

Angiotropisme et mycosis fongoïde : étude rétrospective monocentrique entre 2000 et 2020

Florian da Silva

▶ **To cite this version:**

Florian da Silva. Angiotropisme et mycosis fongoïde : étude rétrospective monocentrique entre 2000 et 2020. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03414480

HAL Id: dumas-03414480

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03414480

Submitted on 4 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
Florian DA SILVA

le 22 septembre 2021

TITRE
Angiotropisme et mycosis fongoïde : Etude rétrospective monocentrique entre 2000 et 2020

Directeur de thèse : Professeur Maxime BATTISTELLA

JURY

Président : Professeur Valérie COSTES MARTINEAU

Assesseurs (y compris directeur de thèse) :
Professeur Valérie RIGAU-VIGNAUD
Dr Vanessa LACHERETZ-SZABLEWSKI
Professeur Maxime BATTISTELLA

Membre invité : Professeur Martine BAGOT

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
Florian DA SILVA

le 22 septembre 2021

TITRE
Angiotropisme et mycosis fongoïde : Etude rétrospective monocentrique entre 2000 et 2020

Directeur de thèse : Professeur Maxime BATTISTELLA

JURY

Président : Professeur Valérie COSTES MARTINEAU

Assesseurs (y compris directeur de thèse) :
Professeur Valérie RIGAU-VIGNAUD
Dr Vanessa LACHERETZ-SZABLEWSKI
Professeur Maxime BATTISTELLA

Membre invité : Professeur Martine BAGOT

Remerciements

Dans l'ordre chronologique, je remercie le Pr ROGER et le reste de l'équipe médicale et technique du laboratoire d'ACP de Nîmes, auprès de qui j'ai fait mes premières armes.

Un grand merci et beaucoup de gratitude envers l'équipe médicale et technique du laboratoire de Montpellier. Au Pr Valérie COSTES, qui a accepté de présider mon jury et dont l'enseignement de la pathologie ORL m'a tant plu qu'il a décidé de mon post-internat. Au Pr Valérie RIGAU, pour sa bienveillance, sa gentillesse et sa disponibilité, même à plus de 700 km. A Vanessa, qui a su m'offrir suffisamment de points de repère dans la jungle des lymphomes pour me faire aimer l'hématopathologie. A Christophe, dont le savoir encyclopédique n'a d'égal que son sens de l'humour. A Isabelle et Hélène, auprès de qui j'ai beaucoup appris alors que je traversais un moment difficile. Sans oublier Benjamin, Matthieu et Luc, pour les séances de correction riches en anecdotes et contrepèteries.

Un immense merci au Pr Maxime BATTISTELLA, d'abord pour son accueil à Paris et son enseignement d'exception en dermatopathologie. Ensuite, pour avoir accepté d'encadrer mon travail de thèse avec rigueur, disponibilité et bienveillance. Un grand merci également à Marie-Dominique et Jacqueline, auprès de qui j'ai énormément appris sur les lymphomes cutanés, toujours dans la bonne humeur. Je remercie également le Pr Martine BAGOT d'avoir accepté de siéger dans mon jury. Enfin, merci aux techniciens dont le travail a été crucial à l'élaboration de ma thèse.

Compagnons de route essentiels, voici venu le temps des remerciements à tous mes co-internes. A Nizar, toi qui m'as fait découvrir l'anapath. Je n'oublierai ni les cours du mercredi, ni notre colocation montpelliéraine. A Aude, qui fut présente dès les premiers instants. Merci pour ton soutien dans les moments difficiles. Merci d'avoir partagé tes doutes mais aussi tes éclats de rire et ton amour du vin ! Enfin aux plus jeunes comme au plus vieux : Mehdi, Anna, Dorian, Marion, Eric, Elise, Davide, Alicia, Capucine, Aline et Maxime, merci pour les moments partagés dans le service, à l'internat et en dehors.

Je remercie également ma famille pour son soutien pendant ces 11 dernières années.

Une mention spéciale pour Nouk. Ton amitié depuis 3 ans m'est très chère.

Pour finir, je souhaite remercier mon plus grand soutien au quotidien, ma plus belle histoire.

A toi, Lucas.

Sommaire

I - Introduction 1
A) Les lymphomes cutanés : généralités 1
B) Le mycosis fongoïde 1
B1-Epidémiologie 1
B2-Clinique 2
B3-Histophénotype 3
B4-Clonalité lymphocytaire 6
B5-Pathogénèse 7
B6-Formes particulières de mycosis fongoïde 10
B7-Stadification et pronostic 15
B8-Traitement 17
C) Angiotropisme dans les lymphomes 18
C1-Définition 18
C2-Lymphomes classiquement angiotropes 18
C3- Lymphomes intravasculaires 21
C4-Angiotropisme et mycosis fongoïde 24
II - Problématique 27
III - Matériel et méthodes 28
A) Identification des cas et données cliniques 28
B) Données histologiques et immunohistochimiques 29
C) Données de biologie moléculaire 30
IV - Résultats 31
A) Caractéristiques cliniques 31
B) Caractéristiques histophénotypiques 34
C) Caractéristiques évolutives 40
C1-Réponse au traitement 40
C2-Survie 41
V - Discussion 43
A) Fréquence de l'angiotropisme dans le mycosis fongoïde 43
B) Pronostic et réponse thérapeutique 43
C) Particularité clinique 44
D) Particularité histo-phénotypique 44
E) Physiopathologie 45
VI – Conclusion 46
VII - Références bibliographiques 47

I - Introduction

A) Les lymphomes cutanés : généralités

Les lymphomes cutanés primitifs (*primary cutaneous lymphomas, PCL*) sont définis comme des lymphomes non-Hodgkiniens se présentant au niveau de la peau sans manifestation extra cutanée au moment du diagnostic. Ils correspondent aux lymphomes extra-ganglionnaires les plus fréquents après les lymphomes gastro-intestinaux, avec une incidence annuelle estimée à 1/100000 dans les pays occidentaux. Il faut distinguer les lymphomes cutanés primitifs des lymphomes ganglionnaires ou systémiques secondairement localisés à la peau, qui présentent une évolution clinique, un pronostic et des modalités thérapeutiques différents.

Au sein du groupe des PCL sont classés différentes entités de lymphomes T cutanés (*cutaneous T-cell lymphoma, CTCL*) et de lymphomes B cutanés (*CBCL*). Dans les pays occidentaux, les CTCL constituent 75 à 80 % des lymphomes cutanés primitifs, et les CBCL les 20 à 25 % restants. (1) Le mycosis fongoïde est le CTCL le plus fréquent.

B) Le mycosis fongoïde

Le mycosis fongoïde (MF) est défini par l'OMS comme un lymphome T cutané primitif épidermotrope constitué de cellules de taille petite et moyenne avec des noyaux cérébriformes. Il fut décrit pour la première fois en 1806 par le Dr Jean-Louis Alibert.

B1-Epidémiologie

En 2020, dans une revue systématique des registres de CTCL de différents pays (2), le MF représente 62 % des cas, avec des variations selon les continents. Il est plus fréquent en Europe (62 %) qu'en Amérique du Nord (56 %). Il touche surtout les adultes et les patients âgés, et plus fréquemment les hommes, avec un sex-ratio homme/femme de 2 : 1 (1). Il peut néanmoins se rencontrer chez l'enfant et l'adolescent, chez qui il constitue également le lymphome cutané le plus fréquent.(3) Son incidence globale est estimée à 5-6 cas pour 1 million de personnes années. (4)

L'étiologie du MF reste inconnue à ce jour. Une association avec certaines affections dermatologiques chroniques et une exposition prolongée à des allergènes a été observée. En revanche aucun lien entre MF et agent viral n'a été démontré. Le rôle de l'immunosuppression dans l'apparition de la maladie est suggéré par la survenue de cas chez des patients greffés.(5)

B2-Clinique

Le mycosis fongoïde est une maladie indolente à progression clinique lente. Sa durée est prolongée sur plusieurs années voire sur plusieurs décennies. La maladie reste le plus souvent localisée à la peau, mais peut disséminer dans les cas les plus avancés aux ganglions, au foie, à la rate, aux poumons ainsi que dans le sang. L'atteinte médullaire reste exceptionnelle.(1)

L'atteinte cutanée est classiquement divisée en 3 stades évolutifs : le stade des macules (« *patch* »), le stade des plaques et le stade tumoral. Il est estimé que 90 % des patients au stade des macules et des plaques ne progresseront pas vers le stade tumoral ni ne souffriront d'atteinte extra-cutanée au cours de leur vie. (6)

Au stade débutant de la maladie, les macules (fig.1) sont préférentiellement localisées dans les zones photo-protégées, tout particulièrement le tronc et les fesses. (7) Elles correspondent à des lésions érythémateuses non infiltrées, fixes, à bords émiettés, de taille variable, uniques ou multiples. Elles peuvent se couvrir d'une fine squame. Elles récidivent classiquement après traitement local par dermocorticoïdes.(5,8)

Les plaques (fig.2) correspondent à des lésions érythémateuses infiltrées. L'infiltration peut débuter en bordure de la plaque, formant des bourrelets cuivrés ou des arcs de cercle rouge foncé et fermes. L'infiltration varie non seulement d'une lésion à l'autre, mais également au sein même d'une lésion, réalisant parfois un aspect serpigineux. Ces plaques peuvent être observées à proximité des macules ou apparaître à distance. (7,8)



Figure 1 : Mycosis fongoïde au stade de plaques sur le tronc. D'après L.Cerroni, Semin Cutan Med Surg. march 2018;37



Figure 2 : Mycosis fongoïde au stade de macules généralisées sur le tronc. D'après L.Cerroni, Semin Cutan Med Surg. march 2018;37

Le stade tumoral est défini par l'apparition de nodules tumoraux sur les plaques ou en peau saine (fig.3). Les tumeurs sont généralement à base large, arrondies, parfois de grande taille. Plus rarement, il s'agit de vastes placards tumoraux.(8) Ces lésions peuvent s'ulcérer secondairement.(1) Elles siègent préférentiellement au niveau du visage, des grands plis et du cuir chevelu, mais peuvent apparaître sur tout le tégument.(8,9)



Figure 3 : MF au stade tumoral avec nodule ulcéré du genou gauche. A noter la présence de plaques ayant partiellement régressé sur les deux jambes. D'après L.Cerroni, Semin Cutan Med Surg. march 2018;37

Plus rarement, les patients atteints de MF présentent une érythrodermie, lors du diagnostic ou au cours de l'évolution de la maladie, qu'il faudra distinguer d'un véritable syndrome de Sézary. Ce dernier est défini par l'OMS comme un syndrome clinico-biologique associant une érythrodermie, une lymphadénopathie généralisée et la présence de cellules clonales T dans la peau, les ganglions et le sang périphérique (10).

Il est à noter que selon l'OMS, la dénomination « mycosis fongoïde » doit être réservée à la forme classique évoluant en trois phases décrite par Alibert et Bazin, ainsi qu'aux variantes cliniques suivant la même évolution. En effet, la forme tumorale d'emblée, initialement rapportée par Vidal et Brocq, correspond plus probablement à d'autres types de lymphomes cutanés (lymphome cutané anaplasique par exemple).

B3-Histophénotype

Histologie

Le mycosis fongoïde est caractérisé histologiquement par une prolifération épidermotrope de lymphocytes pléomorphes de taille petite à moyenne, aux noyaux circonvolutés dits « cérébriformes », formant au maximum des abcès intra-épithéliaux appelés « micro-abcès de Pautrier ». (1) Bien que ces micro-abcès soient typiques, ils ne sont pas spécifiques du MF, et

peuvent être retrouvés dans le syndrome de Sézary ou la leucémie/lymphome T de l'adulte liée à HTLV-1. De plus, les micro-abcès de Pautrier manquent souvent à la phase débutante de la maladie et peuvent disparaitre au stade tumoral. (5)

De nombreux patterns histologiques ont été décrits dans les lésions de MF débutant, posant un problème de diagnostic différentiel avec diverses dermatoses inflammatoires (MF psoriasiforme, MF eczématiforme, MF lichénoïde ...).(11,12)

L'histologie du mycosis fongoïde est ainsi très variable, en particulier au stade débutant. La corrélation anatomo-clinique est essentielle et indispensable au diagnostic. Plusieurs algorithmes diagnostiques ont été proposés par des sociétés savantes, notamment par la société internationale des lymphomes cutanés en 2005 (12) ainsi que par le Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC) en 2015 (13,14) (annexe 1).

Dans les formes débutantes au stade de macule, les altérations histologiques peuvent être subtiles et nécessiter la répétition des biopsies avant de pouvoir affirmer formellement le diagnostic. (1,15,16) L'épiderme est d'épaisseur normale ou discrètement acanthosique et la couche cornée présente une légère hyperkératose et une parakératose focale. On observe classiquement au sein du corps muqueux des lymphocytes en migration, souvent alignés le long de la basale, dont les noyaux sont de taille petite à moyenne, aux contours circonvolutés et souvent affublés d'un halo clair périnucléaire (fig.4). Les micro-abcès de Pautrier sont habituellement absents. Au sein du derme superficiel, il existe un infiltrat périvasculaire d'abondance variable, ébauchant parfois une bande sous-épidermique, à prédominance lympho-histiocytaire et renfermant quelques cellules atypiques parfois difficilement visualisables. Les polynucléaires éosinophiles et les plasmocytes sont rares, voire absents. (1,5,7,17)

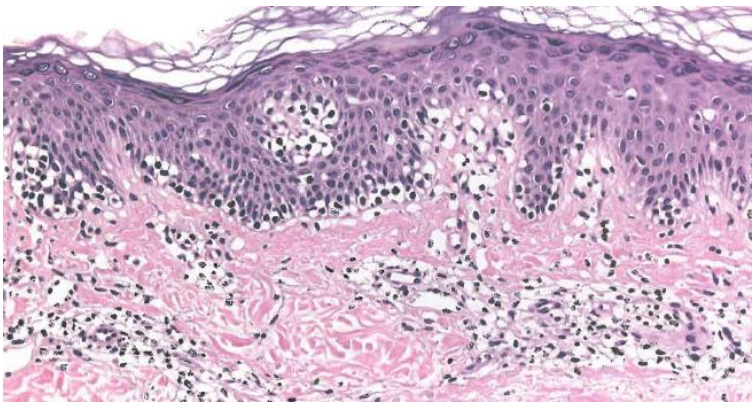


Figure 4 : MF débutant avec épidermotropisme basal. D'après WHO classification of skin tumours. 4th ed. (2018) IARC

Trois caractéristiques histologiques sont des indices pour le diagnostic : la margination en files indiennes des lymphocytes le long de la basale épidermique « (épidermotropisme basal ») ; la présence de halos clairs périnucléaires ; et la discordance entre un épidermotropisme lymphocytaire abondant et la discrétion de la spongiose. (« épidermotropisme disproportionné »).(5,16)

Au stade de plaque, le diagnostic est plus aisé. L'épiderme est acanthosique avec une silhouette souvent psoriasiforme et une hyperkératose compacte. L'épidermotropisme lymphocytaire est marqué (fig.5), éventuellement associé à des micro-abcès de Pautrier dans 17 à 37,5 % des cas (18) Au sein du derme, il existe un infiltrat lymphocytaire dense en bande sous-épidermique contenant souvent de nombreuses cellules de taille petite à moyenne aux noyaux cérébriformes.

A noter que même au stade de plaque, l'épidermotropisme peut être minime voire absent en cas de traitement topique préalable par dermocorticoïdes. (7)

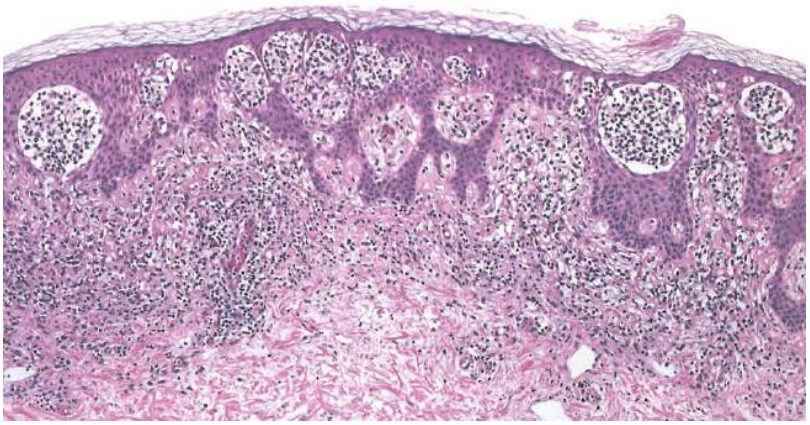


Figure 5 : Infiltrat lymphoïde en bande sous-épidermique associé à un épidermotropisme avec micro-abcès de Pautrier. D'après WHO classification of skin tumours. 4th ed. (2018) IARC

Au stade tumoral, l'infiltrat est très dense, diffus ou vaguement nodulaire, et occupe toute la hauteur du derme, débordant parfois dans l'hypoderme. Il est constitué d'un mélange en proportions variables de cellules de taille petite à moyenne aux noyaux cérébriformes, et de cellules de plus grande taille aux noyaux pléomorphes ou anaplasiques. La composante épidermotrope est habituellement discrète ou absente. (1,7,19)

La transformation cytologique en grandes cellules est définie par un contingent de cellules lymphoïdes de grande taille excédant 25 % de l'infiltrat.(20,21) Elle survient préférentiellement au stade tumoral du MF, mais peut également se voir au stade de plaque.

Immunophénotype

Le profil immunohistochimique classique du mycosis fongoïde correspond à un phénotype T-helper mature, avec expression de CD45, TCR alpha-béta, CD3, CD2, CD5 et CD4, sans expression de CD8 ni de TCR gamma. Cependant, une minorité de mycosis fongoïde présente un phénotype cytotoxique se traduisant par l'expression de CD8, TiA1, granzyme B ou perforine, et certains MF expriment un TCR gamma-delta.(22) Il n'existe pas de différence clinique ni pronostique entre les phénotypes T-helper et T-cytotoxique de mycosis fongoïde.(23,24) Toutefois, les cas de MF avec expression de marqueurs cytotoxiques peuvent être à l'origine de difficultés diagnostiques avec d'autres lymphomes cytotoxiques (LT cutané agressif épidermotrope CD8+ ou lymphome cutané T gamma-delta par exemple).

Des phénotypes aberrants CD4+/CD8+ et CD4-/CD8- ont également été rapportés.(5)

L'expression du CD7 est fréquemment perdue dès le stade débutant de la maladie. La perte d'autres antigènes pan-T (CD2, CD3, CD5) peut également survenir, le plus souvent au stade tumoral. (15)

Une expression partielle du CD30 est possible, en particulier au stade des plaques et au stade tumoral. (1,21,25)

Les cellules tumorales peuvent également exprimer PD1, et des cas de MF avec un phénotype T helper folliculaire (TFH) complet (PD1+, BCL6+, ICOS+ CXCL13+, CD10+) ont été décrits.(26)

Enfin, ont été rapportés des cas exceptionnels de MF avec expression aberrante du CD20.(27) Plus fréquemment, dans les lésions de stade avancé, il est possible d'observer un abondant infiltrat lymphocytaire B CD20+ réactionnel, qui peut masquer les lymphocytes T néoplasiques.

B4-Clonalité lymphocytaire

Le mycosis fongoïde est une pathologie clonale dérivant des lymphocytes T matures résidant dans la peau.(10) Ainsi dans la majorité des cas, il est possible de mettre en évidence un réarrangement monoclonal des gènes du récepteur des cellules T *(T-cell receptor, TCR)* à l'aide de différentes techniques de biologie moléculaire.(28)

Une première technique correspond à une PCR amplifiant les gènes TCR gamma ou TCR béta.(29) Les produits de PCR sont analysés après migration par électrophorèse capillaire pour être discriminés selon la taille des amplicons. Si l'infiltrat lymphocytaire est monoclonal, seul un pic est visualisé. Cette méthode de détection est qualitative, et sa sensibilité est très variable selon les études (de 50 à 90 %). Cette variabilité s'explique par de nombreux facteurs comme le

stade du MF, le design des sondes de PCR et les primers utilisés, ou encore la variabilité inter-observateur dans l'analyse des résultats. L'utilisation de sets commerciaux de primers standardisés comme BIOMED-2 résout une partie de ces difficultés.

