

LE MYCOSIS FONGOÏDE ET SON PARADIGME RÉNOVÉ

P. QUATRESOOZ (1), G.E. PIÉRARD (2, 3)

RÉSUMÉ : Les lymphomes primitifs de la peau se distinguent par des caractéristiques cliniques, histologiques et pronostiques qu'ils ne partagent pas avec celles des lymphomes d'origine ganglionnaire. Cette revue est une actualisation des concepts biologiques, diagnostiques et thérapeutiques relatifs au mycosis fongoïde qui est le plus fréquent des lymphomes cutanés primitifs. Il semble aujourd'hui établi que le mycosis fongoïde trouve son origine dans des lymphocytes T résidant normalement dans le derme. Cette situation implique que les traitements, du moins au début de l'affection, doivent cibler en priorité la peau sans rechercher un impact sur des organes lymphoïdes internes.

MOTS-CLÉS : *Lymphome - Mycosis fongoïde - Syndrome de Sézary - Dermatopathologie - Lymphocyte T*

LE LYMPHOCYTE T CUTANÉ DANS SON PARADIGME RÉNOVÉ

Les lymphocytes T font partie des effecteurs primordiaux de l'immunité adaptative. Chacun possède un récepteur à l'antigène couplé au CD3. Cette structure moléculaire est hautement spécifique de l'antigène pour lequel ces cellules sont conditionnées. Il fut un temps pas très lointain où les lymphocytes T impliqués dans l'immunité cutanée étaient perçus comme étant stockés en grande partie dans le sang et les ganglions lymphatiques. Selon cette ancienne conception, ils n'en émergeaient pour infiltrer la peau qu'en réponse à des chimiokines libérées au cours d'infections, d'expositions allergéniques, de traumatismes ou de divers autres signaux de danger. Une fois leur intervention terminée, ces cellules T étaient supposées disparaître ou rejoindre les compartiments lymphatiques et sanguins d'où elles pouvaient à nouveau être recrutées et ressortir en réponse à une nouvelle sollicitation.

Contrastant avec cette opinion, il est maintenant établi que la peau saine contient en permanence de grandes quantités de lymphocytes T, atteignant une densité de plus de $10^6/\text{cm}^2$. Ce constat ferait de la peau un réservoir de quelques 20×10^9 milliards de lymphocytes T quiescents, mais disponibles en permanence. Ceci représente environ le double de la quantité du réservoir sanguin. Une situation similaire est présente au niveau d'organes internes (arbre respiratoire

MYCOSIS FUNGOIDES IN ITS NEW PARADIGM

SUMMARY : Primary cutaneous lymphomas are distinguished by singular clinical, histological and prognostic features that are not shared by other lymphomas originating from the lymphoid tissues. This review is an update of the current concepts about the biology, diagnosis and treatment of mycosis fungoides, the most frequent entity among the primary cutaneous T cell lymphomas. It is currently established that mycosis fungoides originates from T lymphocytes normally homing the dermis. Such a situation implies that treatments at least in the initial stages of the disease, should primarily target the skin without searching for an impact on internal lymphoid tissues.

KEYWORDS : *Lymphoma - Mycosis fungoides - Sezary syndrome - Dermatopathology - T lymphocyte*

et tractus gastro-intestinal) situés à l'interface avec l'environnement.

Cette nouvelle conceptualisation a modifié la perception de certaines pathologies cutanées. Les cellules T naïves, spécifiquement destinées à la surveillance immunitaire de la peau, circulent initialement dans le sang. Lors de leur transit dans la peau, elles s'y fixent et génèrent des lymphocytes T mémoire après stimulation antigénique. Ainsi transformés, ces lymphocytes restent quiescents pendant de longues périodes pouvant avoisiner une dizaine d'années. De la sorte, après une première étape d'initiation de la cellule naïve à la cellule mémoire, l'arsenal immunologique cutané réside en première ligne dans la peau elle-même.

MYCOSIS FONGOÏDE

Le mycosis fongoïde (MF) est un des lymphomes cutanés primitifs (LCP) dont il existe deux grandes classes, ceux de type T (LCTP) et ceux de type B (LCBP) auxquels s'ajoutent de rares lymphomes de type NK. La classification unifiée de l'EORTC et de l'OMS prévaut actuellement (1, 2) (Tableau I). Par définition, les LCP se manifestent initialement sur le plan clinique au niveau de la peau, mais ils peuvent se compliquer d'un envahissement extracutané secondaire. Les divers LCP se distinguent des lymphomes ganglionnaires à la fois par leur origine, leur évolution clinique et, très souvent, par leur meilleur pronostic (3).

