

# COMMENT JE TRAITE...

## un patient atteint de mycosis fongoïde

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1), G.E. PIÉRARD (2)

**RÉSUMÉ :** Les lymphomes primitifs de la peau ont des caractéristiques cliniques, histologiques et pronostiques particulières qu'ils ne partagent pas avec celles des lymphomes d'origine ganglionnaire. Cette revue est une actualisation des concepts diagnostiques et thérapeutiques actuels relatifs au mycosis fongoïde qui est le plus fréquent des lymphomes cutanés primitifs.  
**MOTS-CLÉS :** *Lymphome - Mycosis fongoïde - Syndrome de Sézary*

**HOW I TREAT... A PATIENT PRESENTING WITH MYCOSIS FUNGOIDES**  
**SUMMARY :** Primary lymphomas of the skin exhibit singular clinical, histological and prognostic features that are not shared by lymphomas originating from the lymphoid tissues. This review is an update of the current concepts about the diagnosis and treatment of mycosis fungoides, the most frequent entity among the primary cutaneous lymphomas.  
**KEYWORDS :** *Lymphoma - Mycosis fungoides - Sezary syndrome*

### INTRODUCTION

Le mycosis fongoïde (MF) fait partie des lymphomes cutanés primitifs (LCP). Les LCP sont des affections rares, représentant un ensemble hétérogène de lymphomes qui se manifestent initialement au niveau de la peau et peuvent comporter un envahissement extracutané secondaire. Ces lymphomes sont différents, à la fois par leur évolution clinique et, très souvent, par leur meilleur pronostic par rapport aux lymphomes histologiquement et phénotypiquement semblables, mais à point de départ ganglionnaire.

Il existe deux grandes classes de LCP, ceux de type T et ceux de type B, auxquels on peut ajouter quelques lymphomes de type NK. Les lymphomes de type T, dont le MF, sont de loin les plus fréquents, représentant environ 3/4 des LCP. Maintes fois, la classification de ces lymphomes a été revue et enrichie par divers groupes, ce qui a, par le passé, entretenu une certaine confusion. Actuellement, c'est une classification unifiée qui prévaut, proposée conjointement par l'EORTC et l'OMS (1) (Tableau I).

Le MF est le plus fréquent de tous les LCP avec un taux d'incidence annuelle estimé, sur base de quelques rares études épidémiologiques, à 0,36/100.000 individus. La prévalence est bien plus importante en raison d'une majorité de cas de faible malignité et d'une survie prolongée. Au cours des dernières décennies, une augmentation d'incidence a été rapportée, mais il est possible que cette constatation soit uniquement due à un diagnostic plus précoce. L'incidence du MF augmente avec l'âge et l'affection est plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Divers facteurs étiopathogéniques ont été évoqués mais, à l'heure actuelle, aucun de ces facteurs n'est plus particulièrement retenu (2, 3).

### PRONOSTIC

Les LCP avaient été classés par l'EORTC dans une perspective pronostique (4) et la nouvelle classification (1) n'a rien modifié à cet égard. Le MF et ses variantes sont globalement considérés comme des LCP peu agressifs. Ils se caractérisent par une évolution portant sur des années ou des décennies pendant lesquelles la peau semble être le seul foyer de la maladie. Les lymphomes apparentés sont la réticulose pagétoïde dans sa forme localisée (anciennement dénommée maladie de Woringer et Kolopp), la chalazodermie granulomateuse (ou lymphome élastolytique), et les formes folliculotropes, encore que, dans ce cas, le développement d'une mucinose folliculaire assombrisse le pronostic. Parmi les autres LCP de type T à évolution peu agressive, on peut citer les LCP de type T CD30+ (papulose lymphomatoïde et lymphome à larges cellules anaplasiques), 5 à 25% des papuloses lymphomatoïdes se compliquant néanmoins du développement d'un second lymphome de type variable, parfois un MF. Le syndrome de Sézary est, en revanche, de mauvais pronostic; il doit être distingué du MF érythrodermique. Les autres entités sont très rares.