Une technique plus récente (29) correspond au séquençage à haut débit du TCR (*high throughput sequencing, HTS)* et consiste à amplifier les gènes du TCR beta par PCR, puis à constituer une librairie après purification des produits de PCR et ligation à des adaptateurs. La librairie est alors séquencée, et l'identification du clone T dominant repose sur la quantification des différentes séquences obtenues. Cette méthode HTS-TCRB présente l'avantage d'être plus sensible que la PCR (85%), plus spécifique et quantitative (30). Elle s'impose dorénavant comme la méthode moléculaire de choix.

Au total, l'étude de la clonalité lymphocytaire est un outil d'aide au diagnostic de MF, en particulier au stade débutant lorsque les cellules néoplasiques sont rares pour faire le diagnostic différentiel avec une dermatose inflammatoire. Elle ne suffit pas pour porter un diagnostic de MF mais doit être intégrée aux données cliniques, histologiques et immunohistochimiques. L'identification du même clone T dans deux sites anatomiques différents est fortement évocatrice de malignité.(7)

B5-Pathogénèse

Cellule d'origine

La peau adulte contient en moyenne 20 milliards de lymphocytes T de façon physiologique.(30) Plus de 95 % de ces lymphocytes T sont de type mémoire, les 5 % restants étant de type naïf. Les lymphocytes T naïfs sont classiquement rencontrés dans le sang et les ganglions lymphatiques. Si des cellules T naïves rencontrent un antigène dans un ganglion de drainage du revêtement cutané, alors elles prolifèrent de façon clonale en lymphocytes T effecteurs et se différencient pour exprimer des antigènes d'adressage à la peau, le CLA et le CCR4. Une fois l'antigène causal éliminé, les lymphocytes T effecteurs se différencient en lymphocytes T mémoire, dont il existe deux sous-types principaux dans la peau (fig.6) : les lymphocytes T mémoire résidents (Trm) et les lymphocytes T mémoire centraux à tropisme cutané (Tcm). Les Tcm sont CLA+/CCR4+/L-selectine +/ CCR7+ et peuvent circuler entre la peau, le sang et les ganglions. A l'inverse les Trm sont CLA+/CCR4+ mais n'expriment ni la L-selectine ni le CCR7 et ne circulent que rarement en dehors de la peau. Un sous-type plus rare de cellules T mémoire

sont les lymphocytes T migrateurs mémoires (Tmm) qui expriment le CCR7 mais pas la L-selectine. Elles circulent de façon plus retardée en dehors de la peau que les Tcm.

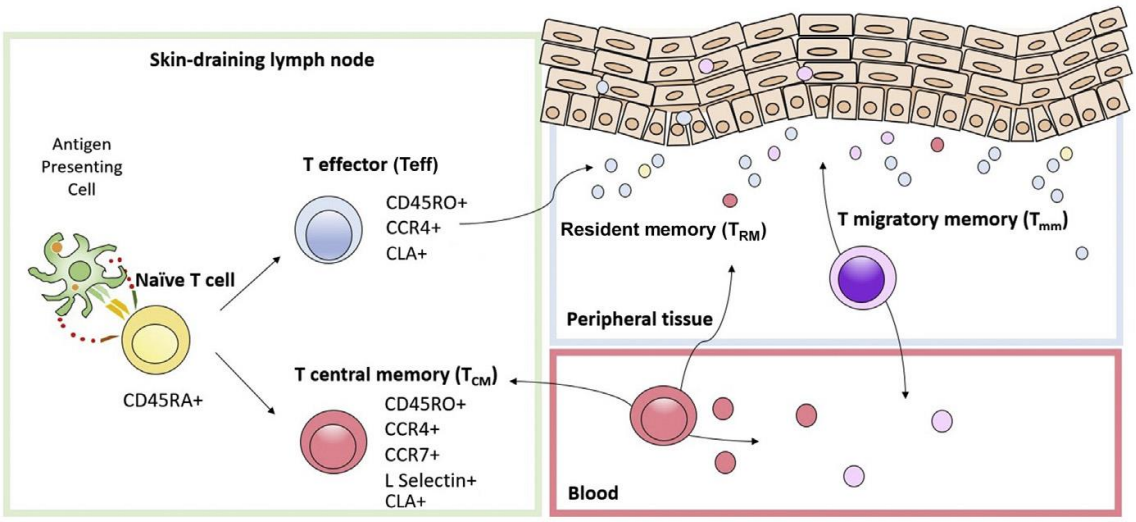


Figure 6 : Sous-types de lymphocytes T à tropisme cutané. D'après Larocca and Kupper, Hematol Oncol Clin N Am 33 (2019) 103–120

Campbell *et al* (31) ont démontré que les cellules tumorales du MF sont de type T mémoire résident (Trm) c'est-à-dire CLA+/CCR4+/L-selectine-/CCR7-, alors que les cellules tumorales du syndrome de Sézary sont de type T mémoire central (Tcm) et peuvent circuler plus facilement dans le sang périphérique. Le phénotype moléculaire des cellules tumorales est ainsi corrélé à la présentation clinique du MF et du syndrome de Sézary (fig.7).

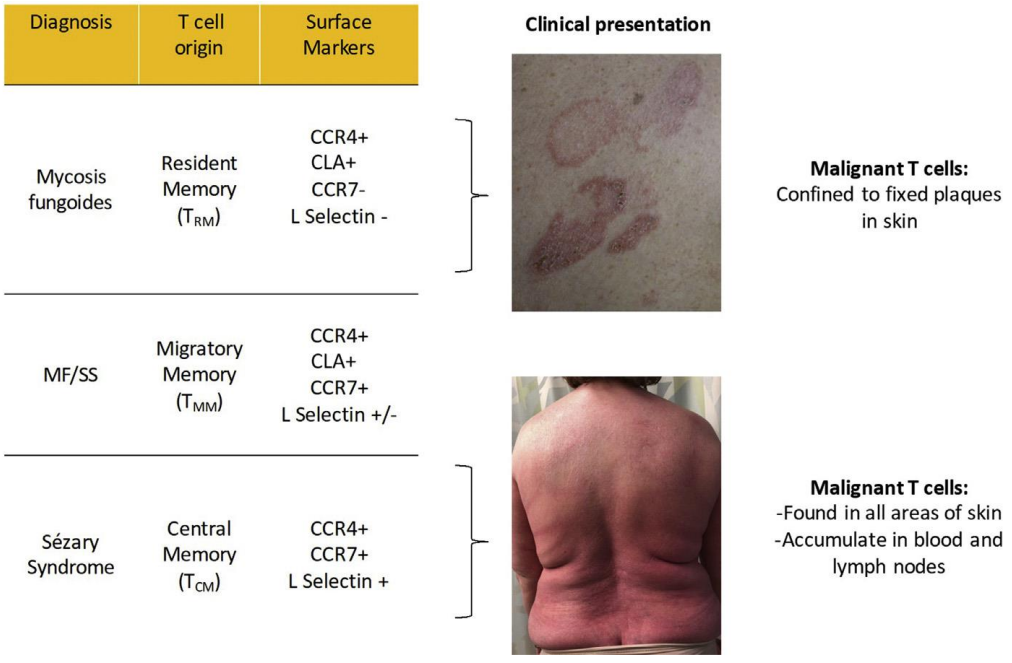


Figure 7 : Phénotypes moléculaires distincts des cellules T clonales dans le mycosis fongoïde (MF) et le syndrome de Sézary (SS). D'après Larocca and Kupper, Hematol Oncol Clin N Am 33 (2019) 103–120

Altérations génomiques

Le mycosis fongoïde présente une grande instabilité génétique associée à des caryotypes complexes et des mutations récurrentes, sans toutefois qu'il existe d'authentique marqueur moléculaire spécifique à valeur diagnostique. (1)

Les études de séquençage à haut débit (*next generation sequencing, NGS)* de type whole exome/whole génome ont identifié des mutations somatiques dans de nombreuses voies oncogéniques habituelles (32) : le contrôle du cycle cellulaire (*CDKN2A, RB1*) ; la voie de la réparation des dommages à l'ADN (*ATM, TP53*) ; la voie de l'apoptose (*FAS, TNFRSF10A*) ; la voie des MAPKinases (*KRAS, BRAF, MAPK1*) ou encore le remodelage de la chromatine (*ARID1A, DNMT3, KMT2C*). 92 % de ces mutations correspondent à des variations du nombre de copie de gènes (*single copy number variations, SCNVs)*. Les mutations ponctuelles de nucléotides (*single nucleotide variant, SNVs*) existent mais dans des proportions bien moindres que dans d'autres cancers (fig.8) (30)

Table 6
Recurrently affected genes in mycosis fungoides/Sézary syndrome

Affected by CNV (% of CTCL Samples)	Affected by SNV (% of CTCL Samples)
TP53 (92.5%)	MLL3 (4%–57%)
ZEB1 (65%)	TP53 (16%–43%)
STAT5B (63%)	ZEB1 (4%–27%)
ARID1A (58%)	STAT5B (2.77%–26.0%)
CDKN2A (40%)	ARID1A (8%–25%)
FAS (40%)	CARD11 (7%–22%)
DNMT3A (38%)	FAS (3%–19%)
ATM (30%)	PLCG1 (18%)
PRKCQ (30%)	CDKN2A (4%–17%)
TNFAIP3 (25%)	

Figure 8 : Principaux gènes altérés dans le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary. CNV = copy number variations, SNV = single nulceotide variations, CTCL = cutaneous T-cell lymphoma. D'après Larocca and Kupper, Hematol Oncol Clin N Am 33 (2019) 103–120

Des études récentes (33) ont révélé l'existence d'altérations génomiques dans les voies de signalisation des lymphocytes T (annexe 2) incluant des mutations récurrentes affectant des molécules de co-stimulation (*CD28* et *CTLA-4*), des enzymes associées au TCR (*PLCG1*) et des facteurs de transcription régulant les fonctions du TCR (*ZEB1*).

La voie de signalisation NFKB est également l'objet de mutations activatrices, et des inhibiteurs du protéasome ciblant cette voie, comme le bortezomib, sont en cours d'évaluation. Une autre voie d'intérêt est la voie de signalisation JAK/STAT, qui joue un rôle central dans la production

de cytokines stimulant la prolifération, la différenciation et l'apoptose des lymphocytes T (voir annexe 2). Des inhibiteurs de JAK comme le ruxolitinib (JAK 1/3) et le tofacitinib (JAK1/2) ont déjà fait l'objet d'études *in vitro* sur des lignées de CTCL.(28)

B6-Formes particulières de mycosis fongoïde

De nombreuses variantes cliniques et histologiques de MF ont été décrites, simulant des dermatoses inflammatoires variées. Seules trois variantes sont reconnues comme des entités distinctes dans la classification internationale WHO/EORTC : le MF pilotrope, la réticulose pagétoïde et le MF chalazodermique. Elles présentent des caractéristiques clinico-pathologiques distinctes ainsi que des pronostics différents.

Mycosis fongoïde pilotrope

Le MF pilotrope représente près de 10 % des cas de mycosis fongoïde. (5) Il touche préférentiellement les adultes avec un âge moyen au début de 46 - 59 ans (34,35) mais peut également se rencontrer chez l'enfant et l'adolescent.(36) Il existe une nette prédominance masculine, avec un sexe ratio H:F de 2-5 :1.

Cliniquement, l'atteinte caractéristique est celle du visage et de la région cervico-céphalique, mais 73 % des patients présentent aussi une atteinte du tronc ou des membres. (37) Les lésions les plus évocatrices sont centrées sur les follicules pileux : papules et plaques érythémateuses folliculaires, comédons, kystes pilaires, aspect de kératose pilaire. L'alopécie est fréquente au cours de l'évolution, survenant chez 81 % des patients.(34) L'alopécie des sourcils est évocatrice du diagnostic.(37) Beaucoup plus rarement, le mycosis fongoïde pilotrope peut se présenter sous la forme d'une lésion unique ou d'une érythrodermie.(38) Le prurit est un symptôme fonctionnel important, et permettrait de suivre l'évolution de la maladie. (34)

Histologiquement, le MF pilotrope se caractérise par l'association d'un infiltrat lymphocytaire dermique à renforcement péripilaire et d'une infiltration de l'épithélium folliculaire par des lymphocytes aux noyaux cérébriformes et hyperchromatiques. L'épiderme interfolliculaire est le plus souvent épargné. Les micro-abcès de Pautrier sont rares.(11,39) L'architecture du follicule pileux est souvent altérée avec des infundibulums kystisés dans 36 % des cas. La mucinose folliculaire, définie par des dépôts de mucine au sein de l'épithélium folliculaire visualisables avec les colorations au bleu alcian ou au fer colloïdal, est retrouvée dans 75 % des biopsies. (37)

D'un point de vue cytologique, l'infiltrat renferme des lymphocytes atypiques de taille moyenne en proportions variables, de nombreux petits lymphocytes réactionnels, des histiocytes, et souvent de nombreux polynucléaires éosinophiles. La présence de plasmocytes est également possible, en particulier en cas d'infection bactérienne secondaire.(11,37) Une réaction granulomateuse résorptive peut survenir au contact de follicules détruits. (40)

Une classification morphologique en 5 patterns a été proposée par Gérami et Guitart (40)

Les cinq patterns morphologiques caractéristiques du mycosis fongoïde pilotrope, d'après Gerami et Guitart
1 - Pattern « classique » : pilotropisme +/-mucinose folliculaire et architecture folliculaire conservée
2 - Hyperplasie folliculo-lymphoïde basaloïde + pilotropisme
3 - Granulomatose dermique + destruction folliculaire
4 - Folliculite éosinophilique
5 - Kystes folliculaires + pilotropisme

Comme dans le MF classique, la transformation en grandes cellules est possible et survient dans 15 % des cas.(34)

D'un point de vue immunohistochimique, le phénotype du MF pilotrope est superposable à celui de la forme classique de MF, avec des lymphocytes T CD3+ CD4+ et CD8-. Une expression du CD30 par des cellules de grande taille est possible, notamment en cas de transformation. (39,40) Des cas de MF pilotrope de phénotype CD8+ ont également été rapportées.

Un réarrangement clonal du TCR est mis en évidence dans 75 à 100 % des biopsies.(35,37)

Sur le plan pronostique, le MF pilotrope a longtemps été considéré comme une variante plus agressive du fait de la localisation particulière de l'infiltrat le rendant moins accessible aux traitements topiques locaux. Les taux de survie globale à 5 ans dans les publications du début des années 2000 étaient de 66-80 %.(6,39) Ces taux de survie étant comparable à ceux de la forme tumorale du mycosis fongoïde classique (1), le mycosis fongoïde pilotrope était classiquement traité par une approche plus agressive. Des études récentes (34,41) ont cependant défini deux sous-groupes de mycosis fongoïde pilotrope avec des pronostics différents : une forme débutante/indolente et une forme tardive/agressive. La forme débutante/indolente se caractérise par un taux de survie globale à 5 ans de 92% et à 10 ans de 72%, similaire à ceux de la forme débutante du mycosis fongoïde classique (annexe 3).

Ainsi, en 2017, le Groupe Hollandais des Lymphomes Cutanés a recommandé une attitude thérapeutique basée sur le stade de la maladie (42) comparable à l'approche thérapeutique du mycosis fongoïde classique à stade égal. Les dermocorticoïdes et la PUVA thérapie sont indiqués au stade débutant, alors que des traitements combinés associant PUVA thérapie, interféron alpha, radiothérapie locale ou irradiation corporelle totale aux électrons sont préconisés dans les stades avancés.

Mycosis fongoïde chalazodermique

La forme chalazodermique (*granulomatous slack skin, GSS*) est une variante extrêmement rare de mycosis fongoïde touchant principalement les adultes (1) et essentiellement localisée dans les plis axillaires et inguinaux.

Cliniquement, les lésions initiales sont celles du MF classique (macules et plaques) puis les zones de peau affectées deviennent atrophiques et se laissent progressivement distendre jusqu'à pendre (fig.9) en raison d'une extrême élastolyse, ressemblant au cutis laxa.(7,8)

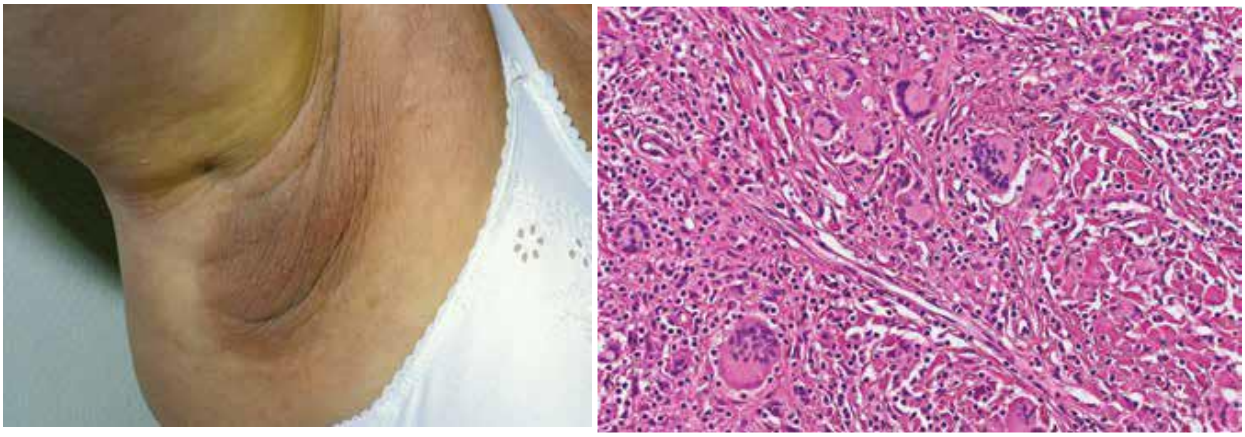


Figure 9 : Mycosis fongoïde chalazodermique. Plis axillaires redondants (à gauche). Infiltrat lymphoïde diffus contenant de nombreuses cellules géantes plurinucléées (à droite). D'après R. Willemze, Semin Cutan Med Surg 37:11-17 2018

Histologiquement, le GSS se caractérise par un infiltrat dermique dense et diffus, granulomateux, s'étendant jusque dans l'hypoderme. Il associe des lymphocytes T CD4+ de taille petite à moyenne, de nombreux histiocytes et des cellules géantes plurinucléées.(11,43) La présence de cellules géantes multi nucléées contenant plus de 10 noyaux est considérée comme caractéristique, mais a aussi été observée dans la forme granulomateuse du mycosis fongoïde.(43) Les histiocytes et les cellules géantes multi nucléées s'accompagnent d'une élastophagocytose et d'une lymphophagocytose (empéripolèse). La disparition des fibres élastiques dans le derme peut être mise en évidence par des colorations spéciales. On peut

trouver au sein de l'épiderme des lymphocytes atypiques aux noyaux cérébriformes comme dans le MF classique.

D'un point de vue immunohistochimique, les lymphocytes tumoraux sont de phénotype T helper CD3+/CD4+/CD8- avec expression variable du CD2 et du CD7. L'expression du CD30 est focale ou absente. Les cellules géantes expriment les marqueurs histiocytaires et de nombreux histiocytes expriment le CD1a. (33,34) Il existe habituellement un réarrangement clonal du TCR, et une translocation t(3;9)(q12;p24) a été rapportée dans un cas en 2007. (44)

Il est à noter que le diagnostic différentiel entre GSS et MF granulomateux est parfois très difficile du fait de nombreuses similitudes histologiques entre ces deux entités, comme l'a montré une étude récente de l'EORTC.(43) Le diagnostic final reposera alors sur la présentation clinique.

Sur le plan pronostique, le MF chalazodermique est une maladie indolente à progression clinique lente sur plusieurs années. L'atteinte reste en général confinée au revêtement cutané, bien que d'exceptionnels cas de dissémination ganglionnaire ait été rapportés. (45,46)

En revanche, 19 à 50 % des patients atteints de GSS développent un autre lymphome au cours de leur vie, soit avant soit après la survenue du GSS, en particulier un lymphome de Hodgkin. L'intervalle entre les deux lymphomes est généralement long, de plusieurs années voire décennies, et justifie la surveillance des patients au long cours.(47)

Bien que le GSS présente une évolution indolente, aucun traitement n'a jamais démontré son efficacité curative. La récidive est la règle. Les patients sont traités par PUVA thérapie, traitements systémiques (interféron alpha, méthotrexate...), radiothérapie ou exérèse chirurgicale des zones cutanées affectées.(11,43)

Réticulose pagétoïde

La réticulose pagétoïde est une variante localisée de mycosis fongoïde, caractérisée par la présence de macules et de plaques avec une prolifération intra-épidermique de lymphocytes T néoplasiques. (1) Historiquement, des formes localisées et disséminées de réticulose pagétoïde ont été décrites sous les termes de maladie de Woringer-Kolopp et de maladie de Ketron-Goodman, respectivement. Toutefois, la plupart des cas historiques de réticulose pagétoïde disséminée seraient aujourd'hui reclassés en lymphome T cutané primitif CD8+ cytotoxique épidermotrope agressif, lymphome T cutané gamma-delta ou en MF au stade tumoral. Le terme de réticulose pagétoïde doit donc être réservé à la forme localisée de la maladie.(1,48)

La réticulose pagétoïde est très rare et touche les deux sexes de façon égale. Elle peut survenir chez les adultes comme chez les enfants.

