

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 090

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Dermatologie et Vénérologie

par

Pauline Leloup
né(e) le 15/07/1985 au Mans

Présentée et soutenue publiquement le 18 septembre 2013

VALEUR PREDICTIVE DU CLONE T ET DE L'ANTIGENE CD13 DANS LE PARAPSORIASIS

Président : Madame le Professeur Dréno

Directeur de thèse : Madame le Professeur Dréno

SOMMAIRE

1. RESUME	3
2. ETUDE	5
A) CONTEXTE.....	5
i) <i>Parapsoriasis : généralités</i>	5
ii) <i>Etude de la monoclonalité : généralités</i>	9
iii) <i>CD13 : généralités</i>	9
iv) <i>But de l'étude</i>	10
B) MATERIEL ET METHODES	12
i) <i>Patients</i>	12
ii) <i>Critère de jugement</i>	12
iii) <i>Autres données analysées</i>	14
iv) <i>Analyse statistique</i>	14
C) RESULTATS	15
i) <i>Caractéristiques initiales des patients (t0)</i>	15
ii) <i>Etude du suivi des patients (t1)</i>	17
iii) <i>Critères pronostiques</i>	19
iv) <i>Etude du suivi à long terme des patients (t2)</i>	20
D) DISCUSSION.....	22
E) CONCLUSION	25
3. PUBLICATION DANS JOURNAL OF EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLGY	26
4. INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES	28
5. ANNEXES	29
6. BIBLIOGRAPHIE	32

1. Résumé

Introduction

Le parapsoriasis (PP) est une affection cutanée chronique bénigne, pouvant évoluer dans certains cas vers un lymphome T cutané épidermotrope (LCTE). Dans ce travail nous avons voulu étudier la valeur prédictive de la présence d'un clone T cutané associée à la disparition de l'expression de l'antigène CD13 (My7) sur l'évolution d'un PP vers un LCTE.

Patients et méthodes

Les patients présentant un PP et vus au moins deux fois en consultation de dermatologie au CHU de Nantes entre 1998 et 2010 étaient inclus. Le PP était défini sur des critères cliniques (PP en grande plaque ou digitiforme) et histologiques. Au moins 2 séries de biopsies cutanées étaient réalisées durant leur suivi. Un examen histologique, une étude du réarrangement de gènes T et une étude de l'expression de CD13 étaient effectués sur chaque biopsie. Les résultats étaient significatifs lorsque $p < 0.05$.

Résultats

Quatre-vingt-dix-sept patients atteints de PP étaient inclus dans cette étude rétrospective. Parmi les 97 patients, 13 (13.4%) ont évolué vers un LCTE, et ce avec un délai moyen de 7,7 ans. Six patients présentaient un PP en grande plaque, et 7 un PP digitiforme. Parmi les 17 patients présentant un clone T cutané initial, 5 ont évolué vers un LCTE (29,4%). Parmi les 73 patients sans clone T initial, seulement 2 ont évolué vers un LCTE (2.7%). La présence d'un clone T initialement chez les patients atteints de PP était donc un facteur prédictif d'évolution vers un LCTE ($p=0.0036$). Parmi les 57 patients qui présentaient initialement une perte d'expression de CD13, 8 ont évolué vers un LCTE (14,0%), versus 4 (10,3%) pour les 39 qui avaient une expression normale de CD13. Les résultats n'étaient pas significatifs ($p=0.601$) quant au fait que la perte d'expression de CD13 soit un facteur prédictif d'évolution vers un LCTE.

Conclusion

Une monoclonalité T doit être recherchée de façon systématique chez les patients atteints de PP. En effet, elle permet de sélectionner les patients atteints de parapsoriasis chez lesquels la surveillance du dermatologue doit être accrue, du fait d'un risque plus élevé d'évolution vers un LCTE. Par ailleurs, le risque d'évolution vers un LCTE n'est pas différent entre un PP digitiforme et PP en grande plaque dans notre étude.

2. Etude

a. Contexte

i) Parapsoriasis : généralités

Le parapsoriasis (PP) a été décrit pour la première fois par Brocq en 1902 sous la forme d'une dermatose chronique, récidivante faite de plaques érythémateuses et squameuses, bien limitées, non infiltrées et non prurigineuses (1). Initialement, Brocq nomma cette pathologie « erythrodermie pityriasiqque en plaques disséminées ». Il la sépara ensuite en 3 classes selon l'aspect clinique: le parapsoriasis guttata, le parapsoriasis lichenoïde, et le parapsoriasis en plaques. Degos et Bonvalet distinguèrent ensuite 2 classes en 1977: parapsoriasis en plaque et parapsoriasis digitiforme (2). Ces 2 formes de parapsoriasis sont celles utilisées actuellement.

Le parapsoriasis digitiforme (appelé encore parfois PP en petites plaques) est fait de macules érythémateuses finement squameuses, prenant un aspect très particulier en « traces de doigts ». Ces macules sont petites, généralement inférieures à 6 cm de long, sont nombreuses, disposées de façon symétrique suivant les lignes de tension de la peau. Elles prédominent sur le tronc et la partie proximale des membres. Le visage, les paumes et les plantes sont épargnées. Le PP digitiforme n'est habituellement peu ou pas prurigineux.

