

# Mycosis fongoïde et syndrome de Sézary: revue systématique

FLORINE ANDRÉ<sup>a</sup>, Pre EMMANUELLA GUENOVA<sup>a</sup> et Dre GABRIELA BLANCHARD<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2022; 18: 578-89 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.775-578

Les deux principaux sous-types de lymphomes cutanés primaires à cellules T (LCCT) sont le mycosis fongoïde (MF) et le syndrome de Sézary (SS). Le MF se présente sous forme de patchs, pouvant évoluer en plaques, en tumeurs ou en érythrodermie. Le SS, bien plus rare et de mauvais pronostic, est caractérisé par la présence d'une érythrodermie, d'adénopathies généralisées et de cellules T clonales dans le sang périphérique. Histologiquement, les lésions précoces de LCCT sont parfois impossibles à distinguer des maladies inflammatoires et une corrélation clinico-pathologique est essentielle pour un diagnostic précis. Excepté la transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques, le traitement du MF/SS est généralement palliatif et vise à contrôler au mieux la maladie pour améliorer la qualité de vie du patient.

## Mycosis fungoides and Sézary syndrome: a systematic review

*The two main subtypes of primary cutaneous T-cell lymphomas include the most frequent, mycosis fungoides (MF), and the rare leukemic variant, Sézary syndrome (SS). MF presents as cutaneous patches and can progress to plaques, tumors and erythroderma. SS is characterized by the presence of erythroderma, generalized lymphadenopathy and clonal T cells in the peripheral blood, consistent with a poorer prognosis. Histologically, early CTCL lesions are sometimes indistinguishable from more common inflammatory skin diseases and a clinico-pathological correlation is essential for an accurate diagnosis. Except for allogenic stem-cell transplantation, therapy is generally palliative and aims to improve patient quality of life.*

## INTRODUCTION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Les lymphomes cutanés primaires sont des lymphomes non hodgkiniens (LNH) extranodaux et représentent un groupe hétérogène de troubles lymphoprolifératifs avec une origine clonale des cellules T ou B. Le mycosis fongoïde (MF) et le syndrome de Sézary (SS) sont classés comme deux entités distinctes au sein des lymphomes cutanés primaires à cellules T (LCCT).<sup>1,2</sup> En 1975, il a été découvert que les cellules T néoplasiques partagent non seulement la même morphologie (noyau cérébriforme), mais aussi un «immunophénotype» commun, constituant une étape importante dans leur compréhension.<sup>3</sup> Par définition, les LCCT résultent de la prolifération de lymphocytes T clonaux, situés principalement dans la peau et restant confinés à celle-ci. Cependant, une progression de la maladie avec des manifestations extracutanées se produit chez environ 30% des patients.<sup>4</sup> Des lésions cutanées peuvent

se développer par dissémination chez des patients atteints de lymphomes nodaux ou autres lymphomes extranodaux et ces lésions sont alors définies comme des lymphomes cutanés secondaires. Certains lymphomes cutanés peuvent être similaires sur le plan clinique et histologique aux lymphomes ganglionnaires avec atteinte cutanée secondaire, mais le pronostic et les options thérapeutiques sont différents, ce qui démontre la nécessité d'une classification distincte.

Les LCCT appartiennent aux maladies orphelines (ORPHA:171901) et tumorales rares, mais forment le deuxième groupe le plus fréquent de LNH extranodaux après les lymphomes MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) gastro-intestinaux.<sup>1</sup> La qualité de vie liée à la santé (QVLS) des patients atteints de LCCT est altérée en raison du cancer lui-même, ainsi que de la stigmatisation liée aux lésions cutanées visibles, accompagnées d'un prurit souvent invalidant.

L'âge moyen pour le diagnostic se situe entre 55 et 60 ans, avec une atteinte préférentielle des patients masculins (H:F = 2:1).<sup>5</sup> Les LCCT représentent proportionnellement 83% de tous les lymphomes cutanés, avec une prévalence plus élevée (15-17%) en Asie et en Amérique du Sud par rapport à l'Europe.<sup>6</sup> L'incidence de tous les lymphomes cutanés serait d'environ 0,64 à 0,87/100 000 par an aux États-Unis<sup>4</sup> et de 0,29 à 0,39/100 000 par an en Europe.<sup>7</sup> Cependant, les données récentes des registres français montrent une incidence des lymphomes cutanés à 0,96/100 000 par an, ce qui est comparable à celle des États-Unis.<sup>7</sup> Une méta-analyse globale sur les lymphomes cutanés indique que le MF est l'entité la plus courante des LCCT, avec une fréquence de 62%, tandis que le SS est une variante très rare, avec une fréquence d'environ 3%.<sup>6</sup> Les taux d'incidence variables des sous-types de LCCT sont principalement dus à l'amélioration du diagnostic et de la classification.<sup>5</sup>

## CLASSIFICATION

L'introduction du terme générique de LCCT en 1975 ne fait pas de distinction significative entre les différents sous-types de LCCT, surtout concernant la présentation clinique et le pronostic. De plus, les anciennes classifications des lymphomes (OMS 1976, Kiel 1988, REAL 1994) se sont révélées totalement inadaptées à la classification des lymphomes cutanés.<sup>4</sup> Cependant, la publication d'une classification commune OMS-EORTC (Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer) pour les lymphomes cutanés à cellules T et B en 2005 a marqué le début d'une nouvelle ère.<sup>3</sup> Désormais, il est possible de les distinguer sur la base de critères cliniques, histologiques, immunohistochimiques et de biologie moléculaire.

<sup>a</sup>Faculté de biologie et médecine, Université de Lausanne, Département de dermatologie et vénéréologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne  
florine.andre@unil.ch | emmanuela.guenova@unil.ch | gabriela.blanchard@chuv.ch

Une classification approximative a également pu être établie selon le pronostic des différents sous-types de LCCT. Par la suite, une première révision a été intégrée à la classification de l'OMS en 2008, et une deuxième plus mineure a été publiée en 2016.<sup>1</sup> La classification OMS-EORTC 2018 est celle actuelle des lymphomes cutanés (**tableau 1**).<sup>8</sup> Elle permet d'attribuer environ 95% de tous les lymphomes cutanés.<sup>3</sup> La corrélation clinico-pathologique est essentielle pour la classification et le diagnostic précis des lymphomes cutanés. Par exemple, le LCCT CD8+ acral primaire indolent, le LCCT CD8+ (Cluster of Differentiation 8-positif T Cells) épidermotrope agressif et le MF CD8+ sont très similaires sur le plan histologique et ne peuvent être différenciés que par la corrélation avec la clinique.<sup>9</sup>

