



Université de Poitiers



Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement

le 22/09/2016 à Poitiers

par Monsieur Christopher COSSART

Mycosis Fongoïdes Historiques

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Xavier LELEU

Membres : Monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON

Monsieur le Docteur Eric FROUIN

Madame le Docteur Stéphanie GUIDEZ

Directeur de thèse : Madame le Docteur Ewa HAINAUT-WIERZBICKA



Université de Poitiers



Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement

le 22/09/2016 à Poitiers

par Monsieur Christopher COSSART

Mycosis Fongoïdes Historiques

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Xavier LELEU

Membres : Monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON

Monsieur le Docteur Eric FROUIN

Madame le Docteur Stéphanie GUIDEZ

Directeur de thèse : Madame le Docteur Ewa HAINAUT-WIERZBICKA

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre jusqu'en 08/2018)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (surnombre jusqu'en 08/2019)
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (surnombre jusqu'en 08/2018)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre jusqu'en 08/2018)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (surnombre jusqu'en 08/2017)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy

Professeur associé des disciplines médicales

- ROULLET Bernard, radiothérapie

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements :

Professeur Xavier Leleu

Vous m'avez fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Professeur Jean-Michel Goujon

Vous avez accepté de participer à mon jury de thèse.

Docteur Eric Frouin

Merci pour votre participation à mon jury de thèse et pour l'encadrement rigoureux de celle-ci.

Docteur Ewa Hainaut-Wierzbicka

Tu as accepté d'être ma directrice de thèse. Merci de m'avoir soutenu tout au long de ce travail et tout au long de l'internat. Merci pour ta présence et ta gentillesse de tous les jours.

Docteur Stéphanie Guidez

Merci d'avoir accepté de compléter ce jury de thèse.

Docteurs Elodie Couderc et Mounia Naji

Pour leur encadrement durant ces quatre années d'internat.

Docteurs Philippe Célerier et Cécile Bolac

Pour leur gentillesse et leur encadrement en stage périphérique.

A mes parents, André et Corinne, pour votre soutien immuable durant toutes ces années, dans les bons comme les moins bons moments. Pour vos sacrifices. Pour votre extrême patience. Merci pour tout.

A mes frères, Emmanuel et Maxime, **à mes belles-sœurs** Julie et Hélène, **à Célyse**, pour votre joie de vivre, votre présence à mes côtés.

A mes grands-parents, Georges et Jeannine, Jules et Andréa, pour avoir coulé les fondations solides à cette famille.

A mon parrain, Thierry, **à ma marraine**, Anne-Marie, **à mes oncles et tantes**, René, Pierre, Marie-Jeanne.

A l'ensemble de mes cousins et cousines, William et Carine, Fabien et Anabelle, Virginie et Christophe, Karl et Ludivine, Flavien et Laurine, Perrine, **ainsi qu'à leurs enfants**.

A mes co-internes Damien, Amélie, Raphaëlle, Marine, Sybille, Anaïs, Diane-Iris, Hélène, Romain pour avoir partagé ces années de dermatologie avec moi. A mes co-internes de Niort, La Rochelle, Lille.

A mes compagnons de route de toujours, à Vincent, Calypso et Clément. A Julie, Sylvain, Amélie, Nicolas, Benoit, Blandine, Alexandrine.

A mes amis ayant réussi à me faire quitter ma région natale, à Marine, François, Marion, Victor, Thiphaine, Matthieu, Paul, Maxime, Aude, Blandine, Anna-Chloé, Laurie, Servane, Gabriel, Ophélie, David, Bérange, Anne...

A tous ceux qui ont été, sont et seront présents.

Table des matières :

1. Généralités.....	8
2. Mycosis Fongoïde.....	9
2.1. Epidémiologie.....	9
2.2. Etymologie.....	10
2.3. Physiopathologie.....	11
2.4. Clinique.....	11
2.4.1. Forme classique.....	11
2.4.2. Formes inhabituelles de MF.....	13
2.4.3. MF pilotrope.....	13
2.4.4. MF syringotrope.....	13
2.4.5. Etats pré-mycosiques.....	14
2.5. Syndrome de Sézary.....	14
2.6. Atteinte ganglionnaire.....	15
2.7. Atteinte viscérale.....	15
2.8. Histologie.....	16
2.9. Biologie.....	17
2.9.1. Clonalité T.....	17
2.9.2. Phénotypage sanguin.....	18
2.10. Classification TNM.....	18
2.11. Diagnostics différentiels.....	19
2.12. Traitements.....	19
3. Objectif de l'étude.....	21

4. Références.....22

5.3. Article Mycosis Fongöides Historiques.....26

Résumé.....27

Introduction.....28

Matériel et Méthodes.....29

Résultats.....30

Discussion.....36

Conclusion.....40

Références de l'article.....41

Figures.....44

Tables.....54

5.4. Serment.....55

1. Généralités

Les lymphomes cutanés ou hématoïdies, sont des proliférations lymphoïdes malignes cutanées. On les distingue des lymphomes « systémiques » (ou spléno-ganglionnaires) du fait d'une évolution indolente (mycosis fongoïde, lymphome B cutané de la zone marginale, etc.).

Le terme de lymphoprolifération cutanée est souvent employé pour définir les lymphomes cutanés et leurs équivalents bénins ou réactionnels : les hyperplasies lymphoïdes réactionnelles (anciennement pseudolymphomes).

Les hématoïdies sont classées selon le type cellulaire à l'origine de la lymphoprolifération : lymphomes cutanés T, B, CD30, NK, leucémies, etc. Une autre raison de les distinguer des lymphomes systémiques, est la répartition en fréquence de chaque entité : les lymphomes ganglionnaires sont majoritairement des lymphomes B (90%), tandis que les lymphomes cutanés sont très majoritairement de phénotype T (70 à 75%) [1]. La dernière classification WHO/EORTC des lymphomes cutanés est donnée dans le tableau 1 [2].

Classification révisée EORTC-OMS des lymphomes cutanés (2005)	
LYMPHOMES T CUTANES	
Lymphomes cutanés à cellules T et NK	
Mycosis fongoïde (MF)	
MF variants et sous-types	
	- MF folliculotrope
	- Lymphome pagétoïde
	- Chalazodermie granulomateuse
Syndrome de Sézary (SS)	
Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte	
Lymphoproliférations primitivement cutanées CD30+	
	- Lymphome anaplasique à grandes cellules
	- Papulose lymphomatoïde
Lymphome T à type de panniculite (α/β)	
Lymphome T/NK extranodal, de type nasal	
Entités provisoires	
Lymphome cutané agressif épidermotrope CD8+	
Lymphomes cutanés γ/δ	
Lymphome pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+	
Lymphomes T cutanés périphériques CD30-	
Lymphome T folliculaire	
LYMPHOMES B CUTANES	
Lymphome cutané de la zone marginale	
Lymphome cutané des centres folliculaires	
Lymphome cutané diffus à grandes cellules, du type membre inférieur	
Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres	
Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaires	
Lymphome B plasmablastique	

Tableau 1 : classification des lymphomes cutanés selon WHO/EORTC [2].

Pour la suite de notre travail de thèse sur les mycosis fongoïde « historiques », nous ne détaillerons que le mycosis fongoïde/syndrome de Sézary.

3. Le mycosis fongoïde

2.1. Epidémiologie

Le mycosis fongoïde (MF) est le plus fréquent des lymphomes T cutanés puisqu'il représente 44% des lymphomes cutanés [2]. L'incidence annuelle en France est de 1 nouveau cas pour 110 000 habitants par an. Il survient chez des patients âgés de 40 et 60 ans, avec un sex ratio homme-

femme de 2 pour 1 [3]. Il s'agit le plus souvent d'un lymphome indolent, de pronostic généralement bon (figure 1): les taux de survie spécifique à 5 ans des stades localisés (T1, T2, T3) sont respectivement de 100%, 67 à 96%, 51 à 80%, tandis que les patients érythrodermiques (stade T4) ont une survie de 41% [4].

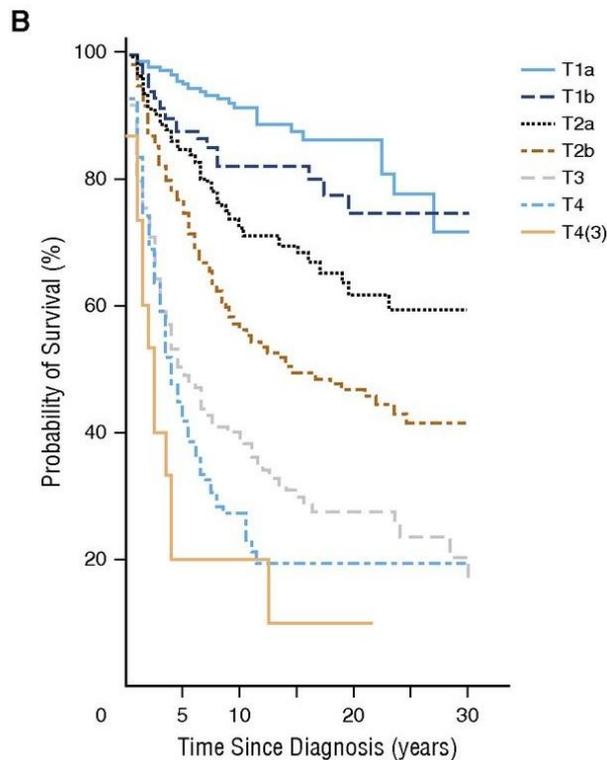


Figure 1 : Courbes de survie des différents stades de Mycosis Fongoïdes en fonction du temps [5]

2.2. Etymologie

Ce lymphome a été décrit pour la première fois en 1832 par Alibert [6]. Le terme mycosis désigne une excroissance cutanée, tandis que fongoïde correspond à la nature fongueuse des lésions, c'est-à-dire une tumeur ayant l'aspect microscopique d'un champignon ou d'une éponge.