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

- Mycosis fongoïde (MF)
- MF variantes et sous-types
  - MF folliculotrope
  - Réticulose pagétoïde
  - Lymphome élastolytique
- Syndrome de Sézary
- LCP CD30+
  - Papulose lymphomatoïde
  - LCP à larges cellules anaplasiques
- Lymphome T sous-cutané de type panniculite (phénotype  $\alpha/\beta$ )
- Lymphome extraganglionnaire à cellules NK, de type nasal
- Entités provisoires
  - LCP de type T épidermotrope agressif CD8+
  - Lymphome T cutané à cellules  $\gamma\delta$
  - LCP de type T à petites et moyennes cellules CD4+
  - Autres

(1) Chef de Laboratoire, Chargé de Cours adjoint,  
(2) Chef de Service, Chargé de Cours, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, Liège.



Figure 1 : MF débutant, macules érythémato-squameuses.



Figure 2 : Infiltration partielle des plaques.



Figure 3 : Aspect arciforme caractéristique.



Figure 4 : Lésions de MF avec ulcérations superficielles

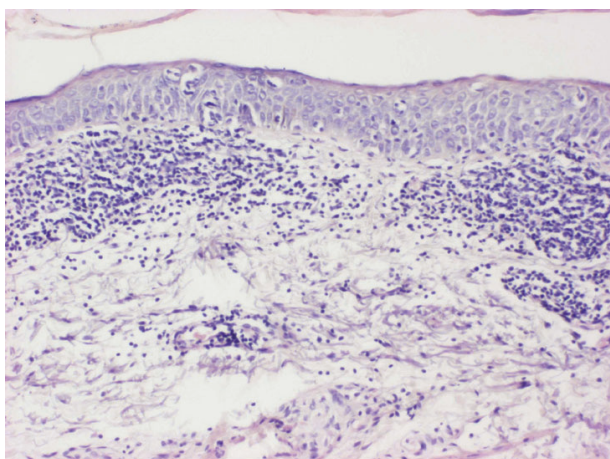


Figure 5 a : Infiltrat en bande sous épidermique de cellules lymphoïdes

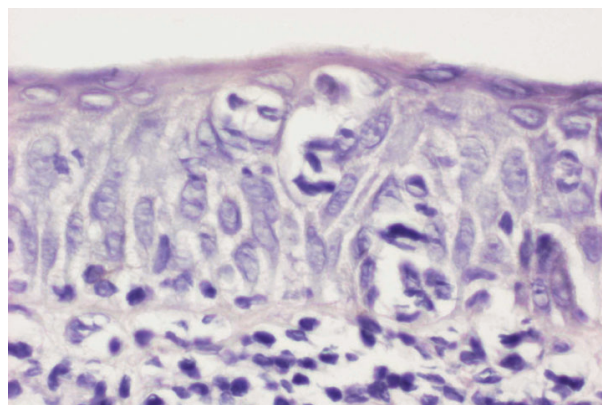


Figure 5 b : Epidermotropisme

TABLEAU II : ESPÉRANCE DE VIE À 5 ANS DES PATIENTS ATTEINTS DE MF (4, 5, 7)

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

Les facteurs pronostiques du MF comportent l'âge du patient (> 60 ans), le stade clinique, la variante clinique, le degré d'atteinte extracutanée ainsi que, probablement, la présence d'un clone T dans le sang circulant. L'espérance de vie à 5 ans est présentée dans le tableau II (5-7). Le pronostic du MF se modifie dramatiquement chez les patients qui parviennent au stade tumoral. Chez la majorité des patients, l'apparition de tumeurs, si elle se produit, n'est que tardive ne survenant qu'après plusieurs années d'évolution de l'affection sous une forme cutanée maculeuse.

### PRÉSENTATION ANATOMO-CLINIQUE

Le MF débute le plus souvent entre l'âge de 40 et 60 ans par le développement de macules érythémateuses stables, finement squameuses, bien limitées, souvent symétriques, pas toujours spécifiques tant sur le plan clinique qu'histologique (Fig. 1). Cette éruption chronique atteint surtout le tronc. Au fil du temps, ces macules s'infiltrant (Fig. 2), pour devenir des plaques avec parfois un aspect arciforme caractéristique (Fig. 3). Finalement, des tumeurs se développent et ont tendance à s'ulcérer (Fig. 4). Les lésions sont en nombre variable et l'extrémité céphalique est également souvent atteinte. Dans certains cas, c'est une érythrodermie qui se développe. De rares cas «à tumeur d'emblée» sont décrits, mais alors le diagnostic différentiel avec d'autres lymphomes doit être envisagé, car le diagnostic de MF est très peu probable.