Le parapsoriasis en grandes plaques se présente sous forme de plaques érythémateuses et discrètement squameuses de grande taille, généralement supérieures à 6 cm, de forme arrondie ou grossièrement quadrilatère. Ces plaques sont situées le plus souvent sur le tronc et la racine des membres, et ne sont pas prurigineuses. Elles peuvent avoir un caractère atrophique ; il s'agit alors d'une atrophie superficielle, donnant aux

plaque un aspect fripé, parfois brillant. Il peut exister une composante pigmentaire ou télangiectasique.

Le parapsoriasis est une pathologie rare mais non exceptionnelle, avec une incidence non connue. Les hommes sont plus souvent touchés avec un sex-ratio de 3/1 (2). L'âge de prédilection des patients atteints de PP se situe entre 30 et 50 ans.

La physiopathologie du PP est mal connue, faisant intervenir des mécanismes immunologiques liés à des stimulations antigéniques en provenance de l'environnement. L'hypothèse d'une stimulation chronique par certains solvants a été soulevée (3), de même que le rôle de certains virus, en particulier le virus Herpès de type VIII (HHV8) et Epstein-Barr Virus (EBV)(4). Une autre hypothèse serait la modification des voies d'apoptose, créant alors un phénomène de lympho-accumulation (5). D'autres hypothèses, comme la synthèse accrue de certaines cytokines pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie du PP, de la même façon que dans les lymphomes T cutanés (6).

Sur le plan histologique, quel que soit le type de PP, leurs aspects sont proches, montrant un infiltrat inflammatoire lymphocytaire dermique discret, superficiel, périvasculaire, un œdème des papilles dermiques, une spongiose et parfois des foyers de parakératose. L'exocytose est absente ou très discrète. Cet infiltrat ne présente pas d'atypie cellulaire. Ses cellules sont de phénotype CD2+, CD3+, CD5+, TCR bêta+, et généralement CD4+. Cet aspect histologique étant peu spécifique, les conclusions anatomopathologiques ne peuvent souvent que conclure à un aspect compatible avec un parapsoriasis. A noter que dans le PP en grandes plaques, il peut exister une image plus caractéristique faite d'une exocytose de cellules lymphocytaires en « flammèches » ou en thèques. L'analyse des réarrangements de gènes du TCR (récepteur des lymphocytes T pour l'antigène) a montré la possibilité de réarrangements monoclonaux (7). La détection d'une population monoclonale chez des patients n'ayant pas les critères diagnostiques pour un lymphome T cutané a généré le concept de dermatose clonale (« clonal dermatitis »)(8). Il peut s'agir notamment de dermatoses inflammatoires chroniques comme le psoriasis. Le suivi au long cours de ces patients présentant une dermatose monoclonale a montré qu'ils évoluaient fréquemment vers des LCTE, nécessitant une surveillance rapprochée (8)(9).

L'évolution du PP est chronique, et les guérisons sont rares. Les lésions s'améliorent sous l'influence des expositions solaires. Dans les formes peu sévères, non évolutives, chez des patients ne présentant ni gêne fonctionnelle ou esthétique, l'abstention thérapeutique ou la simple application d'émollients sont préconisés. Les différentes études évaluant l'efficacité des traitements du PP sont regroupées dans le tableau 1. La corticothérapie locale peut être utilisée mais avec un risque d'atrophie cutanée et de rechute à l'arrêt. Il faut de plus noter que la corticothérapie locale n'a jamais fait l'objet d'étude contrôlée dans le parapsoriasis. Les données qu'on connaît concernent les LCTE de type Mycosis fongoïde dans des formes précoces (10)(11). La photothérapie est le traitement de première intention du PP. Elle est très utile pour blanchir transitoirement la maladie ou pour freiner son évolution. Habituellement, une période initiale de trois séances hebdomadaires est réalisée jusqu'à l'obtention d'une rémission clinique complète, avant de débiter le traitement d'entretien. Les rechutes sont fréquentes dans un délai d'environ 6 mois après la dernière séance. La PUVA-thérapie et la photothérapie UVB à spectre étroit peuvent être utilisées, et ce avec une efficacité allant de 70 à 100% (12)(13)(14)(15), mais avec certaines contre-indications et limites, notamment en ce qui concerne les patients aux phototypes clairs et ceux aux antécédents de carcinomes. La carmustine topique (BICNU®), de même que la chlorméthine topique (Caryolysine®) peut être utilisée, de la même façon que dans les stades débutants de lymphomes T cutanés (16)(17)(18)(19). La chlorméthine est une moutarde azotée, agissant par alkylation de l'ADN. A noter que ce traitement est en rupture de stock depuis plusieurs années. La carmustine est également un agent alkylant, mais appartenant au groupe des nitroso-urées. La chlorméthine et la carmustine sont des traitements qui sont utilisés en préparations diluées compte tenu des irritations induites. La fréquence d'application est en général de 3 fois par semaine sur les plaques. Les autres effets indésirables sont le risque d'apparition de carcinomes, le développement de télangiectasies et d'une hyperpigmentation sur les zones traitées. L'efficacité de la chlorméthine est évaluée à 40% de réponses complètes dans le PP (20). La carmustine est efficace avec des taux d'environ 80% dans les formes précoces de mycosis fongoïde (16). Il n'y a aucune étude contrôlée évaluant l'efficacité de la carmustine dans le PP. L'emploi du laser excimer a été préconisé, mais ne trouve une indication que dans des cas exceptionnels de PP (21). De la même façon, les rétinoïdes topiques ont démontré une efficacité relative,

mais chez un faible nombre de patients (22). Dans tous les cas, une surveillance clinique régulière est nécessaire.

