

**ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V- RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT**

Année :2021

MS 103/2021

MEMOIRE

*Pour l'obtention du diplôme national d'études spécialisées de
dermatologie*

Mycosis fongoïde

**Expérience du service de dermatologie-vénérologie du centre hospitalier IBN
SINA de RABAT – A propos de 80 cas-**

Présenté par :

Dr. Fatima azzahra EL GAITIBI

Rapporteur :

Pr Karima SENOUCI

Année 2021

Remerciements



À mes chers Maîtres :

Pr Senouci, Pr Hassam, Pr Ismaili, Pr Boui, Pr Benzekri, Pr

Meziane, Pr. Ait Ourhroui

Dr Meknassi, Dr Bouhallab, Dr Berbich.

Permettez-moi, chers professeurs, de vous adresser mes remerciements les plus sincères.

Depuis mon arrivée autant qu'interne au service, vous m'avais d'abord transmis de merveilleuses valeurs humaines. La patience, l'excellence et la rigueur, des valeurs que sont les vôtres.

Votre passion pour la dermatologie est contagieuse. Vous étiez toujours à l'écoute de mes questionnements et ce fut avec un réel plaisir que j'ai appris de vos enseignements d'experts incontournables et de pédagogues infailibles.

Par votre sagesse et votre modestie, vous m'avez brillamment transmis votre savoir-faire hors pair et votre savoir-être exceptionnel. Vos conseils, votre engagement et votre bienveillance laisseront dans ma formation et mon esprit une trace indélébile.

Ce fut pour moi un honneur d'apprendre à vos côtés et de travailler sous vos directives.

Vous avez mon respect, ma gratitude et ma reconnaissance éternels.

Merci infiniment

TABLE DES MATIERES

<i>Abréviations :</i>	7
<i>Liste des figures</i>	8
<i>Liste des tableaux</i>	10
<i>Introduction</i>	11
<i>Matériels et méthode</i>	13
I. Le type d'étude :	14
II. Les critères d'inclusion :	14
III. Les critères d'exclusion :	14
IV. Le recueil des données :	14
V. L'étude statistique :	15
<i>Résultats</i>	16
I. Les données épidémiologiques et anamnestiques :	17
1. Répartition selon le sexe :	17
2. Répartition selon l'âge :	17
3. Durée d'évolution :	18
4. Les antécédents :	19
5. Le mode du début :	19
6. Les signes associés :	20
I. Les données cliniques :	21
1. Examen général :	21
a. Indice de masse corporelle :	21

b.	Phototype :	21
c.	Les manifestations cliniques :	22
d.	Formes cliniques :	23
III.	Les données paracliniques :	25
1.	Biopsie cutanée :	25
2.	Bilan biologique :	25
3.	Le bilan radiologique :	25
4.	La biopsie ganglionnaire	26
5.	La biopsie ostéomédullaire.....	26
IV.	Stadification du mycosis fongoïde :	27
V.	Pathologies associées :	27
VI.	Traitement :	28
VII.	Evolution :	30
	<i>Discussion</i>	34
1.	Historique :	35
2.	Epidémiologie :	35
3.	Pathogénie :	38
3.1.	Les anomalies génétiques :	38
3.2.	Le micro-environnement tumoral :	38
3.3.	Migration Lymphocytaire :	39
4.	La clinique :	42
5.	La dermoscopie :	56
6.	Diagnostic positif :	57

6.1.	Histologie :	58
6.2.	Immunohistochimie :	61
6.3.	Clonalité :	62
7.	Bilan d'extension:	63
7.1.	L'examen clinique :	63
7.2.	Les examens biologiques :	63
7.3.	Les examens radiologiques :	64
7.4.	La BOM :	64
8.	Les stades du mycosis fongoïde :	65
9.	Les facteurs pronostiques :	66
10.	Traitement :	70
10.1.	La stratégie thérapeutique :	70
10.2.	Les moyens thérapeutiques :	71
a.	Abstention thérapeutique :	71
b.	Les traitements locaux :	71
c.	Traitements physiques :	75
d.	Les traitements systémiques :	77
10.3.	Les indications :	86
10.4.	Surveillance :	90
	<i>Conclusion</i>	91
	<i>Références</i>	93
	<i>Résumé</i>	98
	<i>Annexes</i>	104

Abréviations :

MF: Mycosis fongoïde.

l'HTLV1: human T cell lymphotropic virus type I

ATLL: adult T cell leukemia/lymphoma

PCR: Polymerase Chain Reaction

CLA : Cutaneous lymphocyte antigen

CCR : Chemokin receptor

TCR : récepteur des cellules T

CCL : Chemokin ligand

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

LCT : lymphomes cutanés T

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer.

KPP : kératodermie palmo-plantaire

LDH: la lactate deshydrogénase

TDM TAP: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

SS : Syndrome de Sézary

BOM: Biopsie ostéo-médullaire

DC: dermocorticoïdes

MTX : Méthotrexate

PDT : La photothérapie dynamique

PUVA : Psoralène + UVA

TSEB : Total skin electron beam therapy

HDACi : Inhibiteurs de l'histone désacétylase

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe.

Figure 2 : Répartition des patients selon l'âge.

Figure 3 : Principaux antécédents.

Figure 4 : les différents modes du début.

Figure 5 : Répartition des phototypes selon l'échelle de Fitzpatrick (%)

Figure 6 : les manifestations cliniques dans notre série.

Figure 7 : le mécanisme de l'épidermotropsime dans le mycosis fongoïde.

Figure 8 : Mycosis fongoïde en plaque T1a

Figure 9 : Mycosis en plaque T2a

Figure 10 : Mycosis fongoïde T2b

Figure 11 : Mycosis fongoïde au stade d'érythrodermie (T4)

Figure 12 : Mycosis fongoïde au stade tumoral (T3)

Figure 13 : Mycosis fongoïde folliculotrope (plaque dépilée)

Figure 14 : Alopécie du cuir chevelu rentrant dans le cadre d'un MF folliculotrope

Figure 15 : le mycosis fongoïde Hypopigmenté

Figure 16 : le mycosis fongoïde poikilodermique

Figure 17 : kératodermie plantaire dans le cadre du mycosis fongoïde.

Figure 18 : Pityriasis lichénoïde-like mycosis fongoïde.

Figure 19 : kératodermie plantaire dans le cadre du mycosis fongoïde.

Figure 20 : Image dermoscopique montrant les signes dermoscopiques caractéristiques du MF précoce : les vaisseaux spermatozoïdes-like et les zones jaune orangé.

Figure 21 : Image histologique montrant un épidermotropsime en file indienne et des abcès de Pautrier.

Figure 22 : Une immunohistochimie montrant la perte d'un antigène de surface (CD7) et l'expression des CD3, CD2 et CD5.

Liste des tableaux

Tableau 1 : les formes cliniques du mycosis fongoïde en fonction du sexe.

Tableau 2 : Les différents stades du MF au moment du diagnostic.

Tableau 3 : Les différents thérapeutiques entreprises en 1^{ère} intention en fonction des stades du mycosis fongoïde.

Tableau 4 : Les caractères clinique et évolutif des patients en fonction de la forme clinique du mycosis fongoïde.

Tableau 5 : les caractéristiques des patients en progression

Tableau 6 : les différents paramètres cliniques et paracliniques associés à une évolution défavorable.

Tableau 7 : les caractéristiques de la forme folliculotrope dans la littérature.

Tableau 8 : Classification EORTC/ISCL 2007 des lymphomes cutanés T de type MF/SS

Tableau 9 : la survie médiane, la survie spécifique-maladie et le risque de progression de la maladie en fonction du stade.

Tableau 10 : les recommandations thérapeutiques en fonction du stade du MF

Tableau 11 : les différents traitements pouvant être utilisé en traitement d'entretien

Introduction

Les lymphomes T cutanés primitifs représentent un groupe hétérogène de lymphomes extra-nodaux non hodgkiniens à point de départ cutané. Les plus fréquents sont le mycosis fongoïde (MF) et le syndrome de Sézary. Le mycosis fongoïde se caractérise par une infiltration cutanée de lymphocytes T néoplasiques. C'est un lymphome T d'évolution lente. Il se manifeste par des plaques érythémateuses prurigineuses pouvant secondairement s'infiltrer et s'associer à des tumeurs. Il survient au cours de la 6^{ème} et la 7^{ème} décennie. Aux stades précoces, le mycosis fongoïde a une évolution indolente et relève de traitements locaux. En revanche, aux stades avancés, l'évolution est défavorable en raison de l'évolution progressive des lésions cutanées et ganglionnaires et de la fréquence des complications infectieuses. La survie moyenne des patients au stade tumoral varie de 4 à 6 ans [1].

Plusieurs études se sont attachées à préciser le pronostic global et les principaux facteurs pronostiques de cette maladie. Elles ont pu définir plusieurs marqueurs pronostiques aussi bien que épidémiocliniques, histologiques, biologiques que moléculaires. Ces études ont ainsi permis de fournir au clinicien les éléments utiles pour un choix thérapeutique adapté.

L'objectif de notre travail est de décrire le profil épidémiologique, clinique et évolutif de nos patients atteints de MF et de déterminer les facteurs pronostiques.

Matériels et méthode

I. Le type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, réalisée au service de dermatologie-vénérologie au centre hospitalier universitaire Ibn Sina de Rabat. Tous les patients hospitalisés pour mycosis fongoïde de Janvier 2010 à décembre 2020 (11ans) ont été inclus.

II. Les critères d'inclusion :

Nous avons inclus tous les patients hospitalisés pour mycosis fongoïde confirmé à l'histologie et l'immunohistochimie au cours de la période d'étude dont les dossiers sont archivés.

III. Les critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Diagnostic non confirmé ou douteux.
- Les patients érythrodermiques dont le diagnostic final était un syndrome de Sezary après réalisation d'un frottis des lymphocytes sanguins n'ont pas été inclus.
- Dossiers incomplets.

IV. Le recueil des données :

L'étude des dossiers a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (Annexe 1). Pour chaque patient, nous avons recueilli les données épidémiologiques

anamnestiques (âge, sexe, antécédents pathologiques, le mode du début ...), cliniques et paracliniques (manifestations cliniques, les types cliniques, le bilan biologique, le bilan radiologique...), thérapeutiques et évolutives (rémission, rechute, progression...).

(Annexe1)

V. L'étude statistique :

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SPSS (version 22.0). Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane, les variables qualitatives en pourcentage. Le test « khi-deux » a été utilisé pour comparer les paramètres qualitatifs. Les résultats sont rapportés sous forme de graphiques et de tableaux commentés. Une valeur de « p » inférieure à 0.05 a été considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Les résultats descriptifs :

I. Les données épidémiologiques et anamnestiques :

1. Répartition selon le sexe :

Nous avons colligé 80 patients : 33 femmes (41%) et 47 hommes (59%), soit une prédominance masculine avec un sexe ratio H/F de 1,42.

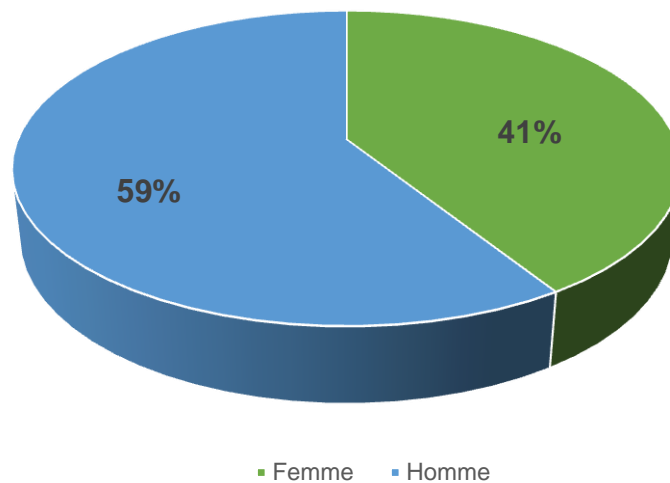


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

2. Répartition selon l'âge :

Les patients inclus dans notre étude sont âgés de 16 à 84 ans au moment du diagnostic. La médiane d'âge est de 55 ans (La moyenne d'âge est de 55,4ans).

On note que les trois-quarts de nos patients avaient un âge inférieur à 65ans.

La médiane d'âge chez les hommes est de 58ans.

La médiane d'âge chez les femmes est de 53ans.

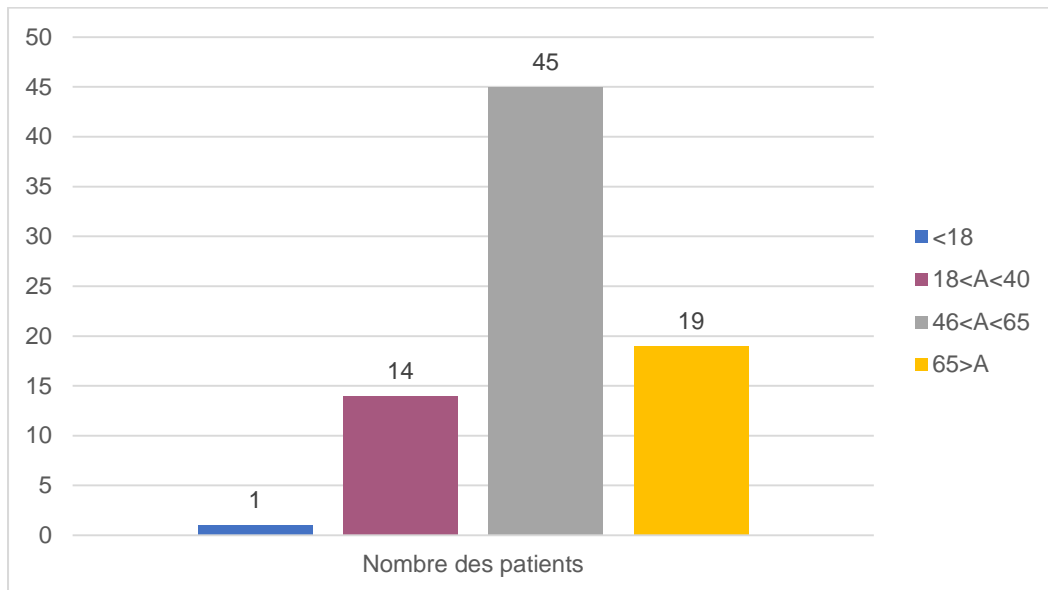


Figure 2 : Répartition des patients selon l'âge

3. Durée d'évolution :

La durée moyenne d'évolution avant le diagnostic est de 48mois avec des extrêmes allant de deux mois à 16ans. La médiane est de 24mois.

4. Les antécédents :

Cinquante-deux patients (65%) présentaient au moins un antécédent. Les antécédents les plus fréquemment retrouvés étaient les habitudes toxiques (n= 23 soit 29% des patients).

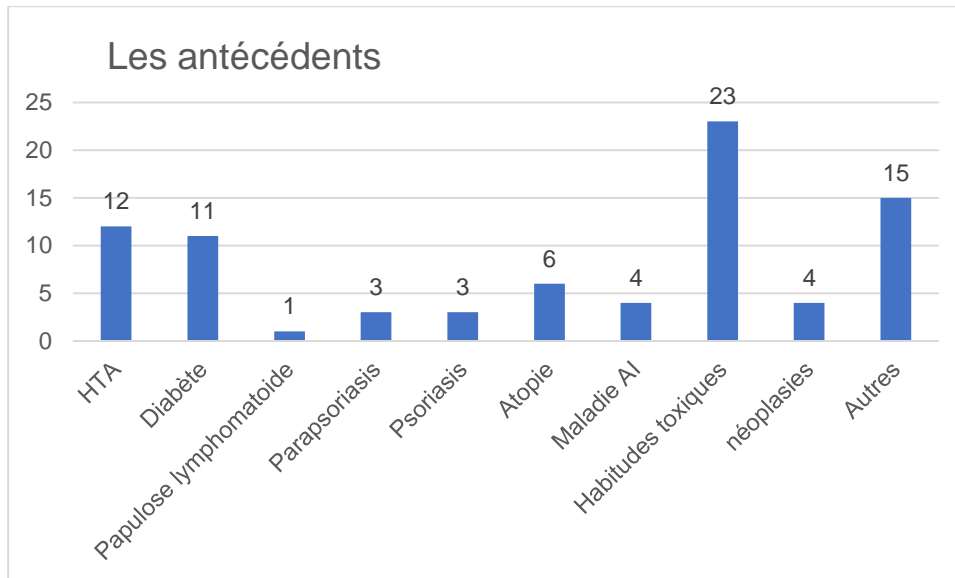


Figure 3 : Principaux antécédents

5. Le mode du début :

Les différents modes du début étaient les suivants :

- Prurit : 11 cas
- Macules : 6 cas
- Plaques : 45 cas
- Nodules : 2 cas
- Erythrodermie : 1 cas
- Kératodermie palmoplantaire (KPP) : 4 cas

- Papules : 9 cas
- Atteinte du cuir chevelu (plaques alopéciques du cuir chevelu) : 2 cas
- Dermatose eczématiforme : 2 cas

Deux patients avaient une association de deux signes le 1^{er} patient avait des papules et des nodules et le 2^{ème} patient avait des plaques associées à une atteinte du cuir chevelu.

