

MINISTRE DES ENSEIGNEMENTS SECONDAIRES,
SUPÉRIEURS ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

DIRECTORAT GÉNÉRAL DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR

ÉCOLE NATIONALE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

Les Lymphomes cutanés à BAMAKO : *relations avec le virus HTLV-1*

(à propos de 13 observations à l'Institut Marchoux)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le1994
devant l'école Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

par : Minian F. SANOU

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(DIPLOME D'ÉTAT)

JURY

Président : Professeur Eric PICHARD
Membres : Docteur Antoine MAHE (*Directeur*)
Professeur Dapa A. DIALLO
Docteur Hamar TRAORE

N°...../Année 1994

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI
ANNEE UNIVERSITAIRE 1994-1995

ADMINISTRATION

DOYEN : ISSA TRAORE - PROFESSEUR
1^{er} ASSESSEUR: BOUBACAR S.CISSE - PROFESSEUR
2^{ème} ASSESSEUR : AMADOU DOLO - MAITRE DE CONFERENCE AGREGE
SECRETAIRE GENERAL: BAKARY CISSE - MAITRE DE CONFERENCE
ECONOME: MAMADOU DIANE CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

| | |
|----------------------|---------------------------|
| Mr Aliou BA | Ophtalmologie |
| Mr Bocar SALL | Ortho-Traumato.Sécourisme |
| Mr Souléyman SANGARE | Pneumo-phthiologie |
| Mr Yaya FOFANA | Hématologie |
| Mr Mamadou L.TRAORE | Chirurgie Générale |
| Mr DIALLO COUMBALY | Pédiatrie |

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R & PAR GRADE

D.E.R.CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

| | |
|-------------------------|-------------------------|
| Mr Abdel Karim KOUMARE | Chef D E R de Chirurgie |
| Mr Sambou SOUMARE | Chirurgie Générale |
| Mr Abdou Alassane TOURE | Ortho-Traumatologie |
| Mr Kalilou OUATTARA | Urologie |

2. MAITRES DE CONFERENCE AGREGES

| | |
|--------------------------------|--------------------|
| Mr Amadou DOLO | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Djibril SANGARE | Chirurgie Générale |
| Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP | Chirurgie Générale |

3. MAITRES DE CONFERENCE

| | |
|--------------------|--------------------|
| Mme SY Aissata SOW | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Salif Diakité | Gynéco-Obstétrique |

4. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

| | |
|--------------------------------|---------------------|
| Mr Mamadou L. DIOMBANA | Stomatologie |
| Mr Abdoulaye DIALLO | Ophtalmologie |
| Mr Alhousséini Ag MOHAMED | O.R.L. |
| Mme DIALLO Fatimata.S. DIABATE | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Abdoulaye DIALLO | Anesth.-Réanimation |
| Mr Gangaly DIALLO | Chirurgie Générale |

Mr Sékou SIDIBE
Mr Abdoulaye K.DIALLO
Mr Mamadou TRAORE
Mr Filifing SISSOKO
Mr Tiéman COULIBALY
Mme TRAORE J.THOMAS

Ortho.Traumatologie
Anesthésie-Réanimation
Gynéco-Obstétrique
Chirurgie Générale
Ortho.Traumatologie
Ophtalmologie

5. ASSISTANTS

Mr Nouhoum ONGOIBA
Mr Ibrahim ALWATA
Mr Sadio YENA

Anatomie & Chirurgie Générale
Ortho.Traumatologie
Chirurgie Générale

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Bréhima KOUMARE
Mr Siné BAYO
Mr Gaoussou KANOUTE
Mr Yéya T.TOURE
Mr Amadou DIALLO
Mr Moussa HARAMA

Bactériologie-Virologie
Anatomie-Path.Histoembryologie
Chimie analytique
Biologie
Biologie Chef de D.E.R.
Chimie Organique

2. MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

Mr Ogobara DOUMBO
Mr Anatole TOUNKARA

Parasitologie
Immunologie

3. MAITRES DE CONFERENCE

Mr Yénimégué A.DEMBELE
Mr Massa SANOGO
Mr Bakary M.CISSE
Mr Abdrahamane S.MAIGA

Chimie Organique
Chimie Analytique
Biochimie
Parasitologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE
Mr Sekou F.M.TRAORE
Mr Abdoulaye DABO
Mr N'yenigue Simon KOITA
Mr Abdrahamane TOUNKARA
Mr Flabou BOUGOUDOGO
Mr Amadou TOURE
Mr Ibrahim I.MAIGA

Biologie
Entomologie médicale
Malacologie,Biologie Animale
Chimie organique
Biochimie
Bactériologie
Histoembryologie
Bactériologie

5. ASSISTANTS

Mr Benoît KOUMARE

Chimie Analytique

D.E.R.DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

| | |
|-----------------------|------------------------------|
| Mr Abdoulaye Ag RHALY | Med.Int. Chef D E R MEDECINE |
| Mr Aly GUINDO | Gastro-Enterologie |
| Mr Mamadou K. TOURE | Cardiologie |
| Mr Mahamane MAIGA | Néphrologie |
| Mr Ali Nouhoum DIALLO | Médecine Interne |
| Mr Baba KOUMARE | Psychiatrie |
| Mr Moussa TRAORE | Neurologie |
| Mr Issa TRAORE | Radiologie |
| Mr Mamamdou M. KEITA | Pédiatrie |
| Mr Eric PICHARD | Médecine Interne |

2. MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

| | |
|--------------------|---------------------|
| Mr Toumani SIDIBE | Pédiatrie |
| Mr Bah KEITA | Pneumo-Phtysiologie |
| Mr Boubacar DIALLO | Cardiologie |
| Mr Dapa Aly DIALLO | Hématologie |

3. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

| | |
|-----------------------|--------------------|
| Mr Abdel Kader TRAORE | Med.Interne |
| Mr Moussa Y.MAIGA | Gastroenterologie |
| Mr Somita KEITA | Dermato-Leprologie |
| Mr Hamar A. TRAORE | Medecine Interne |
| Mr Bou DIAKITE | Psychiatrie |
| Mr Bougouzié SANOGO | Gastroenterologie |
| Mr Mamady KANE | Radiologie |

3. ASSISTANTS

| | |
|-----------------------|------------------|
| Mr Bakoroba COULIBALY | Psychiatrie |
| Mr Saharé FONGORO | Néphrologie |
| Mr Mamadou DEMBELE | Médecine Interne |
| Mr Adama D.KEITA | Radiologie |
| Mme Tatiana KEITA | Pédiatrie |

D E R de SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1.PROFESSEURS

| | |
|--------------------------|-------------|
| Mr Boubacar Sidiki CISSE | Toxicologie |
|--------------------------|-------------|

2. MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

| | |
|-----------------|------------------|
| Mr Arouna KEITA | Matière Médicale |
|-----------------|------------------|

3. MAITRES DE CONFERENCE

| | |
|------------------------|-------------------------------------|
| Mr Boulkassoum HAIDARA | Législation |
| Mr Ousmane DOUMBIA | Pharmacie Chimique (Chef de D.E.R.) |
| Mr Elimane MARIKO | Pharmacologie |

PERSONNEL D' ENCADREMENT (STAGES & TP)

| | |
|----------------------------|-----------------|
| Docteur Madani TOURE | H.G.T. |
| Docteur Tahirou BA | H.G.T. |
| Docteur Amadou MARIKO | H.G.T. |
| Docteur Badi KEITA | H.G.T. |
| Docteur Antoine Niantao | H.G.T. |
| Docteur Kassim SANOGO | H.G.T. |
| Docteur Yéya I.MAIGA | I.N.R.S.P. |
| Docteur Chompere KONE | I.N.R.S.P. |
| Docteur BA Marie P.DIALLO | I.N.R.S.P. |
| Docteur Almahdy DICKO | P.M.I.SOGONINKO |
| Docteur Mohamed TRAORE | KATI |
| Docteur Arkia DIALLO | P.M.I.CENTRALE |
| Docteur Reznikoff | IOTA |
| Docteur P.BOBIN | I.MARCHOUX |
| Docteur A.DELAYE | H.P.G. |
| Docteur N'DIAYE F. N'DIAYE | IOTA |
| Docteur Hamidou B.SACKO | HGT |
| Docteur Hubert BALIQUE | C.T. MSSPA |
| Docteur Sidi Yéhiya TOURE | HGT |
| Docteur Youssouf SOW | HGT |

ENSEIGNANTS EN MISSION

| | |
|----------------|-----------------|
| Pr M.CISSE | HYDRLOGIE |
| Pr M.L.SOW | MED.LEGALE |
| Pr S.S.GASSAMA | BIOPHYSIQUE |
| Pr D. BA | BROMATOLOGIE |
| Pr A.E.YAPO | BIOCHIMIE |
| Pr B.FAYE | PHARMACODYNAMIE |
| Dr G.FARNARIER | PHYSIOLOGIE |

D E D I C A C E S

Je dédie ce travail :

A MON PERE : Feu Hotyo SANOU.

Homme intègre, par ta vertue et le sens de l'honneur et de la dignité que tu as toujours défendus, tu as eu la confiance des autres, toi qui a toujours combattu pour la réussite de tes enfants, tu es le premier artisan de ma réussite ; que ce travail soit l'expression de ma profonde gratitude et mon amour filial.

A MA MERE : Sama KONE.

Pour toutes mes caprices et les charges que tu as subies pour mon éducation, tu as su, par ton affection et tes conseils, me conduire sur les chemins de la réussite ; que ce travail soit ici l'expression de tout ce que je te dois.

A MON GRAND FRERE : Kouana firmin SANOW, Directeur Diocésain de l'Enseignement Catholique de Bamako.

je ne saurai te remercier pour le soutien de tout ordre que tu m'as accordé pour l'aboutissement de mes études ; par ton courage, tes conseils, ton bon sens, et l'amour familial envers moi accepte l'expression de ma gratitude et de mes meilleurs sentiments de reconnaissance.

A MES DEUX GRANDES SOEURS : Sohan Sylvie SANOU et Sewé SANOU qui, auprès de ma mère, m'ont choyé ; vous m'avez apporté tout votre soutien sans relâche ; que ce travail soit l'expression de mon inoubliable reconnaissance envers vous.

A MON GRAND FRERE : Hassa Achille SANOU, Professeur au Lycée Don Bosco (RCI), pour tout ton soutien moral, le respect et les sentiments profonds que tu m'accordes ; que ce travail soit l'occasion pour moi de t'exprimer ma profonde gratitude.

A MON BEAU FRERE : Grégoire KONE.

Tes qualités morales et humaines, ton assiduité au travail, font de toi un homme idéal pour tes proches ; pour tout ce que tu m'as

fait, reçoit ici mes vifs remerciements les plus sincères.

A MES COLLEGUES DE L'INSTITUT MARCHOUX :

| | |
|----------|-----------|
| Seybou | COULIBALY |
| Mahamane | KONE |
| Bakarou | KAMATE |
| Koma | SISSOKO |
| Mariam | TRAORE |

pour la franche collaboration. Recevez mes remerciements, et bon courage.

A Mlle SOPHIE KONE :

Ta générosité, tes sentiments profonds envers moi, font de toi une fille exemplaire ; par ce travail, je t'adresse mes sentiments de reconnaissance.

AUX MEMBRES DU JURY.

Au Professeur Eric PICHARD, Professeur Agrégé en Médecine Tropicale ; Professeur chargé de cours à l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali, en service à l'hôpital du Point G.

Nous avons eu le privilège d'être votre étudiant, grâce à vos qualités intellectuelles exemplaires, les connaissances médicales que nous avons reçues de vous sont un acquis précieux qui nous servira à jamais dans notre vie pratique. Malgré vos multiples occupations, vous avez accepté de prendre part à ce jury, et l'honneur que vous me faites d'en être le Président, me donne la joie de vous adresser l'expression mes sentiments les meilleurs.

Au mon Directeur de Thèse, le Docteur Antoine MAHE, Spécialiste en Dermatologie et d'Anatomie Pathologie, Chef d'Unité de la Dermathologie - Léprologie à l'Institut MARCHOUX.

Vos qualités humaines, vos connaissances médicales, votre soucis constant de transmettre votre savoir attire tout notre attention sur vous et votre spécialité qu'est la dermatologie. Votre esprit de recherche, vos conseils et vos directives sont à la base de l'élaboration et la réussite de ce travail. Permettez-moi de le témoigner, et recevez, je vous prie, l'expression de ma profonde gratitude.

Au Professeur Dapa DIALLO, Spécialiste en Hématologie et en Médecine Interne.

votre disponibilité et votre assiduité nous serviront d'exemples. Votre contribution à la réalisation de ce travail est inestimable. Tous nos honneurs pour votre participation à ce Jury. Recevez par ce travail l'expression de nos remerciements très distingués.

Au Docteur Amar TRAORE, Spécialiste en Médecine Interne.

Votre sens du travail bien fait, l'intérêt et le respect que vous portez à vos étudiants sont des exemples éloquants qui nous ont servi et nous serviront toujours. Nous sommes honorés ici par votre présence à ce Jury. Acceptez alors l'expression de notre grande sympathie •

MES REMERCIEMENTS

* Au Docteur Somita KEITA, Spécialiste en Dermatologie, Charge de cours à l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie.

Votre enseignement, vos conseils nous ont été très utiles dans la réalisation de ce travail. Ils seront pour nous un bel exemple. Nous vous en sommes très reconnaissants.

* Au Docteur KONARE Abibatou, Spécialiste en Dermatologie.

Les conseils et les connaissances acquises à vos côtés nous serviront à jamais. Gardez à ce titre nos chaleureux remerciements.

* Au Docteur Pierre BOBIN, Spécialiste en Dermatologie, Directeur de l'Institut MARCHOUX.

Vos qualités intellectuelles, votre esprit créatif, votre rigueur au travail et votre humanisme, font de MARCHOUX un hôpital enviable. Votre apport de tout ordre pour la réussite de ce travail est indéniable. Veuillez agréer ici l'expression de ma profonde gratitude.

* A tout le Personnel de Dermatologie de l'Institut MARCHOUX, en particulier au Docteur NDIAYE Awa THIAM : pour vos conseils et votre disponibilité pour la réussite de ce travail. Acceptez ici nos remerciements.

A Robert COULIBALY, Secrétaire exemplaire qui, malgré ses occupations, s'est sacrifié et a fait preuve d'honnêteté pour l'aboutissement de ce travail ; qu'il en soit remercié.

A mes confrères :

Roger MOUNKORO,
Abdoulaye DEMBELE
Emile B. KONE
Kouana Florentin DENA
Georges KAMATE
Salomon KONE
François KWENE
Romain DAKOUCO

pour le respect, l'esprit de compréhension et la bonne collaboration.

Enfin, à tous ceux qui ont contribué, d'une manière ou d'une autre, à la réussite de ce travail.

TABLE DES MATIERES

| Matières | Pages |
|---|-------|
| I. - INTRODUCTION..... | 1 |
| II. - GENERALITES..... | 4 |
| 1.- Définition..... | 5 |
| 2.- Lymphomes en general..... | 6 |
| 3.- Lymphomes cutanes..... | 20 |
| 4.- Leucémie/lymphome à cellules T. de l'adulte..... | 41 |
| 5.- Moyens thérapeutiques..... | 66 |
| III. - LYMPHOMES CUTANES A BAMAKO: Relations avec le virus HTLV-1 (à propos de 13 observations à l'Institut MARCHOUX..... | 70 |
| 1. - Généralités..... | 71 |
| 2. - Problèmes et objectifs..... | 73 |
| 3. - Matériels et méthodes..... | 74 |
| 4. - Observations..... | 76 |
| 5. - Résultats/synthèse..... | 102 |
| 6. - Discussion | 117 |
| 7. - Conclusion..... | 120 |
| IV. RECOMMANDATIONS | |
| V. BIBLIOGRAPHIE | |
| VI. RESUME | |

I

I N T R O D U C T I O N

Les lymphomes primitifs cutanés ont été décrits pour la première fois par Coombs et al. (1971) et ont été reconnus par la communauté internationale pour plusieurs raisons :

- ils constituent en pathologie humaine l'exemple le plus typique d'une pathologie primitive et primitivement cutanée (12).

- une étiologie virale est associée à un certain nombre de ces entités, et a été documentée formellement pour la catégorie des lymphomes associés au virus HTLV I (8, 12, 13, 19).

Une des particularités de ces lymphomes cutanés est liée aux difficultés rencontrées pour élaborer une classification parfaitement cohérente des différentes formes anatomo-cliniques. En effet, sur le plan conceptuel la distinction est simple entre "lymphomes primitivement cutanés" et "lymphomes primitivement extra-cutanés" avec atteinte cutanée secondaire, d'évolution variable, souvent rapide. Jusqu'à il y a une quinzaine d'années, cette distinction était corrélée presque jusqu'à la première catégorie correspondait les lymphomes T non épidermotropes. La situation a été quelque peu compliquée par l'individualisation d'une nouvelle entité : la leucémie lymphome T de l'adulte associée au virus HTLV I (8). En effet, il s'agit d'une pathologie maligne lymphoïde primitivement extra-cutanée, d'évolution en général lente, mais qui s'accompagne souvent d'une symptomatologie cutanée très voisine de celle des lymphomes cutanés primitifs, avec en particulier présence d'un infiltrat T épidermotrope. Cette découverte est venue relancer le débat sur l'origine virale éventuelle des lymphomes cutanés primitifs T, qui n'est actuellement étayée par aucun argument solide (17).

Une difficulté nouvelle s'est donc révélée : celle de distinguer la leucémie lymphome T de l'adulte des lymphomes primitifs cutanés, puisque tous deux peuvent se révéler par des manifestations dermatologiques très voisines. Si ce problème n'est que théorique dans les pays à endémicité HTLV I faible, on peut concevoir qu'il en soit tout autrement en pays d'endémie HTLV I élevée.

En Afrique, la pathologie lymphomateuse cutanée est très peu décrite, en dehors de la remarque classique sur la modification de la sémiologie de l'érythème sur peau noire, conférant aux patients érythrodermiques un aspect "d'homme gris" plus que d' "homme rouge". Un paradoxe surtout est saisissant : alors que le continent africain représente le plus grand foyer dans le monde d'infection par le virus HTLV I, très peu de cas de lymphomes HTLV I y ont été décrits, comparativement à l'incidence de survenue de cette pathologie chez les sujets infectés rapportée dans les autres zones d'endémicité élevée (comme le Japon). Deux hypothèses sont proposées pour expliquer ce phénomène : la plus grande rareté effective des lymphomes HTLV I en Afrique, pour une raison restant à

déterminer, ou la méconnaissance fréquente de ce diagnostic, se le justifient?

L'objectif de travail ici présenté est double : apprécier la part que les pleurésies HLLM¹ jouent dans le tableau des pleurésies cutanées malignes, en particulier dans le cadre de l'étiologie des lymphomes cutanés au Mali, qu'ils soient primaires ou secondaires à un HLLM. Dans ce but, nous avons mené une enquête rétrospective, à l'aide de l'historique de l'archive, sur tous les cas de lymphomes cutanés primaires et secondaires observés pendant la période de 2 ans.

I I

G E N E R A L I T E S

I. - DEFINITION.

Les lymphomes cutanés pour le dermatologue, appartiennent à un groupe d'affections appelé "hématodermies", c'est-à-dire un ensemble de manifestations cutanées liées à la prolifération maligne dans la peau de cellules ayant leur origine dans la moelle hématopoétique. Celles-ci sont séparées en :

- localisation secondaire des lymphomes primitivement extra-cutanés (ganglionnaires, digestifs etc...),
- Lymphomes cutanés primitifs, plus dermatologiques.

Les lymphomes primitivement cutanés sont caractérisés par des proliférations lymphocytaires qui débutent apparemment dans la peau, s'y cantonnent pendant une longue période sans atteinte initiale de la moelle osseuse, des ganglions et des viscères.

En fait, le caractère initialement cutané des lymphomes même dans les formes le plus typiques de lymphomes dit "primitivement cutanés" est discuté (certaines techniques pouvant mettre en évidence des atteintes ganglionnaires refractives). On a donc tendance acutellement à préférer le terme de "Lymphome à expression cutanée prédominante".

2. - LES LYMPHOMES EN GENERAL.

2.1. - CLASSIFICATION.

Les diverses classifications des lymphomes ont toutes pour but d'arriver à distinguer au sein du polymorphisme des lymphomes, des catégories de lymphomes ayant des points communs morphologiques et pronostiques, susceptibles de guider le traitement selon le type et la gravité.

2.1.1. - Concepts nosologiques.

Au cours du demi-siècle passé, de nombreuses classifications des lymphomes systémiques et cutanés ont été proposées. leur nombre reflète à la fois la confusion et les controverses animées mais également les progrès en ce domaine (24). Elles visent toutes à dénombrer un agrégat de néoplasmes divers pour regrouper sous une même étiquette, des affections ayant des points communs. Si certaines de ces classifications les plus récentes ont prouvé leur valeur incontestable pour les atteintes ganglionnaires, elles s'avèrent moins adaptées pour les lymphomes cutanés.

La nosologie des lymphomes en général et des lymphomes cutanés en particulier, a beaucoup changé ces dernières années grâce aux récents progrès réalisés dans le domaine de la morphologie, la cytogénétique, l'immunologie et la virologie. Si la nomenclature ne fait pas encore l'unanimité de toutes les écoles, le terme de réticulose maligne a été abandonné par tous et les classifications fondées sur les critères anatomo-pathologiques conservent toutes leurs valeurs.

2.1.2. - Rappels Historiques.

Dès 1832, Thomas HODGKIN isole les tumeurs des ganglions lymphatiques, et parmi elles 7 observations d'une tumeur des ganglions et de la rate d'évolution particulière. La maladie de HODGKIN (dénomination donnée par WILKS en 1865) est ainsi isolée des autres tumeurs ganglionnaires. STERNBERG en 1898 et REED en 1902 en décrivent les aspects macroscopiques et histologiques, notamment les cellules qui portent leurs noms.

En 1893, KUNDRAT crée le terme de Lymphosarcome pour désigner ces tumeurs ganglionnaires. Au sein des lymphosarcomes, OBERLING individualise en 1928, les réticulosarcomes, tumeurs considérées comme originaires des cellules réticulo-endothéliales des ganglions.

En 1927, BILL et SYMERS individualisent parmi les lymphosarcomes, les formes dites "gigantofolliculaires" d'évolution lente. Reprenant et complétant toutes ces informations, RAPPAPORT en 1956, propose une classification morphologique globale des lymphomes qu'il améliore progressivement jusqu'à sa publication de référence en 1966 (Tableau I).

2.1.3. - Classification de RAPPAPORT.

RAPPAPORT a défini les impératifs d'une classification histopathologique idéale des lymphomes non hodgkiniens. Elle doit :

- reposer sur des critères morphologiques précis ;
- permettre de classer le plus grand nombre de lymphomes non hodgkiniens ;
- être aisément compréhensible, donc facile à apprendre ;
- être scientifiquement exacte, c'est-à-dire reposer sur des connaissances physiopathologiques modernes ;
- être reproductible par un maximum d'anatomo-pathologistes et surtout définir des sous-groupes de pronostics différents.

TABLEAU I : Classification de RAPPAPORT des Lymphomes non hodgkiniens (1966) - (4).

| |
|--|
| Nodulaire et/ou Diffus |
| - Lymphocytaire bien différencié |
| - Lymphocytaire peu différencié |
| - Mixte (Lymphocytaire et histiocytaire) |
| - Histiocytaire |
| - Indifférencié. |

L'apport majeur de cette classification est l'importance attachée à l'architecture de la prolifération et au type cytologique. La validité de la classification de RAPPAPORT a été confirmée par de nombreuses études clinico-pathologiques et par l'importance pronostique et thérapeutique des sous-groupes histologiques isolés. Utilisée pendant plus de 15 ans, la classification de RAPPAPORT a cependant deux inconvénients majeurs :

- elle isole un groupe de lymphomes "histiocytiques", alors que les études immunologiques ont montré que les tumeurs de ce groupe étaient d'origine lymphoïde et non monocyto-macrophagique comme on le pensait initialement ;

- plusieurs groupes de L.N.H. qui méritent sans aucun doute d'être individualisés, comme les lymphomes de BURKITT, le lymphome lymphoblastique, ne sont pas inclus dans la classification.

2.1.4.- La Classification de LUKES-COLLINS.

La classification des lymphomes malins non hodgkiniens (L.M.N.H.) proposée par LUKES-COLLINS, tient surtout compte de l'architecture nodulaire ou diffuse de la prolifération, et des caractères cytologiques des cellules tumorales (TBALÉAU II).

TABLEAU II : Classification de LUKES-COLLINS des L.M.N.H.