Le MF est le plus fréquent de tous les LCTP, atteignant une incidence annuelle estimée à près de 6 à $10/10^6$ d'individus (4). Sa prévalence est

(1) Maître de Conférence, Chef de Laboratoire, (2) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, (3) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

TABLEAU I. CLASSIFICATION WHO-EORTC DES LCP DE TYPE T ET NK (1, 2)

- Mycosis fongoïde (MF)
- MF variantes et sous-types
 - o MF folliculotrope
 - o Lymphome pagétoïde
 - o Lymphome élastolytique
- Syndrome de Sézary
- LCTP CD30+
 - o Papulose lymphomatoïde
 - o LCTP à larges cellules anaplasiques
- Lymphome T sous-cutané de type panniculite (phénotype α/β)
- Lymphome extraganglionnaire à cellules NK, de type nasal
- Entités provisoires
 - o LCTP épidermotrope agressif CD8+
 - o LCTP à cellules γ/δ
 - o LCTP à petites et moyennes cellules CD4+
 - o Autres

nettement supérieure en raison de la survie prolongée de la majorité des cas qui s'avèrent de faible malignité. L'augmentation d'incidence rapportée ces dernières années est probablement due au diagnostic plus précoce et plus affiné de ces pathologies. L'incidence du MF augmente avec l'âge et l'affection est plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Divers facteurs étiopathogéniques ont été évoqués, mais à l'heure actuelle, aucun d'eux n'est particulièrement retenu, car les relations de causalité sont difficiles à prouver (5, 6).

PRÉSENTATION ANATOMO-CLINIQUE

Le MF débute le plus souvent après la quarantaine par des macules discrètement érythémateuses, stables, finement squameuses, bien circonscrites, souvent symétriques. Cette éruption chronique, peu spécifique, atteint particulièrement le tronc. Au fil du temps, ces macules s'infiltrant pour parfois devenir des plaques arciformes caractéristiques. Finalement, des tumeurs peuvent apparaître, s'épaissir et s'ulcérer. Les lésions sont en nombre variable. Dans certains cas, une érythrodermie se développe. Les rares cas «à tumeur d'emblée» ne sont probablement pas des MF, mais correspondraient à un autre LCTP.

Le MF et des LCTP apparentés peuvent revêtir des présentations cliniques polymorphes. Parmi les variantes classiques, le lymphome (réticulo) pagétoïde se présente souvent comme un placard psoriasiforme bien circonscrit sur une zone acrale. La chalazodermie granulomateuse atteint les grands plis au niveau desquels apparaissent initialement des placards légèrement infiltrés et poïkilodermiques qui évoluent vers

un aspect de peau flasque et redondante. Le MF folliculotrope entraîne une alopécie et parfois un aspect acnéiforme. Des lésions bulleuses ou pustuleuses, hypo- et hyperpigmentées, purpuriques, poïkilodermiques, granulomateuses (7), ichtyosiformes ou hyperkératosiques sont parfois rapportées. Des lésions limitées aux régions palmo-plantaires et des cas infantiles sont également possibles.

Dans les stades débutants suspectés par l'aspect clinique, il est parfois nécessaire de répéter les biopsies cutanées avant de pouvoir établir le diagnostic. Les prélèvements au «punch» ne sont pas recommandés, car ils sont de trop petite taille. Des biopsies elliptiques au bistouri sont préférables.

Les cellules responsables du MF trouvent vraisemblablement leur origine dans les lymphocytes T résidents de la peau ayant repris une activité incontrôlée sous l'influence probable de certains facteurs environnementaux (5). Ce constat représente le paradigme rénové du MF qui replace les traitements dermatologiques en première ligne avant d'envisager un traitement systémique visant une dissémination interne.

Histologiquement, les lésions débutantes se traduisent par un infiltrat de lymphocytes à prédominance CD4+ groupés en une bande sous-épidermique. Les dendrocytes dermiques riches en Facteur XIIIa sont nombreux et associés à d'autres cellules auxiliaires CD1a+ et CD36+ (8, 9). Un épidermotropisme de lymphocytes aux noyaux hyperchromatiques arrondis ou cérébriformes, est typiquement présent. Il n'est pas habituellement accompagné de spongiose, ni de nécrose de kératinocytes. Dans les lésions plus évoluées, l'épidermotropisme s'intensifie et de petites collections de lymphocytes forment les «micro-abcès» de Pautrier (Fig.1). Au stade tumoral, l'infiltrat dermique devient nodulaire ou diffus et l'activité proliférative des lymphocytes s'accroît considérablement (9) (Fig. 2), alors que l'épidermotropisme se perd. L'aspect des cellules change également avec l'apparition de larges cellules blastiques ou anaplasiques pléiomorphes de taille moyenne à grande.