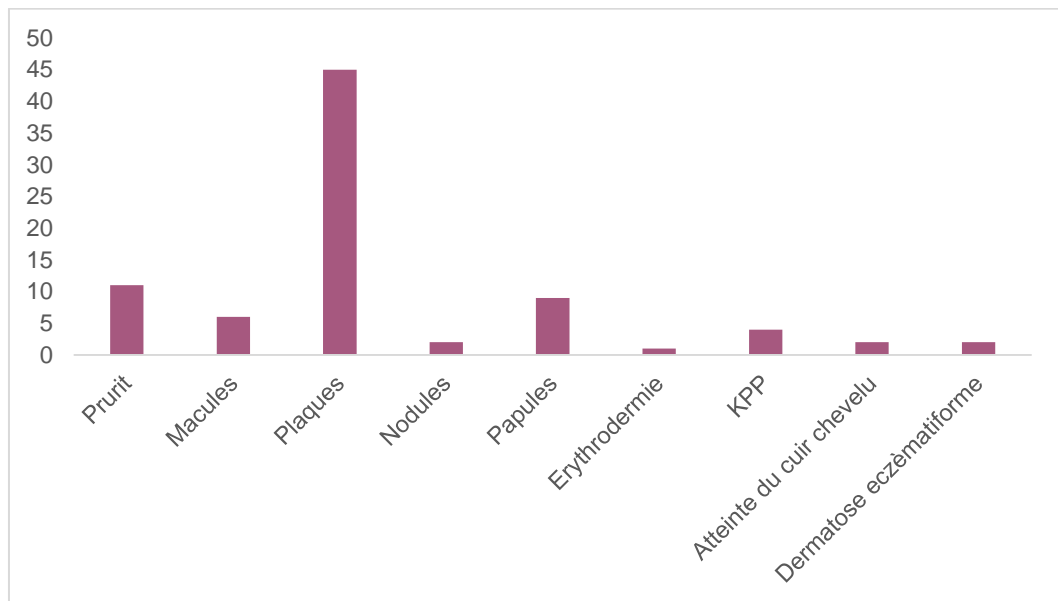


Figure 4 : les différents modes du début.

6. Les signes associés :

Le prurit était présent chez 38 patients soit 47,5%. Les signes généraux étaient absents.

I. Les données cliniques :

1. Examen général :

a. Indice de masse corporelle :

L'IMC moyen était de 24,9 kg/m² et la moitié des patients avait un IMC normal.

b. Phototype :

Dans notre série, les phototypes IV et V de l'échelle de Fitzpatrick représentaient 85% des cas.

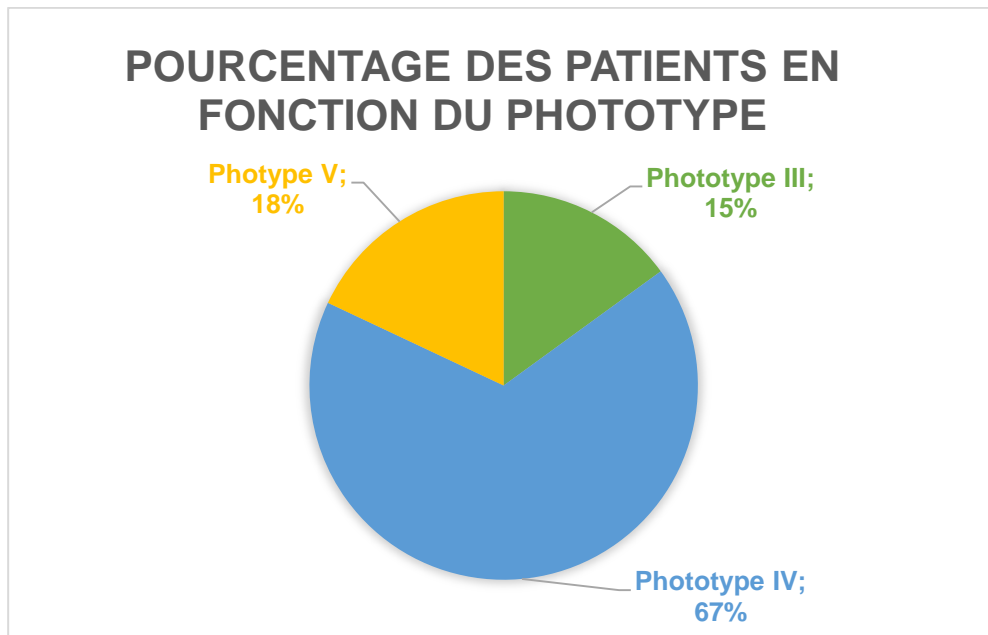


Figure 5 : Répartition des phototypes selon l'échelle de Fitzpatrick (%)

c. Les manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques étaient les suivantes : Des macules (37%), des plaques (62%), des papulo-nodules (24%), des tumeurs (7%) et une érythrodermie (31%).

L'atteinte du visage était présente dans 13% des cas, l'atteinte palmoplantaire dans 24% des cas, l'atteinte unguéale dans 30% des cas principalement à type d'onychodystrophie, l'atteinte du cuir chevelu était présente dans 30% des cas (n=23), à type de plaques alopeciques (n=8), plaques érythémato-squameuses (n=5), effluvium télogène (n=4) et d'état squameux (n=6). L'atteinte muqueuse dans 6% dans cas (n=5) à type d'ulcération (n=2), de chéilite (n=2) et d'érosion (n=1). Les données manquantes étaient notées chez 5 patients.

L'examen clinique a révélé des adénopathies chez 38 patients (48%) soit des adénopathies inguinales chez 6 patients, axillaires chez 2 patients et multiples chez 30 patients.

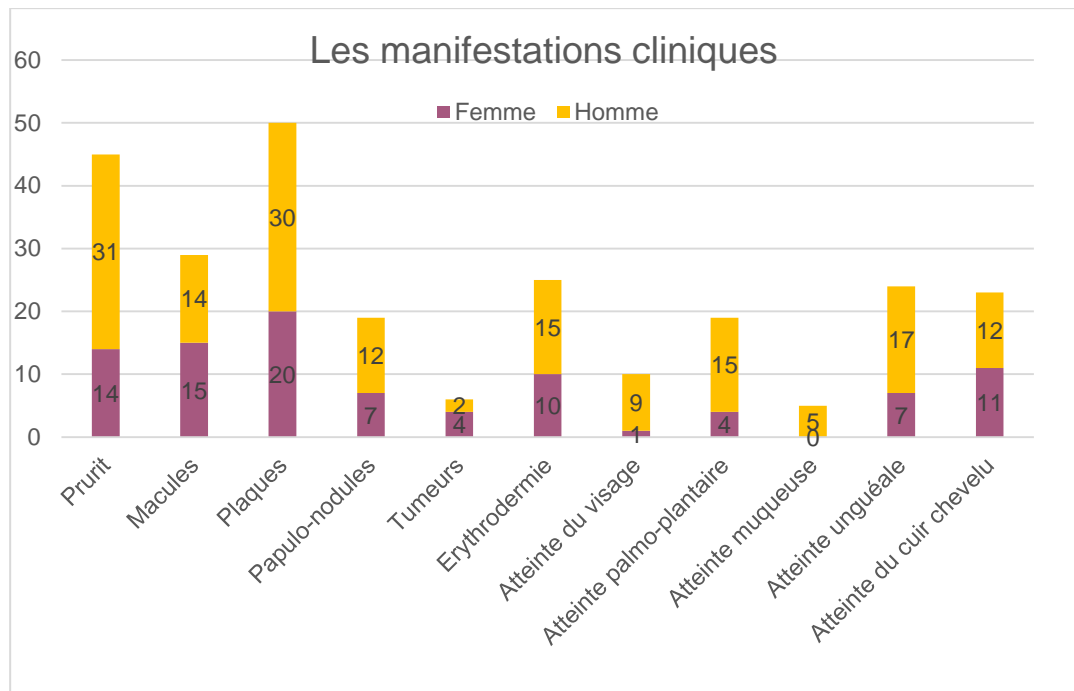


Figure 6 : les manifestations cliniques dans notre série.

d. Formes cliniques :

Dans notre série le mycosis fongöide classique est le plus fréquent, il représente les deux tiers des cas (n=49, 61%). Les formes atypiques se répartissent comme suit :

Mycosis fongöide folliculotrope 18% (n=14), (retenu sur l'atteinte du cuir chevelu (n=9), la présence de papules folliculaires (n=4) et des plaques dépilées (n=1)).

Mycosis fongöide hypopigmenté 7% (n=6).

Mycosis fongöide poikilodermique 4% (n=3)

Mycosis fongöide Ichtyosiforme 4% (n=3)

Mycosis fongöide papuleux 4% (n=3)

Mycosis fongöide Bulleux 1% (n=1)

Pityriasis lichénoïde-like mycosis fongoïde 1% (n=1)

Type du MF	Femme (n)	Homme (n)
MF classique	17	32
MF folliculotrope	5	9
MF poikilodermique	3	0
MF ichtyosiforme	1	2
MF hypopigmenté	3	3
MF bulleux	1	0
MF papuleux	2	1
Pytriasis lichénoïde-like MF	1	0

Tableau1 : les formes cliniques du mycosis fongoïde en fonction du sexe.

III. Les données paracliniques :

1. Biopsie cutanée :

Tous nos patients avaient au moins une biopsie cutanée confirmant le diagnostic.

Les détails histologiques ont pu être recueillis chez 58 patients et sont les suivants :

L'épidermotropisme était présent dans 93% des cas, les microabcès de Pautrier dans 60% des cas et la disposition en file indienne dans 47% des cas.

L'atteinte annexielle était présente chez 25 patients, associée à une mucinose folliculaire chez 6 patients.

L'immunohistochimie avait montré un profil CD3+, CD4+, CD8- chez 47 patients, un profil CD3+, CD4+ et CD8+ chez 8 patients et un profil CD3+, CD4- et CD8+ chez 3 patients.

2. Bilan biologique :

La LDH était élevée chez 15 patients, l'hyperéosinophilie était présente chez 17 patients (supérieure > 600 éléments/mm³) dont 9 patients avaient une hyperéosinophilie > 1500 éléments /mm³, les cellules de Sezary étaient présentes chez 23 patients (un taux variable entre 100 et 640 éléments /mm³) et le rapport CD4/CD8 était inférieur < 10 chez tous nos patients. La vitesse de sédimentation était accélérée chez 11 patients.

3. Le bilan radiologique :

La TDM TAP était réalisée chez 78 patients, anormale chez 34 patients retrouvant :

- Des adénopathies périphériques et/ou profondes chez 25 patients dont 2 patients avaient des adénopathies suspectes.
- Une seconde néoplasie chez 4 patients.
- Des nodules pulmonaires non suspects chez 6 patients ;
- Des nodules du sein chez une patiente.
- Les autres anomalies étaient un cystadénome séreux (n=1), ectasie de l'aorte ascendante (n=1), stéatose hépatique (n=1) et un angiome du segment IV du foie (n=1).

L'échographie des aires ganglionnaires retrouvait des ADP chez 47 patients dont 38 cas étaient biopsiés.

4. La biopsie ganglionnaire

Elle avait objectivé une localisation secondaire ganglionnaire chez 2 patients, une tuberculose ganglionnaire chez 2 patients et elle était non contributive chez 2 patients. Des adénites réactionnelles étaient retrouvées chez 32 patients.

5. La biopsie ostéoméduleuse

Réalisée chez 69 patients, elle avait objectivé un cas d'infiltration carcinomateuse, un cas de syndrome hyperéosinophilique secondaire et deux cas de moelle riche en éosinophiles.

IV. Stadification du mycosis fongoïde :

Au moment du diagnostic 3 patients étaient au stade de transformation de leur mycosis fongoïde (2 patients CD30+ et un patient CD30-). 47 patients étaient à un stade précoce soit 61% et 30 patients étaient à un stade tardif soit 39%.

Nombre des patients	
n (%)	
Stades précoces	
IA	17(22%)
IB	10(13%)
IIA	20(26%)
Stades tardifs	
IIB	6(8%)
III	21(27%)
IV	3(4%)

Tableau 2 : Les différents stades du MF au moment du diagnostic

V. Pathologies associées :

Au terme du bilan d'extension, 6 patients avaient une seconde néoplasie associée (un adénocarcinome prostatique, un adénocarcinome pulmonaire, un carcinome épidermoïde pulmonaire, des métastases pulmonaires, une néoplasie digestive, un cystadénome séreux et un mélanome de Dubreuil) et deux patients avaient une tuberculose ganglionnaire associée.

VI. Traitement :

Les différents thérapeutiques entreprises en 1^{ère} intention en fonction des stades du MF (Tableau 3).

- **Stade IA-IB- IIA :**

Les dermocorticoïdes seuls ou associés aux UVB ou UVA. (32%)

PUVA thérapie (25.5%)

Méthotrexate (cause géographique) (38%)

Chimiothérapie locale (Caryolysine) (4%).

- **Stade IIB :**

Méthotrexate (83%)

PUVA thérapie (17%)

- **Stade III :**

Méthotrexate (86%)

Interféron (5%)

- **Stade IV :**

Polychimiothérapie CHOP /CHOEP (100%)

Stades		Traitements	Patients n(%)
Stades précoces :	IA	Dermocorticoïdes seuls	n= 7 (41%)
		UVB associés aux DC	n= 4 (23,5%)
		PUVA	n= 2 (12%)
		Méthotrexate	n= 4 (23,5%)
	IB	Chimiothérapie locale (Caryolysine)	n=1 (10%)
		UVB associés aux DC	n=1 (10%)
		PUVA	n= 2 (20%)
		Méthotrexate	n= 6 (60%)
	IIA	Dermocorticoïdes seuls	n=3 (15%)
		Caryolysine	n=1 (5%)
		Photothérapie localisée associée aux DC	n=1 (5%)
		PUVA (associées à un DC chez un patient)	n=7 (35%)
Re-PUVA		n=1 (5%)	
Méthotrexate		n=8 (40%)	
Stades tardifs	IIB	PUVA	n=1 (17%)
		Méthotrexate	n=5 (83%)
	III	Méthotrexate*	n=18 (86%)
		Interféron alpha	n=1 (5%)
	IV	Polychimiothérapie CHOP/CHOEP	n=3 (100%)

*Un patient décédé au cours de l'hospitalisation et un patient référé au centre spécialisé pour découverte d'un ADK prostatique.

Tableau 3 : Les différents thérapeutiques entreprises en 1^{ère} intention en fonction des stades du mycosis fongoïde.

Les traitements utilisés en 2^{ème} ligne thérapeutiques sont les suivants :

- MTX faible dose (n=17)
- RE-PUVA (n=16)
- Interféron alpha/ interféron alpha pegylé (n=3)
- Chlorambucil (n=4)
- Gemcytabine (n=2)
- Polychimiothérapie (n=4)

VII. Evolution (Tableau 4) :

- Une rémission complète (dès une 1^{ère} ligne thérapeutique) a été observé chez 7 patients
- Une absence d'amélioration, avec recours à une 2^{ème} ligne thérapeutique a été observée chez 8 patients.
- Une progression a été observée chez 7 patients (Tableau 5).
- Une rechute après traitement a été observée chez 31 patients (16 ont obtenu une rémission après traitement de 2^{ème} ligne). Le délai médian de rechute était de 24[12,36] mois.
- Le décès a été observé chez 6 patients :
 - ➔ Lié au MF :
 - Complications infectieuses (choc septique) (n=1).

- Progression en SS avec atteinte systémique (n=1).
- MF transformé (n=1).
- ➔ Une cause secondaire :
 - ADK prostatique (n=1)
 - Carcinome épidermoïde pulmonaire (n=1)
 - Leucémie aigüe (n=1).
- Un transfert à un centre spécialisé pour polychimiothérapie : 6 patients.
- Une évolution indéterminée (Patient perdu de vue ou au début de son traitement) : 15 patients.

	MF classique	MF folliculotrope	MF Hypopigmenté	MF poikilodermique	MF ichtyosiforme	MF Papuleux
Sexe						
Femme	17	5	3	3	1	2
Homme	32	9	3	0	2	1
Age :						
Moyenne	59ans	48ans	43ans	53ans	62ans	49ans
Médiane	59ans	46ans	43ans	-	-	-
Durée d'évolution avant le diagnostic :						
Médiane :	24 mois	48 mois	54 mois	-	-	-
Moyenne :	46 mois	62 mois	56mois	44 mois	49mois	20mois
Siège des lésions	Zones photoprotégées Atteinte du visage (n=2)* Le cou (n=3)*	Zones photoexposées Atteinte du visage et le cou dans 64% (n=9)	Zones photoexposées et photoprotégées Atteinte du visage et cou n=3 (50%)	Zones photoprotégées	Zones photoprotégées au début puis érythrodermie (n=2)	Zones photoprotégées
Prurit	n= 14 (48%)	n =9 (64%)	n=4 (67%)	n=1 (34%)	-	-
Erythrodermie	n= 20(40%)	n = 3 (21%)	-	-	n=2 (67%)	-
Alopécie	n=2 (4%)	n = 6 (43%)	-	-	-	-
Facès léonin	n= 8(16%)	n = 2 (14%)	-	-	-	-
Stade :						
Stade précoce						
IA	12	2	1	1	-	1

IB	5	2	1	1	-	-
IIA	11	4	3	0	1	1
Stade tardif						
IIB	1	1	1	1	-	1
III	18	1	-	-	2	-
IV	2	1	-	-	-	-
Evolution						
Rémission complète	7	-	-	-	-	-
Rechute	16	8	4	1	1	1
Progression	7	-	-	-	-	-
Décès	4	-	-	-	1	1

*Patients érythrodermiques exclus.