2.3. Physiopathologie

La physiopathologie résulterait d'une stimulation antigénique chronique occasionnant une progression clonale incontrôlée et une accumulation de lymphocytes T mémoires dans la peau [3]. Les infections, notamment à *Staphylococcus aureus* peuvent également jouer un rôle dans les lymphomes T cutanés, ce qui expliquerait le taux élevé de colonisation à *Staphylococcus aureus* chez les malades érythrodermiques. Si le rôle de l'Epstein-Barr virus et Cytomégalovirus est également controversé, il n'a pas été montré d'association avec le Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) [7]. Le rôle d'une exposition professionnelle a également été cherché, notamment chez les personnes travaillant dans la poterie, le verre ou la céramique, mais l'implication de ces 3 professions n'a pas été confirmée [8].

2.4. Clinique

2.4.1. Forme classique

L'évolution de la maladie est longue et l'aspect dermatologique varie selon le stade d'évolution du MF.

Le MF évolue sur 6 années avant le diagnostic.

La clinique initiale est caractérisée par des macules érythémateuses finement squameuses, siégeant sur les zones non photo-exposées (Figure 2). Elles peuvent être prurigineuses. Les zones les plus fréquemment touchées sont les fesses, les faces internes des bras ou des cuisses.



Figure 2: Photographie de dos d'un MF au stade de macule.

Les macules vont devenir infiltrées et former des plaques avec un bourrelet périphérique (Figure 3). Elles peuvent prendre une disposition arciforme.



Figure 3 : Photographie des fesses d'un MF au stade plaque.

L'apparition de tumeurs constitue le stade suivant (T3). Il s'agit de lésions tumorales infiltrées mesurant plus de 1 cm de grand axe. Les tumeurs sont des lésions très nettement en relief d'aspect variable, bourgeonnantes, pédiculées ou digitiformes.

Enfin, il existe une forme érythrodermique du MF, caractérisé par un érythème infiltré s'étendant à plus de 90% de la surface corporelle. Cet érythème est sec, squameux, très prurigineux,

s'accompagnant d'un épaissement des plis cutanés, d'une hyperkératose fissuraire palmo-plantaire et d'une onychodystrophie. Le plus souvent cet état s'accompagne d'une circulation sanguine de cellules lymphomateuses aussi appelées cellules de Sézary. Néanmoins, une érythrodermie lymphomateuse sans cellules de Sézary est possible.

2.4.2. Formes inhabituelles de MF

A la forme classique viennent s'ajouter des variantes cliniques ou topographiques de MF : bulleux, unilésionnel, verruqueux, muqueux, hypopigmenté, pagétoïde, chalazodermique...

2.4.3. MF pilotrope

Cliniquement il se manifeste par des comédons, des kystes épidermiques, une kératose folliculaire. Des plaques plus classiques de MF sont associées dans 35 % des cas. Les lésions pilotropes peuvent survenir 6 mois à 2 ans avant l'apparition de plaques de MF.

L'infiltrat lymphocytaire prédominera autour des follicules pileux avec un pilotropisme. Une mucinose folliculaire peut être associée et constituerait un critère histologique péjoratif [9].

La forme de MF comédonien correspond à des distensions kystiques des follicules pileux en réaction à leur agression.

2.4.4. MF syringotrope

Le mycosis fongoïde syringotrope est une variante rare et peu décrite de MF, caractérisée par un tropisme particulier de l'infiltrat lymphocytaire pour les structures glandulaires eccrines, réalisant typiquement une hyperplasie syringolymphoïde. Ce sous-type histologique est souvent associé au sous-type pilotrope. Ainsi, outre des plaques érythémateuses avec aspect ponctué, ou une atteinte acrale, on observera souvent des plages d'alopecie associées [10].

2.4.5. Etats pré-mycosiques

Deux pathologies peuvent être précurseur de MF.

Le parapsoriasis en grandes plaques ou digitiforme se présente sous la forme de larges plaques psoriasiformes essentiellement sur le tronc et la base des membres. Il était considéré pendant longtemps comme un précurseur du MF. Aujourd'hui, ce terme a perdu de son actualité et est fréquemment remplacé par l'appellation MF de grade 0 ou incertain (appellation du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés GFELC), qui est un stade initial du MF. Son taux d'évolution en MF classique est de 35% après 5 ans d'évolution [11].

La capillarite purpurique peut évoluer vers ou être associée à un lymphome. Elle est observée surtout chez l'homme, est une dermatose purpurique et télangiectasique, débutant souvent aux chevilles puis s'étendant vers le haut, associée à des lésions eczématiformes prurigineuses [12].

En revanche, la papulose lymphomatoïde, qui fait parti des lymphoproliférations CD30+, n'est pas un précurseur mais une pathologie fréquemment associée au MF, pouvant même le précéder. Elle est caractérisée par une éruption récidivant de papules ou de nodules autorégressifs en 2 à 12 semaines, parfois nécrotiques, d'évolution chronique, prédominants au tronc et aux membres, survenant vers l'âge de 45 ans. Le risque de survenue d'un MF varie de 2 à 15% après 5 ans d'évolution de la papulose lymphomatoïde, et il augmente à 80% après 20 à 30 ans d'évolution [13].

2.5. Syndrome de Sézary

Le syndrome de Sézary est un lymphome érythrodermique décrit par Sézary en 1938 [14]. Celui-ci associe une érythrodermie sèche ou œdémateuse, très prurigineuse, avec des adénopathies superficielles à la présence de cellules mononuclées sanguines atypiques appelées cellules de Sézary [3]. Le diagnostic est porté s'il existe une érythrodermie, et au moins l'un des différents

critères biologiques suivants : nombre absolu de cellules de Sézary d'au moins 1000/mm³, rapport CD4/CD8 supérieur à 10, hyperlymphocytose avec présence d'un clone cellulaire T sanguin, présence d'un clone cellulaire T avec anomalies cytogénétiques. Les cellules de Sézary sont reconnues sur le frotti sanguin et peuvent être individualisées par des techniques de cytométrie en flux grâce à l'anticorps anti-CD158k (ou KIR3DL2) [15].

Le pronostic est sombre, d'autant plus s'il existe une atteinte ganglionnaire, avec un taux de survie à 5 ans de 20 à 40%. Les principes de traitement sont les mêmes que pour les MF à un stade avancé [16]. La photochimiothérapie extra-corporelle est un traitement de premier choix chez les patients érythrodermiques [17].

Comme pour le diagnostic de MF, le diagnostic de syndrome de Sézary peut être difficile à affirmer histologiquement (voir ci-après). Une confrontation anatomo-clinico-biologique est donc essentielle [18].

2.6. Stade ganglionnaire

Une atteinte ganglionnaire est un facteur de mauvais pronostic. Des biopsies ganglionnaires sont nécessaires en cas d'adénopathies de plus de 1,5cm. Le choix du site de la biopsie peut être guidé par l'échostructure ou l'intensité de fixation du traceur (SUV) au TEP-TDM. L'envahissement ganglionnaire est classé selon le type histologique d'envahissement et la présence ou non d'un clone T. Cet état nécessite un traitement systémique.

2.7. Atteintes systémiques

Lors de l'évolution du MF, une atteinte d'organe peut également se produire. Ce type d'atteinte peut survenir après 7 mois à 6 ans d'évolution selon les séries. Les principaux organes touchés sont la rate (50% des patients avec atteinte viscérale), les poumons (43%), le foie (41%), les os

(27%), les reins (27%), la langue et les muqueuses (19%), le cœur (17%), le pancréas (17%), et la thyroïde (14%) [19].

2.8. Histologie

Le diagnostic positif de lymphome cutané repose sur une confrontation clinique et histologique. Au stade précoce, la biopsie cutanée montre un infiltrat lymphocytaire T disposé en bande sous épidermique. Les lymphocytes sont en épidermotropisme dans l'épiderme, ce qui signifie qu'ils sont en exocytose sur toute la hauteur de l'épiderme. Ainsi, le terme d'épidermotrope n'est employé que dans le cadre d'un mycosis fongoïde (dans les dermatoses inflammatoires on parlera d'exocytose). A un stade précoce, ces lymphocytes se disposent préférentiellement dans la couche basale épidermique, sous forme de « files indiennes ». L'épiderme peut être hyperkératosique, parakératosique, mais sans spongiose (ce qui constitue un argument du diagnostic différentiel avec un eczéma notamment). Les cellules lymphomateuses ont un noyau de petite taille, à chromatine sombre, avec un aspect plissé ou circonvolé. Lorsque les lésions cutanées deviennent infiltrées, voire tumorales, l'infiltrat lymphocytaire devient plus profond. Il s'étend progressivement au derme réticulaire, jusqu'à l'hypoderme.

On emploie le terme de MF transformé lorsque l'infiltrat lymphocytaire est constitué de plages de cellules de grande taille. Ces cellules doivent mesurer 2,5 fois la taille d'un lymphocyte T normal et représenter 25% des lymphocytes T tumoraux [20].

L'identification de cellules lymphocytaires T clonales dans les biopsies cutanées par PCR est un test diagnostique positif. La clonalité est retrouvée dans 40 à 90% des MF et est en lien avec le stade de la maladie : elle est de 50% au stade de macules, 73% au stade de plaques, 83 à 100% au stade de MF tumoral ou de MF érythrodermique [3].