L'examen immunohistochimique des LCP complète l'information apportée par l'histologie. Il permet de préciser le phénotype cellulaire (T, B ou NK). Il apporte des éléments supplémentaires de diagnostic et aussi parfois de pronostic. Dans le MF, le phénotype typique des cellules est de type Th2 qui associe les caractéristiques CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD45RO+, CD8-, CD30- et TCR β +. Lors de la progression de la maladie, l'expression de certains antigènes des

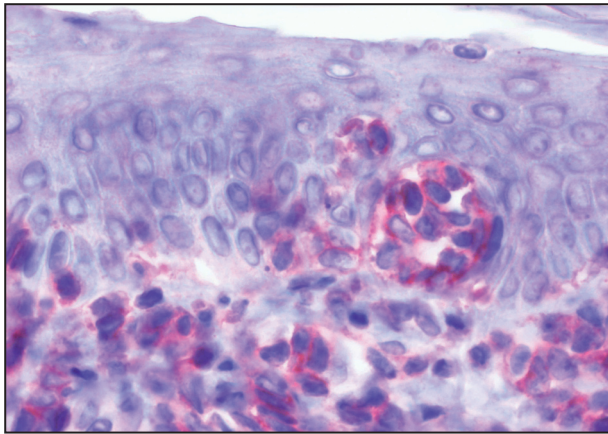


Figure 1. Epidermotropisme réalisant des «micro-abscesses» de Pautrier (Ac anti-CD4).

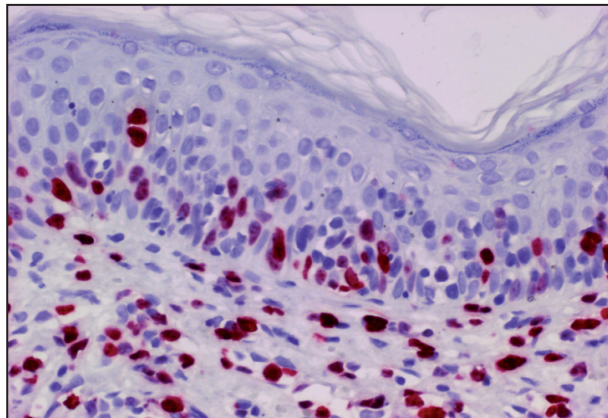


Figure 2. Activité proliférative des lymphocytes T CD-4 (Ac Ki67).

TABLEAU II. CLASSIFICATION TNM ET STADES CLINIQUES DES LCP DE TYPE T ÉPIDERMOTROPES (3)

Stade clinique	Présentation clinique	Classification TNM
Ia	Plaques < 10% surface cutanée	T1 N0 M0
Ib	Plaques > 10% surface cutanée	T2 N0 M0
IIa	Plaques + adénopathies NHS (*)	T1-2 N1 M0
IIb	Tumeurs ± adénopathies NHS (*)	T3 N0-1 M0
III	Erythrodermie ± adénopathies NHS (*)	T4 N0-1 M0
IVa	Présentation cutanée variable + adénopathies HS (**)	T1-4 N2-3 (ou B2***) M0
IVb	Présentation cutanée variable ± adénopathies HS (**) + atteinte viscérale	T1-4 N0-3 M1
(*)	NHS : non histologiquement spécifique (N1)	
(**)	HS : histologiquement spécifique (N2-3)	
(***)	B2 : > 1.000 cellules de Sézary / mm ³ de sang	

lymphocytes T matures peut se perdre et le phénotype peut apparaître aberrant.

Les éléments majeurs du diagnostic du MF et des autres LCTP sont apportés par la combinaison des examens clinique, histologique et immunohistochimique (1, 2). De manière complémentaire, la biologie moléculaire et, parfois, la cytométrie en flux, la biologie sanguine et l'imagerie médicale apportent leur contribution respective (11, 12). Les différentes formes anatomo-cliniques de ces LCTP sont définies par un ensemble de signes plus ou moins spécifiques (1, 2).

STADES CLINIQUES ET EXPLORATIONS COMPLÉMENTAIRES

Tous les lymphomes épidermotropes sont des LCTP, ce qui n'est pas le cas des lymphomes non épidermotropes. Pour les LCTP épidermotropes, la classification TNM est utilisée pour définir le stade clinique (Tableau II).

Une fois le diagnostic établi, il convient de déterminer le stade de la maladie. Cette démarche repose sur un examen cutané complet et la palpation soigneuse de toutes les aires ganglionnaires. Toute adénopathie suspecte doit être prélevée. L'examen anatomo-clinique est complété au besoin par quelques autres examens paracliniques.