Tableau 4 : Les caractères cliniques et évolutifs des patients en fonction de la forme clinique du mycosis fongoïde.

Âge (ans)	Sexe	Stade du MF	Traitement de 1 ^{ère} intention	Commentaires
59	Homme	III	MTX 25mg/sem	SS après 2 mois de traitement
42	Homme	III	MTX 25mg/sem	SS après 24mois de traitement
55	Homme	III	MTX 25mg/sem	SS après 36mois
58	Homme	III	MTX 25mg/sem	SS après 3 mois de traitement
63	Femme	IIA	MTX 25mg/sem	Perdue de vue, revue après 6ans au stade IIB mise sous Interféron alpha
76	Homme	IA	MTX 25mg/sem	Progression au stade IB après 3mois de traitement → Chlorambucil (6cures) → Transformation
78	Homme	IA	UVB + DC	Perdue de vue, revue après une année au stade III

Tableau 5 : les caractéristiques des patients en progression

Les résultats analytiques :

- L'âge médian au diagnostic était plus jeune chez les femmes (53ans) par rapport aux hommes (58ans) (p=0,01).

- La durée d'évolution avant le diagnostic était identique dans les deux sexes (24mois).
- Le sexe masculin était associé à la progression de la maladie (p=0,01).
- En comparant l'évolution des patients en fonction des différents paramètres cliniques et paracliniques, nous avons identifié 6 paramètres associés à une évolution défavorable (Evolution défavorable = progression, transfert en service spécialisé pour polychimiothérapie et décès). (tableau 6)

	Effectifs étudiés (n)	P Value
SEXE	65	NS
AGE > 60ANS	64	NS
ANTECEDENTS TOXIQUES	65	NS
MF FOLLICULOTROPE	65	NS
MF HYPOPIGMENTE ET POIKILODERMIQUE	5	0,01
ATTEINTE DU CUIR CHEVELU	60	0,03
ATTEINTE UNGUEALE	64	NS
ATTEINTE MUQUEUSE	63	NS
PRESENCE D'ADENOPATHIES	64	0,006
STADE AVANCE DU MF (IIB-IV)	25	0,0003
ATTEINTE ANNEXIELLE	41	NS

MUCINOSE	41	0,04
LDH	58	0,0006
VS	45	NS
HYPEREOSINOPHILIE	62	NS
PRESENCE DE CELLULE DE SEZARY	65	NS

Tableau 6 : les différents paramètres cliniques et paracliniques associés à une évolution défavorable.

Discussion

1. Historique :

Le dermatologue français ALIBERT a décrit pour la première fois le mycosis fongoïde en 1806 comme « pian fongoïde », en raison de sa ressemblance clinique avec le pian [2]. En 1835, il a utilisé les termes « mycosis fongoïde » pour décrire la nature fongueuse des lésions, c'est à-dire une tumeur ayant l'aspect microscopique d'un champignon ou d'une éponge. En 1885, VIDAL et BROCC ont décrit la forme tumorale de la maladie [3].

Cliniquement, 3 stades ont été initialement décrits : pré-mycosique (eczémateux), mycosique (plaque) et stade tumoral. D'autres formes ont été décrites, la forme pagétoïde en 1939, la forme folliculotrope en 1957 et la forme granulomateuse en 1970 [3].

2. Epidémiologie :

Le mycosis fongoïde est le sous type le plus fréquent des lymphomes cutanés T primitifs. Il représente 50% de tous les lymphomes cutanés primitifs [4]. Les données d'incidence concernant le mycosis fongoïdes sont réduites, mais plusieurs études rapportent une augmentation ses dernières années. En effet, aux États-Unis, l'incidence annuelle était de 0,36 pour 100 000 habitants/an entre 1973 et 1992 puis 0,41 pour 100 000 habitants/an entre 2001 et 2005 pour atteindre une valeur de 0,55 pour 100 000 habitants/an entre 2005 et 2008 [5]. Cette augmentation pourrait être expliquée par une meilleure connaissance de la maladie par les dermatologues et une amélioration de l'accès aux soins. D'autre part, l'incidence du mycosis fongoïde

augmente avec l'âge avec moins de 0,1 cas pour 100 000 habitants/an avant l'âge de 30 ans et plus de 0,1 cas pour 100 000 habitants/an après 60 ans, ce qui en fait une maladie prédominant dans la 2e moitié de la vie [6] essentiellement chez l'homme [3]. Dans notre étude, 80% des patients avaient plus de 40ans au moment du diagnostic avec une prédominance masculine et un sexe/ratio égale à 1,42.

L'âge médian au diagnostic varie dans la littérature, dans des cohortes japonaise et américaine l'âge médian était respectivement de 60ans (extrêmes 8-86ans) et de 54 ans (extrêmes 8-91ans) [7,8]. Tandis que dans une cohorte Singapourienne, les patients étaient plus jeunes avec une médiane d'âge de 49ans (extrêmes 2-88ans) [9]. Les auteurs ont expliqué cette différence par la facilité d'accès aux soins et la prévalence de la forme hypopigmenté du mycosis fongoïde dans les populations japonaises et américaines rendant le diagnostic tardif. Dans notre série la médiane d'âge était de 55ans (moyenne 55,5ans), les femmes étaient diagnostiquées à un âge plus précoce (53ans) par rapport aux hommes (58ans) ($p = 0,01$).

Certaines études ont suggéré un lien possible entre le psoriasis et la survenue du mycosis fongoïde, c'est le cas de l'étude cas-témoin réalisée par Morales et coll. objectivant un risque élevé de mycosis fongoïde chez les patients ayant eu un psoriasis dans les 5 ans précédant le diagnostic (OR : 7.2) [10]. De même, une autre cohorte réalisée au Royaume unis par Gelfand et coll. a objectivé aussi un risque plus élevé de mycosis fongoïde chez les patients psoriasiques par rapport à la population générale (RR : 2,95) sans qu'il soit possible de dire si c'est l'affection ou son traitement qui favoriserait l'émergence du lymphome [11].

La fréquence de l'atopie semble similaire dans le MF et la population générale [6]. Aucun cancer antérieur ne semble prédisposer au MF [6]. La pertinence de toutes ces associations est discutable, en raison d'effectifs assez faibles. Comme dans beaucoup de cancers, il existe un risque plus élevé de MF en cas de forte consommation alcoolique, et une tendance en faveur d'un lien avec le tabac dans certaines études [6], même si ce lien reste discutable. Aucune association claire n'a pu être établie avec un facteur chimique environnemental ou professionnel, ou avec des radiations. L'hypothèse du MF comme résultat d'une stimulation allergénique persistante, n'est pas confortée par des enquêtes cas-témoin, à la recherche de métiers à risque [6]. Le travail dans le verre, la poterie et les céramiques, l'industrie du papier et de la pâte à papier ressortent comme des facteurs prédisposants, mais sans réelle hypothèse explicative [6]. Les épisodes infectieux ne sont pas retrouvés comme facteurs de risque dans l'étude cas-témoin de Morales et coll [10], mais certains virus ont été suspectés de jouer un rôle direct ou adjuvant, sur le modèle du lymphome de Burkitt et de l'EBV, de l'HTLV1 (human T cell lymphotropic virus type I) dans les leucémies/lymphomes T de l'adulte (ATLL). Les virus EBV, HSV7 et HSV8 ne semblent pas être impliqués [6,12]. Les patients positifs en PCR pour l'EBV [13] auraient cependant une évolution plus agressive que les patients négatifs comme si ce virus agissait comme un cofacteur [6].

D'autres études ont rapporté un risque plus élevé de développer un deuxième lymphome, en particulier le lymphome de Hodgkin ainsi que d'autres tumeurs

malignes non hématologiques chez les patients atteints de mycosis fongoïde par rapport à la population générale [14].

Dans notre étude, nous avons retrouvé des antécédents de psoriasis chez 3 patients (4%), d'atopie chez 6 patients (7,5%), de maladie auto-immune chez 4 patients (5%) et des antécédents toxiques chez 23 patients (29%).

3. Pathogénie :

3.1. Les anomalies génétiques :

Il a été mis en évidence des aberrations génétiques fréquentes sur les chromosomes 1, 6, 11. Ainsi que des mutations sur les gènes suppresseur p53 et oncogène c-myc, situés respectivement sur les chromosomes 17 et 8, semblent jouer un rôle important dans la genèse des lymphomes cutanés T primitifs.

Des mutations de gènes principaux impliqués dans la fonction de l'apoptose et l'activité élevée de télomérase ont également été impliquées pour jouer un rôle dans la pathogénie des LCT primitifs [1].

3.2. Le micro-environnement tumoral :

Le micro-environnement cutané joue un rôle important dans le développement du mycosis fongoïde. Le MF semble survenir dans un contexte d'inflammation chronique et en présence des cellules dendritiques et des cellules immunes (les cellules T réactives, les macrophages et les mastocytes). Les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques ont été identifiés dans les lésions débutantes du MF et semblent jouer un rôle dans la réponse antitumorale [14]. Les lymphocytes T CD4+ régulateurs (Treg)

sont également présents et corrélés à une amélioration de la survie via la suppression de la prolifération tumorale [15].

Les lymphocytes T régulateurs et cytotoxiques sont significativement diminués dans les plaques anciennes du MF et dans les lésions tumorales. En effet, plusieurs études ont montré que les lymphocytes T tumoraux dans les stades avancés de MF et dans le syndrome de Sezary expriment un phénotype cytotoxique et régulateur, ce qui entraîne une diminution de la réponse immunitaire et induit une apoptose des cellules immunes [14,16].

Les macrophages peuvent sécréter des chimiokines à effet immunomodulateur et contribuer ainsi à contenir les lymphocytes lésionnels, bien que d'autres études aient suggéré qu'une augmentation des macrophages lésionnels est associée à la croissance tumorale et à la progression de la maladie [17,18]. Par ailleurs, un rôle pro-tumorigène des mastocytes dans les lymphomes cutanés a été récemment établi [19].

3.3. Migration Lymphocytaire :

Le mécanisme de migration des cellules malignes n'est pas complètement élucidé. Les données ont montré que les lymphocytes isolés chez les patients atteints de MF / SS expriment le Homing antigène (CLA) et les récepteurs des chimiokines CCR-4 et CCR-10, qui se lient à leurs ligands correspondants sur les cellules endothéliales, les kératinocytes et / ou les cellules de Langerhans, facilitant ainsi la migration dans le derme et l'épiderme [14,20].(Figure 7) Le profil des récepteurs des chimiokines change avec la progression de la maladie, les cellules néoplasiques

expriment de plus en plus le CCR7 au stade tumoral du MF, en corrélation avec la perte d'épidermotropisme et l'atteinte extra cutanée [21].

De plus les études ont montré que le profil des cytokines change aussi avec la progression de la maladie. Ainsi, il y a un profil Th1 interféron gamma et interleukines (Il12 et Il2) au début de la maladie et un profil Th2 (IL4-IL5-IL10-IL13) aux stades avancés (hyperéosinophilie et érythrodermie) entraînant ainsi une immunodépression et une susceptibilité aux infections bactériennes [14,22].

D'autres études ont montré que les lymphocytes T tumoraux du MF/SS proviennent des lymphocytes T mémoire [14,23].

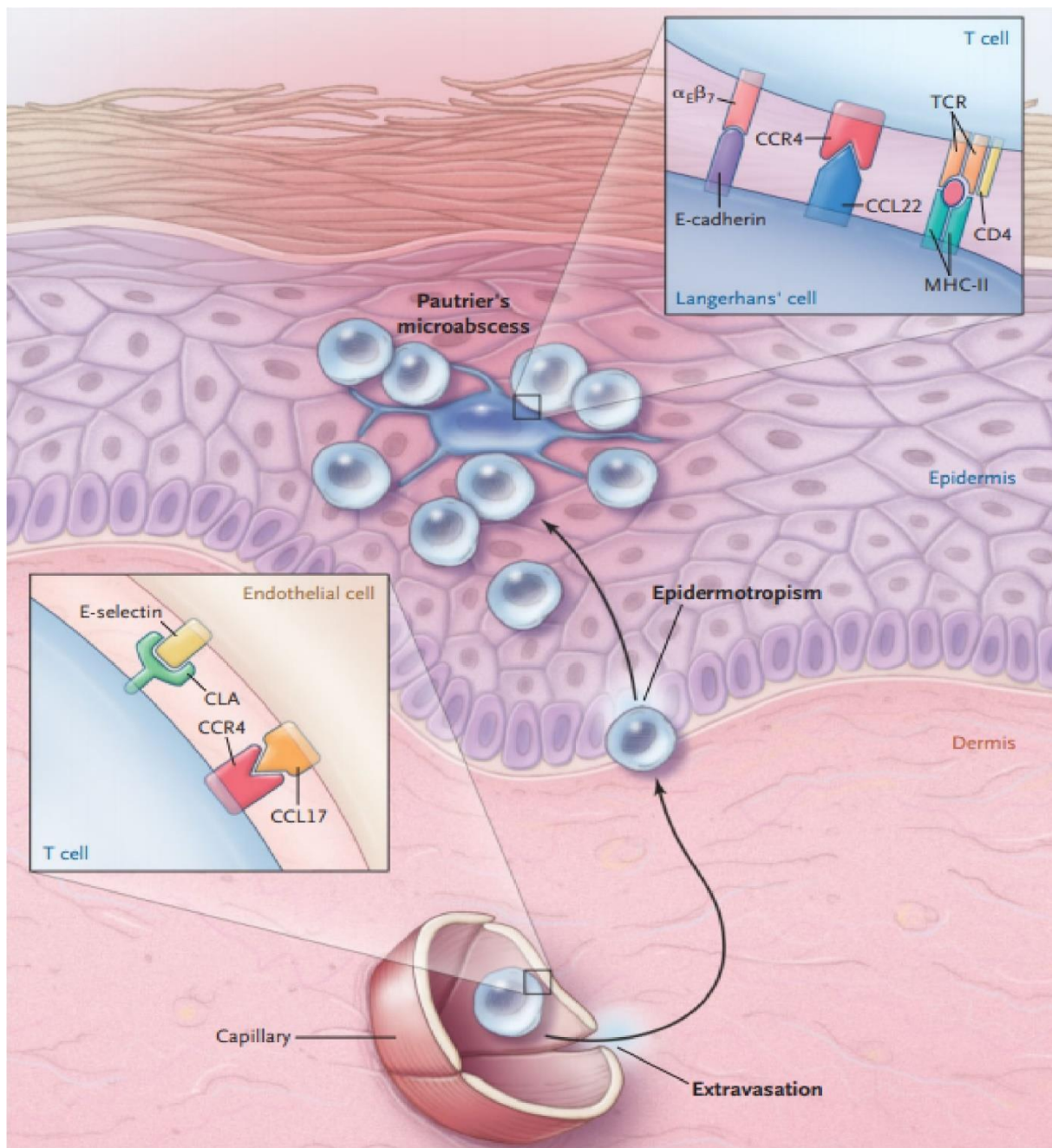


Figure 7 : le mécanisme de l'épidermotropisme dans le mycosis fongoïde [24].

Les cellules circulantes du MF portant l'antigène des lymphocytes (CLA) interagissent avec les cellules endothéliales exprimant E-sélectine. Les récepteurs de chimiokines (par exemple, le récepteur de la chimiokine CC 4 [CCR4]) présentent à la surface des lymphocytes T tumoraux reconnaissent les chimiokines (par exemple, un ligand chimiokine CC 17 [CCL17]) qui ont émané de l'épiderme favorisant ainsi leur migration.

Dans l'épiderme, Les lymphocytes T tumoraux se regroupent autour des cellules de Langerhans, formant les microabcès de Pautrier, qui peuvent être observés à l'examen histologique. Ce processus est principalement dû à l'interactions d'une part des intégrine $\alpha E\beta 7$, CCR4, et TCR présentent à la surface du lymphocyte T et d'autres part les E-cadhérines, CCL22 et le complexe major histocompatibilité classe II (CMHII) présentent à la surface des cellules de Langherans [24].

4. La clinique :

Le mycosis fongoïde dans sa forme classique indolente se présente sous forme de macules érythémateuses (appelées aussi « patch ») ou de plaques, souvent squameuses, aux contours nets, siégeant préférentiellement sur les zones photo-protégées « zone du caleçon » incluant les fesses, les plis de l'aîne et l'abdomen. Un prurit est souvent associé. A ce stade précoce, le diagnostic clinique peut être difficile du fait du caractère non spécifiques des lésions et leurs aspects parfois eczématiformes ou psoriasiformes (Figure 8,9,10). Après plusieurs années, les lésions peuvent s'infiltrer ou confluer pour aboutir à une érythrodermie (Figure 11). Des tumeurs peuvent également apparaître sur les plaques ou en peau saine, siégeant préférentiellement sur le visage, le cuir chevelu et les grands plis (Figure 12). Elles ont tendance à l'ulcération. L'envahissement extra-cutané est possible, ganglionnaire, hépatique, splénique ou pulmonaire [25].

Dans notre étude, la forme classique représentait 61% des cas concordant ainsi avec les données de la littérature [9]. Le délai médian d'évolution avant le diagnostic était de 36mois (moyenne 48mois), alors que dans la littérature il variait entre 13mois et 63mois [8,9, 26]. Dans notre contexte, ce délai pourrait être expliquer par le caractère indolent de ce type de lymphome, le traitement symptomatique du prurit et l'automédication par dermocorticoïdes.