- . Les lymphomes folliculaires ou nodulaires : Représentent 45 pour cent des L.M.N.H.
- . les lymphomes diffus : ils forment un groupe hétérogène et représentent 55 pour cent des cas de lymphomes.
 - Lymphomes à petits lymphocytes :
 - . forme typique.
 - Lymphomes à petits lymphocytes avec différenciation plasmocytaire
 - Lymphomes à petites cellules clivées
 - Lymphomes mixtes.
 - Lymphomes à petites cellules clivées et à grandes cellules d'origine B.
 - . Lymphomes diffus mixtes T.
- . Lymphomes à grandes cellules
 - Lymphomes immunoblastiques
 - Lymphomes à petites cellules non clivées.
 - . Le lymphome de BURKITT.
 - Lymphomes lymphoblastiques
 - Autres lymphomes non hodgkiniens.
 - . Lymphomes composites
 - . Lymphomes à cellules T plasmocytoïdes .
 - . Lymphomes à grandes cellules anaplasiques ou lymphomes "Ki-1".
 - . Lymphomes histiocytaires vrais et histiocytose maligne.

2.1.5. - La classification de KIEL-LENNERT.

- Depuis 1974, la reconnaissance de nouvelles entités clinico-pathologiques et l'établissement de liens de plus en plus nombreux entre les connaissances sur le système immunitaire et les tumeurs lymphoïdes ont conduit de nombreuses équipes à proposer de nouvelles classifications. Celle de KIEL utilise les critères morphologiques et immunologiques, et repose sur un examen histologique et cytologique interprété en fonction des

connaissances actuelles de l'histogenèse et des critères immunologiques des populations lymphoïdes.

La classification de KIEL-LENNERT (Tableau III) s'éloigne des autres classifications, celle de RAPPAPORT, celle de LUKES-COLLINS plus récente, par l'intégration des leucémies dans les lymphomes non hodgkiniens, la définition morphologique de l'immunocytome et la réunion en un seul groupe des lymphomes de BURKITT et du lymphome lymphoblastique.

**TABLEAU III : Classification de KIEL-LENNERT des Lymphomes
non Nodgkiniens 1978 (4).**

| | | |
|----------------------|---|--|
| Faible Malignité | - Lymphocytaire | Leucemie lymphoïde chronique B. Leucemie lymphoïde chronique T. leucemie à tricholeucocytes. Mycosis fongoïde et syndrome de Sezary. Lymphome malin des zones T. |
| | - Lymphoplasmo- cytaire. (immunocytome) | Lymphoplasmo- cytaire Lymphoplasmo- cytoïde Polymorphe. |
| | - Plasmocytaire (plasmocytome) | |
| | - Centrocytique | - à petites cellules - à grandes cellules |
| | - Centroblasti- que centrocytique | - Folliculaire, folliculaire et diffus ± sclérose - à petites cellules - à grandes cellules |
| Malignité élevée. | - Centroblastique | - Monomorphe - Polymorphe |
| | - Lymphoblasti- que | lymphoblastique B : type BURKITT. - Lymphoblastique T . à noyau convoluté . à noyau non convoluté. . non classé. |
| | - Immunoblasti- que | - Avec ou sans différen- tiation plasmocytaire. |

L'une des grandes qualités de la classification de KIEL proposée en 1974, est de permettre d'intégrer toutes les nouvelles données sans en altérer le concept (11). C'est ainsi qu'il a été proposé une classification de KIEL, actualisée (Tableau IV), il s'agit d'une simple extension par adjonction de nouvelles entités confondues avec d'autres lymphomes malins ou des proliférations tumorales non lymphomateuses. La nouveauté de cette classification est l'intégration de lymphomes T récemment décrits, et distingue nettement les lymphomes malins d'origine B des lymphomes malins d'origine T.

Les nouveautés importantes de la version actualisée de la classification de KIEL consistent :

- Pour les lymphomes malins T (L.M.T.), l'introduction des L.M.T. pléomorphes faits de lymphocytes présentant une différenciation fonctionnelle de type lymphocyte périphérique. Ces L.M. pléomorphes T comprennent des formes avec prédominance de petites cellules, donc de faible malignité et de cellules moyennes ou grandes, de grande malignité. Les diverses variétés morphologiques pouvant s'observer chez les sujets HTLV-1 positifs sont indiquées.

Le lymphome malin lympho-épithélioïde a été inclus parmi les L.M.T. ; de même, la lymphadenopathie-angio-immunoblastique (L.A.T.) est actuellement considérée dans la plupart des cas comme un L.M.T. L'addition d'une nouvelle entité récemment individualisée, le L.M. à grandes cellules anaplasiques aux L.M.T.

- Pour les lymphomes malins B. (L.M.B.), les seules modifications notables sont représentées par l'adjonction des L.M. plasmocytaires et par la séparation du lymphome de BURKITT des lymphomes malins lymphoblastiques B.

La présentation de cette classification de KIEL actualisée se justifie sur le plan scientifique par les acquisitions récentes concernant les L.M. Sur le plan clinique, elle permet de distinguer des L.M. d'origine différente, ce qui aura peut-être un intérêt dans l'avenir avec l'apparition de substances bio-modulatrices susceptibles de remplacer ou de compléter les traitements actuels.

TABLEAU IV : - Classification de KIEL actualisée des Lymphomes.

| L.M.B. | L.M.T. |
|---|--|
| Faible malignité | |
| - Lymphocytaire | - lymphocytaire |
| . L.L.C. | . L.L.C. |
| . L. polylmphocytaire | . L. polylmphocytaire |
| . L. à tricholeucocytes | |
| - Lymphoplasmocytaire/cytoïde (immunocytome.) | -petites cellules cérébri-formes (mycosis fongoïde, syndrome de SEZARY) |
| - Plasmocytaire. | -Lympho-épithéloïde de LENNERT. |
| | - De type angio-immunoblastique (L.A.I.) |
| - Centroblastique-centrocytaire | - Des zones T. |
| . Folliculaire = diffus . diffus .Centrocytaire | -Pléomorphe à petites cellules (HTLV-1±) |

| Grande Malignité | |
|--|---|
| - Centroblastique | - Pléomorphe à cellules moyennes et/ou grandes (H.T.L.V-1±) |
| - Immunoblastique | - Immunoblastique (HTLV-1 = |
| - Grandes cellules anaplasiques (Ki-1 +) | - Grandes cellules anaplasique (Ki-1+) |
| - BURKITT | |
| - Lymphoblastique | - Lymphoblastique |
| Types rares. | |

2.2. - BILANS D'EXTENSIONS DES LYMPHOMES.

Le bilan d'extension d'un lymphome permet de déterminer le nombre et le siège des localisations, et de ce fait le pronostic et les modalités du traitement.

Bien qu'elle ait été initialement conçue pour la maladie de HODGKIN, il est habituel d'utiliser également la classification d'ANN ARBOR pour les lymphomes malins non hodgkiniens (Tableau V).

TABLEAU V : Clasification de l'extension d'un lymphome dite de ANN ARBOR (20).

| STADES | DEFINITIONS. |
|--------|---|
| I | Atteinte d'un seul ganglion (I) ou d'un seul site extranganglionnaire (I _E) |
| II | Atteinte d'au moins deux aires ganglionnaires du même côté du diaphragme (II) ou d'une aire ganglionnaire et d'un site extra-ganglionnaire d'un même côté du diaphragme (II _E). |
| III | Atteinte de plusieurs aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme (III) avec éventuellement atteinte splénique (III _S) ou atteinte d'un site extra-ganglionnaire (III _E). |
| IV | Atteinte diffuse d'un ou plusieurs organes extra ganglionnaires avec ou sans atteinte ganglionnaire |

L'atteinte cutanée primitive et isolée, correspond au stade I contrairement à l'atteinte cutanée secondaire qui équivaut à un stade IV. Cette atteinte cutanée secondaire des lymphomes ganglionnaires, qui est effectivement un facteur de mauvais pronostic, est bien différente des lymphomes primitivement cutanés qui doivent être diagnostiqués et traités au stade où ils sont encore limités à la peau.

2.2.1. - Le Lymphome de HODGKIN.

Appelée aussi lymphogranulomatose maligne, la maladie de HODGKIN est un lymphome à prédominance ganglionnaire d'étiologie inconnue, défini histologiquement par la présence de cellules de STERNBERG au sein d'un infiltrat cellulaire polymorphe (lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires...).

La maladie de HODGKIN donne rarement des lésions cutanées spécifiques (3,4 pour cent des cas) (15) sauf en phase terminale (stade IV). Ce sont des lésions de diffusion d'un ganglion proche ; parfois non palpables, elles réalisent des papules, des nodules, des plaques infiltrées qui peuvent ultérieurement s'ulcérer.

Les lésions cutanées non spécifiques sont de beaucoup plus fréquentes. Il peut s'agir d'un prurit parfois révélateur, le plus souvent au cours des poussées de la maladie, parfois intolérable et responsable des lésions de grattage (29) de prurigo et de lichenification.

2.2.2. - Les lymphomes malins non hodgkiniens.

a) - Les lymphomes folliculaires (nodulaires).

Les lymphomes folliculaires sont le plus souvent des affections disséminées avec de multiples localisations ganglionnaires et des localisations extra-ganglionnaires, touchant par ordre décroissant, la moelle osseuse, la rate, le foie et la sphère O.R.L. Les localisations digestives sont très rares ; et les localisations cérébro-méningées exceptionnelles. Les formes localisées (stade I et stade II de la classification de ANN ARBOR), sont très rares. La prolifération tumorale est constituée d'un mélange de petites cellules clivées et de grandes cellules clivées ou non.

b) - Les lymphomes diffus.

. Lymphomes diffus mixtes T. Les lymphomes mixtes d'origine T se présentent habituellement sous formes de polyadenopathies superficielles (85% des cas) (14). La dissémination est d'emblée importante, la plupart des patients est au stade IV lors du diagnostic initial. Les localisations cutanées, 50% des cas, sont

des nodules ou des tumeurs érythémateuses ou violacées situées le plus souvent sur le tronc et les extrémités. Une atteinte hépatique s'observe dans 50% des cas, pleuropulmonaire 30%.

. Lymphomes à grandes cellules. Ces lymphomes correspondent au groupe "histiocytaire" de la classification de RAPPAPORT, grand centrocytes et centroblastes dans la classification de KIEL. Ils sont caractérisés par une évolution rapide avec un envahissement ganglionnaire et systémique précoce. Le pronostic du lymphome à grandes cellules de type T (plus rares que les formes B) est plus mauvais en raison de l'envahissement clinique plus diffus. Les lésions cutanées sont des plaques infiltrées de nodules ou des tumeurs avec tendance à l'ulcération.

. Le lymphome à petites cellules clivées, peut rarement présenter des lésions cutanées nombreuses et disséminées. Histologiquement, les centrocytes sont des cellules de taille petite ou moyenne, au cytoplasme rare, avec un noyau encoché à chromatine dense sans nucléole visible.

Cet aspect du noyau peut parfois poser un problème de diagnostic différentiel avec un lymphome T non épidermotrope.

. Le lymphome de BURKITT.

Les localisations de ce lymphome, sont surtout digestives (plus de 50%), puis ganglionnaires, la moelle osseuse, les os (maxillaires et orbites) cérébro-méningées. Le lymphome de BURKITT ne donne qu'exceptionnellement des localisations cutanées (stade terminal). Il est classé dans le groupe des lymphomes lymphoblastiques B de malignité élevée dans la classification de KIEL - LENNERT. Mais dans la classification actualisée de KIEL, il en est séparé. L'histologie ganglionnaire présente un aspect caractéristique "en ciel étoilé", en rapport avec la présence de cellules tumorales au cytoplasme basophile et vacuolisé et de grandes cellules macrophagiques.

. Lymphomes lymphoblastiques. Les localisations sont surtout médiastino-pulmonaires (30,6%) ; la moelle osseuse 22-60% des cas avec envahissement sanguin 11 à 40%. Une hépatosplénomégalie observée. Les localisations cérébro-méningées s'observent dans 20 à

40% dès le diagnostic ; ces lymphomes s'accompagnent rarement de lésions cutanées. KIEL les classe dans les lymphomes de malignité élevée.

2.2.3. - Les localisations cutanées des leucémies (aigues et chroniques).

Les signes cutanés au cours des leucémies sont souvent complexes et variés. La fréquence de ces lésions cutanées, est diversement appréciée par l'origine des statistiques. Hématologique ou dermatologique, elle varie ainsi largement de 1 à 20% (3).

Les signes cutanés spécifiques liés à l'infiltrat des cellules leucémiques sont rarement révélateurs ; ils sont plus fréquents au cours des leucémies myéloblastiques et des leucémies lymphoïdes chroniques. Ce sont des lésions purpuriques, des lésions érythémato-papuleuses ou nodulaires voire tumorales. Une érythrodermie s'observe au cours des leucémies lymphoïdes chroniques (à différencier d'un syndrome de SEZARY et de certains lymphomes cutanés T à virus HTLV-1). Des bulles sont notées également dans les leucémies lymphoïdes chroniques. Une atteinte gingivale peut s'observer surtout au cours des leucémies aigues lymphoblastiques.

. La leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte : LTA.

Cette entité de description récente, constitue le premier exemple de proliférations malignes rapporté à un retrovirus chez l'homme (4) ; le retrovirus HTLV-1 (la LTA sera étudiée dans un chapitre spécial : le Chapitre 4).

. La leucémie lymphoïde chronique T.

les lésions cutanées sont fréquentes et s'accompagnent d'un état leucémique et sub-leucémique. Il s'agit de lésions parfois bulleuses ou érythémato-squameuses surtout infiltratives, nettement papuleuses nodulaires et tumorales. Cette affection peut donc poser un problème de diagnostic différentiel avec un syndrome de SEZARY. Cependant, dans la leucémie lymphoïde chronique, l'infiltrat est situé dans le derme moyen à l'hypoderme nettement séparé de l'épiderme.

. La leucémie lymphoïde chronique B.

Les lésions cutanées se présentent sous forme de plaques érythémateuses infiltrées de nodules tumoraux solitaires ou multiples, donnant au visage l'aspect d'un faciès léonin. L'envahissement est d'emblée cutanéoganglionnaire dans la majorité des cas. Histologiquement, on retrouve un infiltrat dermique diffus constitué de petits lymphocytes.

3. - LES LYMPHOMES CUTANES.

3.1. - CLASSIFICATION DES LYMPHOMES CUTANES.

les lymphomes cutanés du fait de leur situation particulière sont encore l'objet d'un débat nosologique que reflètent les divers essais de classifications.

3.1.1. - La classification selon le caractère primitivement cutané ou non.

Les lymphomes cutanés apparemment primitifs du fait de leur localisation (architecture, environnement cellulaire et conjonctif à la peau), ne peuvent être classés comme les lymphomes ganglionnaires.

Cette classification fondée également sur les critères immunologiques, isole le groupe hétérogène des lymphomes cutanés à cellules T (L.C.C.T.) des localisations cutanées des lymphomes extracutanés en particulier ganglionnaires.

a) - Les lymphomes cutanés primitifs : L.C.C.T.

- le Mycosis fongoïde : M.F.
- le syndrome de SEZARY : S.S.
- Le lymphome pagetoïde : L.P.

b) - Les lymphomes secondairement cutanés.

Ce sont les localisations cutanées secondaires des :

. Lymphomes ganglionnaires.

- Hodgkin cutané
- Lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires.

. Lymphomes extra-ganglionnaires.

- Viscéraux
- Osseux
- Autres.

. Leucémies.

- La leucémie à cellules T de l'adulte (LTA)
- les leucémies lymphoïdes chroniques T
- les leucémies lymphoïdes chroniques B.

Cependant cette classification fondée sur les manifestations cutanées primitives et secondaires, n'a qu'un intérêt isolé du fait que beaucoup de lymphomes cutanés primitifs secondaires ou leucémiques, ont des similitudes anatomocliniques étroites (exemple : mycosis fongoïde et LTA) posant donc un problème diagnostique voisin. Quant aux lymphomes B, le caractère diffus ou nodulaire de l'infiltrat est difficilement reconnu sur une biopsie cutanée. Il est donc proposé une classification topographique des lymphomes cutanés, séparant les lymphomes épidermotropes des lymphomes non épidermotropes.

L'épidermotropisme est la prolifération anormale dans l'épiderme des cellules lymphocytaires tumorales. On parle alors d'un infiltrat lymphocytaire épidermique. Cet infiltrat est plaqué contre l'épiderme qu'il envahit pour former des thèques.

3.1.2. - La classification selon les signes cutanés au premier plan ou non.

La présentation des lymphomes cutanés et leur évolutivité sont corrélées à leur aspect histologique cutané permettant de différencier les lymphomes épidermotropes d'une part des autres lymphomes, d'autre part (27) les lymphomes non épidermotropes.

. Les lymphomes T épidermotropes.

Les lymphomes T épidermotropes comprennent essentiellement :

- le Mycosis fongoïde classique
- Le Syndrome de SEZARY
- le Lymphome pagetoïde.

Ces lymphomes ont en commun un certain nombre de caractères :

- . atteinte cutanée initiale et prédominante et longtemps isolée avec respect prolongé des ganglions et de la moelle osseuse (du moins en apparence) ;

. histologie des lésions cutanées caractérisées par un aspect cérébriforme des cellules tumorales, ainsi qu'un épidermotropisme quasi constant à un moment au moins de l'évolution. Cet épidermotropisme est caractérisé par un infiltrat lymphocytaire qui est plaqué contre l'épiderme qu'il envahit pour former des thèques. Les cellules proliférantes appartiennent à la sous population des cellules lymphocytaires T auxiliaires (CD₄ +) .

. évolution lente les faisant classer dans le groupe des lymphomes malins non hodgkiniens de faible malignité. Ces lymphomes sont primitivement cutanés. Un type de lymphomes peut les simuler de très près :

- La leucémie lymphome à cellules T de l'adulte (L.T.A.).

La L.T.A. a des caractéristiques semblables aux lymphomes cutanés à cellules T épidermotropes mais s'en distingue outre le caractère primitivement extracutané par certains points :

. L'association de la L.T.A. au virus HTLV-1, en effet des anticorps anti HTLV-1 sont présents chez tous les patients. Le genome proviral est intégré à l'état clonal dans le noyau des cellules pathologiques.

. L'hypercalcémie est souvent retrouvée (50% des cas) avec envahissement hépato-splénique, médulaire, méningé, pleuropulmonaire fréquent.

. la fréquence des infections opportunistes (exemple : l'anguillulose).

. La L.T.A. est caractérisée par sa haute malignité avec une grande altération de l'état général et le décès peut survenir en moins d'un an.

. les lymphomes cutanés primitifs non épidermotropes.

Les lymphomes primitivement cutanés non épidermotropes sont des tumeurs rares. Autrefois appelés "réticuloses", ces lymphomes ont des caractéristiques cliniques et histologiques les individualisant nettement des lymphomes cutanés épidermotropes.

Ils se présentent sous formes de placards, de nodules ou de tumeurs de taille variable, de consistance ferme, de couleur violacée, le plus souvent unique non prurigineux et souvent localisés au visage et aux extrémités.

. L'infiltrat est localisé dans le derme moyen et dans le derme profond. Il épargne le derme papillaire et sous-papillaire et les cellules proliférentes sont B ou T.

. Les lymphomes à cellules B sont rarement cutanés d'emblée. Ce sont l'immunocytome, les lymphomes centrocytiques, centrocytique-centroblastique.

- . Les lymphomes T non épidermotropes comprennent :
- le lymphome lymphoblastique
 - les lymphomes T périphériques.

Cette classification a le grand avantage d'être facilement accessible à l'histopathologie standard. Mais d'une part, elle peut méconnaître un mycosis fongoïde au stade tumoral (non épidermotrope), d'autre part, l'épidermotropisme qu'on a cru longtemps synonyme du mycosis fongoïde, a été observé dans d'autres lymphomes : la leucémie/lymphome à cellules T liée au virus HTLV-1 par exemple.

La classification anatomo-pathologique est actuellement complétée par l'étude immunologique permettant la détermination du phénotype des cellules tumorales.

les lymphomes de type T se superposent schématiquement aux lymphomes épidermotropes mais cette adéquation n'est pas toujours parfaite (le mycosis fongoïde tumoral n'a pas d'épidermotropisme). le groupe des lymphomes non épidermotropes est moins bien structuré et comprend surtout des lymphomes B mais également un certain nombre de formes T ou des lymphomes non B non T.

3.1.3. - La classification des lymphomes cutanés selon la prolifération B et T.

Cette classification des lymphomes cutanés tend vers un classement des lymphomes séparant les lignées B et T décrivant en leur sein

des tumeurs apparentées aux différents stades de maturation de chaque lignée (Tabelau VI).

TABLEAU VI : Classification des lymphomes cutanés selon les cellules B et T.

Lymphomes cutanés à cellules T.

- Lymphomes/leucémies à cellule T préthymique et thymique
- Lymphome lymphoblastique
- lymphome/leucémie à cellules T périphériques :

De faible malignité.

- Leucémie lymphoïde chronique et leucémie prolymphocytaire à petites cellules cérébriformes (Mycosis fongoïde, Syndrome de SEZARY, lymphome pagetoïde).

- lymphome lympho-épithélioïde (lymphome de LENNERT)
- lymphome angio-immunoblastique
- lymphome des zones T.
- lymphomes pléomorphes à petites cellules (HTLV-1 ±).

- De malignité élevée.

- Lymphome pléomorphe de petites à moyennes et grandes cellules (HTLV-1 ±).

lymphome immunoblastique (HTLV-1 ±).

- lymphome à grandes cellules anaplasiques (Ki-1 +).

- Inclassable (de faible malignité, de malignité élevée ou de malignité intermédiaire).

. Lymphomes cutanés B.

- Lymphomes leucémies lymphoblastiques B lymphome à cellules centrogerminales (ou centrofolliculaires)
- lymphome immunoblastique B.
- leucémie lymphoïde chronique B.
- lymphomes lymphoplasmocytaires.
- plasmocytome.

. Hodgkin cutané.

INTERET DE CES CLASSIFICATIONS POUR NOTRE ETUDE.

On voit que sur le plan théorique, d'une part, la distinction entre "lymphome primitivement cutané" (Mycosis fongoïde) et "lymphome primitivement extracutané" [(ganglionnaire, leucémique (L.T.A.))] est claire.

D'autre part, en pratique clinique, l'atteinte cutanée peut être au premier plan et révélatrice dans des pathologies voisines cliniquement, mais distinctes sur le plan nosologique (Mycosis fongoïde et leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte). C'est pourquoi on a proposé le concept de : "lymphome à expression cutanée prédominante".

Concept essentiellement pratique regroupant des pathologies diverses nosologiquement mais homogène sur le plan de la présentation. Ces lymphomes ont en commun dans leur majorité des caractéristiques des lymphomes cutanés à cellules T (L.C.C.T.). Le concept de lymphome à expression cutanée prédominante (L.E.C.P.) ou de lymphome cutané à cellules T (L.C.C.T.) présente un intérêt supplémentaire pour le continent Africain. Au Mali notamment, le diagnostic de lymphome est affirmé histologiquement, mais le bilan d'extension est souvent peu sophistiqué. La clinique prend une grande importance dans cette évaluation. Les distinctions "primitivement cutanées" ou ganglionnaires, peuvent être en pratique difficile dans certains cas.

"Lymphomes à expression cutanée prédominante".

(Classification : Tableau VII)

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">. - <u>De malignité peu élevée.</u><ul style="list-style-type: none">Mycosis fongoïde- Syndrome de SEZARY- Réticule pagetoïde- Lymphome cutané primitif T ou MF.. - <u>De haute malignité.</u><ul style="list-style-type: none">- Les leucémies/lymphomes à cellules T liées au HTLV-1.(= La L.T.A.) |
|--|

3.2. - ETUDE CLINIQUE DES LYMPHOMES CUTANES.

3.2.1. - Les lymphomes primitifs épidermotropes.

3.2.1.1. - Le Mycosis fongoïde.

Le Mycosis fongoïde se définit comme un lymphome cutané primitif susceptible de se généraliser aux viscères, chronique avec des poussées irrégulières, presque toujours mortel, sur la nature de laquelle on a aucune donnée étiologique certaine.

Il s'agit d'une maladie assez rare, deux nouveaux cas par an par million d'habitants (13) touchant surtout les sujets entre 40 et 60 ans plutôt de sexe masculin. Le prurit, symptôme le plus fréquent et souvent le plus précoce, peut apparaître isolement au début de la maladie ou plus tard et persiste en général pendant toute l'évolution.

Deux formes principales de Mycosis fongoïde, sont reconnues, auxquelles il faut ajouter la forme à tumeur d'emblée.

* La forme commune dite progressive ALIBERT-BAZIN.