Cliniquement, l'atteinte est limitée à la peau, préférentiellement aux extrémités (mains et pieds). Les lésions sont le plus souvent uniques, correspondant à des macules ou à des plaques érythémateuses à bords nets, d'extension progressive lente, d'allure hyperkératosique ou psoriasiforme avec une fine squame (fig.10). Elles peuvent s'ulcérer secondairement ou prendre un aspect plus verruqueux ou tumoral, ressemblant alors cliniquement à une maladie de Bowen, un carcinome basocellulaire superficiel ou une maladie de Paget extra-mammaire.(10)



Figure 10 : Réticulose pagétoïde. Plaque unique hyperkératosique du poignet droit (à gauche). Hyperplasie épidermique et épidermotropisme extensif de lymphocytes de taille petite à moyenne (à droite). D'après R.Willemze Semin Cutan Med Surg 37:11-17 2018

L'aspect histologique caractéristique correspond à un épiderme hyperplasique psoriasiforme massivement infiltré par des lymphocytes atypiques de taille petite à moyenne, isolés ou formant des thèques, dont la distribution ressemble à la maladie de Paget. (1,48,49) Les lymphocytes présentent un cytoplasme abondant et vacuolisé avec des noyaux de taille moyenne à grande aux contours cérébriformes. Le derme superficiel peut être le siège d'un discret infiltrat lymphocytaire périvasculaire réactionnel ne contenant que rarement des cellules néoplasiques.

Les lymphocytes T néoplasiques sont de phénotype le plus souvent CD3+/CD4-/CD8+ ou plus rarement CD3+/CD4+/CD8- ou CD3+/CD4-/CD8-. Les cas CD8+ et CD4-/CD8- expriment souvent des marqueurs cytotoxiques. L'expression du CD30 est fréquente. (49) Il existe un réarrangement du TCR dans la plupart des cas.(1,10)

La réticulose pagétoïde est classiquement traitée par radiothérapie, traitement topique, ou exérèse chirurgicale. Son pronostic est excellent, bien que la récidive locale ou à distance soit possible. Contrairement au mycosis fongoïde classique, aucun cas de dissémination extra-cutanée ni aucun décès lié à la maladie n'ont été rapportés. (11,48)

B7-Stadification et pronostic

Le facteur pronostique le plus important dans le mycosis fongoïde est l'étendue de la maladie cutanée et extra-cutanée, reflétée par le stade clinique proposé par la Société Internationale pour les Lymphomes Cutanés (ISCL) et l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement des Cancers (EORTC). Cette classification prend en compte l'étendue et la nature des lésions cutanées, l'envahissement ganglionnaire, l'atteinte viscérale ainsi que la présence et le degré d'envahissement sanguin (fig. 11). Elle est corrélée à la survie des patients ainsi qu'au risque de progression de la maladie.

En cas d'atteinte cutanée limitée à des macules et des plaques couvrant moins de 10 % de la surface corporelle totale (stade IA), le pronostic est excellent avec une survie médiane globale de 35,5 années et un taux de survie spécifique de 90% à 20 ans(30), comparable à la survie des patients sans MF.(50) Toutefois le risque de progression de la maladie est de 18% à 20 ans.

Au stade IB, les patients ont une survie médiane de 21,5 années avec une survie spécifique de 67% à 20 ans. La survie médiane chute à 15,8 années au stade IIA avec une survie spécifique de 60% et un risque de progression de 41% à 20 ans(30).

Les patients présentant des lésions tumorales ou une érythrodermie (stades IIB, IIIA et IIIB) ont une survie médiane de 3,4-4,7 années avec un taux de survie spécifique d'environ 50% à 10 ans et un risque de progression estimé entre 50 et 80% à 20 ans. Au stade IV, le pronostic est sombre avec une survie médiane de 1,4-3,8 années et une survie spécifique de 20% à 5 ans.

D'autres facteurs de mauvais pronostic sont l'âge > 60 ans, un taux sérique élevé de LDH et l'absence de rémission complète après un traitement initial. La transformation cytologique définie par > 25 % de cellules de grande taille à l'examen histopathologique est également un facteur de mauvais pronostic.(1) La première cause de décès des patients atteints de MF est infectieuse, les infections à *Staphylococcus aureus*, entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* étant les plus fréquentes.(6,51) Par ailleurs, ces patients présentent un risque accru de développer des tumeurs épithéliales et des lymphomes B de type non-Hodgkiniens.(7,52)

Figure 11 : Classification en stades du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary, révisée par l'ISCL et l'EORTC. D'après WHO classification of skin tumours. 4th ed. (2018) IARC

TNMB stages	
Skin	
T_1	Limited patches,* papules, and/or plaques† covering < 10% of the skin surface. May further stratify into T_{1a} (patch only) vs T_{1b} (plaque ± patch).
T_2	Patches, papules or plaques covering ≥ 10% of the skin surface. May further stratify into T_{2a} (patch only) vs T_{2b} (plaque ± patch).
T_3	One or more tumors‡ (≥ 1-cm diameter)
T_4	Confluence of erythema covering ≥ 80% body surface area
Node	
N_0	No clinically abnormal peripheral lymph nodes§; biopsy not required
N_1	Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histopathology Dutch grade 1 or NCI LN_{0-2}
N_{1a}	Clone negative#
N_{1b}	Clone positive#
N_2	Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histopathology Dutch grade 2 or NCI LN_3
N_{2a}	Clone negative#
N_{2b}	Clone positive#
N_3	Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histopathology Dutch grades 3-4 or NCI LN_4; clone positive or negative
N_x	Clinically abnormal peripheral lymph nodes; no histologic confirmation
Visceral	
M_0	No visceral organ involvement
M_1	Visceral involvement (must have pathology confirmation¶ and organ involved should be specified)
Blood	
B0	Absence of significant blood involvement: ≤ 5% of peripheral blood lymphocytes are atypical (Sézary) cells‖
B_{0a}	Clone negative#
B_{0b}	Clone positive#
B1	Low blood tumor burden: > 5% of peripheral blood lymphocytes are atypical (Sézary) cells but does not meet the criteria of B_2
B_{1a}	Clone negative#
B_{1b}	Clone positive#
B2	High blood tumor burden: ≥ 1000/μL Sézary cells‖ with positive clone#

*For skin, patch indicates any size skin lesion without significant elevation or induration. Presence/absence of hypo- or hyperpigmentation, scale, crusting, and/or poikiloderma should be noted.

†For skin, plaque indicates any size skin lesion that is elevated or indurated. Presence or absence of scale, crusting, and/or poikiloderma should be noted. Histologic features such as folliculotropism or large-cell transformation (> 25% large cells), $CD30^+$ or $CD30^-$, and clinical features such as ulceration are important to document.

‡For skin, tumor indicates at least one 1-cm diameter solid or nodular lesion with evidence of depth and/or vertical growth. Note total number of lesions, total volume of lesions, largest size lesion, and region of body involved. Also note if histologic evidence of large-cell transformation has occurred. Phenotyping for CD30 is encouraged.

§For node, abnormal peripheral lymph node(s) indicates any palpable peripheral node that on physical examination is firm, irregular, clustered, fixed or 1.5 cm or larger in diameter. Node groups examined on physical examination include cervical, supraclavicular, epitrochlear, axillary, and inguinal. Central nodes, which are not generally amenable to pathologic assessment, are not currently considered in the nodal classification unless used to establish N_3 histopathologically.

¶For viscera, spleen and liver may be diagnosed by imaging criteria.

‖For blood, Sézary cells are defined as lymphocytes with hyperconvoluted cerebriform nuclei. If Sézary cells are not able to be used to determine tumor burden for B_2, then one of the following modified ISCL criteria along with a positive clonal rearrangement of the TCR may be used instead: (1) expanded $CD4^+$ or $CD3^+$ cells with CD4/CD8 ratio of 10 or more, (2) expanded $CD4^+$ cells with abnormal immunophenotype including loss of CD7 or CD26.

#A T-cell clone is defined by PCR or Southern blot analysis of the T-cell receptor gene.

Stage	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
III	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA_1	1-4	0-2	0	2
IVA_2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

B8-Traitement

Les modalités thérapeutiques des lymphomes cutanés primitifs dépendent du type histologique et du stade clinique de la maladie.(5) Du fait de leur hétérogénéité et de leur rareté, il n'existe à ce jour que très peu d'essais thérapeutiques randomisés et contrôlés. Des recommandations de groupes experts sont néanmoins disponibles, notamment celles de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) dont la dernière actualisation date de 2018 (53) (annexe 4).

La stratégie thérapeutique du mycosis fongoïde est fondée sur une approche conservatrice adaptée au stade clinique de la maladie. En effet, des études ont montré que l'administration précoce d'une chimiothérapie systémique agressive provoque des effets indésirables considérables sans bénéfice sur la survie des malades(54).

Il est ainsi recommandé de traiter les patients présentant des patchs ou des plaques couvrant moins de 10 % (stade IA) ou plus de 10 % (stade IB) de la surface cutanée à l'aide de thérapies ciblées sur la peau (*skin-directed therapies*). Celles-ci incluent les corticostéroïdes topiques, les psoralènes associés aux rayons ultraviolets A (PUVA), les rayons ultraviolets B à spectre étroit (nb-UVB) et des agents topiques cytostatiques comme le méchlorethamine (moutarde azotée).

Au stade IIB, les patients présentant une (ou de rares) plaque(s) ou tumeur(s) peuvent bénéficier d'une radiothérapie locale à faible dose sur les lésions cutanées.

Pour les patients présentant des lésions cutanées plus extensives et infiltrées ou résistantes aux thérapies dirigées, il est recommandé d'avoir recours à des thérapies systémiques à base d'interféron-alpha, de méthotrexate ou de rétinoïdes (bexarotène) que l'on peut associer entre eux ou aux thérapies dirigées (PUVA par exemple). Une autre option est celle de l'irradiation corporelle totale aux électrons (TBSET) avec des doses de 10 à 36 Gy.

En cas de maladie avancée ou réfractaire à tout autre type de traitement, l'utilisation de chimiothérapies systémiques à base de gemcitabine ou de doxorubicine liposomale peut être envisagée. La réponse thérapeutique est malheureusement de courte durée dans la majorité des cas. L'emploi de polychimiothérapies systémiques (protocole CHOEP par exemple) doit être réservé aux patients présentant un effacement ganglionnaire, un envahissement viscéral (stade IV) ou un MF au stade tumoral étendu et réfractaire aux chimiothérapies mono-agents.

Par ailleurs, les patients jeunes présentant un MF réfractaire ou rapidement progressif sont éligibles à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, après un éventuel debulking tumoral par TBSET.

De nombreuses thérapies ciblées font actuellement l'objet d'essais cliniques et représentent des alternatives prometteuses. (30) Certaines d'entre elles ont déjà été approuvées par les instances régulatrices du médicament en Europe et aux Etats-Unis. La romidepsine est un inhibiteur des histones déacétylases disponible sous ATU en France, et qui a montré dans les essais cliniques un taux de réponse globale de 34% et un taux de réponse complète de 6% dans le MF (29). Des thérapies ciblées par anticorps monoclonaux sont également disponibles aux USA et en Europe : le brentuximab vedotin (anticorps anti-CD30) et le mogamulizumab (anticorps anti-CCR4). D'autres thérapies sont en cours d'essais cliniques : le pembrolizumab (inhibiteur du checkpoint immunitaire anti-PD1) et la lacutamab (IPH4102, anticorps anti-KIR3DL2).(53,55,56)

C) Angiotropisme dans les lymphomes

C1-Définition

Certains types de lymphomes sont caractérisés histologiquement par un tropisme vasculaire. Les cellules néoplasiques pénètrent la paroi de vaisseaux qui montrent fréquemment une nécrose fibrinoïde ou une thrombose occlusive associée. Ces altérations histologiques sont souvent regroupées sous le terme d'angiocentrisme, d'angioinvasion et d'angiodestruction. Elles doivent être distinguées de la simple topographie périvasculaire d'un infiltrat lymphocytaire, évènement beaucoup plus fréquent tant dans les infiltrats néoplasiques que dans les dermatoses inflammatoires. Par ailleurs, il faut distinguer les lymphomes angiotropes des lymphomes intravasculaires dans lesquels les cellules néoplasiques se situent au sein de la lumière des vaisseaux, sans infiltrer leur paroi.

C2-Lymphomes classiquement angiotropes

Lymphome extra-ganglionnaire T/NK de type nasal

Il est défini par l'OMS comme un lymphome à prédominance extra-ganglionnaire, fortement associé à l'EBV, constitué de cellules de phénotype NK ou T cytotoxique et caractérisé par des lésions d'angiocentrisme et d'angiodestruction. (1)

Il s'agit d'un lymphome peu fréquent, touchant préférentiellement les adultes originaires d'Asie et d'Amérique centrale ou du sud où il représente 5 à 10 % des cas de lymphome non-

Hodgkinien. La localisation la plus fréquente est le nasopharynx et le tractus aérodigestif supérieur de façon plus générale, la peau arrivant en seconde position.(57)

Cliniquement, les lésions cutanées correspondent à des nodules ou à des plaques infiltrées, érythémateuses à violacées, pouvant s'ulcérer secondairement. Elles sont localisées sur le tronc et les membres. Des signes généraux à type de fièvre, perte de poids et malaise sont possibles, et certains cas peuvent se compliquer d'un syndrome d'activation macrophagique.

Histologiquement, le lymphome T/NK est caractérisé par un infiltrat lymphoïde dermique dense centré sur les vaisseaux et les annexes, d'architecture nodulaire ou plus diffuse, s'étendant parfois jusque dans l'hypoderme. L'angioinvasion et l'angiodestruction sont bien visibles, accompagnées d'une nécrose de la paroi des vaisseaux qui peuvent être le siège de thrombose. Il s'y associe fréquemment une nécrose ischémique du derme adjacent. Les lymphocytes tumoraux sont de taille variable, le plus fréquemment de taille moyenne, avec un cytoplasme pâle et des noyaux à contours irréguliers et à chromatine dense.

En immunohistochimie, les cellules tumorales expriment le CD2, le CD56 et les protéines cytotoxiques TiA1, Granzyme B et Perforine. Elles appartiennent le plus souvent à la lignée NK et n'expriment pas le CD3 de surface, le CD4, le CD8, le CD5 ni les TCR alpha-beta ou gamma-delta. En revanche, elles expriment le CD3e situé en intracytoplasmique. Dans 10 % des cas les cellules néoplasiques appartiennent à la lignée T et expriment le CD4 ou le CD8 et les récepteurs TCR alpha-beta ou gamma/delta. L'hybridation in situ avec la sonde EBER est positive. Le CD30 est positif dans 60 % des cas.

Le lymphome T/NK est un lymphome très agressif avec un taux de survie globale à 5 ans de 26% et une médiane de survie globale de 12-15 mois. Il n'existe pas de consensus international sur l'attitude thérapeutique. Ont été employées la radiothérapie, la chimiothérapie systémique et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Papulose lymphomatoïde de type E

Elle s'inscrit dans le cadre des lymphoprolifération cutanées primitives T CD30+, représentant le deuxième groupe de lymphomes T cutanés par ordre de fréquence (30 % des cas). Ce spectre lésionnel comprend la papulose lymphomatoïde, le lymphome T primitif cutané anaplasique et les formes frontières.(58) Leur caractéristique phénotypique commune distinctive est l'expression du CD30. Bien que la papulose lymphomatoïde et le lymphome T primitif cutané anaplasique partagent des caractéristiques histologiques et phénotypiques, ces deux

pathologies diffèrent par leur présentation clinique et leur évolution. La corrélation anatomoclinique est donc essentielle au diagnostic définitif.

La papulose lymphomatoïde est une affection cutanée chronique caractérisée par la récurrence de lésions spontanément résolutives, avec une évolution clinique bénigne.(1) Elle touche surtout les adultes, avec un âge médian de 45 ans, mais se rencontre aussi chez l'enfant. Les lésions cutanées sont localisées au niveau du tronc et des extrémités, sous la forme de papules plus ou moins nécrotiques et de petits nodules qui régressent spontanément en 3 à 12 semaines. Elles peuvent laisser des cicatrices varioliformes. (58)



Figure 12 : Lésion ulcérée et croûteuse (à gauche) et cicatrice atrophique (à droite) au niveau de la clavicule droite. Papulose lymphomatoïde de type E. D'après W.Kempf, Am J Surg Pathol 2013;37:1–13.

Dans la forme angioinvasive (type E), les papules initiales laissent souvent place à des lésions ulcérées nécrotico-hémorragiques de grande taille (entre 1 et 4 cm) rapidement évolutives, dites « escarre-like » (fig.13). Malgré l'aspect agressif de ces lésions, elles régressent également de façon spontanée en quelques semaines.

Sur le plan histologique, on distingue 5 sous-types de papulose lymphomatoïde (annexe 5).

La papulose lymphomatoïde de type E est une forme histologique angioinvasive caractérisée par un infiltrat angiocentrique et angiodestructeur de cellules pléomorphes CD8+ de taille petite à moyenne qui infiltrent la paroi des vaisseaux de petit et moyen calibre au sein du derme et parfois de l'hypoderme (fig.14). Les thromboses occlusives, la nécrose épidermique extensive et l'ulcération sont fréquentes. (59)

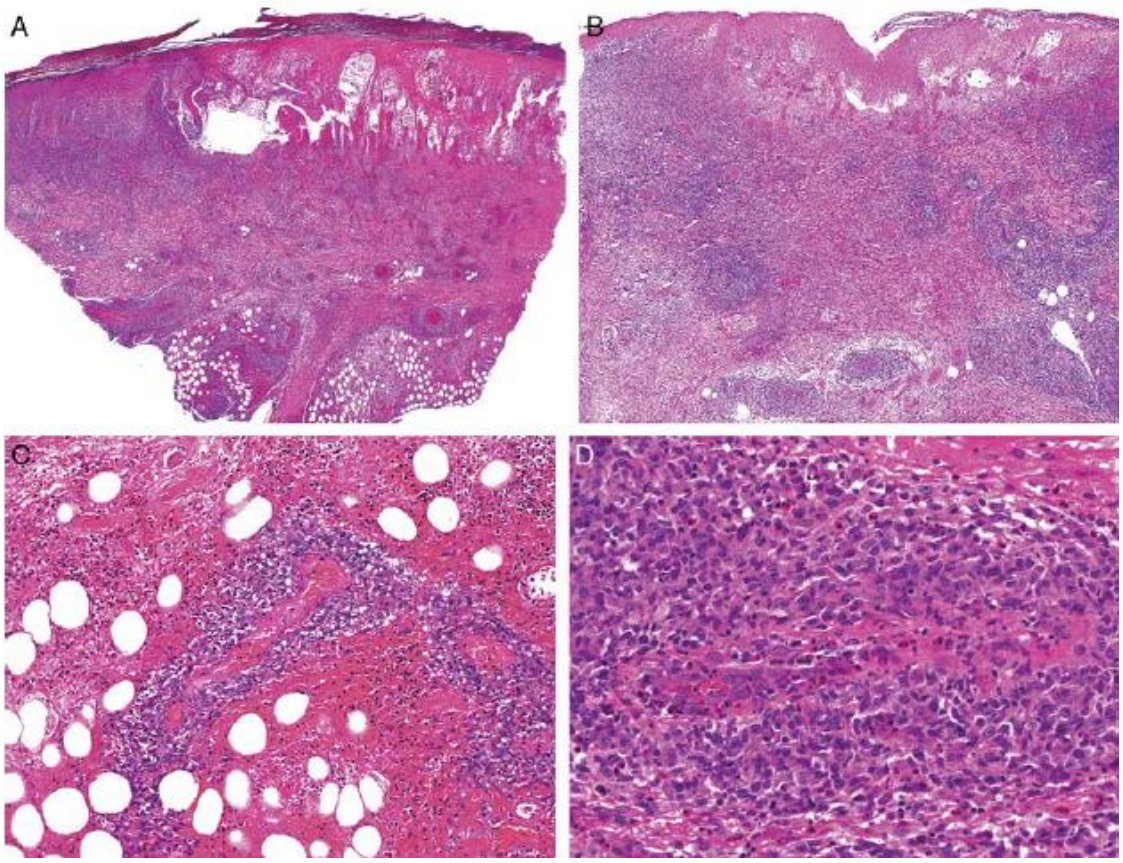


Figure 13 : Nécrose épidermique, denses infiltrats angiocentriques dans le derme et l'hypoderme asssociés à des thrombi (A et B). A fort grossissement, lymphocytes pléomorphes infiltrant la paroi d'un vaisseau avec nécrose fibrinoïde et extravasation d'hématies (C et D). D'après W.Kempf, Am J Surg Pathol 2013;37:1–13.

