

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

Mycosis fongoïde et lymphomes apparentés

RÉSUMÉ : Le mycosis fongoïde (MF) est le lymphome cutané T primitif le plus fréquent. Il a une évolution indolente avec une progression très lente sur des années, voire des décennies.

Les lésions initiales sont érythémateuses non infiltrées (patches); puis l'évolution se fait vers des lésions infiltrées, plus ou moins squameuses. Il s'y associe dans la majorité des cas un prurit, qui peut être intense.

La décision thérapeutique chez un patient atteint de MF doit intégrer deux paramètres essentiels : le caractère généralement indolent du MF (la thérapeutique ne doit donc pas être agressive) et le risque de rechute élevé. Ensuite, c'est le stade du MF qui guide le choix thérapeutique. Dans les stades débutants, les traitements locaux (corticothérapie, carmustine ou photothérapie) sont privilégiés. Dans les stades plus avancés, un traitement systémique est généralement proposé (interféron alpha, méthotrexate à faible dose ou bexarotène).



→ G. QUÉREUX

Service de Dermatologie,
CHU Nantes Hôtel-Dieu, NANTES.

Épidémiologie et terrain

Le mycosis fongoïde (MF) est le lymphome cutané T primitif le plus fréquent, il représente environ 50 % de tous les lymphomes cutanés primitifs [1]. Il touche avec prédilection les hommes (ratio homme/femme : 2/1) et majoritairement les adultes avec un âge médian au diagnostic de 50-60 ans. Il peut toutefois atteindre, mais plus rarement, les enfants et les adolescents.

Clinique

1. La forme classique

Le MF a une évolution indolente avec une progression très lente sur des années, voire des décennies. Les lésions initiales sont érythémateuses non infiltrées (patches) (*fig. 1A, 1B et 1C*). Puis l'évolution se fait vers des lésions infiltrées, plus ou moins squameuses (*fig. 2A et 2B*). Il s'y associe dans la majorité des cas un prurit, qui peut être intense. Ces lésions ont souvent des contours géographiques, encochés avec une infiltration prédominant en périphérie



FIG. 1A, 1B ET 1C : Aspects cliniques de MF de stade débutant avec lésions érythémateuses non infiltrées (patches).



FIG. 2A ET 2B : Aspects cliniques de MF avec plaques infiltrées.

(aspect arciforme). Elles siègent préférentiellement dans les zones non photo-exposées, en particulier les fesses. Le nombre de lésions est très variable, allant d'une ou deux lésions à des formes avec une atteinte cutanée diffuse. Beaucoup plus rarement, surviennent des lésions tumorales, nodulaires.

2. Le MF pilotrope

Le MF pilotrope ou folliculotrope est une variante du MF, individualisée dans la classification WHO-EORTC [1], définie par un infiltrat prédominant au sein des follicules pileux. Sur le plan clinique, on observe des papules folli-

culaires parfois kératosiques avec spinulosisme (fig. 3A), des plaques indurées et parfois des tumeurs. Il s'y associe fréquemment des lésions d'allure kystique comédonienne, acnéiforme (fig. 3B) et une alopécie. Cette forme atteint préférentiellement l'extrémité céphalique

La classification WHO-EORTC définit deux autres variantes beaucoup plus rares du MF : le **lymphome pagétoïde** dans lequel l'infiltrat lymphocytaire est strictement épidermique et le **lymphome élastolytique** ou "*granulomatous slack skin*" dont l'aspect clinique est celui d'un

relâchement cutané avec peau flasque, essentiellement dans les grands plis.

Diagnostic

Le diagnostic de MF est évoqué cliniquement et confirmé par l'histologie qui retrouve une prolifération en bande sous-épidermique de cellules lymphoïdes atypiques au noyau circonvoluté et hyperchromatique [1]. Celles-ci se regroupent en file indienne le long de la jonction dermo-épidermique, et tendent à migrer vers l'épiderme (épidermotropisme). En immunohistochimie, ces cellules sont classiquement de phénotype CD3 +, CD4 +, CD8- CD30-. Dans la majorité des cas, une population lymphocytaire monoclonale dominante est mise en évidence par PCR du gène codant pour une chaîne du récepteur T [1].

Stadification

Le stade du MF est défini par la classification TNMB révisée de l'ISCL/EORTC [2] (tableaux I et II). Même si cette clas-



FIG. 3 : Aspects cliniques de MF pilotrope. A. Papules folliculaires kératosiques avec spinulosisme. B. Lésions d'allure kystique comédonienne, acnéiforme.

