

# Ascite associée à un syndrome de Sézary : cas clinique et revue de la littérature

## *Sézary syndrome with ascitis : case report and review of the literature*

**I. Nubourgh<sup>1</sup>, K. Van den Broeck<sup>2</sup>, C. Bradstreet<sup>1</sup>, J.P. Praet<sup>2</sup> et B. Cantinieaux<sup>3</sup>**

Services de <sup>1</sup>Médecine Interne, <sup>2</sup>Gériatrie et <sup>3</sup>Laboratoire d'Hématologie, C.H.U. Saint-Pierre

### RESUME

*Ce cas clinique décrit l'évolution d'un mycosis fongoïde en syndrome de Sézary. L'originalité du cas réside dans l'apparition d'une ascite d'origine néoplasique au cours de la leucémisation. Il s'agit du second cas décrit dans la littérature.*

*Le mycosis fongoïde et son variant leucémique, le syndrome de Sézary, font partie des lymphomes T cutanés primitifs. Leur incidence est faible. Les traitements sont topiques aux stades précoces, systémiques aux stades avancés.*

*De nouveaux traitements immunomodulateurs sont en cours de développement. Les traitements actuels n'améliorent malheureusement pas le pronostic de l'affection.*

*Rev Med Brux 2005 ; 26 : 445-50*

### ABSTRACT

*This case report describes the evolution of a mycosis fungoides into a Sézary syndrome. The originality of the case consists in the appearance of ascitis with Sézary cells during the leukemic phase. It is the second report of a such case.*

*Mycosis fungoides and its leukemic variant, the Sézary syndrome, are primary cutaneous T-cell lymphomas. Their incidence is low. The treatments are topical in the early stages and systemic during the advanced stages.*

*New immunomodulating treatments are in development. The existing therapeutic agents unfortunately do not improve the prognosis of the disease today.*

*Rev Med Brux 2005 ; 26 : 445-50*

**Key words :** *mycosis fungoides, Sézary syndrome, ascitis, cutaneous lymphoma*

### CAS CLINIQUE

Une patiente de 92 ans est adressée pour ascite et œdème des membres inférieurs. Dans ses antécédents, on note, quelques années auparavant, l'apparition de lésions d'eczéma psoriasiforme. Un an avant l'admission, ces lésions ont été biopsiées et le diagnostic de mycosis fongoïde, lymphome cutané, a été suggéré sur base de l'existence de lymphocytes intra-épidermiques présentant un phénotype évocateur. Le diagnostic a été confirmé par biologie moléculaire. La recherche, par PCR (*Polymerase Chain Reaction*), de la monoclonalité d'un des réarrangements de la chaîne gamma du TCR (récepteur cellulaire T) s'est révélée positive. Un traitement par corticoïdes locaux et PUVA-thérapie (psoralen ultra violet A) a alors été administré. Parmi les autres antécédents, on note un épanchement pleural gauche de type exsudat

lymphocytaire d'origine indéterminée, une fibrillation auriculaire, une hypertension artérielle, une insuffisance rénale chronique modérée, une gastrite atrophique et un épithélioma basocellulaire du visage. Le traitement chronique comporte du lisinopril, du furosémide, de l'acide acétylsalicylique, de la digoxine et de l'oméprazole.

A l'admission, la patiente se plaint uniquement d'une légère dyspnée. La tension artérielle est de 100/70 mmHg, le rythme cardiaque de 84/minute, irrégulier. La température est de 36 °C. L'auscultation cardiaque est normale. Quelques râles de stase sont entendus à l'auscultation pulmonaire. La percussion abdominale révèle de l'ascite. On observe un léger œdème des membres inférieurs et des placards érythémateux infiltrés au niveau des cuisses et de l'abdomen. Aucune adénopathie n'est palpée.

La biologie montre une insuffisance rénale (créatinine à 2,4 mg/dl, urée 140 mg/dl), une anémie normocytaire à 8 g Hb/dl, une hypoalbuminémie à 3 g/dl et un syndrome inflammatoire. Il existe un petit épanchement pleural gauche à la radiographie du thorax.