Elle évolue en trois stades :

a) - Le stade 1 : marqué par les érythèmes prémycosiques : plaques ou nappes érythémato-squameuses bien limitées et très prurigineuses. Elles évoluent comme une dermatose bénigne pouvant réaliser un tableau d'eczéma (eczématide), plus souvent ptyriasiforme que psoriasiforme, de parapsoriasis à grandes plaques simples ou poïkilodermiques, elles ont dans ce dernier cas des ressemblances étroites avec des lésions de radiodermite et sont encore appelées poïkiloderma atrophicans vasculaire. Souvent, les placards à contours géographiques sont nettement limités, ce qui est évocateur. Des aspects lésionnels très différents peuvent être observés chez un même malade à différentes périodes, voire simultanément. Cette première période s'étend en général sur plusieurs années.

b) - Le 2ème stade : les plaques s'infiltrent souvent en bordure formant des bourelets cuivrés ou en arcs de cercles rouges violacés et fermes. Ailleurs, les plaques s'épaississent en totalité. On note des espaces réservés de peau saine, ce qui est un signe évocateur. En réalité, le degré d'infiltration varie non seulement d'une lésion à une autre, mais aussi au niveau d'une même lésion. Ces lésions infiltrées, peuvent être localisées en n'importe quel point du tégument. l'atteinte du cuir chevelu

entraîne une alopecie plus ou moins complete dans les zones de lésions. A ce stade, l'évolution s'accélère.

c) - Le 3eme stade : il est représenté par l'apparition de nodules tumoraux, soit en peau saine, soit au niveau de lésions d'érythèmes pré-mycosiques ou de plaques infiltrées. Les tumeurs sont généralement à base arrondie, hémisphérique. Leur taille va d'une noisette à celle d'une orange. Elles peuvent être dans certains cas surélevées par rapport à la peau avoisinante. Ces lésions peuvent s'ulcérer secondairement et survenir n'importe où mais siègent avec prédilection au niveau de la face et des grands plis.

Une des caractéristiques de cette forme progressive est que les lésions peuvent regresser partiellement ou en totalité à n'importe quel stade, mais ce caractère regressif, constant au stade des érythèmes pré-mycosiques, est beaucoup plus aléatoire au stade tumoral.

* La forme érythrodermique de HALLOPEAU-BESNIER.

L'ensemble de la peau est le siège d'un érythème. La peau est infiltrée rouge, plus ou moins squameuse : c'est "l'homme rouge" d'HALLOPEAU. Des adenopathies volumineuses et surtout un prurit intense, un ectropion des paupières, une alopecie plus ou moins complète, une kératodermie palmo-plantaire, peuvent être observées. L'évolution est chronique avec des périodes d'amélioration.

* A ces deux formes principales, il y a une forme à tumeur d'emblée, décrite par VIDAL et BROCOQ, très rare ; la plupart des lymphomes cutanés ayant été rapportés sous ce nom correspondent probablement à des lymphomes cutanés non épidermotropes primitifs.

3.2.1.2. - Le Syndrome de SEZARY (27, 30).

SEZARY a décrit en 1938 un syndrome associant une érythrodermie sèche ou oedémateuse à gros plis cutané très prurigineuse, des adenopathies superficielles et la présence dans le sang des cellules mononuclées monstrueuses qui portent son nom : cellules de SEZARY.

Le syndrome de SEZARY est pour beaucoup d'auteurs la forme leucémique du Mycosis fongoïde.

Une onychodystrophie, kératodermie palmoplantaire, une alopecie,

peuvent s'associer aux signes, ci-dessus cités. Ce tableau est donc superposable sur le plan clinique à la forme érythrodermique de HALLOPEAU-BESNIER du mycosis fongoïde, mais s'en distingue par la présence de cellule de SEZARY dans le sang. Certains patients ont une érythrodermie à un moment des plaques discrètes et des tumeurs à un autre, d'autres ont enfin les deux types de lésions en même temps.

3.2.1.3. - Le lymphome pagetoïde.

Il se présente, soit sous forme d'une lésion unique principalement d'évolution progressive et lente (forme de WORINGER), soit sous forme de lésions multiples d'évolution rapide et de pronostic sombre, avec localisation ganglionnaire et viscérale (forme de KETRON-GOODMAN). Cliniquement, les lésions sont circonscrites bien limitées érythémato-squameuses, hyperkeratosiques, voire verruqueuses.

3.2.1.4. - Les caractères communs de ces lymphomes.

Lymphomes dits les plus "dermatologiques" parce qu'ils se manifestent par une atteinte cutanée initiale et prédominante ; le mycosis fongoïde, le syndrome de SEZARY, la réticulose pagetoïde, ont un nombre de caractères communs histologiques immunologiques et pronostiques les différenciant nettement des autres lymphomes.

- Sur le plan histologique. Ils sont caractérisés par l'épidermotropisme de l'infiltrat fait de cellules lymphoïdes T atypiques isolées ou groupées sous forme de thèques ou ("microbcès de PAUTRIER").

- Sur le plan immunologique Ils sont caractérisés par des cellules ayant le phénotype CD_4^+ , CD_8^- , CD_{25}^- des lymphocytes T.

- Sur le plan pronostique. L'évolution des lymphomes épidermotropes s'étend sur plusieurs années, plus lente dans les formes progressives, elle est plus rapide dans les formes érythrodermiques. L'évolution se fait le plus souvent vers l'aggravation et la mort survient le plus souvent par suite d'infections bactériennes ou virales ou de l'envahissement tumoral.

3.2.1.5. - diagnostic des lymphomes cutanes epidermotropes.

Suspectés cliniquement devant l'un des tableaux décrits, les lymphomes cutanés épidermotropes, sont affirmés sur les données de l'histopathologie auxquelles s'ajoute l'examen du sang circulant dans le syndrome de SEZARY.

* L'histopathologie.

a) - L'histopathologie cutanée. Outre l'aspect en bande sous épidermique de l'infiltrat néoplasique, elle présente deux traits essentiels :

- le caractère convoluté, cérébriforme particulièrement net au microscope électronique ou en coupe semi-fine, d'une fraction notable de cellules de l'infiltrat ("cellules du mycosis").

- Cet aspect caractéristique est surtout net au stade de plaques infiltrées pour disparaître au stade tumoral où les cellules sont plus volumineuses, mais moins convolutées et que l'épidermotropisme s'efface.

b) - L'histologie ganglionnaire. La biopsie ganglionnaire va montrer, soit un aspect de lymphadenopathie, soit un envahissement spécifique par des cellules atypiques. L'envahissement qui est plus précoce dans le syndrome de SEZARY que dans le mycosis fongoïde. L'augmentation du volume des ganglions ne signifie pas malignité. Dans la lymphadenopathie dermatophatique, l'architecture générale du ganglion est conservée, il existe une hyperplasie des cellules réticulaires interdigitées avec des histiocytes qui contiennent un matériel lipidique, tandis que d'autres contiennent de la mélanine ou de l'hémosidérine. Environ 80% des cas se mêlent à ces cellules de petits et grands lymphocytes atypiques et de grandes cellules immunoblastiques.

c) - La cellule de SEZARY circulante. Recherchée sur le frottis sanguin coloré au May Grunwald-Giemsa, elle est une cellule dont le noyau convoluté, possède une chromatine dense parcourue de sillon en "coups d'ongles", dessiné à la surface nucléaire. A partir d'un taux de 15 cellules de SEZARY pour 100 lymphocytes circulantes ou 10^3 de cellules de SEZARY/UL, le diagnostic du syndrome de SEZARY est presque certain (17).

* Autres moyens de diagnostic

Des difficultés diagnostiques peuvent être rencontrées au stade des érythèmes pré-mycosiques du Mycosis fongoïde ou dans le syndrome de SEZARY du fait, soit de la discrétion de l'épidermotropisme, soit de la pauvreté de l'infiltrat en cellules atypiques. On a recours alors à d'autres examens.

a) - Le microscope électronique. La description de la cellule de SEZARY circulante au microscope électronique à transmission en 1968 par LUTZNER et JORDAN, a ouvert l'ère du diagnostic ultrastructural des lymphomes cutanés T épidermotropes. Ces cellules de SEZARY circulantes, ont en effet un noyau très caractéristique avec un contour très sinueux, profondément indenté ; ce qui lui donne en reconstitution tridimensionnelle, un aspect convoluté cérébriforme.

b) - Les immunomarquages. A l'aide d'anticorps monoclonaux, ils permettent de confirmer que les lymphomes T épidermotropes expriment habituellement le phénotype CD_2^+ CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^- , CD_{25}^- , $HLADR^-$. Cependant, ceci est de faible portée diagnostique, car de nombreuses pathologies bénignes expriment le même phénotype CD_4^+ .

c) - La biologie moléculaire. La première étape d'une réaction immunitaire est l'interaction entre l'antigène et un produit des gènes de classe II du complexe HLA d'une part, et un récepteur spécifique situé sur les cellules T d'autre part. Comme les gènes d'immunoglobulines dans la cellule B, le récepteur des cellules T est constitué d'une chaîne α et d'une chaîne β ; ces gènes subissent dans la cellule T un réarrangement qui se produit au cours de la maturation intra-thymique. Le réarrangement des gènes $T\beta$ et des gènes $T\alpha$ explique la diversité extrême des récepteurs T et donc des sites de reconnaissance de l'antigène (4). Concernant les lymphomes T cutanés les réarrangements du gène codant pour le récepteur, sont constants dans le SS et dans le M.F. Cette technique ne permet pas elle non plus de résoudre le problème du diagnostic du mycosis fongoïde débutant (lymphome ou pseudolymphome), du moment que monoclonalité ne signifie pas malignité.

* Diagnostic d'extension.

Une fois le diagnostic de lymphome T cutané épidermotrope établi, il faut réaliser un bilan pré-thérapeutique pour savoir si la maladie est limitée à la peau, ou s'il existe un envahissement sanguin ou ganglionnaire. Les examens à pratiquer sont les suivants :

- Numération formule sanguine, plaquettes avec détermination du nombre absolu de lymphocytes et du pourcentage de lymphocytes à noyau cérébriforme,
 - Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines,
 - Acide urique, LDH, ASAT, ALAT, bilirubine, créatinine, urée, électrophorèse des protéines,
 - Radiographie du thorax,
 - sous-population lymphocytaire,
 - anticorps anti HTLV-1,
 - biopsie médullaire,
 - biopsie ganglionnaire.

Cependant, des techniques récentes peuvent mettre en évidence un envahissement infraclinique précoce du ganglion, posant ainsi le problème nosologique du caractère primitivement cutané ou non. En fait, les techniques immunohistologiques, ultra-structurales et d'hybridation in situ, ont montré la présence de cellules tumorales dans des ganglions d'aspect histologique non spécifique ou bénin. L'envahissement ganglionnaire semble plus précoce qu'on ne le pensait autrefois, c'est ainsi qu'il a été observé dans une série, 27 mois en moyenne, après que le diagnostic de MF ait été porté (1).

* Diagnostics différentiels.

- cliniquement le problème du diagnostic différentiel ne se pose dans le MF qu'au stade des érythèmes pré-mycosiques : les lésions dans l'eczéma nummulaire ou la dermatite atopique, sont davantage localisées aux plis et les zones d'extension. Elles sont transitoires, plus prurigineuses, répondant au traitement.

- Histologiquement, on peut aussi observer des microbcès de PAUTRIER dans la papulose lymphomatoïde, dans certains éczémas, dans la maladie de GIANOTI-CROSTI, dans certaines toxidermies.

La confrontation des données anatomo-cliniques permet de résoudre plus ou moins facilement les problèmes diagnostiques.

3.2.2. - Les lymphomes cutanés primitifs non épidermotropes.

Les lymphomes cutanés primitifs non épidermotropes, sont des tumeurs rares et qui ont des caractéristiques cliniques et histologiques les individualisant nettement des lymphomes T épidermotropes.

a) - les lymphomes T périphériques.

* Lymphomes mixtes à petites et à grandes cellules T; comportent souvent des lésions cutanées primitives qui sont de nodules ou de tumeurs érythémateuses ou violacées, situées le plus souvent sur le tronc ou les extrémités. L'évolution est très variable, le pronostic étant meilleur lorsque les lésions sont encore limitées à la peau et mauvais dans les formes disséminées. Les cellules tumorales ont le plus souvent un phénotype T immature.

* Lymphomes à grandes cellules de type T. Cliniquement, ils se présentent sous forme de plaques infiltrées, de nodules ou de tumeurs ayant une tendance à l'ulcération. Le pronostic est plus mauvais en raison d'un envahissement clinique plus diffus au moment du diagnostic et d'une sensibilité moins grande aux traitements chimiothérapeutiques. Ce type de lymphome peut survenir secondairement au cours de l'évolution d'un lymphome épidermotrope. Histologiquement, l'infiltrat est constitué de grandes cellules au cytoplasme basophile et au noyau clair avec un gros nucléole.

* Lymphomes immunoblastiques T. Ils peuvent avoir une présentation cutanée initiale, être d'emblée cutanéoganglionnaire ou résulter de la transformation d'un lymphome de faible malignité en particulier le M.F. La dissémination leucémique est beaucoup plus rare que dans les variétés précédentes. Sur le plan histologique, deux variétés sont reconnues selon que les grandes cellules qui les composent sont basophiles ou non. la première variété est toujours CD₄⁺, alors qu'ont été rapportés quelques cas de CD₈⁺ dans la 2ème variété.

b) - Les lymphomes cutanés B primitifs.

* Lymphomes (cutanés) primitifs (immunoblastiques)

Cliniquement, il s'agit de papules érythémateuses, de plaques ou d'une tumeur de site ubiquitaire, pouvant être unique (1/4 des cas) ou disséminée (1/2 des cas). Elle s'accompagne par 1/3 des cas de ganglion palpable.

L'infiltrat nodulaire est dense au derme et quelques fois à l'hypoderme. Cet infiltrat est constitué de petits lymphocytes et de cellules lymphoplasmocytoïdes, mais également de plasmocytes, d'immunoblastes, d'histiocytes, l'existence d'inclusion intranucléaire PAS+ représente le meilleur critère de diagnostic.

* Le plasmocytome cutané primitif :

c'est une affection très rare. L'aspect est un nodule cutané de couleur rouge violacée ou couleur normale parfois ulcérée ou plus rare une plaque érythémateuse infiltrée. Le diagnostic repose sur l'existence d'un infiltrat plasmocyttaire dermo-épidermique, dense et massif dont le critère monoclonal est affirmé par l'étude d'immunoperoxydase.

* Lymphomes cutanés à cellules centrogerminales.

Cliniquement, ils sont caractérisés par de nodule rouge violacé ou de tumeur à surface lisse et brillante, soit isolée, soit entourée de lésions papuleuses plus petites ou une plaque, légèrement infiltrée. Ces lésions cutanées restent stables plusieurs années avant de subir une nouvelle phase rapide. La localisation des lésions est le tronc, le dos, l'atteinte ganglionnaire est rare et tardive. Elle correspond à la "réticulose de CROSTI" (27, 28). L'infiltrat dans les lésions débutantes localisé dans le derme superficiel, est périvasculaire et périannexiel ou en bande dans les lésions tardives.

* Le lymphome immunoblastique B.

Représente 8% des lymphomes cutanés. Il se manifeste cliniquement par un nodule solitaire de couleur rouge violacée ou couleur peau normale, parfois ulcéré, à croissance rapide ou d'une tumeur cutanée et sous cutanée. L'évolution est rapide avec apparition de plusieurs autres tumeurs cutanées et envahissement des ganglions et des autres organes internes. L'histologie montre un infiltrat diffus intéressant tous les niveaux du derme et de l'hypoderme, fait d'immunoblastes et de plasmocytes.

3.2.2.3. - Diagnostic des lymphomes cutanés primitifs non épidermotropes.

a) - L'étude histologique. Les lymphomes primitifs non épidermotropes sont constitués par un infiltrat dense et homogène situé dans le derme moyen où il forme une nappe plus ou moins continue d'où partent les coulées vers le derme profond. le pléomorphisme de la population lymphoïde pathologique, l'hétérogénéité d'ensemble liée à la présence d'histiocytes souvent épithélioïdes, d'éosinophiles, de cellules à cytoplasme clair, de cellules ressemblant au type REED-STERNBERG, de petites cellules serariformes, la présence de granulations arzurophiles, sont d'autant d'arguments pour la nature T des cellules lymphomateuses.

b) - L'étude immuno-histochimique.

. Dans les lymphomes B, elle permet d'affirmer la monotypie des cellules de l'infiltrat en montrant à leur surface ou dans leur cytoplasme, la présence d'immunoglobulines ayant la même chaîne lourde et un type de chaîne légère très prédominant.

. Dans les lymphomes T non épidermotropes, d'une part, elle permet de caractériser les composants cellulaires selon la différenciation et leur stade de maturation ou d'activation, d'autre part d'apporter un argument supplémentaire en faveur du diagnostic de lymphome.

c) - La biologie moléculaire. Seule méthode permettant d'affirmer le caractère monoclonal d'une population T elle peut être également utile dans les lymphomes B en cas d'échec des immunomarquages.

d) - Diagnostic différentiel. Il peut se poser avec un infiltrat inflammatoire, avec un pseudo-lymphome ou avec des tumeurs indifférenciées non lymphoïdes.

- La présence de noyaux atypiques et de mitoses, le fait que les cellules sont tassées les unes contre les autres alors que dans l'infiltrat inflammatoire, elles sont séparées^{par} de l'oedème.

- La distinction entre lymphome et pseudo-lymphome peut être difficile : la monotypie des cellules de l'infiltrat, l'existence de réarrangement du gène codant, soit pour les immunoglobulines, soit pour les récepteurs de l'Ag des lymphocytes T, sont autant d'arguments pour un lymphome plutôt que pour un pseudo-lymphome.

- La présence dans les lymphomes de l'Ag leucocytaire commun (L.C.A.) et l'Ig de surface ou cytoplasmique ainsi que la mise en évidence de réarrangement génique pour les Ig ou pour le récepteur T permettant de les différencier des tumeurs indifférenciées non lymphoïdes.

Enfin ces lymphomes primitifs non épidermotropes sont surtout à différencier des localisations secondaires des lymphomes ganglionnaires ou viscéraux par leur caractère cutané primitif et prédominant ; alors que l'apparition de lésions cutanées tardive (stade IV de Ann ARBOR) d'un lymphome déjà connu (ganglionnaire ou viscéral) révèle la dissémination de la maladie (lymphome cutané secondaire).

3.2.3. - Les états prélymphomateux et pseudo-lymphomes cutanés.

3.2.3.1. - Les états pré-lymphomateux.

les états pré-lymphomateux T regroupent un ensemble hétérogène d'infiltrations lymphocytaires cutanés ayant en commun : la possibilité de pouvoir précéder, accompagner ou suivre un lymphome cutané authentique.

On a longtemps cherché et on cherche toujours dans ces différentes affectations, des arguments permettant de prévoir l'évolution vers un lymphome malin. Les techniques les plus récentes qui sont les immunomarquages, de la biologie moléculaire permettent d'affirmer que ces affections correspondent bien à des syndromes lymphoprolifératifs T, mais ne permettent en aucun cas de prévoir une évolution maligne. En effet, le réarrangement clonal des gènes codant pour le récepteur T affirme la monoclonalité mais pas forcément la malignité.

3.2.3.1.1. - Parapsoriasis à grandes plaques.

. Les aspects cliniques : l'âge de survenu, c'est un adulte à prédominance masculine. Les lésions sont constituées de vastes placards toujours peu nombreux, siégeant sur le tronc et la racine des membres, prédominant sur les fesses, les zones de flexions et

la poitrine. Leur forme est nettement angulaire grossièrement quadrilatère, un prurit léger existe dans 1/2 des cas. Schématiquement 2 aspects sont observés (13) :

- le parapsoriasis à grandes plaques non atrophique constitué par de grandes plaques érythémato-p tyriasiques de couleur bistre ou rouge terne ;

- le parapsoriasis à grandes plaques atrophiques constituées par l'aspect irrégulier et atrophique des plaques qui prennent un aspect strié papuleux ou franchement poïkilodermique.

. Diagnostic : dans la variété non atrophique, l'aspect histologique est dans la majorité des cas celui d'une dermatite spongiforme chronique. Dans la forme atrophique et dans certaines formes non atrophiques, l'aspect histologique est indistinguable de celui d'un M.F.

Le diagnostic différentiel sur le plan clinique, se pose avec les érythèmes pré-mycosiques, les éczémas lichenifiés ; l'histologie parfois difficile à différencier d'un M.F.

. L'évolution : les lésions sont stables pendant plusieurs années. Elles évoluent vers un mycosis fongoïde dans 10% des cas. La transformation survient en général tardivement, 10-30 ans après l'apparition du parapsoriasis. Elle est plus fréquente dans les formes poïkilodermiques. Les éléments cliniques qui la font craindre, sont l'infiltration des placards, l'apparition des contours nets orbiculaires.

3.2.3.1.2. - La papulose lymphomatoïde.

- Clinique : elle survient surtout chez l'adulte entre 20-50 ans avec une prédominance masculine. les lésions peu nombreuses atteignent essentiellement le tronc et les membres. l'élément initial est une papule érythémateuse (0,5 - 1 cm de diamètre) qui se recouvre de squames micassées ou devient pustuleuse puis hémorragique et nécrotique.

- Le diagnostic : repose sur l'examen anatomopathologique : le derme est en effet le siège d'un infiltrat cellulaire dense, comptant au moins 10 pour 100 de cellules atypiques qui sont de deux types :

- des cellules lymphocytaires T, atypiques analogues aux cellules de SEZARY retrouvées dans les lymphomes T épidermotropes;
- des cellules qui ressemblent beaucoup aux cellules de STERNBERG, de la maladie de HODGKIN.

les immunomarquages et les anticorps monoclonaux effectués ont montré que les cellules atypiques sezaryformes sont bien des lymphocytes T activateurs.

- Pronostic : l'évolution des lésions se fait par poussées. Cliniquement bénigne, elle s'oppose à une image histologique de lymphome malin. Son association avec un lymphome cutané ou profond dans 13,5% des cas rapportés dans la littérature, montre son possible caractère de gravité.

3.2.3.1.3. - La granulomatose lymphomatoïde.

C'est un processus lympho-histiocytaire angiocentrique, angiodestructeur, qui atteint principalement les poumons, la peau et le système nerveux. L'atteinte cutanée présente dans la majorité des cas sous forme de nodules sous-cutanés fermes, de couleur pourpre, souvent de plaques maculeuses, érythémateuses ou papules parfois ulcérations cutanées.

L'examen histologique des lésions relève un infiltrat angiocentrique angiodestructeur constitué de lymphocytes, de quelques polynucléaires et des grandes cellules lymphoïdes atypiques. Les études réalisées en biologie moléculaire relevant la monoclonalité de la prolifération cellulaire T justifient l'intégration de cette maladie dans le groupe des prélymphomes.

Le pronostic : l'évolution de la maladie se fait en général vers l'aggravation avec un pronostic plus ou moins sévère.

3.2.3.1.4. - La lymphadenopathie angio-immunoblastique (L.A.I.).

Affection des adultes âgés, la L.A.I. associe à des signes généraux (fièvre, amaigrissement), une polyadenopathie, une hépatosplénomégalie et dans 40% des cas, des signes cutanés, éruption maculo-papuleuse prurigineuses, voire érythrodermie purpura, plaques nodules tumeurs.

Elle reconnaît de nombreux facteurs déclanchant notamment, médicamenteux : pénicilline, sulfamides salicylés, phénitoïne, griséofulvine.

Les immunomarquages et la biologie moléculaire permettent de reconnaître deux sous-groupes :

- un premier dans lequel les cellules proliférantes exclusivement les CD₄⁺ présentent un réarrangement pour le gène codant pour la chaîne bêta du récepteur à l'Ag du lymphocyte T, sans réarrangement du gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines ;

- un deuxième dans lequel les cellules proliférantes sont composées d'un nombre significativement élevé de cellules CD₄⁺ et présente un réarrangement à la fois du gène du récepteur T et du gène des immunoglobulines.

L'évolution imprévisible parfois prolongée mais en règle de pronostic mauvais marqué par la survenue d'infections opportunistes ou de lymphome malin T (lymphome angio-immunoblastique T).

3.2.3.2. - Les pseudo-lymphomes cutanés.

les pseudo-lymphomes cutanés représentent des affections qui, sur le plan clinique et histologique, peuvent suggérer un lymphome, mais qui d'un point de vue biologique, s'avèrent bénignes. Certains pseudolymphomes inflammatoires, n'ont aucune tendance à être associées ou à précéder dans le temps un vrai lymphome, d'autres par contre, doivent évoquer de telles possibilités.

Les aspects anatomo-cliniques permettent de les classer en deux groupes :

- Les pseudo-lymphomes épidermotropes dont l'aspect histologique peut mimer une image de mycosis fongoïde. C'est le cas des pseudolymphomes médicamenteux pouvant simuler de très près, un mycosis fongoïde. Ils associent fièvre, adenopathies multiples, manifestations cutanées variées (rash prurigineux de tout type, nodule et érythrodermie). Les médicaments en cause sont

essentiellement les hydantoïdes, la carbamazépine, les barbituriques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sulfamides ect...

L'arrêt du médicament est le plus souvent dans un délai très court, d'une disparition des signes cutanés, mais de telles manifestations peuvent inaugurer un vrai mycosis fongicide.

- Les pseudolymphomes non épidermotropes regroupent des affections pouvant simuler un lymphome cutané non épidermotrope et/ou posant le problème des infiltrats lymphocytaires cutanés. Ce sont : le lymphome cutané bénin, les infiltrats lymphocytaires par piqûre d'insectes, etc...

