cutaneous B cell lymphoma*. J Invest Dermatol, 2002. **118**(6): p. 941-8.
73. Hoefnagel, J.J., et al., *Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling*. Blood, 2005. **105**(9): p. 3671-8.
74. Vonderheid, E.C. and M.G. Bernengo, *The Sezary syndrome: hematologic criteria*. Hematol Oncol Clin North Am, 2003. **17**(6): p. 1367-89, viii.
75. Pimpinelli, N., et al., *Defining early mycosis fungoides*. J Am Acad Dermatol, 2005. **53**(6): p. 1053-63.
76. Labeille, B., *parapsoriasis en plaque (excepté le pytiriasis lichénoïde)*. Encycl Méd Chir, Dermatologie, 2002. **98-165-B-10**.
77. Cerroni, L. and G. Goteri, *Differential diagnosis between cutaneous lymphoma and pseudolymphoma*. Anal Quant Cytol Histol, 2003. **25**(4): p. 191-8.
78. Kim, Y.H., et al., *TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Blood, 2007. **110**(2): p. 479-84.

79. Kim, Y.H., et al., *Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression*. Arch Dermatol, 2003. **139**(7): p. 857-66.
80. Senff, N.J., et al., *European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas*. Blood, 2008. **112**(5): p. 1600-9.
81. Senff, N.J., H.C. Kluin-Nelemans, and R. Willemze, *Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma*. Br J Haematol, 2008. **142**(1): p. 52-6.
82. van Doorn, R., et al., *Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients*. Arch Dermatol, 2000. **136**(4): p. 504-10.
83. Grange, F., *[Prognosis of primary cutaneous T-cell lymphomas]*. Ann Dermatol Venereol, 2005. **132 Spec No 2**: p. 5S13-20.
84. Zackheim, H.S., et al., *Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients*. J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(3): p. 418-25.
85. Schmid, M.H., et al., *Tumor burden index as a prognostic tool for cutaneous T-cell lymphoma: a new concept*. Arch Dermatol, 1999. **135**(10): p. 1204-8.
86. Toro, J.R., et al., *Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sezary syndrome*. J Am Acad Dermatol, 1997. **37**(1): p. 58-67.
87. Vega, F., et al., *Clonal heterogeneity in mycosis fungoides and its relationship to clinical course*. Blood, 2002. **100**(9): p. 3369-73.
88. Willemze, R. and R.C. Beljaards, *Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment*. J Am Acad Dermatol, 1993. **28**(6): p. 973-80.
89. Grange, F., et al., *Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sezary syndrome. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas*. Blood, 1999. **93**(11): p. 3637-42.
90. Zinzani, P.L., et al., *Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas*. J Clin Oncol, 2006. **24**(9): p. 1376-82.
91. Dreno, B., *Standard and new treatments in cutaneous B-cell lymphomas*. J Cutan Pathol, 2006. **33 Suppl 1**: p. 47-51.
92. Grange, F., et al., *Bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas*. Blood, 2004. **103**(10): p. 3662-8.
93. Whittaker, S.J., et al., *Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas*. Br J Dermatol, 2003. **149**(6): p. 1095-1107.
94. Bachelez, H., et al., *[Therapy algorithm for cutaneous T-cell lymphomas]*. Ann Dermatol Venereol, 2005. **132 Spec No 2**: p. 5S43-4.
95. Duvic, M. and J.C. Cather, *Emerging new therapies for cutaneous T-cell lymphoma*. Dermatol Clin, 2000. **18**(1): p. 147-56.
96. Bachelez, H., *[Local treatments of cutaneous T-cell lymphomas]*. Ann Dermatol Venereol, 2005. **132 Spec No 2**: p. 5S23-6.
97. Zackheim, H.S., M. Kashani-Sabet, and S. Amin, *Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients*. Arch Dermatol, 1998. **134**(8): p. 949-54.
98. Vonderheid, E.C., et al., *Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma*. J Am Acad Dermatol, 1989. **20**(3): p. 416-28.
99. Carter, J. and K.A. Zug, *Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review*. J Am Acad Dermatol, 2009. **60**(1): p. 39-50.
100. Herrmann, J.J., et al., *Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up*. J Am Acad Dermatol, 1995. **33**(2 Pt 1): p. 234-42.

