

LE MYCOSIS FONGOÏDE

*Aspects**diagnostiques et thérapeutiques**axés sur la peau*

**Eve Lebas,
Arjen F. Nikkels**

Skin Cancer Center,
Centre Intégré d'Oncologie CIO,
Service de Dermatologie,
CHU de Liège, ULg

Les lymphomes cutanés primitifs (*primary cutaneous NK and T-cell lymphomas*, pCNKTCL) font partie des lymphomes non hodgkiniens extranodaux. Le dermatologue a un rôle fondamental dans le diagnostic, la classification et le traitement de ces maladies. Dans ce groupe, le mycosis fongoïde (MF) et le syndrome de Sézary (variante agressive et leucémique du MF) sont les plus fréquemment rencontrés dans la pratique quotidienne. Le diagnostic du MF est un réel défi, tant sur le plan clinique, histopathologique qu'immunophénotypique.

Le premier article a abordé les différents aspects cliniques et a surtout montré l'hétérogénéité des expressions cliniques du MF. Dans ce deuxième volet nous aborderons le diagnostic clinique, histopathologique et les traitements axés sur la peau (*skin-directed therapies*) du MF, car ce sont ceux-ci que les dermatologues sont amenés à utiliser.

ORIGINE

Des études de séquençage des gènes γ TCR par HTS (*High-throughput TCR sequencing*) ont pu montrer que le MF dérivait des cellules T matures résidentes de la peau (1).

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les pCNKTCL représentent environ trois quarts des lymphomes cutanés. Le MF et ses variantes représentent environ 75 à 80% des pCNKTCL. L'incidence annuelle du MF est estimée entre 0,3 à 0,96 par 100.000 habitants. Cette incidence connaît une croissance constante depuis les années 1970. Le MF s'observe plus fréquemment chez

le patient plus âgé et l'âge médian du diagnostic est entre 55 et 60 ans (2).

Quoique beaucoup plus rare, il ne faut pas oublier les pCNKTCL pédiatriques (3). Le MF touche de préférence (environ 70%) la population à phototype clair à très clair. Les hommes sont plus souvent touchés que les femmes, avec un ratio d'environ 1,5-2/1.

FACTEURS DE RISQUE

La pathogenèse du MF reste largement inconnue. Une multitude d'aberrations génétiques ont été décrites dans le MF plus avancé (p53, CDKN2A), mais aucun profil n'est pathognomonique. L'immunosuppression iatrogène ou par le HIV constitue également un facteur

de risque. Un environnement particulier a souvent été évoqué, comme les travailleurs dans l'industrie chimique (travailler dans le verre, la poterie, l'industrie céramique, exposition militaire, exposition herbicide), sans qu'aucune preuve n'ait jamais pu être établie de façon formelle. Cette exposition aux chimiques entre dans le concept de la stimulation antigénique persistante (SAP), observé aussi chez les patients atteints de dermatite atopique ou d'eczéma chronique, qui sont également considérés comme facteur de risque. Un rôle viral n'a jamais pu être établi. Par contre, le *Staphylococcus aureus* et ses entérotoxines colonisent fréquemment les patients MF et des traitements antibiotiques ont pu améliorer l'étendue et la sévérité de certains MF (2).

SURVEILLANCE

Les patients atteints de MF ont un risque accru de développer des pathologies malignes secondaires, notamment des lymphomes systémiques, qu'il s'agisse de MF de stade I ou IV. Une étude récente montre que les patients MF ont un risque statistiquement significatif pour la maladie de Hodgkin [SIR (*standardized incidence ratio*) = 17,14], les lymphomes non Hodgkiniens (SIR = 5,08), le mélanome (SIR = 2,60) et les cancers urinaires (SIR = 1,74) (4). Le risque d'une maladie de Hodgkin est plus important chez les patients âgés de plus de 60 ans et celui d'un lymphome non Hodgkinien dans la tranche d'âge entre 20 et 39 ans. Les hommes sont plus à risque (5). Inversement, les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ont un plus grand risque de développer un MF par rapport à la population générale (6).