T : peau	T1	Patches ou plaques < 10 % de la surface corporelle.
	T2	Patches ou plaques ≥ 10 % de la surface corporelle.
	T3	Une ou plusieurs tumeurs cutanées (diamètre ≥ 1 cm).
	T4	Érythème confluent, couvrant plus de 80 % de la surface corporelle.
N : ganglions	No	Absence de ganglion périphérique anormal.
	N1	Ganglions périphériques cliniquement anormaux ; grade histologique 1 selon la classification histopathologique hollandaise, ou LN ₀₋₂ selon la classification NCI.
	N2	Ganglions périphériques cliniquement anormaux ; grade histologique 2 selon la classification histopathologique hollandaise, ou LN ₃ selon la classification NCI.
	N3	Ganglions périphériques cliniquement anormaux ; grade histologique 3-4 selon la classification histopathologique hollandaise, ou LN ₄ selon la classification NCI.
M : organes	Nx	Ganglions périphériques cliniquement anormaux, sans confirmation histologique.
	M0	Absence d'atteinte viscérale.
	M1	Envahissement viscéral confirmé histologiquement.
B : sang	B0	Absence d'atteinte sanguine significative ; ≤ 5 % de lymphocytes circulants atypiques (cellules de Sézary).
	B1	Atteinte sanguine modérée ; > 5 % de lymphocytes circulants atypiques (cellules de Sézary) mais critère B2 non atteint.
	B2	Atteinte sanguine importante avec > 1 000 cellules de Sézary/mL et clone dominant.

TABLEAU I : Classification TNMB révisée de l'ISCL/EORTC des lymphomes cutanés type MF et syndrome de Sézary [2].

LE DOSSIER

Lymphomes cutanés

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

TABLEAU II : Stadification révisée de l'ISCL/EORTC des lymphomes cutanés T de type MF et syndrome de Sézary [2].

sification peut paraître complexe, elle se résume en pratique à cinq situations principales :

- stade IA : patchs ou plaques atteignant moins de 10 % de la surface corporelle, sans autre atteinte ;
- stade IB : patchs ou plaques atteignant plus de 10 % de la surface corporelle, sans autre atteinte ;
- stade IIB : tumeurs cutanées ;
- stade III : érythrodermie sans cellules de Sézary circulantes ;
- stade IVB : atteinte viscérale.

Ces stades ont démontré leur valeur pour l'évaluation pronostique des patients.

Quel bilan réaliser ?

Ce bilan débute par un **examen clinique** attentif. Il a pour but de déterminer le type lésionnel (patchs, plaques infiltrées, tumeurs ou érythrodermie), l'extension des lésions cutanées et la présence ou non d'adénopathies périphériques [3].

Les **examens biologiques** à faire sont : numération formule sanguine, plaquettes, biochimie standard, fonctions rénale et hépatique et LDH. Pour les érythrodermies ou en cas de T2 étendu (> 50 % surface corporelle), il convient d'ajouter la recherche des cellules de

Sézary et un immunophénotypage des lymphocytes CD4+ circulants [3].

Concernant **l'imagerie**, les examens à réaliser dépendent du stade :

- pour les stades IA et IB : pas d'imagerie obligatoire ;
- pour les autres stades : scanner thoraco-abdomino-pelvien et éventuellement TEP-scanner [3].

Une **biopsie ganglionnaire** est indiquée en cas d'adénopathie de plus de 1,5 cm.

Évolution et pronostic

Le MF est un lymphome classiquement indolent. Ses facteurs pronostiques sont les facteurs cliniques liés à la classification TNMB : le type lésionnel et l'extension des lésions cutanées, l'atteinte ganglionnaire et/ou viscérale et le stade TNMB global [4]. Ainsi, les patients au stade IA ont une espérance de vie similaire à celle d'une population de même âge et de même sexe [5]. Ce pronostic s'altère considérablement aux stades tumoraux ou avec atteinte extracutanée.

Un des risques évolutifs est la **transformation du MF** en un lymphome à grandes cellules (**MF transformé**). C'est un phénomène rare dont la fréquence est évaluée entre 8 et 55 % des cas selon les séries. Histologiquement, cette transformation est définie par un infiltrat constitué de plus de 25 % de grandes cellules (de taille au moins quatre fois supérieure

à celle d'un petit lymphocyte) [6]. Sur le plan clinique, la transformation est en général identifiée par l'apparition de nodules cutanés (**fig. 4**). Cette transformation signe une aggravation considérable du pronostic, avec une survie médiane d'environ 2 ans [6].