Le MF peut en outre revêtir des présentations cliniques polymorphes. Parmi les variantes classiques, la réticulose pagétoïde se présente souvent comme une lésion psoriasiforme bien limitée sur une zone acrale. La chalazodermie granulomateuse atteint les grands plis où apparaissent initialement des plaques légèrement infiltrées ou poikilodermiques et, secondairement, un aspect de peau flasque, pendante. Les formes folliculitropes entraînent une alopecie et parfois un aspect acnéiforme. Des lésions bulleuses ou pustuleuses, hypo- et hyperpigmentées, purpuriques, poikilodermiques, végétantes au niveau des grands plis, ichtyosiformes ou hyperkératosiques sont parfois rapportées. Des lésions limitées aux régions palmo-plantaires et des cas infantiles sont également possibles.

Histologiquement, lorsque les lésions débutantes deviennent caractéristiques, l'affection se traduit par un infiltrat de cellules lymphoïdes groupées en bande sous-épidermique. Les dendrocytes dermiques riches en Facteur XIIIa sont nombreux et associés à d'autres cellules auxi-

liaires CD1a+ et CD36+ (8, 9). On observe, en outre, un épidermotropisme typique de cellules isolées sans spongiose ni kératinocytes nécrotiques (Fig. 5a, b). Ce sont des lymphocytes à noyau hyperchromatique arrondi ou cérébri-forme comme les cellules de Sézary. Dans les lésions plus évoluées, l'épidermotropisme s'intensifie et de petits groupes de lymphocytes forment les micro-abcès de Pautrier. Au stade tumoral, l'infiltrat devient nodulaire ou diffus, l'activité proliférative des lymphocytes s'accroît considérablement (10, 11) et l'épidermotropisme se perd. La morphologie des cellules change également avec l'apparition de larges cellules de type immunoblastes, lymphoblastes ou cellules anaplasiques pléomorphes larges ou de taille moyenne, traduisant un MF «transformé».

L'étude immunohistochimique complète l'histologie. Elle permet de préciser le phénotype cellulaire (T, B ou NK). Elle apporte des éléments supplémentaires de diagnostic et aussi parfois de pronostic. Dans le MF, le phénotype typique des cellules est de type Th2 qui associe les caractéristiques CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD45RO+, CD8-, CD30- et TCRβ+. Avec la progression de la maladie, l'expression des antigènes des lymphocytes T matures peut se perdre et le phénotype devenir aberrant.

La recherche d'un réarrangement des gènes codant pour le récepteur à l'antigène du récepteur T peut être intéressante, mais le résultat ne constitue pas un critère de diagnostic. En effet, dans beaucoup de cas de MF débutants, une population monoclonale ne peut être détectée alors qu'une monoclonalité lymphocytaire peut être retrouvée dans des affections cutanées purement inflammatoires. C'est dans le cas des érythrodermies que la spécificité des résultats semble la plus grande et que la sensibilité du diagnostic augmente le plus significativement (12). Cette recherche est classiquement faite par PCR.

Dans les stades débutants suspectés cliniquement, il peut être nécessaire de répéter les biopsies cutanées. Celles-ci ne devraient, dans ces cas, jamais être prélevées au punch car alors trop petites. Des biopsies elliptiques au bistouri sont préférables. Le formol est le fixateur de choix, d'autres fixateurs ne permettant pas les études immunohistochimiques.

### STADES CLINIQUES ET EXPLORATIONS COMPLÉMENTAIRES

Le diagnostic étant établi, il convient de déterminer le stade de la maladie. Cette démarche



repose sur un examen cutané total et la palpation soigneuse de toutes les aires ganglionnaires. Toute adénopathie suspecte est prélevée. L'examen clinique est complété au besoin par quelques examens paracliniques.

Au niveau sanguin, on contrôle la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales, on dose les LDH et la  $\beta 2$  microglobuline. En cas d'érythrodermie, on recherche des cellules de Sézary. Les sous-typages lymphocytaires sont demandés avec détermination du rapport CD4+/CD8+. La sérologie pour le virus HTLV1 est utile en zone d'endémie. Les PCR peuvent également être pratiquées sur le sang.

La tomодensitométrie thoracique et abdomino-pelvienne complète l'exploration, ainsi qu'une biopsie de moelle. Ces derniers examens sont cependant inutiles dans le MF de stade I et IIa.