Les lymphomes T cutanés sont des proliférations lymphocytaires à point de départ cutané, dont les critères diagnostiques sont cliniques, anatomopathologiques et immunohistochimiques. Le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary représentent le sous-groupe de lymphome cutané le plus important. Le mycosis fongoïde est d'évolution très lente. Cliniquement, il s'agit de plaques non infiltrées initialement, érythémato-squameuses, prurigineuses, résistantes aux dermocorticoïdes. A un stade plus avancé, les plaques deviennent infiltrées. L'évolution peut être marquée par l'apparition d'une érythrodermie ou de lésions tumorales (23). Le pronostic est alors défavorable. Sur le plan thérapeutique, les badigeons de carmustine topique (BICNU®) peuvent être prescrits, de même que la photothérapie. Dans les formes résistantes aux traitements locaux, l'interféron alpha, le méthotrexate ou le bexarotène peuvent être utilisés (18).

L'évolution d'un parapsoriasis vers un lymphome T cutané épidermotrope (LCTE), de type mycosis fongoïde (MF), est décrite dans la littérature (24). Ce risque serait de 10 à 46% des cas selon les auteurs, plus élevé avec le parapsoriasis en grande plaque (24)(25)(26)(27). Mais cette évaluation du risque de progression d'un parapsoriasis vers un MF reste controversée, notamment en ce qui concerne le parapsoriasis digitiforme (28)(29)(30)(31). Ceci est en partie lié à la difficulté sur le plan anatomopathologique de distinguer le parapsoriasis de certaines formes débutantes de MF, appelées alors « mycosis fongoides in situ ». C'est pourquoi un algorithme a été créé par l'International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL), se basant sur des critères cliniques, histologiques, immunopathologiques et de biologie moléculaire (9). Le tableau 2 issu de l'article de Pimpinelli *et al* reprend cet algorithme. Pour remplir les critères de LCTE, un certain nombre de points doivent être présents, afin d'atteindre un score d'au moins 4. Cliniquement, les lésions en faveur d'un LCTE débutant doivent être persistantes ou évolutives, localisées sur des zones non-exposées, et présenter un aspect poïkilodermique. L'évolutivité (modification de taille et/ou de forme) est également prise en compte. Les principaux critères histologiques en faveur

d'un MF débutant sont l'infiltrat lymphocytaire superficiel, l'épidermotropisme et les atypies cellulaires (volumineux noyaux hyperchromatiques, avec contours irréguliers ou cérébriformes). La présence d'un réarrangement de gène T positif et un taux faible de lymphocytes T exprimant CD2, CD3, CD5 et CD7 en immunohistochimie sont également des arguments en faveur d'un LCTE.

ii) Etude de la monoclonalité : généralités

Les lymphocytes T sont capables de reconnaître, de manière spécifique, un antigène du non-soi. Cette reconnaissance est possible grâce à la présence d'un récepteur spécifique pour l'antigène située sur la surface de chaque lymphocyte T. C'est la rencontre ultérieure d'un antigène avec le lymphocyte T ayant un récepteur spécifique qui induira une prolifération clonale. La détection d'un réarrangement monoclonal des gènes du récepteur des lymphocytes T permet d'affirmer la présence d'une population lymphoïde monoclonale (8). Cette monoclonalité est retrouvée dans les lymphomes cutanés. Dans le cas spécifique des lymphomes T cutanés, une monoclonalité T est recherchée dans les biopsies cutanées et dans le sérum des patients, puis une comparaison est effectuée pour savoir s'il s'agit du même clone. Cette analyse est réalisée par PCR-DGGE (polymerase chain reaction denaturing gradient gel electrophoresis) (32). Une monoclonalité T peut également être retrouvée dans le parapsoriasis (7)(26)(33)(34).

iii) CD13 : généralités

L'antigène CD13 (ou Aminopeptidase-N) est une glycoprotéine transmembranaire, habituellement exprimée à la surface de certains leucocytes circulants (lignée myéloïde)(35). En hématologie, il est utilisé pour le phénotypage de certaines leucémies. Sur le plan

thérapeutique, certains Ac anti-CD13 sont utilisés dans le cadre de protocoles thérapeutiques dans la prise en charge des leucémies aiguës myéloïdes, en induisant une apoptose des cellules ciblées. L'antigène est aussi présent sur l'épithélium de l'intestin grêle, du tube proximal rénal et des membranes synaptiques du système nerveux central. Au niveau cutané, CD13 est exprimé par les cellules basales de l'épiderme à l'état physiologique. Il a été démontré que dans les infiltrats inflammatoires bénins (psoriasis, eczéma, lichen...), CD13 n'est plus exprimé par les lymphocytes T CD4 de l'infiltrat, alors qu'il reste exprimé de façon normale par les cellules basales de l'épiderme. C'est l'inverse dans les LCTE avec une disparition de l'expression de l'antigène CD13 par les cellules basales de l'épiderme, et ce de manière spécifique (36). Au niveau de l'infiltrat T des LCTE, les lymphocytes CD4 expriment CD13. Il a ensuite été démontré que les lymphocytes T dermiques présents chez les patients atteints de LCTE pouvaient moduler l'expression de CD13 sur les kératinocytes de la membrane basale, et ce par la production d'un facteur soluble par les lymphocytes de l'infiltrat tumoral (37). Sur le plan pratique, l'expression de CD13 est étudiée grâce à la fixation de My7, anticorps anti-CD13, par double marquage en immunohistochimie.