En dehors de cette forme classique dite de « Alibert-Bazin », il existe trois sous types du MF reconnues comme des entités distinctes dans la classification EORTC 2018 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) à cause de leurs particularités cliniques, histologiques et pronostiques [25].

Le MF pagétoïde, anciennement appelé maladie de Woringer-Kolopp ou réticulose pagétoïde, de très bon pronostic, est caractérisé par une lésion annulaire en général unique siégeant sur les extrémités. [14].

La chalazodermie granulomateuse est une forme exceptionnelle de LCT, se présentant comme une zone circonscrite de peau lâche, touchant préférentiellement les plis de flexion, notamment le creux axillaire ou le pli de l'aîne. L'évolution est généralement indolente. Elle est associée dans un tiers des cas à une maladie de Hodgkin et la coexistence avec un MF classique a également été rapportée [14].

Alors que le mycosis fongoïde pagétoïde et la chalazodermie granulomateuse sont des entités extrêmement rares, non retrouvés dans notre série. Le MF folliculotrope est le variant le plus fréquent et représente 10% des cas de mycosis fongoïde [27]. Il touche préférentiellement la tête et le cou et se caractérise par des papules folliculaires, des lésions acnéiformes, comédoniennes, parfois des plaques infiltrées associées à une dépilation (figure 13), l'atteinte du cuir chevelu se manifeste par une alopecie cicatricielle (figure 14) [15]. A l'histologie il diffère du MF classique par un infiltrat folliculotrope souvent épargnant l'épiderme avec ou sans présence de mucine. Le MF folliculotrope est plus résistant aux traitements locaux que le MF classique et semble être plus agressif nécessitant ainsi un traitement plus invasif. Cependant, des études

récentes ont défini un sous-groupe de MF folliculotrope indolent et d'excellent pronostic, similaire à celui du MF classique au stade précoce [28,29]. La reconnaissance des sous-groupes indolents et plus agressifs du MF folliculotrope est importante du point de vue thérapeutique.

Dans notre série, la fréquence de la forme folliculotrope était plus élevée que celle retrouvée dans la littérature [27]. Elle représentait 18% des cas rejoignant ainsi la série de Sidiropoulou et coll. où elle présentait 17% des cas. Les patients étaient plus jeunes avec une médiane de 46ans et une atteinte préférentielle du visage et du cou (64 % des cas). Le prurit était plus fréquent que dans la forme classique (64% des cas). Ces données rejoignent celle de la littérature (Tableau 7).

La fréquence plus élevée de l'érythrodermie observée dans notre étude pourrait être expliquée par le retard diagnostique observé dans notre série par rapport à littérature (18-48 mois / notre étude 2mois – 16ans soit une moyenne de 5ans).

	Van Doorn 2002 [30]	Muniesa 2010 [31]	Marschalko 2014 [32]	Baykal 2017 [33]	Wieser 2017 [34]	Notre série
Nombre de cas	51	20	17	27	114	14
Atteinte du visage et cou	45(88%)	16(80%)	13(77%)	18(67%)	80(70%)	9(64%)
Erythrodermie	3(6%)	1(5%)	-	1(4%)	7(6%)	3(21%)
Faciès léonin	1(2%)	-	1(6%)	-	-	2(14%)
Alopécie	-	7(35%)	7(14%)	7(26%)	37(33%)	6(43%)
Prurit	La plupart des patients	11(55%)	-	-	86(75%)	9(64%)

Tableau 7 : les caractéristiques de la forme folliculotrope dans la littérature [35].

Les autres variants du MF ont des caractères anatomocliniques proches et ne faisant pas l'objet d'entités propres (MF hypochromique, MF poikilodermique, MF ichtyosiforme, MF papuleux, MF bulleux, MF palmoplantaire, pityriasis lichénoïde-like mycosis fongoïde...). D'une manière plus générale, le MF peut mimer nombre d'autres maladies dermatologiques et peut être considéré comme un grand simulateur (Figure : 15, 16, 17, 18).

Dans la littérature le MF hypochromique représente 3,5% chez l'adulte [36] et peut atteindre 50% des cas dans la population pédiatrique [37, 38]. Les macules ou les plaques hypopigmentées, irrégulières sont asymptomatiques ou peu prurigineuses touchant préférentiellement les zones photoexposées [38].

Dans notre étude la forme hypochromique représentait 7% des cas (n=6), le délai de diagnostic était plus prolongé, la médiane était de 54mois. Elle se caractérisait par l'atteinte des zones photoexposées (figure 19) et la présence du prurit chez 67% des patients.

Les formes poikilodermique et ichtyosiforme représentent 3,5% et 11% respectivement [36]. De plus, le MF poikilodermique survient le plus souvent des mois après le MF classique ou bien au cours d'un syndrome de Sezary (SS) [38]. Le MF bulleux ainsi que le MF papuleux et pityriasis lichénoïde-like sont des formes cliniques très rares seulement une quarantaine de cas rapportés dans la littérature (vingtaine de cas chacune)

Dans notre étude, la forme poikilodermique, ichtyosiforme et papuleuse représentaient 12% des cas (soit 4% chacune). De plus, nous avons eu un cas de MF bulleux et un cas de pityriasis lichénoïde like MF.



Figure 8 : Mycosis fongoïde en plaque T1a

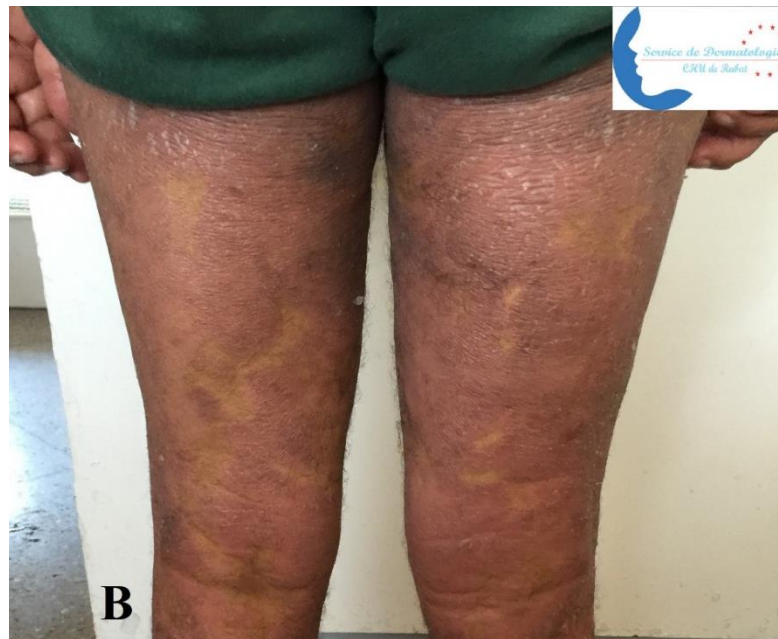


Figure 9 : Mycosis en plaque T2a (A : Tronc, B les membres inférieurs)



Figure 10 : Mycosis fongoïde T2b



Figure 11 : Mycosis fongoïde au stade d'érythrodermie (T4)



Figure 12 : Mycosis fongoïde au stade tumoral (T3)



Figure 13 : Mycosis fongoïde folliculotrope (plaque dépilée)



Figure 14 : Alopécie du cuir chevelu rentrant dans le cadre d'un MF folliculotrope.



Figure 15 : le mycosis fongöide hypopigmenté



Figure 16 : le mycosis fongoïde poikilodermique



Figure 17 : kératodermie plantaire dans le cadre du mycosis fongoïde.



Figure 18: Pityriasis like mycosis fungoïde.



Figure 19 : Atteinte des paupières dans le cadre du mycosis fongoïde.

5. La dermoscopie :

Le diagnostic du mycosis fongoïde à un stade précoce (IA, IB et IIA) est souvent difficile. Plusieurs auteurs se sont intéressés aux différents aspects dermoscopiques du MF en comparaison à d'autres affections inflammatoires principalement l'eczéma et le psoriasis. Les signes spécifiques retrouvés étaient les vaisseaux fins linéaires entre 82,3% à 93,8%, les zones jaune-orangé entre 88% à 90,6% et des structures vasculaires ressemblant à des spermatozoïdes « vaisseaux spermatozoïde-like » 50% à 74% en fonction des études [39,40,41]. Ce dernier signe est nouvellement décrit par Lallas et coll. pour des structures vasculaires ressemblant à des spermatozoïdes spécifiquement retrouvés dans le MF(Figure 20) [39].

Bosseila et coll. ont examiné les structures vasculaires chez 25 patients atteints de MF précoce (16 patients atteints de MF classique, 7 patients atteints de MF hypopigmenté et 2 patients atteints de MF poikilodermique), et ont rapporté un aspect de vaisseaux en pointillés comme étant le signe dermoscopique le plus fréquent suivi par les vaisseaux fins linéaires [42].

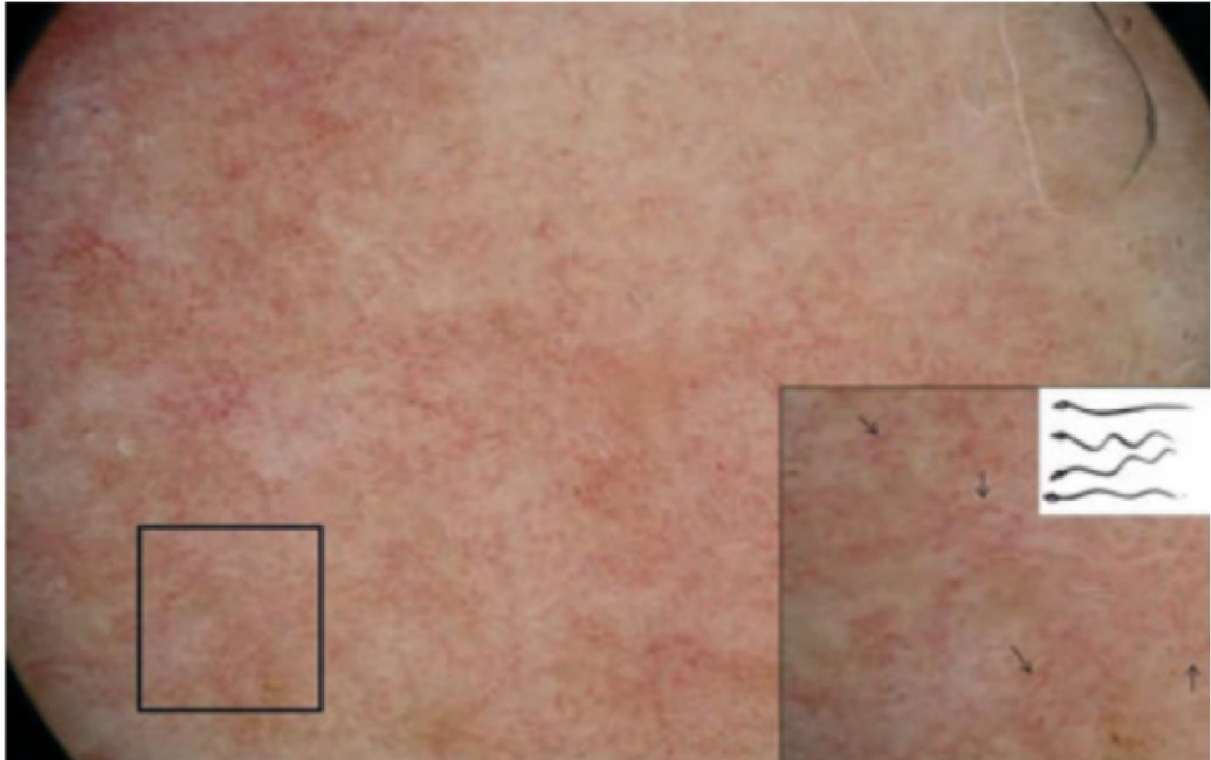


Figure 20: Image dermoscopique montrant les signes dermoscopiques caractéristiques du MF précoce : les vaisseaux spermatozoïdes-like et les zones jaune-orangé. [39]

6. Diagnostic positif :

Le diagnostic de MF est confirmé par l'analyse histologique d'une biopsie cutanée pratiquée au punch pour les MF en plaques et au bistouri à lame pour les formes tumorales. Plusieurs biopsies peuvent être nécessaires en cas de lésions discrètes ou polymorphes ou encore en cas d'érythrodermie. Un fragment de la biopsie peut aussi être prélevé pour l'analyse de clonalité T en PCR, qui apportera un argument diagnostique supplémentaire tout en sachant qu'un clone T n'est détecté que dans 60% des cas aux stades précoces [43].

6.1. Histologie :

L'infiltrat néoplasique est constitué par des lymphocytes de petite taille ou de taille intermédiaire, atypiques par leur noyau cérébriforme et hyperchromatique entouré d'un cytoplasme clair (Halo clair). Il est de siège sous épidermique, intéressant le derme papillaire mais aussi la jonction dermo-épidermique. L'épidermotropsime peut être fait par des cellules isolées ou groupées en amas réalisant les microabcès de Pautrier pathognomoniques mais présents seulement dans 25% des cas. La spongiose est absente (figure 21) [14].

Ces caractères histologiques dépendent du stade de la maladie. Ainsi, au stade précoce, l'infiltrat lymphocytaire est peu abondant, diffus et périvasculaire, du derme papillaire et réticulaire superficiel. L'épidermotropsime est fait de cellules lymphoïdes réactionnelles peu nombreuses et peu atypiques. Certaines dermatoses, notamment eczématiformes, pouvant mimer cette phase débutante du MF [14]. Au stade tumoral, on observe une perte des caractéristiques histologiques typiques. En effet, l'infiltrat dermique devient plus diffus. Le nombre et la taille des cellules tumorales augmentent et l'épidermotropsime disparaît. Des mitoses peuvent se voir, associées à des cellules en apoptose. Ce stade tumoral, rarement présent au diagnostic, correspond, dans la majorité des cas, à une transformation cytologique, avec l'apparition, au sein de l'infiltrat dermique, d'au moins 25% de grandes cellules CD30+ ou CD30-. Cette transformation cytologique survient dans 11 à 23% des cas selon les séries et chez 50% des patients au stade IV de leur maladie. De même, au stade d'érythrodermie, l'épidermotropsime et les microabcès de Pautrier sont peu marqués et peuvent être

absents. L'infiltrat dermique est variable allant d'infiltrat superficiel périvasculaire à un infiltrat dense lichénoïde [14].

Dans le MF folliculotrope l'infiltrat dermique périvasculaire et périfolliculaire est associé à une infiltration de l'épithélium folliculaire faite de cellules T atypiques, petites à moyennes, parfois grandes, au noyau cérébriforme, épargnant ou non l'épiderme. De nombreux cas montrent une dégénérescence mucineuse de l'épithélium folliculaire (mucinoïse folliculaire), visualisée à la coloration au bleu Alcian, des cas sans mucinoïse folliculaire ont également été décrits. L'infiltration de l'épithélium folliculaire peut être accompagnée d'une infiltration des glandes sudoripares eccrines (syringotropisme) [44].

Dans la forme pagétoïde, l'épiderme est normal ou hyperplasique. Il existe un infiltrat strictement intraépidermique de cellules pagétoïdes, isolées ou organisées en microabcès. Les cellules atypiques de l'infiltrat, de taille moyenne à grande, ont un noyau souvent hyperchromatique ou cérébriforme et un cytoplasme abondant. Le derme superficiel montre un infiltrat mixte, sans cellules néoplasiques.

La chalazodermie granulomateuse montre un infiltrat dermique dense et granulomateux de cellules tumorales atypiques, de macrophages et souvent de cellules géantes, associé à une destruction du tissu élastique et à un infiltrat épidermique focal de cellules tumorales [14].

Dans notre étude, L'épidermotropisme était présent dans 93% des cas, les microabcès de Pautrier dans 60% des cas et disposition en file indienne dans 47% des

cas (tous stades confondus). L'atteinte annexielle était présente chez 25 patients, associée à une mucinose folliculaire chez 6 patients.

Le MF au stade de transformation était présent chez trois patients dont 2 patients CD30+.