L'examen immunopathologique permet de typer l'infiltrat lymphomateux. Les lymphocytes T exprimeront des marqueurs T, notamment le CD3 et seront de phénotype CD4+, parfois CD8+. On peut observer un ratio CD4/CD8 supérieur à 6, en pratique jamais calculé. La perte d'expression d'un antigène pan-T (CD3, CD2, CD5 et/ou CD7) sont des aberrations phénotypiques et constituent une aide au diagnostic. Ce « trou phénotypique » est associé avec une progression de la maladie [3]. L'expression aberrante de marqueurs B (CD20) est peu fréquente, et associée à un mauvais pronostic [21].

Un index de prolifération supérieur à 70% est un facteur de mauvais pronostic. Son étude est réalisée à l'aide de l'anticorps Ki-67. L'expression de l'anticorps Ki67 est d'autant plus élevée que le stade est avancé [22] [23].

2.9. Biologie

2.9.1 Clonalité T

Une population lymphocytaire T homogène exprimant un même récepteur T (TCR) et nettement plus représentée que les autres populations de lymphocyte T constitue un clone T dominant. Elle est cherchée par PCR (par technique de DGGE et Biomed2). L'identification de cellules lymphocytaires T clonales dans les biopsies cutanées par PCR est un argument diagnostique, surtout en cas de diagnostic histologique non formel. Un clone T est noté dans 40 à 90% des MF et est en lien avec le stade de la maladie : 50% au stade de macules, 73% au stade de plaques, 83 à 100% au stade de MF tumoral ou de MF érythrodermique [3]. Au stade précoce, le clone T est souvent limité à la partie intraépidermique de l'infiltrat lymphocytaire.

De même la recherche d'un clone T sanguin est donc utile au diagnostic d'un syndrome de Sézary [24].

2.9.2 Phénotypage sanguin

L'immunophénotypage sanguin permet de réaliser le rapport CD4/CD8 qui, quand il est supérieur à 10 est un critère diagnostique du MF et du syndrome de Sézary [25].

Les cellules de Sézary sont aussi individualisées par la cytométrie en flux grâce à l'anticorps anti-CD158k (ou KIR3DL2) [15].

2.10. Classification TNM

Le stade évolutif est déterminé selon la classification TNM décrite dans le tableau 2 [26]:

Classification TNMB révisée du MF et du SS⁽²⁾.	
Peau (T)	
T1	Lésions infiltrées ou non < 10 % SC
T2	Lésions infiltrées ou non ≥ 10 % SC
T3	1 ou + tumeurs
T4	Érythème couvrant ≥ 80 % SC
Ganglions (N)	
N0	Pas de ganglion (gg) palpable cliniquement
N1	Gg palpable ; histologie = dermatopathique
N1a	- Clone négatif
N1b	- Clone positif
N2	Histo = Infiltration par cellules de MF mais architecture gg préservée
N2a	- Clone négatif
N2b	- Clone positif
N3	Effacement de l'architecture gg, clone + ou -
Nx	Gg palpable mais non biopsié
Atteinte viscérale (M)	
M0	Pas d'atteinte viscérale
M1	Atteinte viscérale (confirmation histologique nécessaire)
Atteinte sanguine (B)	
B0	≥ 5 % de cellules de Sézary
B0a	- Clone négatif
B0b	- Clone positif
B1	> 5 % de cellules de Sézary mais < 1 000/mm ³
B1a	- Clone négatif
B1b	- Clone positif
B2	1 000 cellules de Sézary/mm ³ avec clone +

Tableau 2 : Classification TNM révisée des MF et du syndrome de Sézary [26]

2.11. Diagnostics différentiels

Le problème du diagnostic différentiel se pose dans trois principaux cas de figure [27]:

- Au stade débutant, entre un MF et un érythème prémycosique (parapsoriasis) ou une dermatose inflammatoire type eczéma, psoriasis, etc. L'examen histologique d'une biopsie cutanée peut aider à poser un diagnostic. La présence d'un clone est rare dans les états prémycosiques ou réactionnels et constitue un argument diagnostic pour un MF.
- Au stade érythrodermique, entre un syndrome de Sézary et une érythrodermie inflammatoire chronique (dermatite actinique chronique par exemple) où l'histologie est souvent prise en défaut et un taux transitoirement élevé de cellules de Sézary peut être observé. En effet les cellules de Sézary sont difficiles à différencier de lymphocytes activés circulants présents dans une dermatose inflammatoire étendue très aiguë. La perte de l'expression du CD7 et du CD26 sur ces cellules est très en faveur de leur origine tumorale [28].
- Entre un MF et une hyperplasie lymphoïde réactionnelle (pseudolymphome). Il s'agit de maladies bénignes simulant cliniquement et/ou histologiquement un lymphome et dont l'évolution est constamment favorable. Ils peuvent être dus à des piqûres d'insectes, à une borréliose ou à des médicaments. Une confrontation anatomo-clinico-biologique aidera pour le diagnostic différentiel.

2.12. Traitements

Le traitement ne doit pas être plus agressif que la maladie et l'abstention thérapeutique est envisageable dans certains cas. Aux stades précoces les traitements systémiques ne sont pas supérieurs aux traitements locaux. Les traitements privilégiés seront les dermocorticoïdes, la photothérapie (UVA), la chlorméthine (Caryolysine) ou la méchloréthamine (Mustargen). Dans

les stades avancés, les traitements systémiques seront privilégiés : rétinoïdes (Béxarotène), photochimiothérapie extracorporelle [17], monochimiothérapie (méthotrexate, doxorubicine liposomale, gemcitabine...) ou polychimiothérapie (CHOP) [16].

A ces traitements déjà utilisés, de nouvelles perspectives apparaissent, comme l'utilisation d'anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé (alemtuzumab) dans les MF et syndromes de Sézary avancés au stade palliatif, ou avant allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [29]. De nouveaux agents font l'objet d'essais de phase 3, comme le brentuximab vedotin (anticorps monoclonal anti-CD30 lié à un poison du fuseau déjà utilisé en hématologie dans les lymphomes hodgkiniens CD30+ et anaplasiques récidivants ou réfractaires [30]), le mogamulizumab (anticorps anti-CCR4) [31], les inhibiteurs des histones désacétylases comme le vorinostat ou la romidepsine [32].

Enfin, une étude rétrospective française a montré en 2013 la possibilité d'induire des réponses complètes et prolongées grâce à l'allogreffe de cellules souche hématopoïétiques, y compris au stade de MF transformé, réfractaire ou en rechute [32].

3. Objectif de l'étude

Il y a 2 ans, nous avons été amené à prendre en charge un patient atteint d'un MF et se présentant avec une maladie très évoluée, similaire à celle décrite par Alibert au XIX^{ème} siècle. Ce type de présentation particulièrement inhabituel au XXI^{ème} siècle, où nous voyons lors de nos consultations des malades avec des états pré-mycosiques posant un problème de diagnostic positif, nous a interrogés sur les raisons de la persistance de tels états et sur les implications que cet état induisait, notamment en termes de prise en charge.

Nous avons donc mené une étude nationale rétrospective à partir des données des cliniciens du GFELC, de tous les malades ayant consulté entre 2005 et 2015 avec des présentations avancées de mycosis fongoïdes dites « Historiques » lors de leur prise en charge initiale. Nous avons aussi inclus des malades avec un diagnostic de MF connu mais perdus de vue pendant au minimum 2 ans, et consultant à nouveau à un stade « historique ».

L'objectif de notre travail de thèse était de décrire les caractéristiques épidémiologiques, psychosociales, cliniques, biologiques, histologiques, et thérapeutiques de ces malades, ainsi que leur devenir.

4. Références :

- [1] Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B, Barete S, Laroche L et Al. Prise en charge des lymphomes T cutanés: recommandations du Groupe français d'études des lymphomes cutanés. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:611-21.
- [2] Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E and Al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
- [3] Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *J Am Acad Dermatol* 2014;70:223-17.
- [4] Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol.* 2007;143:854-9.
- [5] Grange F, Bagot M. Prognosis of primary cutaneous lymphomas. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:30-40.
- [6] Alibert JLM. Descriptions des maladies de la peau observées à l'Hôpital Saint-Louis, et exposition des meilleures méthodes suivies pour leur traitement. Paris: Barrois l'ainé 1806:286.
- [7] Wood GS, Schaffer JM, Boni R, Dummer R, Burg G. No evidence of HTLV-1 proviral integration in lymphoproliferative disorders associated with cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Pathol* 1997;150:667-73.
- [8] Morales-Suaves-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guenel P et Al. Occupational risk factors for mycosis fungoides: a European multicenter case-control study. *J Occup Environ Med* 2004;46:505-11.
- [9] Vergier B, Beylot-Barry M, Beylot C, De Mascarel A, Delaunay M et Al. Pilotropic Cutaneous T-cell lymphoma without mucinosis. A variant of mycosis fungoides? French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Arch Dermatol* 1996;132:683-7.