4.- LA LEUCEMIE/LYMPHOME A CELLULES T DE L'ADULTE LIEE AU HTLV-1.

L'onco-retrovirus humain HTLV-1 (Human T Leukemia/lymphoma virus Type I) découvert en 1980 est considéré comme l'agent étiologique de la leucémie T de l'adulte (ATL) (1, 8) et de myélopathies chroniques dénommées Tropical Spastic Paraparetis ou HTLV-1 associated myelopathy (TSP/HAM) (4,6). Ces deux maladies sont observées dans les zones d'endémie virale : Japon, le Bassin des Caraïbes, l'Amérique Centrale et du Sud, l'Afrique Intertropicale.

4.1. - ETUDE DU HTLV-1 ET DES RETROVIRUS.

4.1.1. - Classification des retrovirus.

Les premières classifications des retrovirus animaux, ont été fondées sur les maladies dont ils étaient responsables, puis sur leur aspect au microscope électronique, leur effet cytopathogène en culture et leur antigénécité. Actuellement ce sont ajoutés d'autres critères liés à la structure de leur génome et l'on distingue 3 sous familles : les spumavirus, les oncovirus et les lentivirus (6).

- Les spumavirus : ou virus spumeux ont été isolés de culture de tissus de nombreux mammifères y compris l'homme. Ils entraînent des vacuolisations des cellules, d'où leur nom. Pour le moment, aucune pathologie précise ne leur est associée.

- Les oncovirus : sont responsables de leucémies, lymphomes et sarcomes chez la plupart des vertébrés et transforment in vitro les cellules infectées. Certains n'ont pas encore de pathologie connue. Parmi les oncovirus animaux à pouvoir oncogène, certains agissent en modifiant l'expression d'un oncogène cellulaire, d'autres, parce qu'ils ont acquis un oncogène viral (virus à pouvoir oncogène rapide comme le virus sarcomatogène). Chez l'homme, le HTLV-1 fait partie de ces virus.

- Les lentivirus : sont responsables d'infections virales lentes d'identification plus récente mais d'importance croissante. Plus que le caractère lent des maladies qu'ils entraînent, les lentivirus se caractérisent par le fait qu'ils détruisent les cellules qu'ils infectent. Les V.I.H. font partie de ces virus.

4.1.2. - Définition - structure du HTLV-1 et des retrovirus.

Les retrovirus se définissent comme des virus de 100 nm de diamètre contenant deux sous unités identiques d'A.R.N. avec enveloppe et sortant des cellules qu'ils infectent par bourgeonnement. l'enveloppe virale est constituée par une double couche de phospholipides d'origine cellulaire et de protéines glycosylées d'origine virale. Ces glycoprotéines forment des spicules à la surface des virus.

A ce virion, est associé l'enzyme transcriptase reverse qui copie l'ARN viral en ADN dès l'entrée du virus dans la cellule ; l'ADN viral ainsi formé, migre dans le noyau où il s'intègre au hasard sous le nom de provirus. Ce provirus a une structure génomique de base relativement simple avec trois gènes de l'extrémité de 5' vers l'extrémité 3' : gag (Group antigen gene) ; Pol (polymerase), env. (enveloppe), codant pour les protéines de structure du virus respectivement les protéines internes, la polymerase (transcriptase reverse RNase H, integrase) et les glycoprotéines d'enveloppe. Les trois gènes sont flanqués à leurs extrémités par de courtes séquences répétitives appelées L.T.R. (Long Terminal Repeat) à partir desquelles s'effectue la transcription du virus. C'est également sur certaines séquences des L.T.R. que viennent des protéines régulatrices codées par le virus. En effet, en plus des 3 gènes structuraux, le génome du rétrovirus contient des gènes responsables de leur pouvoir oncogène ou des gènes régulation. C'est à partir de l'ADN proviral intégré que s'effectue la replication du virus qui dépend d'un ARN polymerase cellulaire avec épissage des ARNm, maturation, transport dans le cytoplasme et traduction en protéine.

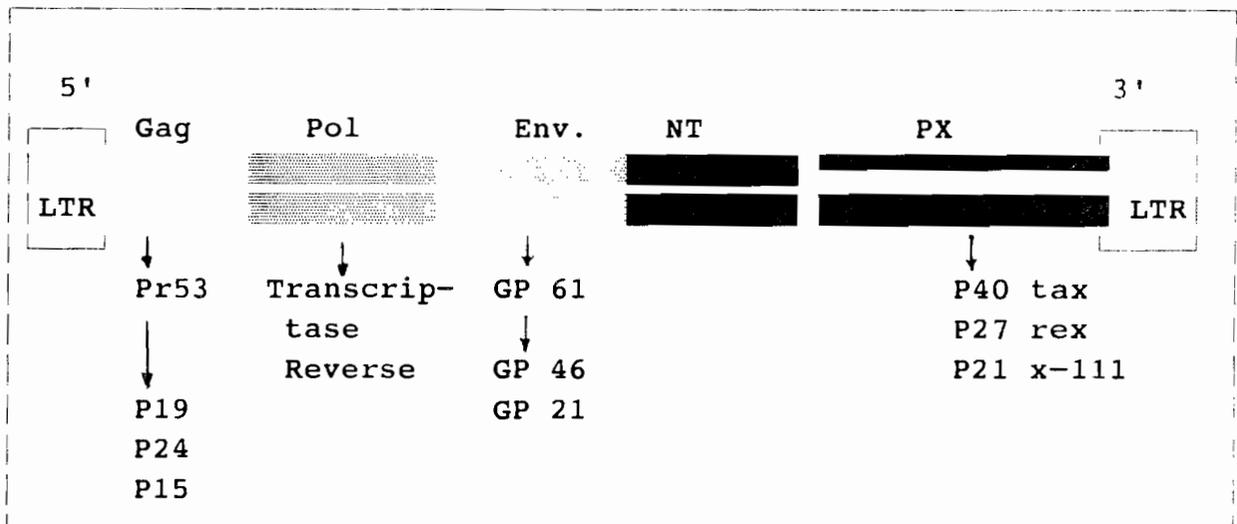
4.1.2.1. - Structure du génome du HTLV-1.

La structure génétique du HTLV-1 est similaire à celle des autres retrovirus connus; en plus des 3 gènes structuraux décrits précédemment, c'est à dire gag; pol; env; l'HTLV-1 a un gène

régulateur Px qui code pour deux protéines qui agissent sur la transcriptase ou la traduction du gène, situé à distance. la protéine Tax agit semble t-il en induisant la production d'une protéine cellulaire qui activerait le promoteur codant pour le récepteur à IL₂ entraînant une prolifération polyclonale de lymphocytes T. L'autre protéine, la protéine Rex modulerait l'expression des gènes de structures de virus.

Schéma de la structure du génome du HTLV-1 (8, 17)

(Figure 1)



Le gène Gag code pour la protéine virale Pr 53 précurseur de trois polypeptides P15, P19, P24 qui constituent les principales protéines structurales internes du virus. Le gène Pol code surtout pour la transcriptase reverse. Le gène env code pour une protéine précurseur Pr 46 qui après glycosylation, donne lieu à une glycoprotéine GP 61, puis aux deux principales glycoprotéines matures d'enveloppe GP 21 et GP 46. les fragments LRT comportent les séquences initiatrices et promotrices de la transcription du gène viral. La région Px code pour les protéines P40 tax, P27 rex, P21 x-111, P40 active la séquence 3' LTR et permet la répllication du virus.

4.1.2.2. - Méthodes diagnostiques du HTLV-1.

- La méthode ELISA = Enzyme Linked-Immunosorbent Essay ou réaction immuno-enzymatique est utilisée pour le dépistage des anticorps. les antigènes fixés à un support, sont mis en présence d'un sérum contenant éventuellement des anti-corps spécifiques. La présence de complexes immuns formés sera révélée par l'addition d'un sérum anti-immunoglobuline humaine marqué par une enzyme. l'addition du substrat permettra une réaction colorée proportionnelle à la quantité d'anticorps contenue dans le sérum étudié. Cette méthode simple peu onéreuse est quantifiable et facilement adaptée aux grandes séries (14).

La sérologie par méthode ELISA a une bonne sensibilité, en revanche, elle présente un défaut de spécificité, donc tout résultat positif obtenu par ELISA doit être contrôlé par une autre méthode. La méthode de confirmation qui doit être utilisée est :

- La méthode WESTERN BLOT (9). Elle permet l'identification des différents anticorps produits contre les protéines virales. Elle est utilisée comme antigène des protéines virales séparées selon leur poids moléculaire, par migration électrophorétique, puis transféré sur membrane de nitrocellulose. Les anticorps dirigés contre chacune de ces protéines sont détectés directement sur ce support par réaction immuno-enzymatique (14). Cette méthode présente une très bonne sensibilité et a une grande spécificité.

4.1.2.3. - La repartition du HTLV-1 dans le monde.

la prévalence de l'infection par le HTLV-1 varie d'un pays à un autre, d'une région à une autre et même d'un village à un autre. Elle varie également selon de nombreux critères :

- l'âge du sujet (augmentation importante à partir de 40-60 ans) ;

- le sexe (prévalence plus élevée chez les femmes surtout après 40 ans) ;

- l'environnement : il existe dans les zones endémiques, une véritable micro-épidémiologie de ce virus avec des villages fortement endémiques (plus de 30 à 40% de la population générale), situés à quelques kilomètres des localités où la prévalence est faible (8). La prévalence des anticorps anti HTLV-1 est par rapport à une population témoin, plus élevée chez les membres des familles de patient ayant une ATL, chez les sujets polytransfusés et chez les patients ayant une anguillulose ou une filariose.

. La prévalence de l'infection HTLV-1 au Japon.

les concepts de base concernant l'épidémiologie du HTLV-1 reposant sur les données obtenues au Japon où cette infection a été particulièrement étudiée. On estime dans ce pays qu'il y a plus de 1 million de sujets seropositifs.

Dans le foyer du Sud du Japon, la répartition de l'infection par HTLV-1 est très hétérogène et les villages habités par les populations les plus anciennement implantées, sont les plus touchés. De plus, l'agglutination des seropositivités dans les villages, s'accompagne d'une agglutination familiale dans le travail de kajiyama et Al, 50% des sujets seropositifs se retrouvent dans seulement 12% des familles étudiées (6).

. La prévalence de l'infection HTLV-1 aux Caraïbes.

L'étude de l'épidémiologie HTLV-1 dans les Caraïbes, a révélé des taux de prévalence de 0,6 à 10% selon les îles. Quant aux Antilles françaises, des chiffres de 2,2 et 0,6% respectivement ont été rapportés chez des donneurs de sang de la Martinique et de la Guadeloupe. Des chiffres beaucoup plus élevés (14%) ont été observés en Martinique chez des sujets âgés de plus de 60 ans.

L'étude d'une population de sujets Jamaïcains a confirmé l'existence d'une association entre maladies sexuellement transmissibles et une transmission d'HTLV-1. Le fait que cette relation n'ait été retrouvée que pour les femmes est en faveur d'une transmission préférentielle de l'homme à la femme.

. La prévalence de HTLV-1 en Afrique (voir carte de la séroprévalence de l'infection).

Alors que les études réalisées au Japon sont très hétérogènes, la confrontation des travaux concernant la séro-épidémiologie d'HTLV-1 en Afrique, est difficile compte tenu des modalités de sélection des populations étudiées et des techniques sérologiques utilisées. D'une manière générale la répartition de l'infection par HTLV-1 est large et hétérogène en Afrique (on estime à 10 millions le nombre de sujets infectés en Afrique par HTLV-1), ce qui place le continent Africain comme la plus grande zone endémique de l'infection. La prévalence d'infection du HTLV-1 dans la population générale tourne autour de 0,5% à 5% (2).

Cependant cette prévalence varie largement selon plusieurs facteurs : l'âge et le sexe (augmentation avec l'âge en particulier chez ceux de plus de 30 ans et chez les femmes) et la localisation : certaines zones sont fortement endémiques plus de 10% dans la population générale par contre dans d'autres régions moins de 1% sont infectés par le HTLV-1. les premiers travaux effectués en Afrique remontent à 1984 - ceux de HUNSMAN et al sur des populations diverses testées par ELISA et "immunoprécipitation" suggeraient l'existence d'une répartition très hétérogène de l'infection par HTLV-1 (séroprévalence variant de 1% au Sénégal à plus de 6% dans certains villages gabonais). Biggar et al (6), au Ghana sur des échantillons tirés au sort observaient par une technique ELISA, une prévalence d'anti HTLV-1 de l'ordre de 4%. Ce taux augmentait en fonction de l'âge, mais ne variait pas en fonction du sexe et de l'origine urbaine/rurale. Plus récemment par une technique d'immunofluorescence avec confirmation en Western blot sur des sérums, Verdier et al ont étudié la répartition des anticorps anti HTLV-1 en Côte d'Ivoire. L'étude a porté notamment sur des femmes enceintes dont les taux d'infection constituent un indicateur de la situation épidémiologique dans la population générale. La prévalence d'anti HTLV-1 était de 1,9% à Abidjan (91/456) et semblait plus faible dans deux villes périphériques (0/35 et 1/22)(6).

Des études effectuées sur des sujets âgés de 15 à 45 ans dans des zones allant du Tchad au Gabon ont montré la présence d'un gradient nord-sud de l'infection d'HTLV-1, puisque les prévalences varient de 0,5 au Sud du Tchad à près de 10% dans les zones de forêt équatoriale du Sud Cameroun, de la Guinée Equatoriale et du Gabon. Récemment, une étude a été réalisée chez des sujets âgés de plus de 5 ans dans une communauté sémi-rurale du Gabon Oriental. Des taux de prévalence variant significativement de 5 à 18 % ont été retrouvés dans 7 villages situés à l'intérieur d'un cercle d'environ 5 kilomètres de diamètre. Ces variations selon les villages, semblaient liées à leur composition ethnique (séroprévalence plus élevée dans l'ethnie originaire des zones forestières par comparaison avec l'ethnie originaire des plateaux, les prévalences augmentaient avec l'âge et les taux étaient plus élevés chez les femmes que chez les hommes.

Au Mali, jusqu'à nos jours, aucune étude n'a été publiée sur le retrovirus HTLV-1.

Dans le cadre d'une enquête sur la prévalence de l'infection par le V.I.H. menée à Bamako sur 117 prostituées, on a retrouvé une infection par le HTLV-1 chez 7% des femmes (F. Simon Laboratoire de virologie, Hôpital Bichat Claude Bernard - communication personnelle) (5) .

Ailleurs dans le monde, on note la présence de l'infection du HTLV-1 en Amérique du Sud (Colombie, Vénézuéla, Nord du Brésil) ; Taïwan, une partie de la Nouvelle Guinée, le Sud de l'Italie et certaines Régions Arctiques.

4.1.2.4. - Modes de transmission du HTLV-1.

Les études japonaises ont permis de montrer les principales voies de transmission du virus.

* La transmission mère/enfant : surtout via l'infection par le lait. la proportion d'enfants séropositifs nés de mères porteuses saines, est d'environ 20% (8).

* La transmission sexuelle : s'effectuant préférentiellement dans le sens homme-femme via le sperme. Pour les auteurs japonais, cela expliquerait que l'accroissement de la séroprévalence HTLV-1 est plus importante chez les femmes que chez les hommes dans le groupe d'âge élevé.

* La transmission par voie sanguine : elle se fait par transfusion du sang infecté du donneur au receveur : transmission chez les toxicomanes utilisant des drogues intraveineuses et des injections par des seringues infectées.

les modes de transmissions sexuelles et par voie sanguine surtout chez les personnes à risque (toxicomanes et prostituées) pourrait expliquer une double infection rétrovirale. En effet dans les régions d'endémies telles que Trinidad et la Côte d'Ivoire, des études récentes ont montré l'existence de double infection rétrovirale par le HTLV-1 et VIH₁ ou VIH₂ d'une part dans la population générale et d'autre part dans les groupes à risque pour le VIH. quelques cas de LTA, HTLV-1 positifs, ont par ailleurs été

décrits chez des patients ayant une sérologie HTLV-1 et VIH₁ ou VIH₂ positive. Enfin la présence d'une infection par le HTLV-1 semble être un facteur de mauvais pronostic chez les sujets infectés par le virus VIH. l'incidence de ces doubles infections retrovirales pourrait devenir dans un proche avenir, un problème de santé publique non négligeable (surtout pour l'Afrique) dans les groupes actuellement à risque pour le VIH avec l'émergence de syndrome lymphoprolifératif T ou de nouvelles pathologies chez ces malades immunodéprimés.

4.2. - ETUDE CLINIQUE DE LA LEUCEMIE/LYMPHOME A CELLULES T DE L'ADULTE : L.T.A.

A l'entité décrite sous le terme de lymphoproliférations T périphériques liées au HTLV-1 correspond un spectre clinique large dont l'évolution aboutit aux deux formes typiques principales qui sont la leucémie à cellules T de l'adulte (LTA/Leucémie) et le lymphome T périphérique HTLV-1 (LTA/lymphome) avec plusieurs formes de passage.

4.2.1. - L.T.A./leucémie.

Elle représente 50 à 60% des hémopathies, associées au HTLV-1 et elle survient chez le sujet d'âge mûr (40 à 50 ans en moyenne) (8).

. Les caractères cliniques. Ils sont dominés par une atteinte ganglionnaire diffuse (86% des cas) faite d'adenopathies superficielles peu volumineuses associées à une atteinte polyviscérale, une hépatosplénomégalie et parfois une infiltration pulmonaire spécifique sans masse médiastinale. les atteintes cutanées spécifiques sont fréquentes (50 à 60% des cas) y compris au stade initial. Elles sont très polymorphes d'un malade à un autre. Elles sont dominées par l'aspect papuleux, voire nodulaire, d'une éruption le plus souvent généralisée parfois localisée aux plantes et aux paumes. Il s'agit de papules indurées érythémateuses de volumes variables dont l'aspect violon non constant, suggère l'origine hématodermique. Les nodules ou les tumeurs quand ils existent, peuvent être nécrotiques et s'ulcérer au centre. parmi les autres manifestations cutanées, ont été décrites des macules

érythémateuses identiques à celles des états prémycosiques, ainsi que des états érythrodermiques. L'aspect typique des lésions de M.F. avec bourrelet cuivré périphérique et intervalle de peau saine, semble être ici exceptionnel. Le tableau dominant est parfois celui d'une infection opportuniste (anguillulose, cryptococcose ou pneumocystose).

- L' Histopathologie.

L'histologie cutanée se caractérise par un infiltrat épidermique superficiel et/ou plus profond, fait de cellules lymphoïdes à noyau convoluté ou polylobé, auxquelles s'associent de grandes cellules nucléolées. L'épidermotropisme fréquente dans 60 à 80% des cas peut être très intense, sous forme de micro-abcès de PAUTRIER. Une mucinose folliculaire peut s'y associer.

- Sur le plan biologique. Il existe une hyperleucocytose allant en moyenne de 50.000 à 80.000/ml composé de 5 à 99% de lymphocytes anormaux polymorphes, possédant un noyau hyperconvoluté et folié en feuille de trèfle. Une hyperéosinophilie est souvent signalée. Il existe une hypercalcémie importante dans 30 à 60% des cas, souvent responsable d'un tableau initial trompeur (confusion, délire, coma), due parfois à une atteinte osseuse diffuse lytique sur les clichés radiologiques, ou serait consécutive à une activation ostéoclastique intense. Cette anomalie reste mal comprise, mais il n'est pas exclu que le facteur déclanchant soit un produit de sécrétion hormonale.

Le phénotype immunologique classique de ces proliférations lymphocytaires matures, est CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁻, CD₂₅⁺, HLA DR⁺ et expriment fortement le récepteur à l'IL₂ (CD₂₅), témoin d'une activation. Plusieurs études ont montré que malgré ce phénotype CD₄⁺ les cellules tumorales infectées par HTLV-1 ont une fonction suppressive sur la différenciation des lymphocytes B in vitro.

4.2.2. - L.T.A./lymphome.

Cette forme est moins fréquente que la forme leucémique d'emblée. Les cellules circulantes malignes y sont, soit absentes, soit peu nombreuses (inférieures ou égales à 5% des leucocytes circulants). Elle peut évoluer secondairement vers une forme leucémique typique. Cliniquement et biologiquement, il n'y a pas de différence majeure, les adénopathies sont parfois plus volumineuses, la fréquence de l'hypercalcémie semble moins importante. L'infiltrat est diffus le plus souvent pléomorphe, associant une prolifération lymphocytaire de toute taille avec cependant prédominance de grandes et moyennes cellules aux noyaux convolutés. Au sein de l'infiltrat, on retrouve de nombreuses cellules de très grande taille possédant un gros noyau hyperconvoluté, très suggestive de l'étiologie virale HTLV-1. Le phénotype des cellules circulantes correspond à celui de le L.T.A./leucémie.

4.2.3. - Hypothèses diagnostiques des L.T.A.

Dans les formes typiques, outre l'évolution rapide avec chimiorésistance, les critères anatomo-cliniques et biologiques permettent le diagnostic. Cependant, il est souvent impossible de différencier l'infiltrat néoplasique circulant, ganglionnaire ou cutané des autres lymphomes T périphériques de types pléomorphes non associés au HTLV-1, d'autant que des réactivités partielles vis-à-vis de certains antigènes du HTLV-1 ont été détectées dans le sérum des patients ayant un syndrome de SEZARY ou un M.F. (posant des problèmes étiopathogéniques non résolus). Les critères de diagnostic différentiel de la L.T.A. et le M.F., sont résumés au tableau VIII.

TABLEAU VIII: Diagnostic différentiel entre la LTA et le MF/SS.

| | L. T. A. | M.F./SS |
|--------------------------|--|---|
| Atteintes cutanées | Aigues, rarement subaigues ou chroniques, polymorphes et présentes dans 50 à 60% des cas. | Chroniques, polymorphes et présentes dans 100% des cas. |
| Cytologie | Pléomorphisme nucléaire, noyaux hyperfoliés. | Noyau cérébriforme des Lymphocytes tumoraux. |
| Epidermotropisme | Fréquent (dans 60 à 80% des cas) | toujours (sauf au stade tumoral). |
| Phénotype immunologique | CD ₃ ⁺ , CD ₄ ⁺ , CD ₂ ⁺ , CD ₂₅ ⁺ , HLADR ⁺ suppressives | CD ₃ ⁺ , CD ₄ ⁺ , CD ₂₅ ⁻ , HLADR ⁻ auxilliaire. |
| Virus associé | H.T.L.V-1 | Aucun (sauf association fortuite). |
| Repartition géographique | zones d'endémie | Ubiquitaire |

L'étude des phénotypes immunologiques peut aider au diagnostic puisque les cellules de la L.T.A. sont CD₄⁺ et CD₂₅⁺, alors que celles du MF/SS sont CD₄⁺, mais CD₂₅⁻. De plus, l'étude sur la différenciation des lymphocytes B quand elle est possible, montre que les cellules tumorales de la L.T.A., ont une fonction suppressive, alors que celles du MF/SS ont une fonction auxilliaire.

La découverte d'une sérologie HTLV-1 positive chez un sujet non originaire d'une zone d'endémie et ayant un lymphome T périphérique suggère fortement l'origine virale de la maladie. le problème reste plus complexe en zone d'endémie où 5 à 30% de la population a une sérologie HTLV-1 positive et ce d'autant qu'il est possible de mettre en évidence de rares lymphocytes ".A.T.L. like" dans le sang de certains porteurs sains. les techniques de biologie moléculaire sont alors nécessaires, car ces sujets peuvent avoir un lymphome T périphérique non viro-associé.

La recherche d'une intégration monoclonale du pro-virus HTLV-1 à l'intérieur des cellules tumorales (2,21).

Le principe de la technique est le suivant : on dispose d'un échantillon tumoral (cellules lymphoïdes circulantes, lésion cutanée).

On fragmente l'ADN de ces cellules de façon constante, aboutissant à la formation de fragments d'ADN ; si les cellules sont identiques sur le plan génomique, c'est à dire monoclonales, chaque fragment sera présent à autant d'exemplaires qu'il y a de cellules ; en particulier si le virus HTLV-1 est intégré dans l'une des cellules, en cas de monoclonalité, il le sera dans toutes, et après fragmentation au sein de fragments d'ADN identiques. Si l'on repère ces fragments selon la technique de Southern blot, ils migreront sous forme d'une bande bien individualisée. En l'absence de monoclonalité, aucune bande n'apparaîtra.

L'intégration monoclonale de pro-virus HTLV-1 à l'intérieur de cellules tumorales est donc à la fois un argument en faveur de la monoclonalité de la prolifération, et du rôle du virus dans la transformation. En effet, chez un patient infecté par le HTLV-1, seule une minime fraction de ses lymphocytes contiennent du pro-virus, on peut donc penser que ce n'est pas par hasard, et que si c'est cette lignée infectée qui est devenue tumorale et pas une autre, c'est justement parce qu'elle contenait le pro-virus.