iv) But de l'étude

Concernant les facteurs pronostiques d'évolution d'un parapsoriasis vers un LCTE, la valeur pronostique d'un clone T cutané (et/ou d'un clone T sérique) reste controversée, avec peu de données disponibles. Deux articles ne retrouvent pas de corrélation entre la présence d'un clone T cutané et l'évolution d'un parapsoriasis vers un LCTE (33)(34). Mais il faut noter que ces études incluaient peu de patients, ce qui peut être un facteur limitant. Une autre étude soulève l'hypothèse d'une valeur prédictive potentielle du clone T cutané dans le parapsoriasis, mais sans pouvoir tirer de conclusion (7). Dans ce contexte, Il était donc intéressant de réaliser une étude incluant un nombre important de patients avec un suivi clinique assez long pour étudier la valeur pronostique de ce marqueur.

En plus du clone T, la valeur prédictive de certains marqueurs immunohistochimiques a été étudiée dans le parapsoriasis (Foxp3, Toll-like Receptors 2, TLR 4, TLR 9, CD13, HECA-452), mais il s'agit d'études le plus souvent isolées incluant un faible nombre de patients, rendant difficile une interprétation plus générale des résultats (38). Concernant plus spécifiquement l'antigène CD13 dans le parapsoriasis, une seule étude a été publiée (26), démontrant que l'expression de CD13 pouvait disparaître, mais sans possibilité de conclure s'il s'agissait d'un marqueur pronostique d'évolution vers un LCTE.

Dans ce contexte, à partir d'une cohorte de patients atteints de parapsoriasis, avec un suivi prolongé, nous avons étudié la valeur pronostique de la présence d'un clone T et de la disparition de l'expression de l'antigène CD13 sur l'évolution d'un parapsoriasis vers un lymphome T cutané épidermotrope.

b) Matériel et méthodes

i) Patients

Il s'agissait d'une étude rétrospective, réalisée chez des patients ayant eu un diagnostic de parapsoriasis en grande plaque ou digitiforme, et suivis en dermatologie au CHU de Nantes. Ces patients ont été vus au moins deux fois en consultation entre 1998 et 2010. Le diagnostic de parapsoriasis était porté à la fois sur l'examen clinique et sur l'examen anatomo-pathologique. L'aspect histologique retenu pour un diagnostic de parapsoriasis étaient : un infiltrat inflammatoire dermique discret, psoriasiforme ou lichénoïde, avec une faible exocytose intra-épidermique de petits lymphocytes sans atypie cellulaire, et présence d'une spongiose (9). Les patients qui n'étaient venus qu'une fois ou chez qui le diagnostic de LCTE était porté lors de la première consultation, étaient exclus.

ii) Critère de jugement

Durant leur suivi, les patients ont été biopsiés au moins deux fois, sur peau lésée (au niveau d'une plaque de PP ou de LCTE). A chaque fois, 3 punchs biopsiques de 4 millimètres étaient réalisés sur une lésion. L'examen anatomo-pathologique était réalisé sur une première biopsie mise dans le formol. Les 2 autres biopsies étaient congelées dans l'azote liquide pour l'étude immunohistochimique d'une part et la recherche d'un clone lymphocytaire T d'autre part.

L'étude du réarrangement de gènes T a été réalisée par amplification des séquences V et J des gènes réarrangés du TCR- γ (T-cell receptor- γ) à l'aide d'une PCR en gradient de gel dénaturant (PCR- γ -DGGE, polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis) à partir de biopsies cutanées congelées dans de l'azote liquide. Après extraction de l'ADN des biopsies cutanées, l'amplification a été réalisée grâce à des amorces

VyJy sur un thermocycleur pendant 40 cycles. Les fragments d'amplification obtenus ont ensuite été séparés par électrophorèse sur gel d'acrylamide contenant un gradient dénaturant compris entre 10 et 60%. La migration a été réalisée à 170V pendant 4 à 6 heures. Le gel a ensuite été révélé pendant 10 minutes dans un bain de Gel Red™ (Interchim) et lu et photographié sous lumière UV. La présence d'un clone T au niveau de la peau lésée était notée comme positive lorsque le clone était monoclonal, négative lorsque le clone était oligoclonal ou absent.