- [10] De Masson A, Battistella M, Vignon-Pennamen MD, Cavelier-Balloy B, Mouly F et Al. Syringotropic mycosis fungoides: Clinical and histologic features, response to treatment, and outcome in 19 patients. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:926-34.
- [11] Väkevä L, Sarna S, Vaalasti A, Pukkala E, Kariniemi AL et Al. A retrospective study of the probability of the evolution of parapsoriasis en plaques into mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol*.2005;8:318-23.
- [12] Lipsker D, Cribier B, Heid E, Grosshans E. Cutaneous lymphoma manifesting as pigmented, purpuric capillaries. *Ann Dermatol Venereol*. 1999;126:321-6.
- [13] Gruber R, Sepp NT, Fritsch PO, Schmuth M. Prognosis of lymphomatoid papulosis. *Oncologist* 2006;11:955-7.
- [14] Sézary A, Bouvrain Y. Erythrodermie avec présence de cellules monstrueuses dans le derme et le sang circulant. *Bulletin de la Société française de dermatologie et de syphiligraphie* 1938;45:254-60.
- [15] Moins-Teisserenc H, Daubord M, Clave E, Douay C, Felix J et Al. CD158k is a reliable marker for diagnosis of Sézary syndrome and reveals an unprecedented heterogeneity of circulating malignant cells. *J Invest Dermatol* 2015;135:247-57.
- [16] Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How we treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2016;127:3142-53. DOI:10.1182/blood-2015-12-611830.
- [17] Zic JA. Extracorporeal Photopheresis in the Treatment of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Dermatol Clin* 2015 ;33 :765-76.
- [18] Cordel N, Lenormand B, Courville P, Helot MF, Benichou J and 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;129:372-6.

- [19] Burg G. Systemic involvement in mycosis fungoides. *Clin Dermatol* 2015;33:563-71.
- [20] Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, Vaillant L, Ekouevi D and AL. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood* 2000;95:2212-8.
- [21] Went P, Agostinelli C, Gallamini A, Piccaluga PP, Ascani S and Al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol* 2006;24:2472-9.
- [22] Dummer R, Michie SA, Kell D, Gould JW, Haeffner AC and Al. Expression of bcl-2 protein and Ki-67 nuclear proliferation antigen in benign and malignant cutaneous T-cell infiltrates. *J Cutan Pathol* 1995;22:11-7.
- [23] Jankowska-Konsur A, Kobierzycki C, Reich A, Grzegorzolka J, Bieniek A and Al. Expression of SATB1, MTI/II and Ki-67 in Mycosis Fungoides. *Anticancer Res* 2016;36:189-97.
- [24] Beylot-Barry M, Sibaud V, Thiebaut R, Vergier B, Beylot C and Al. Evidence that an identical T cell clone in skin and peripheral blood lymphocytes in an independant prognostic factor in primary cutaneous T-cell lymphomas. *J Invest Dermatol* 2001;117 :920-6.
- [25] Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P and Al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma : report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:95-106.
- [26] Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y and Al. Revisions to staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the Internal Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment for Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713-22.

- [27] Sidiropoulos KG, Martinez-Escala ME, Yelamos O, Guitart J, Sidiropoulos M. Primary cutaneous T-cell lymphomas: a review. *J Clin Pathol* 2015;68:1003-10.
- [28] Steinhoff M, Schöpp S, Assaf C, Muche M, Beyer M. Prevalence of genetically defined tumor cells in CD7 as well as CD26 positive and negative circulating T-cell subsets in Sézary syndrome. *Leuk Res* 2009;33:88-99.
- [29] Novelli S, Garcia-Muret P, Sierra J, Briones J. Alemtuzumab treatment for Sézary syndrome: a single-center experience. *J Dermatol Treat* 2016;27:179-81.
- [30] Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, et Al. Phase II investigator-initiated study of Brentuximab Vedotin in mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 expression level: a multiple institution collaborative project. *J Clin Oncol* 2015;33:3750-8.
- [31] Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, Sokol L, Jorgensen JL et Al. Phase ½ study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2015;125:1883-9.
- [32] Duvic M. Histone deacetylase inhibitors for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin* 2015;33:757-64.
- [33] De Masson A, Beylot-Barry M, Bouaziz JD, Peffault de Latour R, Aubin F. Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphoma. *Haematologica* 2014;99:527-34.

5. Article Mycosis Fongoides Historiques

COSSART C.¹, FROUIN E.², RAM WOLFF C.³, BAGOT M.³, LAROCHE L.⁴, GRANGE F.⁵,
AUBIN F.⁶, BENETON N.⁷, HAINAUT-WIERZBICKA E.¹

1. Service de Dermatologie, CHU de Poitiers.
2. Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, CHU de Poitiers.
3. Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, Paris.
4. Service de Dermatologie, Hôpital Avicenne, Bobigny.
5. Service de Dermatologie, CHU de Reims.
6. Service de Dermatologie, CHU de Besançon.
7. Service de Dermatologie, CH de Le Mans.

Auteur correspondant :

COSSART Christopher

Service de Dermatologie

CHU de Poitiers

2 rue de la Milétrie

86021 Poitiers

Résumé :

Introduction : Les mycosis fongoïdes sont des lymphomes T cutanés le plus souvent indolents, pouvant évoluer sous forme de macules ou de plaques peu infiltrées sur de nombreuses années. Rares sont les patients consultant à un stade d'emblée tumoral de la maladie. Notre étude visait à caractériser les données sociologiques, cliniques, histologiques et thérapeutiques des patients consultant pour la première fois à un stade tardif et avancé de la maladie (formes dites « historiques »).

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective de 2005 à 2015 de tous les patients atteints de mycosis fongoïdes consultant pour la première fois à un stade tumoral, auprès d'un des membres du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC). Les patients atteints d'un mycosis fongoïde en rupture de suivi de plus de 2 ans, et consultant à un stade tumoral ont aussi été inclus. Les caractéristiques cliniques, histologiques, biologiques, et de l'environnement psycho-social de chaque patient ont été relevées à l'aide d'un questionnaire et en analysant les dossiers cliniques.

Résultats : Huit patients, 4 hommes et 4 femmes, âgés de 35 à 87 ans (moyenne 58,4 ans) ont été inclus. Dans 7 cas, il existait un contexte d'isolement social et 3 patients avaient des troubles psychiatriques. Cliniquement, les 8 malades avaient de vastes ulcérations, et dans 4 cas une érythrodermie. Dans tous les cas, il s'agissait de mycosis fongoïdes transformés. Six patients sont décédés, cinq patients d'un sepsis. Sept patients avaient aussi une dénutrition caractérisée par une hypoalbuminémie.

Discussion : Les formes historiques de mycosis fongoïdes restent toujours d'actualité au vingt-et-unième siècle. Elles sont en lien avec un isolement social et/ou des troubles psychiatriques. Leur pronostic est réservé, par rapport aux patients avec un MF de stade identique. La dénutrition et les surinfections sont apparues comme un frein à la prise en charge thérapeutique.

Mots clés : mycosis fongoïde tumoral ; mycosis fongoïde historique ; isolement social ; dénutrition ; infection.

Introduction :

Le Mycosis Fongoïde (MF) est une pathologie rare avec une incidence de 0,29/100 000 habitant/an [1]. Il s'agit d'une maladie ayant soit une évolution indolente sur de nombreuses années sous forme de macules fripées, télangiectasiques, s'infiltrant progressivement, soit moins fréquemment sous une évolution agressive sous forme de tumeurs ulcérées survenant sur les plaques précédemment décrites. Ainsi, les malades consultent désormais à un stade débutant ou pré-mycosique posant au dermatologue et au pathologiste des problèmes pour affirmer ce diagnostic [2]. A l'inverse, la forme décrite par Alibert en 1832 comme une éruption cutanée d'emblée tumorale et ulcérée, réalisant un aspect de champignons bourgeonnants qu'il avait dénommée « pian fongoïde » ou « Framboesia mycoides » est devenue exceptionnelle [3].

Après avoir pris en charge un malade ayant consulté pour la première fois avec un tableau très évolué de MF tumoral et ulcéré, ressemblant à la description princeps du MF, nous avons constaté que ces malades posaient des problèmes de prise en charge différents des MF conventionnels et des MF évolutifs. Nous avons donc réalisé une étude rétrospective multicentrique de tous les malades pris en charge à un stade tumoral « historique » dans le but de comprendre les raisons de cette prise en charge tardive, de déterminer si ces MF avaient des critères cliniques, histologiques, d'agressivité spécifiques, s'ils avaient des complications particulières et si leur prise en charge différait des autres formes de MF.

Matériel et méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective sous l'égide du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC), de tous les malades pris en charge dans un des centres du GFELC entre 2005 et 2015 pour un mycosis fongoïde à un stade avancé (stade 3 ou 4 selon l'EORTC) [4]. Les patients pris en charge dans la même période pour un mycosis fongoïde stade 3 ou 4 après une interruption de suivi de plus de 2 ans ont aussi été inclus, ce qui correspond à 4 fois l'intervalle de surveillance recommandé en France pour les mycosis fongoïdes de bas grade [5]. Les patients suivis régulièrement avec un mycosis fongoïde évolutif étaient exclus.

Les données démographiques, les caractéristiques cliniques notamment la description dermatologique des lésions, la présence d'un clone T cutané ou sanguin, le stade TNM, la présence de cellules de Sézary, les traitements administrés ont été recueillis via un questionnaire envoyé à chaque clinicien du GFELC (Fig.1). Les données biologiques suivantes ont été recueillies : hémogramme, Lactate-déshydrogénase (LDH), immunophénotypage des lymphocytes, rapport CD4/CD8, albuminémie, colonisation bactérienne, bactériémie, bilan martial et vitaminique (B9, B12, D). Les lames de la première biopsie ont été relues (EF) et les immunomarquages ont été complétés afin de déterminer des critères histopronostiques d'agressivité. Parmi ces marqueurs, l'index de prolifération (Ki-67) et le CD30 ont été évalués en pourcentage de cellules lymphoïdes tumorales marquées.