D'autres types encore plus rares de lymphome peuvent également s'accompagner d'infiltrats angiotropes et angiodestructeurs, comme le lymphome primitif cutané T gamma delta ou la granulomatose lymphomatoïde.

C3- Lymphomes intravasculaires

Les lymphomes intravasculaires sont des maladies rares caractérisées par la présence de lymphocytes néoplasiques uniquement au sein des lumières vasculaires, en particulier au sein des capillaires. Ils correspondent à des lymphomes non Hodgkinien décrits pour la première fois en 1959 par Pfleger et Tappeiner.(1) La grande majorité sont de phénotype B, et moins de 10 % des cas publiés sont d'origine T/NK. De très rares cas de lymphomes anaplasiques intravasculaires primitivement cutanés ont également été rapportés ces dernières années. Seul le lymphome intravasculaire à grandes cellules B est reconnu comme une entité distincte par les dernières classifications OMS des tumeurs hématopoïétiques et des tumeurs cutanées.

Lymphome B intravasculaire à grandes cellules

Le lymphome B intravasculaire à grandes cellules est un variant rare de lymphome B à grandes cellules extra-ganglionnaire touchant les adultes avec un âge médian de 67 ans, sans prédominance de sexe. La maladie est habituellement disséminée au diagnostic et peut toucher n'importe quel organe, à l'exclusion des ganglions.

D'un point de vue clinique, il existe deux formes principales (1): la forme « classique » (principalement rencontrée dans les pays occidentaux) qui touche essentiellement la peau et le système nerveux central, et la forme associée à un syndrome d'activation macrophagique (initialement rapportée chez des patients asiatiques). Les patients présentent alors une défaillance multi-viscérale, une hépatosplénomégalie et une pancytopénie. Par ailleurs, une forme purement cutanée de la maladie est également reconnue par l'OMS, touchant presque exclusivement des femmes occidentales. Les lymphocytes tumoraux sont alors strictement localisés à la peau au moment du diagnostic.

Les lésions cutanées, identiques dans les différentes formes de la maladie, correspondent à des macules érythémateuses, des plaques ou des nodules ulcérés au niveau des membres supérieurs, des jambes, de l'abdomen ou en région infra-mammaire. Ces lésions sont souvent douloureuses et s'accompagnent de télangiectasies et d'œdème, simulant des dermatoses inflammatoires.

Histologiquement, les lymphocytes néoplasiques sont retrouvés dans les organes touchés presque exclusivement au sein de la lumière des vaisseaux de taille petite à intermédiaire (fig. 15). Une extravasation minime de cellules néoplasiques au pourtour des vaisseaux est possible. Dans la peau, l'infiltrat lymphomateux épargne souvent le derme et se localise dans le tissu sous-cutané. Les lymphocytes sont de grande taille avec un nucléole proéminent, et les figures de mitose sont fréquentes. En immunohistochimie, ils expriment les antigènes B matures et MUM1 dans la majorité des cas, indiquant une origine non germinative. Le CD5 est exprimé dans 38 % des cas, et le CD10 dans 13 % des cas.

Le pronostic du lymphome intravasculaire à grandes cellules B est sombre, à l'exception de la forme purement cutanée. Le traitement reposant sur des chimiothérapies associées au rituximab permet d'obtenir un taux de survie globale à 3 ans de 60-81 %. Les rechutes au niveau du système nerveux central sont malheureusement fréquentes, estimées à 25 % des cas, et ce quelle que soit la forme clinique initiale de la maladie.

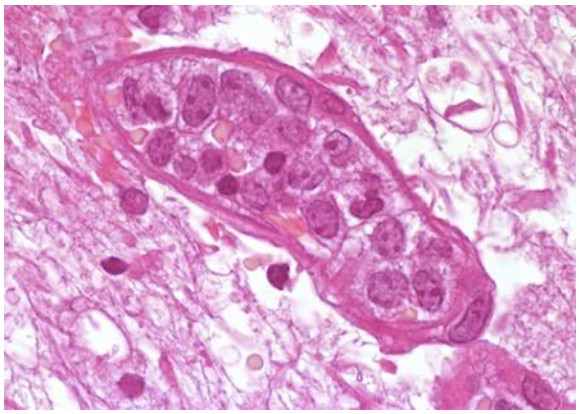


Figure 14 : Lymphome B intravasculaire à grandes cellules. Lumière vasculaire distendue par une prolifération de cellules néoplasiques de grande taille ressemblant à des centroblastes. D'après Ponzoni and Campo *Blood* (2018) 132 (15): 1561–1567.

Lymphome intravasculaire T/NK

Les lymphomes intravasculaires T/NK sont très rares avec moins de 40 cas décrits dans la littérature.(60) Ils correspondent à des lymphomes agressifs exprimant souvent les marqueurs cytotoxiques et fortement associés à l'EBV.

L'âge médian des patients est de 50 ans, sans prédominance de sexe. La peau est l'organe le plus fréquemment atteint, bien que la maladie puisse toucher de nombreux organes (système nerveux central, rate, foie, rein, moelle osseuse). Chez près d'un tiers des patients, la maladie touche au moins 2 sites différents au moment du diagnostic. Les manifestations cutanées sont variées, à type de papules érythémato-squameuses et de nodules ulcérés. Les lésions les plus fréquentes sont des plaques violacées du tronc et des membres, faisant évoquer cliniquement des lésions vasculaires.

L'examen histologique met en évidence la présence de cellules lymphoïdes pléomorphes de grande taille confinées dans la lumière de vaisseaux de petits calibres, exprimant des marqueurs T ou NK. Dans la grande majorité des cas, il existe une expression des marqueurs cytotoxiques, du CD56 et de l'EBV par hybridation in situ(61).

Le pronostic est sombre et semble lié à l'extension de la maladie au moment du diagnostic, avec des survies rapportées allant de quelques semaines à 18 mois.

Lymphome T intravasculaire anaplasique à grandes cellules

Six cas de lymphome T intravasculaire anaplasique à grandes cellules se présentant au niveau cutané ont fait l'objet de cas reports depuis 2011.(62) Ils se distinguent des lymphomes intravasculaires T/NK par une évolution clinique indolente, les rapprochant du pronostic du lymphome primitif cutané T anaplasique. Sur le plan clinique, les lésions cutanées correspondent à des plaques ou des nodules rouge violacés souvent limités à une seule région (jambe, épaule, dos, scalpe, vulve, sein), sans envahissement extra-cutané. Sur le plan histologique, l'infiltrat lymphoïde est constitué de cellules pléomorphes de grande taille confinées à l'intérieur de petites structures vasculaires, formant des amas plus cohésifs et nécrotiques par rapport au lymphome intravasculaire T/NK. En immunohistochimie, les cellules expriment fortement et diffusément le CD30 (100 % des cas), le CD3 dans la moitié des cas, et n'expriment ni l'EBV, ni le CD56 ni les marqueurs cytotoxiques. ALK est classiquement négatif, avec seulement un cas rapporté de lymphome T intravasculaire anaplasique ALK positif.(63)

C4-Angiotropisme et mycosis fongoïde

Une revue de la littérature a permis l'identification de rares cas rapportés de MF avec angiotropisme, dont 2 décrivaient des MF avec localisation pulmonaire.

Mycosis fongoïde pulmonaire avec angiotropisme

En 1993, Kitching et Gibbs (64) rapportèrent le cas d'une femme de 31 ans avec antécédent de MF évoluant depuis l'âge de 8 ans, ayant reçu plusieurs lignes thérapeutiques. Elle se présenta en urgence pour une érythrodermie associée à un tableau de dyspnée avec toux et hémoptysie. Le scanner thoracique révéla de multiples nodules pulmonaires bilatéraux. Un de ces nodules fit l'objet d'une ponction biopsique sous imagerie. A l'examen histologique, le parenchyme pulmonaire était infiltré par des cellules lymphoïdes T CD3+ de taille moyenne à grande, aux noyaux circonvolutés, sur un fond polymorphe de petits lymphocytes B et T, de polynucléaires éosinophiles et de nombreux histiocytes formant des granulomes mal limités. Les lymphocytes tumoraux infiltraient et dissociaient la paroi de nombreux vaisseaux sanguins de petits calibres. Après exclusion d'une cause infectieuse, le diagnostic final retenu fut celui d'une localisation pulmonaire du mycosis fongoïde connu, d'aspect granulomateux et angiotrope. Les auteurs ne fournirent pas d'information sur la prise en charge thérapeutique ni le suivi évolutif de la patiente.

En 2002, Ueda *et al* (65) rapportèrent un cas similaire. Une femme de 74 ans ayant pour antécédent un MF évoluant depuis 7 ans se présenta en urgence avec un tableau de dyspnée fébrile. Le bilan d'imagerie révéla de multiples nodules pulmonaires, plusieurs adénopathies hilaires, une hépatosplénomégalie ainsi qu'une thyroïdomégalie. La patiente fut hospitalisée et reçu une antibiothérapie associée à des antifongiques, puis de la prednisone. Elle décéda 3 semaines après le début du traitement. Un examen autopsique avec multiples prélèvements histologiques fut réalisé, permettant la mise en évidence d'une dissémination du mycosis fongoïde connu au niveau de la peau, des poumons, du foie, de la rate et de la thyroïde. Au niveau pulmonaire, les cellules tumorales étaient centrées sur les vaisseaux péribronchiolaires et infiltraient leur paroi, provoquant des thromboses occlusives à l'origine d'infarctus périphériques.

Mycosis fongoïde cutané avec angiotropisme

En 1983, Granstein *et al* (66) rapportèrent le cas d'un homme de 46 ans avec antécédent de MF au stade de plaque évoluant depuis 6 ans, traité par prednisone. Au cours du suivi apparurent des plaques ulcérées au niveau de l'épaule droite et du sacrum suivies de multiples lésions cutanées parfois ulcérées sur le tronc. Six biopsies révélèrent un infiltrat lymphoïde atypique épidermotrope correspondant au MF connu. Seules les biopsies correspondant aux lésions ulcérées montrèrent une infiltration de la paroi des veines de petit calibre du derme profond et de l'hypoderme. Le patient fut traité par de la méchlorethamine puis du cyclophosphamide et de la prednisone, avec régression de 80 % des lésions après trois mois. Cependant une leucopénie iatrogène motiva l'arrêt du cyclophosphamide, remplacé par du méthotrexate. Le patient décéda quelques mois plus tard dans les suites d'une pancytopénie fébrile, après l'apparition de nombreuses lésions tumorales cutanées.

En 1999, Goldstein *et al* (67) rapportèrent le cas d'un homme de 43 ans avec antécédent d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs évoluant depuis 19 ans. Au cours du suivi apparut une lésion cutanée blanchâtre sous unguéale de l'hallux droit qui motiva l'exérèse de l'ongle, sans examen histologique. En parallèle, une angiographie montra de multiples sténoses de l'artère iliaque externe droite et des artères fémorales superficielles justifiant une intervention chirurgicale à type de bypass. Dans les jours suivant l'intervention, l'hallux droit doubla de volume et la matrice de l'ongle précédemment opéré se sépara de la phalange distale. Une amputation de l'hallux pour suspicion d'ostéomyélite fut réalisée. L'examen histologique mit en évidence des lésions de MF classique associées à une infiltration de la paroi

des vaisseaux de petit et moyen calibre du derme profond. Devant l'absence d'autre lésion cutanée, le patient ne reçut pas de traitement complémentaire. Un an après l'amputation, il ne présentait toujours aucune lésion.

En 2016, Vargas Nevado *et al* rapportèrent un cas de MF avec changement d'immunophénotype associé à des lésions d'angiotropisme.(68) L'histoire était celle d'un homme de 84 ans avec antécédent de MF au stade IB depuis 6 mois. L'immunophénotype cutané initial montrait une expression des marqueurs CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 et CD30 et un réarrangement monoclonal du TCR. L'apparition d'une plaque ulcérée et nécrotique de la jambe gauche motiva une nouvelle biopsie, montrant un infiltrat de grandes cellules atypiques sur toute la hauteur du derme et débordant dans l'hypoderme, avec angiotropisme et nécrose de la paroi des vaisseaux dermiques. De façon inattendue, l'immunophénotype des cellules tumorales avait changé : les cellules exprimaient toujours CD3, CD5 et CD7 mais aussi les marqueurs cytotoxiques Granzyme B et TiA1. L'expression de CD2, CD4, CD8 et CD30 était perdue. EBER, CD56 et TCR delta étaient négatifs. Une nouvelle recherche de clonalité mit en évidence un clone cutané identique au clone initial. Le patient décéda 2 mois plus tard à la suite d'une septicémie.

En 2019, Yonan *et al* rapportèrent le cas d'un homme de 80 ans avec MF pilotrope au stade de plaque évoluant depuis 6 ans.(69) Alors que son état clinique était stable sous interféron alpha, le patient développa plusieurs ulcères des membres inférieurs. L'optimisation du traitement d'insuffisance veineuse s'avéra inefficace. L'examen des biopsies cutanées montra un infiltrat dense en bande sous-épidermique avec épidermotropisme et syringotropisme. Les cellules tumorales T CD3+ infiltraient la paroi des vaisseaux du derme en leur conférant un aspect dit en « bulbe d'oignon » associé à une nécrose fibrinoïde. Le patient fut traité par radiothérapie localisée puis irradiation corporelle totale aux électrons (TSBET) avec réponse complète à 6 mois. Il n'existait pas de récurrence des ulcères après 15 mois de suivi.

Enfin en 2014, parmi leur cohorte de 19 cas de mycosis fongoïde syringotropes, De Masson et Battistella (70) identifièrent 2 cas de MF vasculotropes (non analysés de façon indépendante) se traduisant cliniquement par des plaques ulcérées des membres inférieurs.

II - Problématique

Le mycosis fongoïde représente le lymphome cutané primitif le plus fréquent (62 % des cas de CTCL). Certains patients développent au cours de la maladie des lésions cliniquement ulcérées, le plus souvent au stade tumoral en rapport avec la densité de l'infiltrat dermique. Dans de rares cas, l'examen histologique met en évidence une infiltration de la paroi des vaisseaux dermiques et/ou hypodermiques par les cellules tumorales. Cet évènement a fait l'objet de 6 cas rapportés dans la littérature depuis 1983. Cependant, il n'existe pas à ce jour d'étude de plus grande envergure sur le sujet, et notamment pas de données sur la fréquence ou le pronostic de telles lésions.

Notre étude a pour but de mieux caractériser les lésions d'angiotropisme dans le mycosis fongoïde en étudiant leur fréquence, leur expression clinique, leur histophénotype ainsi que leur pronostic. Il s'agit de savoir notamment si ces anomalies histologiques surviennent uniquement en cas d'ulcération clinique, et d'étudier leur gravité par le biais de la réponse thérapeutique et la survie des patients.

III - Matériel et méthodes

Pour répondre à cette problématique, nous avons conçu une étude rétrospective monocentrique basée sur l'expérience de l'hôpital Saint-Louis, AP-HP, centre expert national du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC).

A) Identification des cas et données cliniques

Afin d'identifier les cas, une requête de tous les comptes-rendus de mycosis fongoïde validés entre le 1er janvier 2000 et le 20 novembre 2020 a été effectuée sur la base de référencement anatomopathologique Diamic, à l'aide du code ADICAP « mycosis fongoïde » (J7N7). Une période d'inclusion de 20 ans semblait pertinente au regard de la rareté supposée de cette association lésionnelle.

Tous les comptes-rendus ont été intégralement relus afin de rechercher au sein du texte la description histologique d'angiotropisme, défini comme une infiltration de la paroi des structures vasculaires dermiques ou hypodermiques par des lymphocytes tumoraux. Au total, 2265 comptes rendus ont été relus. Parmi eux, 11 cas répondant aux critères de recherche ont été identifiés.

Pour chaque cas, les données cliniques suivantes ont fait l'objet d'un recueil : sexe et âge du patient, date du premier diagnostic de mycosis fongoïde, historique des traitements reçus, date de la biopsie avec angiotropisme, âge du patient au moment de la biopsie, stade TNMB au moment de la biopsie, aspect clinique des lésions au moment de la biopsie, ulcération éventuelle des lésions, siège de la biopsie, et LDH au moment de la biopsie. Ont également été recueillis le traitement à la suite de la biopsie, la réponse clinique à ce traitement, ainsi que la date de dernier suivi et le statut clinique du patient à la date du dernier suivi.

Pour les cas dont le diagnostic de MF avec angiotropisme a été porté après 2010, ces informations ont été récupérées à l'aide de requêtes informatiques sur les logiciels cliniques utilisés à l'hôpital Saint-Louis (Middlecare, Orbis et Stare). Pour les cas antérieurs à 2010, ces informations ont été recueillies par la consultation des dossiers cliniques archivés dans le service de Dermatologie, avec l'aide d'un dermatologue sénior. Enfin, pour un cas adressé en relecture à l'hôpital Saint-Louis, les données cliniques ont été recueillies directement auprès du dermatologue ayant pris en charge la patiente.

B) Données histologiques et immunohistochimiques

Les lames histologiques (coloration HES et lames d'immunohistochimie) ainsi que les blocs FFPE correspondant à chacun des 11 cas ont été récupérés au sein du laboratoire d'anatomie pathologique. En cas d'indisponibilité des lames, une nouvelle coupe colorée par HES avec deux niveaux a été réalisée.

Chaque cas a ensuite fait l'objet d'une relecture histologique par un pathologiste expert du GFELC afin de valider le diagnostic de mycosis fongoïde et de vérifier le caractère angiotrope de l'infiltrat tumoral. Au total, seul un cas sur onze a été exclu de l'étude en raison de l'absence d'authentique lésion d'angiotropisme identifiée (les lymphocytes réalisaient des manchons périvasculaires denses sans toutefois infiltrer la paroi des vaisseaux).

Les critères histologiques suivants concernant l'infiltrat néoplasique ont fait l'objet d'un recueil : épidermotropisme (présence/absence) ; pilotropisme (présence/absence) ; syringotropisme (présence/absence), profondeur de l'infiltrat au sein de la biopsie (en millimètres et selon le niveau de Clark), transformation en grandes cellules (présence/ absence). La composition de l'infiltrat a également été prise en compte : lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles, granulomes (tous notés soit présents soit absents).

Concernant l'atteinte histologique vasculaire, ont été définis comme critères pertinents les éléments suivants : siège des vaisseaux infiltrés (derme papillaire/derme réticulaire/ hypoderme) ; type de vaisseaux atteints (artériole/veinule/capillaire) ; calibre des vaisseaux atteints (petit/moyen) ; nature de l'infiltrat angiotrope (lymphocytes/histiocytes/polynucléaires neutrophiles) ; nécrose fibrinoïde (présence/absence) ; thrombose (présence/absence).

Des examens immunohistochimiques ont été réalisés sur les blocs FFPE à l'aide des anticorps suivants : CD4 (SP35 ; ROCHE-VENTANA), CD8 (1/50 ; DAKO-AGILENT), CD20 (1/200 ; DAKO-AGILENT), CD30 (1/40 ; DAKO-AGILENT), PD1 (1/50 ; ABCAM), Granzyme B (1/100 ; DAKO-AGILENT), TCR gamma (1/100 ; SANTA CRUZ), Ki67 (1/50 ; DAKO-AGILENT), KIR3DL2 (clone non commercialisé, mis à disposition par Innate Pharma dans le cadre d'une collaboration de recherche). Pour chaque cas, la prédominance de l'expression du CD4 ou du CD8 par l'infiltrat néoplasique a été recueillie. Le seuil de positivité retenu pour PD1 correspondait à une expression par plus de 50% des cellules néoplasiques. Le seuil de positivité retenu pour le CD30 correspondait à une expression par plus de 10% des cellules néoplasiques. L'expression des

autres anticorps a été quantifiée par le nombre de cellules tumorales positives par rapport au nombre total de cellules tumorales (en pourcentage).