Le diagnostic différentiel envisage une décompensation cardiaque, un syndrome néphrotique, une ascite d'origine infectieuse (notamment tuberculeuse) et une ascite d'origine néoplasique dans le contexte du lymphome cutané ou d'une autre néoplasie. Un scanner abdominal montre un parenchyme hépatique normal et une importante quantité d'ascite. Il n'y a pas de compression des axes vasculaires ni d'adénopathies. L'échographie cardiaque montre une bonne fonction systolique du ventricule gauche, une dilatation biauriculaire, une insuffisance mitrale estimée à 2/4, une insuffisance tricuspide à 3/4, une pression artérielle pulmonaire systolique à 40 mmHg. La protéinurie est de 0,5 g/24 h. Une ponction d'ascite permet d'évacuer 5 l d'un liquide citrin légèrement trouble contenant 32 g de protéines/l. Le gradient protéique séro-ascitique est de 2 g/l, correspondant à la limite entre transsudat et exsudat. Il y a 1.770 hématies/mm<sup>3</sup> et 190 éléments nucléés/mm<sup>3</sup> d'ascite, dont 12 % de neutrophiles, 82 % de lymphocytes (soit 155 lymphocytes/mm<sup>3</sup> en nombre absolu), 1 % de monocytes et 5 % de macrophages. Le taux de LDH dans l'ascite (249 UI/ml) est légèrement supérieur au taux sanguin (235 UI/ml). La culture est négative. Le phénotypage lymphocytaire montre une population CD4+CD7- compatible avec des cellules de Sézary. Dans le sang, la leucocytose est à 10.500/mm<sup>3</sup> avec 16 % de lymphocytes. 28 % des lymphocytes totaux (470/mm<sup>3</sup> en nombre absolu) présentent également un phénotype CD4+CD7-. La morphologie lymphocytaire sur le sang et l'ascite montre des cellules de Sézary. Celles-ci présentent un noyau très convoluté, cérébriforme, caractéristique, en cytologie et en microscopie électronique. Une recherche de monoclonalité T par biologie moléculaire sur les cellules du liquide d'ascite s'avère négative.

La patiente présente donc un syndrome de Sézary, c'est-à-dire une leucémisation du mycosis fongicide, accompagné d'une ascite d'origine néoplasique. Les autres causes d'ascite ont été exclues. L'attitude thérapeutique est discutée en tenant compte de l'âge avancé de la patiente, du pronostic et de l'espérance de vie, de l'insuffisance rénale et des effets secondaires des drogues. Il est finalement décidé de ne pas administrer de chimiothérapie à la patiente. Elle bénéficiera de ponctions évacuatrices pour l'ascite récidivante. La patiente décédera quatre mois plus tard à domicile.

## DISCUSSION CLINIQUE

Ce cas clinique illustre l'évolution d'un mycosis fongicide en syndrome de Sézary avec ascite néoplasique. Une recherche sur la base de données *Medline* (avec les mots clefs *Sézary AND ascitic fluid*,

sans restriction temporelle) montre qu'un seul cas a été décrit, d'un patient présentant des cellules de Sézary dans l'ascite. Ce premier et unique cas a été rapporté en 1979 par Vernon<sup>1</sup>. Il s'agit d'un homme de 57 ans souffrant d'un syndrome de Sézary et présentant de multiples lésions hépatiques. Un mois après le diagnostic, le patient a développé des épanchements pleuraux bilatéraux et de l'ascite, dans laquelle se trouvaient des cellules de Sézary. Les cas de pleurésies néoplasiques sont par contre plus classiquement décrits dans le syndrome de Sézary<sup>2</sup>.

Chez notre patiente, bien que l'amplification par PCR du gène codant la chaîne gamma du récepteur T sur le liquide d'ascite n'a pas mis en évidence de pic monoclonal T, ceci n'exclut cependant pas la présence d'un réarrangement du récepteur TCR. En effet, la technique a pu ne pas être assez sensible. La confirmation de la monoclonalité T des cellules de Sézary par PCR sur le sang n'a malheureusement pas pu être réalisée.

## DEFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE

Le mycosis fongicide et son variant leucémique, le syndrome de Sézary font partie des lymphomes cutanés T primaires. La cellule tumorale provient de la prolifération clonale d'une cellule T mature caractérisée par des réarrangements du récepteur TCR<sup>3</sup> et une perte de certains marqueurs de maturité comme le CD7<sup>4</sup>. Selon des études de marquage cellulaire, la réplication cellulaire a lieu dans les ganglions, les cellules tumorales migrant ensuite vers l'épiderme et le derme superficiel<sup>5,6</sup>. Le mécanisme moléculaire de cet épidermotropisme, complexe et encore mal compris, ferait intervenir des molécules d'adhésion interagissant avec les cellules endothéliales<sup>7</sup>. La plupart des populations clonales des lymphomes cutanés T expriment le phénotype CD4+ des cellules *helper*, mais certaines expriment le phénotype cytotoxique CD8+ de façon prédominante. La plupart des cellules expriment également les marqueurs CD3, CD5 et CD2. Des marqueurs d'activation comme le récepteur à l'IL2 (CD25) sont présents dans 60 % des cas. On observe fréquemment une perte des marqueurs CD5 et CD7<sup>7</sup>.

Le premier cas de mycosis fongicide a été décrit en 1806 par Alibert<sup>8</sup>. En 1938, Sézary décrit un groupe de patients présentant une érythrodermie et des cellules mononucléées de morphologie anormale dans le sang. Cliniquement, les lésions cutanées du mycosis fongicide évoluent classiquement en trois phases : lésions non infiltrées, lésions infiltrées puis nodules tumoraux (ressemblant à des champignons, d'où le nom de mycosis fongicide). Le syndrome de Sézary est caractérisé par la triade : érythrodermie diffuse, adénopathies généralisées et taux de cellules de Sézary supérieur à 15 % des lymphocytes. La plupart des organes peuvent être envahis au cours de la leucémisation : poumons (nodules parenchymateux, adénopathies médiastinales ou hilaires, épanchements pleuraux), foie, rate, moelle osseuse<sup>5</sup>.

Le nombre de cellules atypiques, soit en valeur absolue soit en pourcentage des lymphocytes totaux, nécessaire pour faire le diagnostic du syndrome de Sézary varie dans la littérature. Il est généralement admis que le nombre absolu de cellules de Sézary doit être supérieur à 1.000/mm<sup>3</sup> et que le pourcentage des cellules de Sézary doit être supérieur à 5 à 20 % des lymphocytes totaux.

Chez notre patiente, les cellules de Sézary dans le sang représentaient 28 % des lymphocytes totaux (donc supérieur à 20 %) mais correspondant à 470/mm<sup>3</sup> en nombre absolu.

## EPIDEMIOLOGIE ET ETIOLOGIE

Les lymphomes cutanés T primitifs sont des pathologies rares. 80 % de ceux-ci sont constitués par le mycosis fongoïde ou le syndrome de Sézary. Les données européennes et américaines estiment l'incidence entre 3 et 10 nouveaux cas par million d'habitants par an<sup>9,10</sup>. L'âge moyen du diagnostic est de 52 ans.

Certains auteurs ont invoqué le rôle étiologique d'agents chimiques, physiques ou médicamenteux.

L'étude non contrôlée de Fischmann en 1979 suggère que les patients avec une pathologie dermatologique chronique qui ont subi une exposition de longue durée à des agents chimiques (carcinogènes ou non) ou à des drogues, sont à risque de développer un lymphome cutané<sup>11</sup>. Les agents chimiques incriminés sont des polluants atmosphériques, des pesticides (DDT, malathion, carbamate, etc.), des solvants, des détergents, des métaux. Les médicaments impliqués sont entre autres l'hydrochlorothiazide, la phénothiazine et le monosulfamyl. Des patients ont également développé la maladie après irradiation pour d'autres néoplasies.