Résultats :

Huit patients ont été inclus dans cette étude, 4 hommes et 4 femmes. L'âge moyen était de 58,4 ans (de 35 à 87 ans). Six patients (patients 1 à 6) étaient pris en charge à un stade de MF « historique », tandis que 2 patients (patients 7 et 8) étaient des patients en interruption de suivi.

Le premier patient était hospitalisé en urgence à l'âge de 52 ans pour des lésions tumorales ulcérées et surinfectées associées à une altération de l'état général (Fig. 2). Il n'avait pas d'antécédents. Il était célibataire (fils unique), sans enfants, vivait à la campagne avec sa mère et ne travaillait pas. Les lésions cutanées consistaient en des tumeurs ulcérées couvrant 30% de la surface corporelle et développées sur une érythrodermie infiltrée. Les tumeurs prédominaient au tronc et au vertex (Fig. 3). Le début d'apparition des lésions était difficilement évaluable mais datait d'au moins un an. Il s'y associait un œdème facial par infiltration tumorale. Il existait des adénopathies cervicales, sus-claviculaires, axillaires et inguinales. La biopsie cutanée était en faveur du diagnostic de MF transformé, riche en histiocytes, avec un index de prolifération évalué à 20%. Il n'y avait pas de cellules de Sézary circulantes, mais il existait une lymphopénie à 300 cellules/mm³ avec un rapport CD4/CD8 à 2,2. Le bilan biologique mettait en évidence des carences multiples (vitamine C, D, K, B9, B12, phosphore), une hypoprotidémie à 55g/L, une hypoalbuminémie à 17,4g/L et une hémoglobininémie à 9,4g/dL. Le patient était fébrile à l'admission et les tumeurs étaient surinfectées par du *Pseudomonas aeruginosa*, du *Staphylococcus aureus* et du *Proteus vulgaris*, tandis que les hémocultures réalisées étaient toutes négatives. La prise en charge initiale a consisté en des soins locaux, associés à une nutrition, et à une antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique, puis piperacilline-tazobactam et amikacine. Le patient était ensuite traité par deux cures de CEP (etoposide 70mg/m² de J1 à J3, cyclophosphamide 100mg/m² de J1 à J3, prednisone 1mg/kg de J1 à J5), associées à de la radiothérapie (20 Gray envisagées) sur les lésions tumorales. Seules 2 cures de chimiothérapie ont été réalisées du fait d'une surinfection des tumeurs cutanées à chaque cure avec fièvre importante

et d'une aggravation de son état nutritionnel. De plus, la chimiothérapie s'avérait inefficace (Fig. 4). Une prise en charge palliative était décidée et le patient décédait trois mois après la prise en charge initiale.

La seconde patiente était hospitalisée en urgence à l'âge de 65 ans pour des tumeurs ulcérées des membres inférieurs (Fig. 5) dans un contexte de grabatérisation. Elle avait pour seul antécédent un syndrome dépressif non traité consécutif au deuil pathologique lié au décès de son fils quatre ans plus tôt. Elle vivait avec son mari, dépressif également. Les lésions auraient débuté 4 ans auparavant, et auraient consisté en une dermatose prurigineuse étiquetée eczéma, tandis que les tumeurs seraient apparues 6 mois avant la prise en charge dermatologique. A l'admission, la malade avait des lésions des tumeurs nécrotiques, malodorantes, des membres inférieurs prédominant à gauche, avec un nodule sur la main droite. Elle avait aussi des plaques encochées de l'ensemble du tégument et des adénopathies axillaires et inguinales bilatérales. La biopsie cutanée d'un nodule était en faveur d'un mycosis fongoïde transformé avec un index de prolifération de 40%. Il n'y avait pas de cellules de Sézary, et le rapport CD4/CD8 était à 1. La biopsie d'un ganglion ne mettait pas en évidence d'infiltration par le MF. La biologie montrait une lymphopénie à $940/\text{mm}^3$, une anémie microcytaire à 6g/dL , une insuffisance rénale aiguë, et de multiples carences (martiale, vitamine B9) avec hypoprotidémie (49g/L) et hypoalbuminémie (14g/L). Les tumeurs étaient surinfectées à *Pseudomonas aeruginosa* tandis que les hémocultures étaient négatives. Une prise en charge nutritionnelle, des transfusions et une antibiothérapie large étaient réalisées. Une chimiothérapie par doxorubicine liposomiale était décidée, mais jamais administrée car la malade est décédée en 10 jours d'un sepsis sévère avec insuffisance rénale aiguë.

Le troisième patient était hospitalisé à la demande de son psychiatre pour des tumeurs ulcérées, dont on ne pouvait pas dater l'apparition (Fig.6 et 7). Il avait 55 ans et était suivi pour une psychose chronique traitée par zuclopenthixol et valproate de sodium. Il était né au Bénin, était

célibataire, sans enfants. Il était en invalidité et sous curatelle pour sa pathologie psychiatrique. Son plus proche parent, sa sœur, vivait à moins de 20 km de son domicile. A l'admission, le malade avait une dizaine de tumeurs sur l'extrémité céphalique, et des plaques infiltrées sur le reste du corps. Il s'y associait des adénopathies de l'ensemble de toutes les aires ganglionnaires palpables et une altération de l'état général avec perte de poids de 10 kilogrammes. La biopsie d'une lésion montrait un MF tumoral transformé avec un index de prolifération de 30%. Il avait des cellules de Sézary circulantes (taux faible), une lymphopénie à $420/\text{mm}^3$, un rapport CD4/CD8 à 5,1. L'examen histologique d'une biopsie ganglionnaire confirmait l'atteinte ganglionnaire par le MF. A la biologie, il existait une hypoalbuminémie à 32,4 g/L, sans hypoprotidémie et une anémie à 7,9g/dL. Le patient était retrouvé mort à son domicile après 2 cures de doxorubicine liposomiale à la dose de $20\text{mg}/\text{m}^2$, soit 2 mois après le diagnostic initial. La cause du décès n'a pas été identifiée.

Le quatrième patient consultait à l'âge de 87 ans pour une érythrodermie avec des tumeurs ulcérées de l'abdomen (Fig. 8). Ce patient vivait en EHPAD où il avait une aide à la toilette, et était entouré de ses 3 enfants. Il avait une comorbidité cardio-vasculaire et respiratoire pour laquelle il prenait 12 traitements, était traité par 2 psychotropes pour un syndrome dépressif. Les tumeurs couvraient 10% de la surface corporelle, et il avait des adénopathies axillaires et inguinales. Il avait eu une perte de poids récente. Une biopsie d'une lésion était en faveur d'un mycosis fongoïde transformé, partiellement pilotrope avec un index de prolifération de 20%. Il avait une lymphopénie ($500/\text{mm}^3$) mais pas de cellules de Sézary. La biologie montrait une hypoalbuminémie à 39 g/L, et une hémoglobine à 11,7g/dL. Un traitement par chlorambucil 4mg/j et prednisone 1mg/kg/j était instauré pendant 9 mois puis remplacé par bexarotène $300\text{mg}/\text{m}^2$ et chimiothérapie type COP (cyclophosphamide, vincristine et prednisone). Le patient décédait d'un sepsis, à douze mois du diagnostic initial.

La cinquième patiente était hospitalisée à l'âge de 61 ans pour une surinfection de tumeurs ulcérées du tronc, avec érythrodermie (Fig. 9 et 10). Elle n'avait pas d'antécédents. Elle était mariée, sans enfants, et était retraitée (elle avait été aide-soignante). La durée d'évolution des lésions n'était pas connue, elles s'étaient ulcérées depuis 2 mois. L'examen histologique d'une biopsie cutanée était en faveur d'un mycosis fongoïde transformé (l'index de prolifération n'était pas réalisé). Elle n'avait pas de cellules de Sézary, mais une légère lymphopénie à $991/\text{mm}^3$ et un rapport CD4/CD8 à 3,3. A la biologie elle avait une hypoalbuminémie à 25g/L et une anémie à 10,5g/dL. Un traitement par doxorubicine liposomiale 20mg/m² était introduit, mais une seule perfusion était réalisée du fait d'une surinfection de la chambre implantable à *Pseudomonas aeruginosa*. L'évolution était ensuite émaillée d'une surinfection cutanée à *Staphylococcus aureus* compliquée de nécrolyse épidermique puis d'une dénutrition sévère. La patiente décédait 7 mois après le diagnostic initial.

La sixième patiente consultait à l'âge de 66 ans pour des plaques érythémato-squameuses diffuses ayant évolué en 3 mois sous forme de tumeurs ulcérées sur le tronc (Fig. 11). Cette patiente avait comme antécédents une hypertension artérielle, un abcès cérébral, une néphrectomie, une colectomie partielle pour diverticulose et prenait quatre traitements au long cours. Elle était célibataire, sans enfants, et était retraitée (ancienne technicienne de laboratoire). A l'examen, la malade était fébrile à 38,2°C, avait une éruption érythémato-squameuse avec des tumeurs malodorantes et des adénopathies inguinales bilatérales. La biopsie cutanée montrait un MF tumoral transformé (l'index de prolifération n'était pas interprétable). Elle n'avait pas de lymphopénie, de cellules de Sézary, et le rapport CD4/CD8 était de 0,6. A la biologie d'admission, elle avait une hypoalbuminémie à 31 g/L, une hémoglobininémie normale (12,1 g/dL). Un frotti cutané montrait la présence de *Proteus vulgaris*, et de quelques *Streptococcus pyogenes*, ces 2 germes étant aussi cultivés dans les hémocultures, tandis que l'échographie cardiaque trans-thoracique éliminait une endocardite. Un traitement antibiotique par pristnamycine puis

métronidazole était administré. Pour son MF, elle était traitée initialement par 6 cures de CHOP (cyclophosphamide, hydroxyadriamycine, vincristine, prednisone) avec une très bonne réponse. Le traitement était relayé par bexarotène 300 mg/m² et carmustine. Devant la réapparition de multiples tumeurs cutanées, elle était traitée par gemcitabine 1000/mm², puis par méthotrexate, radiothérapie, doxorubicine liposomiale. Après une cure de cette dernière molécule, la patiente faisait un infarctus du myocarde. Le traitement était alors modifié en cyclophosphamide et vépéside. Après 3 cures, une altération de l'état général motivait une prise en charge palliative, un nodule hémorragique étant traité ponctuellement par radiothérapie. La patiente était en vie plus de 2 ans après le diagnostic initial, sans traitement pour son lymphome.