* Intérêt de l'intégration clonale du pro-virus HTLV-1 dans les cellules lymphoïdes.

l'intégration clonale du pro-virus HTLV-1 dans les lymphocytes tumoraux (sang, ganglions, peau) affirme le lien de causalité entre le retrovirus et la prolifération maligne. Elle reste le meilleur critère de diagnostic étiologique des lymphomes et leucémies liés au virus HTLV-1.

4.2.4. - Evolution et pronostic des LTA.

L'évolution des LTA est très rapidement défavorable avec une moyenne de survie de 6 à 9 mois.

Quant au pronostic, il n'existe aucune corrélation entre celui-ci et la prédominance d'un des types cellulaires. Le pronostic est fonction d'un certain nombre de critères (les différents critères sont résumés au tableau (IX)). L'hypercalcémie est un déterminant pronostic majeur, difficile à contrôler, elle écourte la moyenne de

survie (3 à 6 mois) provoquant d'elle-même, la mort du malade. A cela s'ajoutent les infections opportunistes (telle que l'anguillulose maligne).

TABLEAU IX : Critères diagnostiques et pronostiques des LTA vis-à-vis des lymphomes ganglionnaires.

- . Critères diagnostiques majeurs :
 - Adultes
 - Plus de 5% de cellules malignes circulantes typiques
 - marquage CD₄ dominant
 - Sérologie HTLV-1 et/ou pro-virus ADN dans les cellules leucémiques.

- . Critères diagnostiques mineurs :
 - lymphadénopathie correspondant à une infiltration de type pléomorphe associée à de nombreuses cellules volumineuses ou noyaux hyperconvolutés
 - Immunodépression
 - Hypercalcémie
 - Atteinte cutanée spécifique.

- . Critères pronostiques :
 - hyperleucocytose supérieur à 20.000/mm
 - pourcentage de cellules malignes supérieures ou égales à 30%
 - Présence d'une hypercalcémie
 - Présence d'une infection opportuniste majeure avant traitement.

4.3. - PHYSIOPATHOLOGIE DES L.T.A.

La structure génomique du HTLV-1 lui confère ses caractéristiques biologiques, son affinité et son interaction avec les lymphocytes T. le HTLV-1 a donc le pouvoir d'infecter et de transformer les lymphocytes qui se traduirait par une réduction en besoin de l'interleukine 2 (l'hormone de croissance des cellules T) provoquant ainsi leur prolifération anarchique, facteur d'initiation des L.T.A. Ce phénomène a pour conséquence

l'intervention des défenses de l'hôte.

4.3.1. - Réaction immunitaire humoral au HTLV-1 (12).

L'infection par le retrovirus provoque une virolyse par les médiateurs du complément de la réaction immunitaire de l'hôte. Cependant, les virions HTLV-1 paraissent résistant à la lyse et donc évitent la première attaque du système immunitaire. Une variété de protéines du HTLV-1 dans la leucémie à cellules T de l'adulte et dans la myélopathie du HTLV-1, provoque une réaction humorale incluant les protéines du gag, env. et tax. Les protéines du gag sont les plus abondantes et sont fortement immunogènes - ce qui justifierait que tout sérum HTLV-1 positif contient des anticorps contre P₂₄, P₁₉, et P₁₅ (figure I). Une forte réaction humorale est ainsi dirigée contre un antigène dans la portion terminale C (acides amino 190 à 209) de l'enveloppe glycoprotéine gp 46 et contre la moitié terminal C de son précurseur gp 61. Il a été suggéré que des anticorps contre gp 46 (acide amino 191 à 196) peuvent neutraliser l'infectivité du HTLV-1, néanmoins, il est important de noter que la retroconversion et l'apparition des anticorps anti HTLV-1 ne conduit pas à l'élimination du HTLV-1.

4.3.2. - Réaction immunitaire cellulaire (12).

Des études fonctionnelles de l'immunité cellulaire ont démontré des réactions de cytotoxicité cellulaire T contre les antigènes du HTLV-1 dans les lignées de cellules proliférantes chez des malades avec leucémie à cellules T de l'adulte. Une des lignées cellulaires étudiées, a montré une cytotoxicité contrôlée par le HLA.A₂, bien que l'antigène visé était inconnu. Des études plus récentes chez des malades avec myélopathie du HTLV-1, ont montré une réaction de cytotoxicité à médiation cellulaire T contre la protéine Tax - était réduite par le HLA.A₂.

la réaction cytotoxique des cellules tueuses naturelles est altérée chez les patients avec leucémie à cellules T de l'adulte et myélopathie HTLV-1. Cela est important, car ces cellules jouent un rôle important dans la protection contre l'infection du HTLV-1. De plus une réponse immune suppressive a été démontrée chez des malades avec leucémie à cellules T de l'adulte chez lesquels les cellules T auraient supprimé la synthèse d'immunoglobulines par les cellules B stimulées avec mitogène active. Des facteurs

immunosuppresseurs ont aussi été trouvés dans le sérum de malades à leucémie à cellules T de l'adulte.

4.4. - CLASSIFICATION DE LA L.T.A.

La grande diversité de la présentation clinique et du profil évolutif de la L.T.A. ont permis de mettre sur pied une classification clinique.

4.4.1. - La préleucémie à cellules T de l'adulte.

Elle est l'état intermédiaire entre les porteurs sains de HTLV-1 et ceux avec la leucémie à cellules T de l'adulte. Cette phase est asymptomatique et sa présence est habituellement suggérée par la présence dans le sang périphérique de lymphocytes anormaux caractéristiques des cellules de la LTA. Dans environ 50% des cas, ces cellules T anormales disparaissent spontanément. Dans d'autres cas, la pré-leucémie à cellules T de l'adulte, évolue vers une des autres phases de la maladie.

4.4.2. - La leucémie à cellules T de l'adulte progressive "Smoldering" (12).

Les formes smoldering de la L.T.A. sont les formes d'évolution lente. Elles sont caractérisées par des lésions cutanées sans atteinte viscérale avec une minorité de cellules leucémiques circulantes et un nombre normal de leucocytes.

Cette forme est instable et évolue, soit vers une maladie chronique, soit vers une maladie aiguë.

. - La leucémie chronique à cellules T de l'adulte.

Ici, il y a une atteinte viscérale avec lymphadénopathie hépatosplénomégalie et un nombre élevé de leucocytes reflétant l'augmentation des cellules leucémiques circulantes. Il n'y a pas d'hypercalcémie. Cette forme chronique représente le type de lymphome de la L.T.A. : (LTA/lymphome).

Les formes smoldering et chronique peuvent évoluer vers une autre phase de la maladie qui est la phase aiguë.

. - La leucémie aigue à cellules T de l'adulte.

Elle est la plus commune forme de présentation (LTA/leucémie) avec atteinte polyviscérale, d'hépatosplénomégalie des lésions cutanées avec présence de nombreux lymphocytes anormaux dans le sang, hypercalcémie (50% des cas).

4.4.3. - Intérêt de la classification de la L.T.A.

La L.T.A. appartient au groupe des lymphomes cutanés à cellules T et classée parmi les lymphomes cutanés T épidermotropes. Si l'évolution aboutit aux deux formes typiques essentielles, une nouvelle entité clinico-virologique a été définie. Il s'agit de la forme intermédiaire (Tableau X).

La L.T.A. possède des caractéristiques anatomo-cliniques semblables à la leucémie lymphoïde chronique à cellules T (LLCT).

En effet, la L.T.A. et la L.L.C.T. appartiennent au groupe des lymphomes cutanés T et sont de ce fait classées parmi ces lymphomes. mais la L.T.A. se distingue de la LLCT par le fait que la LTA se classe parmi les lymphomes épidermotropisme de malignité élevée avec toujours une sérologie HTLV-1 positive donc de mauvais pronostic.

TABLEAU X : Les différents stades de l'infection par HTLV-1 (Stade de la leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte).

| | Porteur sein | Stade inter- médiaire | LTA forme subaigüe | LTA forme chronique | LTA/leucémie |
|--|----------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|--------------|
| Sérologie HTLV-1 | + | + | + | + | + |
| Intégration du provirus HTLV-1 | non détectable | non détectable | Polyclonale | Monoclonale | Monoclonale |
| Cellules anor- males circu- lantes (TAC+CD ₄ ⁺) | Absentes ou rares | 0 à 2% | 0,5 à 5% | > 5% | > 5% |
| Immuno-dépres- sion | absente | mineure | mineure | sévère | sévère |

Cette ressemblance anatomo-clinique entre la LTA et la LLCT, peut poser un diagnostic étiologique difficile. Le tableau suivant (Tableau XI) montre la différence d'une manière générale entre l'ATL et la leucémie lymphoïde chronique à cellules T.

TABLEAU XII : différences entre l'ATL et la leucémie lymphoïde chronique à cellules T.

| | L. T. A. | L. L. C. T. |
|--------------------------|--|---|
| Atteintes cutanées | Aigue rarement, subaigue ou chronique polymorphe 50 à 60 % | Chronique - polymorphe occasionnelle. |
| Cytologie | Pléomorphisme nucléaire, noyau hyperfoliés. | Lymphocytes granuleux |
| Epidermotropisme | Fréquent 60 à 80% | rare. |
| Phénotype immunologique. | CD ₃ ⁺ , CD ₄ ⁺ , CD ₂₅ ⁺ suppressives | CD ₃ ⁺ , CD ₄ ⁺ |
| Virus associés | HTLV-1 | Aucun |
| Repartition géographique | Zones d'endémie | Ubiquitaire. |

4.5. - REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE LA L.T.A.

Décrite pour la première fois au Japon en 1977, la L.T.A. a été vite retrouvée d'une manière proportionnée par rapport à la prévalence de l'infection du HTLV-1 dans les zones d'endémie : Japon, Caraïbes.

4.5.1. - La L.T.A. dans le monde.

4.5.1.1. - Au JAPON : on estime dans ce pays à plus de 1 million de sujets séropositifs à HTLV-1. Au Japon, pour un sujet de plus de 40 ans infecté par HTLV-1, l'incidence annuelle de la leucémie à

cellules T a été chiffrée à 2,2/1.000 chez l'homme et 0,8/1.000 chez la femme (6).

Des études récentes ont estimé à 560.000 le nombre de porteurs sains avec près de 350 cas de l'ATL nouveau chaque année dans la seule région de Kyushu, qui est une île du Sud-Ouest du Japon.

4.5.1.2. - Dans le bassin des CARAIBES : aux Antilles, l'incidence de la LTA semble similaire à celle du Japon, et chaque année, plusieurs cas de LTA sont diagnostiqués chez des Antillais français ou chez des sujets originaires de la Guyane française.

4.5.1.3. - En Europe Occidentale : particulièrement en France et en Grande Bretagne, la plupart des sujets avec L.T.A. sont des migrants des régions des zones d'endémie : Afrique, Caraïbes (tableau XIII).

4.5.2. - La L.T.A. en Afrique (cf carte de la prévalence HTLV-1 en Afrique).

On estime en Afrique, à 10 millions de personnes séropositives au HTLV-1, mais seulement 9 cas bien documentés de L.T.A. ont été rapportés chez des sujets originaires d'Afrique Sub-Saharienne (Tableau XIV). Par ailleurs, une dizaine de cas de lymphomes ou leucémies de natures diverses (leucémies lymphoïdes chroniques, lymphomes malins non hodgkiniens), associés à une séropositivité pour HTLV-1, ont été rapportés. Pour au moins certains d'entre eux, il ne semble s'agir que d'une association fortuite possible dans une région à forte endémie HTLV-1. Cette rareté apparente des L.T.A. en Afrique, ne cadre pas avec le risque de LTA chez les sujets infectés par HTLV-1 rapporté au Japon. Plusieurs interprétations peuvent en être avancées :

- la pathologie lymphoïde pourrait être plus rare en Afrique pour une raison inconnue : possible intervention de facteurs génétiques ou de facteurs environnementaux.

- La moindre pathogénécité éventuelle des souches virales HTLV-1 africaines pourrait être suggérée.

TABLEAU XIII : Origine géographique de la LTA. et de la P.S.T./HAM chez des patients observés dans quelques hôpitaux à Paris entre 1986 et 1989(4).

| LIEU DE NAISSANCE | L.T.A. | P.S.T/HAM |
|--------------------------------|--------|-----------|
| LES ANTILLES FRANCAISES | | |
| . martinique | 6 | 6 |
| . Guadeloupe | 1 | 3 |
| . Guyane Française | 2 | 3 |
| . Haïti | | 2 |
| AFRIQUE | | |
| . Côte-d'Ivoire | 5 | |
| . Gabon | 1 | |
| . Maroc | 1 | |
| . Zaïre | | 1 |
| . République Centrafricaine | | 1 |
| . Sénégal | | 1 |
| . Mauritanie | 1 | |
| PEROU | | 1 |
| FRANCE | | 3 |
| TOTAL | 17 | 21 |

Par ailleurs, une méconnaissance du diagnostic de la L.T.A. pourrait expliquer cette rareté apparente : la plupart des cas de L.T.A. rapportés chez des africains l'ont été en Europe chez des immigrants. En effet, la L.T.A. présente de nombreuses similitudes anatomo-cliniques avec le Mycosis fongoïde et le syndrome de SEZARY.(Les caractéristiques comparées du MF/SS et de la L.T.A. sont résumées dans le tableau VIII).

En fait, en Afrique, du fait de la sous-médicalisation et en particulier des difficultés d'accès à des moyens diagnostiques modernes, du grand polymorphisme clinique de la maladie et de la rapidité évolutive de la forme aiguë, il ne serait pas étonnant que le diagnostic de la L.T.A. soit souvent méconnu.

TABLEAU XIV: Cas documentés de leucémies/lymphomes T de l'adulte associés à une infection par le virus HTLV-1 chez sujets originaires d'Afrique Sub-Saharienne (19).

| Patient | Age | Sexe | Origine | Démonstration de l'intégration clonale du provirus. | Référence (année de publication). |
|---------|-----|------|---------------|---|-----------------------------------|
| 1 | 30 | M | Zaïre | (+) | 5 (1984) |
| 2 | 19 | M | Nigéria | NF | 6 (1984) |
| 3 | 29 | M | Sierra-Léone | NF | 7 (1984) |
| 4* | 19 | F | Côte-d'Ivoire | (+) | 8 (1988) |
| 5 | 49 | F | Côte d'Ivoire | (+) | 9 (1990) |
| 6 | 53 | M | Mauritanie | (+) | 9 (1990) |
| 7 | 42 | M | Côte-d'Ivoire | NF | 10 (1990) |
| 8 | 21 | M | Côte-d'Ivoire | NF | 10 (1990) |
| 9 | 36 | F | Côte-d'Ivoire | (+) | 11 (1992) |

F = féminin - M = masculin NF = non fait - + = positive -
 * = patient coinfecté par le VIH₂.

4.6. - AUTRES PATHOLOGIES ASSOCIEES AU HTLV-1

4.6.1. - Pathologies neurologiques associées au HTLV1.

La pathologie neurologique liée au HTLV-1, se résume dans la majorité des cas à une paraplégie spastique. D'autres tableaux cliniques tels que les syndromes pseudo SLA (sclérose Latérale Amyotrophique), les polymyosites, les alvéolites lymphocytaires, les vascularites ou les méningites coexistent et s'expriment à des

degrés variables. Aucune thérapeutique ne modifie le cours évolutif de la maladie. Toutefois, les corticoïdes méritent d'être essayés notamment aux stades initiaux des paralégies et au cours des polymyosites.

4.6.1.1. - Aspects cliniques de la PST.

La paraplégie spastique tropicale (PST) débute le plus souvent progressivement après 30 ans par des troubles moteurs et sphinctériens. Elle se manifeste par de rares débuts bruyants suivis de récupération ou de rechute pouvant faire évoquer une sclérose en plaques. Les troubles moteurs se caractérisent par une faiblesse ou une raideur des membres inférieurs et s'y associent très tôt des troubles sphinctériens et des paresthésies des extrémités des quatre membres. Les douleurs sont fréquentes aux stades initiaux et à l'origine de nombreuses erreurs diagnostiques, il s'agit en effet de lombalgies, lombosciatalgies ou lombocrualgies, d'arthralgies ou de douleurs segmentaires des membres qui orientent vers une affection rhumatismale. Le déficit moteur est d'intensité variable. Il existe un signe de Babinski, les reflexes sont vifs et symétriques aux quatre membres. Cependant les achilléens peuvent rester normaux, diminués ou abolis. Une hypoesthésie superficielle en chaussettes ou en cuissardes, est retrouvée dans moins d'un tiers des cas et la perte du sens positionnel des orteils est exceptionnelle.

Le support anatomique de cette affection est représenté par une méningo-encéphalomyélite comportant une infiltration lymphoplasmocytaire, périvasculaire, un épaissement des membranes méningées, une pâleur des cordons latéraux de la moelle.

4.6.1.2. - Les examens complémentaires.

la mise en évidence de l'infection par le virus HTLV-1, doit comporter une sérologie HTLV-1 positive : ELISA et WESTERN-BLOT qu'il faut compléter par la mise en évidence d'anticorps spécifiques dans le liquide céphalorachidien.

Au plan hématologique, on retrouve des lymphocytes ATL-like (1 à 10%) à noyau circonvolé dont la signification exacte est incertaine (6).

L'analyse du liquide céphalorachidien peut être strictement normale. D'autrefois, il existe une réaction lymphocytaire d'intensité variable. la protéinorachie est normale ou discrètement augmentée. La mise en évidence d'anticorps anti HTLV-1 dans le liquide céphalorachidien est un atout diagnostique supplémentaire. Les examens neuroradiologiques permettent d'éliminer une affection chirurgicale et précisent souvent un certain degré d'atrophie.

4.6.1.3. - Repartition dans le monde de la PST/HAM.

La paraplegie spastique tropicale ou HTLV-1 Associad Myélopathie est une pathologie neurologique s'évissant dans les zones d'endémie du HTLV-1 : Caraïbes, Afrique, Amérique du Sud, Japon, avec une prévalence comprise entre 5,1 à 128 pour 100.000 habitants (14).

- Au JAPON : la prévalence de TSP/HAM atteint 68,3/100.000 de personnes séropositives à HTLV-1 avec une incidence de 3,1/100.000 personnes infectées par HTLV-1 par an (14). les 69% des cas de TSP/HAM sont de Kyushu et de Okinawa. Ces deux localités représentent huit des neuf préfectures endémiques du HTLV-1 dans ce pays.

- Au Caraïbes et en Amérique du Sud : l'existence d'une relation HTLV-1 et neuropathies associées, a été initialement établie à la Martinique où cette pathologie est fréquente. Cette existence a été rapidement démontrée en Jamaïque, en Colombie, dans certaines régions de l'Amazonie, au Vénézuéla et en Afrique. Ainsi, en Martinique, il y a une prévalence de PST de 5,1 pour 100.000 sujets HTLV-1 positifs, en Colombie (Tumaco), la prévalence est de 100/100.000 habitants séropositifs. Dans ce pays, les fortes prévalences de PST/HAM sont observées le long de la côte, alors que la séropositivité est faible dans les plateaux. En Jamaïque, la prévalence est de 12/100.000 personnes infectées.

- En Afrique : (cf carte de la prévalence de l'infection de HTLV-1 en Afrique). L'incidence en Afrique des PST/HAM semble faible (mais sont-elles toutes diagnostiquées ?). Si cette rareté était confirmée, on pourrait discuter, entre autres hypothèses, le caractère peu neurotrope des souches virales africaines ou le fait que les sujets infectés meurent avant l'âge de la survenue de la paraplegie. Des agglutinations de cas de PST/HAM ont été signalées

à l'échelle de familles ou de villages au Gabon et au Zaïre. Beaucoup de cas de PST/HAM ont été rapportés en France (Tableau XIII) chez des ressortissants des pays africains (Zaïre, République Centrafricaine, Sénégal). Des cas ont été aussi décrits au Gabon, en Côte-d'Ivoire, aux Seychelles (Mahé) (14) la prévalence est de 128/100.000 sujets HTLV-1 positifs. Récemment, l'existence d'une forte prévalence du virus a été rapportée dans la province équateur du Zaïre et de nombreux cas de PST/HAM en particulier familiaux ont été décrits(11).

La prévalence de PST/HAM au Zaïre (Lisala) serait de 50/100.000 patients HTLV-1 et l'incidence annuelle serait de 3/100.000 habitants à Lisala (14).

4.6.2. - Anguillulose "maligne" et virus HTLV-1(23).

Dans les zones d'endémie du virus HTLV-1, il existe une corrélation significative entre parasitisme et infection à HTLV-1. L'anguillule jouerait le rôle de cofacteur dans la replication et l'expression du pouvoir leucomogène du retrovirus.

4.6.2.1. - Clinique : chez les patients atteints d'anguillulose, HTLV-1 positifs, on retrouve souvent des tableaux cliniques liés au "syndrome d'hyper-infection" (23) : formes pseudo-occlusives avec vomissements incoercibles, niveaux hydro-aériques, formes avec diarrhée profuse, duodenite sévère, malabsorption, dénutrition et altération profonde de l'état général, formes avec septicémies à germes Gram négatifs, à point de départ digestifs, parfois compliquées de méningites purulentes - formes avec détresse respiratoire, ou liées à la dissémination des larves.

Se singularisent également : des formes rebelles à un traitement antihelminthique bien conduit, et des formes chroniques.

Par contre, il semble qu'il y ait très peu d'association avec les tableaux neurologiques liés au HTLV-1.

4.6.2.2. - Le diagnostic.

Le diagnostic biologique de HTLV-1 repose sur la sérologie (ELISA-WESTERN-BLOT). Le diagnostic parasitologique repose sur la méthode coprologique d'extraction de Baermann ou dans certains cas sur la recherche des larves dans le liquide d'aspiration duodénale ou bronchique.

4.6.2.3. - Les hypothèses physiopathologiques.

En dehors des cas où le traitement d'une hémopathie HTLV-1 déclenche une anguillulose hypervirulente mortelle chez un sujet qui n' a pas été déparasité, plusieurs hypothèses peuvent être envisagées.

Le retrovirus, outre son pouvoir immortalisant pour les lymphocytes T₄, a des propriétés immunomodulatrices (secrétion de lymphokines, immortalisation de cellules B infectées, action suppressive sur la synthèse des immunoglobulines de cellules infectées malgré un phénotype "hepter") et par là même, pourrait favoriser la prolifération et la délection de Strongyloïdes Stercoralis chez un sujet déjà parasité. Les pathologies associées au virus HTLV-1, en particulier les hémopathies malignes, réalisent un déficit immunitaire favorisant l'exacerbation du cycle d'autoréinfection endogène et le risque d'anguillulose maligne(23).

A l'inverse, l'infection récidivante ou chronique par le nématode peut être à l'origine d'une immunomodulation qui favoriserait le développement d'un syndrome lymphoprolifératif chez un sujet déjà porteur du génome viral Strongyloïdes Stercoralis apparaît alors comme cofacteur déclenchant la replication virale et l'expression du pouvoir leucomogène du virus.

4.6.2.4. - Le traitement.

Chez les sujets atteints d'anguillulose HTLV-1 positifs, il parait nécessaire des cures prolongées et répétées de Tiabendazol (Mintezol *) 25 à 30 mg/kg/jour durant 5 à 8 jours consécutifs ou l'Aldbendazol (Zentel*) 800 mg/jour durant 4 à 6 jours consécutifs. L'Ivermectine (Mectizan) paraît prometteuse.

Chez un sujet HTLV-1 positif, même en absence de preuve parasitologique, un traitement de principe sera institué avant toute thérapeutique immunosuppressive.

4.6.3. - L'Atteinte neurogène périphérique et les atteintes musculaires à type de myosites.

les manifestations myositiques ou neurogènes périphériques, peuvent coexister avec le syndrome pyramidal ou prendre le devant de la scène clinique allant jusqu'à réaliser un déficit d'allure myogène ou une paralysie flasque.

L'atteinte périphérique la plus fréquente est l'hypo ou l'aréflexie achilléenne, des atrophies des membres inférieurs, ou supérieurs, ne sont pas rares. Elles peuvent s'associer parfois à des fasciculations et réaliser un tableau simulant une sclérose latérale amyotrophique (S.L.A.).

Les tableaux de polymyosites ne sont pas également exceptionnels. L'originalité clinique de ces polymyosites et leur association à un moment donné de leur évolution a des signes pyramidaux plus ou moins aux stades initiaux. Les biopsies musculaires, montrent de manière constante, des infiltrats lymphohistiocytaires périvasculaires.

4.6.3.1.- Alvéolite lymphocytaire pulmonaire (16).

Cliniquement muette, cette affection est surtout due aux infections opportunistes présentes au cours de l'infection HTLV-1. En plus des signes clinique, dyspnées, toux on note une infiltration pulmonaire.

4.6.4. - Au cours de l'infection à virus HTLV-1, on peut donc avoir un certain degré d'immunodépression, voisine de celle du HIV, mais les mécanismes de l'immunosuppression restent encore mal connus et sont vraisemblablement différents de ceux du HIV.

Un syndrome pédiatrique "d'eczéma infectieux" a été également noté chez des enfants en Jamaïque HTLV-1 positifs.