## ÉTIOLOGIE ET PATHOGENÈSE

L'étiologie des LCCT est inconnue, mais certains agents infectieux, les rayons ultraviolets (UV) ou l'exposition pro-

fessionnelle, sont discutés de manière controversée comme des facteurs environnementaux déclencheurs possibles.<sup>10</sup> Il n'a pas non plus été établi de composante familiale.<sup>11</sup> En outre, des altérations génomiques dans des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs, y compris *NF-κB* (Nuclear Factor-Kappa B) et la voie Janus-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) (mais avec une hétérogénéité considérable entre les patients), ont été documentées.<sup>12</sup> La transformation maligne des LCCT a été attribuée à des facteurs épigénétiques (méthylation pathologique de certains gènes et désacétylation des histones) et à la régulation dysfonctionnelle de cytokines et d'autres molécules de signalisation. Les cellules tumorales dans le MF ont été identifiées comme des lymphocytes T effecteurs mémoires CD4+, d'origine clonale, résidant dans la peau et faisant partie des défenses immunitaires locales.<sup>13</sup> Ces cellules vivent longtemps et sont attachées de manière stable à leur «tissu d'origine», ce qui expliquerait l'implication exclusive de la peau, qui dure souvent des années, voire des décennies. En revanche, les cellules dans le SS sont classées dans la catégorie des cellules T à mémoire centrale, exprimant les molécules CCR7 (C-C Chemokine Receptor Type 7) et L-sélectine qui permettent de se rendre dans les ganglions lymphatiques. Elles circulent entre la peau, les ganglions lymphatiques et le sang et jouent un rôle important dans la communication entre ces différents compartiments. Les cellules de Sézary infiltrent de manière diffuse la peau, induisant une érythrodermie clinique, et colonisent rapidement le sang et les ganglions lymphatiques.<sup>14</sup>

Les cellules tumorales expriment les cytokines de divers sous-types de cellules T helper (Th), notamment Th2, Th17 et les cellules T régulatrices. Selon des données récentes, le microenvironnement tumoral du MF (lymphocytes infiltrant la tumeur, TIL) précoce se compose principalement de cellules Th1 bénignes, T régulatrices et de T CD8+ cytotoxiques qui contrôlèrent (initialement) les cellules T malignes. Lors de la progression de la maladie, le passage d'un phénotype Th1 bénin à un phénotype Th2 prédominant avec une éosinophilie sanguine et des IgE (immunoglobulines E) élevées a été documenté.<sup>13</sup> Après traitement des lésions du MF par PUVA (thérapie psoralène plus UVA) in vivo et blocage des points de contrôle in vitro, l'inversion de ce passage de Th2 à Th1 a été démontrée, indépendamment de la charge cellulaire tumorale. La signature immunitaire Th1 a été considérée comme protectrice (produite par l'infiltrat «antitumoral» concomitant) dans les stades précoces et sa perte progressive, avec l'augmentation des médiateurs Th2, a été attribuée à la progression de la maladie. Les cytokines Th2 supprimeraient la prolifération des cellules T bénignes et inhiberaient la maturation des cellules dendritiques (CD). Les CD immatures peuvent induire une tolérance en présentant des antigènes aux cellules T sans costimulation appropriée, favorisant ainsi un microenvironnement tolérant aux tumeurs. En effet, des niveaux accrus de CD immatures ont été trouvés dans les lésions de MF, constituant un mécanisme important de tolérance aux cellules T malignes.<sup>15</sup>

De plus, l'expression de PD-1 (Programmed Death 1) et de ses ligands par le milieu tumoral contribue à l'acquisition d'un «phénotype d'épuisement» par les cellules T effectrices, entraînant une suppression de leur activation et de leur fonction.<sup>16</sup>

**TABLEAU 1** Classification des lymphomes cutanés à cellules T (LCCT)

Adaptée de la classification OMS-EORTC (mise à jour en 2018).<sup>8</sup> Les LCCT sont répertoriés dans ce tableau, avec une terminologie modifiée, de nouvelles entités provisoires et une mise à jour concernant l'incidence et la survie à 5 ans. La fréquence et le pronostic ont été déterminés sur la base du registre conjoint néerlandais et autrichien des lymphomes cutanés.

CD: cellule dendritique; EBV: virus d'Epstein-Barr, MF: mycosis fongoïde; ND: données non disponibles; NK: cellules tueuses naturelles; NOS: non spécifié autrement.

	Fréquence (%)	Survie à 5 ans spécifique à la maladie (%)
Mycosis fongoïde	39	88
Variantes du MF		
• MF folliculotrope	5	75
• Réticulose pagétoïde	< 1	100
• Chalazodermie granulomateuse	< 1	100
Syndrome de Sézary	2	36
Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte	< 1	ND
Troubles lymphoprolifératifs cutanés primaires CD30-positifs		
• Lymphome cutané primaire à grandes cellules anaplasiques	8	95
• Papulose lymphomatoïde	12	99
Lymphome à cellules T sous-cutané de type panniculite	1	87
Lymphome extranodal à cellules NK-/T de type nasal	< 1	16
Infection à EBV chroniquement active	< 1	ND
Lymphomes cutanés primaires à cellules T périphériques, sous-types rares		
• Lymphome cutané primaire à cellules γ/δ-T	< 1	11
• Lymphome T cutané primaire agressif épidermotrope CD8-positif (préliminaire)	< 1	31
• Lymphoprolifération cutanée primaire à petites et moyennes cellules CD4-positives (préliminaire)	6	100
• Lymphome cutané primaire acral à cellules T CD8-positives (préliminaire)	< 1	100
Lymphome cutané primaire à cellules T périphériques, NOS	2	15

Concernant le MF, des données récentes suggèrent que lorsque la peau est colonisée par *Staphylococcus aureus* (une complication courante), l'alpha-toxine staphylococcique elle-même pourrait favoriser la progression de la maladie par une sélection positive des cellules tumorales CD4+.<sup>17</sup>

## CLINIQUE: MF VERSUS SS

Sur le plan clinique, le MF évolue par étapes, du stade de patch à celui de plaque, jusqu'au stade tumoral (**figure 1**). Plusieurs stades peuvent coexister et certains peuvent être sautés. Les patchs sont définis comme des macules érythémateuses de taille variable, avec une desquamation, et sont soit localisés, principalement dans les zones cutanées protégées du soleil, soit généralisés. Bien que la présence de patch soit considérée comme une caractéristique clinique du MF précoce, les patchs sont également observés à un stade avancé de la maladie ou lors d'une récurrence tumorale. Les plaques sont érythémateuses à brunâtres, avec des bords irréguliers, et doivent être différenciées des tumeurs planes.<sup>18</sup> Le stade tumoral correspond à des lésions nodulaires d'un diamètre de  $\geq 1$  cm se développant sur des patchs ou plaques pré-existants ou apparaissant de novo. Les lésions nodulaires tumorales du MF ont tendance à s'ulcérer et présentent une croissance variable, parfois rapide sur quelques semaines, parfois relativement stable sur plusieurs mois, et une régression partielle possible. Outre le MF classique, le MF folliculotrope, la réticulose pagétoïde et la chalazodermie granulomateuse sont cités comme des variantes distinctes de MF sur la base des caractéristiques cliniques et histopathologiques. Alors que les deux dernières entités sont très rares, le MF folliculotrope représente environ 10% de tous les MF. Cliniquement, les patients atteints de ce sous-type de MF se présentent avec des papules folliculaires caractéristiques (généralement groupées), de préférence dans la région de la tête et du cou, ainsi que des lésions acnéiformes et une alopecie associée.<sup>19</sup>

L'érythrodermie, qui constitue un quatrième stade cutané, en plus des stades de patch, de plaque et de tumeur, peut également se manifester dans le MF (MF érythrodermique) et doit être distinguée du SS car le pronostic et les recommandations thérapeutiques sont différents.<sup>18</sup>

Le SS se caractérise cliniquement par la triade suivante: érythrodermie ( $\geq 80\%$  de la surface corporelle atteinte) (**figure 2**), adénopathie et présence de cellules de Sézary (cellules T atypiques à noyau cérébriforme) dans la peau, les ganglions lymphatiques et le sang périphérique. Une étude récente a identifié les autres caractéristiques cliniques du SS: hyperkératose palmoplantaire (37,6%) (**figure 2**), onychodystrophie (15,6%), alopecie (10,9%), faciès léonin (3,6%) et ectropion (3,4%).<sup>20</sup>