Une hybridation in situ avec la sonde EBER (INFORM EBER – ROCH) a été réalisée sur chacun des 10 cas à partir des blocs FFPE.

C) Données de biologie moléculaire

Parmi les 10 cas retenus pour l'étude, une recherche de clonalité lymphocytaire avait déjà été effectuée au moment du diagnostic d'angiotropisme dans la moitié des cas, à l'aide de la méthode PCR-TCRB BIOMED-2 (avec kits commerciaux InVivoScribe, San Diego, CA, USA). Les comptes rendus ont été récupérés auprès du laboratoire d'hématologie moléculaire de l'hôpital Saint-Louis.

Les 5 autres cas ont fait l'objet d'une recherche de clonalité par séquençage à haut débit du TCRB (*high-throughput sequencing, HTS*). L'ADN tumoral a été extrait à l'aide du kit Maxwell® RSC DNA FFPE Plus (Promega, Madison, WI, USA) à partir des blocs FFPE (10 coupes à 10 microns). Les librairies TCRB ont été préparées à l'aide du kit ImmunoSEQ (Adaptive Biotechnologies, Seattle, WA, USA) en utilisant au minimum 100 ng d'ADN, selon les recommandations du fabriquant. Le séquençage des librairies TCRB a été effectué sur un appareil MiSeq (Illumina, San Diego, CA, USA) dans le département de génétique des tumeurs solides de l'hôpital Saint-Louis. Les données du séquençage HTS-TCRB ont été analysées à l'aide de l'analyseur ImmunoSEQ® (Adaptive Biotechnologies).

IV - Résultats

A) Caractéristiques cliniques

Sur 2265 biopsies de mycosis fongoïde analysées entre le 1er janvier 2000 et le 20 novembre 2020 dans notre centre, 10 biopsies présentaient des lésions d'angiotropisme à l'histologie, soit une fréquence de 0,44 %.

Les principales caractéristiques cliniques de la cohorte sont résumées dans le tableau 1. Le groupe d'étude était constitué de 6 hommes et 4 femmes, dont l'âge moyen au diagnostic d'angiotropisme était de 62,7 ans (écart, 42-86 ans). La durée moyenne du mycosis fongoïde avant le diagnostic d'angiotropisme était de 49,3 mois (écart, 0-156 mois). Pour deux patients, la découverte du MF coïncidait avec les lésions histologiques d'angiotropisme. 70 % des patients avaient déjà reçu un ou plusieurs traitements avant la biopsie avec angiotropisme. Il s'agissait de traitements topiques plus ou moins associés à de la PUVAthérapie dans 90 % des cas.

Concernant le stade des patients au moment de la biopsie avec angiotropisme, 3 patients (30%) étaient classés T1, 5 patients (50%) étaient classés T2 et 2 patients (20%) présentaient une érythrodermie (stade T4). Seul un patient présentait des adénopathies périphériques cliniquement palpables, mais sans infiltration tumorale à l'histologie (N1). Enfin, aucun patient ne présentait de maladie métastatique (100 % M0) ni d'envahissement sanguin (100 % B0). En termes de stade clinique ISCL-EORTC, 3 patients (30%) présentaient un MF au stade IA, 5 patients (50%) au stade IB, et 2 patients (20%) au stade III.

8 patients sur 10 (80%) présentaient plus d'une lésion clinique au moment du diagnostic d'angiotropisme, et ces lésions étaient réparties sur les membres dans 100 % des cas ainsi que sur le tronc dans 30 % des cas. La majorité des patients (70%) présentaient des plaques érythémateuses plus ou moins infiltrées (fig.16&17) et 4 patients (40%) présentaient un nodule cutané (fig.18). Ces nodules étaient soit uniques soit associés à des plaques, et siégeaient toujours au niveau des membres. Une ulcération des lésions étaient décrite chez 4 patients (40%) (fig18&19). D'autres aspects cliniques plus rares correspondaient à un purpura des membres inférieurs chez un patient (10%) et des papules lichénoïdes chez un autre patient (10%). La biopsie ayant conduit au diagnostic d'angiotropisme a été réalisée sur des plaques chez 5 patients (50%), sur un nodule cutané chez 4 patients (40%) et sur un purpura infiltré chez un patient (10%). Aucun patient ne présentait une élévation anormale des LDH au moment du diagnostic d'angiotropisme.



Figure 16 : Plaques érythémateuses à bords émiettés sur les deux membres inférieurs et sur la face dorsale des deux mains chez une patiente avec mycosis fongoïde angiotrope (collection Hôpital Saint-Louis).



Figure 15 : Larges plaques érythémateuses infiltrées du dos et des bras chez un patient érythrodermique avec mycosis fongoïde angiotrope (collection Hôpital Saint-Louis).



Figure 17 : Nodule ulcéré de l'avant-bras droit chez un patient avec mycosis fongoïde angiotrope (collection Hôpital Saint-Louis).



Figure 18 : Plaque ulcérée en carte de géographie du genou droit associée à des papules partiellement excoriées. Mycosis fongoïde angiotrope (collection Hôpital Saint-Louis)

Tableau 1 : Principales caractéristiques cliniques des 10 patients présentant un mycosis fongoïde avec angiotropisme

Paramètres cliniques	
Sexe, nombre (%)	
homme	6 (60%)
femme	4 (40 %)
Age moyen à l'angiotropisme, années (écart)	62,7 (42-86)
Durée du MF avant angiotropisme, mois (écart)	43,9 (0-156)
stade TNMB au diagnostic d'angiotropisme, nombre (%)	
T1	3 (30%)
T2	5 (50%)
T3	0 (0%)
T4	2 (20%)
N0	9 (90%)
N1	1 (10%)
M0	10 (100%)
B0	10 (100%)
Stade ISCL au diagnostic d'angiotropisme, nombre (%)	
IA	3 (30%)
IB	5 (50%)
III	2 (20%)
Nombre de lésions (%)	
1	2 (20%)
≥2	8 (80%)
Topographie des lésions, nombre (%)	
Membres	10 (100%)
Tronc	3 (30%)
Aspect clinique des lésions, nombre (%)	
Plaque	7 (70%)
Nodule	4 (40%)
Ulcération	4 (40%)
Purpura	1 (10 %)
Lichénoïde	1 (10%)
Type de lésion biopsiée, nombre (%)	
Plaque	5 (50%)
Nodule	4 (40%)
Purpura	1 (10%)
LDH anormaux à la biopsie, nombre (%)	0 (0%)
Durée moyenne de suivi après la biopsie, mois (écart)	64,3 (0-142)
Statut au dernier suivi, nombre (%)	
Vivant	8 (80%)
Mort	2 (20%)

Traitements précédents la biopsie, nombre (%)	
Nombre de lignes thérapeutiques	
0	3 (30%)
1	3 (30%)
2	0 (0%)
3	2 (20%)
4	1 (10%)
5	1 (10%)
Traitements topiques	
dermocorticoïdes	3 (30%)
méchlorethamine	2 (20%)
PUVAthérapie	4 (40%)
Rétinoïdes oraux	
bexarotène (Targretin)	3 (30%)
Interferon alpha	2 (20%)
Méthotrexate oral	2 (20%)
Doxorubicine liposomale (Caelyx)	2 (20%)

B) Caractéristiques histophénotypiques

Le tableau n°2 résume les caractéristiques morphologiques observées sur les 10 biopsies des patients de la cohorte.

L'infiltrat de mycosis fongoïde se caractérisait par un épidermotropisme dans la majorité des cas (70%). S'y associait une atteinte des canaux sudoraux dans 3 cas (30%). Un patient présentait un infiltrat uniquement syringotrope, sans épidermotropisme ni pilotropisme associé. Un autre patient présentait un MF pilotrope.

Seul un patient (10%) présentait un mycosis fongoïde avec transformation en grandes cellules.

L'infiltrat était toujours localisé profondément dans le derme et parfois dans l'hypoderme, avec une profondeur maximale moyenne de 7,3 mm. Il était constitué de lymphocytes associés dans un tiers des cas à des plasmocytes, des histiocytes, ou des polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles. 3 cas étaient caractérisés par la formation de véritables granulomes à cellules géantes plurinucléées (MF granulomateux) (fig.20).

Concernant l'angiotropisme, les vaisseaux infiltrés par les cellules néoplasiques se situaient dans le derme réticulaire dans 8 cas (80%) et dans l'hypoderme dans 2 cas (20%). Ils correspondaient à des vaisseaux de petit calibre de type capillaire dans 7 cas (70%). Les

vaisseaux de moyen calibre (artériole ou veinule) dont la paroi était infiltrée par des cellules néoplasiques représentaient 4 cas (40 %) (fig.21). L'angiotropisme s'accompagnait d'une nécrose fibrinoïde des parois vasculaires dans 70% des cas. Les thromboses étaient plus rares (20% des cas). D'un point de vue cytologique, l'infiltrat intra-pariétal était constitué de lymphocytes dans tous les cas, associés dans 3 cas (30%) à des histiocytes souvent épithélioïdes (fig.22). Les polynucléaires neutrophiles intra-pariétaux étaient plus rares, observés dans 2 cas (20%).

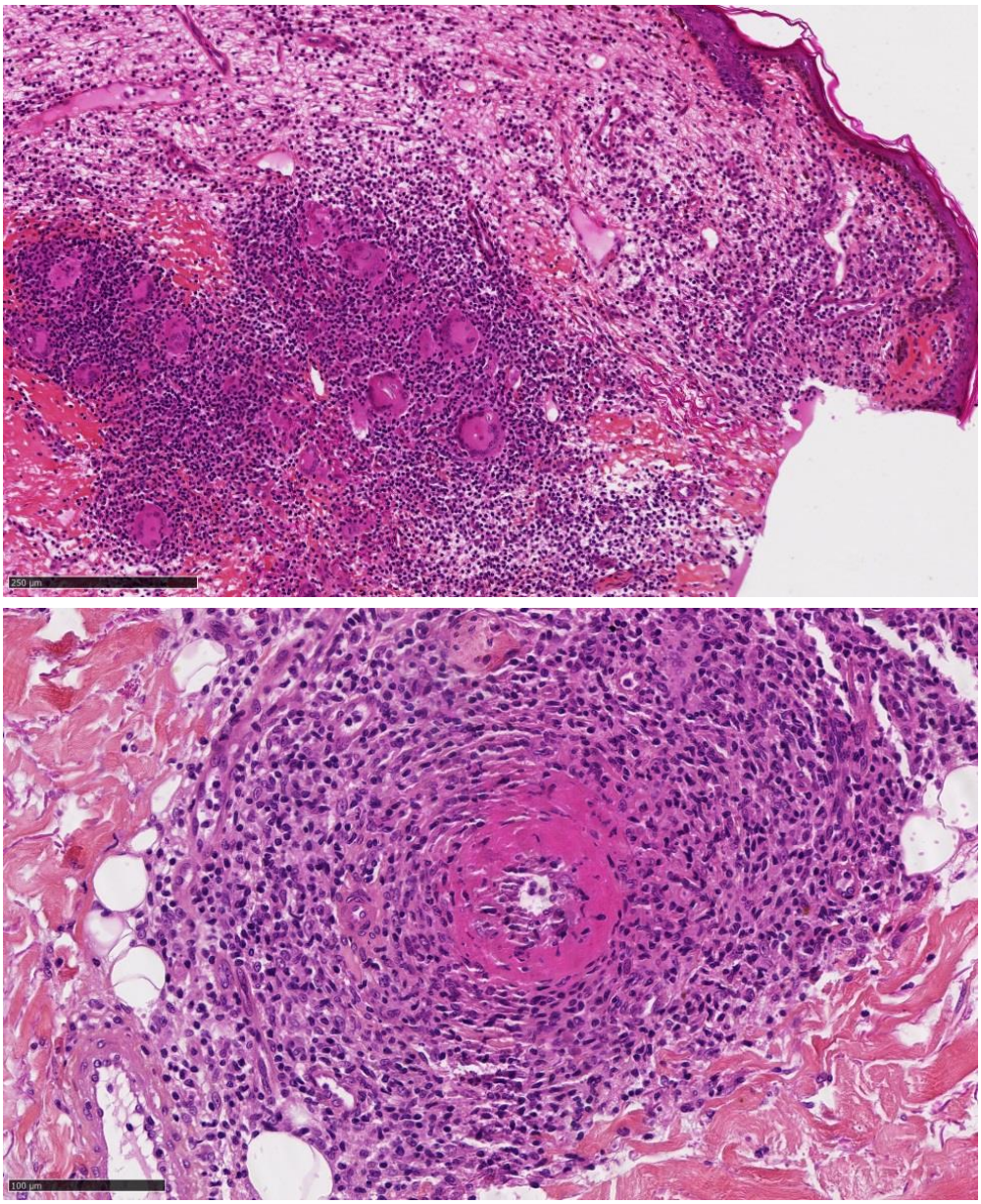


Figure 19 : Mycosis fongoïde granulomateux avec angiotropisme. Présence de cellules géantes plurinucléés au sein de l'infiltrat lymphocytaire dermique (image du haut). Infiltration tumorale et nécrose fibrinoïde de la paroi d'un vaisseau de petit calibre (image du bas).

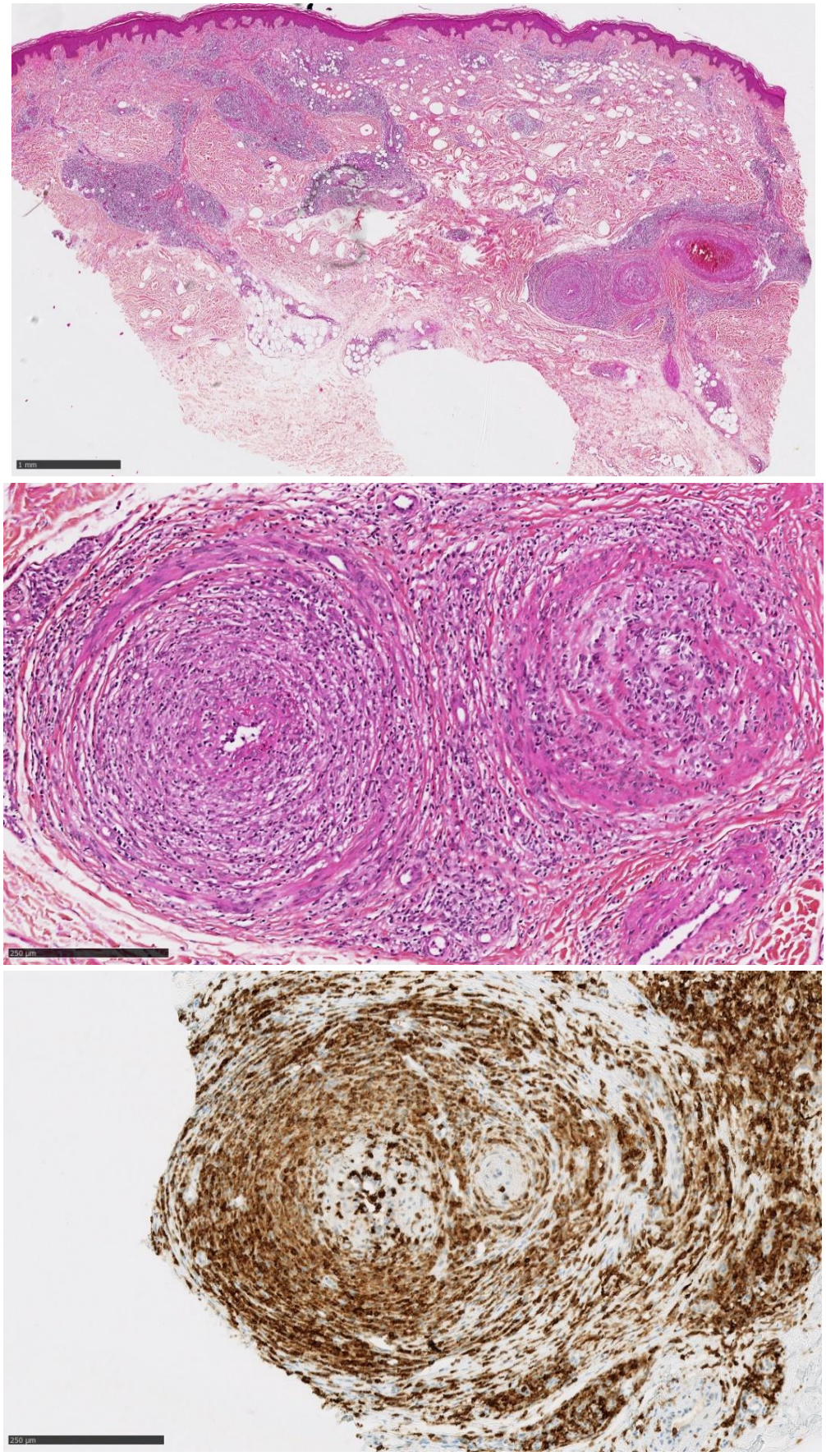


Figure 20 : Mycosis fongoïde avec angiotropisme. A faible grandissement, infiltrat lymphocytaire dermique en manchons périvasculaires avec thrombose et infiltration de la paroi d'un vaisseau de moyen calibre par les cellules tumorales (image du haut). A fort grossissement, l'infiltrat lymphocytaire dissocie les différentes couches de la paroi vasculaire (image du milieu). En immunohistochimie, les lymphocytes enchâssés dans la paroi vasculaire expriment le CD4 (image du bas).

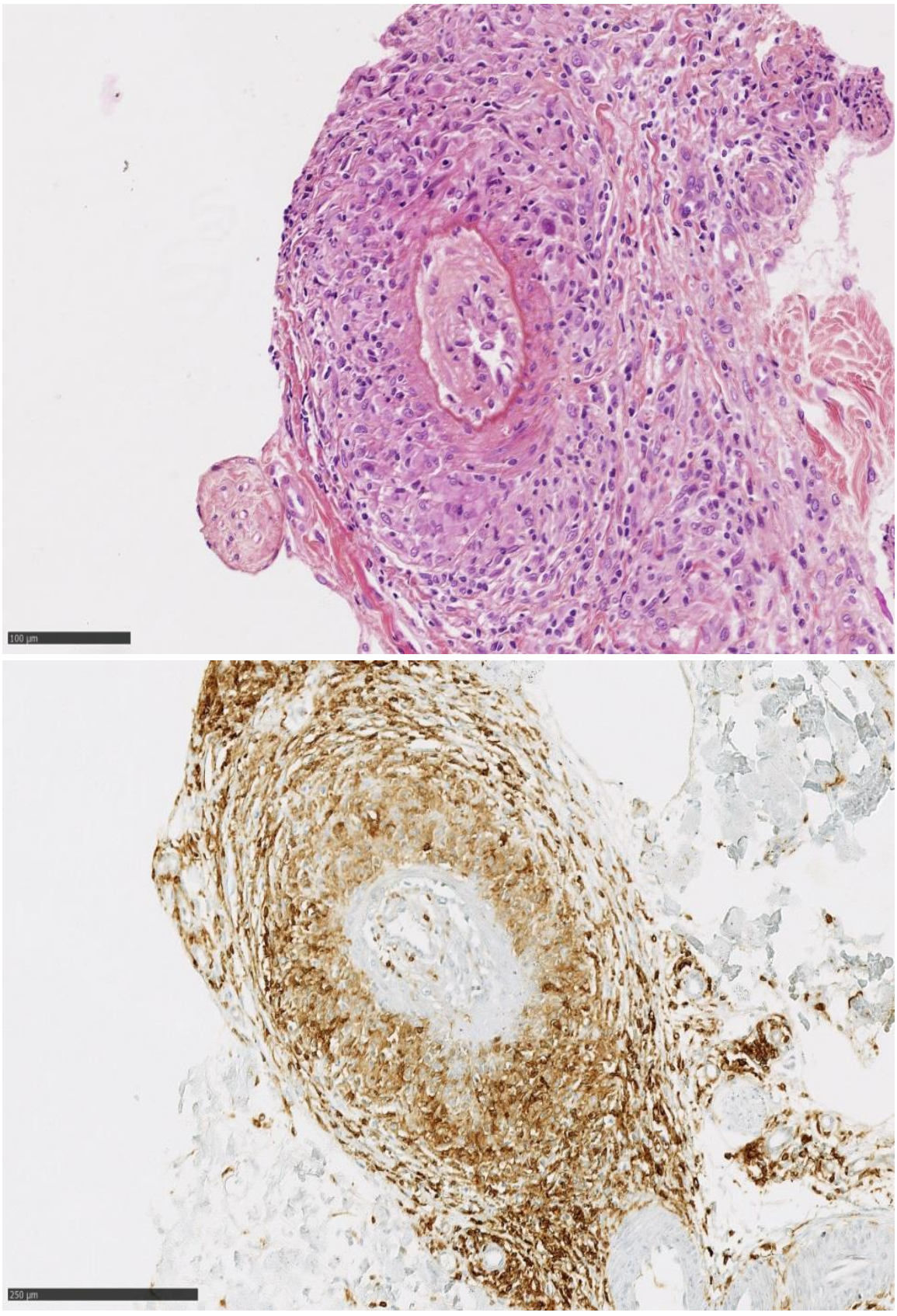


Figure 21 : Mycosis fongoïde angiotrope. A la jonction dermo-hypodermique, la paroi d'un vaisseau de moyen calibre est infiltrée par des histiocytes épithélioïdes et des lymphocytes hyperchromatiques (image du haut). En immunohistochimie, le CD4 montre une double intensité d'expression : intense sur les lymphocytes et plus faible sur les histiocytes (image du bas).