La recherche par PCR d'un réarrangement des gènes codant pour le récepteur T à l'antigène peut être informative, mais le résultat ne constitue pas un critère formel de diagnostic. En effet, dans beaucoup de cas de MF débutants, une population monoclonale ne peut être détectée. En revanche, une pseudo-monoclonalité lymphocytaire peut être retrouvée dans des pseudo-lymphomes ou des affections cutanées purement inflammatoires (13). C'est dans les MF érythrodermiques que la spécificité des résultats semble la plus grande et que la sensibilité du diagnostic augmente le plus nettement (14).

Au niveau sanguin, l'information pertinente concerne la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales, les taux de LDH et de la β_2 microglobuline. En cas d'érythrodermie, les cellules de Sézary doivent être recherchées spécifiquement. Les sous-typages lymphocytaires sont explorés avec détermination du rapport CD4+/CD8+. La sérologie pour le virus HTLV1 est utile en zone d'endémie.

Au stade du MF tumoral, la tomодensitométrie thoracique et abdomino-pelvienne complète l'exploration, ainsi qu'une biopsie de moelle.

PRONOSTIC

Le pronostic évolutif est directement corrélié à la nature du LCTP et, par conséquent, à son diagnostic (15-17). Le MF et la plupart de ses variantes se comportent comme des LCTP peu agressifs. Ils se caractérisent par une évolution s'étendant sur des années ou des décennies pendant lesquelles, seule, la peau semble être affectée. Les lymphomes apparentés sont le lymphome pagétoïde dans sa forme localisée (anciennement dénommée maladie de Woringer et Kolopp ou réticulose pagétoïde), la chalazodermie granulomateuse (lymphome élastolytique), et les formes folliculotropes. Dans ce dernier cas, le développement d'une mucinose folliculaire assombrit le pronostic. Les autres LCTP à évolution peu agressive comprennent les LCTP CD30+ (papulose lymphomatoïde et lymphome à larges cellules anaplasiques). Néanmoins, 5 à 25% des papuloses lymphomatoïdes se compliquant du développement d'un second LCTP de nature variable, correspondent parfois à un MF. Le syndrome de Séravy est, en revanche, de mauvais pronostic et il doit être distingué du MF érythrodermique. Les autres entités sont très rares.

Les facteurs pronostiques du MF comportent l'âge du patient (> 60 ans), le stade clinique, la variante clinique, le degré d'atteinte extracutanée ainsi que probablement la dissémination d'un clone T malin dans le sang circulant. L'espérance de vie dépend du stade de la maladie (9, 12). Pour les stades I1 et IB du MF, la probabilité de survie à 5 ans atteint 75 à 100%. Ce bon pronostic justifie des traitements à visée cutanée d'une part et d'autant moins agressifs que l'atteinte est plus limitée. Le pronostic du MF se modifie dramatiquement chez les patients dont la maladie atteint le stade tumoral (Tableau III). Chez la majorité des patients, l'apparition éventuelle de tumeurs n'est que tardive, ne survenant qu'après plusieurs années d'évolution de l'affection sous une forme cutanée maculeuse.

TRAITEMENT

Le patient atteint d'un MF bénéficie d'un large éventail de traitements. Le choix thérapeutique doit être gouverné par le stade clinique de la maladie. La qualité de vie reste un des aspects importants de la décision thérapeutique. Le degré de gravité des lésions cutanées du MF, ainsi que la présence ou non d'un envahissement des ganglions et d'autres organes internes, sont des critères majeurs de la détermination des stades cliniques. Ils permettent d'établir un pronostic et de conforter une conduite thérapeu-

TABEAU III. ESPÉRANCE DE VIE À 5 ANS DES PATIENTS ATTEINTS DE MF (16, 17)

Stade	Survie à 5 ans (%)
Ia	96-100
Ib	73-86
IIa	49-73
IIb	40-65
III	45-57
IVa	15-40
IVb	0-15

tique adéquate (18). Pour les stades débutants I et IIa, il est inutile d'appliquer des traitements agressifs. La simple surveillance et l'abstention thérapeutique peuvent même être envisagées dans certains cas (19). Pour les patients aux stades avancés, les traitements sont plus délicats à gérer. Ils sont parfois décevants, et ne devraient être entrepris que dans le cadre de concertations interdisciplinaires impliquant des experts en oncodermatologie.