Outre la présence de cellules de Sézary circulantes dans le sang, on constate également une augmentation absolue du nombre de lymphocytes T CD4+ et, par conséquent, un rapport CD4+/CD8+ élevé. Le pourcentage de cellules T circulantes CD4+/CD7- et CD4+/CD26- est déterminé pour évaluer l'étendue de l'atteinte sanguine et des seuils de numération cellulaire absolue ont été discutés récemment (notamment concernant l'évaluation du succès thérapeutique). Pour différencier le MF érythrodermique du SS, dont la clinique et l'histopathologie sont parfois peu spécifiques, l'atteinte du sang périphérique et le recueil des antécédents sont cruciaux pour le diagnostic. Selon la classification actuelle, au moins l'un des critères suivants doit être présent pour diagnostiquer un SS: un nombre absolu de cellules de Sézary  $> 1000/\mu\text{l}$  ou une augmentation de la population de cellules T CD4+, un rapport CD4+/CD8+  $\geq 10$ , des cellules CD4+/CD7-  $\geq 40\%$  ou des cellules CD4+/CD26-  $\geq 30\%$ . Des études récentes ont décrit de nouveaux biomarqueurs tels que PD-1 (CD279), KIR3DL2 (Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor, Three Ig Domains and Long Cytoplasmic Tail 2) (CD158k) et la T-plastine, qui devraient faciliter la différenciation entre le SS et les dermatoses érythrodermiques bénignes, tant au niveau cutané que du sang périphérique.<sup>8</sup>

## DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DU MF ET DU SS

Au stade initial, le MF doit être distingué du parapsoriasis, de l'eczéma atopique, du psoriasis vulgaire et du pityriasis rosé de Gibert. Les pseudo-lymphomes cutanés, les leucémies cutanées, le lupus érythémateux tumidus, l'urticaire pigmentaire et la tinea corporis doivent être différenciés du MF au stade de plaque. Au stade tumoral de la maladie, les autres lymphomes cutanés à cellules T ainsi que ceux à cellules B

**FIG 1** Lésions élémentaires de mycosis fungoïdes

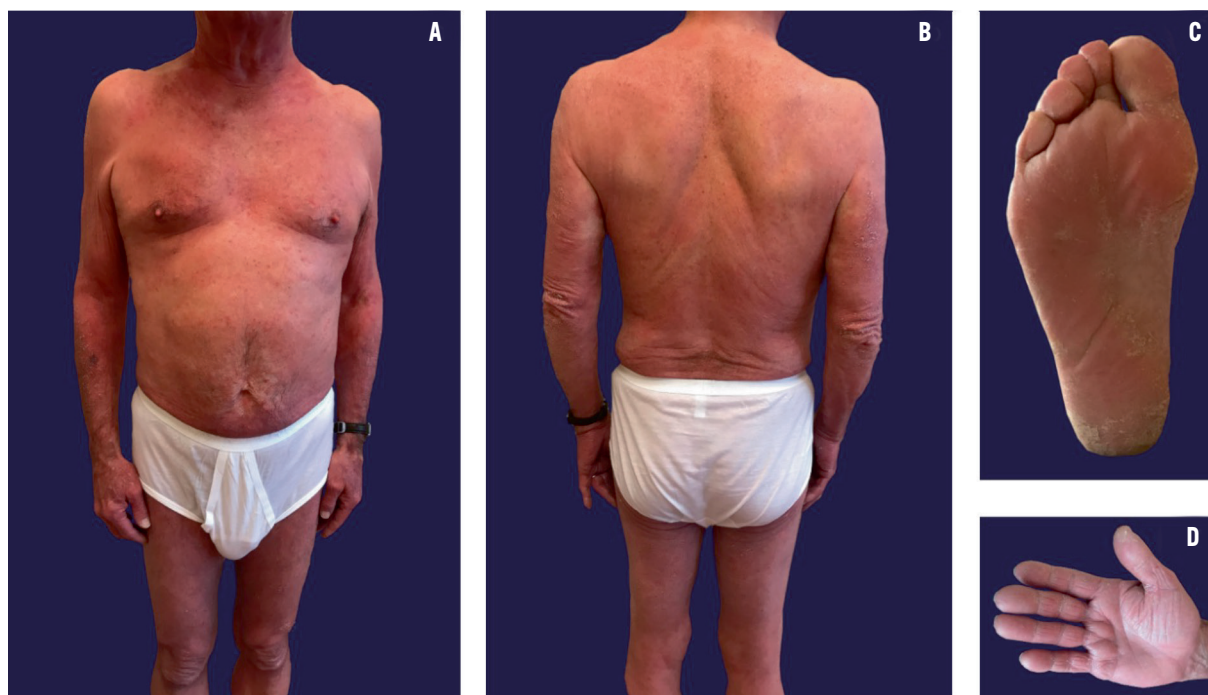
A: Patch. B: Plaque. C: Tumeur.





**FIG 2** Syndrome de Sézary

A, B: Érythrodermie; C, D: Hyperkératose palmoplantaire.



doivent être distingués sur le plan diagnostique.<sup>21</sup> Les autres diagnostics différentiels non néoplasiques du SS comprennent l'érythrodermie psoriasique, la dermatite atopique, le pityriasis rubra pilaire et les réactions médicamenteuses.

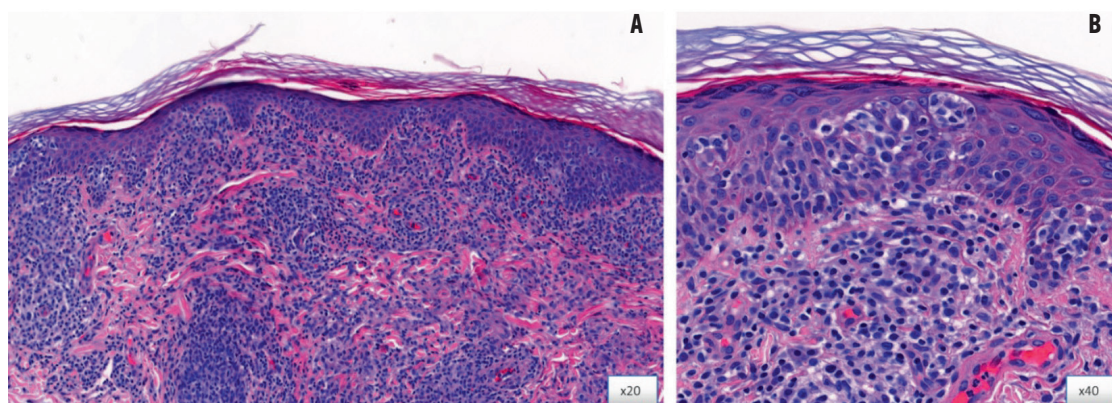
### HISTOPATHOLOGIE: MF VERSUS SS

Le diagnostic histopathologique du MF, surtout au stade précoce de la maladie, est souvent très difficile malgré des critères bien définis et n'est généralement possible que par une corrélation précise avec la clinique. En cas de lésions cliniquement et morphologiquement différentes, il est

recommandé de faire plusieurs biopsies et d'interrompre tout traitement local spécifique (par exemple, les corticostéroïdes topiques) environ 14 jours avant un prélèvement cutané. Une nouvelle biopsie doit être réalisée en cas de récurrence et/ou de lésions à morphologie changeante afin de détecter rapidement une aggravation de la maladie, par exemple, l'apparition d'une transformation en grandes cellules (TGC). En histologie, les microabcès de Pautrier sont définis comme des collections intraépidermiques de nombreux lymphocytes et constituent un signe diagnostique du MF (figure 3); cependant, ils sont rares dans les stades précoces. Parmi les autres indices diagnostiques, citons les lymphocytes intraépidermiques dont le noyau est légèrement plus gros que