CLASSIFICATION

Pour le MF, le système de classification TNMB est utilisé (T = peau, N = ganglion, M = viscères, B = sang) (7). La dernière version de cette classification ainsi que la stadification clinique peuvent être retrouvées dans les NCCN guidelines (www.nccn.org) et sont repris par les **tableaux 1 et 2**.

PRONOSTIC

Le pronostic des MF précoces est bon et ses patients ont habituellement une espérance de vie normale. Néanmoins, 10 à 20% des patients progresseront vers des formes plus agressives. Malheureusement, pour les patients avec des stades plus avancés, le pronostic reste mauvais (**Figure 1**). Dans un petit groupe de patients, une survie prolongée a été observée après greffe de moelle allogénique (8-10, 11). Un stade IV, un âge > 60 ans, une transformation blastique et des LDH augmentés sont des marqueurs indépendants de mauvais pronostic. En combinant ces 4 paramètres dans un modèle d'indice pronostique, on peut déterminer 3 groupes parmi tous les stades avec un taux de survie à 5 ans très différent: risque bas (68%), risque intermédiaire (44%) et haut risque (28%) (10). Une hyperéosinophilie, une majoration des IgE totales ou de la bêta-2-microglobuline sont d'autres facteurs de moins bon pronostic (2, 7).

Figure 1:

Courbes de Kaplan-Meier pour la survie des patients atteints de MF en fonction des stades.

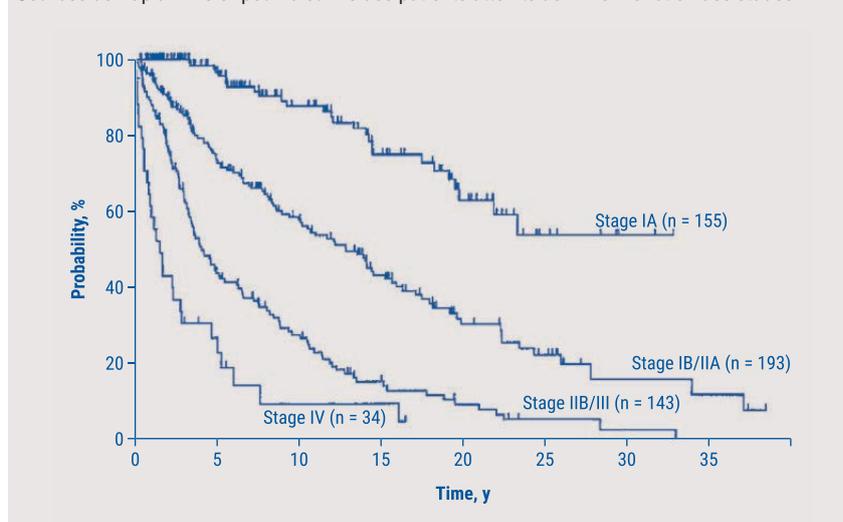


Tableau 1:

Classification TNMB du MF.

| Skin (T) | |
|--------------|---|
| T1 | Patchs, papules et/ou plaques < 10% BSA T1a: patchs uniquement T1b: plaques avec ou sans patchs |
| T2 | Patchs, papules ou plaques > 10% BSA T2a: patchs uniquement T2b: plaques avec ou sans patchs |
| T3 | ≥ 1 tumeur (≥ 1cm de diamètre) |
| T4 | Érythrodermie (> 80% BSA) |
| Node (N) | |
| N0 | Pas d'adénopathie clinique palpable (palpable = ≥ 1,5cm de diamètre) |
| N1 | Adénopathies palpées, histopathologie: grade Dutch 1 ou NCI LN ₁₋₂ N1a: clone positif N1b: clone négatif |
| N2 | Adénopathies palpées, histopathologie: grade Dutch 2 ou NCI LN ₃ N2a: clone positif N2b: clone négatif |
| N3 | Adénopathies palpées, histopathologie: grade Dutch 3-4 ou NCI LN ₄ , clone positif ou négatif |
| Visceral (M) | |
| M0 | Pas de métastase viscérale |
| M1 | Métastase viscérale (confirmée histologiquement) |
| Blood (B) | |
| B0 | < 5% de lymphocytes atypiques dans le sang B0a: clone négatif B0b: clone positif (même que dans peau) |
| B1 | > 5% de lymphocytes atypiques dans le sang B1a: clone négatif B1b: clone positif (même que dans peau) |
| B2 | > 1.000 cellules de Sézary par µl avec clone positif pour réarrangement du TCR |