L'analyse de l'expression de l'antigène CD13 par les cellules basales épidermiques était réalisée par immunohistochimie au laboratoire d'immuno-dermatologie du CHU (Unité Inserm U892) à partir de biopsies cutanées congelées dans de l'azote liquide. Des lames de cinq microns étaient préparées, puis fixées dans l'acétone à 4°C. Les sites non spécifiques ont ensuite été saturés pendant 30 minutes avec du TBS (Tris-Buffered Saline) 0,05% Tween20 w/v, 0,1 % BSA w/v (Sigma-Aldrich). Après blocage des peroxidases endogènes, l'anticorps monoclonal de souris My7 (CD13, clone 366, Beckman Coulter, Marseille, France) dilué au 1/40^e en PBS, a été déposé sur les lames pendant 30 min. Le témoin négatif consistait en une omission d'anticorps primaire. Des rinçages de 10 minutes étaient effectués entre chaque étape avec la solution TBS, 0,05% Tween20, 0,1% BSA. Les lames ont ensuite été successivement incubées avec l'anticorps secondaire biotinylé (DAKO ChemTek Detection kit peroxidase/AEC, rabbit/mouse) pendant 30 minutes, puis avec la streptavidine couplée à l'HRP pendant 30 minutes et enfin avec l'AEC (substrat de l'HRP), pendant 5 minutes. La réaction était stoppée à l'eau distillée pendant 10 minutes. La contre-coloration des lames était ensuite réalisée avec de l'Hémalun de Mayer pendant 1 à 2 minutes, afin de marquer les noyaux cellulaires. Les lames étaient ensuite rincées à l'eau distillée, puis montées entre lame et lamelle avec un milieu aqueux. Les résultats étaient lus par un médecin formé à la microscopie optique et rendaient compte du pourcentage de cellules exprimant CD13 parmi les cellules basales épidermiques. On considérait une perte d'expression de CD13 quand son taux était négatif ou inférieur ou égal à 25% de cellules positives. Il était considéré comme normal lorsqu'on expression était supérieure à 25% (36)(26).

Les critères d'évolution du PP en LCTE étaient ceux de l'algorithme ISCL (9). Pour être considérés comme LCTE, le score de l'algorithme devait être supérieur ou égal à quatre (Tableau 2).

Concernant le suivi, les données des patients étaient analysées lors de 3 consultations consécutives. La première biopsie était réalisée lors de la première consultation (t0). Une biopsie de contrôle était réalisée à la deuxième consultation (t1). Le troisième temps (t2) correspondait à la dernière consultation de suivi. Une biopsie était systématiquement réalisée lors de cette dernière consultation.

iii) Autres données analysées

Pour chaque patient était étudié l'âge, le sexe et le type clinique de parapsoriasis. Deux groupes étaient distingués : PP en grande plaque et PP digitiforme. Par ailleurs, pour les patients dont la 2^e biopsie montrait une évolution vers un LCTE, les antécédents personnels, les traitements reçus pour le parapsoriasis, puis l'évolution sous traitement étaient relevés.

iv) Analyse statistique

Les courbes de survie étaient réalisées en utilisant la méthode Kaplan-Meier. Le modèle de Cox était utilisé pour étudier la valeur prédictive de chaque paramètre. Les résultats étaient significatifs quand $p < 0.05$.

c) Résultats

Il s'agissait d'une étude rétrospective réalisée entre 1998 et 2010.

i) Caractéristiques initiales des patients (t0)

Les données de 760 patients présentant un diagnostic de parapsoriasis ont été recueillies à partir d'un fichier recensant chaque patient avec un diagnostic de PP porté lors d'une consultation de dermatologie entre 1998 et 2010.

Six cent soixante-trois patients étaient exclus : 608 patients n'avaient été vus qu'une seule fois dans le service hospitalier sur toute la période étudiée (suivi réalisé par le dermatologue libéral), 54 patients (8.1%) avaient un diagnostic de LCTE porté lors de la première consultation sur l'histologie, sur une perte d'expression de CD13 et sur la présence d'un clone T en peau lésée. Un cas correspondait au diagnostic de lymphome T cutané non épidermotrope granuleux.

Sur les 97 patients finalement inclus, on notait 65 hommes et 32 femmes. L'âge moyen lors de la première consultation était de 58.8 ans [19-89 ; écart-type=13.5] et la médiane de 60 ans. 45 patients ont été classés en PP en grande plaque, 52 en PP digitiforme. Tous avaient eu une biopsie initiale pour laquelle l'examen histologique était compatible avec un PP. Le score de l'algorithme ISCL était inférieur à 4.

Concernant l'étude du clone T par réarrangement de gènes, à la visite initiale : 17 patients avaient un clone T positif en peau lésée (dont 7 PP en grande plaque et 10 PP digitiforme), 73 avaient un clone T négatif (dont 33 PP en grande plaque et 40 PP digitiforme) et 7 n'avaient pas pu être réalisés (5 PP en grande plaque et 2 PP digitiforme).

Concernant l'expression de CD13, on notait une perte d'expression de CD13 par les cellules basales en peau lésée chez 57 patients (58.8%) (expression $\leq 25\%$), dont 21 PP en

grande plaque et 36 PP digitiforme. Trente-neuf biopsies (40.2%) avaient un résultat avec une expression de CD13 conservée (>25%), dont 23 PP en grande plaque et 16 PP digitiforme. Une analyse de CD13 n'avait pu être réalisée (PP en grande plaque).