Tableau 2 : Principales caractéristiques histologiques chez 10 patients atteints de mycosis fongoïde avec angiotropisme

Caractéristiques du mycosis fongoïde, nombre (%)	
Epidermotropisme	7 (70%)
Pilotropisme	1 (10%)
Syringotropisme	4 (40%)
Transformation en grandes cellules	1 (10%)
Type de l'infiltrat	
Lymphocytes	10 (100%)
Plasmocytes	3 (30%)
Granulomes	3 (30%)
Polynucléaires neutrophiles	3 (30%)
Polynucléaires neutrophiles	3 (30%)
Profondeur maximale de l'infiltrat, mm (écart)	7,3 (5,4-10,5)
Caractéristiques de l'atteinte vasculaire, nombre (%)	
Type de vaisseau atteint	
Artériole	2 (20%)
Veinule	2 (20%)
Capillaire	7 (70%)
Calibre des vaisseaux atteints	
Petit	7 (70 %)
Moyen	4 (40%)
Siège des vaisseaux atteints	
Derme papillaire	0 (0%)
Derme réticulaire	8 (80%)
Hypoderme	2 (20%)
Type de l'infiltrat intra-pariétal	
Lymphocytes	10 (100%)
Histiocytes	3 (30%)
Polynucléaires neutrophiles	2 (20%)
Nécrose fibrinoïde de la paroi	7 (70%)
Thrombose	2 (20%)

Sur le plan immunohistochimique, tous les cas de MF présentaient un phénotype CD4+/CD8- (tableau 3). Aucun cas n'exprimait le marqueur cytotoxique Granzyme B ni le TCR delta. Le CD30 était exprimé par plus de 10% des cellules tumorales dans 2 cas (20%). 30% des cas étaient caractérisés par une expression de PD1 par au moins 50 % des cellules.

L'hybridation in situ avec la sonde EBER était négative dans 100% des cas.

L'absence d'expression de KIR3DL2 était la règle (100% des cas).

L'index de prolifération Ki-67 restait faible, en moyenne de 10,1 % (écart 1-30).

Tableau 3 : Principales caractéristiques immunohistochimiques observées chez 10 patients atteints de mycosis fongoïde avec angiotropisme

Caractéristiques immunophénotypiques, nombre (%)	
CD4+ CD8-	10 (100%)
EBER +	0 (0%)
Ki67, moyenne (écart)	10,1 (1-30)
CD30 ≥ 10%	2 (20%)
PD1 ≥ 50%	3 (30%)
KIR3DL2	0 (0%)
Granzyme B	0 (0%)

D'un point de vue moléculaire, un réarrangement monoclonal du TCRB a été mis en évidence dans 9 cas (90%). Cette recherche a été effectuée par PCR-TCRB dans la moitié des cas, et par séquençage HTS-TCRB pour les cinq autres cas. La fréquence moyenne du clone T dominant en HTS-TCRB était de 49 % (écart 33-82). Un cas présentait un profil d'expression polyclonal du TCR après séquençage en HTS-TCRB.

C) Caractéristiques évolutives

C1-Réponse au traitement

La réponse thérapeutique a pu être évaluée chez 9 patients (un patient a été perdu de vue).

La réponse aux différents traitements employés est résumée dans le tableau 4.

2 patients ont reçu des dermocorticoïdes. L'un d'eux a été perdu de vu. Chez l'autre patient, une efficacité partielle des dermocorticoïdes a été observée (disparition des plaques sur les jambes mais persistance du nodule du genou biopsié).

5 patients ont été traités par radiothérapie locale, en monothérapie pour 3 d'entre eux. Les deux autres patients ont reçu un traitement associé à la radiothérapie : du bexarotène (Targretin) dans un cas, et du méthotrexate dans l'autre cas. Chez ces 5 patients, la réponse thérapeutique était complète.

Un patient a reçu du bexarotène en monothérapie, avec réponse complète.

Un patient a reçu de la doxorubicine liposomale (Caelyx) puis 5 cures de polychimiothérapie de type CHOEP, avec réponse complète.

Seul un patient ayant reçu une chimiothérapie à base de gemcitabine n'a pas répondu.

Tableau 4 : Réponse au traitement observée chez 9 patients atteints de mycosis fongoïde avec angiotropisme. RC = réponse complète, RP = réponse partielle, NR = non réponse

Stade ISCL-EORTC	Traitement	Réponse thérapeutique		
		RC	RP	NR
IA	radiothérapie (n=3)	3 (100%)		
IB	dermocorticoïdes (n=1)		1 (100%)	
	radiothérapie + méthotrexate (n=1)	1 (100%)		
	Targretin (n=1)	1 (100%)		
	gemcitabine (n=1)			1 (100%)
III	doxorubicine liposomale puis CHOEP (n=1)	1 (100%)		
	radiothérapie + Targretin (n=1)	1 (100%)		

C2-Survie

La durée moyenne de suivi après la biopsie avec angiotropisme était de 64,3 mois (écart 0-142 mois). Un patient a été perdu de vue.

A la date du dernier suivi, 7 patients étaient en vie (78%) et 2 patients étaient décédés des suites de leur mycosis fongoïde (22%). La survie globale médiane était de 124,5 mois par analyse de Kaplan-Meier (fig.23). En classant les patients en fonction du stade ISCL-EORTC tous les patients au stade IA étaient en vie au dernier suivi, un patient au stade IB était décédé (20%) et un patient au stade III était décédé (50%) (fig.24).

Un patient est décédé 107 mois après la biopsie avec angiotropisme, après 20 ans d'évolution du MF. Au moment de l'angiotropisme, après 3 lignes thérapeutiques, le patient présentait une érythrodermie et une tumeur non ulcérée de la cuisse gauche (stade III ISCL-EORTC). La tumeur a régressé après traitement par radiothérapie locale, mais le MF a continué à évoluer sous bexarotène. Après de nombreux échecs thérapeutiques, le patient a été allogreffé. Il est décédé 7 mois plus tard à la suite d'une micro-angiopathie thrombotique et d'une GVH digestive.

Le second patient est décédé 82 mois après la biopsie avec angiotropisme, après 7 ans d'évolution du MF. Au moment de la biopsie, après 5 lignes thérapeutiques, l'atteinte clinique se traduisait par des plaques étendues sur les membres et le tronc, avec un purpura infiltré des membres inférieurs (stade IB ISCL-EORTC). Après 7 cures de chimiothérapie par gemcitabine, la maladie a progressé avec atteinte sanguine (MF stade IV ISCL-EORTC). Le patient est décédé de complications hémodynamiques en soins palliatifs après 7 autres lignes thérapeutiques et l'inclusion dans plusieurs protocoles d'essai clinique.

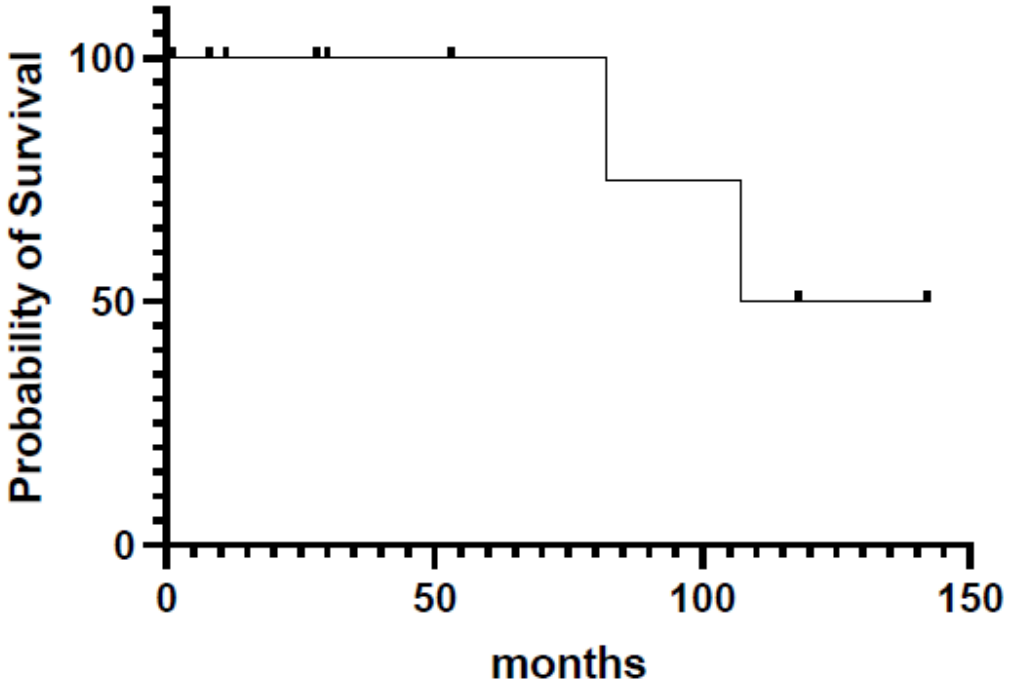


Figure 22 : Survie globale pour tous les stades ISCL-EORTC

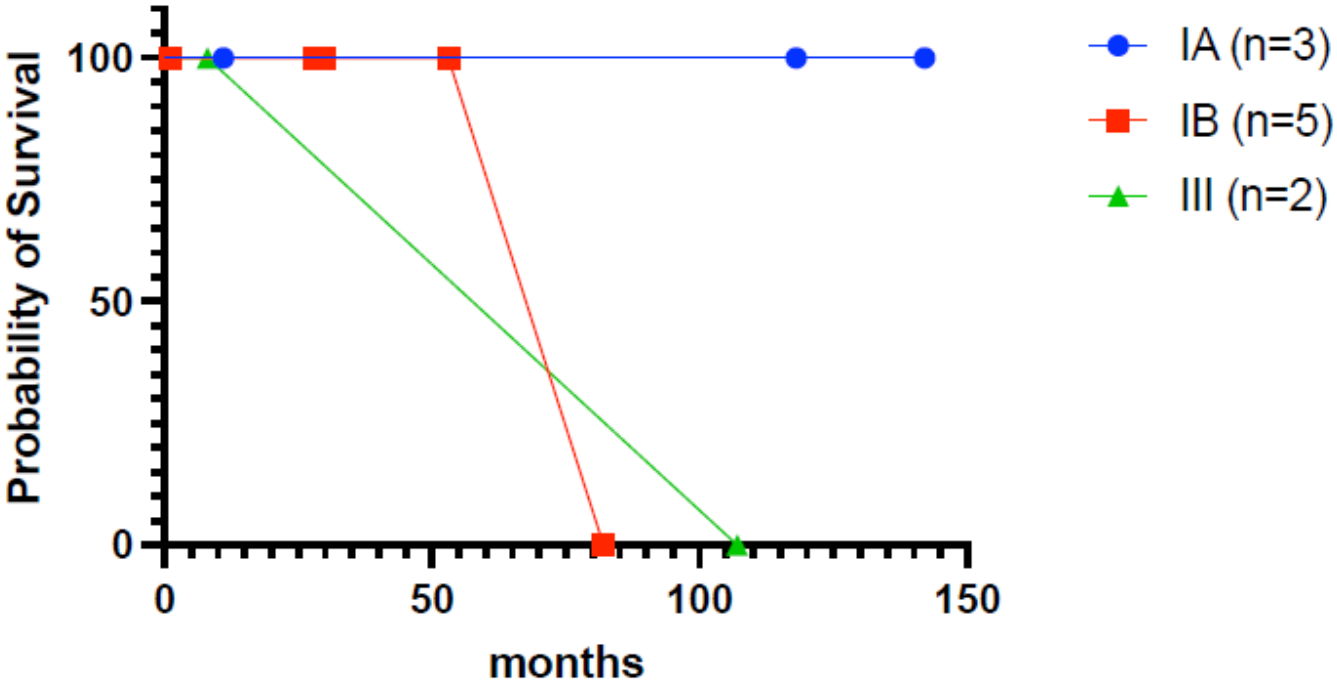


Figure 23 : Survie globale en fonction des stades ISCL-EORTC

V - Discussion

A) Fréquence de l'angiotropisme dans le mycosis fongoïde

Nous rapportons ici les caractéristiques cliniques, histophénotypiques et évolutives observées dans une cohorte rétrospective de 10 patients atteints de mycosis fongoïde angiotrope et suivis à l'hôpital Saint-Louis entre les années 2000 et 2020. Le MF représente le lymphome cutané primitif le plus fréquent (62 % des cas) et de nombreuses variantes cliniques et histologiques ont été décrites. Trois d'entre elles sont reconnues par la classification WHO/EORTC : le MF pilotrope, le MF chalazodermique et la réticulose pagétoïde.(1) Cette classification internationale reconnaît par ailleurs des lymphomes classiquement angiotropes comme le lymphome extra-ganglionnaire T/NK de type nasal ou la papulose lymphomatoïde (type E). La survenue d'un angiotropisme dans le MF est un événement peu décrit dans la littérature et aucune donnée sur la fréquence d'un tel événement n'est à ce jour disponible. Ici nous avons décrit 10 cas de MF avec angiotropisme parmi 2265 biopsies de MF dans notre centre sur une période de 20 ans, soit une fréquence de 0,44 %. Nous confirmons ainsi le caractère rare de cette variante histologique de mycosis fongoïde.

B) Pronostic et réponse thérapeutique

Le pronostic à long-terme de l'angiotropisme dans le MF n'est pas connu. Ici, après un suivi médian de 64,3 mois (écart 0-142 mois) la survie globale médiane était de 124,5 mois, et 2 patients sont décédés de la maladie, respectivement 82 mois et 107 mois après le diagnostic de l'angiotropisme. Ce résultat peut s'expliquer par l'excellente réponse thérapeutique observée chez 89% des patients de notre cohorte, dont les lésions ont complètement régressé après traitement. Le choix du traitement a reposé sur le stade clinique de la maladie au moment de l'angiotropisme. Il a consisté en : radiothérapie locale seule ou combinée avec un traitement oral (50% des cas), dermocorticoïdes (20%), bexarotène (10%), gemcitabine (10%) ou doxorubicine liposomale suivie d'une polychimiothérapie de type CHOEP (10%). Dans leur case report, Yonan *et al* rapportèrent une disparition complète des plaques ulcérées de MF angiotrope après radiothérapie locale et TSEBT, sans rechute après 15 mois de suivi (69). De même, Granstein *et al* rapportèrent une disparition de 80% des plaques ulcérées après 3 mois de traitement par méchlorethamine et cyclophosphamide (66). A l'inverse, la patiente décrite par Ueda *et al* est décédée 3 semaines après l'apparition d'une dyspnée fébrile ayant compliqué un mycosis fongoïde avec envahissement multiviscéral. (65) Ainsi la survenue d'un angiotropisme au cours de l'évolution du mycosis fongoïde ne semble pas modifier le pronostic de la maladie, qui semble dépendre avant tout du stade clinique de la maladie.

C) Particularité clinique

80% des patients de notre cohorte présentaient plus d'une lésion au moment du diagnostic d'angiotropisme. Ces lésions correspondaient à des plaques ou des nodules dans 90% des cas et siégeaient sur les membres dans 100 % des cas ainsi que sur le tronc dans 30 % des cas. Ces résultats s'accordent avec les cas rapportés de MF cutanés angiotropes précédemment décrits (66–68,71) qui décrivent les mêmes localisations. En revanche, seuls 40 % de nos patients avaient une ulcération des lésions cutanées, qui était constante dans les case reports. Il apparaît ainsi que l'angiotropisme histologique ne se traduit pas nécessairement par une ulcération clinique.

Une présentation clinique à type de purpura vasculaire a été rencontrée chez un patient de notre cohorte.

D) Particularité histo-phénotypique

Sur les 10 biopsies de notre cohorte, un cas montrait un infiltrat pilotrope (10%) et 4 cas un infiltrat syringotrope (40%). La fréquence du pilotropisme dans notre cohorte s'accorde avec celle du MF pilotrope dans la littérature (10-12,6 % selon les études (11,72)). En revanche, le MF syringotrope est beaucoup plus rare (19 cas observés dans notre centre entre 1998 et 2013 (70)).

3 patients de notre cohorte présentaient un MF granulomateux (30%). Cette fréquence est bien plus élevée que celle rapportée en 2013 par Janet Y.Li *et al* (73) dans leur cohorte de 430 cas de MF (6,3% de cas de MF granulomateux).

L'infiltrat lymphoïde était constitué de cellules de taille petite à moyenne (90%), avec une transformation en grandes cellules dans seulement un cas. Parmi les 6 case reports de MF pulmonaires ou cutanés avec angiotropisme retrouvés dans la littérature, 2 cas présentaient une transformation en grandes cellules. (64,74) Il semblerait donc que cet événement reste peu fréquent dans le MF angiotrope.

L'atteinte vasculaire était localisée dans le derme réticulaire (80%) et/ou dans l'hypoderme (20%) et intéressait des vaisseaux de petit calibre dans la majorité des cas (70%).

Du point de vue immunohistochimique, le MF angiotrope ne semble pas montrer de particularité phénotypique. Tous les cas présentaient un phénotype CD4+/CD8-. Il n'existait pas d'expression de marqueur cytotoxique ni de positivité d'EBER.

KIR3DL2 est un récepteur immunoglobuline-like normalement exprimé par une sous-population de cellules T natural killer. Il est exprimé de façon aberrante dans le syndrome de Sézary mais également dans le mycosis fongoïde, en particulier au stade de transformation en grandes cellules. (56) Une thérapie ciblée dirigée contre KIR3DL2 (l'anticorps monoclonal IPH4102) fait l'objet d'un essai clinique en phase I. (29) Dans notre cohorte, aucun cas de MF angiotrope ne montrait d'expression de KIR3DL2.

En revanche, il existait dans 30% des cas une expression de PD1 par plus de 50% des cellules tumorales. Cette fréquence est plus élevée que celle rapportée en 2012 par Cetinozman *et al* (75) dans sa série de 60 cas de MF (13% des cas avec expression de PD1 par plus de 50 % des cellules néoplasiques).

E) Physiopathologie

Il n'existe aucune certitude quant aux mécanismes physiopathologiques responsables du caractère angiotrope et angiodestructeur de certains infiltrats lymphoïdes, y compris pour les lymphomes classiquement angiotropes comme le lymphome extra-ganglionnaire T/NK de type nasal.

Dans leur cas rapporté de mycosis fongoïde avec vasculite nécrosante, Granstein *et al* proposèrent une hypothèse physiopathologique. (66) Celle-ci repose sur la formation de complexes immuns et leur dépôt sur les parois vasculaires. Les lymphocytes clonaux dans le MF sont de phénotype T helper et pourraient stimuler la production d'immunoglobulines par les lymphocytes B présents dans le microenvironnement tumoral. Ces immunoglobulines formeraient alors des complexes immuns circulants avec des néo-antigènes tumoraux qui, une fois déposés dans la paroi de structures vasculaires, activeraient le complément, aboutissant à la nécrose vasculaire. Cette hypothèse leur était suggérée par l'élévation des complexes immuns circulants dans le sérum de leur patient (*125I-C1q binding assay*). Ce mécanisme physiopathologique a également été proposé pour expliquer les gammapathies monoclonales observées chez des individus atteints de maladie de Sézary. Toutefois, la simple présence de complexes immuns circulants ne préjuge pas de leur imputabilité dans les lésions vasculaires. Des études d'immunofluorescence directe sur biopsies lésionnelles pourraient être intéressantes.