Le septième patient était hospitalisé pour une volumineuse tumeur ulcérée du flanc gauche (Fig. 12 et 13) évoluant depuis 2 mois, associée à des tumeurs et à des plaques eczématiformes infiltrées. Ce patient avait 46 ans, et n'avait pas d'antécédents. Il vivait seul et ne travaillait pas. Le diagnostic de mycosis fongoïde avait été posé 4 ans auparavant, mais le malade n'avait pas réalisé de suivi, ni de prise en charge thérapeutique hormis une corticothérapie locale forte par clobétasol. A l'examen, il avait des macules et des plaques diffuses, avec 2 nodules et une tumeur ulcérée et hémorragique. Il existait des adénopathies inguinales bilatérales. La biopsie cutanée était en faveur d'un mycosis fongoïde tumoral transformé, partiellement pilotrope avec mucinose, tandis que l'index de prolifération était estimé à 40%, et il existait une expression du CD30 de 5%. Il avait en outre une lymphopénie à 800/mm³, sans cellules de Sézary et un rapport CD4/CD8 à 3,3. L'examen histologique d'une biopsie ganglionnaire éliminait une infiltration par le MF. Le reste du bilan biologique était subnormal, notamment il n'avait pas d'anémie, d'hypoprotidémie ou d'hypoalbuminémie, ni de carences. Il était traité par bexarotène 300mg/m² et radiothérapie, puis au bout de 6 mois par bexarotène 300mg/m² et interféron alpha 30mUI 3 fois par semaine devant un échappement. Les lésions tumorales étaient traitées par radiothérapie. Le patient était toujours en vie à trois ans de la prise en charge initiale sous ce traitement.

La huitième et dernière patiente était hospitalisée en urgence à l'âge de 35 ans pour un accident vasculaire cérébral ischémique secondaire à une occlusion de la carotide interne par compression ganglionnaire. Le bilan étiologique montrait aussi une hyper-homocystéinémie ainsi qu'une hétérozygotie pour la maladie de Fabry. Lors de cette hospitalisation en neurologie, il était noté des tumeurs ulcérées de l'extrémité céphalique associées à une érythrodermie infiltrée et prurigineuse (Fig. 14 et 15) et à des volumineuses adénopathies cervicales, axillaires et inguinales, sans altération de l'état général. Elle était mariée et sans emploi depuis 13 ans. Le diagnostic de mycosis fongoïde avait été posé 11 ans auparavant et elle avait été traitée par dermocorticoïdes, carmustine et puvathérapie. Elle était en rupture de suivi depuis 4 ans. La biopsie cutanée montrait un mycosis fongoïde transformé avec index de prolifération à 60%, et une expression du CD30 par 1% des lymphocytes tumoraux. Elle n'avait pas de cellules de Sézary, de lymphopénie et le rapport CD4/CD8 était à 2,9. Le bilan biologique montrait une hypoprotidémie à 49 g/L, une hypoalbuminémie à 21 g/L, des carences multiples (martiale, en vitamines B9 et B12 notamment), mais sans anémie (hémoglobine à 11,4 g/dL). Le traitement initial a consisté en une nutrition, avec correction des carences. Elle avait aussi une septicémie à *Staphylococcus aureus*, sans endocardite associée sur une porte d'entrée cutanée probable, traitée par oxacilline et gentamycine. Le MF était traité par bexarotène 300mg/m² et carmustine, relayé après 4 mois par gemcitabine 1000mg/m² (4 cycles) devant une absence de réponse. Elle décédait d'une nouvelle septicémie à *Staphylococcus aureus* 8 mois après la reprise thérapeutique.

Discussion :

Si le mycosis fongoïde est une maladie indolente, vue à un stade de macules ou de plaques, les formes « historiques » telles que décrites par Alibert restent d'actualité [3]. Notre étude souligne les difficultés de prise en charge de ces malades, puisque 75% des malades sont décédés dans l'année de leur prise en charge.

Les 8 patients avaient une histoire de la maladie stéréotypée, caractérisée par une négligence des premiers symptômes. Les premières lésions, lorsque l'interrogatoire permettait de le savoir, consistaient en des macules, des plaques, puis en des tumeurs et une érythrodermie, ce qui constitue la cinétique habituelle d'un MF. Une forme dite « MF tumoral d'emblée » a été décrite et rarement rapportée dans la littérature pour décrire des MF se présentant d'emblée sous forme de tumeurs, sans passage par un stade de macules et de plaques [6]. La durée d'évolution du MF d'emblée était en général de quelques mois, toujours inférieure à un an. En fait, le plus souvent, il s'agissait de lymphomes T CD4+ pléomorphes à petites et moyennes cellules cytologiquement transformés en grandes cellules [7]. Nos patients ne peuvent donc être classés dans cette catégorie puisqu'en fait il s'agit toujours de lésions négligées.

Tous nos patients avaient des caractéristiques psychosociologiques stéréotypées : un isolement social (chômage, retraite), une psychose chronique ou un état dépressif. Une des patientes avait même été aide-soignante, et devait probablement connaître les conséquences d'une négligence de sa maladie. Dans ce cas, l'isolement social semblait primer sur la formation professionnelle pour expliquer la négligence de cette malade. Trois patients avaient des tumeurs sur le visage ou le cuir chevelu, lésions affichantes et source de stigmatisation. Ces malades ayant un entourage « déficient » n'ont pas été poussés à consulter plus rapidement. Dans un de ces 3 cas, c'est un médecin, psychiatre, qui a insisté pour que le malade consulte. Curieusement, parmi ces patients pris en charge tardivement, nous avons un cas de personne âgée, vivant en institution. Ce malade avait de multiples traitements, et surtout une aide à la toilette, ce qui tranche avec les autres

observations. Il est possible que l'âge avancé et les comorbidités importantes aient incité l'entourage familial et l'équipe soignante à ne pas demander un avis plus précocement pour les lésions cutanées. Il a été montré dans le Nord de la France et dans le Calvados, que l'isolement social (professionnel, milieu rural) provoquait respectivement un retard dans la prise en charge de cancers ORL ou colorectaux et avait un effet sur la survie [8] [9]. A l'inverse, lorsque ce critère a été analysé, le contexte psychologique et notamment la dépression ne semblait pas influencer sur le retard de prise en charge de manière significative [8]. De plus, nous avons observé que le motif de consultation ou d'hospitalisation de ces malades n'était pas une altération de l'état général ou une progression tumorale des lésions cutanées, mais une autre pathologie (AVC) ou une complication infectieuse. Dans ce dernier cas, il est possible que les lésions devenant malodorantes aient incommodé les malades et/ou leur entourage et donc motivé la prise en charge.

Au-delà du simple retard de prise en charge, les 8 malades de notre étude ont eu une survie très inférieure à celle de MF tumoraux conventionnels, même lorsqu'ils sont transformés histologiquement [10] [11]. Soixante-quinze pourcents des patients de notre étude sont décédés dans les 12 premiers mois (en moyenne à 5,4 mois), et la médiane de survie était de 8 mois. A l'inverse, dans une étude pronostique multicentrique internationale, la survie médiane des malades en stades IIB et IVA était respectivement de 68,4 et de 47,5 mois [11]. Même si nous n'avons que 2 malades dans ce sous-groupe, le caractère perdu de vue ne modifiait pas nos conclusions [10] [11]. Nos malades ne semblent pas différer en âge, sexe, facteurs biologiques du MF, ou histopronostiques des différentes études publiées. D'autres facteurs expliquent donc les problèmes de prise en charge de ces malades.