Dutch: basé sur la présence de cellules cérébriformes et le diamètre de leur noyau; 1: dermatopathique; 2: dermatopathique avec cellules cérébriformes isolées dont le noyau a un diamètre > 7,5µm; 3: nombreuses cellules cérébriformes larges avec distorsion architecture du ganglion; 4: effacement complet de l'architecture du ganglion avec cellules néoplasiques franches
NCI LN: basé sur le nombre relatif de cellules cérébriformes dans région paracorticale; LN1: Lymphocytes atypiques isolés ou occasionnels, pas de formation de cluster; LN2: Lymphocytes atypiques séparés ou arrangés en 3 à 6 clusters; LN3: Lymphocytes atypiques arrangés en agrégats mais architecture du ganglion essentiellement préservée; LN4: remplacement complet ou partiel de l'architecture du ganglion par lymphocytes atypiques ou franchement néoplasiques

Tableau 2:

Staging du MF.

| Stage | T | N | M | B |
|------------------|--------|--------|---|--------|
| IA | 1 | 0 | 0 | 0 ou 1 |
| IB | 2 | 0 | 0 | 0 ou 1 |
| IIA | 1 ou 2 | 1 ou 2 | 0 | 0 ou 1 |
| IIB | 3 | 0-2 | 0 | 0 ou 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 |

CAUSES DE MORTALITÉ

Le MF est une pathologie cutanée indolente évoluant durant un grand nombre d'années. Mais certains patients ont un lymphome qui progresse sans qu'on en connaisse les raisons précises. Deux causes principales peuvent être responsables du décès chez le patient MF. La première est directement liée à la pathologie, sous la forme d'une transformation blastique en grands lymphocytes atypiques. La deuxième est indirectement liée au terrain immunodéprimé caractérisé par un terrain

prédominant Th2 observé dans les MF avancés et le SS, favorisant notamment les infections pulmonaires sévères.

DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE, IMMUNOPATHOLOGIQUE ET RÉARRANGEMENT TCR

Pour le diagnostic histologique une biopsie par *punch* ou de préférence une biopsie/exérèse est conseillée, à plusieurs endroits si possible. Toute corticothérapie ou autre traitement topique doit absolument être stoppé une

quinzaine de jours avant le prélèvement. Les prélèvements histologiques doivent souvent être répétés dans le temps. La suspicion clinique précède généralement de 2 à 6 ans une confirmation histologique formelle. Dans les formes précoces (*early-MF*), il est utile d'utiliser l'algorithme de Pimpinelli et al. (12) (**Tableau 3**), combinant une série de critères cliniques, histologiques, immunopathologiques et de biologie moléculaire. Un score total de 4 points est requis pour établir le diagnostic.

Les aspects histologiques changent en fonction des stades du MF. Les premières biopsies devant une suspicion de MF peuvent surtout présenter l'image d'un infiltrat lymphoïde réactionnel avec de très rares cellules T atypiques, ce qui explique la ressemblance avec d'autres dermatoses inflammatoires bénignes. Dans les stades précoces, la caractéristique la plus importante est un épidermotropisme sans spongieuse de lymphocytes atypiques au noyau cérébriforme de petite ou moyenne taille et parfois hyperchromatique avec un infiltrat lichénoïde lymphoïde (**Figure 2a**). La présence d'un microabcès de Pautrier, composé de nids intra-épidermiques de lymphocytes atypiques, est très caractéristique mais plutôt rare (**Figure 2b**). L'épiderme peut devenir acanthotique, mais la spongieuse reste très modérée ou absente. Dans le derme on peut également retrouver des lymphocytes atypiques au noyau cérébriforme et