5. - LES MOYENS THERAPEUTIQUES DES LYMPHOMES CUTANES.

5.1.- TRAITEMENT DU MYCOSIS FONGOIDE ET LYMPHOMES APPARENTES

Les modalités thérapeutiques des lymphomes cutanés dépendent du caractère localisé ou disséminé de la maladie et de son évolutivité. Les différents traitements induisent le plus souvent une remission clinique et améliorent le confort des patients. Cependant, ils ne modifient pas la durée de la survie. Le taux et la durée des remissions obtenues, sont toujours d'autant plus importants que le stade est plus précoce (2).

5.1.1. - Les moyens de traitements.

a) - La chimiothérapie locale.

- La mechlorethamine (Caryolysine) est la chimiothérapie la plus utilisée. On utilise en général une concentration à 0,02%. Les applications sont quotidiennes, au début, puis progressivement espacées.

Au stade de plaque, on observe une remission complète dans 80% des cas.

Cette méthode a l'avantage de n'induire aucune complication hématologique. son inconvénient est l'apparition de phénomènes d'irritation qui disparaît avec l'application de solutions plus diluées, mais surtout la survenue d'un eczéma de contact (30% des cas), interdisant la poursuite du traitement.

- La Bio-Chloroéthyl-Nitrosurée (BCNUR ou Carmustine), a l'avantage de ne pas présenter des réactions croisées avec la caryolysine. Elle est diluée dans de l'alcool puis dans de l'eau. l'efficacité est inférieure à celle de la mechloréthamine 60 - 70% de remission complète au stade de plaque.

Les effets secondaires : érythème, telangectasies, réactions d'irritation ou de sensibilisation.

- D'autres chimiothérapies locales sont utilisées : hydroxyurée, cytosine, arabinoside, méthotrexate, etc...

b) - La radiochimiothérapie.

Elle peut être seule ou associée à la prise de retinoïde (RIFP, V.A) s'avère efficace sur les lésions superficielles des lymphomes T cutanés en induisant des remissions. Cette méthode a l'avantage d'être bien acceptée par le malade, ce qui est pratique car elle ne modifie pas le pronostic global.

c) - L'électrothérapie capillaire totale.

Elle permet de réaliser une irradiation à terme le contact de la totalité de la partie superficielle de la tumeur en cas de lésion superficielle. Elle est associée à l'administration totale avec des rayons X.

Les effets secondaires sont nombreux mais transitoires : sécheresse de la peau, desquamation, survenue de fissures, d'erythème de bulles, d'œdème des mains et des pieds, etc...

Ce traitement est contraignant difficile à supporter et d'accès très difficile (réservé à certaines équipes)

d) - La chimiothérapie systémique

De nombreux protocoles de mono ou polychimiothérapie ont été essayés dans les cas avec envahissement ganglionnaire et ou viscéral

En monothérapie on utilise habituellement le Methotrexate, le cyclophosphamide, le chlorambucil ou la méchloréthamine

Des remissions complètes ou incomplètes surviennent dans 20 à 70% des patients mais ne durent pas plus de quelques mois.

La polychimiothérapie induit plus de pourcentage de remissions : 60% des cas environ.

Les plus utilisés sont les protocoles CHOP (cyclophosphamide, Doxorubicine, vincristine, prédnisone), COP ou CVP (Cyclophosphamide, vincristine, prednisone). L'emploi de la polychimiothérapie même aux stades précoces du MF, ne modifie pas le pronostic global et induit une plus grande agressivité pour le patient.

e) - Les autres traitements.

Les uns sont utilisés en plus des traitements précédents, les autres en traitement unique.

- Les rétinoïdes sont utilisés, soit seuls, soit en association avec la puvathérapie.

- La cyclosporine bien qu'ayant un effet favorable sur le prurit, a été rendu responsable d'exacerbation de la maladie.

- La photochimiothérapie extracorporelle : elle comporte l'irradiation UV du sang en circulation extracorporelle, lors de leucopherèses, le patient ayant absorbé 2 heures auparavant le 8 méthoxypsoralène comme pour la photochimiothérapie habituelle. Cette technique encore au stade expérimental, semble donner quelques résultats prometteurs dans les lymphomes cutanés T.

- L'interferon : l'interferon α leucocytaire humain recombinant, est entrain d'être essayé. Il est utilisé à de très fortes doses (50 millions d'unités/m² par voie intramusculaire, 3 fois par semaine. Environ, la moitié des malades présentent une réponse clinique mais l'efficacité était limitée par les effets secondaires : fièvre, asthénie, anorexie, myalgies, céphalées, leucopenie etc...

5.1.2. - Les indications.

Les indications dépendent du stade de la maladie et les habitudes de chaque prescripteur. Schématiquement, on a recours à un traitement local, lorsque le processus est limité à la peau. Alors qu'une dissémination extra-cutanée est l'indication d'un traitement systémique.

si les diverses thérapeutiques permettent d'assurer au patient une disparition ou diminution des lésions permettant une vie plus confortable, elles ne semblent pas ou peu modifier l'évolution de la maladie. La décision doit donc tenir compte de l'âge du malade, de son état général, du stade de la maladie et de son apparente évolutivité.

Les malades présentant une maladie limitée à la peau d'évolution lente, relèvent d'un traitement local. Chez un sujet âgé, on préfère habituellement la chimiothérapie locale.

Au contraire, chez un individu jeune, en bon état général et/ou devant un lymphome paraissant d'évolution rapide, l'électronthérapie mérite d'être envisagée. les malades présentant un envahissement extra-cutané, doivent bénéficier d'un traitement

local et systémique. En fonction de l'importance des lésions de l'âge et de l'état général du patient, on proposera une monochimiothérapie ou une polychimiothérapie.

5.2. - TRAITEMENT DE LA L.T.A. (8).

Le traitement de la L.T.A. est symptomatique ; outre les traitements locaux des essais thérapeutiques sont actuellement en cours utilisant :

- soit, deoxycoformycine (DCF) qui est un produit inhibiteur de l'enzyme Adenosine Desaminase utilisé dans certaines lymphoproliférations agressives.

- soit des anticorps monoclonaux anti TAC seuls ou couplés à une toxine voire conjugués à un isotope lytique (Bismuth 212).

- Soit une thérapeutique à visée anti virale qui a été envisagée dans plusieurs études avec la Zidovudine (AZT) dont l'activité anti HTLV-1 a été démontrée in vitro.

- Enfin les greffes de moelles ont été réalisées.

I I I

LES LYMPHOMES CUTANES A BAMAKO:

Relations avec le virus HTLV-1

**A propos de 13 observations à
l'Institut MARCHOUX**

1. - GENERALITES.

Les lymphomes cutanés à expression cutanée prédominante, regroupent un ensemble d'affections dont les caractéristiques cutanées sont communes ; parmi ces lymphomes un certain groupe serait en rapport avec le retrovirus HTLV-1.

1.1. - LE LYMPHOME CUTANE.

Le lymphome cutané est une affection cutanée due à la prolifération anormale des lymphocytes tumoraux au niveau de la peau sans étiologie précise. Celle-ci a pour conséquence, l'apparition de lésions cutanées à type de tumeurs, nodules, d'ulcérations de plaques ou d'érythrodermie etc...

1.2. - LE HTLV-1.

Le "Human T.Cell Lymphotropic Virus Type 1" (HTLV-1) est un retrovirus de la famille des oncovirus. Il induirait la prolifération des lymphocytes T, en augmentant le nombre de leur récepteur à un facteur de croissance (Tcell growth factor) ou interleukine 2 (17). La transformation se traduit par une réduction des besoins en interleukine 2 pour la croissance des cellules T infectées, voire même le développement de lignées continues indépendantes du facteur de croissance (4). Ce phénomène a pour conséquence, l'immortalité et la prolifération anarchique des lymphocytes T dont la migration au niveau de la peau serait à l'origine de certains lymphomes cutanés.

1.3. - LES LYMPHOMES CUTANES LIES AU HTLV-1.

le HTLV-1 étant un facteur inducteur de la prolifération tumorale des lymphocytes au niveau de la peau, il s'ensuit par conséquent l'apparition de lésions au niveau de celle-ci. Le HTLV-1 apparaît alors comme un agent étiologique de certains lymphomes cutanés, dont l'entité la mieux connue est la leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte décrit pour la première fois en 1977 au Japon par UCHYAMA et TAKATSUKI (6,13) et retrouvé très vite en Afrique et aux Caraïbes.

Sa connaissance est importante pour un certain nombre de raisons :

- le tableau de la LTA peut simuler un mycosis fongoïde ou un syndrome de SEZARY et lymphomes apparentés ;
- le pronostic est généralement mauvais.

La prévalence de l'infection par le HTLV-1 au Mali est inconnue. En Afrique, y compris dans les pays à forte prévalence HTLV-1, très peu de cas de LTA ont été rapportés. Une des hypothèses pourrait être la méconnaissance de ce diagnostic, qui peut simuler les lymphomes cutanés primitifs.

Le but de notre étude est d'évaluer la part éventuelle revenant au HTLV-1 dans la pathologie lymphomateuse cutanée au Mali.

2. - PROBLEMES ET OBJECTIFS.

les problèmes soulevés par l'étude des lymphomes cutanés et de leurs relations éventuelles avec le HTLV-1 à l'Institut Marchoux (Bamako) se résument en deux questions :

2.1. - Y - A - T - IL DES LYMPHOMES CUTANES HTLV-1 AU MALI ?

Au Mali, aucun cas de lymphome cutané/HTLV-1 n'a été rapporté jusqu'à ce jour. En effet, d'une part, la confusion diagnostique entre les lymphomes cutanés en rapport avec le HTLV-1 et le mycosis fongoïde (et maladies apparentées), est possible, vu qu' au Mali, les moyens diagnostiques sont très limités (essentiellement cliniques). D'autre part, jusqu'à nos jours, aucune étude n'a été faite pour démontrer la relation entre HTLV-1 et lymphomes cutanés.

Notre étude effectuée à MARCHOUX serait donc la première de ce genre. Cependant en Afrique, particulièrement dans la zone Sud-Saharienne, quelques cas de L.T.A./HTLV-1 (9 cas en tout) ont été décrits, bien que ce chiffre semble faible si l'on sait qu'en Afrique, environ 10 millions de sujets sont infectés par le virus HTLV-1. Au Mali dans le cadre d'une enquête menée à Bamako sur la prévalence de l'infection du VIH sur 117 prostituées on a retrouvé une infection par le HTLV-1 chez 7% des femmes. Cet état de fait nous amène à dire qu'il existe des lymphomes/HTLV-1 au Mali.

2.2. - QUELLE EST LA SEMIOLOGIE DES LYMPHOMES CUTANES AU MALI ?

La littérature est pauvre sur les lymphomes cutanés en Afrique, en particulier au Mali où nous n'avons aucune publication disponible. Notre second objectif est alors la description de la sémiologie des hémato-dermies chez l'Africain.

3. - MATERIELS ET METHODES.

3.1.- MATERIELS.

Il s'agit d'une étude prospective sur les malades présentant un nouveau cas de lymphome vu à l'Institut MARCHOUX de Bamako, de Octobre 1992 à Mars 1994.

3.1.1. - Les malades.

Chez chaque patient, le diagnostic de lymphome cutané, est posé d'abord sur les atteintes cutanées révélatrices, et confirmé par la biopsie de peau incluse à la paraffine faite à l'Institut MARCHOUX (par le Dr A. MAHE), et relue à l'Institut PASTEUR (par le Dr HUERRE).

Exclusion : tout lymphome ganglionnaire ou autre lymphome connu avec atteintes cutanées secondaires.

3.2. - METHODES.

Il s'agit pour nous de prendre chaque malade en portant sur une fiche :

- Numéro du malade
- Age
- Sexe
- Profession - origine géographique et ethnie
- durée d'évolution de la maladie.

L'examen clinique portant sur :

- l'examen clinique cutané
- l'examen clinique général
- les aires ganglionnaires
- l'état du foie et de la rate
- la photo du malade.

Les examens complémentaires tels que :

- Numération formule sanguine
- biopsie cutanée
- frottis sanguin
- myelogramme si leucémie
- calcémie

- radiographie pulmonaire
- sérologie HTLV-1 (effectuée par le le Dr GESSAIN - Institut PASTEUR - PARIS)
- recherche de l'intégration clonale du provirus HTLV-1 dans le génome des lymphocytes (Institut PASTEUR - Dr GESSAIN)
- Parasite selle à la recherche d'anguillulose.

Par ailleurs, la prévalence HTLV-1 étant inconnue au Mali et cet élément étant important à connaître pour notre travail, nous avons effectué une sérologie HTLV-1 sur le sérum de 200 patients ayant consulté à l'Institut MARCHOUX pour des dermatoses diverses.

a) - Sérologie : sérum congelé puis transféré à l'unité d'épidémiologie des virus oncogènes (Pr de THE, Dr GESSAIN), Institut PASTEUR, Paris.

Technique : ELISA puis confirmation par WESTERN-BLOT ; sérologie VIH systématique.

b) - Recherche - intégration clonale HTLV-1 : dans les cellules lymphoïdes (circulantes et/ou cutanées).

Prélèvement de 30 CC de sang hepariné, acheminé en moins de 24 heures à l'Institut PASTEUR.

Digestion enzymatique par ECORI de l'ADN génomique extrait des lymphocytes circulants, migration électrophorétique, transfert selon la technique de SOUTHERN, et hybridation avec une souche HTLV-1 (4).

4. - O B S E R V A T I O N S

OBSERVATION N° 1

Malade n°1

Age : 34 ans

Sexe : masculin

Ethnie : Sarakolé

Origine géographique : Bamako

Profession : attaché de commerce (multiples voyages à l'étranger)

Durée d'évolution de la maladie : 1 mois (septembre 1991)

Examen clinique :

* cutané : multiples papules de 3 cm environ, localisés au visage et 1/2 supérieur du tronc et les racines des membres supérieurs. Discrète atteinte des paumes et des plantes sous forme de keratose palmoplantaire. Il y a une alopecie de sourcils. Ces lésions sur les membres supérieurs respectent des intervalles de peau saine. Il y a une infiltration des oreilles ;

* Général : bon état général, poids 62 kilogrammes.

* Atteinte ganglionnaire : multiples adénopathies axillaires.

* Rate et foie normaux.

La biopsie de peau effectuée au niveau du bras : on observe dans tout le derme un infiltrat très dense, constitué surtout de cellules lymphoïdes, de taille moyenne avec occasionnellement noyau boussoufflé. Il existe de plus quelques eosinophiles, plasmocytes et histiocytes. Ces infiltrats ont souvent une topographie perivasculaire de type angiocentrique. Absence d'épidermotropisme.

Conclusion : aspect de lymphome cutané plutôt T. On peut discuter une granulomatose lymphoïde.

A la numération formule sanguine : globules blancs : 11800/mm³ dont 57% de polynucléaires neutrophiles et 43% de lymphocytes.

L frottis sanguin : pas de lymphocytes atypiques.

La séologie HTLV-1 : positive

Recherche de l'intrévation clonale HTLV-1 : non effectuée.

La calcémie : 90 mg/l.

Le traitement : vaseline blanche 60 grammes
diprosone crème 60 grammes
cortancyl 5 : 1 comprimé par jour
kaleorid : 1 comprimé par jour.

Evolution : le patient est revu après une automédication par Kenacort. L'ensemble des lésions ont disparu. On observe un aspect poïkilodermique des aisselles.

Ce malade est perdu de vue alors qu'on envisageait un traitement par chloraminophène.

Le diagnostic final : L.T.A. "Smoldering".

OBSERVATION N° 2.

Malade n°2

Age : 38 ans

Sexe : masculin

Origine géographique : originaire du Mali émigré en Mauritanie depuis une dizaine d'année.

Ethnie : Sénoufo

Durée d'évolution de la maladie : 3 mois (fin octobre 1991 à Janvier 1992).

Examen clinique :

* cutané : lésions papuleuses diffuses (membres, tronc, visage). Au niveau des membres, les papules sous forme de "miliaires" sont soit de petites tailles, soit plus grandes, parfois mesurant 1 - 2 mm de diamètre sont confluent par endroit avec espaces réservées de peau saine. Il existe des localisations palmoplantaires keratosiques. On note de papules violacées au niveau du palais.

* Général : altération importante de l'état général, amaigrissement avec poids de 45 kilogrammes (le patient ayant perdu du poids d'environ 10 kgs) la TA. 10/7, pouls à 100 battements par minute.

* ganglionnaire : polyadénopathies axillaires, inguinales et cervicales, bilatérales fermes et indolores

* foie et rate normaux ;

* l'examen stomatologique a révélé de caries multiples.

A l'examen ophtalmologique : Keratite ;

- au cours de l'hospitalisation on observe l'apparition de placards avec espaces réservées de peau saine.

La biopsie de peau : effectuée au niveau du flanc droit et de l'avant bras gauche retrouve une lésion ulcérée, avec un épiderme hyperplasique. Il existe dans le derme superficiel un infiltrat en bande grignotant la basale avec épidermotropisme et même quelques thèques. Cet infiltrat est constitué de lymphocytes de taille petite et moyenne d'éosinophiles avec quelques rares éléments monstrueux.

Conclusion : aspect de lymphome cutané à cellules T.

* La 2^e biopsie : on retrouve un aspect analogue à la première.

* La biopsie ganglion faite au niveau du ganglion inguinal : on observe un ganglion à l'architecture globalement conservé cependant il existe des zones interfolliculaires infiltrées de cellules mononuclées atypiques, pseudo hodgkiniennes.

Conclusion : aspect en faveur de la localisation ganglionnaire d'un lymphome malin non hodgkinien.

A la numération formule sanguine : le nombre de globules blancs est de 19.800/mm³ avec 83% de lymphocytes, 9% de neutrophiles, 8% d'éosinophiles.

- La sérologie HTLV-1 est positive

- Recherche intégration clonal HTLV-1 non effectuée

- Les sérologies VIH effectuées à plusieurs reprises (ELISA et Western-Blot) ont été négatives.

Le V.D.R.L. effectué également à plusieurs reprises étant négatif.

La calcémie est de 78 mg/l.

L'examen parasitologique des selles : présence de trichomonas intestinales et des oeufs de schistosoma mansoni (absence d'anguillule).

Le traitement : le malade est traité localement par :

- des bains de permanganate, vaseline, salicylés à 5%

- En : cortancyl 20 mg, de l'Ery 2 g par jour relayé par l'Augmentin 1g par jour ; une cure de Mintezol et de Biltricide ; Kaleorid 1 comprimé par jour.

Il a reçu une cure d'Endoxan injectable, 1 g (17/12/1991) répétée en Janvier 1992.

Evolution : après ce traitement l'état général s'améliore, les papules s'affaissent, les adenopathies disparaissent et le patient sort avec un traitement par cortancyl et par chloraminophène, le patient est alors adressé au service de dermatologie de l'hôpital de Nouachott et ne se sera jamais revu.

Diagnostic final : L.T.A.

OBSERVATION N°3.

Malade n°3

Age : 43 ans

Sexe : masculin

Ethnie : Bambara

Profession : employé de commerce (voyage à l'étranger surtout en R.C.I.)

Origine géographique : Ségou (4è Région du Mali)

Durée d'évolution : 1 mois (Juin 1992)

Examen clinique :

* Peau : érythrodermie infiltrée, par endroit papuleuse, laissant indem sur l'abdomen des espaces réservées de peau saine, très prurigineuse. Au niveau du visage on notait une chute de la queue des sourcils. Il existait une ulcération perianale polycyclique évocatrice d'herpès chronique.

* Général : état général altéré.

* Ganglionnaire : adénopathies axillaires et inguinales d'un diamètre, supérieur ou égal à 2 cm.

* Rate et foie : splénomégalie modérée.

Les biopsies :

* de peau : les biopsies de peau montraient un infiltrat dermique superficiel nodulaire à prédominance perivasculaire, ou diffus en bande selon les endroits constitué principalement de lymphocytes, certains à noyau convoluté accompagnés de nombreux polynucléaires éosinophiles et quelques plasmocytes. Il y avait un épidermotropisme sous forme de cellules isolées et de thèques. l'immunomarquage sur coupe en parafine par l'anticorps monoclonal CD 45 RD (UCHL-1 Dako) relevait une positivité diffuse T, l'immunomarquage B (L. 26 Dako) était négatif.

* Du ganglion : la biopsie ganglionnaire était pratiquée au niveau axillaire. l'architecture folliculaire était détruite avec homogénéisation du parenchyme aspect néoformé du réseau de réticuline. Il y avait une hyperplasie des zones T qui étaient bien marqués par l'UCHL-1, et une lyse des follicules B qui étaient infiltrées de lymphocytes T. la population cellulaire était polymorphe avec présence de cellules de 18-20 microns, évoquant des lymphocytes matures. On notait une éosinophilie diffuse.

En conclusion, il s'agissait d'un aspect de lymphome T diffus pléomorphe.

- La numération formule sanguine retrouvant 41.000 globules blancs par mm³ dont 42% de lymphocytes et 26% de polynucléaires éosinophiles.

- Frottis sanguin : les lymphocytes présentaient pour la plupart un noyau incisé ou folié : Le marquage immunologique de ces cellules montrait qu'elles étaient CD₂⁺, CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁻, CD₂₅⁺, HLA, DR⁺, témoignant d'une prolifération T mature avec des cellules activées.

- La sérologie HTLV-1 était positive en ELISA et en Western-blot avec présence d'anticorps dirigés contre P19, P24, P53 (gag), la P21 et le peptide MTA (env).

La sérologie HTLV-1 était négative.

- Une intégration monoclonale du génome proviral HTLV-1 était retrouvée dans les lymphocytes circulant grâce à la technique de Southern et hybridation affirmant l'étiologie virale de cette lymphoprolifération. Par ailleurs, une lignée cellulaire CD₄⁺ productrice du virus HTLV-1 était établie à long terme. Une portion de la C.P21 et du LTR de ce virus étaient séquencés après P.C.R. (polymerase chain reaction) et clonage, démontrant l'existence d'un virus HTLV-1 de type africain, légèrement distant (2%) du virus japonais prototype.

- La calcémie : 91 mg/l

- L'examen parasitologique des selles était négatif.

Evolution : le patient décédait brutalement dans un tableau septique après un mois d'hospitalisation.

Diagnostic final : LTA aigue associée au virus HTLV-1.

OBSERVATION N° 4.

Malade n°4

Age : 82 ans

Sexe : masculin

Ethnie : Malinké (Bambara)

Profession : ouvrier

Origine géographique : originaire de Kita (région de Kayes)

Durée d'évolution de la maladie : 2 mois 9 jours (octobre au 9 décembre 92).

Examen clinique :

* Peau : éruption papuleuse et nodulaire assez monomorphe et infiltrée disséminée sur tout le tegument, hyperpigmentée, violacée, sans prurit. Au niveau de l'avant-bras droit un large placard semé de lésions ulcéreuses aux bords infiltrés et circonscrits, sur le flanc droit une grande ulcération profonde de quelques centimètres, à fond sale infiltrée dans sa totalité de 6 cm de diamètre avec des bords indurés et surelevés par rapport à la peau avoisinante. sur le bras droit un nodule tumoral ulcéré de 5 cm de long sur 3 cm de large. Toutes les lésions papuleuses sont douloureuses peu prurigineuses et beaucoup sont ulcérées.

Général : poids 50 kg ; TA: 16/10 ; altération de l'état général.

Ganglionnaire : polyadénopathies axillaires, inguinales et cervicales, fermes et indolores, mesurant 1 à 2 cm au niveau inguinal et axillaire ; elles sont de plus petite taille au niveau cervical.

Foie et rate : normaux.

Biopsie cutanée : on observe un épiderme spongiotique, avec exocytose lymphocytaire importante. Le derme superficiel est soit oedémateux confinant au décollement bulleux, soit infiltré de cellules lymphoïdes, plus en profondeur, celles-ci se groupent en nodules denses perisudoraux destructeurs, occasionnellement angiocentriques ; la cytologie de ces cellules montre qu'elles possèdent de gros noyaux claires, bien nucléolés, très rarement convolutés.

Conclusion : lymphomes cutané probablement T au stade tumoral.

- Numération formule sanguine : 7.900 de globules blancs/mm³ dont 49% de lymphocytes, mais deux mois plutard il y avait 6.800/mm³ leucocytes avec 10% de lymphocytes, 86% neutrophiles.

. Frottis sanguin : présence de rares lymphocytes anormaux.

. La sérologie HTLV-1 : négative.

. Recherche de l'intégration clonale du pro-virus HTLV-1 : négative.

. VDRL : négatif

. Calcémie : 79 mg/l

. Examen parasitologique des selles : pas d'anguillulose mais présence de kystes d'entamoeba coli.

. Traitement : Bains permanganatés, Bétadine solution dermique ; clamoxyl 2g/jour pendant un mois relayé par la Pyostacine 2g/jour ; Mintezol en traitement systématique 3 comprimés pendant 4 jours chaque soir. cortancyl 20 mg puis 40 mg/jour. Un traitement avec Endoxan 1 comprimé par jour puis 2 comprimés par jour a été mis en route dès les premières semaines d'hospitalisation.

