

COMMENT JE PRENDS EN CHARGE...

Comment je prends en charge un mycosis fongoïde



→ C. RAM-WOLFF, M. BAGOT

Service de Dermatologie
et Inserm U976,
Hôpital Saint-Louis,
PARIS.

Diagnostic clinique

Le mycosis fongoïde (MF) est le lymphome cutané le plus fréquent et représente 50 % des lymphomes cutanés primitifs. Dans la forme classique, le diagnostic est cliniquement évoqué. Le MF se caractérise par une évolution chronique, longtemps purement cutanée, initialement sous forme d'un simple érythème (patches), puis de plaques érythémateuses plus ou moins squameuses, à contours géographiques souvent encochées, siégeant préférentiellement dans les zones non photo-exposées, souvent prurigineuses.

Diagnostic histopathologique

Devant une suspicion clinique de MF, une biopsie cutanée doit être réalisée. On observe dans le derme superficiel un infiltrat lymphocytaire en bande sous-épidermique, constitué de lymphocytes atypiques au noyau convoluté et hyperchromatique qui se disposent également le long de la basale épidermique

“en file indienne” et tendent à migrer vers l'épiderme (épidermotropisme). En immunohistochimie, les cellules atypiques sont classiquement de phénotype CD3+, CD4+, CD8-.

Plusieurs biopsies peuvent être nécessaires pour affirmer le diagnostic, l'histologie, en particulier dans les formes débutantes, pouvant être peu spécifique, soulignant l'importance d'une confrontation anatomo-clinique. Il est recommandé de congeler des biopsies à l'état frais pour permettre l'étude de clonalité par PCR du gène du récepteur T qui, lors d'une suspicion de MF, est un argument diagnostique si l'histologie est douteuse. L'absence de clone n'élimine cependant pas le diagnostic. Quand l'infiltrat est constitué de plus de 25 % de grandes cellules, on parle de MF transformé. La transformation survient en moyenne 5 ans après le début de la maladie avec une survie médiane de 22 mois, témoignant d'une aggravation sévère du pronostic.

Bilan et stadification

L'examen clinique est très important car il permet de déterminer le type des lésions (patches [fig. 1] ou plaques infiltrées [fig. 2]), la surface corporelle atteinte, la présence ou non de tumeurs (fig. 3) ou d'une érythrodermie (fig. 4), permettant d'évaluer le “T” de la classification TNMB. On recherchera égale-



FIG. 1.



FIG. 2.



FIG. 3.

ment cliniquement la présence d'adénopathies périphériques.

>>> La biopsie cutanée avec recherche de clonalité est systématique. Sur le plan biologique, on effectue des examens standards : NFS, plaquettes, bilan hépatique et rénal et dosage des LDH.

COMMENT JE PRENDS EN CHARGE...



FIG. 4.

En cas d'érythrodermie ou d'atteinte de plus de 50 % de la surface corporelle, on recherche la présence de cellules de Sézary circulantes, on effectue un immunophénotypage des lymphocytes circulants avec, si possible, le phénotype CD158k/KIR3DL2. De même, on recherche la présence d'un clone dominant T par PCR sur les lymphocytes circulants pour comparaison avec un éventuel clone cutané, un clone sanguin isolé ou différent du clone cutané de référence n'ayant pas de valeur. Si un traitement systémique est envisagé, on pourra effectuer des sérologies virales (bilan pré-méthotrexate), un bilan thyroïdien et un bilan lipidique (bilan pré-bexarotène).

>>> L'imagerie requise varie selon le stade. En l'absence de tumeur, d'érythrodermie ou d'atteinte ganglionnaire, il n'y a pas d'indication à une imagerie obligatoire, mais on peut proposer une radiographie pulmonaire et une échographie abdominale de référence. Dans les autres cas, on propose un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Une échographie ganglionnaire peut être réalisée en cas d'adénopathie palpable pour en évaluer la taille.

>>> La biopsie ganglionnaire est indiquée en cas d'adénopathie de plus de

1,5 cm et peut être échoguidée. Le prélèvement comporte une partie fixée en formol et une autre à l'état frais pour congélation et recherche de clonalité. Un prélèvement biopsique est recommandé en cas de suspicion d'atteinte viscérale au scanner.

Le stade du lymphome est ainsi déterminé grâce à la classification TNMB révisée par ISCL/EORTC (*tableaux I à V*). Le dossier pourra ensuite être discuté en réunion de concertation disciplinaire (RCP) régionale pour décider du traitement adapté. Pour les dossiers les plus compliqués, une RCP de recours

nationale est organisée par le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC).