Tous les lymphomes cutanés T épidermotropes, comme le MF, sont toujours des lymphomes cutanés primitifs, ce qui n'est pas le cas de tous les lymphomes cutanés T non épidermotropes. Pour les lymphomes épidermotropes, la classification TNM est utilisée (Tableau III). A partir de cette classification, le stade clinique du lymphome est déterminé.

## TRAITEMENT

Le choix thérapeutique est fonction du stade clinique du patient. Pour les stades débutants (stades I et IIa), il est préférable d'éviter les traitements agressifs. La simple observation peut même être envisagée dans certains cas (13).

## TRAITEMENT DES STADES IA, IB ET IIa

### a) Traitements cutanés

Les traitements cutanés constituent la première recommandation thérapeutique pour les patients atteints de MF à un stade débutant.

- Les corticoïdes topiques ou en injections intra-lésionnelles induisent en général des rémissions, mais de courte durée. Ils ne sont indiqués que pour des lésions d'extension limitée.

- La méchloréthamine topique ou moutarde azotée (Caryolysine®) est utilisée en solution aqueuse ou en onguent, à raison de 1x/jour ou 3x/semaine. Ce traitement est appliqué sur l'ensemble du tégument excepté les paupières et les muqueuses. Le taux de réponse est élevé, allant de 50 à 80%, et les rémissions sont prolongées. Les réactions secondaires cutanées sont fréquentes : irritation, voire sensibilisation de contact dans 25 à 50% des cas et, à long terme, état poikilodermique et carcinomes épidermiques. Le traitement reste efficace et les effets cutanés moindres avec une application bihebdomadaire et l'association à une corticothérapie locale (14). Ce traitement est contre-indiqué pendant la grossesse.

- Le BCNU (Carmustine®) en usage topique est une alternative à la méchloréthamine avec un taux de réponse et des effets secondaires cutanés similaires. Le risque d'hypersensibilisation cutanée est cependant moindre (5 à 10% des cas). Le traitement comporte un risque de toxicité hématologique, ce qui implique une surveillance hématologique et une durée limitée.

- La PUVAthérapie est un traitement de choix au stade débutant du MF avec des taux de réponse de 50 à 90%. L'efficacité est moins bonne dans les formes folliculotropes. Le maintien d'un traitement d'entretien n'est pas indiqué

TABLEAU III : CLASSIFICATION TNM ET STADES CLINIQUES DES LCP DE TYPE T ÉPIDERMOTROPES (14)

Stade clinique	Présentation clinique	Classification TNM
Ia	Plaques < 10% surface cutanée	T1 No Mo
Ib	Plaques > 10% surface cutanée	T2 No Mo
IIa	Plaques + adénopathies NHS (*)	T1-2 N1 Mo
IIb	Tumeurs ± adénopathies NHS (*)	T3 No-1 Mo
III	Erythrodermie ± adénopathies NHS (*)	T4 No-1 Mo
IVa	Présentation cutanée variable + adénopathies HS (**)	T1-4 N2-3 (ou B2***) Mo
IVb	Présentation cutanée variable ± adénopathies HS (**) + atteinte viscérale	T1-4 No-3 M1

(\*) NHS : non histologiquement spécifiques (N1)  
(\*\*) HS : histologiquement spécifiques (N2-3)  
(\*\*\*) B2 : > 1000 cellules de Sézary / mm<sup>3</sup> de sang

car, en raison du risque carcinogène cutané, il est toujours utile de limiter la dose cumulative d'UVA, et de plus, un tel traitement est inefficace dans la prévention des rechutes.

- La photothérapie en UVB à spectre étroit (tubes TL01) tend actuellement à supplanter la PUVAthérapie dans certaines de ses indications en raison d'un risque carcinogène probablement moindre. Elle serait efficace dans le traitement du MF de stade débutant.

- Le bexarotène est un nouveau rétinoïde disponible sous forme topique en gel à 1%. Il a été approuvé aux USA par la FDA pour le MF de stade I. Le taux de réponse paraît cependant inférieur à celui des autres modalités déjà citées.

- Le MF comme tous les autres lymphomes cutanés T sont très radiosensibles. Le recours à une radiothérapie conventionnelle, localisée, se justifie pour des lésions isolées comme des plaques individuelles épaisses, la chalazodermie granulomateuse ou la réticulose pagétoïde. L'irradiation corporelle totale par bains d'électrons donne d'excellents résultats dans le MF de stade débutant avec un taux de réponse de 90%. Ce traitement est cependant contraignant et entraîne des effets cutanés indésirables à court et à long terme (érythème, xérose, poïkilodermie, alopecie, carcinomes cutanés). Il est surtout indiqué pour les formes étendues (stades Ib) ou folliculotropes. Ses modalités d'utilisation pour des résultats optimaux dans le MF ont récemment été revues (15).