Evolution : En cours d'hospitalisation, apparition de multiples nodules au tronc avec ulcération de la plupart, nécrotique. Malgré le traitement après une amélioration transitoire le décès survient le 9 décembre 1992.

Diagnostic final : lymphome cutané T, dévolution rapidement défavorable, inclassable.

OBSERVATION N° 5.

Malade n° 5

Age : 50 ans

Sexe : Féminin

Ethnie : Peulh

Profession : ménagère

Origine géographique : Nioro (Région de Kayes)

Durée d'évolution de la maladie : 6mois.

Examen clinique :

* cutané : la lésion élémentaire est une ulcération au niveau de la fesse un peu infiltrée. Sur le dos, une hyperpigmentation du tegument légèrement cartonné et frippé à certains endroits, des ulcérations arrondies à fond sanieux avec réserve de parties de peau saine. Au niveau des fesses, des nodules ulcérées. Aux membres une dépigmentation en confeti couvrant tout le long des membres inférieurs, avec quelques nodules à proxima d' genou et les cuisses, avec des ulcérations de dimensions variables de profondeur d'environ 1/2 cm. Une ketatodermie palmoplantaire avec fissurations. au niveau de la lèvre supérieure, une ulcération à l'emporte pièce s'étendant jusqu'au nez une atteinte du cuir chevelu sous forme de squame grasse sans alopecie.

* Général : poids 30 kg TA = 14/8 altération de l'état général, température 39°C.

- Absence d'hépto-splénomégalie
- aires ganglionnaires libres.

Biopsie cutanée : première biopsie de peau : sièges visage et cuisse. epiderme hyperplasique ou ulcéré. Derme inflammatoire riche en plasmocytes et en histiocytes, certains epithelioides (P.A.S. et Ziehl négatifs).

Conclusion : Aspect évocateur d'infection chronique granulomateuse.

A la 2è biopsie : on observe une peau ulcérée avec en profondeur des infiltrats denses lymphoïdes atypiques prenant occasionnellement une disposition en file indienne.

Conclusion : aspect évocateur de lymphome.

La 3è biopsie : infiltrat polymorphe lymphocytaire, thèque lymphoïde. Ziehl et B.K. négatif.

conclusion : lymphome cutané.

Enfin une biopsie faite pour la 4^e fois montre : vascularite leucocytoclasique des vaisseaux dermiques profonds. Infiltrats polymorphes lympho-histo-plasmocytaires.

Conclusion : vascularite granulomateuse.

- Lanumération formule sanguine : globules blancs 15200/mm³ dont 20% de lymphocytes, répétée une semaine après : globules blancs 17110/mm³ avec 6% de lymphocytes, 91% de neutrophiles.

- Sérologie : HTLV-1 : négative

VDRL : négative

- Recherche de l'intégration clonale : négatif

- La calcémie est basse : 67 mg/l

- l'examen parasitologique des selles est négatif (absence d'anguillule).

- Traitement : Bains permanganatés et bétadine

Ery 2g/jour

Nivaquine 400 mg/jour

Mintezol : 3 comprimés 2 soirs de suite

Coricothérapie : 1 mg puis 1,5 mg/jour

Kaleorid : 1 comprimé 3 fois par jour.

Evolution : malgré le traitement l'évolution de la maladie se fait vers l'aggravation, l'apparition d'une fièvre et le décès survient en 6 mois d'hospitalisation.

Diagnostic final : lymphome cutané associé à une vascularite granulomateuse ; inclassable.

contributifs.

Conclusion leishmaniose cutanée probable.

- LA Sérologie HTLV-1 est négative.
- La recherche de l'intégration clonale HTLV-1 est négative.
- Culture de leishmaniose : positive
- Le typage enzymatique fait au service d'identification

enzymatique des leishmania à Montpellier (France) Pr. J.P. DEDET et Pr. F. PRATIONG) de la souche de leishmania isolée chez notre patient a démontré l'existence de leishmania major zymodème MON. 74 le zymodème MON.74, non décrit au Mali jusqu'à présent, est un "petit varian" de leishmania major MON.26 présent au Mali (DIA90 pour MON.74, DIA.100 pour MON.26...).

Calcémie : 87 mg/l

L'examen des selles : négatif (absence d'anguillule).

Traitement reçu : bains permanganatés

vaseline salicylés à 5%

Ery 2 g/jour relayé par l'Amoxicilline
1g/jour

Glucantine 1/2 ampoule le 1er jour

1 ampoule le 2è jour

2 ampoules le 3è jour

Mintezol 3 comprimés deux soirs de suite.

Evolution : l'évolution malgré le traitement se fait par des périodes de remissions brèves et rechutes, et le décès survient le 31 Janvier 1993.

Diagnostic final : syndrome de SEZARY + leishmaniose cutané diffuse.

OBSERVATION N° 7.

Malade n° 7

Age : 64 ans

Sexe : Féminin

Ethnie : Sarakolé

Profession : ménagère

Origine géographique : Ambidédi (Région de Kayes)

Durée d'évolution de la maladie : 26 jours (31/12/92 - 26/1/93).

Examen clinique :

* cutané : épaissement de la peau, des lésions cutanées érythrodermiques, prurigineuses et squameuses sans espace de peau saine. Sur ce fond érythrodermique, présence de petites papules confluentes sur le tronc ; une keratose palmoplantaire avec une atteinte des ongles qui sont épaissis, une perte totale des sourcils.

* Général : altération de l'état général, poids 42 kg ; TA= 10/5.

* Ganglionnaire : petites adénopathies axillaires cervicales et inguinales fermes.

* neurologique : trouble de la conscience (désorientation temporo-spaciale), paralysie des membres inférieurs sous forme de paraplegie spastique.

* gynécologique : prolapsus utérin.

Biopsie de la peau : infiltrat dermique superficiel en bande dense, constitué de cellules lymphoïdes monomorphes. Absence d'épidermotropisme, hyperplasie épidermique susjacente.

conclusion : hémato-dermie.

- La N.F.S. : 33 800 globules blancs/mm³ avec 75% de lymphocytes.

- Le myelogramme effectué chez la patiente a montré une moelle diluée montrant 44,5% de lymphocytes avec 10% de formes atypiques (noyau encoché ou clivé).

- Sérologies :

HTLV-1 : négative.

Recherche de l'intégration clonale du provirus HTLV-1 négative

HIV (test rapide) négative.

Traitement : application locale par :

- vaseline 30g - diprosone 30g

- vaseline salicylée 5%

Une corticothérapie per os par : cortancyl 30 mg/jour.

De la Polaramine 2 comprimés par jour, kaleorid 1 comprimé par jour

Endoxan 2 comprimés par jour.

- Evolution : la patiente sort le 26 janvier 1993 avec une nette amélioration clinique, n'est plus revue après son départ dans son village.

Diagnostic final : syndrome de SEZARY.

OBSERVATION N° 8.

Malade n° 8

Age : 56 ans

Sexe : masculin

Ethnie : Sarakolé

Profession : cultivateur

Origine géographique : Mondiah (Nara) Région de Koulikoro.

Durée de l'évolution de la maladie : 5 mois (janvier - juin 1993).

Examen clinique :

* Peau : Erythrodermie sans espace réservé de parties de peau saine. Une keratodermie plantaire avec des fissurations au niveau des 2 pieds, une alopecie du cuir chevelu et une perte de sourcils ; une onychopathie. Les lésions sont prurigineuses.

* Général : état général conservé, poids : 56 kg ; TA = 13/8.

* aires ganglionnaires libres

* foie et rate : rien à signaler

- Biopsie cutanées : la première biopsie faite au niveau lombaire montre une hyperplasie épidermique avec vascularite lymphocytaire.

Conclusion : aspect non spécifique.

La deuxième biopsie au niveau du dos : hyperplasie épidermique - spongieuse intense - exocytose lymphocytaire - infiltrats dermiques peu denses.

Conclusion : eczema subaigu.

Une biopsie effectuée pour la 3^e fois a montré : un infiltrat lymphoïde dense ayant tendance à se disposer en bande le long de l'épiderme certains lymphocytes sont encochés d'autres ont un gros noyau hyperchromatique. Il y a un épidermotropisme très franc avec formation de thèques, une spongieuse assez intense.

Conclusion : lymphome cutané épidermotrope malgré la spongieuse.

La numération formule sanguine : 8 000 globules blancs/mm³ dont 83% de lymphocytes, 13% de neutrophiles.

Frottis : pas de lymphocytes anormaux.

Au cours de l'hospitalisation après une semaine de traitement par des bains permanganatés, vaseline salicylée 5% , vaseline diprosone, l'Ery et de l'Atarax 25, il y a eu nette amélioration

clinique et le malade sort de l'hôpital, puis revient une semaine plus tard pour erythrodermie prurigineuse avec de volumineuses adénopathies inguinales et au bout d'un mois et demi présente des œdèmes mous indolores des pieds et des organes géniteux.

La sérologie HTLV-1 effectuée a été négative.

Recherche de l'intégration clonal HTLV-1 négative

Examen parasitologique des selles est négatif.

Traitement : en plus des bains permanganatés, la vaseline salicylée à 5% de l'Ery 2g par jour, le patient est mis sous

- cortancyl 30mg par jour en dose croissante puis décroissante

- kaleorid 1 comprimé par jour ;

- Mintezol 3 comprimés 2 soirs de suite.

Une première dose d'endoxan de 1 g en perfusion veineuse le 17 avril 1993, puis une deuxième dose le 26/6/93 ce qui a entraîné une régression des lésions.

- Evolution : au cours de l'hospitalisation, il y a eu une régression notable des signes cliniques et le patient sort le 26 mai. Le malade sera revu le 15 juillet 1993 avec un état clinique assez satisfaisant et reçoit ce jour Endoxan 1g, cortancyl 20 mg par jour. Un rendez-vous d'un mois est fixé mais le malade n'est plus revu dès lors.

Diagnostic final : Mycosis fongöide erythrodermique diagnostiqué après deux hospitalisations pour erythrodermie.

OBSERVATION N° 9.

Malade n° 9

Age : 72 ans

Sexe : masculin

Ethnie : Bambara

Profession : cultivateur

Origine géographique : Koula (Région de Koulikoro).

Durée d'évolution de la maladie : 19 jours.

Examen clinique :

* Peau : lésions papuleuses formant des placards erythémato-squameux disséminés sur tout le tegument mais laissant entre elles des espaces importantes de peau saine, très prurigineuses et très infiltrées. Il y a une keratodermie plantaire avec des plaques prenant un aspect verruqueux avec une peau épaissie dure, et une infiltration très importante au niveau des jambes. Au niveau de la face interne de la cuisse droite il existe un aspect purement poïkilodermique de parapsoriasis à grands plaques. Une alopecie du cuir chevelu.

* Général : bon état général, poids 82 kg ; TA= 16/10.

* Ganglionnaire : polyadenopathies inguinales et axillaires.

* Rate et foie : normaux

* cardiaque et pulmonaire : souffle systolique avec assourdissement des bruits du coeur à l'auscultation ; une dyspnée inspiratoire.

Biopsies : une première biopsie effectuée au dos montre une hyperplasie épidermique régulière, spongieuse focale, infiltrats dermiques superficiels ayant tendance à se disposer en bande lymphohistiocytaires.

Conclusion : Eczema chronique.

A la deuxième biopsie de peau : infiltrat lymphoïde constitué de lymphocytes au noyau clivé, hyperchromatique et des eosinophiles, dense en bande superficielle dermique attaquant l'épiderme de façon lichenoïde avec nombreuses images de necroses keratinocytaires mais sans hypergranulation.

Conclusion : lymphome cutané épidermotrope.

La 3è biopsie au niveau de l'aspect de parapsoriasis : atrophie épidermique. Vacuolisation banale : exocytose lymphocytaire.

Vaisseaux dermiques telangectasiques.

Conclusion : parapsoriasis en grandes plaques.

La radiographie thoracique de face notait une cardiomégalie avec surcharge des bases pulmonaires.

L'électrocardiogramme : confirme la cardiomégalie.

- La sérologie HTLV-1 : est négative

- La recherche de l'intégration clonale du provirus HTLV-1 négative.

- La calcémie effectuée est de 80mg/l

- La numération formule sanguine est normale.

- L'examen parasitologique des selles : présence de *Trichomonas intestinalis* (absence d'anguillule).

- Traitement : polaramine 1 gramme par jour

. Lasilix 40 gm/jour

. Régime sans sel

. Des applications locales par :

* vaseline - diprosone

* vaseline - acide salicylique à 10%

- Evolution : après 19 jours d'hospitalisation l'évolution de la maladie est favorable avec remission des signes cliniques et le malade sort avec un traitement de vaseline ; diprosone et de polaramine. Le patient a été revu 3 fois après sa sortie avec une nette amélioration des lésions cutanées. Il est rentré dans son village depuis septembre 1993 et il n'a plus été revu.

- diagnostic final : Mycosis fongoïde à type de plaque infiltrée ; parapsoriasis à grandes plaques associées.

OBSERVATION N° 10.

Malade n°10.

Age : 68 ans

Sexe : féminin

Ethnie : Peulh

Profession : ménagère

Origine géographique : Dio (région de Koulikoro).

Durée d'évolution de la maladie : 3 semaines (28 juin - 23 juillet 93).

Examen clinique :

* cutané : Erythrodermie sans espaces de parties de peau saine, infiltrée avec une peau frippée et sèche. Kératodermie plantaire.

* Général : altération de l'état général, poids 45 kg ; TA = 14/6.

* Ganglionnaire : polyadénopathies inguinales et axillaires (en chapelet le long de la grille costale).

* Pas d'hépto-splénomégalie.

Biopsie cutanée : siège avant-bras droit : infiltrats dermiques superficiels peu denses lymphoïdes (petits lymphocytes matures et rares cellules sezaryformes); thèques lymphoïdes intra-épidermique sans spongiose.

Conclusion : lymphome cutané épidermotrope.

La numération formule sanguine : globules blancs 92 000/mm³ avec 74% de lymphocytes, 20% de neutrophiles, 6% déosinophiles.

La sérologie HTLV-1 est négative.

La recherche de l'intégration du provirus HTLV-1 négative.

La calcémie 77 mg/l.

L'examen parasitologique des selles est négative.

Radiographie pulmonaire de face : infiltration diffuse pulmonaire.

- Traitement : bains permanganatés, un mélange de vaseline - diprosone clamoxyl 1g deux fois par jour ; chloraminophène 3 comprimés 2 fois par jour.

Evolution : malgré le traitement, il n'y a pas eu une amélioration notable, la malade est adressée au service de pneumologie, mais refuse d'y aller, elle quitte l'Institut Marchoux le 23 juillet 1993 et meurt 2 jours après sa sortie.

Diagnostic final : syndrome de SEZARY.

OBSERVATION N° 11.

Malade n°11

Age : 60 ans

Sexe : Féminin

Ethnie : Sarakolé

Profession : ménagère.

Origine géographique : Dina (Nara) (Région de Koulikoro).

Durée d'évolution de la maladie : 5 mois (décembre 93 - avril 1994).

Examen clinique :

* peau : Erythrodermie infiltrée et prurigineuse sans aucune partie de peau saine ; quelques papules disséminées avec des zones infiltrées et circonscrites sur le tronc. Une keratodermie palmo-plantaire avec détachement en lambeau au niveau plantaire. Une perte en queue des sourcils et une alopecie.

* Général : poids 52 kg ; état général altéré ; TA = 14/8.

* Ganglions : polyadénopathies axillaires, cervicales inguinales d'environ 2 cm.

* absence d'hépatosplénomégalie.

Biopsie de peau : infiltrats dermiques en bande constitués d'histiocytes de lymphocytes, certains au gros noyau atypique irrégulier et de quelques éosinophiles. Absence d'épidermotropisme.

Conclusion : lymphome cutané non épidermotrope.

Numération formule sanguine : 6100 globules blancs/mm³ dont 39% de neutrophiles, 7% d'éosinophiles et 54% de lymphocytes.

Frottis sanguin : présence de rares lymphocytes atypiques.

La sérologie HTLV-1 est négative.

La recherche de l'intégration clonale du provirus HTLV-1 est négative.

La calcémie est de 95 mg/l.

Examen des selles à la recherche d'anguillule : négatif.

Traitement : vaseline - diprosone

Atarax 25 1 comprimé matin et soir

Auréomycine 3% en application peribuccale
vaseline salicylée à 3%.

Evolution : au cours de l'hospitalisation il y a eu apparition d'une éruption micropapuleuse infiltrée prédominante aux membres supérieurs et au dos. La patiente sort en janvier 1993 avec une amélioration clinique des lésions cutanées. dès lors, elle est suivie et revue régulièrement chaque semaine ou tous les 15 jours en poursuivant son traitement à la vaseline - diprosone - Atarax 25 - cortancyl 20mg. Avec ce traitement il y a remission des signes cutanés et la malade est perdue de vue depuis avril 1994.

Diagnostic final : Mycosis fongoïde erythrodermique.

OBSERVATION N° 12.

Malade n° 12

Age : 47 ans

Sexe : masculin

Ethnie : Bambara

profession : manoeuvre

Origine géographique : Koulikoro (région)

Durée d'évolution de la maladie : 1 mois (15 décembre 1993 - 16 janvier 1994).

Examen clinique :

* cutané : erythrodermie sèche et prurigineuse, épaissement de la peau des membres avec des fissurations. Des lésions vitiligoïdes pré-tibiales antérieurs aux autres lésions. Des nodules sur les bras et abdomen, avec espaces réservées de peau saine ; une keratodermie plantaire avec infiltrations des pavillons des oreilles et du scrotum ; une chute des bords externes des sourcils.

* Général : poids 56 kg ; TA = 12/6 ; état général bon.

* Ganglionnaire : polyadénopathies volumineuses à toutes les aires axillaires et inguinales.

* pas d'hépatosplénomégalie.

Biopsie cutanée :

* première biopsie (siége dos) : hyperplasie épidermique irrégulière spongieuse. Infiltrats lymphoïdes perivasculaires superficiels ; quelques éosinophiles.

Conclusion : Eczema chronique.

* 2^e biopsie cutanée : infiltrats dermiques en bande très dense, surtout lymphoïdes, mais riche aussi en histiocytes et éosinophiles. Epiderme hyperplasique avec spongieuse intense, vésiculation et exocytose lymphoïde.

Conclusion : forte suspicion de lymphome qui serait eczématisé.

* La B.C.E. n'a pas montré de microfilaires.

la numération formule sanguine : 10500 leucocytes/mm³ dont 30% de lymphocytes ; 39% de neutrophiles et 30% d'éosinophiles.

Frottis sanguin : absence de lymphocytes anormaux.

Sérologie HTLV-1 est négative.

Recherche de l'intégration clonale du provirus HLRTV-1
négatif.

Calcémie 88 mg/l.

Examen parasitologique des selles négatif.

Traitement : bains permanganatés ; vaseline - diprosone ;
vaseline salicylée à 5% ; Ichtyol à 5% ; Ery 1g/jour ; Atarax 25 1g
2 fois par jour.

Evolution : le traitement a entraîné une amélioration franche
des signes cutanés ; mais le malade sort sans permission et décède
le 16 janvier brutalement.

Diagnostic final : Mycosis fongoïde erythrodermique.

OBSERVATION N° 13.

Malade n°13.

Age : 85 ans

Sexe : féminin

Durée d'évolution de la maladie : 1 mois (février 1994).

Examen clinique

* peau : erythrodermie sèche et infiltrée avec espaces réservées de peau saine ; keratodermie palmo-plantaire.

* Général : poids 50 kg

* Ganglionnaire : polyadénopathies axillaires mesurant 2 cm.

* Le foi et la rate sont normaux.

Biopsie de peau : infiltrat dermique superficiel en bande. Atypies lymphoïdes. Exoxytose spongieuse.

Conclusion : lymphome épidermotrope.

La numération formule sanguine 9500 globules blancs/mm³ ; 58% de polynucléaires neutrophiles ; 5% d'eosinophiles et 37% de lymphocytes.

Le frottis sanguin est normal.

Sérologie HTLV-1 négative.

Recherche intégration clonale HTLV-1 négative.

Calcémie : 92 mg/l.

Examen parasitologique des selles : négatif.

Traitement : application locale de :

- vaseline/corticoïde

- Ichtyol.

Evolution : remission.

Diagnostic final : Mycosis fongoïde erythrodermique.

5. - RESULTATS/SYNTHESE

5.1. - RESULTATS.

1. - Tableau récapitulatif général.

| N° | AGE | SEXE | CLINIQUE | BIOPSIE | N.F.S. | SEROLOGIE | DUREE D'EVOLUTION | DIAGNOSTIC |
|----|-----|------|--|------------------|--------------------|-----------|----------------------|----------------------------------|
| | | | | EPIDERMOTROPISME | | HLTV-1 | | |
| 1 | 34 | M | Multiples papules espaces de peau saine. | non | pas de leucémie | + | 1 mois | LTA "Smoldering |
| 2 | 38 | M | Lésions papuleuses espaces de peau saine | oui | leucémie | + | 3 mois | LTA |
| 3 | 43 | M | érythrodermie, espa- ces de peau saine. | oui | leucémie | + | 1 mois | LTA aigue |
| 4 | 82 | M | éruption papuleuse et /ou nodulaire ulcérée | oui | pas de leucémie | - | 2 mois | LCT |
| 5 | 50 | F | Multiples ulcérations. | oui | pas de leucémie | - | 6 mois | LC et vascula- rite associée |
| 6 | 63 | M | érythrodermie macules hypochromiques sans. espace de peau saine. | non | leucémie | - | 1 mois 1/2 | SS et leishma- niose associée |
| 7 | 64 | F | érythrodermie sans espace de peau saine | oui | leucémie | - | 26 jours | SS |
| 8 | 56 | M | érythrodermie sans espace de peau saine. | oui | pas de leucémie | - | 5 mois | M.F. érythroder- mique |

| | | | | | | | | |
|----|----|---|---|-----|--------------------|---|------------|---------------------------------------|
| 9 | 72 | M | papules, placards espaces de peau saine. | oui | pas de leucémie | - | 19 jours | M.F. parapsoriasis à grandes plaques. |
| 10 | 68 | F | érythrodermie sans espace de peau saine. | oui | leucémie | - | 3 semaines | S.S. |
| 11 | 60 | F | érythrodermie sans espace de peau saine. | non | pas de leucémie | - | 5 mois | MF érythrodermique. |
| 12 | 47 | M | érythrodermie, espaces de peau saine. | oui | pas de leucémie | - | 1 mois | M.F. érythrodermique |
| 13 | 85 | F | érythrodermie, espaces de peau saine. | oui | pas de leucémie | - | 1 mois | M.F. érythrodermique. |

Le faible nombre de malades n'a pas permis en général la pratique de tests statistiques. Les différences observées ne sont donc que suggestives dans la plupart des cas.

5.2.- SYNTHESE.

5.2.1. - Epidémiologie.

a) - La fréquence des lymphomes cutanés au Mali.

Nous rapportons 13 cas de lymphomes cutanés en deux ans et demi, sur une population bamakoise et périphérique d'environ 2 millions d'habitants. Ce qui nous donne une fréquence de l'ordre de 3 cas/an par million d'habitants. Ceci est une estimation très approximative. Cette estimation nous permet cependant d'affirmer que le lymphome cutané est une maladie rare au Mali.

5.2.2. - Lymphomes HTLV-1/autres lymphomes cutanés.

5.2.2.1. - Les L.T.A. se distinguent-ils des autres lymphomes ?

a) - La part des lymphomes HTLV-1 dans notre série - Tableau 2.

| Lymphomes | HTLV-1 + | HTLV-1 - |
|-------------|----------|----------|
| Effectifs | 3 | 10 |
| Pourcentage | 23% | 77% |

Lymphomes HTLV-1 positifs 3, soit 23%

Lymphomes HTLV-1 négatifs 10, soit 77%

b) - Lymphomes HTLV-1 positifs - rapport avec l'âge - Tableau 3.

| | Lymphomes HTLV-1 + | Lymphomes HTLV-1 - |
|---------------|--------------------|--------------------|
| Nombre de cas | 3 | 10 |
| Moyenne d'âge | 38 ans | 65 ans |

La moyenne d'âge est plus faible dans le cas des lymphomes HTLV-1+ : 38 ans. Elle est élevée à 65 ans chez les malades ayant un lymphome HTLV-1 négatif.

Donc les lymphomes HTLV-1 positifs surviennent plus précocement que les autres lymphomes.

Le faible nombre de patients ne permet pas la réalisation de tests statistiques.

c) - Lymphomes HTLV-1 - rapport avec le sexe - Tableau 4.

| | Lymphomes HTLV-1 + | Lymphomes HTLV-1 - | EFFECTIFS |
|----------|--------------------|--------------------|-----------|
| Masculin | 3 | 5 | 8 |
| Féminin | 0 | 5 | 5 |

Sexe masculin : lymphome HTLV-1 + 100% (3/3 patients)
Lymphome HTLV-1 - 50% (5/10 patients)

Sexe féminin : Lymphome HTLV-1 + 0% (0/3 patients)
Lymphome HTLV-1 - 50% (5/10 patients).

d) - Evolution clinique selon que les lymphomes soient HTLV-1 + ou non.