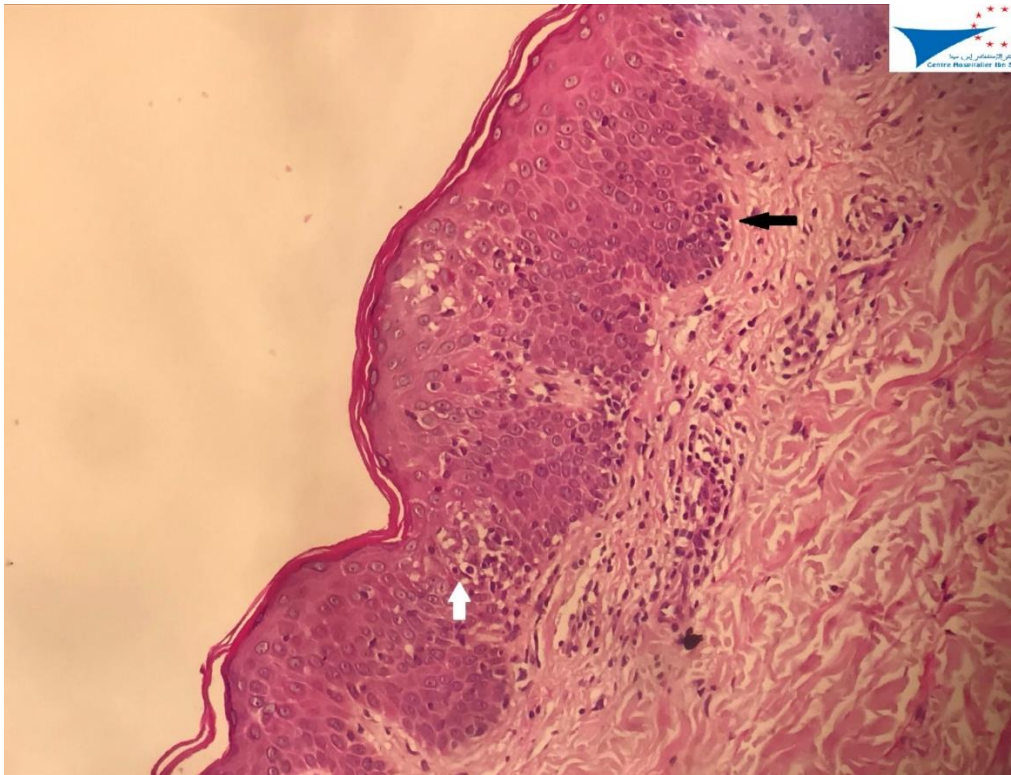


Figure 21 : Image histologique montrant un épidermotropsime en file indienne (flèche noire) et des abcès de Pautrier (flèche blanche).

6.2. Immunohistochimie :

Le MF se caractérise par la présence des lymphocytes T CD3+ qui expriment le phénotype CD4+, avec quelques rares cas de lymphocytes CD8+ cytotoxiques. Le ratio CD4+/CD8+ est le plus souvent > ou égale à 6, mais sa diminution n'élimine pas le diagnostic du MF. Parfois, on peut avoir un profil CD4+CD8+, voire un profil « double négatif » (CD4-CD8-). Les lymphocytes T tumoraux expriment aussi CD45RO, marqueur des lymphocytes T mémoires matures [45]. La perte d'un antigène de surface CD2, CD5 ou CD7 est une aberration fréquente (trou phénotypique) et permet de confirmer le diagnostic (figure 22). La perte de l'expression du CD7 est considérée comme sensible et spécifique du mycosis fongoïde [14] distinguant ainsi une prolifération lymphomateuse d'un infiltrat inflammatoire. La perte de l'antigène de surface CD5 se voit en général au stade tardif de transformation.

L'antigène d'activation CD25 (récepteur pour l'Il2) peut être exprimé.

Notre série rejoint les données de la littérature, 47 patients avaient un profil CD3+, CD4+, CD8- , 8 patients avaient un profil CD3+, CD4+ et CD8+ et seulement 3 patients avaient un profil CD3+, CD4- et CD8+.

6.3. Clonalité :

L'identification des clones de lymphocytes T dominants dans la peau est un test de diagnostic de confirmation, et est déterminée par la détection de réarrangements des gènes des récepteurs des lymphocytes T alpha / bêta ou gamma / delta (TCR). La clonalité a été signalée dans 40% à 90% des cas de MF, les réarrangements des gènes gamma et bêta TCR étant les plus couramment identifiés. La clonalité peut dépendre du stade et est observée dans environ 50% en cas de macules, 73% en cas de plaque et 83% à 100% dans le MF tumorale et érythrodermique [14].

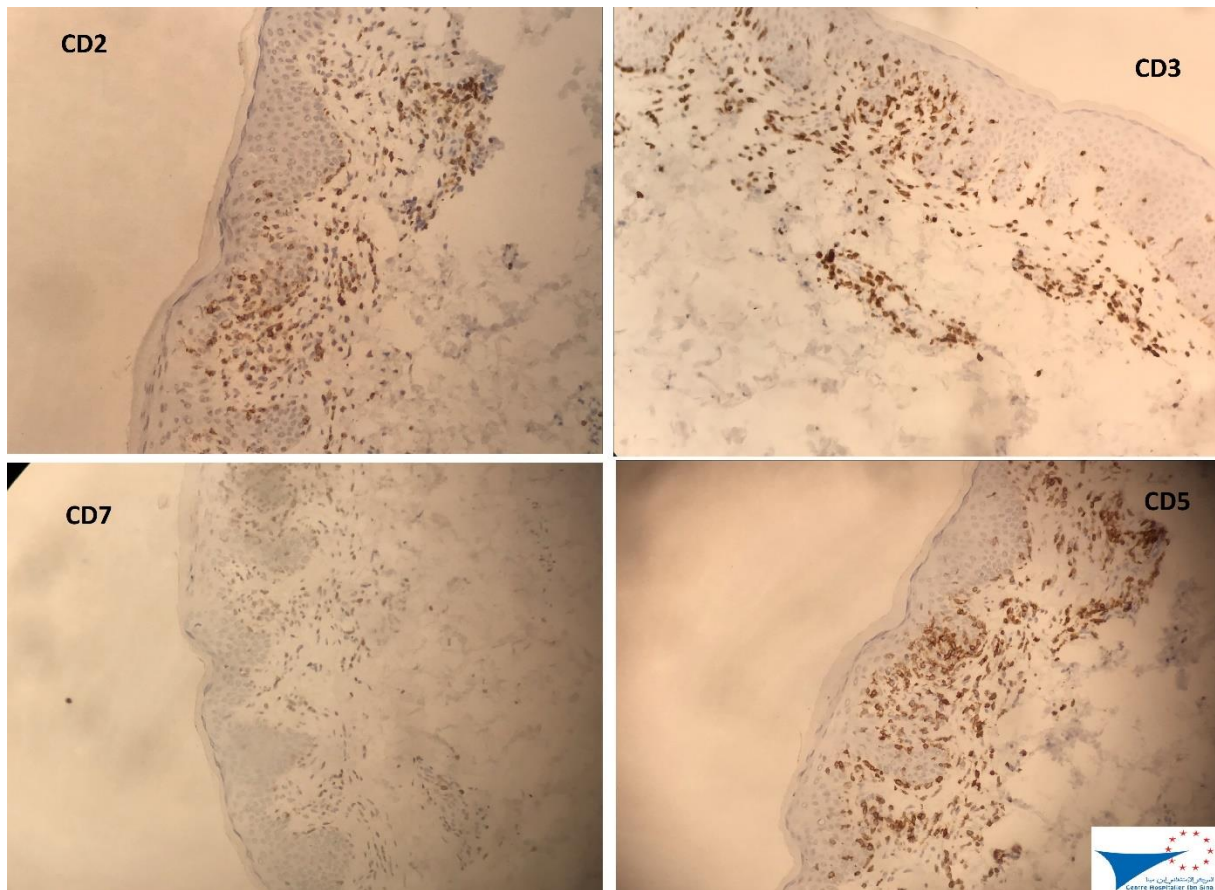


Figure 22 : Une immunohistochimie montrant la perte d'un antigène de surface (CD7) et l'expression des CD3, CD2 et CD5.

7. Bilan d'extension [46]:

7.1. L'examen clinique :

Il détermine le type des lésions, la surface corporelle atteinte totale, le nombre de tumeurs et la présence d'adénopathies périphériques. Cela définissant le « T » de la classification TNMB.

7.2. Les examens biologiques :

Quelques soit le stade : **NFS, plaquettes, biochimie sanguine de base, fonctions rénale et hépatique, LDH, acide urique et B²microglobuline.**

Pour les érythrodermies (T4), ou en cas de T2 étendu (> 50 % de la surface corporelle), il faut ajouter une recherche de **cellules de Sézary** (chiffrée en valeur absolue) et un **immunophénotypage des lymphocytes CD4+ circulants** (rapport CD4/CD8, rapports CD4+CD7-/CD4+, CD4+ CD26-/CD4+ et si possible phénotype KIR3DL2).

On recherche un **clone dominant T par PCR sur les lymphocytes sanguins** pour comparaison avec un éventuel clone cutané, un clone sanguin isolé ou différent du clone cutané de référence n'ayant pas de valeur. L'étude parallèle de la peau et du sang est particulièrement utile dans les formes érythrodermiques. En effet, il a été démontré que l'existence d'un clone T identique dans la peau et le sang dans cette situation est très en faveur du diagnostic de lymphome cutané de type MF ou SS.

7.3. Les examens radiologiques :

Pour T1 et T2, N0 : pas d'imagerie obligatoire, même si on peut proposer de réaliser une radiographie pulmonaire de référence.

Pour les autres stades : **TDM thoraco-abdominopelvienne** et éventuellement **TEP-scan**. La valeur ajoutée propre de cet examen n'a pas encore été documentée de manière formelle mais il pourrait permettre de guider la biopsie d'une adénopathie. De même, en cas d'adénopathie palpable, **une échographie ganglionnaire** peut être réalisée. Des **biopsies ganglionnaires** sont nécessaires en cas d'adénopathie de plus de 1,5 cm. Le choix du site de la biopsie peut être guidé par l'échostructure ou par l'intensité de fixation du traceur au TEP-scan. En cas de suspicion d'atteinte viscérale au scanner ou au TEP-scan, une confirmation histologique est très fortement recommandée.

7.4. La BOM :

Elle n'a pas d'intérêt car elle est dans la très grande majorité des cas négative et s'il existe un infiltrat lymphomateux, sa présence ne modifie pas la prise en charge. Elle ne sera discutée que dans les stades B2 (plus de 1000 cellules de Sézary circulantes par millimètre cube) ou surtout en cas d'anomalies hématologiques inexplicables.

Dans notre série, le bilan biologique était réalisé chez tous les malades, la TDM TAP dans 96% des cas (n= 77) tous stades confondus. L'échographie ganglionnaire chez tous nos malades avec ou sans adénopathies à l'examen clinique et la biopsie

ganglionnaire en cas de suspicion de malignité. La BOM était réalisée chez 86% des patients (n=69) généralement à partir du stade IIA.

8. Les stades du mycosis fongoïde :

En fonction des divers paramètres recueillis, le stade du lymphome sera précisé dans la classification TNMB révisée par ISCL/EORTC [47] (Tableau 8). Ces stades sont corrélés au pronostic et permettent de guider la prise en charge thérapeutique.

T : atteinte cutanée

T1 : lésions cutanées limitées érythémateuses non infiltrées, papules ou plaques < 10 % SC :

T1a : lésions érythémateuses non infiltrées (*patches*)

T1b : plaques

T2 : lésions cutanées érythémateuses non infiltrées, papules ou plaques > 10 % SC :

T2a : lésions érythémateuses non infiltrées (*patches*)

T2b : plaques

T3 : une ou plusieurs tumeurs (une tumeur est définie par une taille > à 1 cm)

T4 : érythrodermie (surface corporelle atteinte > 80 %).

N : statut ganglionnaire

N0 : pas d'adénopathie périphérique palpable

N1 : adénopathie périphérique palpable, histologie grade 1 allemand ou NCI LN0-2 :

N1a : pas de clone

N1b : clone +

N2 : adénopathie périphérique palpable, histologie grade 2 allemand ou NCI LN3 :

N2a : pas de clone

N2b : clone +

N3 : adénopathie périphérique palpable, histologie grade 3–4 allemand ou NCI LN4, clone +/-

Nx : adénopathie périphérique palpable, pas d'histologie de confirmation

M : statut viscéral

M0 : pas d'atteinte viscérale

M1 : atteinte viscérale (à documenter histologiquement)

B : atteinte sanguine

B0 : < 5 % de cellules de Sézary circulantes :

B0a : pas de clone

B0b : clone +

B1 : > 5 % de cellules de Sézary circulantes < 1000/μL

B1a : pas de clone

B1b : clone +

B2 : cellules de Sézary > 1000/μL avec un clone T majoritaire

Soit la stadification	T	N	M	B
IA (plaques infiltrées ou non < 10% surface corporelle)	1	0	0	0
IB (plaques infiltrées ou non > 10% surface corporelle)	2	0	0	0
IIA (plaques infiltrées ou non avec adénopathie périphérique palpable, histologiquement non spécifique)	1,2	1,2	0	0
IIB (tumeurs)	3	0 à 2	0	0
IIIA (érythrodermie sans envahissement sanguin)	4	0 à 2	0	0
IIIB (érythrodermie avec envahissement sanguin limité)	4	0 à 2	0	1
IVA1 (envahissement sanguin important sans adénopathie spécifique)	1 à 4	0 à 2	0	2
IVA2 (adénopathie spécifique)	1 à 4	3	0	0 à 2
IVB (atteinte viscérale)	1 à 4	0 à 3	1	0 à 2

Tableau 8 : Classification EORTC/ISCL 2007 des lymphomes cutanés T de type MF/SS

Dans la littérature, le pourcentage des patients se présentant au stade précoce de la maladie varie en fonction des séries entre 74,7% et 92,7% [7,8,9,26].

Dans notre étude, au moment du diagnostic 3 patients étaient au stade de transformation de leur mycosis fongoïde (2 patients CD30+ et un patient CD30-). 47 patients étaient à un stade précoce soit 61% et 30 patients étaient à un stade tardif soit 39%. On note une différence par rapport aux données de la littérature témoignant d'un retard diagnostic chez nos patients. Ce retard pourrait être expliqué par le caractère indolent de cette affection, l'automédication par les dermocorticoïdes et la difficulté d'accès aux soins.

9. Les facteurs pronostiques :

Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs pronostiques du MF. Différents paramètres ont été évalués dans des études monocentriques ou multicentriques dans différents pays. L'intérêt de la classification TNM proposée en 1979 par MF Cooperative Group révisée en 2007 par l'EORTC/ISCL a été confirmé par de

multiples études pronostiques. Ainsi, les principaux facteurs pronostiques cliniques sont représentés par le stade T, le stade TNM global, l'atteinte ganglionnaire et/ou viscérale. [7,8,48] La plupart des patients atteints de MF (70%) ont une maladie à un stade précoce (stade IA-IIA) au moment du diagnostic initial. L'étendue de l'atteinte cutanée (allant de T1-T4) est significativement associée au pronostic avec une diminution de la survie globale et de la survie sans progression au stade T avancé. Une grande étude a révélé que le risque de progression de la maladie à 5 ans était de 10% en T1, 22% en T2 et de 48% à 56% en T3 à T4. Les patients atteints de MF au stade IA ont une espérance de vie similaire à la populations générale [49]. Une autre étude a évalué la médiane de survie, la survie spécifique-maladie et le risque de progression en fonction des stades (Tableau 9) [36].

Nos résultats sont similaires et confirment que le stade avancé de la maladie (IIB-IV) constitue le principal facteur de mauvais pronostic. De plus, nous avons retrouvé deux signes cliniques associés à une évolution défavorable à savoir la présence d'adénopathie et l'atteinte du cuir chevelu.

Les formes poikilodermique et hypopigmenté étaient associées à un bon pronostic dans deux études [50,51]. Dans notre étude, l'évolution des patients était favorable pour 7 patients et indéterminée pour deux patients ($p=0,01$).

Stade de la maladie	Médiane de survie	Survie spécifique -maladie	Risque de progression
IA	35,5ans	90% à 20ans	18% à 20ans
IB	21,5 ans	67% à 20 ans	47% à 20 ans
IIA	15,8 ans	60% à 20 ans	41% à 20 ans
IIB	4,7 ans	29% à 20 ans	71% à 20 ans
IIIA	4,7 ans		53% à 10 ans
IIIB	3,4 ans	45% à 10 ans	82% à 10 ans
IVA1	3,8 ans	20% à 10 ans	62% à 5ans
IVA2	2,1 ans	20% à 10 ans	77% à 5ans
IVB	1,4 ans	18% à 5ans	

Tableau 9 : la survie médiane, la survie spécifique-maladie et le risque de progression de la maladie en fonction du stade [36].

Plusieurs études ont identifié l'âge avancé (>60 ans) comme un facteur de mauvais pronostic dans le MF [7,8, 36]. Talpur et coll. ont rapporté un âge de 66 ans ou plus comme facteur pronostic [52]. A l'inverse, Bahalı AG et coll. ont constaté qu'un âge de 60 ans ou plus était un paramètre pronostique indépendant, similaire à notre étude [53].

De même, l'implication du sexe masculin dans les facteurs de mauvais pronostic est débattue [7,8, 36]. Dans notre étude, il constitue un facteur de progression de la maladie.

Les facteurs pronostiques histologiques et immuno-histochimiques du MF sont principalement la présence d'une atteinte annexielle et d'une mucinose folliculaire. Les autres facteurs pronostiques sont l'épaisseur de l'infiltrat tumoral mesuré de la couche granuleuse à la partie inférieure de l'infiltrat, la proportion élevée de lymphocytes CD8⁺ dans l'infiltrat tumoral, l'expression de CD30, et la présence de transformation histologique au cours du MF, définie par la présence de plus de 25% de grandes cellules au sein de l'infiltrat tumoral [7,8, 27, 36]. Dans notre étude, la présence de mucinose folliculaire était corrélée à une évolution défavorable du MF (p= 0,04). Cependant, la corrélation entre l'atteinte annexielle et l'évolution défavorable de la maladie n'était pas statistiquement significative.

Les facteurs pronostiques biologiques du MF rapportés par plusieurs études étaient représentés par la LDH, la β 2microglobuline, l'hyperéosinophilie et les cellules de Sézary circulantes [9,53].