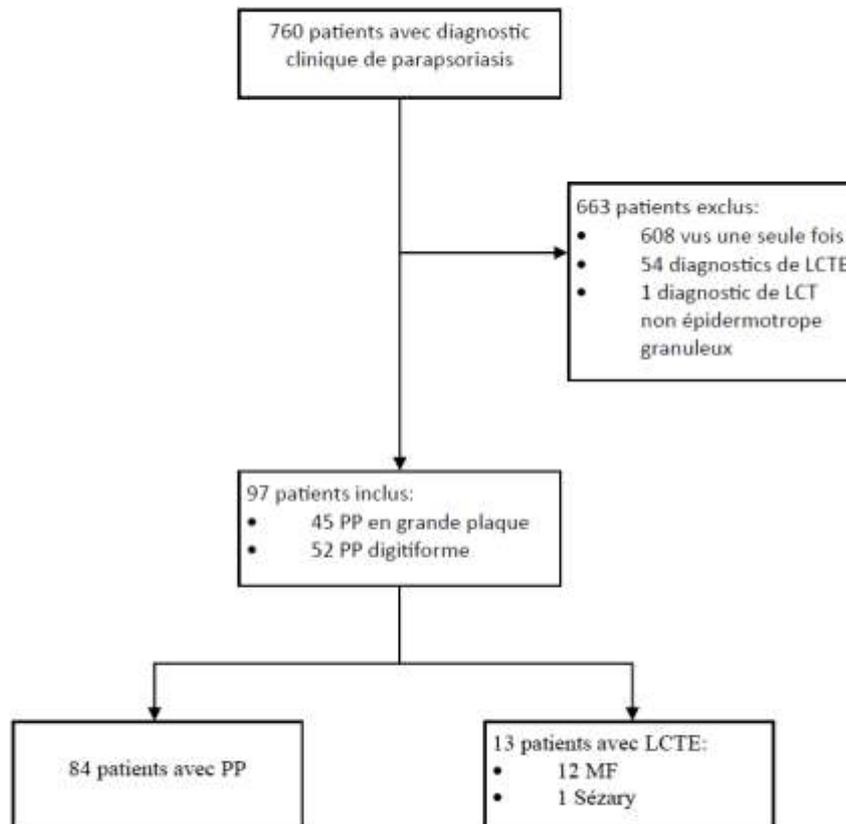


Figure.1. Flowchart de l'étude.

ii) Etude du suivi des patients (t1), critères spécifiques des 13 patients ayant évolués vers un LCTE

Parmi les 97 patients, 13 (13.4%) ont évolué vers un LCTE. Leurs caractéristiques cliniques, histologiques, immunohistochimiques, ainsi que les traitements reçus et leurs réponses sont résumées dans le tableau 3. Le diagnostic était posé lorsque le score de l'algorithme ISCL était supérieur ou égal à quatre (9). 12 patients ont évolué vers un Mycosis Fongoïde (MF) et un patient vers un syndrome de Sézary. Tous avaient une histologie de LCTE avec présence d'un infiltrat lymphocytaire superficiel, d'un épidermotropisme, et d'atypies cellulaires (volumineux noyaux hyperchromatiques, avec contours irréguliers ou cérébriformes). Il s'agissait de MF stade IA (n=8), IB (n=3) ou IIB (n=1). Il n'y avait pas de différence significative entre le type de PP initial et le risque de transformation en LCTE ($p=0.21$).

Sur les 13 patients, on notait 8 hommes et 5 femmes. L'âge moyen était de 61.4 ans [31-85 ; écart-type=15.2 ; médiane=66 ans]. Six patients avaient eu un PP en grande plaque, et 7 un PP digitiforme. Le délai entre l'apparition des premières plaques et la transformation en LCTE était de 7.7 ans [1-32 ; médiane de 6 ans]. A noter qu'un seul patient parmi les 13 qui ont évolué vers un mycosis fongoides n'avait pas reçu de traitement de son parapsoriasis. Les 12 autres patients avaient été traités par photothérapie (PUVA), chlorméthine topique (Caryolysine®), dermocorticoïdes ou carmustine locale (BICNU®).