Après une réussite thérapeutique, il est difficile de prédire quels sont les malades qui sont à risque de récurrence. D'autre part, la gravité de la récurrence est très variable et elle peut se manifester sur un mode plus discret que celui de la poussée initiale. A titre d'exemple, un stade IB peut récidiver sous l'aspect d'un stade IA pouvant encore bénéficier d'un simple traitement par dermocorticoïdes. Dans une telle situation, la poursuite «préventive» de la photothérapie pourrait être dénuée d'intérêt. Globalement, la prise en charge du MF dépend dans une large mesure du site au niveau duquel les lymphocytes T néoplasiques sont les plus abondants. Lorsque l'atteinte est limitée à la peau, les traitements à visée cutanée sont souvent capables d'induire des rémissions de longue durée. Dans certains cas de stade évolué du MF, un traitement d'entretien est souhaitable ou nécessaire afin de contrer une évolution devenue inexorable (20). Contrairement à un constat commun en oncologie, les malades récidivant à des stades peu évolués peuvent bénéficier à nouveau du traitement ayant entraîné la rémission initiale, sans devoir passer à un palier thérapeutique supérieur.

CONCLUSION

Le paradoxe apparent d'une atteinte systémique qui peut être mise en rémission durable par des traitements à visée strictement cutanée s'explique probablement par le tropisme cutané très élevé des lymphocytes T concernés. Les cellules T à l'origine du MF sont en effet majoritairement présentes dans la peau, alors qu'elles sont

très rares dans le sang ou les ganglions. Dès lors, la répétition de traitements à visée cutanée permet de juguler le MF en éliminant la majorité des cellules néoplasiques.

Cependant, aux stades plus avancés du MF, les cellules T néoplasiques perdent en partie leur tropisme cutané. Un traitement intégrant des agents systémiques à des topiques, ou une photothérapie, s'impose alors. A ce jour, il n'existe pas de traitement réellement curatif du MF évolué au stade tumoral ou érythrodermique.

BIBLIOGRAPHIE

- Burg G, Kempf W, Cozzio A, et al.— WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005 : histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol*, 2005, **32**, 647-674.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al.— WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005, **105**, 3768-3785.
- Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Comment j'explore... un lymphome T cutané. Nouveaux horizons. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 208-212.
- Criscione VD, Weinstock A.— Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol*, 2007, **143**, 854-859.
- Nikkels AF, Quatresooz P, Delvenne P, et al.— Mycosis fungoides progression and chronic solvent exposure. *Dermatology*, 2004, **208**, 171-172.
- Grob JJ.— Epidémiologie du mycosis fungoïde. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2005, **132**, S11-S12.
- Gallardo F, Garcia-Muret MP, Servitje O, et al.— Cutaneous lymphomas showing prominent granulomatous component : clinicopathological features in a series of 16 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009, **23**, 639-647.
- Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, et al.— Factor XIIIa positive dendritic cells in mycosis fungoides. *Cancer J*, 1992, **5**, 226-229.
- Fivenson DP, Nickoloff BJ.— Distinctive dendritic cell subsets expressing factor XIIIa, CD1a, CD1b and CD1c in mycosis fungoides and psoriasis. *J Cutan Pathol*, 1995, **22**, 223-228.
- Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Pattern of distribution and intensity of blastogenesis as clues for distinguishing pseudolymphomas from lymphomas. *Br J Dermatol*, 1983, **109**, 253-259.
- Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Comment je traite... un patient atteint de mycosis fungoïde. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 740-746.
- Oshtory S, Apisarnthanarax N, Gilliam AC, et al.— Usefulness of flow cytometry in the diagnosis of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*, 2007, **57**, 454-462.
- Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, C. Devillers, Piérard GE.— Pseudolymphomes cutanés et pseudoclonalité des infiltrats lymphoïdes. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 581-586.
- Cordel N, Lenormand B, Courville P, et al.— Usefulness of cutaneous T cell clonality analysis for the diagnosis of cutaneous T cell lymphoma in patients with erythroderma. *Arch Pathol Lab Med*, 2005, **129**, 372-376.
- Van Doorn R, Van Haselen CW, VanVoorst PC, et al.— Mycosis fungoides : disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol*, 2000, **136**, 504-510.
- Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, et al.— Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome : clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*, 2003, **139**, 857-866.
- Grange F.— Pronostic des lymphomes T cutanés primitifs. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2005, **132**, S13-S20.
- Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al.— EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer*, 2006, **42**, 1014-1030.
- Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R.— Joint British association of dermatologists and UK cutaneous lymphoma group guidelines for the management of primary cutaneous T cell lymphomas. *Br J Dermatol*, 2003, **149**, 1095-1107.
- Dummer R, Assaf C, Bagot M, et al.— Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma : who, when, what? *Eur J Cancer*, 2007, **43**, 2321-2329.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be