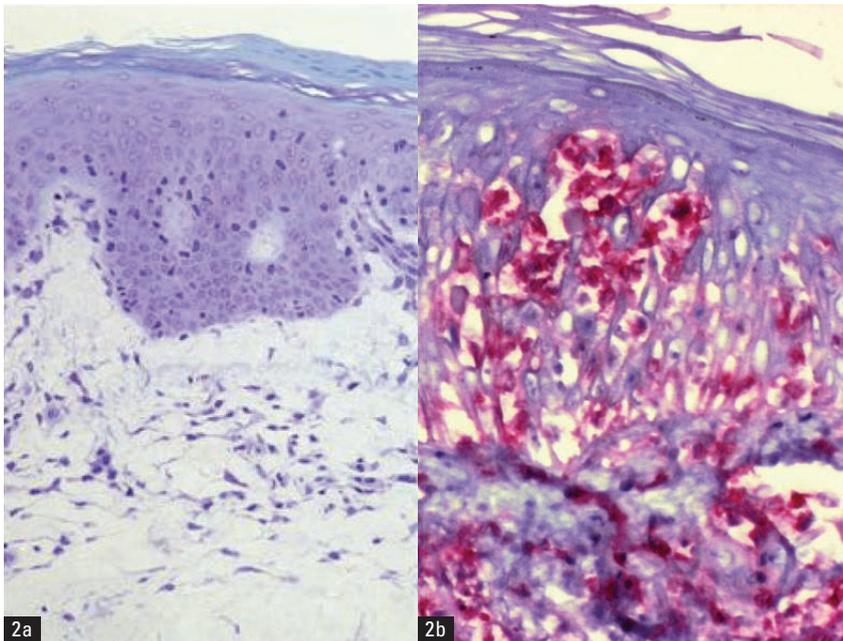
Tableau 3:

Algorithme diagnostique de MF précoce.

| Critère | Score |
|---|---|
| Clinique | |
| Base Patches/plaques minces persistantes et ou progressives | - 2 points pour critère de base et deux critères additionnels - 1 point pour critère de base et un critère additionnel |
| Additionnel - Site non photo-exposé - Variabilité de taille et de forme - Poïkilodermie | |
| Histopathologie | |
| Base Infiltrat lymphoïde superficiel | - 2 points pour critère de base et deux critères additionnels - 1 point pour critère de base et un critère additionnel |
| Additionnel - Epidermotropisme sans spongieuse - Atypies lymphoïdes | |
| Biologie moléculaire | |
| Monoclonalité TCR | 1 point si monoclonalité |
| Immunopathologie | |
| 1: < 50% CD2+, CD3+ et/ou CD5+ 2: < 10% CD7+ 3: Discordance épidermique/dermique des CD2, CD3, CD5 ou CD7 | 1 point pour un ou plusieurs critères |

Figure 2:

Épidermotropisme des lymphocytes atypiques dans un stade précoce de MF (2a), immunomarquage CD4 d'un microabcès de Pautrier (2b).



parfois même des blastes, mélangés à des éosinophiles, prenant une distribution lichénoïde à la jonction dermo-épidermique.

Dans les stades tumoraux (T3), l'épidermotropisme se perd et le nombre et la taille des lymphocytes tumoraux augmentent au sein du derme.

La transformation blastique est définie comme la présence de > 25% de larges lymphocytes T dans la population totale des lymphocytes dans au moins une biopsie cutanée ou ganglionnaire (2).

Le profil immunopathologique classique est une positivité pour le CD2+, CD3+, CD45RO+, CD5+, CD7-, CD4+ (Figure 2b), CD8-, CD30+/- . Le panel habituel inclut le panel suivant: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, CD25, CD56, TIA1 Granzyme B, betaF1 et TRC-CyM1. L'immunohistochimie n'est pas toujours utile dans les formes précoces du MF.