L'hypothèse d'une origine virale a aussi été avancée, les virus candidats étant les virus lymphe- et épithéliotropes comme l'HTLV I, l'EBV et le CMV<sup>5,12,13</sup>.

Une colonisation bactérienne cutanée a également été proposée comme facteur étiologique possible<sup>14</sup>. Des superantigènes bactériens pourraient représenter une stimulation antigénique chronique responsable du développement du lymphome. Dans une étude de Jackow *et al*, 76 % des patients avec un mycosis fongoïde ou un Sézary avaient une hémoculture ou une culture cutanée positive pour un staphylocoque (50 % de staphylocoques dorés). Cependant, il est difficile de déterminer si l'infection staphylococcique est la cause primaire de l'affection ou est secondaire à l'état d'immunosuppression existant chez ces patients.

Quel que soit l'agent causal, la pathogenèse semble donc être une stimulation antigénique chronique au niveau cutané.

Un terrain génétique a été suggéré devant l'existence de cas familiaux de mycosis fongoïde ou d'autres types de lymphomes ou de leucémie<sup>5,15</sup>. Les antigènes d'histocompatibilité HLA-B8, AW31, AW37 et HLA-DR5<sup>16</sup> sont plus fréquents chez les patients présentant un mycosis fongoïde, suggérant donc une susceptibilité génétique à déclencher la maladie suite à un facteur environnemental et/ou étant le reflet d'une dysfonction immunitaire HLA-linké.

## CLASSIFICATION TNMB

Le système de stadification du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary est basé sur le type et l'étendue de l'envahissement cutané (T), la présence de ganglions palpables (N), l'envahissement viscéral (M)<sup>5,15,17</sup> et la présence de cellules de Sézary dans le sang (B) (Tableau 1). Chaque stade, défini par une combinaison TNMB (Tableau 2), est associé à un pronostic différent. L'envahissement cutané est le facteur pronostic le plus important. Notre patiente présentait un stade T1 N0 PB1. Le stade M n'a pas pu être déterminé vu l'absence d'histologie du péritoine.

**Tableau 1 : Système de stadification TNMB du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary<sup>25</sup>.**

<b>T Peau :</b>	T1 : plaques limitées (inf. 10 % de la surface corporelle totale)
	T2 : plaques généralisées
	T3 : tumeurs cutanées
	T4 : érythrodermie généralisée
<b>N Ganglions :</b>	N0 : pas d'adénopathie clinique
	N1 : adénopathie, histologie négative
	NP0 : biopsie faite, histologie négative
	NP1 : biopsie faite, histologie positive
<b>PB (Peripheral Blood) :</b>	PB0 : cellules circulantes atypiques non présentes (inf. à 5 %)
	PB1 : cellules circulantes atypiques présentes (sup. à 5 %)
<b>M Viscères :</b>	M0 : pas d'envahissement viscéral
	M1 : envahissement viscéral

**Tableau 2 : Stades TNMB.**

Stade IA : T1 N0 M0 ; stade IB : T2 N0 M0
Stade IIA : T1-2 N1 M0 ; stade IIB : T3 N0-1 M0
Stade III : T4 N0-1 M0
Stade IVA : T1-4 N2-3 M0 ; stade IVB T1-4 N0-3 M1

## TRAITEMENT

Etant donné la rareté et la lenteur d'évolution de la maladie, il existe très peu d'études prospectives randomisées concernant le traitement du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary. Il s'agit en général d'études rétrospectives ou de petites séries. Dans cet article, sont reprises les publications les plus

marquantes de 1986 à ce jour. La recherche a été faite en interrogeant la banque de données *Medline*.

Le choix thérapeutique en cas de mycosis fongoïde et de syndrome de Sézary est surtout orienté par le degré de l'atteinte cutanée et viscérale (stade TNMB). Les traitements locaux et externes sont réservés aux stades précoces et comportent les corticoïdes locaux, les antimétabolites locaux, la PUVA-thérapie et l'électron-thérapie superficielle totale.