**FIG 3** Mycosis fongoïde: coloration à l'hématoxyline-éosine

A: Infiltrat lymphocytaire atypique; B: Microabcès de Pautrier ou nid de Darier.



celui des lymphocytes du derme supérieur et les lymphocytes «en forme de perle», alignés le long de la membrane basale (épidermotropisme basal ou phénomène d'alignement).<sup>22</sup> Dans environ 5% des cas de MF précoces, l'épidermotropisme n'est que peu présent (généralement à cause d'une thérapie locale antérieure). Des lymphocytes peuvent être retrouvés au niveau de l'épiderme, par exemple, dans l'eczéma, mais ils se trouvent dans des zones de spongiose marquée. Contrairement à l'eczéma, l'épiderme dans le MF ne montre pas ou peu de spongiose et les lymphocytes intra-épidermiques présentent souvent un halo blanc autour de leur noyau. Dans le derme, on observe principalement un infiltrat lichénoïde ou en bande, constitué de cellules lymphocytaires atypiques, de taille petite à moyenne (figure 3). L'infiltrat peut être diffus ou nodulaire et plus ou moins dense selon le stade de la maladie. Le tissu adipeux sous-cutané peut également être infiltré, notamment dans les stades plus avancés. Le derme papillaire est élargi par une légère fibrose et/ou des faisceaux de fibres de collagène (épaississement filiforme). Des granulocytes éosinophiles et des histiocytes sont présents en nombre variable.

Une forte activité mitotique est typique du stade tumoral et des immunoblastes ou des grandes cellules anaplasiques CD30+ peuvent être retrouvés. La transformation en grandes cellules est un critère histologique qui se définit par la présence de grands lymphocytes, constituant plus de 25% de l'infiltrat, ou disposés en nodules. Ces lymphocytes transformés peuvent être CD30+ ou CD30- et sont principalement observés au stade tumoral, bien qu'ils soient parfois retrouvés dans les plaques ou plus rarement au stade de patch.<sup>23</sup>

Les caractéristiques histopathologiques du SS sont similaires à celles du MF et les deux entités sont donc difficiles à distinguer sur la base de l'histologie. Cependant, dans les stades précoces du SS, l'épidermotropisme est moins prononcé et une image histopathologique non spécifique de type «pseudo-dermatite» est prédominante. Le SS et le MF présentent également peu de différences en immunohistochimie. Dans le SS, les lymphocytes T auxiliaires (CD3+, CD4+, CD7-, CD8-) et le PD-1 sont généralement fortement positifs.

## DIAGNOSTIC, STADE ET PRONOSTIC

Le diagnostic, le stade et le traitement du MF et du SS reposent sur une anamnèse détaillée, des observations cutanées précisément documentées, des examens histologiques (y compris l'immunophénotypage et la détection de la clonalité si nécessaire) et des tests de laboratoire (y compris la cytométrie de flux ou FACS (Fluorescence-Activated Cell Sorting)). L'immunophénotypage et/ou des tests de biologie moléculaire dans le sang et parfois dans la moelle osseuse, ainsi que des examens d'imagerie, tels que l'échographie des ganglions lymphatiques ou un PET-CT du corps entier, sont également nécessaires. Cependant, il faut veiller à ne pas accorder trop d'importance aux résultats de biologie moléculaire et à l'histologie par rapport à l'anamnèse et à la présentation clinique, sinon il y a un risque de surtraitement. Par exemple, il n'est pas rare qu'une monoclonalité moléculaire/biologique soit également présente dans les maladies inflammatoires, sans signification clinique.<sup>24</sup>

La stadification du MF et du SS est basée sur la classification TNM revisitée et internationalement reconnue de l'International Society of Cutaneous Lymphomas (ISCL) et de l'EORTC. Outre l'atteinte cutanée – tumeur primaire (T), l'atteinte des ganglions lymphatiques (N) et les métastases à distance (M) –, il s'agit également de détecter des lymphocytes atypiques ou des cellules de Sézary dans le sang périphérique (B). Elle est donc appelée classification TNMB (tableau 2).<sup>25</sup>

Sur la base de cette classification, la maladie est divisée en quatre stades cliniques (tableau 3). Chaque stade est associé à une estimation de la survie (taux de survie à 5 ans) et fait

**TABLEAU 2** Classification TNMB du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary

Selon la révision ISCL/EORTC.<sup>49</sup>

CD: cellule dendritique; ISCL/EORTC: International Society of Cutaneous Lymphomas/Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer; LCCT: lymphome cutané primaire à cellules T; TNMB: tumeur primaire (T), atteinte des ganglions lymphatiques (N), des métastases à distance (M) des lymphocytes atypiques ou des cellules de Sézary dans le sang périphérique (B).

Stade TNMB	Description
<b>Peau (T)</b>	
T1 • T1a • T1b	Macules, papules et/ou plaques (≤ 10% de la surface de la peau) • Macules uniquement • Macules et plaques
T2 • T2a • T2b	Macules, papules et/ou plaques (≥ 10% de la surface de la peau) • Macules uniquement • Macules et plaques
T3	≥ 1 tumeur (≥ 1 cm de diamètre)
T4	Érythrodermie généralisée (≥ 80% de la surface corporelle)
<b>Ganglions lymphatiques (N)</b>	
N0	Pas de ganglions lymphatiques périphériques palpables
N1 • N1a • N1b	Ganglions lymphatiques palpables; pas de preuve histologique de LCCT (NCILNO-2) • Clone négatif • Clone positif
N2 • N2a • N2b	Ganglions lymphatiques palpables, faible infiltrat histologique d'un lymphome à cellules T (NCILN3) • Clone négatif • Clone positif
N3	Ganglions lymphatiques palpables, infiltrats histologiquement étendus d'un lymphome à cellules T (NCILN4), clone positif ou négatif
<b>Métastase (M)</b>	
M0	Pas d'atteinte des organes viscéraux
M1	Atteinte viscérale (confirmée histologiquement avec spécification des organes)
<b>Sang périphérique (B)</b>	
B0 • B0a • B0b	Pas d'atteinte sanguine significative (< 5% de lymphocytes atypiques/cellules de Sézary) • Clone négatif • Clone positif
B1 • B1a • B1b	Lymphocytes atypiques dans le sang périphérique (> 5%). • Clone négatif • Clone positif
B2	Nombre de cellules de Sézary > 1000/μl ou augmentation de la population de cellules T CD4+, rapport CD4+/CD8+ ≥ 10, cellules CD4+/CD7 ≥ 40% ou cellules CD4+/CD26 ≥ 30%

**TABLEAU 3** Stadification et pronostic du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary

TNMB: tumeur primaire (T), atteinte des ganglions lymphatiques (N), des métastases à distance (M) des lymphocytes atypiques ou des cellules de Sézary dans le sang périphérique (B).