- La chirurgie a très peu d'indications. Elle peut être une alternative à la radiothérapie en cas de lésions limitées comme dans la réticulose pagétoïde. La chalazodermie granulomateuse est une moins bonne indication en raison de la récurrence rapide après exérèse.

#### b) Traitements généraux

- Le méthotrexate à faible dose (moins de 30 mg/semaine) peut être envisagé en cas de mauvaise réponse à un traitement local.

- Parmi les rétinoïdes, deux molécules sont principalement utilisées. L'acitrétine (NeoTigason®, Roche), dont le métabolite actif est l'étrétinate, est utilisée dans le MF débutant en association avec la PUVAthérapie, ce qui permet de diminuer la dose cumulative d'UVA. A la posologie de 25 à 50 mg/jour, les résultats sont excellents avec 70% de rémission complète. Le bexarotène (Targretin®, Zeneus Pharma) par voie orale est indiqué en Europe pour le traitement des lymphomes T cutanés. Il agit via le récepteur RXR et est la première molécule d'une nouvelle classe de rétinoïdes, dénommée «rexinoïdes».

Son efficacité dans le traitement des lymphomes T épidermotropes semble intéressante, quel que soit le stade clinique (16-19). Cette molécule n'a actuellement pas acquis une place précise dans les recommandations thérapeutiques. Le bexarotène a été utilisé, soit en monothérapie, soit en association avec l'IFN- $\alpha$  et avec la PUVAthérapie, à une dose égale ou supérieure à 300 mg/m<sup>2</sup>/jour. Ses principaux effets indésirables sont l'induction d'une hyperlipidémie ainsi qu'une toxicité thyroïdienne. Outre le bilan lipidique et thyroïdien, il est utile de surveiller également le bilan hématologique. L'augmentation de la posologie majore les effets indésirables.

- L'IFN- $\alpha$ , utilisé seul ou en association, peut être recommandé dans les stades débutants de MF n'ayant pas répondu à un traitement topique (20). Les fortes doses ne donnent pas de meilleurs résultats que les doses moyennes et faibles. L'association aux rétinoïdes n'est pas recommandée car sans efficacité accrue pour une toxicité majorée. L'association à la PUVAthérapie est en revanche intéressante, à nouveau dans le but de limiter la dose cumulative d'UVA et également dans celui de renforcer l'efficacité thérapeutique en cas de plaques étendues épaisses (stades Ib et IIa) et dans les formes folliculotropes.

#### TRAITEMENT DES STADES IIB, III, IVA ET IVB

Le traitement des stades avancés de MF doit être envisagé globalement. Il existe cependant quelques spécificités thérapeutiques en fonction des stades.

Le stade IIB, stade tumoral, est d'une grande hétérogénéité clinique d'un patient à l'autre. A ce stade, parmi les traitements cutanés locaux, seule la radiothérapie localisée conventionnelle peut encore être considérée en cas de lésions peu nombreuses ou en complément d'une chimiothérapie. L'électronthérapie corporelle totale, utilisée seule, est le plus souvent insuffisante. La PUVAthérapie seule est totalement inefficace. Elle peut cependant encore être envisagée en association soit avec l'acitrétine, soit avec l'IFN- $\alpha$ , dans certains cas où les tumeurs sont peu épaisses.

Les premiers traitements systémiques à envisager sont les mêmes que ceux décrits pour les stades débutants. Le bexarotène par voie systémique en monothérapie est en cours d'évaluation dans les stades avancés de MF (17) avec des taux de réponses de 45 à 55% mais peu de réponses complètes. L'IFN- $\alpha$  ainsi que le méthotrexate en monochimiothérapie à faible dose restent indiqués. D'autres agents chimiothérapeutiques ou des polychimiothérapies ne sont à

envisager qu'en cas d'échec des modalités thérapeutiques précitées.

Le stade III se traduit par la présence d'une érythrodermie sans atteinte ganglionnaire, ni viscérale. Le diagnostic différentiel doit être fait entre un MF érythrodermique avec ou sans atteinte hématologique secondaire et un syndrome de Sézary qui comporte toujours une atteinte hématologique au moment du diagnostic.