VI – Conclusion

Le mycosis fongoïde est le lymphome cutané primitif le plus fréquent, et présente de nombreuses variantes cliniques et histologiques parfois trompeuses. Ici nous décrivons la fréquence rare de l'angiotropisme dans le MF, évaluée à 0,44% des biopsies.

Parmi les 10 patients avec un MF vasculotrope diagnostiqué entre 2000 et 2020, 80% des patients présentaient des lésions cliniques multiples à type de plaque ou nodule (90%) siégeant sur les membres et le tronc, ulcérées dans 40% des cas. L'angiotropisme était associé à un syringotropisme dans 40% des cas et à un pilotropisme dans 10% des cas. L'infiltrat était granulomateux dans 30% des cas. La transformation en grandes cellules était rare (10%). L'atteinte vasculaire était localisée dans le derme réticulaire (80%) et/ou dans l'hypoderme (20%) et intéressait des vaisseaux de petit calibre dans 70% des cas, sans particularité phénotypique par rapport au MF habituel.

L'angiotropisme survenait chez 5 patients de stade IA, 3 de stade IB et 2 de stade III.

La réponse thérapeutique des lésions cutanées était très souvent complète (89% des patients dans notre cohorte) avec de la radiothérapie locale ou des traitements systémiques immunomodulateurs parfois associés entre eux.

Après un suivi médian de 64,3 mois, la survie globale médiane était de 124,5 mois, et 2 patients étaient décédés de la maladie (1 de stade IB et 1 de stade III). La survenue d'un angiotropisme au cours du mycosis fongoïde ne semble pas modifier le pronostic du MF, qui dépend avant tout du stade clinique de la maladie.

D'autres études avec des cohortes prospectives de plus grande taille sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

VII - Références bibliographiques

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 15 mai 2005;105(10):3768-85.

2. Dobos G, Pohrt A, Ram-Wolff C, Lebbé C, Bouaziz J-D, Battistella M, et al. Epidemiology of Cutaneous T-Cell Lymphomas: A Systematic Review and Meta-Analysis of 16,953 Patients. Cancers. 11 oct 2020;12(10):2921.

3. The Spectrum of Cutaneous Lymphomas in Patients Less than 20 Years of Age - Fink-Puches - 2004 - Pediatric Dermatology - Wiley Online Library

4. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing Incidence Trends of Cutaneous T-Cell Lymphoma. JAMA Dermatol. 1 nov 2013;149(11):1295.

5. Cerroni L. Mycosis fungoides—clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. Semin Cutan Med Surg. mars 2018;37(1):2-10.

6. van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts M-L, Heule F, de Rie M, et al. Mycosis Fungoides: Disease Evolution and Prognosis of 309 Dutch Patients. Arch Dermatol. 1 avr 2000 ;136(4).

7. Calonje E, McKee PH. McKee's pathology of the skin: with clinical correlations. 2020.

8. Saurat J-H. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 2017.

9. Abel EA, Wood GS, Hoppe RT. Mycosis fungoides: Clinical and histologic features, staging, evaluation, and approach to treatment. CA Cancer J Clin. 1993;43(2):93-115.

10. Burg G, Kempf W, Cozzio A, Feit J, Willemze R, S Jaffe E, et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. J Cutan Pathol. nov 2005;32(10):647-74.

11. Willemze R. Mycosis fungoides variants—clinicopathologic features, differential diagnosis, and treatment. Semin Cutan Med Surg. mars 2018;37(1):11-7.

12. Hodak E, Amitay-Laish I. Mycosis fungoides: A great imitator. Clin Dermatol. mai 2019;37(3):255-67.

13. Laban É, Beylot-Barry M, Ortonne N, Battistella M, Carlotti A, de Muret A, et al. Lymphoprolifératıons cutanées : proposition d'algorithmes diagnostiques à partir de l'expérience sur 2ans des réseaux INCa (LYMPHOPATH et GFELC) sur 2760 lymphoprolifératıons cutanées. Ann Pathol. avr 2015;35(2):131-47.

14. Menguy S, Mansour Y, Jullié M-L, Augereau O, Ortonne N, Balme B, et al. Impact des algorithmes du groupe fran¸cais d'étude des lymphomes cutanés (GFELC) sur le diagnostic anatomopathologique des lymphoprolifératıons cutanées. Ann Pathol. 2021;10.

15. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. 1 déc 2005;53(6):1053-63.

16. Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Massi D, Burg G. Efficacy of Histologic Criteria for Diagnosing Early Mycosis Fungoides: An EORTC Cutaneous Lymphoma Study Group Investigation. Am J Surg Pathol. janv 2000;24(1):40.

17. Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic Features of Early (Patch) Lesions of Mycosis Fungoides: A Morphologic Study on 745 Biopsy Specimens From 427 Patients. Am J Surg Pathol. avr 2005;29(4):550-60.

18. Smoller BR, Bishop K, Glusac E, Kim YH, Hendrickson M. Reassessment of Histologic Parameters in the Diagnosis of Mycosis Fungoides. Am J Surg Pathol. déc 1995;19(12):1423-30.

19. Subtil A. Diagnosis of Cutaneous Lymphoid Infiltrates: A Visual Approach to Differential Diagnosis and Knowledge Gaps. Cham: Springer International Publishing; 2019.

20. Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, Vaillant L, Ekouevi D, Chene G, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneious Lymphomas. Blood. 1 avr 2000;95(7):2212-8.

21. Kadin ME, Hughey LC, Wood GS. Large-cell transformation of mycosis fungoides–differential diagnosis with implications for clinical management: A consensus statement of the US Cutaneous Lymphoma Consortium. J Am Acad Dermatol. 1 févr 2014;70(2):374-6.

22. Rodríguez-Pinilla SM, Ortiz-Romero PL, Monsalvez V, Tomás IE, Almagro M, Sevilla A, et al. TCR-γ Expression in Primary Cutaneous T-cell Lymphomas. Am J Surg Pathol. mars 2013;37(3):375-84.

23. Martinez-Escala ME, Kantor RW, Cices A, Zhou XA, Kaplan JB, Pro B, et al. CD8+ mycosis fungoides: A low-grade lymphoproliferative disorder. J Am Acad Dermatol. 1 sept 2017;77(3):489-96.

24. Massone C, Crisman G, Kerl H, Cerroni L. The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phenotype and T-cell clonality. Br J Dermatol. 2008;159(4):881-6.

25. Fauconneau A, Pham-Ledard A, Cappellen D, Frison E, Prochazkova-Carlotti M, Parrens M, et al. Assessment of diagnostic criteria between primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma and CD30-rich transformed mycosis fungoides; a study of 66 cases. Br J Dermatol. 2015;172(6):1547-54.

26. Bosisio FM, Cerroni L. Expression of T-Follicular Helper Markers in Sequential Biopsies of Progressive Mycosis Fungoides and Other Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas. Am J Dermatopathol. févr 2015;37(2):115-21.

27. Hagen J shua W, Schaefer JT, Magro CM. CD20+ Mycosis Fungoides: A Report of Three Cases and Review of the Literature. Am J Dermatopathol. déc 2013;35(8):833-41.

28. Bastidas Torres AN, Najidh S, Tensen CP, Vermeer MH. Molecular advances in cutaneous T-cell lymphoma. Semin Cutan Med Surg. mars 2018;37(1):81-6.

29. Walia R, Yeung CCS. An Update on Molecular Biology of Cutaneous T Cell Lymphoma. Front Oncol. 22 janv 2020;9:1558.

30. Larocca C, Kupper T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. févr 2019;33(1):103-20.

31. Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sézary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. Blood. 5 août 2010;116(5):767-71.

32. García-Díaz N, Piris MÁ, Ortiz-Romero PL, Vaqué JP. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Integrative Review of the Pathophysiology, Molecular Drivers, and Targeted Therapy. Cancers. 16 avr 2021;13(8):1931.

33. Park J, Yang J, Wenzel AT, Ramachandran A, Lee WJ, Daniels JC, et al. Genomic analysis of 220 CTCLs identifies a novel recurrent gain-of-function alteration in RLTPR (p.Q575E). Blood. 21 sept 2017;130(12):1430-40.

34. van Santen S, Roach REJ, van Doorn R, Horváth B, Bruijn MS, Sanders CJG, et al. Clinical Staging and Prognostic Factors in Folliculotropic Mycosis Fungoides. JAMA Dermatol. 1 sept 2016;152(9):992.

35. Lehman JS, Cook-Norris RH, Weed BR, Weenig RH, Gibson LE, Weaver AL, et al. Folliculotropic Mycosis Fungoides: Single-Center Study and Systematic Review. Arch Dermatol [Internet]. 1 juin 2010;146(6).

36. Kempf W, Kazakov DV, Belousova IE, Mitteldorf C, Kerl K. Paediatric cutaneous lymphomas: a review and comparison with adult counterparts. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(9):1696-709.

37. Mitteldorf C, Stadler R, Sander CA, Kempf W. Folliculotropic mycosis fungoides. JDDG J Dtsch Dermatol Ges. mai 2018;16(5):543-57.

38. Santen S van, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Folliculotropic mycosis fungoides presenting with a solitary lesion: Clinicopathological features and long-term follow-up data in a series of 9 cases. J Cutan Pathol. 2018;45(2):122-8.

39. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J. Folliculotropic Mycosis Fungoides: An Aggressive Variant of Cutaneous T-Cell Lymphoma. Arch Dermatol [Internet]. 1 juin 2008; 144(6).

40. Gerami P, Guitart J. The Spectrum of Histopathologic and Immunohistochemical Findings in Folliculotropic Mycosis Fungoides. Am J Surg Pathol. sept 2007;31(9):1430-8.

41. Hodak E, Amitay-Laish I, Atzmony L, Prag-Naveh H, Yanichkin N, Barzilai A, et al. New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): A single-center experience. J Am Acad Dermatol. août 2016;75(2):347-55.

42. Santen S van, Doorn R van, Neelis KJ, Daniëls LA, Horváth B, Bruijn MS, et al. Recommendations for treatment in folliculotropic mycosis fungoides: report of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. Br J Dermatol. 2017;177(1):223-8.

43. Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M, Lucioni M, Wechsler J, Audring H, et al. Granulomatous Mycosis Fungoides and Granulomatous Slack Skin: A Multicenter Study of the

Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Arch Dermatol. 1 déc 2008;144(12).

44. Ikonomou IM, Aamot HV, Heim S, Fosså A, Delabie J. Granulomatous Slack Skin With a Translocation t(3;9)(q12;p24). Am J Surg Pathol. mai 2007;31(5):803-6.

45. Liu J, Jin H, Liu Y, Zheng H, Fang K, Wang B. Granulomatous Slack Skin With Extracutaneous Involvement. Arch Dermatol. 1 sept 2005;141(9).

46. Belousova IE, Nikonova SM, Sima R, Kazakov DV. Granulomatous slack skin with clonal T-cell receptor-γ gene rearrangement in skin and lymph node. Br J Dermatol. 2007;157(2):405-7.

47. Haselen CW van, Toonstra J, Putte SJC van der, Dongen JJM van, Hees CLM van, Vloten WA van. Granulomatous Slack Skin. Dermatology. 1998;196(4):382-91.

48. Steffen C. Ketron-Goodman Disease, Woringer-Kolopp Disease, and Pagetoid Reticulosis. Am J Dermatopathol. févr 2005;27(1):68-85.

49. Haghighi B, Smoller BR, LeBoit PE, Warnke RA, Sander CA, Kohler S. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. mai 2000;13(5):502-10.

50. Toro JR, Stoll HL, Stomper PC, Oseroff AR. Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sézary syndrome. J Am Acad Dermatol. juill 1997;37(1):58-67.

51. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term Outcome of 525 Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Clinical Prognostic Factors and Risk for Disease Progression. Arch Dermatol. 1 juill 2003;139(7).

52. Herro E, Dicaudo DJ, Davis MDP, Weaver AL, Swanson DL. Review of contemporaneous mycosis fungoides and B-cell malignancy at Mayo Clinic. J Am Acad Dermatol. août 2009;61(2):271-5.

53. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. oct 2018;29:iv30-40.

54. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. Eur J Cancer. mai 2017;77:57-74.

55. Khodadoust MS, Rook AH, Porcu P, Foss F, Moskowitz AJ, Shustov A, et al. Pembrolizumab in Relapsed and Refractory Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Multicenter Phase II Study. J Clin Oncol. 1 janv 2020;38(1):20-8.

56. Battistella M, Leboeuf C, Ram-Wolff C, Hurabielle C, Bonnafous C, Sicard H, et al. KIR3DL2 expression in cutaneous T-cell lymphomas: expanding the spectrum for KIR3DL2 targeting. Blood. 28 déc 2017;130(26):2900-2.

57. 06 - NKT cell lymphoma, nasal type, γδ T-cell lymphoma, and CD8-positive epidermotropic T cell lymphoma.

58. Kempf W, Kerl K, Mitteldorf C. Cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders— clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. Semin Cutan Med Surg. mars 2018;37(1):24-9.

59. Kempf W, Rutten A, Palmedo G. Angioinvasive Lymphomatoid Papulosis. Am J Surg Pathol. 2013;37(1):13.

60. Cerroni L, Massone C, Kutzner H, Umbert P. Intravascular Large T-cell or NK-cell Lymphoma. Am J Surg Pathol. 2008;32(6):8.

61. Alegría-Landa V, Manzarbeitia F, Salvatierra Calderón MG, Requena L, Rodríguez-Pinilla SM. Cutaneous intravascular natural killer/T cell lymphoma with peculiar immunophenotype. Histopathology. déc 2017;71(6):994-1002.

62. Metcalf RA, Bashey S, Wysong A, Kim J, Kim YH, Gratzinger D. Intravascular ALK-negative Anaplastic Large Cell Lymphoma With Localized Cutaneous Involvement and an Indolent Clinical Course: Toward Recognition of a Distinct Clinicopathologic Entity. Am J Surg Pathol. avr 2013;37(4):617-23.

63. Krishnan C, Moline S, Anders K, Warnke RA. Intravascular *ALK* -Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma Mimicking Inflammatory Breast Carcinoma. J Clin Oncol. 20 mai 2009;27(15):2563-5.

64. Kitching PA, Gibbs AR. Pulmonary Involvement by Mycosis Fungoides. Pathol - Res Pract. juin 1993;189(5):594-6.

65. Ueda T, Hosoki N, Isobe K, Yamamoto S, Motoori K, Shinkai H, et al. Diffuse Pulmonary Involvement by Mycosis Fungoides: High-Resolution Computed Tomography and Pathologic Findings: J Thorac Imaging. avr 2002;17(2):157-9.

66. Granstein RD, Soter NA, Haynes HA. Necrotizing vasculitis within cutaneous lesions of mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. juill 1983;9(1):128-33.

67. Goldstein LJ, Williams JD, Zackheim HS, Helfend LK. Mycosis Fungoides Masquerading as an Ischemic Foot. Ann Vasc Surg. mai 1999;13(3):305-7.

68. Vargas Nevado Á, López Navarro N, Gallego Domínguez E, Herrera Ceballos E. Immunophenotypic Shift Associated With Angiocentricity and Cytoxic Characteristics in a Case of Mycosis Fungoides. Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed. oct 2016;107(8):697-9.

69. Yonan YA, Cumsky HJL, Costello CM, Maly CJ, Rosenthal AC, Reeder CB, et al. Syringotropic and folliculotropic mycosis fungoides with mycosis fungoides–associated vasculopathic ulcers. JAAD Case Rep. mars 2019;5(3):231-3.

70. de Masson A, Battistella M, Vignon-Pennamen M-D, Cavelier-Balloy B, Mouly F, Rybojad M, et al. Syringotropic mycosis fungoides: Clinical and histologic features, response to treatment, and outcome in 19 patients. J Am Acad Dermatol. nov 2014;71(5):926-34.

71. Yonan YA, Cumsky HJL, Costello CM, Maly CJ, Rosenthal AC, Reeder CB, et al. Syringotropic and folliculotropic mycosis fungoides with mycosis fungoides–associated vasculopathic ulcers. JAAD Case Rep. mars 2019;5(3):231-3.

72. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival Outcomes and Prognostic Factors in Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome: Validation of the Revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Staging Proposal. J Clin Oncol. 1 nov 2010;28(31):4730-9.

73. Li JY, Pulitzer MP, Myskowski PL, Dusza SW, Horwitz S, Moskowitz A, et al. A case-control study of clinicopathologic features, prognosis, and therapeutic responses in patients with granulomatous mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. sept 2013;69(3):366-374.e4.

74. Vargas Nevado Á, López Navarro N, Gallego Domínguez E, Herrera Ceballos E. Immunophenotypic Shift Associated With Angiocentricity and Cytoxic Characteristics in a Case of Mycosis Fungoides. Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed. oct 2016;107(8):697-9.

75. Çetinözman F, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Differential Expression of Programmed Death-1 (PD-1) in Sézary Syndrome and Mycosis Fungoides. Arch Dermatol. 1 déc 2012;148(12):1379.

SOMMAIRE DES ANNEXES

Annexe 1 : Algorithme GFELC « MF/SS ou réactionnel » et « MF/SS ou réactionnel : apport de l'IHC »…..I

Annexe 2 : Schéma des mutations récurrentes dans les voies de signalisation des CTCL……..II

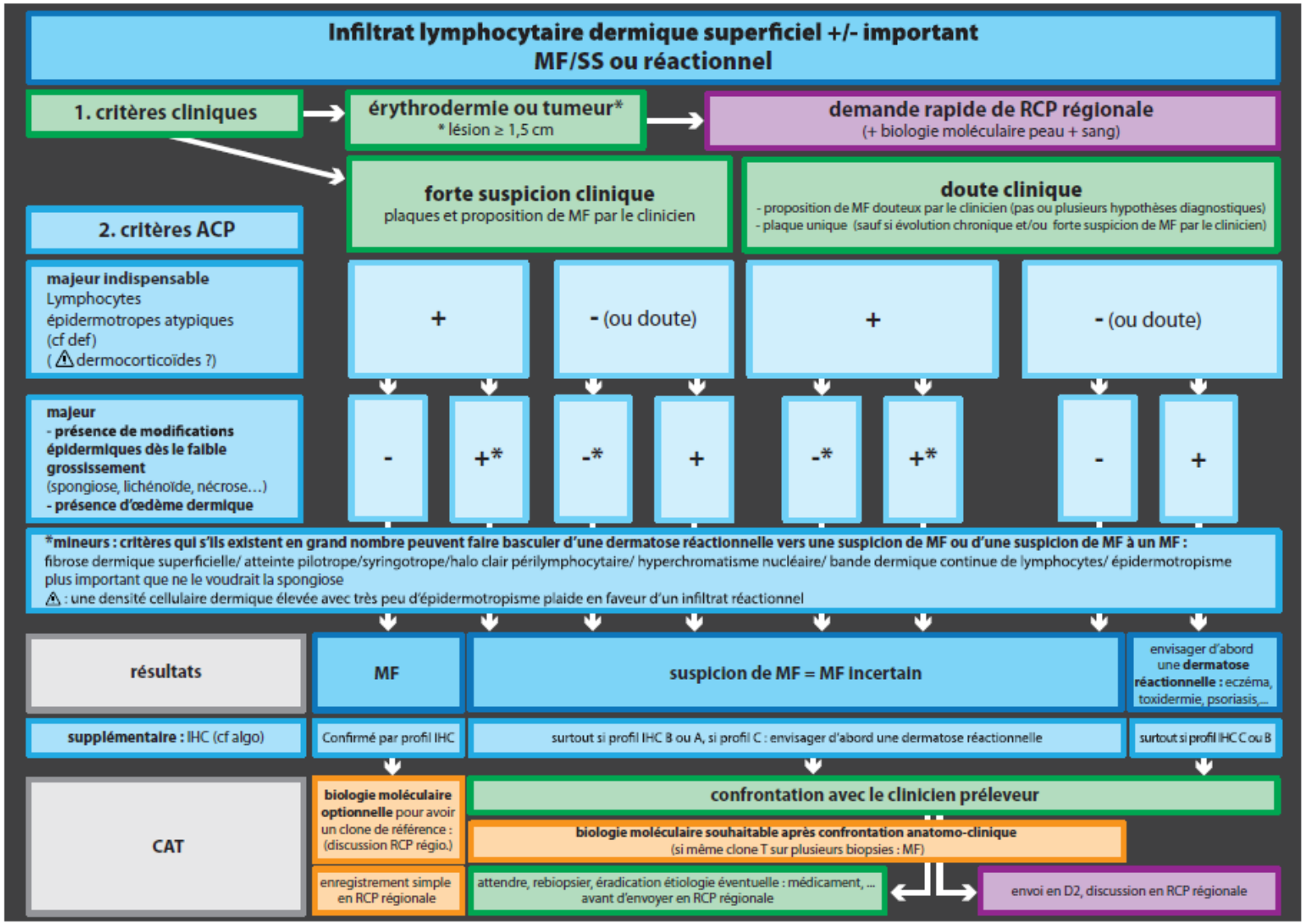
Annexe 3 : Caractéristiques cliniques et histologiques du mycosis fongoïde débutant/indolent et du mycosis fongoïde avancé/agressif……IV