Les traitements systémiques concernent les stades plus avancés dont le syndrome de Sézary et comportent : interféron alpha, rétinoïdes, mono- ou polychimiothérapie (endoxan, vincristine, méthotrexate, prednisolone), leucaphérèse avec ou sans photothérapie extracorporelle.

Différentes études se sont intéressées au bénéfice éventuel d'une thérapie agressive au stade précoce du mycosis fongoïde. Des études non randomisées ont suggéré une amélioration du pronostic lors d'un traitement agressif précoce. Cependant, en 1989, l'étude randomisée de Kaye conclut qu'une thérapie agressive précoce (irradiation corporelle totale associée à la chimiothérapie) n'améliore pas le pronostic des patients avec un mycosis fongoïde<sup>18</sup>.

En 1997, Richard-Lallemand et Carsuzaa font une revue de la littérature en sélectionnant les meilleures publications parues entre 1980 et 1997<sup>19</sup> et dégagent les principales orientations thérapeutiques :

- Au stade IA : les antimétabolites locaux (caryolysine ou carmustine) sont préconisés. Les réponses complètes varient de 50 à 80 %. L'association IFN-PUVA-thérapie est à discuter.
- Aux stades IB et IIA : l'électron-thérapie superficielle totale en traitement d'entretien est recommandée. L'IFN, l'association IFN-PUVA ou la chimiothérapie sont envisagés en cas d'échec.
- Au stade IIB : électron-thérapie superficielle totale avec radiothérapie complémentaire sur les tumeurs et traitement par IFN, ou IFN-PUVA ou chimiothérapie en deuxième ligne.
- Au stade III : photothérapie extracorporelle ou PUVA-thérapie ou méthotrexate ou IFN.
- Au stade IV : chimiothérapie (réponse globale de 80 à 100 %, dont 38 % de réponse complète).
- Dans le cas d'un syndrome de Sézary, les principaux traitements sont le méthotrexate à faibles doses (bien supporté chez les patients âgés) ou l'association chlorambucil-prednisone. La leucaphérèse est envisagée si la charge lymphocytaire est élevée. La photothérapie extracorporelle est une alternative intéressante.

Les recommandations thérapeutiques de l'*American Society of Hematology* publiées en 2002 sont résumées dans le Tableau 3.

La plupart des résultats thérapeutiques sont décevants. Aucun traitement n'a été démontré curatif ni ne prolonge la survie. Les rémissions sont en général

**Tableau 3 : Options thérapeutiques dans les lymphomes cutanés T en fonction du stade de la maladie<sup>10</sup>.**

**Stade traitement**

- IA : corticoïdes topiques, moutarde à l'azote ou carmustine, gel de targretin\*, irradiation par faisceau d'électrons.
- IB-IIA : moutarde à l'azote ou carmustine, PUVA\*\*, gel de targretine, irradiation superficielle totale, méthotrexate, interféron, PUVA + IFN\*\*\*, targretin *per os*.
- IIB : irradiation par faisceau d'électrons, PUVA +/- IFN, méthotrexate, targretin *per os*, ONTAK\*\*\*\*.
- III (érythrodermie sans cellules de Sézary) : PUVA, électron-thérapie superficielle totale, moutarde à l'azote ou carmustine, targretin *per os*, IFN, PUVA + IFN, méthotrexate, analogues des purines.
- III (érythrodermie avec cellules de Sézary) : photophérèse extracorporelle, PUVA + IFN, targretine *per os*, méthotrexate, analogue des purines, ONTAK.
- IV : traitements topiques avec targretin *per os*, IFN, ONTAK, analogues des purines, chimiothérapie.

\*targretin ou bexarotène est un nouveau rétinoïde ;  
 \*\*PUVA-thérapie : photothérapie avec ultraviolet (UVA) et psoralène ;  
 \*\*\*IFN : interféron ;  
 \*\*\*\*ONTAK : denileukin diftiox.

de courte durée. C'est pourquoi, les drogues chimiothérapeutiques, présentant de nombreux effets secondaires, ne se justifient qu'aux stades les plus tardifs.