101. Dereure, O., et al., *Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrowband ultraviolet B. A clinical, histological and molecular evaluation of results.* *Dermatology*, 2009. **218**(1): p. 1-6.
102. Querfeld, C., et al., *Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy.* *Arch Dermatol*, 2005. **141**(3): p. 305-11.
103. Trautinger, F., et al., *EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome.* *Eur J Cancer*, 2006. **42**(8): p. 1014-30.
104. Pavlotsky, F., et al., *UVB in the management of early stage mycosis fungoides.* *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006. **20**(5): p. 565-72.
105. Boztepe, G., et al., *Narrowband ultraviolet B phototherapy to clear and maintain clearance in patients with mycosis fungoides.* *J Am Acad Dermatol*, 2005. **53**(2): p. 242-6.
106. Jones, G.W., et al., *Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group.* *J Am Acad Dermatol*, 2002. **47**(3): p. 364-70.
107. Dreno, B., *[Interferon alpha in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma].* *Ann Dermatol Venereol*, 2005. **132 Spec No 2**: p. 5S27-30.
108. Duvic, M., et al., *Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma.* *Arch Dermatol*, 2001. **137**(5): p. 581-93.
109. Dereure, O., *[Systemic treatments of cutaneous T-cell lymphomas (except interferon and photopheresis)].* *Ann Dermatol Venereol*, 2005. **132 Spec No 2**: p. 5S31-6.
110. Mann, B.S., et al., *FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma.* *Oncologist*, 2007. **12**(10): p. 1247-52.
111. Duvic, M., et al., *Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma.* *Clin Lymphoma Myeloma*, 2006. **7**(1): p. 51-8.
112. Fierro, M.T., et al., *Systemic polychemotherapy in the treatment of primary cutaneous lymphomas: a clinical follow-up study of 81 patients treated with COP or CHOP.* *Leuk Lymphoma*, 1998. **31**(5-6): p. 583-8.
113. Laroche, L., *[Photopheresis for cutaneous T-cell lymphomas].* *Ann Dermatol Venereol*, 2005. **132 Spec No 2**: p. 5S37-8.
114. Guitart, J., et al., *Long-term remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for refractory cutaneous T-cell lymphoma.* *Arch Dermatol*, 2002. **138**(10): p. 1359-65.
115. Abou-Samra, T., R. Viraben, and M. D'Incan, *[New immunomodulating treatments in evaluation for cutaneous T-cell lymphomas].* *Ann Dermatol Venereol*, 2005. **132 Spec No 2**: p. 5S39-41.
116. Lundin, J., et al., *Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome.* *Blood*, 2003. **101**(11): p. 4267-72.
117. Vonderheid, E.C., A. Sajjadian, and M.E. Kadin, *Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders.* *J Am Acad Dermatol*, 1996. **34**(3): p. 470-81.
118. Smith, B.D., et al., *Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the WHO classification systems.* *J Clin Oncol*, 2004. **22**(4): p. 634-9.
119. Senff, N.J., et al., *Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-Cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification.* *Arch Dermatol*, 2007. **143**(12): p. 1520-6.

120. Wollina, U., S. Hahnfeld, and H. Kosmehl, *Primary cutaneous marginal center lymphoma - complete remission induced by interferon alpha2a*. J Cancer Res Clin Oncol, 1999. **125**(5): p. 305-8.
121. Cozzio, A., et al., *Intra-lesional low-dose interferon alpha2a therapy for primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma*. Leuk Lymphoma, 2006. **47**(5): p. 865-9.
122. Kerl, K., et al., *Intralesional and intravenous treatment of cutaneous B-cell lymphomas with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab: report and follow-up of eight cases*. Br J Dermatol, 2006. **155**(6): p. 1197-200.
123. Bekkenk, M.W., et al., *Treatment of multifocal primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical follow-up study of 29 patients*. J Clin Oncol, 1999. **17**(8): p. 2471-8.
124. Bachmeyer, C., V. Orlandini, and S. Aractingi, *Topical mechlorethamine and clobetasol in multifocal primary cutaneous marginal zone-B cell lymphoma*. Br J Dermatol, 2006. **154**(6): p. 1207-9.
125. Heinzerling, L.M., et al., *Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma*. Cancer, 2000. **89**(8): p. 1835-44.
126. Rijlaarsdam, J.U., et al., *Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas of follicle center cell origin: a clinical follow-up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy*. J Clin Oncol, 1996. **14**(2): p. 549-55.
127. Assaf, C., et al., *Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG)*. J Dtsch Dermatol Ges, 2007. **5**(8): p. 662-8.
128. Bogle, M.A., et al., *Primary cutaneous B-cell lymphoma*. J Am Acad Dermatol, 2005. **53**(3): p. 479-84.
129. Gallardo, F., et al., *Aberrant nuclear BCL10 expression and lack of t(11;18)(q21;q21) in primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma*. Hum Pathol, 2006. **37**(7): p. 867-73.
130. Palmedo, G., et al., *Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma may exhibit both the t(14;18)(q32;q21) IGH/BCL2 and the t(14;18)(q32;q21) IGH/MALT1 translocation: an indicator for clonal transformation towards higher-grade B-cell lymphoma?* Am J Dermatopathol, 2007. **29**(3): p. 231-6.
131. Streubel, B., et al., *T(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma*. Blood, 2003. **101**(6): p. 2335-9.
132. Streubel, B., et al., *T(3;14)(p14.1;q32) involving IGH and FOXP1 is a novel recurrent chromosomal aberration in MALT lymphoma*. Leukemia, 2005. **19**(4): p. 652-8.

Résumé

Les lymphomes cutanés primitifs (PCL) constituent un secteur de la dermatologie en pleine évolution avec l'établissement récent de référentiels de prise en charge. Le but de cette étude était de faire un état des lieux des PCL suivis au CHU de Grenoble entre 1997 et 2008 et d'évaluer nos pratiques cliniques. Nous avons recensé 105 PCL et noté une augmentation du nombre annuel de diagnostics depuis 2006. L'âge médian au diagnostic était de 60 ans avec une prédominance masculine. Comme dans les articles de référence, les lymphomes T, notamment les mycosis fungoïdes (MF) (62%), étaient les plus représentés. Le délai diagnostique médian des MF (12 mois) était plus court que celui habituellement rapporté dans la littérature et la plupart (92%) était diagnostiquée à un stade précoce. La moitié des papuloses lymphomatoïdes était associée à une autre pathologie lymphoïde. La majorité des PCL bénéficiait d'un traitement local en première intention, en accord avec les recommandations actuelles, permettant une rémission complète dans 50% des cas. Dix pour cents des patients décédaient de leur maladie. Nous avons montré un meilleur suivi des recommandations de prise en charge des PCL depuis 2007, en partie grâce à l'intégration du CHU de Grenoble au Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés et à la création d'une réunion de concertation pluridisciplinaire locale. Toutefois, des insuffisances persistent dans l'évaluation clinique et paraclinique initiale des patients et nous proposons l'utilisation de fiches de bilan standardisées pour y remédier.

MOTS CLES : lymphomes cutanés primitifs, référentiels de prise en charge, pratiques cliniques, mycosis fungoïde, Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés, réunion de concertation pluridisciplinaire