* Sémiologie. Sur le plan sémiologique, nous avons dans notre série de 3 LTA, une forme érythrodermique pure, aigue correspondant à une LTA aigue et deux aspects de mycosis fongoïde like éruptif d'évolution aigue.

Deux éléments nous semblent notables :

- Le caractère "éruptif" chez ces trois malades qui n'a été observé que dans deux cas de LCT HTLV-1 négatif.

- Le caractère souvent proche du MF classique des LTA, avec espaces réservés de peau saine (3/3), alopecie de sourcils (2/3), un aspect de poikilodermie (1/3).

* Pronostic. - Tableau 5.

| LYMPHOMES | | |
|--------------------|----------|----------|
| EVOLUTION CLINIQUE | HTLV-1 + | HTLV-1 - |
| Durée en mois | 1,67 | 3,14 |

Les malades ayant un lymphome cutané HTLV-1 + (LTA) ont une évolution clinique plus rapide de la maladie (1,67 mois) que ceux dont la sérologie HTLV-1 est négative (autres lymphomes), environ le double. Donc les LTA ont un pronostic plus mauvais.

e) - Histologie et lymphomes/HTLV-1 - Tableau 6.

| Sérologie HTLV-1 Histologie (Epidermotropisme) | Sérologie HTLV-1 | |
|--|------------------|----|
| | + | - |
| OUI | 2 | 8 |
| NON | 1 | 2 |
| TOTAL | 3 | 10 |

Dans notre série, sur 3 lymphomes HTLV-1 positifs, nous avons à la biopsie cutanée, 2 épidermotropismes, soit 67%, et 1 non épidermotropisme, soit 33%. Sur les 10 lymphomes HTLV-1 négatifs, nous avons à la biopsie cutanée 8 cas d'épidermotropisme, soit 80% et 2 cas sans épidermotropisme, soit 20%. L'histologie ne permet donc pas de faire la différence.

f.-Numération formule sanguine et lymphomes/HTLV-1 -Tableau 7.

| LEUCEMIE HTLV-1 | OUI | NON |
|--------------------|---------------|---------------|
| + | 2 | 1 |
| - | 2 | 1 |
| TOTAL POURCENTAGE | 5 (38,46%) | 8 (61,54%) |

Dans notre série nous avons un pourcentage de malades présentant à la numération formule sanguine une leucémie de 38% contre 62% sans leucémie. Mais si nous prenons les 3 lymphomes HTLV-1 positifs nous avons eu 2 malades avec leucémie soit 67% contre 1 sans leucémie, soit 33%.

La présence d'une leucémie n'est pas spécifique de la LTA.

g) - Sérologie HTLV-1 avec 200 cas témoins - Tableau 8.

En fait c'est bien entendu la pratique de la sérologie HTLV-1 qui a permis de rattacher certains lymphomes à ce virus.

| SEROLOGIES TYPES | HTLV-1 POSITIF | HTLV-1 NEGATIF |
|---------------------|-------------------|-------------------|
| MALADES | 3 | 10 |
| TEMOINS | 2 | 198 |
| EFFECTIFS | 5 | 208 |
| POURCENTAGE TOTAL | (2,35%) | (97,65%) |

HTLV-1 positif : 5 (soit 2%)

HTLV-1 négatif : 208 (soit 98%).

L'échantillon de témoins permet d'attribuer à la prévalence de l'infection HTLV-1 chez les consultations de MARCHOUX la valeur de 1%. Dans ce contexte la constatation d'une sérologie HTLV-1 positive chez 3 lymphomes sur 13 est très en faveur du rôle du virus dans la pathologie lymphomateuse. Ce rôle a été en définitive formellement affirmé chez 1 malade (malade n°3) par la mise en évidence d'une intégration clonale du provirus HTLV-1 dans les cellules lymphoïdes.

h) - Lymphomes HTLV-1/Calcémie.

En fait aucun cas d'hypercalcémie n'a été observé.

i) - Conclusion.

En définitive, le fait que nous avons observé 3 lymphomes cutanés associés à une sérologie positive HTLV-1 sur 13 lymphomes (3/13 =

23%) dans un pays où la prévalence HTLV-1 est de 1‰ (2 cas HTLV-1 positif/200 cas témoins) suggère fortement une relation causale entre le HTLV-1 et les trois lymphomes en question. Ce rôle a été formellement affirmé chez un malade.

Ces trois lymphomes correspondent à des tableaux de LTA pour deux cas, et de forme "Smoldering" pour 1 autre. Certains critères cliniques et paracliniques permettent peut être de suspecter leur origine virale avant la pratique de la sérologie : l'âge relativement jeune, l'évolution aiguë, et un caractère nodulaire "éruptif" des lésions.

Par contre, l'histologie, l'existence éventuelle d'une leucémie étaient non discriminantes.

5.2.3. - Sémiologie des lymphomes cutanés non HTLV-1.

a) - L'âge.

Dans notre série nous rapportons des cas de lymphomes dont l'âge varie de 34 à 85 ans. Pour les non HTLV-1 l'âge varie entre 47 à 85 ans soit une moyenne de 65 ans. Ces chiffres correspondent donc à ceux de la littérature (40 à 60 ans).

b) - Le Sexe.

Dans notre série de lymphomes non HTLV-1 nous notons l'équivalence entre les deux sexes.

c) - Etude clinique - Tableau 9.

| C L I N I Q U E | | | | | | | | |
|-----------------|--------------------------------|-----------------------|--------|-------------------------------|----------------|--------------|-------------|-----------------------|
| N° | Nature des lésions | Réserve de peau saine | Prurit | Muqueuses planères | Keratodermie | Etat Général | Adenopathie | Foie et Rate |
| 1 | Papules | Présentes | - | alopécie sourcils | palmoplantaire | conservé | + | RAS |
| 2 | Papules | Présentes | - | atteintes muqueuses | palmoplantaire | altéré | + | RAS |
| 3 | érythrodermie | Présentes | ++ | alopécie sourcils | RAS | altéré | + | splénomégalie modérée |
| 4 | Papules et/ou nodules ulcérées | Présentes | - | RAS | RAS | altéré | + | RAS |
| 5 | Ulcérations | Présentes | - | atteinte cuir chevelu | palmoplantaire | altéré | - | RAS |
| 6 | érythrodermie | absentes | ++ | alopécie sourcils | palmoplantaire | conservé | + | RAS |
| 7 | érythrodermie | absentes | + | atteinte ongle perte sourcils | palmoplantaire | altéré | + | RAS |
| 8 | érythrodermie | absentes | + | alopécie sourcils | plantaire | conservé | + | RAS |

| | | | | | | | | |
|----|-----------------|-----------|----|-----------------------------|---------------------|----------|---|-----|
| 9 | Papules plaques | présentes | ++ | alopécie cuir chevelu | plantaire | conservé | + | RAS |
| 10 | érythrodermie | absentes | - | RAS | plantaire | altéré | + | RAS |
| 11 | érythrodermie | absentes | + | alopécie sourcils | palmo- plantaire | altéré | + | RAS |
| 12 | érythrodermie | présentes | + | alopécie sourcils | plantaire | conservé | + | RAS |
| 13 | érythrodermie | présentes | + | RAS | palmo- plantaire | altéré | + | RAS |

Sur le plan clinique l'érythrodermie apparait comme la forme sémiologique la plus fréquente : 7 cas sur 10. Le prurit était présent dans la majorité des cas. La présence notoire des réserves de parties de peau saine chez nos patients est également signalée. La keratose palmo-plantaire et l'atteinte des phanères très fréquente (9/10). La plupart de nos patients avaient un état général altéré, et l'atteinte ganglionnaire quasi constante.

d) - Traitement - Tableau 10

| N° | TRAITEMENTS LOCAUX | CORTICOTHERAPIE | MINTEZOL | CURE D'ENDOXAN OU CHLORAMINOPHENE | AUTRES TRAITEMENTS |
|----|--|-----------------|----------|--------------------------------------|--------------------|
| 1 | Vaseline-diprosone | cortancyl | | | + |
| 2 | KMNO4 Vaseline salicylée | Cortancyl | + | oui | + |
| 3 | | Cortancyl | + | oui | - |
| 4 | KMNO4 Betadine | cortancyl | + | oui | + |
| 5 | KMNO4 | cortancyl | + | | + |
| 6 | KMNO4 Vaseline salicylée | | + | | + |
| 7 | Vaseline Diprosone Vaseline salicylée | Cortancyl | | oui | + |
| 8 | KMNO4 Vaseline salicylée | Cortancyl | + | oui | + |
| 9 | Diprosone Vaseline salicylée | | | | + |
| 10 | KMNO4 vaseline Diprosone | | | oui | + |
| 11 | vaseline Diprosone vaseline salicylée | | + | | + |

12 KMNO4

Vaseline Diprosone

Vaseline salicylée

13 Vaseline cortico

Ichtyol

Sur le plan thérapeutique tous nos patients ont reçu des soins aux bains permanganatés ; vaseline - diprosone ou vaseline - salicylée, une corticothérapie générale, une ou deux cures de mintezol. Seuls quelques patients ont reçu une ou plusieurs cures d'antimitotiques, soit à l'endoxan ou le chloraminophène.

e) - Conclusion.

En définitive les 10 cas de lymphomes non HTLV-1 ont été classés en : 1 mycosis fongoïde classique

4 mycosis fongoïde érythrodermique

3 syndromes de SEZARY

2 formes de lymphomes inclassables.

On peut donc dire que : les lymphomes non HTLV-1 surviennent à un âge élevé ; la fréquence des formes érythrodermiques (70%) est notée.

Nous rapportons 13 cas de lymphomes à expression cutanée prédominante, dont 3 associés au virus HTLV-1, et 10 lymphomes primitivement cutanés.

En ce qui concerne l'association lymphome cutané/virus HTLV-1.

La prévalence de l'infection HTLV-1 dans la population de Bamako, évaluée à 1% dans notre étude de témoins, est faible ; le fait que 3 lymphomes sur 13 étaient associés à une séropositivité pour ce virus est donc très en faveur du rôle de ce virus dans l'apparition de cette pathologie chez ces 3 sujets. Par ailleurs, les 3 malades présentaient un tableau anatomo-clinique évocateur du diagnostic de leucémie/lymphome T de l'adulte (2 formes aiguës, une forme smoldering) ; enfin, l'intégration monoclonale de pro-virus HTLV-1 a été formellement démontrée chez le patient chez lequel elle a été recherchée (12, 17). Tous ces arguments sont très en faveur du diagnostic de LTA authentique chez ces 3 patients, plutôt que d'une simple association fortuite.

Si en 2 ans, sur 13 malades, dans une zone d'Afrique sub-saharienne à endémicité HTLV-1 relativement faible (1%), on a pu identifier formellement 3 cas de LTA, alors que jusqu'à présent seuls 9 autres cas de cette pathologie avaient été rapportés dans toute l'Afrique sub-saharienne (19), ceci est en faveur d'une méconnaissance fréquente de ce diagnostic dans cette région.

La cause de cette méconnaissance pourrait être une confusion avec les pathologies lymphomateuses cutanées primitives. En effet, nous avons montré que, pris individuellement, aucun caractère n'était réellement caractéristique du diagnostic de LTA : sur le plan clinique, les aspects d'espace réservés de peau saine, considérés comme inexistantes au cours des LTA (8, 25) et comme très caractéristiques des lymphomes primitivement cutanés (21), ont en fait été retrouvés dans les 2 cas. L'existence d'un envahissement leucémique non plus, les différences cytologiques entre LTA et SEZARY étant par ailleurs d'appréciation délicate. L'hypercalcémie était absente de nos 3 cas de LTA. Seuls nous semblaient dans une certaine mesure prédictifs : le relatif jeune âge des sujets atteints de LTA, et l'évolution des lésions cutanées, aiguës et surtout "éruptives", c'est à dire se modifiant rapidement en quelques jours. en fait, c'est la pratique de la sérologie HTLV-1 qui apparait comme étant l'élément le plus discriminant.

En ce qui concerne les lymphomes cutanés primitifs :

Dix cas ont été diagnostiqués en 2 ans, ce qui en fait une pathologie rare. Notre étude souligne les points suivants :

- la présentation la plus courante était celle d'une érythrodermie (7 malades sur 10), qu'il s'agisse de Syndrome de SEZARY ou de Mycosis Fongoïde sans envahissement leucémique. Un aspect de MF classique n'a été observé qu'une seule fois. Ceci est en contradiction avec les données de la littérature provenant des pays industrialisés, où la forme la plus fréquente est le MF "classique" (21). On peut expliquer ceci de plusieurs manières :

* il pourrait s'agir d'un biais de sélection dans notre recrutement, les malades atteints de MF classique ne consultant pas à MARCHOUX pour une raison indéterminée (peut-être une moins grande gravité que les cas érythrodermiques, quoique le MF même classique soit une affection très prurigineuse, signe très mobilisateur quelque soit le contexte socio-économique) ;

* l'autre possibilité serait la plus grande fréquence chez l'Africain des formes érythrodermiques. Il est bien connu pour d'autres pathologies (sclérodémie pemphigus (7) que la sémiologie de certaines affections dermatologiques n'est pas superposable chez l'Africain à la peau noire et le sujet leucoderme, et ceci n'est pas seulement une affaire de couleur de peau.

En pratique, cette fréquence des formes érythrodermiques renforce les difficultés diagnostiques de la pathologie lymphomateuse, car il faut la distinguer des autres causes d'érythrodermie (27), qui sont les plus nombreuses. De plus, en cas d'érythrodermie, le diagnostic de lymphome est difficile sur le plan histologique ; la plupart de nos patients ont eu plusieurs biopsies avant que le diagnostic final ait pu être posé.

Enfin, si la prédilection de cette affection chez les sujets âgés est classique, conforme aux données provenant des pays industrialisés, le pronostic de nos patients était particulièrement sombre, avec une survie moyenne de 3 mois (alors qu'ailleurs, l'évolution se fait sur plusieurs années). Ceci pourrait être dû à un biais de recrutement, les malades consultant tardivement à un stade très évolué, comme cela est souvent le cas dans notre expérience de consultation dermatologique à Bamako ; ou ici aussi, à une plus grande sévérité des lymphomes primitivement cutanés au Mali.

7. - C O N C L U S I O N .

Le travail contribue à une meilleure connaissance des lymphomes cutanés au Mali.

- Le premier point intéressant mis en évidence est la fréquence de la pathologie lymphomateuse liée au virus HTLV-1, alors que la prévalence de l'infection par ce virus semble faible au Mali. Il est difficile de prévoir, avant la pratique de la sérologie qu'il s'agit d'une LTA, que ce soit sur les plans clinique, histologique et hématologique. Seul l'âge éventuellement et une évolution "éruptive" pourraient être prédictifs. Les aspects du "MF Like " étaient constants.

Ceci d'une part renforce l'idée selon laquelle les LTA seraient rarement rapportés en Afrique du fait d'une méconnaissance du diagnostic, et d'autre part l'intérêt à pratiquer une sérologie HTLV-1 à tout lymphome cutané.

- Le second point original contribue à la description de la sémiologie des lymphomes cutanés en Afrique (non HTLV-1) : pathologie du sujet âgé, les formes érythrodermiques qui semblent particulièrement fréquentes posent là encore un problème de diagnostic différentiel avec les érythrodermies d'autres origines ; et l'évolution est rapidement défavorable.

Sur le plan thérapeutique, on ne dispose actuellement, uniquement que de traitements symptomatiques (corticothérapie locale ou générale, voire traitement cytotoxique).

RECOMMANDATIONS

Notre étude permet de proposer les recommandations suivantes :

- Si le diagnostic de lymphome cutané est rare, il ne peut reposer que sur une technique relativement lourde : la pratique de biopsies cutanées, qu'il ne faut pas hésiter à répéter, surtout devant une érythrodermie.

- En cas de lymphome à expression cutanée prédominante, il faut dans la mesure du possible effectuer systématiquement une sérologie HTLV-1.

- Le diagnostic de lymphome cutané, qu'il soit associé ou non au virus HTLV-1, est dans la grande majorité des cas synonyme de très mauvais pronostic, avec évolution vers le décès en général rapide.

- Dans l'état actuel des connaissances et des disponibilités en médicaments au Mali, le traitement est uniquement symptomatique (traitements locaux, corticothérapie générale, antimétabolites).

v.

B I B L I O G R A P H I E

1. - BAGOT M., CLENCI T., HAIOUN C., et TOURAIN R., Lymphomes cutanés non épidermotropes, lymphomes malins cutanés. Rev. Prat. (Paris 1987, 37, 25, 1er Mai 1987 p1433 -1440.
2. - BAGOT M., TOURAIN R., traitement des lymphomes épidermotropes. Ann. dermato. venereol. 1988, 115 p89-94.
3. - BARRIERE H., les manifestations cutanées des leucémies, les lymphomes malins cutanés. Rev. Prat (Paris) 1987, 37, 25, 1er Mai 1987 p1477-1483.
4. - BROUSSE Nicole, CELIGNY PHILIPPE SOSAL SCOAZEC Jean YVES et col. lymphomes malins non Hodgkiniens (Paris) Novembre 1986 338p
5. - BRUN, VEZINET F., F. SIMON, classification des retrovirus. La revue du praticien, les retrovirus tropicales (Paris) 1990, 40, 23.
6. - BUISSON G.G., VERNANT J.C. Pathologie neurologique et virus HTLV-1, la revue du praticien, les retrovirus tropicales (Paris) 1990, 40, 23.
7. - CISSE I.B., les lymphomes auto-immuns au mali (à propos de 15 observations à l'Institut MARCHOUX), thèse de médecine, Bamako 1992 95p.
8. - CNUDE F. , GESSAIN A. Leucémie T de l'adulte et neurmpyelopathie chronique. Rech. dermato Juin 88 voll, n°6.
9. - DIEBOLD J., KAPANCI Y. , KELLENYI G., LENNERT K., MIODUSZEWSKA, NOEL H., RILKET F. , STANSFELD A.G., SUNDSTRON C., J.A.M. VAN UMMIK, D.H. WRIGHT. Actualisation de la classification de KIEL des lymphomes malins non Hodgkiniens. Ann. Pathol. 1989, 9, n°1 p7-9 Masson Paris.
10. - GENTILINI MARC, DUFFLO BERNARD , Médecine Tropicale, Médecine Sciences Flammation.
11. - GESSAIN A., BOERI E., KAZADI K., GARIN B. , SALAUN J.J., GALLO R., G. DE THE et FRANCHINI G., variant retroviral HTLV-1 AU Zaïre chez un patient ayant une neuropathie chronique. Sequence nucleotidique du gène d'enveloppe.
12. - GESSAIN A et al. Adult T. cell leukemia/lymphoma in Africa cancer March 15, 1992 volumeo 69 n°6.
13. - GESSAIN A. GOUT, SAAL F., DANIEL M.T., RIO B., FRANDRIN G., SIGNAUX F., LYON - CAEN O, PERIES J., and G. DE THE, Epidemiology and immunology of human t. cell leukemia/lymphoma virus type I associated adult T cell leukemia and chronic myelopathies as seen in France.

- Cancer Research (suppl) 50, 5692s - 5696s, September 1, 1990.
14. - GESSAIN A., MD, PMD. and GOUT O. chronic myelopathy associated with Human T. lymphotropic virus type I (HTLV-1) 1er Decembre 1992.
Annals of International Medecine volume 117, number 11.
15. - GODEAU P., PIETTE J.C., HERSON S. traité de Médecine 32e édition tome II page 3429.
16. - GOUT Olivier et Al.
Rapid development of myelopathy after HTLV-1 infection acquired by transfusion during cardiac transplantation, Medical Intelligence. The New england Journal of Medecine Fev 8, 1990.
17. JEFFREY S., FLIER MD, LISA H. UNDERHILL, Per HOLLSBERG, and DAVID A. HAFLER MD, Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection, seminars in medecine of the beth Israel, hospital, Boston.
The new England journal of medecine vol. 328 n°16.
18. - LAROUZE B., PETERS M., MONPLAISIR M., TREBUCA A., JOSSE R., J.Y. LE HESRAN, DAZZA M.C., GAUDEBOUT C., DELAPORTE E.
Epidemiologie de l'infection par HTLV-1 dans ses foyers d'hyperendemie (Japon, Afrique intertropicale, Caraïbes).
Rev. Prat., les retroviroses tropicales (Paris), 1990 40, 23.
19. - MAHE A., GESSAIN A., HUERRE M., VALENSIS F., KEITA S., BOBIN P., Leucémie/lymphome T de l'adulte associée au virus HTLV-1 chez un Africain séropositif pour VIH₂, 12p.
Ann. Dermatol. venereol. 1994, 121 (à paraître).
20. - MAHE A. Lymphomes à cellules T. Encycl. Med.Chir. (Paris FRANCE) Sang 13013 D¹⁰, 7 - 1987, 3p.
21. - MASSON ET Cie, Le Mycosis fongoïde.
Nouvelle pratique dermato. tome V Librairie de l'Académie de Médecine 120, Boulevard St. Germain Paris 1936.
22. - MONTAGNIER L., ROZENBAUM W., GLUCKAMN J.C., sida et infection par VIH, médecine, Sciences Flamination
4 rue Casimir DELAVIGNE - 75006 Paris p150 - 157.
23. - NEISSON - VERNANT C., A. EDOUARD, anguillulose <<maligne>> et virus HTLV-1, la revue du praticien, les retrovirus tropicales (Paris), 1990, 40, 23.
24. - PIERRARD GE. PIERRARD - FRANCHIMONT C., et LET., Lymphomes cutanés encyclo. Med. Chir. (Paris FRANCE).
Dermatologie 12780 A¹⁰, 7- 1986 12p.

25. -RIO B., LOUVET A., GESSAIN A., DORMONT D., GISSEIBRECHT, MARTOIA R. AUZANNEAU G., MILLER J.M., BAUMELOU E., DOMBRET H.? GUILLEVIN L., PATEY O., K'PLE FUGET P., ZITTOUM R.
Leucémie à cellules T de l'adulte et adenopathies non malignes associées au virus HTLV-1 à propos de 17 malades originaires des Caraïbes et d'Afrique.
La presse medicale, 21 avril 1980, 19, n°16.
26. - ROUZIOUK G., BURGARD M., Virus HIV diagnostic et suivi de l'infection, le praticien face au sida p3-7.
27. - SAURAT J.H., GROSSAANS E., LAUGIER P., LACHAPPELLE J.M., et coll. Dermato.venereol. 2è édition (Paris Milan, Barcelone, Mexico) 1990.
28. - SIGAL - NABUM M., BROUSSE N. et BELLAILS S., lymphomes épidermotropes, lymphomes malins cutanées.
Rev. Prat. (Paris) 1987, 37, 25, 1er Mai 1987 p1423-1431.
29. - TOURAIN R., REVUZ J., Dermatologie clinique et venereologie 2è édition p271.
30. - TOUTOUKPO YAO, KONE MOUMOUNI, TEAD., ABISSEIY A. (à propos de 4 cas observés au centre hospitalier universitaire de Treichville (Abidjan, C.I.) Médecine Tropicale volume 51 n°4 Octobre - Novembre 1991.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe. ma langue n'aura les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

NOM : *SAYOUE*

PRENOM : *Alimian*

Titre de la thèse : **Les Lymphomes cutanés à Bamako** : relations avec le virus HTLV-1 (*à propos de 13 observations à l'Institut Marchoux*)

ANNEE : *1994*

Ville de soutenance : *BAMAKO*

Pays d'origine : *MALI*

Lieu de dépôt : *Bibliothèque de l'École Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali*

VI - R E S U M E

Afin d'étudier la sémiologie des lymphomes cutanés au Mali et d'évaluer la proportion des lymphomes revenant au virus HTLV-1 dans cette région, nous avons étudié de façon prospective 13 cas de lymphomes à expression cutanée prédominante s'étant présentés à l'Institut MARCHOUX. 3 cas étaient associés au virus HTLV-1. sur le plan clinique, ces cas se caractérisaient par un plus jeune âge de survenus, une évolution "éruptive", et des aspects cliniques simulant un Mycosis Fongoïde (MF) classique. Les 10 cas de lymphomes non HTLV-1 se répartissaient en un MF classique, 4 MF érythrodermiques, 3 Syndromes de SEZARY et 2 formes inclassables. Ces lymphome non HTLV-1 se caractérisaient par la fréquence des aspects érythrodermiques, un âge moyen élevé, et un mauvais pronostic.

Cette étude est en faveur de la méconnaissance fréquente du diagnostic de lymphome HTLV-1 au Mali, et sans doute dans une grande partie de l'Afrique Sub-Saharienne. Le seul moyen sûr de différencier les lymphomes HTLV-1 des autres semble la pratique d'une sérologie. Les lymphomes primitifs se caractérisent quant à eux par la fréquence des aspects érythrodermiques et par leur mauvais pronostic à court terme.