Stades	T	N	M	B	Pronostic: taux de survie à 5 ans (%) <sup>49</sup>
IA	1	0	0	0 ou 1	98
IB	2	0	0	0 ou 1	89
IIA	1 ou 2	1 ou 2	0	0 ou 1	89
IIB	3	0-2	0	0 ou 1	56
IIIA	4	0-2	0	0	54
IIIB	4	0-2	0	1	48
IVA1	1-4	0-2	0	2	41
IVA2	1-4	3	0	0 ou 2	23
IVB	1-4	0-3	1	0 ou 2	18

donc office de pronostic en l'absence de (bio)marqueurs.<sup>25</sup> Le SS se présente toujours avec une atteinte sanguine et doit être classé au stade IVA1 au minimum (cellules de Sézary > 1000/ $\mu$ l dans le sang périphérique).

Concernant les facteurs pronostiques, en plus du stade clinique, une analyse rétrospective a démontré que l'âge avancé, le sexe masculin, des taux élevés de lactate déshydrogénase (LDH) et la transformation en grandes cellules diminuent la survie et augmentent le risque de progression de la maladie. Des données récentes ont montré une survie globale à 5 ans de 76,9% chez les femmes versus 70,7% chez les hommes. L'effet des œstrogènes sur la différenciation des cellules

néoplasiques et sur la réponse immunitaire antitumorale peut expliquer cette différence de survie entre les sexes.<sup>26,27</sup>

Les patients présentant un MF hypopigmenté et poïkodermique ou un MF avec papulose lymphomatoïde ont un meilleur taux de survie et un risque réduit de progression. En revanche, une analyse multivariée a montré qu'un clone tumoral existant sans cellules de Sézary dans le sang périphérique et le diagnostic de MF folliculotrope sont des facteurs prédictifs indépendants d'une mauvaise survie et d'un risque accru de progression.<sup>23</sup>

## TRAITEMENT DU MF ET DU SS

Le traitement du MF et du SS est basé sur les recommandations thérapeutiques européennes du consensus de l'EORTC.<sup>28</sup> Toutes les lignes directrices pour le traitement des LCCT s'accordent à dire que l'approche thérapeutique est palliative (en dehors de la greffe de cellules souches hématopoïétiques). Par conséquent, la thérapie dirigée vers la peau (TDP) doit être utilisée en première intention dans les stades débutants de la maladie et les formes de traitement systémique (plus agressives) uniquement lorsqu'elle progresse. Un diagnostic exact, y compris une stadification détaillée, est la condition préalable à une prise en charge thérapeutique adéquate. La thérapie est personnalisée, adaptée au stade de la maladie et dépend aussi des traitements précédents. La préférence du patient et sa qualité de vie, ainsi que la disponibilité et l'expertise sont également déterminantes à cet égard.<sup>29</sup>

Les recommandations pour chaque modalité de traitement disponible en Europe selon le stade clinique et l'indication (MF ou SS) sont présentées dans les **tableaux 4** (MF) et **5** (SS).

**TABLEAU 4** Directives de l'EORTC pour le traitement du mycosis fongoïde<sup>29</sup>

CHOP: chimiothérapie composée de cyclophosphamide, hydroxydaunomycine, vincristine, prednisolone; EORTC: Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer; PEC: photophérese extracorporelle; IFN $\alpha$ : interféron-alpha; MF: mycosis fongoïde; MTX: méthotrexate; PUVA: psoralène plus rayons UVA; TSEB: irradiation par électrons de la peau entière; UVB: irradiation par rayons UVB.

Mycosis fongoïde	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
<b>Stades IA-IIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Regarder et attendre (stade IA)</li> <li>Corticostéroïdes topiques (T1a et T2a)</li> <li>Méchloréthamine topique (IA/IB)</li> <li>UVB</li> <li>PUVA</li> <li>Radiothérapie locale (MF unilésionnel/réticulose pagétoïde)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rétinoïdes/IFN<math>\alpha</math>-2a</li> <li>TSEB (notamment T2b)</li> <li>MTX à faible dose</li> </ul>
<b>Stade IIB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rétinoïdes/IFN<math>\alpha</math>-2a</li> <li>TSEB</li> <li>Monochimiothérapie (gemcitabine, doxorubicine liposomale pégylée)</li> <li>MTX à faible dose</li> <li>Radiothérapie locale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polychimiothérapie (CHOP/chimiothérapie de type CHOP)</li> <li>Transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques</li> </ul>
<b>Stades IIIA et IIIB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rétinoïdes/IFN<math>\alpha</math>-2a</li> <li>PEC, combinée si nécessaire</li> <li>MTX à faible dose</li> <li>TSEB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monochimiothérapie (gemcitabine, doxorubicine liposomale pégylée)</li> <li>Transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques</li> </ul>
<b>Stades IVA et IVB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimiothérapie (gemcitabine, doxorubicine liposomale pégylée, CHOP, chimiothérapie de type CHOP)</li> <li>Radiothérapie (locale, TSEB)</li> <li>Alemtuzumab (surtout si B2)</li> <li>Transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques</li> </ul>	



**TABLEAU 5** Directives de l'EORTC pour le traitement du syndrome de Sézary<sup>29</sup>

CHOP: chimiothérapie composée de cyclophosphamide, hydroxydaunomycine, vincristine, prednisolone; EORTC: Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer; PEC: photophérese extracorporelle; IFN $\alpha$ : interféron-alpha; MTX: méthotrexate; PUVA: psoralène plus radiation UVA.

Syndrôme de Sézary	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
Stades IVA1-IVB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PEC</li> <li>• Chlorambucil et corticostéroïde</li> <li>• PEC/PUVA + rétinoïdes/IFN<math>\alpha</math>-2a</li> <li>• MTX à faible dose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimiothérapie (gemcitabine, doxorubicine liposomale pégylée, CHOP, chimiothérapie de type CHOP)</li> <li>• Alemtuzumab</li> <li>• Transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques</li> </ul>

## Thérapie dirigée vers la peau

Les TDP comprennent les corticostéroïdes topiques, la méchloréthamine topique, la photothérapie et la radiothérapie. Les corticostéroïdes topiques sont principalement recommandés en cas de maladie localisée au stade de plaque ou de patch. Une seule étude a démontré un taux de réponse global de 94% avec l'utilisation de corticostéroïdes topiques de classe IV 2 fois par jour.<sup>30</sup> En Suisse, la méchloréthamine topique sous forme de gel est autorisée par Swissmedic depuis 2022, mais ne figure pas encore dans la liste des spécialités et peut être utilisée seulement après obtention de l'accord de la caisse-maladie.<sup>31</sup> Le consensus de l'EORTC recommande la méchloréthamine, avec un haut niveau de preuve, également comme traitement d'entretien après une rémission. Son utilisation une fois par jour a montré une réponse globale de 58,5% à 6 mois. Des brûlures, des démangeaisons et des dermatites de contact sont apparues chez 50% des patients et ont conduit à l'arrêt du traitement chez 20% d'entre eux.<sup>27,32</sup> Les UVB à bande étroite (NB-UVB) sont utilisés pour les patients atteints de MF au stade du patch (T1a et T2a), alors que le 8-méthoxypsoralène plus UVA (PUVA) est utilisé au stade de plaque en raison d'une meilleure pénétration dermique. La photothérapie peut être associée à un traitement systémique, notamment les rétinoïdes ou l'interféron alpha-2a pégylé (PEG-IFN $\alpha$ -2a).<sup>29</sup> Le MF étant particulièrement radiosensible, la radiothérapie locale est une option palliative efficace pour les plaques ou nodules tumoraux uniques, ainsi que pour le MF unilésionnel/réticulose pagétoïde. Avec l'irradiation corporelle totale par faisceau d'électrons (TSEB), des taux de rémission complète (RC) chez 75% des patients au stade T2 et 47% au stade T3 ont été observés à une dose standard de 30 à 36 Gy sur une période de traitement de 8 à 10 semaines, en plus d'une réduction de la charge cellulaire tumorale périphérique.<sup>33,34</sup> Des données récentes concernant l'efficacité du TSEB à faible dose (12 Gy) ont montré une réponse globale de 88% et une RC chez 24% des patients, avec une faible toxicité et une amélioration significative de la qualité de vie.<sup>35,36</sup>