	Type de PP	Score ISCL à t0	Traitement reçu au stade de PP	Délai avant évolution vers LCTE (années)	Type de LCTE	Score ISCL à t1	Clone T à t0	Clone T à t1	CD13 à t0	CD13 à t1	Traitement reçu au stade de LCTE	Rémission clinique à t2	Clone T à t2	CD13 à t2
Patient 1	PP en plaque	3	PUVA, caryolysine®	7	MF	4	-	-	-	+	BICNU®	Oui	-	+
Patient 2	PP digitiforme	1	PUVA	6	MF	5	NR	+	-	-	Photothérapie UVB	Non	-	-
Patient 3	PP digitiforme	1	PUVA	6	MF	4	NR	-	+	+	Caryolysine®	Oui	-	+
Patient 4	PP en plaque	3	PUVA	2	MF	4	+	+	-	-	Interféron, Bexarotène, Phothérapie UVB, Méthotrexate	Non	+	-
Patient 5	PP digitiforme	2	Corticothérapie locale	32	MF	4	-	-	-	-	Interféron	Oui	-	+
Patient 6	PP en plaque	2	PUVA	3	MF	4	+	+	+	-	BICNU®	Oui	-	+
Patient 7	PP en plaque	1	Pas de traitement reçu	1	MF	5	NR	+	NR	-	BICNU®	Non	-	-
Patient 8	PP en plaque	2	PUVA	3	Sézary	6	+	+	+	-	Interféron, Bexarotène	Non	+	-
Patient 9	PP digitiforme	3	PUVA, caryolysine®, BICNU®	3	MF	4	+	+	-	+	Aucun (refus du patient)	Non	-	+
Patient 10	PP digitiforme	1	PUVA	8	MF	4	NR	-	-	+	Caryolysine®	Oui	-	-
Patient 11	PP digitiforme	3	PUVA, corticothérapie locale	10	MF	5	+	+	+	-	BICNU®	Non	+	-
Patient 12	PP digitiforme	3	PUVA, caryolysine®	16	MF	5	NR	-	-	-	Interféron	Oui	-	+
Patient 13	PP en plaque	1	PUVA, corticothérapie locale	3	MF	4	NR	-	-	-	Caryolysine®, Phothérapie UVB	Oui	-	+

NR : non renseigné

Tableau 3. Caractéristiques des 13 patients atteints de LCTE.

iii) Critères pronostiques

Parmi les 73 patients sans clone T à t0, seulement 2 ont évolué vers un LCTE (2.74%). Parmi les 17 patients avec clone T positif à t0, 5 ont évolué vers un LCTE (29.41%) (Tableau 4). La présence d'un clone T initialement chez les patients atteints de PP était donc un facteur prédictif d'évolution vers un LCTE, et ce de manière significative ($p=0.0036$).

Réarrangement de gènes à t0	Histologie à t1			Total
	Présence d'un clone T	Absence d'un clone T	Non renseigné	
LCTE	5	2	6	13
Parapsoriasis	12	71	1	84
Total	17	73	7	97

Tableau 4. Critères histologiques à t1 vs. réarrangement de gènes à t0.

Concernant CD13, parmi les 39 patients avec une expression normale (>25%), 4 ont évolué vers un LCTE (10.3%). Parmi les 57 patients avec perte d'expression de CD13, 8 ont évolué vers un LCTE (14.0%)(tableau 5). Nos résultats ne sont pas significatifs quant au fait que la perte d'expression de CD13 soit un facteur prédictif d'évolution vers un LCTE ($p=0.601$).

CD13 à t0	Expression normale de CD13	Perte d'expression de CD13	Non renseigné	Total
Histologie à t1				
LCTE	4	8	1	13
Parapsoriasis	35	49	0	84
Total	39	57	1	97

Tableau 5. Critères histologiques à t1 vs. statut de CD13 à t0.

iv) Etude du suivi à long terme des patients (t2)

Au total, les 97 patients ont été suivis en moyenne pendant 3,57 années (médiane=3,5 ans). Lors de la dernière consultation, les patients étaient de nouveau biopsiés. Parmi les 85 patients qui n'avaient pas évolué vers un LCTE lors de la première biopsie de contrôle (t1), 70 gardaient une histologie de PP et 15 étaient en rémission complète.

Sur les 13 patients qui avaient évolué vers un LCTE, on notait une rémission histologique pour 7 d'entre eux sous traitement (Carmustine topique (BICNU®), Interféron, Bexarotène (Targretin®), chlorméthine topique (Caryolysine®) et photothérapie UVB) (tableau 3). A noter que 3 patients parmi les 7 avaient des antécédents de pathologie cutanée inflammatoire : dermatite atopique, psoriasis (patient ayant évolué vers un syndrome de Sézary) et dermite chronique des mains.

Concernant le réarrangement de gènes à t2, parmi les 97 patients, 15 avaient un clone T positif (15.46%), 81 un clone T négatif (non fait chez un patient). Parmi les 13 patients atteints de LCTE (dont 7 en rémission), on notait une disparition du clone T pour 10 patients (76,9%) (versus 46,2% à t1), et une persistance du clone T pour 3 patients (23,1%).

Concernant l'étude de CD13 à t2, parmi les 97 patients initiaux, on notait une perte d'expression pour 33 patients et un taux conservé pour 64 patients. Parmi les 13 patients atteints de LCTE, 7 (53,8%) étaient CD13 positifs et 6 (46,1%) étaient CD13 négatifs.

d) Discussion

Notre étude montre que la présence d'un clone T cutané chez les patients atteints de parapsoriasis est un facteur prédictif d'évolution vers un LCTE ($p=0.0036$). Les patients présentant une perte d'expression de CD13 peuvent évoluer vers un LCTE, mais de façon non significative ($p=0,601$).