Les options thérapeutiques actuelles s'orientent vers des associations de traitement. L'association PUVA-thérapie et interféron s'est montrée efficace dans une étude de phase II<sup>20</sup>. L'addition d'interféron ou de rétinoïde à la photothérapie extracorporelle a montré une amélioration du taux et de la durée de réponse<sup>21</sup>.

Une nouvelle voie thérapeutique est l'immunothérapie, utilisant des molécules immunomodulatrices variées. Par exemple, des anticorps monoclonaux sont dirigés contre certains antigènes de surface des lymphocytes (CD4, CD5, etc.). Ces anticorps sont soit isolés, soit couplés à des radioisotopes ou à des toxines<sup>7,10</sup>. Les études concernant la sérothérapie sont encore peu nombreuses et portent sur un trop faible effectif que pour conclure. Un autre exemple est l'utilisation de cytokines comme les interleukines 2 et 12, qui exercent une action sur la prolifération et l'activation cellulaire via leur récepteur. L'usage de l'IL2 est limité par son coût et les effets secondaires importants.

Le gène de l'IL2 qui présente une affinité pour son récepteur de surface a été couplé à des gènes de différentes toxines de fusion permettant de produire des protéines de fusion cytotoxiques.

Par exemple, DAB<sub>389</sub>-IL2 ou ONTAK est une protéine de fusion codée par un gène résultant du couplage du gène codant l'activité enzymatique de la toxine diphtérique et du gène codant la longue séquence de l'IL2. Cette protéine chimérique se lie et

intoxique les cellules exprimant l'IL2R à haute affinité<sup>22-24</sup>. Une étude de phase III avec ONTAK a montré 20 % de réponse partielle<sup>24</sup>. Cette molécule est maintenant approuvée par la *Food and Drug Administration* dans l'indication du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary<sup>7</sup>.

## EVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution du mycosis fongoïde s'étend sur de nombreuses années, justifiant sa classification dans le groupe des lymphomes cutanés indolents de la classification EORTC<sup>9</sup>. Au début de la maladie, les lésions cutanées sont aspécifiques et peuvent être confondues avec de l'eczéma ou du psoriasis. Plusieurs biopsies successives sont souvent nécessaires. Le diagnostic est donc souvent retardé. L'intervalle entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic anatomopathologique est en moyenne de 4 à 5 ans.

Le décès survient suite à un sepsis secondaire à l'infection des lésions cutanées nécrotiques, suite à l'envahissement organique, suite à la transformation en lymphome à grandes cellules plus agressif ou suite à des pathologies indépendantes du lymphome.

Aux stades précoces, la survie médiane est de 10 à 15-25 ans selon les études.

La survie médiane aux stades avancés est de 3 à 4 ans. Lorsque la leucémisation survient, la survie médiane n'est plus que de 2,5 ans. L'envahissement viscéral asymptomatique est associé à une survie médiane de 1 à 2 ans et l'envahissement viscéral symptomatique à une survie médiane de 6 à 8 mois. Insistons sur le fait que, jusqu'à présent, les traitements peuvent induire une rémission de durée limitée mais ne permettent pas un allongement de la survie globale<sup>5</sup>.

## CONCLUSION

Ce cas d'une patiente présentant une ascite d'origine néoplasique le plus probable au cours d'un syndrome de Sézary est le second décrit dans la littérature.

Une revue de la littérature concernant le traitement montre que les traitements actuels sont décevants. Il est de plus nécessaire de réaliser des études multicentriques, randomisées, prospectives comparant les traitements topiques, systémiques et combinés.