De plus, des taux élevés de LDH, de β 2microglobuline et d'IgE totales sont corrélés à un stade avancé de la maladie. Ainsi, ces paramètres pourraient être utilisés pour identifier les patients nécessitant un traitement plus agressif [53].

Hallermann et al. [54] ont montré que la VS était un marqueur pronostique hautement significatif du MF et qu'elle affecte aussi bien la survie globale que la

survie spécifique de la maladie. Parmi 26 patients chez qui la VS était accélérée, le décès secondaire au lymphome a été noté chez 14 patients. Alors que seulement 4 patients ayant une VS normale sont décédés à cause de la maladie ($p=0,0014$).

Une étude japonaise portant sur 102 patients ayant un MF, a identifié un nouveau facteur pronostic péjoratif représenté par la clustérine. Il s'agit d'une glycoprotéine exprimée essentiellement par les cellules tumorales de lymphomes anaplasiques à grandes cellules. L'expression de la clustérine à un stade précoce du MF pourrait être un marqueur de future transformation en lymphome anaplasique [55].

La présence d'une population T lymphocytaire monoclonale dans le sang ou les ganglions détectées par PCR semble liée à une mortalité accrue indépendamment du stade clinique [56].

Dans notre étude, le taux de LDH ($>1,5N$) était corrélé à une évolution défavorable.

10. Traitement :

10.1. La stratégie thérapeutique :

La première étape de la prise en charge passe par l'explication de la maladie, du traitement et de ses objectifs. Le diagnostic de lymphome cutané occasionne souvent une incompréhension et une inquiétude importante du patient, de sa famille voire du médecin traitant, justifiant de ne pas être avare d'explications, qu'il faudra souvent renouveler, en particulier pour préciser la spécificité cutanée du MF au sein des « lymphomes au sens large ». Dans les stades précoces du MF, le discours doit être

rassurant en raison du bon pronostic, en insistant sur la nécessité d'un suivi dermatologique régulier qui peut parfaitement se faire par le dermatologue libéral. Aux stades avancés, la surveillance doit être très rapprochée et en milieu hospitalier, car il faut des adaptations thérapeutiques spécifiques. La plupart des traitements sont suspensifs. Les objectifs du traitement aux stades précoces sont l'obtention d'une rémission complète ou quasi complète durable et la préservation d'une qualité de vie optimale [43].

10.2. Les moyens thérapeutiques :

a. Abstention thérapeutique :

L'abstention thérapeutique est possible au stade IA (T1a) vu que le risque de progression est faible, estimé à 10% en 10 ans, et l'espérance de vie est similaire à celle de la population générale. Cependant, il faut une surveillance régulière et une éducation des patients pour déceler une éventuelle progression de la maladie. Les études ont montré que la présentation clinique (plaque ou macule) constitue un facteur pronostic. Ainsi l'abstention thérapeutique doit être proposée uniquement au stade IA avec des macules [57].

b. Les traitements locaux :

Les émoullients :

Les émoullients sont fréquemment prescrits dans les dermatoses inflammatoires, mais aussi dans le MF, et peuvent réduire le prurit et la desquamation, la perte d'eau transépidermique (occlusifs) et l'altération du film hydro lipidique. Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a évalué chez des patients atteints de MF au stade de plaque l'efficacité de la peldesine topique par rapport à une

crème émolliente (placebo). Le taux de réponse était de 28% et 24%, respectivement, le taux élevé de réponse au placebo suggère la valeur thérapeutique potentielle des émollissants, qui peuvent constituer un complément thérapeutique important aux autres traitements topiques dans le traitement du MF à un stade précoce [58].

Dermocorticoïdes :

Ils sont souvent prescrits dans le MF à un stade précoce (plaques non ou peu infiltrées). En dépit de leur utilisation fréquente, les preuves de leur efficacité sont rares. Dans une étude prospective, les auteurs ont évalué l'utilisation de DC très forte en application biquotidienne chez 79 patients au stade T1 (<10% SC) ou T2 (>10%SC). La rémission complète a été obtenue dans 63% des cas et une rémission partielle dans 31% des cas, avec un taux de réponse total de 94% dans le groupe T1. Alors que dans le groupe T2, la rémission complète a été obtenue dans 25% des cas et la rémission partielle dans 57% des cas. A l'arrêt du traitement, 37% des patients dans le groupe T1 et 18% des patients dans le groupe T2 sont restés en rémission complète pour une période médiane de suivi de 9 mois [58].

Sur la base de données limitées, il est recommandé d'utiliser les DC de classe très forte en association à d'autres traitements du MF [58].

Dans notre série, les dermocorticoïdes sont utilisés aux stades précoces du MF (IA, IB et IIA), seuls ou associés aux autres traitements dans 32% des cas. Au stade IA, ils sont utilisés seuls dans 43% des cas.

Méchloréthamine topique :

La Méchloréthamine topique (MCH, moutarde azotée), agent alkylant qui a reçu son AMM aux États-Unis d'Amérique (USA) pour le traitement topique de la MF en 1949. Ce n'est que récemment que le gel commercial à 0,02% fut approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis pour le traitement du MF aux stades IA et IB chez les patients ayant déjà reçu un traitement topique. L'efficacité de la MCH est d'environ 51–84% pour les stades T1 et de 31–62,2% pour les stades T2 [59].

Dans une étude française, De Quatresbarbes et al, ont démontré que l'application 2x/semaine d'une solution aqueuse à 0,02% de MCH suivie d'un DC classe très forte pendant 6 mois aux stades précoces de MF atteignaient un taux de rémission complète de 58% [60]. Les effets indésirables locaux sont fréquents, notamment dermite de contact irritative (10 à 40% des cas), mais aussi la dermatite de contact allergique et l'hyperpigmentation ne nécessitant pas l'arrêt [58].

Carmustine topique (BCNU) :*

La Carmustine (bis-chloroéthyl nitro urée (BCNU)) est un agent alkylant utilisé dans les MF aux stades précoces. Son efficacité semble similaire à celle de MCH topique avec des taux de rémission complète de 86% au stade T1, 48% au stade T2 et de 21% au stade T4 dans un délai médian de 11,5 semaines [58].

Peu d'études ont évalué l'efficacité du BCNU par rapport à MCH. Il provoque moins de réactions d'hypersensibilité (5 à 10% des cas), mais un passage systémique dans 28% des cas d'où le risque d'une aplasie médullaire et la nécessité d'une

surveillance biologique (NFS). Le traitement doit être de courte durée 2 à 3 x/semaine pendant 2 à 4 semaines sur les lésions. Il est contre-indiqué en traitement d'entretien [58].

Bexarotène :

Le bexarotène est un rétinoïde sélectif des récepteurs X des rétinoïdes (retinoïdes). Il est disponible en traitement systémique (voir ci-dessous) et en traitement topique. Le gel à 1% est approuvé par la FDA pour le traitement topique des lésions cutanées chez les patients atteints de MF (stade IA et IB) qui ont résisté ou n'ayant pas toléré les autres traitements topiques. Les taux de réponse rapportés dans deux essais prospectifs se situent entre 44% et 63% pour un délai de réponse compris entre 28 et 504 jours. Ses principaux effets secondaires sont la tératogénicité et l'irritation cutanée [57].

Autres traitements topiques :

Plusieurs études et séries de cas ont suggéré l'efficacité de d'autres préparations topiques de rétinoïdes, telles que le tazarotène 0,1% et l'alitrétinoïne 0,1%, au stade précoce du MF. L'imiquimod 5%, la 5-fluorouracile crème, le méthotrexate-laurocapram topique et la pommade tacrolimus 0,1% peuvent également être bénéfiques [58].

De futurs essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour valider l'efficacité et les modalités de ces traitements topiques dans la MF.

c. Traitements physiques :

Photothérapie :

→ PUVA thérapie :

La PUVA thérapie consiste en l'irradiation UVA précédée 2h avant par la prise de 8-méthoxy-psoralène (0,6mg/kg). Son efficacité est prouvée au stade précoce du MF. La dose initiale d'UVA est d'environ 0,5 J / cm², augmentant selon la tolérance, et administrée 3 fois par semaine jusqu'à la rémission complète. Une protection oculaire appropriée est nécessaire pendant 12 à 24 heures après les séances pour la prévention de la cataracte. Le traitement d'entretien peut être progressivement réduit à une fois toutes les 4 à 6 semaines pour maintenir la rémission. Une rémission complète a été rapportée chez jusqu'à 71,4% des patients atteints du MF à un stade précoce, y compris des rémissions à long terme >10 ans.

La PUVA est moins efficace au stade tumoral / MF érythrodermique et folliculotrope ; cependant, une association avec des agents systémiques à faible dose peut être envisagée. Les principaux effets secondaires de la PUVA comprennent l'érythème, le prurit et les nausées, gérés par réduction des doses et/ou l'interruption des séances [61].

→ UVB :

Les UVB suppriment la fonction et la prolifération des lymphocytes T néoplasiques grâce à l'inhibition des cellules présentant l'antigène et à l'augmentation de la production de cytokines kératinocytaires. Les UVB à bande étroite (NB-UVB ;

311 nm) sont utilisés plus fréquemment que la PUVA au stade précoce du MF en raison de leur efficacité similaire. Au stade IA / IB du MF, la réponse complète variait de 54,2% à 91%, avec une efficacité plus élevée dans les plaques non infiltrées. Les NB-UVB sont particulièrement utile dans le MF hypopigmenté. Les effets secondaires des UVB sont principalement le prurit, les brûlures et l'érythème disparaissant avec ou sans réduction des doses. Le photovieillissement et la photocarcinogénèse sont des risques à long terme des NB-UVB, moindres qu'avec la PUVA. Le bexarotène à faible dose (75-150 mg) peut être combiné pour obtenir une rémission complète avec des UVB cumulées réduites [61].

Dans notre série, les UVB sont généralement associés aux DC et sont le plus souvent utilisés aux stades précoces du MF (19%). Alors que la PUVA est utilisée dans 23% des cas (isolée et/ou associée aux rétinoïdes). Ce taux faible d'utilisation est dû aux causes géographiques dans notre contexte.

La photothérapie dynamique (PDT) :

La PDT est une nouvelle option thérapeutique chez les patients au stade précoce du MF, et ne répondant pas aux autres traitements topiques. Une petite série de cas a montré que la PDT était efficace dans les stades précoces du MF. La réponse complète était de 70% pour une période de suivi de 8 à 31 mois [58,62].

La radiothérapie :

➔ La radiothérapie localisée:

La radiothérapie peut être utilisée à tous les stades du MF. La radiothérapie superficielle localisée est souvent utilisée en palliatif pour les plaques et les tumeurs

localisées (IA-IIB). Elle peut être associée à la photothérapie ou à un traitement systémique. Les doses sont de 8 à 12 Gy en 2 fractions. Neelis et al. ont montré un taux de rémission complète élevé à 92% [63].

La radiothérapie localisée est une alternative intéressante dans le MF unilésionnel où elle peut avoir un rôle curatif (20 à 30 Gy en 2 fractions). De plus, elle est utilisée aux stades avancés (III-IVA) associées à des tumeurs isolées ou à une atteinte grave des pieds et des mains. La dose et le fractionnement doivent tenir compte du site, du type de lésion et des complications potentielles aiguës et tardives du traitement [58].

→ Electronthérapie générale (TSEBT) :

Elle consiste en une irradiation superficielle de l'ensemble du revêtement cutané. Elle peut être utilisée pour les patients atteints de MF avec des macules et/ou des plaques infiltrées étendues à n'importe quel stade. Plusieurs études rétrospectives ont démontré que le electronthérapie générale à l'un des taux de réponse les plus élevés. L'EORTC a publié des lignes directrices sur les indications et la technique de l'Electronthérapie générale dans la prise en charge du MF [58].

d. Les traitements systémiques :

Les rétinoïdes :

Les rétinoïdes sont des dérivés de la vitamine A. L'isotrétinoïne, l'étrétinate, l'acitrétine et plus récemment le bexarotène et l'alitrétinoïne sont utilisés pour le traitement des lymphomes cutanés T seuls ou en association depuis les années 1980. Parmi ceux-ci, le bexarotène se distingue par sa liaison spécifique au récepteur

rétinoïde; c'est le seul qui a été spécifiquement développé et approuvé par FDA dans le MF aux stades avancés réfractaire aux autres traitements systémiques. Sa posologie est de 300mg/m²/j per os prise unique au cours d'un repas, l'association avec d'autres traitements tels que la photophérese extracorporelle, l'interféron alpha, méthotrexate, la gemcitabine, le pralatrexate et psoralène avec PUVA a été rapporté. Les principaux effets indésirables sont l'hypertriglycéridémie, l'asthénie, l'hypercholestérolémie, l'hypothyroïdie centrale et les céphalées (20%) [61].

Les interférons alpha et gamma :

Les interférons sont des protéines immunomodulatrices naturelles dotées de propriétés cytostatiques et antivirales. L'interféron alfa (IFN- α) est principalement produit par les leucocytes et, dans le MF, agit par inhibition de la production d'IL-4 et d'IL-5 par les lymphocytes T malignes, ainsi que par l'activation des lymphocytes T CD8 + et des cellules NK. Cela augmente la réponse médiée par les cellules Th1 et supprime la production de cytokines Th2 des lymphocytes T malignes, ce qui entraîne une correction nette du déséquilibre de la réponse Th1 / Th2 observé dans le MF [64].

L'IFN- α a été utilisé la première fois dans le MF en 1984. Une étude récente de Hughes et al. [65] a confirmé l'efficacité de l'IFN- α administré en première ou en dernière intention. L'IFN- α était significativement plus efficace que la chimiothérapie lorsqu'il est administré en traitement médian (2e à 4e ligne).

Les effets indésirables les plus fréquents de l'IFN- α comprennent l'hypothyroïdie, la perte de poids, l'anorexie et les changements d'humeur. L'IFN- α peut être utilisé en combinaison avec d'autres traitements tels que le bexarotène et la

photo-chimiothérapie extracorporelle. Il est modérément efficace en association avec PUVA, photothérapie UVB à bande étroite (NBUVB) et IFN-gamma. L'association avec les rétinoïdes ne semble pas augmenter les taux de réponse. Il est potentiellement très utile chez les patients atteints d'éosinophilie, compte tenu de ses effets inhibiteurs sur le chimiotaxisme et l'activation des éosinophiles.

L'interféron gamma (IFN- γ) a également été utilisé dans le MF. Les premières études de phase I et de phase II ont rapporté des réponses partielles chez 31% des patients et aucune rémission complète, avec des effets indésirables incluant fièvre, fatigue, myalgie, céphalées et perturbation du bilan lipidique et des transaminases [64]. Plus récemment, Sugaya et al. [66] ont rapporté une réponse complète de 60% dans leur étude de phase II sur l'IFN- γ intraveineux chez 15 patients atteints de MF de stade IA-IIIa [64].

Photo-chimiothérapie extracorporelle / photophorèse (PEC) :

La PEC implique l'exposition extracorporelle de plasma riche en leucocytes au 8-méthoxypsoralène et aux rayons UVA, avant la réinjection chez le patient. Le National Comprehensive Cancer Network, le British Photodermatology Group et les European Consensus Guidelines de l'EORTC recommandent tous la PEC comme traitement de première intention pour le MF érythrodermique et le SS. En monothérapie, les taux de réponse à la PCE sont d'environ 63% (43 à 100%), avec des taux de rémission complète de 20%. Le Time to next treatment (TTNT) est compris entre 9,2 et 12 mois [67].

Les protocoles varient d'un centre à l'autre et des traitements d'entretien peuvent être administrés en fonction de la réponse et de la gravité de la maladie. L'ajout d'autres thérapies immunomodulatrices telles que le Bexarotène, l'IFN- α , la radiothérapie localisée, l'électronthérapie, la chimiothérapie ou l'association de bexarotène et d'IFN-alpha peut augmenter le taux de réponse chez certains patients [64].

Le méthotrexate :

Le méthotrexate est un analogue synthétique de l'acide folique qui agit par inhibition compétitive de la dihydrofolate réductase, inhibant la synthèse de la purine et de la pyrimidine. Il peut être utilisé par voie orale ou par voie intra-musculaire.

Il présente un bénéfice démontrable dans le MF même à faibles doses, avec un taux de réponse globale de 33% dans la maladie T2 et de 58% dans la maladie T4. Dans l'étude ALCANZA [68], le taux de réponse globale et de survie sans progression étaient modestes, similaires au bexarotène.

Une minorité de patients peut cependant obtenir des réponses durables. Les effets secondaires les plus courants sont les nausées, l'anorexie, l'asthénie et le malaise. Une toxicité pulmonaire, hépatique et hématologique peuvent aussi se voir [64].

Dans notre série, c'est le médicament le plus utilisé, en 1^{ère} intention, à partir du stade IIA. Ceci est dû à son faible coût et sa disponibilité par rapport aux autres thérapeutiques.

Les thérapies ciblées :

→ Brentuximab Vedotin

Le brentuximab vedotin (BV) est un anticorps monoclonal chimérique constitué d'un anticorps anti-CD30 lié à un puissant agent perturbateur des microtubules, la monométhylauristatine E. L'endocytose de ce conjugué entraîne un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose. Le CD30 est relativement limité dans son expression à un petit sous-ensemble de leucocytes activés, ainsi qu'à un certain nombre de cancers hématologiques, ce qui en fait une cible thérapeutique rationnelle. Traditionnellement, la définition standard de la positivité CD30 était $\geq 75\%$ des cellules tumorales exprimant CD30. Cependant, les études suivantes ont redéfini ce seuil, montrant que même les patients avec des pourcentages plus faibles d'expression de CD30 évalués par des méthodes immunohistochimiques peuvent obtenir des réponses significatives [64, 69].