Une analyse moléculaire de la biopsie cutanée afin de rechercher un réarrangement monoclonal du gène TCR est indiquée. En fonction des études, entre 40 à 90% des cas montrent une monoclonalité pour le TCR. Le taux de monoclonalité dépend également du stade de la maladie, moins fréquent dans les stades précoces évidemment. Une monoclonalité cutanée n'a pas de valeur prédictive en termes de pronostic mais une monoclonalité circulante est témoin d'un pronostic plutôt péjoratif. Il faut assez de matériel et il faut bien savoir qu'une monoclonalité n'est pas toujours synonyme de MF, car de nombreuses maladies cutanées inflammatoires, comme les pityriasis lichénoïde chronique,

peuvent montrer une monoclonalité (2).

Une étude par rtPCR de l'expression des microRNA (miR) montre que 38 miRs ont un profil d'expression différent entre le MF précoce, le MF avancé et la dermatite atopique. En outre, en comparant le MF précoce et le MF avancé, des miRs supplémentaires étaient significativement surexprimés, en particulier les miRs faisant partie des oncogènes miR-17/92, 106b/25 and 106a/363. Dans un sous-groupe de patients avec un suivi détaillé, 72 miRs étaient exprimés différemment selon que les patients présentaient une maladie stable ou progressive, incluant surtout des miRs avec une relevance pour la lymphomagenèse (13).

Les analyses génétiques seront dans le futur sûrement une aide dans le diagnostic, le pronostic et la prédiction d'une réponse thérapeutique. En effet, une étude récente par profilage transcriptionnelle montre que 17 gènes (CCL18, CCL26, FYB, T3JAM, MMP12, LEF1, LCK, ITK, GNLY, IL2RA, IL26, IL22, CCR4, GTSF1, SYCP1, STAT5A, and TOX) peuvent identifier les patients à risque de progression de leur MF et peuvent également distinguer le MF d'autres dermatoses bénignes (14).

Les examens diagnostiques à réaliser devant une suspicion de MF sont les suivants: une ou plusieurs biopsies cutanées (histologie, panel immunohistochimique, analyse PCR de réarrangement TCR), une biologie sanguine à la recherche des cellules de Sézary (sur frottis, cytométrie de flux, analyse PCR de réarrangement TCR), une biopsie ganglionnaire (si biopsie cutanée non concluante et présence

d'adénopathies suspectes), et une sérologie HTLV-1 chez le patient à risque.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Outre ces examens initiaux indispensables au diagnostic, des examens complémentaires d'imagerie médicale sont à considérer: CT Scan (thorax, abdomen, pelvis) ou PETSCAN du corps entier (\geq T2 MF, adénopathies palpables ou biologie anormale). Une biopsie de la moelle osseuse est uniquement indiquée dans des cas avec atteinte sanguine B2+ ou chez le patient MF avec des anomalies hématologiques non expliquées.

THÉRAPEUTIQUE

Dans les stades précoces, c'est à dire les stades IA, IB et IIB (*early*-MF), le traitement du MF repose sur des traitements axés directement sur la peau (*skin-directed therapies*). Les traitements systémiques sont recommandés dans les stades plus avancés et/ou après échec des traitements axés sur la peau, et dans les cas où il y a une atteinte N > 0, M > 0 et B > 0 (7). Dans cet article, nous allons détailler les traitements topiques qui sont prescrits et manipulés par les dermatologues. Les traitements des MF avancés ne sont pas détaillés ici.

LES TRAITEMENTS AXÉS SUR LA PEAU

Parmi les traitements axés sur la peau, on trouve les corticostéroïdes topiques très puissants, les chimiothérapies locales [méchloréthamine (*nitrogen mustard*), BCNU (carmustine)], les rétinoïdes topiques, les immunothérapies locales (imiquimod, résiquimod), les photothérapies (UVB, PUVA), le TSEBT (*Total Skin Electron Beam Therapy*) et la radiothérapie externe (7, 8, 15, 16).