Traitement

>>> **Stratégie thérapeutique pour la prise en charge des MF stade Ia à IIa: MF au stade des plaques ou plaques infiltrées sans atteinte ganglionnaire**

Les traitements locaux sont proposés en première intention. Les dermocorticoïdes très forts peuvent être utilisés seuls, surtout si les lésions sont limitées à moins

T1	Plaques infiltrées ou non ("patches") < 10 % de la surface corporelle.
T1a	Patches seulement.
T1b	Plaques ± patches.
T2	Plaques infiltrées ou non ("patches") ≥ 10 % de la surface corporelle.
T2a	Patches seulement.
T2b	Plaques ± patches.
T3	Tumeur(s) unique ou multiples d'au moins 1 cm de diamètre.
T4	Érythème confluent couvrant plus de 80 % de la surface corporelle.

TABLEAU I : Classification TNMB des lymphomes cutanés type MF et SS : peau (T).

No	Pas de ganglions périphériques cliniquement anormaux ; biopsie non nécessaire.
N1	Ganglions périphériques cliniquement anormaux ; grade histologique 1 (selon classification histopathologique hollandaise) ou LNO-2 (selon classification NCI). N1a : Sans clone dominant. N1b : Avec clone dominant
N2	Ganglions périphériques cliniquement anormaux ; grade histologique 2 (selon classification histopathologique hollandaise) ou LN3 (selon classification NCI). N2a : Sans clone dominant N2b : Avec clone dominant
N3	Ganglions périphériques cliniquement anormaux ; grade histologique 3-4 (selon classification histopathologique hollandaise) ou LN4 (selon classification NCI), avec ou sans clone dominant.
Nx	Ganglions périphériques cliniquement anormaux mais sans documentation histologique.

TABLEAU II : Classification TNMB des lymphomes cutanés type MF et SS : ganglions (N).

Mo	Pas d'atteinte viscérale.
M1	Atteinte viscérale spécifique histologiquement documentée (préciser organe(s) atteint(s)).

TABLEAU III : Classification TNMB des lymphomes cutanés type MF et SS : localisations viscérales (M).

Bo	Absence d'atteinte sanguine significative ; $\leq 5\%$ de lymphocytes atypiques (cellules de Sézary): • Circulants Boa : Sans clone dominant Bob : Avec clone dominant
B1	Atteinte sanguine modérée ; $> 5\%$ de lymphocytes atypiques (cellules de Sézary): • Circulants mais absence de critère correspondant au stade B2 B1a : Sans clone dominant B1b : Avec clone dominant
B2	Atteinte sanguine importante avec ≥ 1000 cellules de Sézary/mL et clone dominant.

TABEAU IV : Classification TNMB des lymphomes cutanés type MF et SS: atteinte sanguine (B).

Stade évolutif	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

TABEAU V : Stadification des lymphomes T cutanés de type MF/SS.

de 10 % de surface corporelle. La carmustine (BCNU) peut également être appliquée en badigeons 3 fois par semaine jusqu'à l'obtention d'une rémission. En cas d'échec ou si la surface corporelle atteinte est plus importante, la photothérapie de type PUVA est une alternative, mais la dose cumulée de PUVA est un facteur limitant (les UVB sont possibles si les plaques ne sont pas infiltrées).

En cas d'échec, on discutera un traitement systémique comme l'interféron ou le méthotrexate à faible dose (15 à

25 mg/sem.). Le bexarotène (Targretin) est en principe utilisé en cas d'échec d'un premier traitement systémique. La dose optimale est de 300 mg/m²/j sous surveillance de la numération, du bilan lipidique et du bilan thyroïdien. Ces traitements peuvent être combinés entre eux ou associés à la PUVAthérapie, aux dermocorticoïdes ou à la carmustine locale.

Une électrothérapie corporelle totale est possible, mais très peu de centres en France disposent du matériel nécessaire.

>>> Stratégie thérapeutique pour la prise en charge des MF stade IIB et III: MF au stade des tumeurs et MF érythrodermiques (avec ou sans atteinte ganglionnaire)

Un traitement systémique est proposé d'emblée, tenant compte de l'âge, des antécédents et de l'état général du patient. En première ligne, on peut proposer l'interféron ou le méthotrexate à faible dose. Le bexarotène est en principe utilisé en seconde ligne. Ces traitements peuvent encore une fois être combinés entre eux. On peut associer au traitement systémique un traitement local qui combine radiothérapie sur les tumeurs et badigeons de carmustine ou dermocorticoïdes sur les plaques, voire une PUVAthérapie ou, dans les formes érythrodermiques sans atteinte ganglionnaire, l'électrothérapie corporelle totale.

En cas d'échec, on peut envisager une monochimiothérapie par doxorubicine liposomale (Caelyx) ou gemcitabine (Gemzar) et privilégier, si possible, l'inclusion dans un essai thérapeutique.

La polychimiothérapie est parfois utilisée en dernier recours, ou au préalable d'une intensification thérapeutique en vue d'une allogreffe médullaire chez des sujets jeunes présentant un MF transformé. Au stade palliatif, une radiothérapie sur des lésions localisées, la carmustine sur les plaques ou une PUVAthérapie sont parfois proposées.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.