Le premier facteur semblait le contexte infectieux secondaire aux larges ulcérations cutanées. Les plaies étaient décrites comme malodorantes, et étaient surinfectées par des germes cutanés usuels : *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, et *Proteus vulgaris*. Ces surinfections ont provoqué deux bactériémies sans endocardite, une infection de chambre

implantable et ont été impliquées dans au moins 5 décès. Tous ces malades ont été traités par des antibiotiques à large spectre par voie veineuse. Dans une étude de 1992 sur 356 patients, les infections cutanées bactériennes étaient les plus fréquentes (17 infections/100 patient-année), suivi par les bactériémies (2,1) et les pneumonies bactériennes (1,7) [12]. La présence d'une bactériémie ou d'une infection pulmonaire était la cause du décès de patients avec un MF dans 88% des cas [12]. Chez les patients atteints de MF, la peau est la principale porte d'entrée pour les septicémies [13]. La prévalence du *Staphylococcus aureus* sur le tégument a été évaluée à 63% des malades avec un MF, ce qui explique la fréquence des surinfections par ce germe que nous avons observée [14]. Les pneumonies survenant dans un contexte de MF seraient plus dues à des bactéries Gram négatives comme les *enterobacters* et *Pseudomonas aeruginosa*, des auteurs ayant même montré que les infections systémiques à bactéries gram négatives seraient plus fréquemment mortelles que celles à bactéries gram positif [12] [13]. Les lymphocytes tumoraux du mycosis fongoïde ont un profil de type TH2 et produisent du Tumor growth factor (TGF- β) qui pourrait favoriser l'immunodépression locale [15]. De plus, 75% de nos malades avaient une lymphopénie sanguine modérée à sévère à l'admission, ce qui constitue aussi un facteur de gravité pour la lutte antimicrobienne. Enfin, pour nos malades, les infections n'ont pas représenté qu'une complication, mais ont aussi été un frein à la chimiothérapie. Tout d'abord parce que ces malades relevaient d'une chimiothérapie intraveineuse et qu'il était difficile voire impossible de leur poser une voie veineuse, une patiente ayant même développé une infection de sa chambre implantable. Ensuite, parce que les chimiothérapies du MF agressif ayant toujours un effet immunosuppresseur et lymphopéniant, la crainte d'une infection sévère a limité leur prescription. En effet, plusieurs de nos patients ont présenté des épisodes fébriles dans les 48 heures suivant une cure de chimiothérapie, conduisant soit au changement de molécule, soit plus fréquemment à l'arrêt de ce type de traitement.

Le second problème de ces malades était leur état nutritionnel. Sept des malades avait une hypoalbuminémie (14 à 39 g/L ; moyenne 25,7 g/L), 6 avaient une anémie (6 à 12,1 g/dL ; Moyenne 9,8 g/dL) et 3 avaient des carences multiples (les dosages en vitamines B9, B12, Phosphore, vitamine D n'étaient disponibles que pour 4 malades). Le taux d'albumine est un facteur de risque indépendant connu depuis des années et largement évalué dans les cancers solides, notamment digestifs. Ce facteur est déterminant en préopératoire de cancers du côlon pour déterminer les patients à risque de complication (sepsis, lâchage de sutures, hospitalisation prolongée, etc.), et permet aussi de prédire une mauvaise survie chez ces malades [16 [17]. Un taux bas d'albumine est aussi un facteur négatif prédictif de la survie globale des patients atteints de lymphomes, notamment de type B diffus à grandes cellules [18]. Paradoxalement, l'impact d'une hypoalbuminémie, n'a jamais été évalué dans les lymphomes cutanés et notamment les mycosis fongoïdes à un stade tumoral. De plus, la dénutrition est un facteur pronostic négatif indépendant dans les infections [19] [20]. De plus, la dénutrition a un impact sur l'immunité. Elle provoque une lymphopénie CD4, diminue la capacité des lymphocytes de proliférer et celle des polynucléaires neutrophiles à tuer les micro-organismes [21]. Enfin, la dénutrition a joué un rôle important dans la limitation thérapeutique pour nos malades. Une prise en charge nutritionnelle précoce apparaît donc indispensable afin d'améliorer le pronostic de ces patients.

Enfin, il faut souligner que les patients de cette étude avaient de nombreux facteurs cliniques et histologiques péjoratifs de MF, ce qui explique la particulière gravité de leur maladie. Histologiquement, tous les MF étaient transformés, avec une expression forte du Ki-67 (toujours supérieure à 20%). Ces 2 éléments ont été récemment rapportés comme des facteurs pronostiques indépendants dans les MF tumoraux [11]. A l'inverse, l'expression du CD30 était faible (<10%) ou absente chez nos malades. Des résultats contradictoires sur l'impact pronostique du CD30 ont été rapportés, mais il semble désormais qu'un fort taux de CD30 soit un facteur pronostique indépendant dans les MF tumoraux [11] [22].

Conclusion :

Les formes historiques de mycosis fongoïdes telles qu'elles ont été décrites au XIX^{ème} siècle sont toujours d'actualité. Elles sont en lien avec un isolement social associé ou non à des troubles psychiatriques. Leur pronostic est réservé, car il s'agit de patients consultant à un stade de MF agressif cliniquement et histologiquement. En outre, ces formes ont deux complications majeures par rapport aux MF « non historiques » : ces malades sont dénutris et les vastes ulcérations sont la porte d'entrée d'infections graves souvent mortelles. Le traitement de ces malades est difficile, souvent impossible conduisant rapidement à une prise en charge palliative.

Références :

- [1] Weinstock MA. A registry-based case-control study of mycosis fungoides. *Ann Epidemiol.* 1991;1:533-9.
- [2] Vandergriff T, Nezafati KA, Susa J, Karai L, Sanguinetti A et al. Defining early mycosis fungoides: validation of a diagnostic algorithm proposed by the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Cutan Pathol.* 2015;42:318-28.
- [3] Alibert JL. Précis théorique et pratique des maladies de la peau. Paris ; Caille et Ravier ; T2, p112.
- [4] Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y and Al. Revisions to staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the Internal Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment for Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713-22.
- [5] Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B, Barete S, Laroche L et Al. Prise en charge des lymphomes T cutanés: recommandations du Groupe français d'études des lymphomes cutanés. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:611-21.
- [6] Vora R, Mubashir S, Talavia P, Anjaneyan G. Mycosis Fungoides Tumeur d'emblee. *Indian Dermatol Online J.* 2012;3:122-4.
- [7] Aghoram R, Thappa DM, Kumari R, Negi VS, Swaminathan RP et Al. Tumor d'emblee responding to methotrexate and prednisolone. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009 ;75 :199-201.

- [8] Rozniatowski O, Reich M, Mallet Y, Penel N, Fournier C et Al. Psychosocial factors involved in delayed consultation by patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2005;27:274-80.
- [9] Launoy G, Le Coutour X, Gignoux M, Pottier D, Dugleux G. Influence of rural environment on diagnosis, treatment, and prognosis of colorectal cancer. *J Epidemiol Community Health*. 1992;46:365-7.
- [10] Patrawala SA, Broussard KC, Wang L, Zic JA. Tumor stage mycosis fungoides: a single-center study on clinicopathologic features, treatments, and patient outcome. *Dermatol Online J*. 2016;15;22.
- [11] Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S et Al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol*. 2015;33:3766-73.
- [12] Axelrod PI, Lorber B, Vonderheid EC. Infections complicating mycosis fungoides and Sezary syndrome. *JAMA*. 1992;267:1354-58.
- [13] Posner LE, Fossieck BE Jr, Eddy JL, Bunn PA Jr. Septicemic complications of the cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Med*. 1981;71:210-6.
- [14] Talpur R, Bassett R, Duvic M. Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 2008;159:105-12.
- [15] Nikolova M, Tawab A, Marie-Cardine A, Bagot M, Bounsell L et Al. Increased expression of a novel early activation surface membrane receptor in cutaneous T cell lymphoma cells. *J Invest Dermatol*. 2001;116:731-8.

- [16] Lohsiriwat V, Chinswangwatanakul V, Lohsiriwat S, Akaraviputh T, Boonnuch W et Al. Hypoalbuminemia is a predictor of delayed postoperative bowel function and poor surgical outcomes in right-sided colon cancer patients. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007;16:213-7.
- [17] Moghadamyeghaneh Z, Hwang G, Hanna MH, Phelan MJ, Carmichael JC et al. Even modest hypoalbuminemia affects outcomes of colorectal surgery patients. *Am J Surg.* 2015;210:276-84.
- [18] Zhou Q, Wei Y, Huang F, Wei X, Wei Q et Al. Low prognostic nutritional index predicts poor outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Int J Hematol.* 2016 (sous presse).
- [19] Akuzawa N, Naito H. Nutritional parameters affecting severity of pneumonia and length of hospital stay in patients with pneumococcal pneumonia: a retrospective cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2015;15:149.
- [20] Petrick P, Kong NC, Nordiah AJ, Cheong IK, Tamil MA. Outcome of bacteraemia in patients admitted to the adult medical wards of the UKM hospital. *Med J Malaysia.* 2007;62:329-34.
- [21] Harbige LS. Nutrition and immunity with emphasis on infection and autoimmune disease. *Nutr Health.* 1996;10:285-312.
- [22] Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood* 2012;119:1643-9.