- Les dermocorticoïdes puissants de classe 1 comme le propionate de clobétasol 0,05% sont utilisés en première intention pour les plaques fines de MF. Ils sont aussi utilisés régulièrement comme thérapie adjuvante aux autres traitements topiques ou systémiques. Ils sont employés pour leur propriétés anti-inflammatoires, anti-prolifératives et immunosuppressives, via la *downregulation* des facteurs de transcription NF- κ B et AP-1 et ainsi la diminution de cytokines, molécules d'adhésion et facteurs de croissance. Les corticoïdes locaux agissent sur les cellules de Langerhans en altérant leur capacité de présentation

d'antigène aux lymphocytes T, et ils inhibent la production, la prolifération et la fonction des lymphocytes T helper, suppresseurs et cytotoxiques. Ils agissent sur toutes les autres cellules de la peau (kératinocytes, mélanocytes, fibroblastes, etc.) et sont donc responsables au long cours des effets indésirables suivants: atrophie, vergetures, purpura, hypopigmentation, télangiectasies, acné, folliculite, dermite périorale, etc. (17, 18).

- La méchlorétamine et la carmustine sont des agents alkylants de l'ADN et inducteurs d'apoptose. La méchlorétamine n'est utilisée, en Europe, qu'en France et aux Pays-Bas. Elle induit des dermatites de contact irritatives importantes, raison pour laquelle elle n'est indiquée que pour des sites limités de MF. Le risque de carcinogenèse est augmenté surtout en cas de traitement combiné à la photothérapie ou la radiothérapie, ou sur les zones génitales. De plus, la préparation pharmacologique de la méchlorétamine est compliquée et constitue un facteur limitant à son utilisation (19, 20). • La carmustine est recommandée également pour des MF peu étendus. Cependant, elle n'est quasiment plus utilisée en pratique étant donné ses effets indésirables. En effet, une absorption percutanée est démontrée chez 28% des patients traités, pouvant entraîner une myélosuppression, une hépatotoxicité ou une insuffisance rénale (21, 22).
- Les rétinoïdes sont utilisés pour leur capacité à restaurer une différenciation cellulaire normale au sein de l'épiderme et à stopper la carcinogenèse. Leur mécanisme d'action dans les lymphomes cutanés est cependant peu clair. Le bexarotène est le seul rétinoïde local approuvé par la FDA dans le traitement du MF. Il a des taux de réponse clinique légèrement inférieurs aux dermocorticoïdes et à la chimiothérapie locale (23, 24). Le tazarotène et l'alitrétinoïne sont deux autres rétinoïdes locaux qui ont été évalués dans le MF et qui ont donné des résultats prometteurs (25, 26).
- Les photothérapies (PUVA, UVB) constituent un volet important du traitement du MF. Elles sont indiquées dans les MF atteignant une plus grande surface corporelle. Les UVB sont préférés pour les plaques fines (stades T1a, T2a), leur site d'action étant plus superficiel que les UVA. En cas de réponse insuffisante aux UVA ou de rechute, l'association aux rétinoïdes systémiques ou à l'interféron peut être envisagé (27, 28).

- Dans le TSEBT (*total skin electron beam therapy*), des électrons générés par un accélérateur linéaire sont atténués pour pénétrer la peau à une profondeur limitée. Son action est donc plus profonde que les photothérapies ou la méchlorétamine, tout en évitant une toxicité systémique. Ce traitement est utilisé pour les plaques de MF (T2a) ou les tumeurs (T3) et consiste en l'application d'une dose totale de 30 à 36Gy sur une période de 8 à 10 semaines. Il induit une toxicité cutanée qui est dose-dépendante (érythème, desquamation et xérose). Sur le long terme, cette technique peut entraîner une alopecie, une dystrophie unguéale, une anhidrose, une atrophie cutanée ou une nécrose cutanée. La toxicité cutanée limite la répétition des cures. La radiothérapie externe est quant à elle utilisée pour les tumeurs isolées ou les lésions ulcérées chroniques (7, 8).
- L'immunothérapie locale fait partie des nouveaux traitements à l'étude dans le MF. Les imidazoquinolines (imiquimod, resiquimod) agissent comme agonistes des TLR (*toll-like receptors*) 7 et 8. Les TLR sont des protéines transmembranaires dont le rôle est d'activer le système immunitaire inné en réponse à des produits microbiens (LPS, endotoxine, ADN viral), des PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) ou des signaux endogènes. Les taux de réponse à l'imiquimod et au resiquimod sont encourageants, même s'ils ont été évalués sur de petits groupes de patients. Ces topiques peuvent donc être des alternatives de traitement en cas d'échec des thérapies usuelles (29, 30).
- D'autres traitements utilisés régulièrement en dermatologie ont été évalués dans le MF, comme la thérapie photodynamique ou le laser excimer. Leur efficacité est comparable aux traitements conventionnels mais, comme pour l'immunothérapie, nous manquons d'études à plus grande échelle (31-33). L'utilisation de méthotrexate en topique en combinaison avec du laurocapram (composé lipophile facilitant le passage de méthotrexate au niveau de la barrière cutanée) et l'utilisation des inhibiteurs de calcineurine ont également été décrites dans la littérature (15, 34).