Pour le traitement du MF érythrodermique, la PUVAthérapie n'est pas indiquée, car mal tolérée. Elle peut cependant parfois être envisagée dans un second temps lorsqu'un début de régression a été induit par une autre modalité thérapeutique. Elle est alors associée soit à l'acitrétine, soit à l'IFN- $\alpha$ . L'irradiation corporelle totale par bain d'électrons est une indication classique et de choix du MF de stade III, avec une réponse complète dans plus de 50% des cas. La photophorèse extracorporelle, associée éventuellement à l'IFN- $\alpha$ , n'est indiquée que s'il existe un passage sanguin important de lymphocytes tumoraux. La disponibilité de ces deux dernières techniques en limite néanmoins l'utilisation. Bexarotène, méthotrexate, IFN- $\alpha$  restent recommandés. L'association chlorambucil-prednisolone est une autre approche thérapeutique classique, mais insuffisamment évaluée dans la littérature. Les autres modalités chimiothérapeutiques ne sont indiquées qu'en cas de non réponse aux traitements précités, mais les formes érythrodermiques répondent en général mal à la chimiothérapie.

Les stades IVa et IVb regroupent les patients avec atteinte ganglionnaire et/ou atteinte viscérale confirmée, et une présentation cutanée variable, néanmoins le plus souvent tumorale ou érythrodermique.

La radiothérapie reste indiquée pour les tumeurs cutanées localisées en sus d'un traitement systémique; à côté de l'IFN- $\alpha$  et du bexarotène, c'est la chimiothérapie qui s'impose (21, 22). Il faut cependant garder à l'esprit la relative chimiorésistance de ces lymphomes et les résultats thérapeutiques souvent décevants à ces stades, encore que des évolutions différentes puissent être observées d'un patient à l'autre. Dans les décisions thérapeutiques, la qualité de vie du patient doit avant tout être considérée. La décision d'une thérapeutique lourde ne devrait concerner que les patients encore jeunes, non débilisés. Pour les autres patients, c'est davantage des soins non agressifs, voire palliatifs qu'il faut envisager.

En monochimiothérapie, on retient essentiellement le méthotrexate et la doxorubicine sous

forme liposomiale. L'emploi de molécules comme la fludarabine et la cladribine s'accompagne malheureusement d'une importante toxicité hématologique. La gencitabine et la pentostatine (désoxycofomycine) mériteraient d'être plus largement évaluées. Divers schémas de polychimiothérapie sont également proposés. Il n'y a cependant à ce jour aucune étude qui montre un bénéfice évident en termes de survie globale lors de l'utilisation de ces schémas.

## PERSPECTIVES D'AVENIR

Le bexarotène entre dans la catégorie des médicaments modificateurs des réactions biologiques. A l'inverse d'autres molécules de la même catégorie, il n'agit pas sur le système immunitaire. Il mérite certainement d'être plus largement évalué, notamment dans des associations thérapeutiques comme par exemple la PUVAthérapie ou l'IFN- $\alpha$  à faible dose.

Aux Etats-Unis, la Denileukin-Diftitox (Ontak<sup>®</sup>) (13, 21, 23) a été approuvée par la FDA pour le traitement des LCP de type T résistants ou récurrents. Il s'agit d'une protéine de fusion constituée par une sous-unité de la toxine diphtérique liée à l'IL2 humaine. Ses effets indésirables sont nombreux et sévères dans 5% des cas. Ici aussi, l'association au bexarotène devrait être évaluée.

L'alemtuzumab, anticorps monoclonal humanisé anti-CD52, a montré des résultats encourageants chez les patients atteints de LCP de type T résistants aux traitements conventionnels.

Plusieurs autres molécules sont en outre candidates pour des essais cliniques dans les lymphomes cutanés T.