Traitement

La décision thérapeutique chez un patient atteint de MF doit intégrer deux paramètres essentiels : le caractère généralement indolent du MF (la thérapeutique ne doit donc pas être agressive) et le risque de rechute élevé. Ensuite, c'est le stade du MF et l'extension des lésions cutanées qui guideront le choix thérapeutique [7].

1. Stratégie thérapeutique pour les MF de stade débutant (IA à IIA)

Aux stades initiaux (IA à IIA), les traitements locaux doivent être privilégiés [3]. Quand l'atteinte cutanée est < 10 % de surface corporelle, les dermocorticoïdes très forts peuvent être utilisés, tout comme la carmustine (BCNU) appliquée en badigeons [8] ou la photothérapie dynamique [9]. Quand la surface cutanée atteinte est plus importante, les photothérapies de type PUVA ou UVB sont une alternative [10].

En cas de non-réponses ou d'échappement aux traitements précédents, un traitement systémique pourra être proposé : interféron alpha [11], méthotrexate à faible dose ou en cas d'échec bexarotène Targretin. Ces traitements systémiques peuvent être combinés aux traitements locaux.

2. Stratégie thérapeutique pour les MF de stade avancé (IIB à IV)

Un traitement systémique est généralement proposé, le choix se fait en fonction de l'âge, des antécédents médicaux du patient et de son état général.



Fig. 4 : MF transformé : nodules érythémato-violacés de l'avant-bras.

En première ligne, l'interféron alpha ou le méthotrexate à faible dose (15 à 25 mg/semaine) peuvent être proposés et en cas d'échec d'un premier traitement systémique (AMM) le rétinoïde le bexarotène Targretin [3, 7].

Un des traitements locaux vus précédemment, ou la radiothérapie sur tumeurs, peut être associé à ces traitements systémiques.

En cas de non-réponse ou d'échappement aux traitements précédents, une monochimiothérapie (doxorubicine liposomale pégylée [12] ou gemcitabine [13]) peut être discutée. La polychimiothérapie n'est utilisée qu'en dernier recours [3].

Bibliographie

1. WILLEMZE R, JAFFE ES, BURG G *et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005;105:3768-3785.
2. OLSEN E, VONDERHEID E, PIMPINELLI N *et al.* Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007;110:1713-1722.
3. BEYLOT-BARRY M, DEREURE O, VERGIER B *et al.* Management of cutaneous T-cell lymphomas: Recommendations of the French Cutaneous Lymphoma Group. *Ann Dermatol Venereol*, 2010;137:611-621.
4. ZACKHEIM HS, AMIN S, KASHANI-SABET M *et al.* Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol*, 1999;40:418-425.
5. KIM YH, LIU HL, MRAZ-GERNHARD S *et al.* Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*, 2003;139:857-866.
6. BARBERIO E, THOMAS L, SKOWRON F *et al.* Transformed mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome. *Br J Dermatol*, 2007;157:284-289.
7. TRAUTINGER F, KNOBLER R, WILLEMZE R *et al.* EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer*, 2006;42:1014-1030.
8. ESTEVE E, GRANGE F. [Chlorméthine (Caryolysine), carmustine (Bicnu)]. *Ann Dermatol Venereol*, 2007;134:992-996.
9. QUEREUX G, BROCARD A, SAINT-JEAN M *et al.* Photodynamic therapy with methyl-aminolevulinic acid for paucilesional mycosis fungoides: a prospective open study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:890-897.
10. DEREURE O, PICOT E, COMTE C *et al.* Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrowband ultraviolet B. A clinical, histological and molecular evaluation of results. *Dermatology*, 2009;218:1-6.
11. DRENO B. Interferon alpha in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Dermatol Venereol*, 2005;132:5S27-5S30.
12. QUEREUX G, MARQUES S, NGUYEN JM *et al.* Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sezary syndrome. *Arch Dermatol*, 2008;144:727-733.
13. JIDAR K, INGEN-HOUSZ-ORO S, BEYLOT-BARRY M *et al.* Gemcitabine treatment in cutaneous T-cell lymphoma: a multicentre study of 23 cases. *Br J Dermatol*, 2009;161:660-663.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.