Dans l'avenir, les associations thérapeutiques seront de plus en plus utilisées et les drogues classiques de chimiothérapie seront probablement remplacées par des agents modulateurs de la réponse biologique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Vernon SE, Rosenthal DL : Sezary cells in ascitic fluid. *Acta Cytol* 1979 ; 23 : 408-11

2. Stokar LM, Vonderheid EC : Clinical manifestations of intrathoracic cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 1985 ; 56 : 2694-702

3. Weinberg JM, Jaworsky C, Benoit BM, Telegan B, Rook AH, Lessin SR : The clonal nature of circulating Sezary cells. *Blood* 1995 ; 86 : 4257-62

4. Jandl JH : Cutaneous T Cell Lymphoma. *Blood* 1996 (second edition) ; 28 : 1162-8

5. Williams WJ, Bentler E : T4 lymphomas involving the skin. *Hematology* 1990 (fourth edition) ; 119 : 1089-98

6. Miller RA, Coleman CN, Fawcett HC, Hoppe RT, McDougall IR : Sezary syndrome : a model for migration of T-lymphocytes to skin. *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 89-92

7. Siegel RS, Pandolfino T, Guitart J *et al* : Primary cutaneous T-cell lymphoma : review and current concepts. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2908-25

8. Alibert JLM : Description des maladies de la peau observées à l'Hôpital Saint-Louis. Paris, Barrois L'Aine et Fils, 1806 : 413-46

9. Willemze R, Kerl H, Sterry W *et al* : EORTC classification for primary cutaneous lymphomas : a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the european organization for research and treatment of cancer. *Blood* 1997 ; 90 : 354-71

10. Connors JM, Hsi ED, Foss FM : Lymphoma of the skin. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2002 ; 263-82

11. Fischmann AB, Bunn PA, Guccion JG *et al* : Exposure to chemicals, physical agents and biologic agents in mycosis fungoides and the Sezary Syndrome. *Cancer Treat Rep* 1979 ; 63 : 591-6

12. Noorali S, Yaqoob N, Nasir MI *et al* : Prevalence of Mycosis Fungoides and its association with EBV and HTLV-1 in Pakistani patients. *Pathol Oncol Res* 2002 ; 8 : 194-9

13. Herne KL, Talpur R, Breuer-Mc Ham J *et al* : Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. *Blood* 2003 ; 101 : 2132-6

14. Jackow CM, Cather JC, Hearne V *et al* : Association of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma , superantigen positive *Staphylococcus aureus*, and oligoclonal T-cell receptor and oligoclonal T-cell receptor V-beta gene expansion. *Blood* 1997 ; 84 : 32-40

15. Lorincz AL : Cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Lancet* 1996 ; 347 : 871-6

16. Safai B, Myskowski PL, Dupont B, Pollack MS : Association of HLA-DR5 with mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 1983 ; 80 : 395-7

17. Bunn PA Jr, Lamberg SI : Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T- cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979 ; 63 : 725-8

18. Kaye FJ, Bunn PA, Steinberg SM *et al* : A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1784-90

19. Richard-Lallemand MA, Carsuzaa F : Mycosis Fungoides. *Ann Dermatol Venereol* 1997 ; 124 : 69-90

20. Chiarion-Sileni V, Bononi A, Fornasa CV *et al* : Phase II trial of Interferon a 2a plus psoralen with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2002 ; 95 : 569-75

21. Bisaccia E, Gonzalez J : Extracorporeal photochemotherapy alone or with adjuvant therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol* 2000 ; 43 : 263-71

22. Nichols J, Foss F, Kuzel TM *et al*: Interleukin-2 fusion protein : an investigational therapy for interleukin-2 receptor expressing malignancies. Eur J Cancer 1997 ; 33 (Suppl 1) : S34-6
23. Saleh MN, LeMaistre CF, Kuzel TM *et al*: Antitumor activity of DAB389IL-2 fusion toxin in mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 1998 ; 39 : 63-73
24. Olsen E, Duvic M, Frankel A *et al*: Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2001 ; 19 : 376-88
25. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM *et al*: practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. J Am Acad Dermatol 2002 ; 46 : 325-57

**Correspondance et tirés à part :**

I. NUBOURGH  
Avenue de Beersel 17  
1180 Bruxelles

Travail reçu le 8 septembre 2003 ; accepté dans sa version définitive le 13 mai 2005.