LES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

Les traitements systémiques sont utilisés en cas d'échec des thérapies dirigées directement contre la peau ou en cas de MF avancés (stade IIB, III et IV). Dans ces traitements, nous retrouvons

en première ligne le méthotrexate, les rétinoïdes (bexarotène, acitrétine) et l'interféron (IFN)-alpha. Les rétinoïdes peuvent être associés à l'interféron, de même que ces deux traitements peuvent être combinés aux thérapies axées sur la peau décrites antérieurement (PUVA, UVB, radiothérapie, dermocorticoïdes). La chimiothérapie fait partie de l'arsenal thérapeutique du MF avancé associant: Cyclophosphamide-Hydroxydaunorubicine-Oncovin-Prednisolone (CHOP). L'immunothérapie ciblée a pu aussi démontrer une action contre le CTCL via ces agents: le denileukin difitox (une protéine recombinante ciblant le récepteur à l'IL2), l'alemtuzumab (un anticorps monoclonal dirigé contre une glycoprotéine de 21 à 28kDa située à la surface des lymphocytes CD52), le brentuximab vedotin (un anticorps chimérique IgG1 anti-CD30 conjugué à l'auristatin E monométhyl, un agent antitubuline cytotoxique) et le mogamulizumab (un anticorps monoclonal fixant le récepteur CCR4).

La photophérèse extracorporelle a montré de bons taux de réponse chez les patients avec MF érythrodermique ou syndrome de Sézary. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être indiquée chez des patients jeunes avec un MF avancé et de mauvais pronostic. Et enfin, les histones déacétylases (HDAC) comme le vorinostat, la romidepsine ou le bélinostat sont des agents enzymatiques antitumoraux qui sont indiqués chez les patients avec une maladie progressive ayant résisté à deux autres traitements systémiques (7, 8, 16, 35).

Comme nous avons pu le décrire dans le précédent article, le prurit associé aux lésions de MF peut devenir très invalidant pour le patient. Tout d'abord, l'application quotidienne d'émollients chez les patients MF est primordiale. Les émollients, via leur propriétés occlusives et humectantes, permettent de restaurer la barrière cutanée et soulager partiellement le prurit. Pour les patients avec un MF résistant ou un MF en rechute très prurigineux, d'autres traitements peuvent être nécessaires, en complément des traitements ciblant le lymphome et des émollients, afin de le soulager. L'aprepitant (antagoniste du récepteur NK-1) et la naloxone/naltrexone (antagoniste du récepteur opioïde mu) ont montré un effet favorable sur le prurit sévère, ainsi que le mirtazapine, la gabapentine et la thalidomide (36).

En conclusion, la prise en charge du MF demande une approche diagnostique en étroite collaboration avec le dermatopathologiste expérimenté dans

cette pathologie, et l'établissement d'un plan thérapeutique élaboré lors de la COM dermato-oncologie. Le dermatologue joue un rôle clé dans le diagnostic initial et la prise en charge thérapeutique car il a une grande expérience des traitements axés sur la peau, nombreux et très utiles, notamment dans les MF précoces. ■