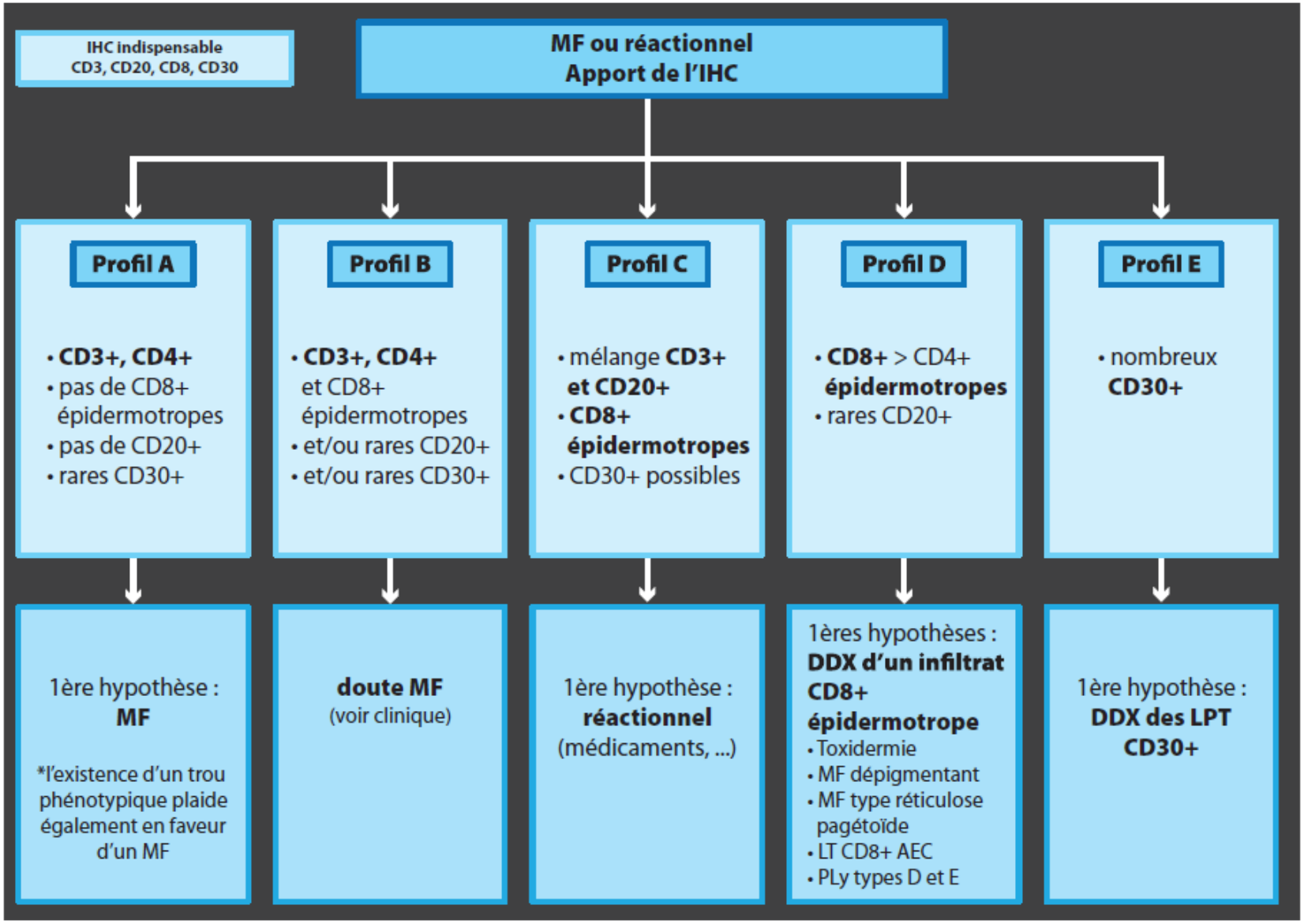
Annexe 4 : Recommandations de la Société Européenne d'Oncologie Médicale pour le traitement du Mycosis Fongoïde/Syndrome de Sézary.....V

Annexe 5 : Papulose lymphomatoïde. Sous-types histologiques et diagnostics différentiels……VI

Annexe 1 : Algorithme « MF/SS ou réactionnel » et « MF/SS ou réactionnel : apport de l'IHC ».

D'après Lymphoprolifératıons cutanées : proposition d'algorithmes diagnostiques à partir de l'expérience sur 2 ans des réseaux INCa (LYMPHOPATH et GFELC) sur 2760 lymphoprolifératıons cutanées. Annales de pathologie (2015) 35, 131—147




IHC indispensable
CD3, CD20, CD8, CD30
MF ou réactionnel
Apport de l'IHC
Profil A
• CD3+, CD4+
• pas de CD8+ épidermotropes
• pas de CD20+
• rares CD30+
Profil B
• CD3+, CD4+ et CD8+ épidermotropes
• et/ou rares CD20+
• et/ou rares CD30+
Profil C
• mélange CD3+ et CD20+
• CD8+ épidermotropes
• CD30+ possibles
Profil D
• CD8+ > CD4+ épidermotropes
• rares CD20+
Profil E
• nombreux CD30+
1ère hypothèse : MF
*l'existence d'un trou phénotypique plaide également en faveur d'un MF
doute MF
(voir clinique)
1ère hypothèse : réactionnel
(médicaments, ...)
1ères hypothèses : DDX d'un infiltrat CD8+ épidermotrope
• Toxidermie
• MF dépigmentant
• MF type réticulose pagétoïde
• LT CD8+ AEC
• PLy types D et E
1ère hypothèse : DDX des LPT CD30+

Annexe 2 : Schéma des mutations récurrentes dans les voies de signalisation des CTCL.

D'après Park J et al. Genomic analysis of 220 CTCLs identifies a novel recurrent gain-of-function alteration in RLTPR (p.Q575E). Blood. 21 sept 2017;130(12):1430-40

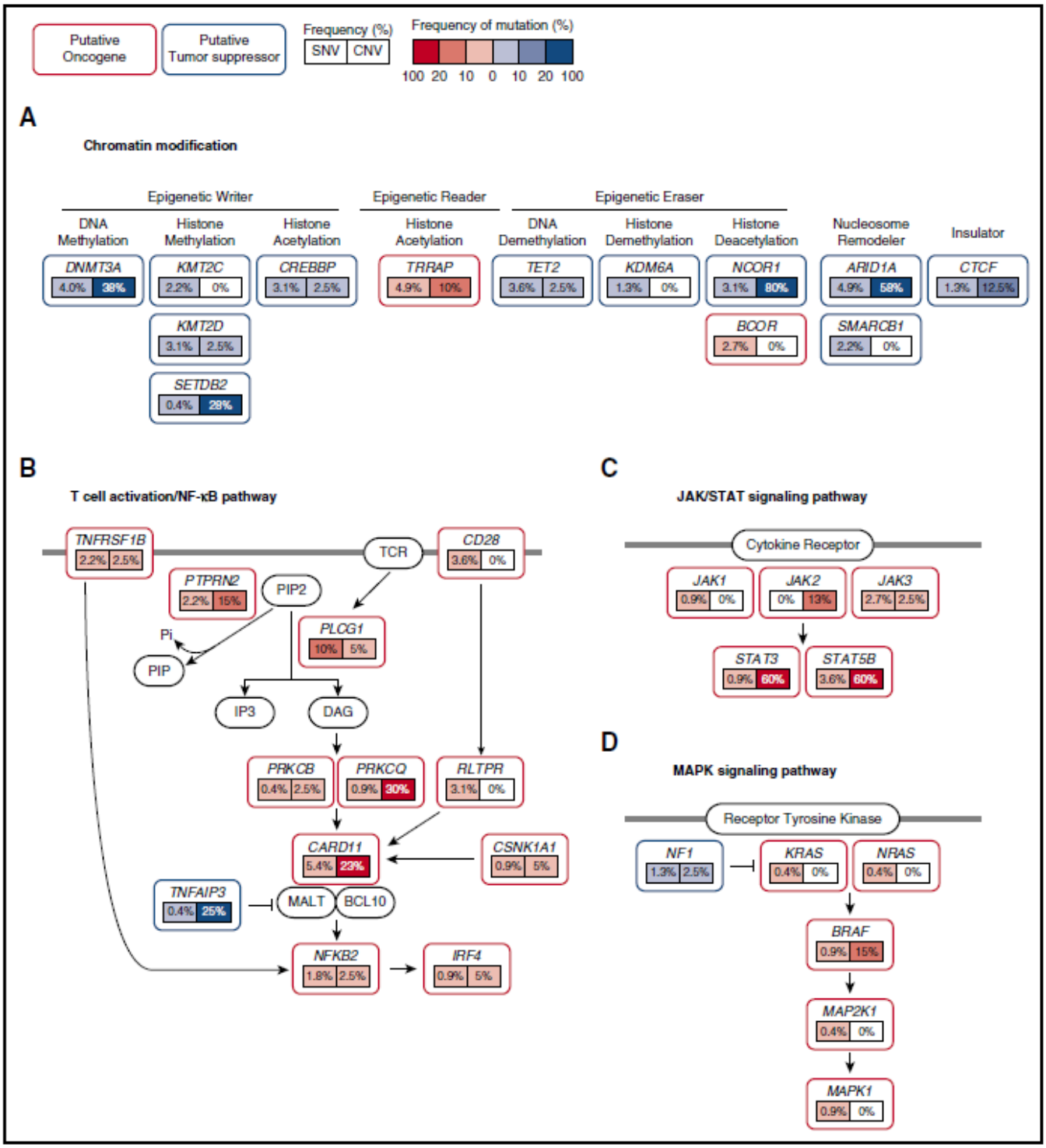


Figure 2. Schematic of mutations in recurrently mutated signaling pathways in CTCL. CTCL harbors recurrent mutations that are predicted to affect (A) chromatin, (B) T-cell activation/NF-κB signaling, (C) JAK/STAT signaling, and (D) MAPK signaling. Putative oncogenes and tumor suppressor genes are indicated in red and blue boxes, respectively. Frequencies of single nucleotide variant and copy number variants are indicated as percentages in left and right boxes under the genes, respectively. Prevalence of copy number mutations were obtained from a previous study.[9] Point mutations and copy number amplifications in putative oncogenes are red. Point mutations and copy number deletions in putative tumor suppressors are blue. Darker hues indicate higher frequency of mutation. SNV, single nucleotide variant; CNV, copy number variant.

Annexe 3 : Caractéristiques cliniques et histologiques du mycosis fongoïde débutant/indolent et du mycosis fongoïde avancé/agressif.

D'après Mitteldorf et al. Folliculotropic mycosis fungoides. J Dtsch Dermatol mai 2018 ;16(5):543-57

	Indolent/early	Aggressive/advanced
Clinical distribution	Trunk and extremities affected in 100 % of cases; head involvement only in 37 %. No isolated head involvement.	Head/neck affected in 100 % of cases; head exclusively affected in 20 %.
Pruritus	47 %	80 %
Density of perifollicular infiltrate	Low to moderate	Moderate to high
Depth of infiltrates (mean)	1.77 mm	3.06 mm
Syringotropism	25.6 %	56.3 %
Eosinophils	11.3 %	61.5 %
Plasma cells	1.9 %	23 %

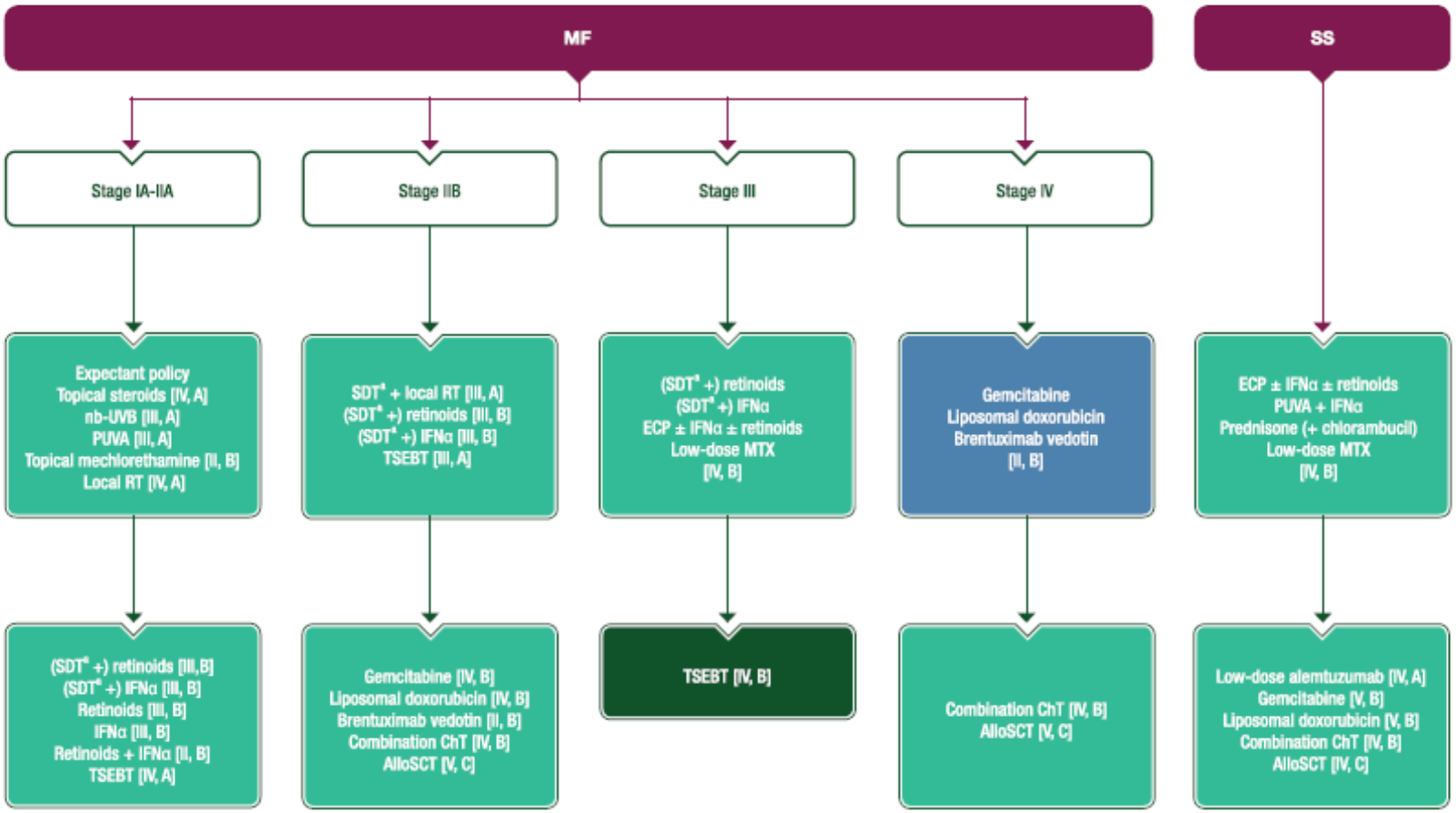


Figure 1. Recommendations for the treatment of MF/SS.
[a]Most commonly PUVA.
AlloSCT, allogeneic stem cell transplantation; ChT, chemotherapy; ECP, extracorporeal photopheresis; IFNα, interferon alpha; MF, mycosis fungoides; MTX, methotrexate; nb-UVB, narrow band ultraviolet B; PUVA, psoralens plus ultraviolet A; RT, radiotherapy; SS, Sézary syndrome; SDT, skin-directed therapy; TSEBT, total skin electron beam therapy.

Annexe 4 : Recommandations de la Société Européenne d'Oncologie Médicale pour le traitement du Mycosis Fongoïde/Syndrome de Sézary.
D'après Willemze R *et al :* Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. oct 2018;29:iv30-40

Annexe 5 : Papulose lymphomatoïde. Sous-types histologiques et diagnostics différentiels.
Modifié d'après Kempf W et al. Cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders- clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. Semin Cutan Med Surg. mars 2018 ;37(1):24-9

Type de LyP (Fréquence relative)	Histologie	Immunophénotype prédominant	Principaux diagnostics différentiels
LyP type A (>80%)	Infiltrat triangulaire à pointe inférieure avec des lymphocytes atypiques de grande taille CD30+ dispersés ou en amas sur un fond d'histiocytes, de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles	CD4+ CD8-	Lymphome T primitif cutané anaplasique, mycosis fongoïde au stade tumoral, lymphome de Hodgkin
LyP type B (<5%)	Infiltrat épidermotrope de lymphocytes atypiques de taille petite à moyenne avec expression variable du CD30	CD4+ CD8-	MF débutant
LyP type C (10 %)	Infiltrat nodulaire ou en plages diffuses de grandes cellules CD30+	CD4+ CD8-	Lymphome T primitif cutané anaplasique, mycosis fongoïde transformé
LyP type D (<5%)	Epidermotropisme marqué parfois pagétoïde de lymphocytes atypiques CD30+	CD4- CD8+	Lymphome T primitif cutané cytotoxique CD8+ épidermotrope agressif
LyP type E (<5%)	Infiltrat angioinvasif et angiodestructeur de lymphocytes atypiques CD30+ avec nécrose, hémorragie et ulcération	CD4- CD8+	Lymphome NK/T extra-ganglionnaire de type nasal

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, 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.*

Contexte : Le mycosis fongoïde (MF) est le lymphome cutané primitif le plus fréquent et de nombreuses variantes cliniques et histologiques ont été décrites. Dans de rares cas, l'infiltrat s'accompagne de lésion d'angiotropisme, définies comme une infiltration de la paroi des vaisseaux dermiques et/ou hypodermiques par les lymphocytes tumoraux, pouvant s'accompagner d'une nécrose fibrinoïde ou de thrombose vasculaire.

Objectif : Caractériser les lésions d'angiotropisme dans le mycosis fongoïde en étudiant leur fréquence, leur expression clinique, leur histophénotype ainsi que leur pronostic.

Méthode : Une étude rétrospective monocentrique a été conçue pour identifier tous les cas de mycosis fongoïde avec angiotropisme entre 2000 et 2020.

Résultats : 10 cas ont été identifiés parmi 2265 biopsies de MF (0,44%). 80% des patients présentaient des lésions cliniques multiples à type de plaque ou nodule (90%) siégeant sur les membres et le tronc, ulcérées dans 40% des cas. L'angiotropisme était associé à un syringotropisme dans 40% des cas et à un pilotropisme dans 10% des cas. L'infiltrat était granulomateux dans 30% des cas. La transformation en grandes cellules était rare (10%). L'atteinte vasculaire était localisée dans le derme réticulaire (80%) et/ou dans l'hypoderme (20%) et intéressait des vaisseaux de petit calibre dans 70% des cas, sans particularité phénotypique par rapport au MF habituel. L'angiotropisme survenait chez 5 patients de stade IA, 3 de stade IB et 2 de stade III. La réponse thérapeutique était très souvent complète (89% des patients). Après un suivi médian de 64,3 mois, la survie globale médiane était de 124,5 mois, et 2 patients étaient décédés de la maladie (1 de stade IB et 1 de stade III).

Conclusion : L'angiotropisme dans le mycosis fongoïde est un événement rare (0,44%) et ne semble pas modifier le pronostic du MF, qui dépend avant tout du stade clinique de la maladie.

Mots clés : lymphome T cutané, mycosis fongoïde, angiotropisme, angiotrope, angiocentrique, vasculotrope, ulcère