## Traitements systémiques

Les options thérapeutiques systémiques approuvées en Europe comprennent les rétinoïdes, le PEG-IFN $\alpha$ -2a, la chimiothérapie et la thérapie par anticorps monoclonaux. Les rétinoïdes (acitrétine et isotrétinoïne) sont des dérivés de la vitamine A qui ont été utilisés avec succès en monothérapie ou en association pour le traitement des LCCT, sans autorisation explicite pour cette indication.<sup>29</sup> En revanche, le bexarotène, qui se lie spécifiquement au récepteur X des rétinoïdes, a été approuvé pour le traitement des LCCT au stade tumoral (stade IIB) seulement en cas de maladie réfractaire et après échec d'au moins

un autre traitement systémique.<sup>37</sup> À l'heure actuelle, le bexarotène n'est pas disponible en Suisse. Auparavant, seul l'IFN $\alpha$ -2b recombinant était approuvé pour le traitement du MF/SS, mais il n'est actuellement plus disponible et a été remplacé par le PEG-IFN $\alpha$ -2a, qui n'est pas approuvé dans cette indication mais peut être utilisé après obtention de l'accord de la caisse-maladie. Des schémas combinés sont possibles (acitrétine, bexarotène, PUVA) et sont bien tolérés, avec cependant un manque de preuves concernant la supériorité de l'association d'un rétinoïde avec le PEG-IFN $\alpha$ -2a par rapport à la monothérapie avec le PEG-IFN $\alpha$ -2a.<sup>38</sup> Par conséquent, cette association est indiquée pour les patients dont la réponse thérapeutique est insuffisante en monothérapie ou lorsque l'association avec la PUVA est contre-indiquée ou non disponible.<sup>29</sup> Le méthotrexate (MTX) à faible dose (15 à 25 mg/semaine) est recommandé à partir du stade IIB et peut être administré en monothérapie ou en association avec le bexarotène ou le PEG-IFN $\alpha$ -2a.<sup>29</sup> Une monochimiothérapie IV avec la doxorubicine liposomale pégylée ou la gemcitabine est envisageable pour des patients au stade tumoral, présentant une atteinte viscérale ou une maladie réfractaire/récurrente. La monochimiothérapie est préférable en raison de sa faible toxicité, car il n'a pas été démontré que la polychimiothérapie (par exemple, avec cyclophosphamide-hydroxydaunorubicine-vincristine-prednisone (CHOP)), dont le profil d'effets secondaires est moins favorable, améliore la survie.<sup>39</sup> Les études ont montré une réponse globale de 67 à 75% pour la gemcitabine et de 41 à 88% pour la doxorubicine liposomale. Le régime de Winkelmann est encore rarement utilisé dans le SS et consiste en l'association de chlorambucil, un alkylant, et de prednisone systémique à faible dose. Cependant, un traitement de courte durée est recommandé en raison de son effet myélosuppresseur et d'un risque accru de leucémie.<sup>29</sup>

## Thérapie par anticorps monoclonaux

Le brentuximab vedotin (BV) est un conjugué anticorps-cytostatique et est autorisé pour le traitement des LCCT CD30+ récidivant ou réfractaire depuis 2017. Pour le traitement de LCCT en Suisse, le traitement peut être utilisé seulement après obtention de l'accord de la caisse-maladie. Le BV est composé d'un anticorps monoclonal IgG1 (immunoglobuline G1) anti-CD30 et de la toxine fusiforme monométhylauristatine E, entraînant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose après infiltration dans la cellule tumorale. Le critère d'évaluation principal de l'essai pivot pour le BV était la réponse globale objective pendant au moins 4 mois et a été atteint chez 56,3% des patients, avec une survie sans progression (SSP) de 63,9% à 12 mois et de 28,8% à 24 mois. Des taux de réponse globale de 55 à 70% dans les LCCT CD30+ (MF, SS, troubles lymphoprolifératifs CD30+) ont été rapportés dans la littérature, avec

des taux de réussite plus faibles lorsque l'expression de CD30 était < 5%.<sup>40</sup>

L'alemtuzumab, un anticorps monoclonal anti-CD52, est actuellement autorisé en Europe comme traitement de la sclérose en plaques, mais il a été initialement conçu pour les troubles hématologiques. Pour les LCCT en Suisse, l'alemtuzumab peut être utilisé seulement après obtention de l'accord de la caisse-maladie. L'anticorps peut être demandé gratuitement par le biais d'un programme d'accès spécial ([www.clinigengroup.com](http://www.clinigengroup.com)) pour les patients présentant une érythrodermie (T4) ou > 5% de cellules atypiques circulantes (stade B ≥ 1).<sup>29</sup> La posologie standard étant associée à un taux élevé d'infections opportunistes, des schémas thérapeutiques à faible dose ont été établis (par exemple, 3-15 mg SC tous les 2 jours) avec une bonne réponse thérapeutique et un profil d'effets secondaires acceptable.

Le mogamulizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur 4 des chimiokines CC (CCR4), exprimé sur les cellules tumorales dans les LCCT. Il exerce son effet par le biais d'une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), qui consiste en la destruction des cellules tumorales chargées d'anticorps par les cellules effectrices du système immunitaire du patient. Cet anticorps thérapeutique est autorisé par Swissmedic depuis 2021 pour le traitement des patients atteints de MF/SS récidivant ou réfractaire ou après essai d'au moins un traitement systémique préalable. Néanmoins, pas encore dans la liste des spécialités, le traitement peut être utilisé seulement après obtention de l'accord de la caisse-maladie. L'étude pivot a montré que le taux de survie des patients traités avec le mogamulizumab était significativement meilleur que celui du groupe témoin (traité par le vorinostat, un inhibiteur d'histone désacétylase, sans autorisation européenne). Une analyse de sous-groupe a montré un meilleur taux de réponse global chez les patients avec une atteinte sanguine.<sup>41,42</sup>

### Photophérèse extracorporelle

La photophérèse extracorporelle (PEC), autorisée en Europe depuis 1987, a été rapportée comme ayant un taux de réponse global d'environ 60% dans les MF/SS érythrodermiques.<sup>43</sup> Il s'agit d'un traitement immunomodulateur basé sur la leucaphérèse. Les leucocytes sont enrichis avec du 8-méthoxypsoralène dans un circuit extracorporel, puis irradiés sélectivement avec des UVA (365 nm). De ce fait, environ 10 à 15% de toutes les cellules nucléées sont traitées, généralement pendant 2 jours consécutifs à des intervalles de 2 à 4 semaines. La réinfusion de la fraction traitée est associée à une bonne réponse systémique après 6 à 9 mois, bien que le mécanisme d'action reste peu clair.<sup>44</sup> De façon intéressante, une augmentation de l'ADCC dans le SS est associée à la réponse à la PEC. La thérapie combinée de la PEC avec le PEG-IFN $\alpha$ -2a, les rétinoïdes ou la photothérapie est courante en raison de l'excellent profil de sécurité de la PEC.

### Transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques

Le traitement par transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques est actuellement la seule option

thérapeutique potentiellement curative pour les cas de MF/SS avancés.<sup>29,45</sup> Les données publiées à ce jour sont encourageantes, avec une survie globale de 44% et une SSP de 7 ans après la transplantation de 30%.<sup>46</sup> En l'absence de données concernant un régime standardisé (myéloablatif ou à intensité réduite), il n'existe aucun consensus concernant les caractéristiques des patients éligibles pour la transplantation. Néanmoins, cette option doit être envisagée précocement chez les patients jeunes, à haut risque de progression de la maladie et/ou de mauvais pronostic. La recherche de donneurs et la mortalité parfois élevée associée à la procédure doivent être prises en compte lors de la pose de l'indication.<sup>29</sup>

### Traitement d'entretien

Mis à part des données récentes concernant le traitement d'entretien par PUVA, il n'existe actuellement aucune preuve d'un avantage à effectuer un traitement d'entretien.<sup>29</sup> Néanmoins, cela doit être envisagé, en particulier pour les patients au stade ≥ IIB présentant un risque élevé de récurrence et/ou de progression. Les corticostéroïdes topiques, la photothérapie, les rétinoïdes, le PEG-IFN $\alpha$ -2a, le MTX à faible dose et la PEC peuvent être envisagés comme traitement d'entretien. L'efficacité thérapeutique, la disponibilité/facilité d'utilisation et le profil de sécurité sont des facteurs à prendre en compte lors du choix d'un traitement d'entretien approprié.<sup>29,47</sup>

En résumé, le paradigme du traitement des LCCT est resté inchangé depuis 3 décennies: le traitement doit être séquentiel, c'est-à-dire adapté au stade de la maladie et un traitement agressif précoce n'améliore pas le pronostic. Cependant, la récente utilisation du BV et du mogamulizumab a modifié positivement le cadre thérapeutique des LCCT. D'autres anticorps thérapeutiques prometteurs, dirigés contre KIR3DL2, CD47, CD70, un anticorps bispécifique contre CD30 et CD16A, et une nouvelle toxine de fusion IL-2 (interleukine 2), font actuellement l'objet d'essais cliniques. De nouvelles connaissances sur les caractéristiques moléculaires, la transduction des signaux et le microenvironnement tumoral dans les LCCT permettraient d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.<sup>48</sup>

### CONCLUSION

Les LCCT sont des maladies rares, dont le traitement adéquat repose sur un diagnostic précis, nécessitant une expertise clinique et de dermatopathologique suffisante. Le MF et ses variantes sont les LCCT les plus courants. Le MF est associé à un pronostic favorable aux stades précoces de la maladie, alors que le SS est une maladie avancée, avec un pronostic défavorable. Le SS est classé comme une entité leucémique distincte très rare. Le MF et le SS sont différenciés sur la base de la clinique (patch, plaque, tumeur, érythrodermie) et de la présence de cellules atypiques dans le sang périphérique. Outre un pronostic différent, des approches thérapeutiques distinctes s'appliquent également au MF et au SS. Une thérapie séquentielle, adaptée au stade de la maladie est généralement recommandée. Aux stades précoces, les TDP, telles que les corticostéroïdes topiques, la chimiothérapie topique et la photothérapie, sont utilisées. En cas de maladie plus avancée ou réfractaire, les rétinoïdes, l'IFN $\alpha$ -2a, la PEC, la chimio-



thérapie et les traitements par anticorps monoclonaux sont recommandés. Idéalement, ces patients doivent être pris en charge dans un centre spécialisé avec un accès facilité aux essais cliniques. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques, elle-même associée à une mortalité importante, représente la seule option de traitement curatif et n'est actuellement pratiquée que chez une minorité de patients. Les principaux objectifs du traitement sont palliatifs, avec une préservation de la qualité de vie.

**Consentement:** Un consentement de recherche écrit a été obtenu et documenté pour les images des patients.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le mycosis fongoïde est l'entité la plus fréquente des lymphomes cutanés à cellules T et le syndrome de Sézary est beaucoup plus rare, avec une atteinte sanguine obligatoire
- Le diagnostic précis est essentiel et repose sur une bonne expertise clinique, une corrélation clinicopathologique, immunophénotypage et des analyses de biologie moléculaire
- Le traitement du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary est individualisé, dépendant par ailleurs du stade de la maladie et des traitements précédents
- Il est important de référer le patient à un centre spécialisé pour toute suspicion de lymphome cutané