## CONCLUSION

Le traitement du mycosis fongoïde relève d'un large éventail thérapeutique. La prise en charge des stades débutants est du ressort du dermatologue. Les traitements agressifs doivent être évités. Pour les patients aux stades avancés, les traitements sont difficiles, souvent décevants, et ne devraient être faits que dans le cadre de concertations interdisciplinaires impliquant des experts dans ce domaine. La qualité de vie du patient est un des aspects importants de la décision thérapeutique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al.— WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005, **105**, 3768-3785.
2. Nikkels AF, Quatresooz P, Delvenne P, et al.— Mycosis fungoides progression and chronic solvent exposure. *Dermatology*, 2004, **208**, 171-172.
3. Grob JJ.— Epidémiologie du mycosis fongoïde. *Ann Dermatol Venereol*, 2005, **132**, S11-S12.
4. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al.— EORTC classification for primary cutaneous lymphomas : a proposal from the cutaneous study group of the european organization for research and treatment of cancer. *Blood*, 1997, **90**, 354-371.
5. Zackhei H, Amin S, Kashasni-Sabat M, McMillan A.— Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage : long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol*, 1999, **40**, 418-425.
6. Van Doorn R, Van Haselen CW, VanVoorst PC, et al.— Mycosis fungoides : disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol*, 2000, **136**, 504-510.
7. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, et al.— Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome : clinical pronostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*, 2003, **139**, 857-866.
8. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, et al.— Factor XIIIa positive dendritic cells in mycosis fungoides. *Cancer J*, 1992, **5**, 226-229.
9. Fivenson DP, Nickoloff BJ.— Distinctive dendritic cell subsets expressing factor XIIIa, CD1a, CD1b and CD1c in mycosis fungoides and psoriasis. *J Cutan Pathol*, 1995, **22**, 223-228.
10. Piérard GE, Franchimont C, Lê T, et al.— Proliferation rate of cutaneous T cell lymphomas in the skin. Relationship with histological pattern and cytology. In : Lymphoproliferative diseases of the skin, Goos M, Christophers E (eds) Springer Verlag, Berlin, 1982, 65-70.
11. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Pattern of distribution and intensity of blastogenesis as clues for distinguishing pseudolymphomas from lymphomas. *Br J Dermatol*, 1983, **109**, 253-259.
12. Cordel N, Lenormand B, Courville P, et al.— Usefulness of cutaneous T cell clonality analysis for the diagnosis of cutaneous T cell lymphoma in patients with erythroderma. *Arch Pathol Lab Med*, 2005, **129**, 372-376.
13. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R.— Joint British association of dermatologists and UK cutaneous lymphoma group guidelines for the management of primary cutaneous T cell lymphomas. *Br J Dermatol*, 2003, **149**, 1095-1107.
14. de Quatrebarbes J, Esteve F, Bagot M, et al.— Treatment of early stage mycosis fungoides with twice-daily applications of mechlorethamine and topical corticosteroids : a prospective study. *Arch Dermatol*, 2005, **141**, 1117-1120.
15. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, et al.— Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides : concensus of the European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) cutaneous lymphoma project group. *J Am Acad Dermatol*, 2002, **47**, 364-370.
16. Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al.— Worldwide bexarotene study group. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T cell lymphoma. *Arch Dermatol*, 2001, **137**, 581-593.
17. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al.— Bexarotene worldwide study group. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T cell lymphoma : multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol*, 2001, **19**, 2456-2471.
18. McGinnis KS, Shapiro M, Vittorio CC, et al.— Psoralen plus long-wave UVA (PUVA) and bexarotene therapy : an effective and synergistic combined adjunct to therapy for patients with advanced cutaneous T cell lymphoma. *Arch Dermatol*, 2003, **139**, 881-775.
19. McGinnis KS, Junkins-Hopkins JM, Crawford G, et al.— Low-dose oral bexarotene in combination with low-dose interferon alfa in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma : clinical synergism and possible immunologic mechanisms. *J Am Acad Dermatol*, 2004, **50**, 375-379.
20. Dreno B.— Interferon et lymphome cutané T épidermotrope. *Ann Dermatol Venereol*, 2005, **132**, S37-S30.
21. Apisarnthanarax N, Talpur R, Duvic M.— Treatment of cutaneous T cell lymphomas. Current status and future directions. *Am J Clin Dermatol*, 2002, **3**, 193-215.
22. Dereure O.— Traitements systémiques des lymphomes cutanés T épidermotropes (hors interféron et photophérese). *Ann Dermatol Venereol*, 2005, **132**, S31-S36.
23. Abou-Samra T, Viraben R, Dincan M.— Thérapeutiques immunomodulatrices innovantes en cours d'évaluation. *Ann Dermatol Venereol*, 2005, **132**, S39-S41.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof C. Piérard-Franchimont, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique. E-mail : claudine.franchimont@ulg.ac.be