Kim et coll. [70] ont rapporté 30 patients atteints de MF ou de SS avec une expression variable de CD30 (positif défini comme 10% ou plus par immunohistochimie). Une réponse globale a été observée chez 21 patients (70%) et un patient avait une réponse complète. La majorité était à un stade avancé, sans différence statistiquement significative des taux de réponse entre les stades précoces ou avancés. Cependant, les patients avec une expression CD30 $<5\%$ avaient une probabilité de réponse beaucoup plus faible. Le taux de réponse globale variait de 50–58%. Le délai médian de réponse était de 12 semaines (3–39) avec une durée moyenne de réponse de 32 semaines (3–94). La posologie est de 1,8 mg / kg IV administrée /3 semaines pour

un total de 16 cycles. Les principaux effets indésirables comprennent la neuropathie périphérique, les troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, vomissements), l'alopecie, le prurit, la fièvre, la perte d'appétit et l'asthénie [64].

→ Le mogamulizumab :

C'est un anticorps monoclonal humanisé (mAb) ciblant le CCR4, un récepteur de chimiokine exprimé sur les lymphocytes T chez environ 40% des patients atteints de MF. Il est approuvé pour une utilisation dans le MF au Japon et récemment aux États-Unis. Le taux de rémission globale est de 35%, un taux de rémission complète de 14%, et la survie sans progression médiane de 6,7 mois. Il convient de noter que le mogamulizumab semble particulièrement efficace chez les patients présentant une érythrodermie et une atteinte sanguine périphérique.

Les effets indésirables comprennent un syndrome pseudo-grippal, des céphalées, des éruptions cutanées et des réactions à la perfusion.

La dose recommandée est de 1 mg/kg de mogamulizumab, en perfusion IV, quatre perfusions espacées d'une semaine puis une perfusion toutes les 2 semaines [64].

→ L'Alemtuzumab :

C'est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le CD52, qui est exprimé à des niveaux élevés sur les lymphocytes T malins. Son utilisation est restreinte depuis 2019 à cause de ses effets secondaires graves [64].

Inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDACi) :

Les histones désacétylases sont des protéines effectrices clés contrôlant la transcription des gènes, y compris celles impliquées dans l'apoptose et la croissance des cellules tumorales. Leur effet est médié par l'élimination des groupes acétyle des protéines histones de bases azotées qui contrôlent l'accès aux facteurs de transcription. Les HDACi provoquent une inhibition de la prolifération et de la différenciation cellulaires, et on pense qu'ils modulent l'expression génique pour induire l'apoptose cellulaire [64].

Ceux actuellement utilisés pour le MF sont le vorinostat et la romidepsine.

Il n'y a pas de données comparatives suggérant la supériorité de l'un ou de l'autre. Le TTNT médian est de 4,5 mois et la durée de réponse peut aller jusqu'à 12 mois.

→ Vorinostat :

Approuvé par la FDA pour les LCT depuis 2006 et est administré par voie orale. Duvic et coll. ont rapporté les résultats des essais cliniques de phase IIa, montrant une rémission partielle significative (définie comme une réduction > 50% de la morbidité) chez 24% des patients (n = 33) [71]. Olsen et coll. ont rapporté les résultats de l'essai de phase IIB (n = 74) et ont constaté un taux de réponse globale de 29,7% avec un temps médian de réponse pour les patients de stade IIB ou plus de 56 jours. La survie sans progression médiane était de 3,1 mois [72].

→ Romidepsine

Approuvée par la FDA depuis 2009 pour les patients atteints de MF qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur. Piekarz et coll. ont rapporté les résultats d'un essai multi-institutionnel de phase II chez des patients atteints de LCT qui n'avaient pas reçu plus de deux traitements systémiques antérieurs. 71 patients ont été inclus, dont 87% avaient une maladie à un stade avancé. Le taux de réponse globale était de 34%, avec rémission partielle observée chez 20 patients et rémission complète chez 4 patients. Le délai médian de réponse était de 2 mois, avec une durée médiane de réponse de 15 mois. Sa posologie est de 14 mg/m² IV à J1, J8, et J15 d'un cycle de 28j [73].

Chimiothérapie systémique :

De nombreux agents de chimiothérapie ont prouvé leur activité dans le LCT. Cependant, aucune ne s'est avérée supérieure et une étude rétrospective clé a mis en évidence l'incapacité de la chimiothérapie à fournir un contrôle durable de la maladie. Certains cliniciens utilisent des mono-chimiothérapies afin de réduire la toxicité.

En raison de ses effets indésirables fréquents et de son effet limité sur la survie, la chimiothérapie est généralement réservée aux maladies de stade avancé avec des ganglions volumineux, des tumeurs disséminées ou une atteinte viscérale. Nous recommandons de n'utiliser la chimiothérapie que si les traitements antérieurs sont contre-indiqués ou ont échoué [64].

→ La doxorubicine est une anthracycline, son efficacité est prouvée pour les lymphomes ganglionnaires et les tumeurs solides. La forme liposomale pégylée a une toxicité réduite, une efficacité améliorée et une demi-vie plus longue. Il

s'agit actuellement de l'anthracycline la plus couramment utilisée pour les LCT de stade avancé avec un taux de réponse globale de 41 à 88% et un délai de rechute de 13 mois [64, 74].

- ➔ La gemcitabine est un analogue nucléosidique de la désoxycytidine qui inhibe la synthèse de l'ADN. La gemcitabine est l'un des agents utilisés en monothérapie. Le taux de réponse globale est de 48 à 68% et le taux de réponse complète est de 9 à 20% [64, 74].
- ➔ La pentostatine est un inhibiteur de l'adénosine désaminase avec une toxicité sélective pour les lymphocytes. Le taux de réponse globale est de 14 à 71%, avec un taux de réponse complète allant jusqu'à 25% [64, 74].
- ➔ La bendamustine est un agent alkylant de moutarde azotée, administré par voie intraveineuse, approuvé dans le traitement du lymphome indolent non hodgkinien à cellules B et de la leucémie lymphoïde chronique. Il existe deux études évaluant son utilisation dans le LCT. Dans la 1^{ère} étude, le taux de réponse globale était de 50% mais n'a pas analysé les résultats spécifiquement dans le sous-groupe MF [75]. La 2^{ème} étude, une réponse partielle chez trois patients atteints de MF / SS de stade avancé [76].
- ➔ Le chlorambucil est un agent alkylant qui réticule l'ADN pendant toutes les phases du cycle cellulaire. Il a été utilisé dans le LCT en monothérapie et en association avec des glucocorticoïdes. Les données d'essais cliniques à grande échelle sur son efficacité sont peu nombreuses [64].

Greffe moelle osseuse :

La transplantation allogénique non myéloablative de cellules souches hématopoïétiques a un potentiel thérapeutique prometteur (58 % de rémissions complètes), mais il s'agit d'un traitement lourd avec une morbidité élevée en raison de complications infectieuses et de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH).

10.3. Les indications :

Les recommandations sont établies en fonction du stade tel que défini par la nouvelle classification TNMB et la classification en stades spécifiques de Ia à IVb [57]. (Tableau 10)

Stades	Traitements	Niveau de preuve
IA, IB et IIA	<u>Traitement de 1^{ère} ligne :</u>	
	- Abstention (Uniquement stade T1a).	Niveau 4
	- DC (T1a et T2a).	Niveau 3
	- UVB (T1a et T2a)	Niveau 2
	- PUVA	Niveau 2
	- Radiothérapie localisée (pour les MF localisé et la forme pagétoïde).	Niveau 4
	- Mechlorethamine.	Niveau 2
	<u>Traitement de 2^{ème} ligne :</u>	
	- Traitement systémique :	
	Rétinoïdes*	Niveau 2
IFN alpha*	Niveau 2	
- TSEB (T2b)	Niveau 2	

	- Méthotrexate à faible dose	Niveau 4
IIB	<u>Traitement de 1^{ère} ligne :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement systémique : Rétinoïdes* Niveau 2 IFN alpha* Niveau 2 - TSEB Niveau 2 - Monochimiothérapie (gemcitabine, doxorubicine liposomale pégylée) Niveau 4 - Méthotrexate à faible dose Niveau 4 - Radiothérapie localisée Niveau 4 <u>Traitement 2^{ème} ligne :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Polychimiothérapie Niveau 4 - Greffe de moelle osseuse Niveau 4 	
IIIA et IIB	<u>Traitement 1^{ère} ligne :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement systémique : Rétinoïdes Niveau 2 IFN alpha Niveau 2 - Photo-chimiothérapie extracorporelle Niveau 3 - Méthotrexate à faible dose Niveau 4 - TSEB Niveau 2 <u>Traitement 2^{ème} ligne :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Monochimiothérapie (gemcitabine, doxorubicine liposomale pégylée) Niveau 3 - Greffe de moelle osseuse Niveau 3 	
IVA et IVB	<ul style="list-style-type: none"> - Chimiothérapie (gemcitabine, doxorubicine liposomale pégylée, CHOP, Chimiothérapie CHOP-like) Niveau 3 - Radiothérapie (Localisée, TSEB) Niveau 4 	

	- Alemtuzumab (B2)	Niveau 4
	- Greffe de moelle osseuse	Niveau 3

*Ces traitements sont le plus souvent combinés avec PUVA, leurs associations à d'autres thérapeutiques ou entre eux sont largement utilisés.

Tableau 10 : les recommandations thérapeutiques en fonction du stade du MF

○ Le traitement d'entretien :

Le MF est une affection chronique considérée comme incurable, l'objectif principal du traitement est d'induire une rémission prolongée et une amélioration ou maintien de la qualité de vie. Les rechutes surviendront au cours du traitement ou après son arrêt.

Le traitement d'entretien a pour but le maintien d'une rémission prolongée, la prévention des rechutes et des progressions tout en étant efficace, disponible et facile à utiliser (un excellent profil de sécurité et sans interférence avec la qualité de vie). En pratique, le traitement d'entretien peut être une réduction progressive de la posologie du traitement induisant la rémission (ex : photothérapie, les rétinoïdes, l'IFN-a, l'ECP...) ou bien l'introduction d'un traitement d'entretien autre que le traitement ayant induit la rémission (pour réduire la toxicité et assurer une meilleure qualité de vie) [57]. (Tableau 11)

Les traitements pouvant être utilisé en traitement d'entretien*
- DC
- IFN alpha
- Mechlorethamine
- Méthotrexate à faible dose
- Photo-chimiothérapie extracorporelle
- PUVA
- Rétinoïdes
- UVB

*les traitements sont listés par ordre alphabétique, le choix doit être discuté au cas par cas.

Tableau 11 : les différents traitements pouvant être utilisés en traitement d'entretien

Dans notre série, les stades précoces du MF (IA, IB et IIA) sont traités en 1^{ère} intention par photothérapie (UVB/PUVA) et/ou DC. En 2^{ème} intention, par le méthotrexate à la dose de 25mg/semaine.

Les stades IIB et les stades III sont traités en 1^{ère} intention par le méthotrexate vu que les traitements recommandés dans le tableau ci-dessus sont non disponible ou couteux. Les stades IV sont référés aux centres spécialisés pour une polychimiothérapie.

Les traitements utilisés en 2^{ème} intention sont principalement le MTX et la RE-PUVA (72%). Le traitement par interféron alpha, le Chlorambucil et la gemcytabine représentent seulement 20% des Traitement de 2^{ème} ligne, ceci est due au coût de ces médicaments et leurs disponibilités.

10.4. Surveillance :

La surveillance du MF est surtout clinique, les examens complémentaires étant renouvelés en cas de point d'appel (notamment pas de scanner systématique dans le suivi). Pour les formes érythrodermiques, un suivi de l'atteinte sanguine par immunophénotypage lymphocytaire est en outre réalisé. Au cours de ces visites de suivi, le traitement est régulièrement ré-évalué, dans son efficacité comme dans sa tolérance et adapter selon l'évolution. Il ne faut pas rechercher à tout prix une rémission complète et engager pour cela une escalade thérapeutique. Une maladie résiduelle non évolutive et peu symptomatique reste en effet acceptable dans la plupart des MF, qui s'envisage comme une maladie chronique [43].

Conclusion

En conclusion, le mycosis fongoïde est le plus fréquent des lymphomes cutanés T primitifs. Il est considéré actuellement comme un grand simulateur pouvant se présenter sous plusieurs formes cliniques. Son diagnostic repose sur une confrontation anatomoclinique et immunohistochimique. Son pronostic a été amélioré ces dernières années grâce aux progrès thérapeutiques, le diagnostic aux stades précoces mais aussi l'identification des différents facteurs pronostiques.

A travers cette étude, nous avons décrit le profil épidémiologique, clinique, histologique, immunohistochimique et évolutif de nos patients et nous avons identifié six paramètres associés à un mauvais pronostic. D'autres études sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

Références

1. M. Bagot. Données récentes sur la physiopathologie et les approches thérapeutiques des lymphomes T cutanés épidermotropes. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, Volume 203, Issues 8–9, 2019, P701-705.
2. Alibert JLM. *Monographie des dermatoses*, 2nd ed. Paris: Germer Balliere; 1835:286.
3. Mahalingam M, Reddy VB. Mycosis Fungoides, Then and Now... Have We Travelled? *Adv Anat Pathol*. 2015 Nov;22(6):376-83.
4. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH and al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005 May 15;105(10):3768-85.
5. Imam MH, Shenoy PJ, Flowers CR, Phillips A, Lechowicz MJ. Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States. *Leuk Lymphoma* 2013;54:752—9.
6. Grob JJ. Epidémiologie du mycosis fongoïde. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:5S11—2.
7. Suzuki SY, Ito K, Ito M, Kawai K. Prognosis of 100 Japanese patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Dermatol Sci* 2010; 57: 37–43.
8. Desai M, Liu S, Parker S. Clinical characteristics, prognostic factors, and survival of 393 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome in the southeastern United States: a single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 276–285.
9. Lim HLJ, Tan EST, Tee SI, Ho ZY, Boey JJJ, Tan WP, and al. Epidemiology and prognostic factors for mycosis fungoides and Sézary syndrome in a multi-ethnic Asian cohort: a 12-year review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Aug;33(8):1513-1521.
10. Morales MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P and al. Viral infection, atopy and mycosis fungoides: a European multicentre case-control study. *Eur J Cancer*. 2003 Mar;39(4):511-6.
11. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol*. 2003 Nov;139(11):1425-9.
12. Nagore E, Ledesma E, Collado C, Oliver V, Perez-Perez A, Aliaga A. Detection of Epstein-Barr virus and human herpes virus 7 and 8 genomes in primary cutaneous T- and B-cell lymphomas *Br J Dermatol* 2000; 143: 320-3.
13. De Francesco MA, Gargiulo F, Esteban P, Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Perandin F, and al. Polymorphism analysis of Epstein-Barr virus isolates of lymphoblastoid cell lines from patients with mycosis fungoides. *J Med Microbiol* 2004;53:381-7.
14. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):205.e1-16; quiz 221-2.
15. Gjerdrum LM, Woetmann A, Odum N, Burton CM, Rossen K, Skovgaard GL, et al. FOXP31 regulatory T cells in cutaneous T-cell lymphomas: association with disease stage and survival. *Leukemia* 2007;21:2512-8.
16. Ni X, Hazarika P, Zhang C, Talpur R, Duvic M. Fas ligand expression by neoplastic T lymphocytes mediates elimination of CD81 cytotoxic T lymphocytes in mycosis fungoides: a potential mechanism of tumor immune escape? *Clin Cancer Res* 2001;7:2682-92.