- 1 Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid Neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- 2 Jonak C, Tittes J, Brunner PM, Guenova E. Mycosis Fungoides und Sézary-Syndrom. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* 2021;19:1307-35. DOI: 10.1111/ddg.14610.g.
- 3 Willemze R, Meijer CJLM. Classification of Cutaneous T-Cell Lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC. *J Cutan Pathol*. 2006;33(Suppl.1):18-26. DOI: 10.1111/j.0303-6987.2006.00494.x.
- 4 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* 2003;139:857-66. DOI: 10.1001/archderm.139.7.857.
- 5 Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of Cutaneous T-Cell Lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* 2007;143:854-9. DOI: 10.1001/archderm.143.7.854.
- 6 \*Dobos G, Pohrt A, Ram-Wolff C, et al. Epidemiology of Cutaneous T-Cell Lymphomas: A Systematic Review and Meta-Analysis of 16,953 Patients. *Cancers (Basel)* 2020;12:2921. DOI: 10.3390/cancers12102921.
- 7 Vermeer M. Epidemiology of Cutaneous Lymphoma. *Br J Dermatol* 2021;184:993-4. DOI: 10.1111/bjd.19829.
- 8 \*\*Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 Update of the WHO-EORTC Classification for Primary Cutaneous Lymphomas. *Blood* 2019;133:1703-14. DOI: 10.1182/blood-2018-11-881268.
- 9 Jonak C. CD8+ Mycosis Fungoides: A Wolf in Sheep's Clothing? *Br J Dermatol* 2019;181:1126-7. DOI: 10.1111/bjd.17881.
- 10 Larocca C, Kupper T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Update. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019;33:103-20. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.09.001.
- 11 \*Odum N, Lindahl LM, Wod M, et al. Investigating Heredity in Cutaneous T-Cell Lymphoma in a Unique Cohort of Danish Twins. *Blood Cancer J* 2017;7:e517. DOI: 10.1038/bcj.2016.128.
- 12 da Silva Almeida AC, Abate F, Khiabanian H, et al. The Mutational Landscape of Cutaneous T-Cell Lymphoma and Sézary Syndrome. *Nat Genet* 2015;47:1465-70. DOI: 10.1038/ng.3442.
- 13 DeSimone JA, Sodha P, Ignatova D, et al. Recent Advances in Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2015;27:128-33. DOI: 10.1097/CCO.000000000000161.
- 14 \*Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sezary Syndrome and Mycosis Fungoides Arise from Distinct T-Cell Subsets: A Biologic Rationale for their Distinct Clinical Behaviors. *Blood* 2010;116:767-71. DOI: 10.1182/blood-2009-11-251926.
- 15 Schwingshackl P, Obermoser G, Nguyen V, et al. Distribution and Maturation of Skin Dendritic Cell Subsets in Two Forms of Cutaneous T-Cell Lymphoma: Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Acta Derm Venereol* 2012;92:269-75. DOI: 10.2340/00015555-1220.
- 16 Saulite I, Ignatova D, Chang YT, et al. Blockade of Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) in Sézary Syndrome Reduces Th2 Phenotype of Non-Tumoral T Lymphocytes but May Enhance Tumor Proliferation. *Oncoimmunology* 2020;9:1738797. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1738797.
- 17 Willerslev-Olsen A, Gjerdrum LMR, Lindahl LM, et al. Staphylococcus Aureus Induces Signal Transducer and Activator of Transcription 5-Dependent miR-155 Expression in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol* 2021;141:2449-58. DOI: 10.1016/j.jid.2021.01.038.
- 18 \*Cerroni L. Mycosis Fungoides-Clinical and Histopathologic Features, Differential Diagnosis, and Treatment. *Semin Cutan Med Surg* 2018;37:2-10. DOI: 10.12788/j.sder.2018.002.
- 19 Mitteldorf C, Stadler R, Sander CA, Kempf W. Folliculotropic Mycosis Fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16:543-57. DOI: 10.1111/ddg.13514.
- 20 Morris L, Tran J, Duvic M. Non-Classic Signs of Sézary Syndrome: A Review. *Am J Clin Dermatol* 2020;21:383-91. DOI: 10.1007/s40257-020-00501-7.
- 21 Hodak E, Amitay-Laish I. Mycosis Fungoides: A Great Imitator. *Clin Dermatol* 2019;37:255-67. DOI: 10.1016/j.clinidmatol.2019.01.004.
- 22 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* 2005;29:550-60. DOI: 10.1097/01.pas.0000153121.57515.c6.
- 23 Fauconneau A, Pham-Ledard A, Cappellen D, 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;172:1547-54. DOI: 10.1111/bjd.13690.
- 24 Moczko A, Dimitriou F, Kresbach H, et al. Sensitivity and Specificity of T-Cell Receptor PCR BIOMED-2 Clonality Analysis for the Diagnosis of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Eur J Dermatol* 2020;30:12-5. DOI: 10.1684/ejd.2020.3698.
- 25 \*\*Olsen EA, Whittaker S, Willemze R, et al. Primary Cutaneous Lymphoma: Recommendations for Clinical Trial Design and Staging Update from the ISCL, USCLC, and EORTC. *Blood* 2021; blood.2021012057. DOI: 10.1182/blood.2021012057.
- 26 Behbahani S, Yeh CJ, Fernandez JM, Chen ST. Gender Differences in Clinical Presentation, Treatment, and Outcomes in Mycosis Fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2021;86:174-7. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.01.026.
- 27 Querfeld C, Scarisbrick JJ, Assaf C, et al. Post Hoc Analysis of a Randomized, Controlled, Phase 2 Study to Assess Response Rates with Chloroquine/Meclizine Gel in Patients with Stage IA - IIA Mycosis Fungoides. *Dermatology* 2021;1-11. DOI: 10.1159/000516138.
- 28 Stadler R, Assaf C, Klemke CD, et al. Brief S2k Guidelines--Cutaneous lymphomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(Suppl.3):19-28, 20-30. DOI: 10.1111/ddg.12015\_5.
- 29 \*Trautinger F, Eder J, Assaf C, 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. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.02.027.
- 30 Topical Corticosteroids for Mycosis Fungoides: Experience in 79 Patients | Allergy and Clinical Immunology | JAMA Dermatology | JAMA Network. Accessed January 21, 2022. Disponible sur : <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/189275>
- 31 Querfeld C, Geskin LJ, Kim EJ, et al. Lack of Systemic Absorption of Topical Mechlorethamine Gel in Patients with Mycosis Fungoides Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol* 2021;141:1601-4.e2. DOI: 10.1016/j.jid.2020.12.009.
- 32 Lessin SR, Duvic M, Guitart J, et al. Topical Chemotherapy in Cutaneous T-Cell Lymphoma: Positive Results of a Randomized, Controlled, Multicenter Trial Testing the Efficacy and Safety of a Novel Mechlorethamine, 0.02%, Gel in Mycosis Fungoides. *JAMA Dermatol* 2013;149:25-32. DOI: 10.1001/2013.jamadermatol.541.
- 33 Jang BS, Kim E, Kim IH, Kang HC, Ye SJ. Clinical Outcomes and Prognostic Factors in Patients with Mycosis Fungoides Who Underwent Radiation Therapy in a Single Institution. *Radiat Oncol J* 2018;36:153-62. DOI: 10.3857/roj.2017.00542.
- 34 DeSimone JA, Guenova E, Carter JB, et al. Low-Dose High-Dose-Rate Brachytherapy in the Treatment of Facial Lesions of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:61-5. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.12.975.
- 35 Song A, Gochoco A, Zhan T, et al. A Prospective Cohort Study of Condensed Low-Dose Total Skin Electron Beam Therapy for Mycosis Fungoides: Reduction of Disease Burden and Improvement in Quality of Life. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:78-85. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.01.046.
- 36 Bourhis J, Sozzi WJ, Jorge PG, et al. Treatment of a First Patient with FLASH-Radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2019;139:18-22. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.06.019.
- 37 Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. 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;137:581-93.
- 38 Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, et al. Results of a Phase II Trial of Oral Bexarotene (Targretin) Combined with Interferon Alfa-2b (Intron-A) for Patients with Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Cancer* 2007;109:1799-803. DOI: 10.1002/cncr.22596.
- 39 Dummer R, Rozati S, Guenova E, Cozzio A. Less Can Be More: The Impact of Chemotherapy on Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Future Oncol* 2013;9:1061-4.

DOI: 10.2217/fon.13.87.

40 Mehra T, Ikenberg K, Moos RM, et al. Brentuximab as a Treatment for CD30+ Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *JAMA Dermatol* 2015;151:73-7. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.1629.

41 Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab Versus Vorinostat in Previously Treated Cutaneous T-Cell Lymphoma (MAVORIC): An International, Open-Label, Randomised, Controlled Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1192-204. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30379-6.

42 Blanchard G, Guenova E. Mogamulizumab-Associated Rash (MAR) Meets its Efficacy in the Treatment of Cutaneous Lymphoma. *Br J Dermatol* 2022;186:15-6.

DOI: 10.1111/bjd.20821.

43 Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al. Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma by Extracorporeal Photochemotherapy. Preliminary Results. *N Engl J Med* 1987;316:297-303. DOI: 10.1056/NEJM198702053160603.

44 Knobler R, Arenberger P, Arun A, et al. European Dermatology Forum – Updated Guidelines on the Use of Extracorporeal Photopheresis 2020 – part 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:2693-716. DOI: 10.1111/jdv.16890.

45 Dimitriou F, Schanz U, Nair G, et al. Long-Term Disease Control After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Cutaneous T – Cell Lymphoma; Results From a Single

Institution Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:209. DOI: 10.3389/fmed.2020.00290.

46 Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A. Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:597-604. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705968.

47 Doerschner M, Pekar-Lukacs A, Messerli-Odermatt O, et al. Interferon Alfa-2a Maintenance After Salvage Autologous Stem Cell Transplantation in Atypical Mycosis Fungoides with Central Nervous System Involvement. *Br J Dermatol* 2019;181:1296-302. DOI: 10.1111/bjd.17535.

48 Khan S, Sawas A. Antibody-Directed

Therapies: Toward a Durable and Tolerable Treatment Platform for CTCL. *Front Oncol* 2019;9:645. DOI: 10.3389/fonc.2019.00645.

49 Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the Staging and Classification of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713-22. DOI: 10.1182/blood-2007-03-055749.

\* à lire

\*\* à lire absolument