FIGURES

Figure 1 : Questionnaire envoyé aux membres du GFELC:

Nom et prénom du patient : _____

Date de naissance : _____

Centre GFELC : _____

Médecin référent : _____

Médecin traitant et coordonnées : _____

I. Caractéristiques psycho-sociaux du patient :

Age au diagnostic : Entre 18 et 30 ans
 Entre 30 et 40 ans
 Entre 40 et 50 ans
 Entre 50 et 60 ans
 Entre 60 et 70 ans
 Entre 70 et 80 ans
 Plus de 80 ans

Sexe : M F

Statut marital :

Marié(e) En concubinage Divorcé(e) Veuf(ve) Célibataire

Entourage :

Entouré(e) par sa famille Isolement social

Aides à domicile : Oui Non

Retraité : Oui Non

Emploi exercé, ou anciennement exercé :

Salarié Ouvrier Artisan Agriculteur Sans emploi
 Autre (préciser) :

Ville d'habitation (si village, mettre nom du village et ville la plus proche) : _____

Pathologie psychiatrique :

Oui Non

Traitement psychotrope :

Oui Non

Nombre de médicaments au diagnostic pour une cause autre que le MF : _____

Types de médicaments au diagnostic pour une cause autre que le MF : _____

Exogénose :

Oui Non

Si oui, quantité consommée :

Tabagisme :

Oui Non

Si oui, quantité en paquets années :

II. Caractéristiques cliniques du patient :

Durée d'évolution (entre le premier signe et la première consultation) :

- Moins de 5 ans
- Entre 5 et 10 ans
- Entre 10 et 15 ans
- Entre 15 et 20 ans
- Entre 20 et 25 ans
- Entre 25 et 30 ans
- Plus de 30 ans

Atteinte tumorale :

Oui Non

Lésions ulcérées :

Oui Non

Atteinte ganglionnaire :

- Oui Non

Si oui, nombre de ganglions atteints et localisation des adénopathies :

Présence de cellules de Sézary :

- Oui Non

Si oui, nombre de cellules de Sézary au diagnostic :

Diagnostic :

- Mycosis Fongoïde (MF) MF transformé Syndrome de Sézary

Complications lors de la prise en charge initiale du Mycosis fongoïde :

- Infection

Si oui, type et traitement :

- Dénutrition

Si oui, albuminémie en g/L :

- Décompensation cardiaque

- Insuffisance rénale aigue

- Anasarque

- Anémie

Si oui, hémoglobine en g/dL :

- Leucopénie

Si oui, leucocytes en mm³ :

- Thrombopénie

Si oui, plaquette en mm³ :

Complications intercurrentes :

- Oui Non

Si oui, types de complications et traitements :

III. Caractéristiques histologiques :

Type histologique du Mycosis fongoïde au diagnostic (1^{ère} biopsie) :

- Epidermotrope Pilotrope Syringotrope
 Granulomateux Pagetoïde Transformé

Atteinte derme profond et hypoderme :

- Oui Non

Expression aberrante du CD20 :

- Oui Non

Ki-67 (en %) :
CD30+ (en %) :
CD4+ (en%) :
CD8+ (en %) :

Facteurs de cytotoxicité (Granzyme, perforine, TIA1) :

Clonalité T :

Oui

Non

IV. Traitement et évolution :

Traitement initial proposé : _____

Sensibilité au traitement :

Oui

Non

Si non, pourquoi :

Autres traitements réalisés pour le Mycosis fongoïde :

-

-

-

Complications durant la prise en charge :

Oui

Non

Si oui, types de complications :

Infection, (Si oui, préciser):

Décompensation cardiaque

Insuffisance rénale

Anémie

Douleurs

Décès :

Oui

Non

Si oui, durée entre le diagnostic et le décès (en mois) :

Figure 2 : Patient 1 avant traitement.



Figure 3 : Patient 1, mise à l'air de la tablette osseuse.



Figure 4 : Patient 1 après une première ligne de traitement par CEP.



Figure 5 : Patiente 2, avant traitement.



Figure 6 : Patient 4 avant traitement.

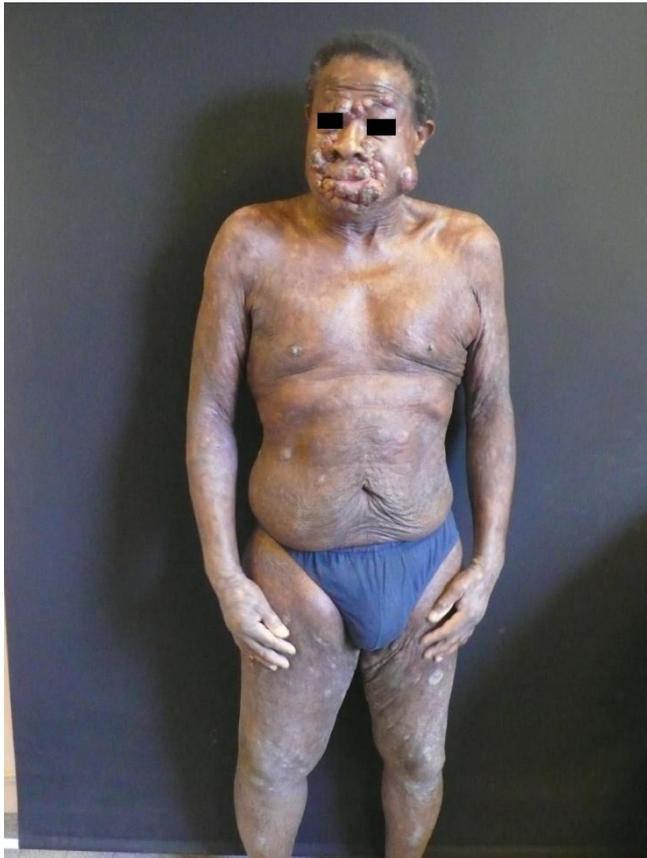


Figure 7 : Patient 4, photographie centrée sur les lésions tumorales du visage.



Figure 8 : Patient 5, avant traitement.



Figure 9 : Patiente 6.



Figure 10 : Patiente 6, photographie centrée sur une lésion tumorale ulcérée du thorax.



Figure11 : Patiente 7



Figure12 : Patient 8.



Figure 13 : Patient 8, photographie centrée sur une tumeur ulcérée du flanc gauche.



Figure 14 : Patiente 8, lésions de la face.



Figure 15 : Patiente 8, lésions du tronc.



TABLES :

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques des 8 patients

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8
Age (Ans)	52	65	55	87	61	66	46	35
Sexe (H/F)	H	F	H	H	F	F	H	F
MF Historique/Perdu de vue	MFH	MFH	MFH	MFH	MFH	MFH	PDV	PDV
Tumeurs	O	O	O	O	O	O	O	O
Ulcération	O	O	O	O	O	O	O	O
Erythrodermie	O	N	N	O	O	N	N	O
Adénopathies cliniques	O	O	O	O	O	O	O	O
Atteinte ganglionnaire histologique	NA	N	O	N	NC	NA	N	NA
Cellules de Sézary sanguines	N	N	O (42/mm ³)	N	N	N	N	N
Rapport CD4/CD8	2,2	1	5,1	NC	3,3	0,6	3,3	2,9
Stade AJCC	IIIA	IIB	IVA2	IIIA	IIIA	IIB	IIB	IIIA
Type histologique de MF	MF transformé riche en histiocytes	MF transformé	MF transformé	MF transformé et pilotrope	MF transformé	MF transformé riche en histiocytes	MF transformé et pilotrope avec mucinose	MF transformé
Ki-67 (%)	20	30	30	20	NC	NA	40	60
CD30 (%)	0	0	0	0	NC	0	5	1
LDH (UI/L)	313	442	1193	NC	183	505	Normaux	1120
Leucocytes (/mm ³)	4700	23440	2800	NC	2200	1219	Normaux	13800
Lymphocytes (/mm ³)	520	940	420	500	991	1220	800	Normaux
Albuminémie (g/L)	17,4	14	32,4	39	25	31	Normale	21
Hémoglobine (g/dL)	10,1	6	7,9	11,7	10,5	12,1	Normale	11,4
Carences multiples (O/N)	O	O	NC	NC	NC	NC	N	O
Colonisation cutanée	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. vulgaris</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	NC	<i>S. aureus</i>	<i>P. vulgaris</i> , <i>S. pyogenes</i>	N	<i>S. aureus</i>
Sepsis	O	O	NC	O	O	NC	NC	O
Décès (suivi)	O (3 mois)	O (10 jours)	O (2 mois)	O (12 mois)	O (7 mois)	N (>2 ans)	N (3 ans)	O (8 mois)

Légende : O : oui ; N : non ; MFH : mycosis fongoïde historique ; PDV : perdu de vue ; MF : mycosis fongoïde ; NC : non connu ; NA : non analysé.



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de
Pharmacie

I. SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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



Résumé :

Introduction : Les mycosis fongoïdes sont des lymphomes T cutanés le plus souvent indolents, pouvant évoluer sous forme de macules ou de plaques peu infiltrées sur de nombreuses années. Rares sont les patients consultant à un stade d'emblée tumoral de la maladie. Notre étude visait à caractériser les données sociologiques, cliniques, histologiques et thérapeutiques des patients consultant pour la première fois à un stade tardif et avancé de la maladie (formes dites « historiques »).

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective de 2005 à 2015 de tous les patients atteints de mycosis fongoïdes consultant pour la première fois à un stade tumoral, auprès d'un des membres du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC). Les patients atteints d'un mycosis fongoïde en rupture de suivi de plus de 2 ans, et consultant à un stade tumoral ont aussi été inclus. Les caractéristiques cliniques, histologiques, biologiques, et de l'environnement psycho-social de chaque patient ont été relevées à l'aide d'un questionnaire et en analysant les dossiers cliniques.

Résultats : Huit patients, 4 hommes et 4 femmes, âgés de 35 à 87 ans (moyenne 58,4 ans) ont été inclus. Dans 7 cas, il existait un contexte d'isolement social et 3 patients avaient des troubles psychiatriques. Cliniquement, les 8 malades avaient de vastes ulcérations, et dans 4 cas une érythrodermie. Dans tous les cas, il s'agissait de mycosis fongoïdes transformés. Six patients sont décédés, cinq patients d'un sepsis. Sept patients avaient aussi une dénutrition caractérisée par une hypoalbuminémie.

Discussion : Les formes historiques de mycosis fongoïdes restent toujours d'actualité au vingt-et-unième siècle. Elles sont en lien avec un isolement social et/ou des troubles psychiatriques. Leur pronostic est réservé, par rapport aux patients avec un MF de stade identique. La dénutrition et les surinfections sont apparues comme un frein à la prise en charge thérapeutique.

Mots clés : mycosis fongoïde tumoral ; mycosis fongoïde historique ; isolement social ; dénutrition ; infection.