Références

- Kirsch IR, et al. TCR sequencing facilitates diagnosis and identifies mature T cells as the cell of origin in CTCL. *Sci Transl Med* 2015;7:308:158.
- Jawed SI, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:205.
- Fink-Puches R, et al. The spectrum of cutaneous lymphomas in patients less than 20 years of age. *Pediatr Dermatol* 2004;21:525-33.
- Huang KP, et al. Second lymphomas and other malignant neoplasms in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: evidence from population-based and clinical cohorts. *Arch Dermatol* 2007;143:45-50.
- Amber KT, et al. Second primary malignancies in CTCL patients from 1992 to 2011: A SEER-based, population-based study evaluating time from CTCL diagnosis, age, sex, stage, and CD30+ subtype. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:71-7.
- Chang TW, et al. Risk of cutaneous T-cell lymphoma in patients with chronic lymphocytic leukemia and other subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Int J Dermatol* 2017 Jul 7.
- Jawed SI, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:223.e1-17.
- Kim YH, et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. Clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003;139:857-66.
- Trautinger F, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer* 2017;77:57-74.
- Nikolaou V, et al. Prognostic indicators for mycosis fungoides in a Greek population. *Br J Dermatol* 2017;176:1321-30.
- Scarlsbrick JJ et al. Cutaneous lymphoma international consortium study of outcome in advanced stages of mycosis fungoides and Sézary syndrome: Effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model. *J Clin Oncol* 2015;33:3766-73.
- Pimpinelli N, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1053-63.
- Ralfkiaer U, et al. MicroRNA expression in early mycosis fungoides is distinctly different from atopic dermatitis and advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Anticancer Res* 2014;34:7207-17.
- Litvinov IV, et al. The use of transcriptional profiling to improve personalized diagnosis and management of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Clin Cancer Res* 2015;21:2820-9.
- Cuong V, et al. Skin-directed therapies in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin* 2015;33:683-96.
- Berg S, et al. Multidisciplinary management of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12:234-43.
- Zackheim H, et al. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatologic Therapy*, 2003;16:283-7.
- Zackheim H, et al. Topical corticosteroids for mycosis fungoides – Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998;134:948-54.
- Kim Y, et al. Management with topical nitrogen mustard in mycosis fungoides. *Dermatologic Therapy* 2003;16:288-98.
- Lessin S, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol* 2013;149:25-32.
- Zackheim H, et al. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatol Therapy* 2003;16:299-302.
- Apisarnthanarax N et al. Phase I clinical trial of 06-Benzylguanine and topical carmustine in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides type. *Arch Dermatology* 2012;48:613-20.
- Heald P, et al. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: Results of the phase III clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:801-15.
- Schadt C, et al. Topical and oral bexarotene. *Dermatologic Therapy* 2013;16:400-3.
- Apisarnthanarax N, et al. Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: An open-label pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:600-7.
- Cheng C, et al. Alitretinoin: a comprehensive review. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2008;17:437-43.
- Grandi V, et al. Maintenance phase in psoralen-ultraviolet A phototherapy of early-stage mycosis fungoides. A critically appraised topic. *Br J Dermatol* 2017;177:406-10.
- Olsen EA, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:27-58.
- Huen A, et al. Toll receptor agonist therapy of skin cancer and cutaneous T-cell lymphoma. *Current opinion in Oncology* 2014;26:237-43.
- Rook A, et al. Topical resiquimod can induce disease regression and enhance T-cell effector functions in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2015;126:1452-61.
- Fernandez-Guarino M, et al. Photodynamic therapy in mycosis fungoides. *Actas Dermosifilogr* 2013;104:393-9.
- Deaver D, et al. Excimer laser in the treatment of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1058-60.
- Fernandez-Guarino M, et al. Emerging treatment options for early mycosis fungoides. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2013;6:61-9.
- Demierre MF, et al. Phase ½ pilot study of methotrexate-laurocapram topical gel for the treatment of patients with early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2003;139:624-8.
- Devata S, et al. Cutaneous T-cell lymphoma: A review with a focus on targeted agents. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:225-37.
- Ahern K, et al. Pruritus in cutaneous T-cell lymphoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:760-8.

ELIDEL®
Crème, 5%
Aldara®

iso-Betadine®
Treclinax®

EPIPEN®

Efudix®
Dermatix®