17. Gunther C, Zimmermann N, Berndt N, Grosser M, Stein A, Koch A, et al. Up-regulation of the chemokine CCL18 by macrophages is a potential immunomodulatory pathway in cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Pathol* 2011;179:1434-42.
18. Sugaya M, Miyagaki T, Ohmatsu H, Suga H, Kai H, Kamata M, et al. Association of the numbers of CD163(1) cells in lesional skin and serum levels of soluble CD163 with disease progression of cutaneous T cell lymphoma. *J Dermatol Sci* 2012; 68:45-51.
19. Rabenhorst A, Schlaak M, Heukamp LC, Forster A, Theurich S, von Bergwelt-Baildon M, et al. Mast cells play a protumorigenic role in primary cutaneous lymphoma. *Blood* 2012;120: 2042-54.
20. Ferenczi K, Fuhlbrigge RC, Pinkus J, Pinkus GS, Kupper TS. Increased CCR4 expression in cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2002;119:1405-10.
21. Kallinich T, Muche JM, Qin S, Sterry W, Audring H, Kroczeck RA. Chemokine receptor expression on neoplastic and reactive T cells in the skin at different stages of mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2003;121:1045-52.
22. Chong BF, Wilson AJ, Gibson HM, Hafner MS, Luo Y, Hedgcock CJ, et al. Immune function abnormalities in peripheral blood mononuclear cell cytokine expression differentiates stages of cutaneous T-cell lymphoma/mycosis fungoides. *Clin Cancer Res* 2008;14:646-53.
23. Clark RA, Watanabe R, Teague JE, Schlapbach C, Tawa MC, Adams N, et al. Skin effector memory T cells do not recirculate and provide immune protection in alemtuzumab-treated CTCL patients. *Sci Transl Med* 2012;4: 117ra7.
24. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1978-88.
25. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019 Apr 18;133(16):1703-1714.
26. Sidiropoulou P, Nikolaou V, Marinou L, Voudouri D, Komini E, Economidi A et al. The different faces of mycosis fungoides: results of a single-center study. *Int J Dermatol*. 2020 Mar;59(3):314-320.
27. Van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000; 136 (4): 504–510.
28. Van Santen S, Roach RE, van Doorn R, et al. Clinical staging and prognostic factors in folliculotropic mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*. 2016;152(9):992-1000.
29. Hodak E, Amitay-Laish I, Atzmony L, et al. New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): a single-center experience. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):347-355.
30. van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol*. 2002;138(2): 191-198.
31. Muniesa C , Estrach T , Pujol R Met al. Folliculotropic mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases . *J Am Acad Dermatol* 2010 ; 62 : 418 – 26 .
32. Marschalko M , Eros N , Kontar O et al. Folliculotropic mycosis fungoides: clinicopathological analysis of 17 patients . *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 ; 29 : 964 – 72
33. Baykal C , Atci T , Ozturk Sari Set al. Underrecognized clinical features of folliculotropic mycosis fungoides: a large clinical series . *J Dtsch Dermatol Ges* 2017 ; 15 : 289 – 99 .
34. Wieser I , Wang C , Alberti-Violetti Set al. Clinical characteristics, risk factors and long-term outcome of 114 patients with folliculotropic mycosis fungoides . *Arch Dermatol Res* 2017 ; 309 : 453 – 9 .
35. Mitteldorf C, Stadler R, Sander CA, Kempf W. Folliculotropic mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018 May;16(5):543-557.
36. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous

- Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730-4739.
37. Castano E, Glick S, Wolgast L, et al. Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescence: a long-term retrospective study. *J Cutan Pathol* 2013;40:924-934.
 38. Hodak E, Amitay-Laish I. Mycosis fungoides: A great imitator. *Clin Dermatol*. 2019 May-Jun;37(3):255-267.
 39. Lallas A, Apalla Z, Lefaki I, Tzellos T, Karatolias A, Sotiriou E, et al. Dermoscopy of early stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:617–21.
 40. Xu C, Liu J, Wang T, Luo Y, Liu Y. Dermoscopic patterns of early stage mycosis fungoides in a Chinese population. *Clin Exp Dermatol* 2019;44:169–75.
 41. Ozturk MK, Zindancı I, Zemheri E. Dermoscopy of stage IIA mycosis fungoides. *North Clin Istanbul*. 2019 Oct 8;7(2):174-179.
 42. Bosseila M, Sayed Sayed K, El-Din Sayed SS, Abd El Monaem NA. Evaluation of Angiogenesis in Early Mycosis Fungoides Patients: Dermoscopic and Immunohistochemical Study. *Dermatology* 2015;231:82–6.
 43. Ingen-Housz-Oroa S, D’Incanb M, Beylot-Barry M. Mycosis fongöide et lymphomes T érythrodermiques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie - FMC, Vol1, Issue 1, 2021, P40-47.*
 44. Willemze R. Mycosis fungoides variants-clinicopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2018 Mar;37(1):11-17.
 45. Ismail SA, Han R, Sanborn SL, Stevens SR, Cooper KD, Wood GS, et al. Immunohistochemical staining for CD45R isoforms in paraffin sections to diagnose mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2007;56: 635-42.
 46. Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B, Barete S, Laroche L, Machet L, et al. Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d’étude des lymphomes cutanés. *Ann Dermatol Venereol*. 2010 Oct;137(10):611-21.
 47. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society 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—22.
 48. Mourad A, Gniadecki R. Overall Survival in Mycosis Fungoides: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2020 Feb;140(2):495-497.e5.
 49. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003;139:857-66.
 50. Furlan FC, Sanches JA. Hypopigmented mycosis fungoides: a review of its clinical features and pathophysiology. *An Bras Dermatol*. 2013 Nov-Dec;88(6):954-60.
 51. Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Mar;40(3):418-25.
 52. Talpur R, Singh L, Daulat S, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5051-60.
 53. Bahalı AG, Su O, Cengiz FP, Emiroğlu N, Ozkaya DB, Onsun N. Prognostic factors of patients with mycosis fungoides. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020 Oct;37(5):796-799.
 54. Hallermann C, Niermann C, Fischer RJ, Schulze HJ. Erythrocyte sedimentation rate as an independent prognostic factor in mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2012 Apr;166(4):873-4.
 55. Tobisawa S, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Saijo Y, Iizuka H. Prognostic factors in 105 Japanese cases of mycosis fungoides and Sézary syndrome: clusterin expression as a novel prognostic factor. *J Dermatol Sci*. 2013 Sep;71(3):160-6.

56. Fraser-Andrews EA, Woolford AJ, Russell-Jones R, Seed PT, Whittaker SJ. Detection of a peripheral blood T cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol.* 2000 Jan;114(1):117-21.
57. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer.* 2017 May;77:57-74.
58. Lovgren ML, Scarisbrick JJ. Update on skin directed therapies in mycosis fungoides. *Chin Clin Oncol.* 2019 Feb;8(1):7.
59. Liner K, Brown C, McGirt LY. Clinical potential of mechlorethamine gel for the topical treatment of mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma: a review on current efficacy and safety data. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:241-54.
60. de Quatrebarbes J, Estève E, Bagot M, et al. Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study. *Arch Dermatol* 2005;141:1117-20.
61. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Feb;70(2):223.e1-17; quiz 240-2.
62. Kim ST, Kang DY, Kang JS, et al. Photodynamic therapy with methyl-aminolaevulinic acid for mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2012;92:264-8.
63. Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH, et al. Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:154-8.
64. Photiou L, van der Weyden C, McCormack C, Miles Prince H. Systemic Treatment Options for Advanced-Stage Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Curr Oncol Rep.* 2018 Mar 23;20(4):32.
65. Hughes CF, et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood.* 2015;125(1):71-81.
66. Sugaya M, Tokura Y, Hamada T, Tsuboi R, Moroi Y, Nakahara T, et al. Phase II study of i.v. interferon-gamma in Japanese patients with mycosis fungoides. *J Dermatol.* 2014;41(1):50-6
67. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, et al. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 2008;158(4):659-78
68. Prince HM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicenter trial. *Lancet.* 2017;390(10094):555-66. Pivotal phase III clinical trial examining a novel agent (Brentuximab vedotin) against standard-of-care therapies.
69. Prince HM. CD30 as a target for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3691-6.
70. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3750-8.
71. Duvic M, Vu J. Vorinostat: a new oral histone deacetylase inhibitor approved for cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16(7):1111-20.
72. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, et al. Phase IIB multicenter trial of Vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:3109-15.
73. Piekarczyk RL, Frye R, Turner M, Wright JJ, Allen SL, Kirschbaum MH, et al. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5410-7.

74. Zinzani PL, Bonthapally V, Huebner D, Lutes R, Chi A, Pileri S. Panoptic clinical review of the current and future treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas: cutaneous T-cell lymphomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:228–40.
75. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, Cartron G, Choufi B, Gyan E, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):104–10.
76. Zaja F, Baldini L, Ferreri AJM, Luminari S, Grossi A, Salvi F, et al. Bendamustine salvage therapy for T-cell neoplasms. *Ann Haematol*. 2013;92(9):1249–54.

Résumé

Résumé

Titre : Mycosis fongoïde

Auteur : Fatima azzahra EL GAITIBI

Mots clés : Mycosis fongoïde – Lymphome cutané T primitif – Lymphome cutané

Introduction : Les LCTP représentent un groupe hétérogène de lymphomes extra-nodaux non hodgkiniens à point de départ cutané. Les plus fréquents sont le mycosis fongoïde (MF) et le syndrome de Sézary. Le mycosis fongoïde se caractérise par une infiltration cutanée de lymphocytes T néoplasiques.

L'objectif de ce travail était de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives des cas de MF. Ainsi que l'indentification des facteurs pronostiques.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Tous les patients avec un diagnostic de MF prouvé histologiquement entre janvier 2010 et Décembre 2020 ont été inclus. Les patients érythrodermiques dont le diagnostic final était un SS après réalisation d'un frottis des lymphocytes sanguins n'ont pas été inclus.

Résultats : Nous avons colligé 80 patients ayant un diagnostic de MF avec une prédominance masculine (59% des cas). L'âge médian au moment du diagnostic était de 55ans. La durée médiane d'évolution était de 24 mois avec des extrêmes allant de deux mois à 16ans. Le MF classique représentait les deux tiers des cas, le MF folliculotrope 17% des cas. Le stade avancé, la présence d'adénopathie et l'atteinte du cuir chevelu constituent les principaux facteurs pronostiques retrouvés.

La majorité de nos patients étaient aux stades précoces de la maladie au moment du diagnostic (61%). Ces derniers étaient principalement traités par la photothérapie associée ou non aux dermocorticoïdes. Aux stades tardifs, les principaux traitements utilisés étaient la mono ou la polychimiothérapie. Une évolution favorable était notée chez (47%), Une progression chez (11%) et le décès est survenu chez (9%).

Conclusion : le MF est considéré actuellement comme un grand simulateur pouvant se présenter sous plusieurs formes cliniques. Son pronostic a été amélioré ces dernières années grâce aux progrès thérapeutiques, le diagnostic aux stades précoces mais aussi l'identification des différents facteurs pronostiques.

Abstract

Title: Mycosis fungoides

Author: Fatima azzahra EL GAITIBI

Key words: Mycosis fungoides - Primary cutaneous T lymphoma - Cutaneous lymphoma

Introduction; PCTL represent a heterogeneous group of non-Hodgkin's extra-nodal lymphomas involving the skin. The most common are mycosis fungoides and SS. Mycosis fungoides is characterized by skin infiltration of neoplastic T lymphocytes.

The objective of this work was to describe the epidemiological, clinical, and evolutionary characteristics of cases of mycosis fungoides collected for 11 years.

Materials and methods: This is a single-center retrospective study. All patients with a diagnosis of mycosis fungoides between January 2010 and December 2020 were included. Erythrodermic patients whose final diagnosis was Sezary syndrome were excluded.

Results: OF 80 patients, 59% were male and the median age at diagnosis was 55 years. The median duration of symptoms at diagnosis was 24 months with extremes ranging from two months to 16 years. Classic mycosis fungoides represented two-thirds of cases. In the advanced stage, the presence of lymphadenopathy and involvement of the scalp are the main prognostic factors found. In addition, we have objectified the association of the male sex with the progression of the disease. The majority of our patients were in the early stages of the disease at the time of diagnosis (61%).

Early stages were commonly treated by phototherapy with narrowband UVB. PUVA was also used in the treatment of plaques. Class 1 topical steroids was used alone or in conjunction

with phototherapy. In the late stages and refractory disease, the main treatments used were combination PUVA with acitretin, methotrexate, and multisystemic chemotherapy. The outcome of our patients was that a complete response occurred in 47%, progressive disease in 11%, and death in 9%.

Conclusion: The MF is currently considered as a large simulator that can be presented in several clinical forms. Its prognosis has improved in recent years thanks to advances in therapy, early diagnosis, and the identification of various prognostic factors.

المخلص

الفطرائي الفطار : العنوان

الكطبيبي الزهراء فاطمة : الكاتب

الكلمات الدالة: الفطار الفطرائي - الأورام للمفاوية الجلدية التائية

المقدمة:

تمثل الأورام للمفاوية الجلدية للكريات للمفاوية التائية مجموعة غير متجانسة من الأورام للمفاوية خارج العقد اللاهودجينية. ويعتبر الفطار الفطرائي ومتلازمة سيزاري من الأنواع الأكثر شيوعا.

الهدف من هذا العمل هو وصف الخصائص الوبائية والسريرية والتطورية لحالات الفطار الفطرائي، وكذلك تحديد عوامل النذير.

المواد والأساليب:

هذه دراسة بأثر رجعي من مركز واحد. ثم تضمين جميع معطيات المرضى الذين تم تشخيصهم نسيجيا بمرض الفطار الفطرائي. لم يتم تضمين معطيات مرضى احمرار الجلد الذين تم تشخيصهم النهائي بمتلازمة سيزاري.

النتائج:

جمعنا 80 مريضا بمرض الفطار الفطرائي مع غلبة الرجال (59%)، كان متوسط العمر عند التشخيص 55 عاما. متوسط مدة تطور المرض 24 شهرا مع فترات تتراوح من شهرين الى 16 عاما. استحوذ الفطار الفطرائي الكلاسيكي على ثلثي الحالات.

العوامل الإنذارية التي تم العثور عليها هي: المرحلة المتقدمة من المرض، وجود تضخم العقد للمفاوية واصابة فروة الرأس.

كان غالبية مرضنا في المراحل المبكرة من المرض وقت التشخيص (61%)، ثم علاجهم بشكل أساسي بالعلاج الضوئي، مرتبطا في بعض الحالات بالكورتيكوستيرويدات الموضعية. المراحل المتأخرة تم علاج جها بالعلاجات الكيماوية الأحادية او المتعددة.

تطور المرض كان إيجابيا في 41% من الحالات، تقدم في 11% من الحالات وأدا الى الوفاة في 9% من الحالات.

الخاتمة:

الاخيرة السنوات في تشخيصه تحسين ثم ، سريرية أشكال عدة في يظهر ان يمكن محاكي مرض الفطرائي الفطار يعتبر

للمرض اجابي تطور في المساهمة العوامل اهم من والعلاج التشخيص في يعتبر التقدم

Annexes

Fiche de recueil
Expérience du service de dermatologie-vénérologie
CHU Ibn Sina

Identité :

Nom et prénom :

N° dossier :

Age :

Sexe :

Origine géographique :

Profession :

Niveau socio-économique :

Antécédents :

Médicaux :

Diabète :

HTA :

Immunodépression :

Prise médicamenteuse :

Autres :

Toxique : Tabac : Nbre paquet/année :

Alcool :

Cannabis :

Chirurgicaux :

Familiaux :

Histoire de la maladie :

Motif de consultation :

Le début :

Evolution :

Régression spontanée :

Délai avant la consultation :

Localisation : ZNP : oui non

Présence de prurit :

Signes associés :

Etat général :

Examen clinique :

Examen général :

Poids : Taille : IMC :

Température :

Phototype :

Examen dermatologique :

1. Type des lésions :

Macules Erythémateuses hyperpigmentées hypopigmentées

Plaques E-S : Bien limitées Géographiques Infiltrées Non infiltrées Unique Multiples atrophiques Hyperpigmentées hypopigmentées

Disposition des plaques : arciforme annulaire semi annulaire serpigneuse polycyclique

Couleur : Orange rouge violacée

Papules : folliculaires non folliculaires

Pustules :

Poikilodermie

Tumeurs : nombre taille sur peau saine sur les plaques nécrose ulcération

Erythrodermie :

2. Siège :

3. Surface atteinte : <10% >10%

4. Atteinte palmoplantaire : oui non

5. Atteinte muqueuse :

Ulcération • Erosion •

Siège :

6. Atteinte unguéale : oui non si oui, le type :

7. Atteinte du cuir chevelu : Oui Non Si oui, le type :

Les autres atteintes extra-cutanées :

ADP :

Hépatique :

Pulmonaire :

Autres anomalies à l'examen clinique :

Para-clinique :

Bilan de confirmation et d'extension :

Histologie :

Nombre de biopsie cutanée :

Exocytose :

Topographie de l'infiltrat :

Lymphocytes entourés d'un halo clair :

Type de cellules :

Absence de spongiose

Epidermotropisme :

Tropisme pilaire :

Microabcès de Pautrier

Mucinose folliculaire :

Immunohistochimie :

Trou phénotypique :

CD2

CD 3

CD5

CD7

CLA

CD30

Frottis sanguin :

Présence de cellules de Sézary : oui non Taux :

Bilan d'extension :

Rx de thorax :

Echographie abdomino-pelvienne :

TDM TAP:

Echographie ganglionnaire:

BOM:

Bilan biologique:

Taux des LDH:

NFS: Hb:

GB: PNN : LYM : EOSI:

PLQ

Electrophorèse des protéines sériques :

D'autres anomalies biologiques:

Diagnostic retenu : Mycosis fongoide Type :

Stadification :

Pathologies associées :

Traitement : Abstention thérapeutique :

Traitements locaux :

- Dermocorticoïdes :

Classe :

Localisation :

Durée :

- Chimiothérapie locale :

Caryolysine Bicnu :

Localisation :

Durée :

- Rétinoïdes locaux :

Type :

Localisation :

Durée :

- Imiquimod :

Localisation :

Durée :

Traitements physiques :

- PUVAthérapie :

Seule ou rétinoïdes

Nombre des séances

Dose cumulée :

Durée

Nombre des séances :

Dose cumulée :

Durée :

- UVBthérapie :

- Radiothérapie :

Traitements systémiques :

- Rétinoïdes :

Type :

Posologie :

Durée :

- Chimiothérapie :

Monochimiothérapie :

Méthotrexate :

Posologie :

Durée :

Polychimiothérapie :

Type :

Nombre de cure :

- Interféron

Posologie :

Durée :

Associations thérapeutiques :

Autres :

Evolution :

Malade perdu de vue

Régression spontanée

Rémission complète

Rémission partielle

Complications liées à la maladie : Oui Non Type :

Complications liées au traitement : Oui Non Type :

Durée du suivi