Sur 760 patients atteints de parapsoriasis, 97 ont été inclus dans l'étude. On retrouvait initialement 45 patients atteints de PP en grande plaque et 52 atteints de PP digitiforme. Les caractéristiques de ces patients sont concordantes avec ce qui est rapporté dans la littérature (sexe, âge au diagnostic, type de PP, histologie). 13 patients ont évolué vers un LCTE (13,4%), ce qui correspond également aux données de la littérature (24)(25). Parmi ces 13 patients ayant évolué vers un LCTE, 6 avaient un PP en grande plaque, 7 un PP digitiforme. On ne retrouve donc pas de risque plus important pour un PP en grande plaque d'évoluer vers un LCTE par rapport au PP digitiforme. Nos résultats divergent de ceux de l'étude de Väkevä et al. (24) portant sur une cohorte de 105 patients atteints de parapsoriasis, et montrant que 35% des PP en grande plaque évoluent vers un LCTE, contre 10% des PP digitiformes. Par contre, ils se rapprochent de ceux de Bernier et al (26) qui retrouvaient 3 PP digitiforme (15%) présentant finalement une histologie de LCTE. Il se rapprochent également de l'étude de King-Ismaël et Ackermann qui retrouvaient des aspects de LCTE chez leurs patients suivis pour des PP digitiformes (39). Mais la frontière entre PP et LCTE n'est pas toujours évidente. Le PP doit-il être considéré comme un MF « in-situ » ? Cette hypothèse a été soulevée à partir de la difficulté à différencier le PP du MF débutant. Ainsi, en 1992, King-Ismael et al considéraient qu'il s'agissait de la même entité (39). Pour des raisons éthiques et pronostiques, ces deux entités sont maintenant de plus en plus distinctes (24)(29)(40). De plus, compte tenu des difficultés diagnostiques à séparer PP et MF, un algorithme a été créé afin de pouvoir faire le diagnostic précoce de MF sur des critères précis, simples et reproductibles : critères cliniques, histologiques et immunopathologiques. Ces critères sont ceux de l'ISCL, regroupés dans le tableau 2 (9).

Dans notre étude utilisant les critères de l'ISCL, de façon significative, la présence initiale d'un clone T dans la peau lésée des patients atteints de PP était un facteur prédictif d'évolution vers un LCTE ($p < 0.01$). Il est à noter que parmi les 97 patients inclus, 7 données concernant le réarrangement de gène n'avaient pu être obtenues au départ, dont 6 chez des patients ayant évolué plus tard vers un LCTE, induisant une sous-estimation de nos résultats. Dans la littérature, on retrouve moins de 10 articles évoquant le réarrangement de gènes T dans le parapsoriasis (7)(26)(29)(30)(33)(34)(40)(41)(42). Ces données sont récapitulées dans le tableau 6. Ces études portent le plus souvent sur de petites cohortes, avec un suivi court contrairement à notre étude. En effet, les études incluant plus d'une vingtaine de patients et réalisées sur le long terme sont difficiles à mettre en place dans ce type de pathologie, où les patients sont souvent peu suivis ou perdus de vue. Seule l'étude de Bernier et al, portant sur 88 patients, met en évidence la monoclonalité T comme un facteur prédictif d'évolution vers un LCTE (26). Notre étude sur la monoclonalité T représente donc la plus grande série de patients porteurs de PP avec un long suivi de 12 ans, ce qui n'a jamais été rapporté.

Concernant la perte d'expression de CD13, l'absence de significativité ($p = 0.6$) ne nous permet pas de le discuter comme un critère prédictif d'évolution vers un LCTE. En 1990, Dréno et al. ont publié la première étude sur l'Ag CD13 (My7). Ils démontraient la disparition de l'expression de CD13 au niveau des cellules basales de l'épiderme dans le LCTE, alors qu'il reste exprimé en peau normale et dans toutes les autres pathologies inflammatoires cutanées bénignes (psoriasis, lichen plan, lupus...)(36). Celerier et al. ont ensuite démontré que l'expression de CD13 par les cellules basales pouvaient être réinduites sous traitement par interféron alpha lors de l'obtention d'une rémission clinique du LCTE (43). Jumbou et al. ont démontré que l'expression de CD13 n'avait pas de valeur prédictive sur les rechutes des LCTE (44). Foulc et al. ont démontré une perte d'expression de CD13 dans le syndrome de Sézary, d'une manière similaire au MF, associé à la présence d'un clone T cutané (45). Une seule série étudiant l'expression de CD13 dans le PP a été rapportée. Il s'agit de l'article de Bernier et al., portant sur 88 patients atteints de PP, dont 19 avait évolué vers un LCTE (26). La perte d'expression de CD13 était associée au LCTE dans 78% des cas. Cependant, l'expression de CD13 n'était pas étudiée avant la transformation en LCTE, au stade débutant de PP. Notre étude a donc été réalisée dans ce but, afin de pouvoir établir un nouveau

facteur pronostic dans le PP. Il faut noter que tous les patients, avant leur évolution vers un LCTE, avaient reçu un traitement (photothérapie, corticothérapie topique). Ces traitements pourraient modifier l'expression de CD13, mais ceci n'a jamais été étudié.

Concernant les patients atteints de LCTE, on note une disparition de la monoclonalité T cutanée après traitement. En effet, 53,8% des patients avaient un clone T positif lors du diagnostic de LCTE. Après traitement, seulement 23,1% des patients avaient un clone T positif. Sept patients étaient en rémission. Il semble donc que la négativation d'un clone T précédemment retrouvé chez un patient atteint de LCTE soit un facteur prédictif de rémission clinique. Cette hypothèse serait à confirmer lors d'une prochaine étude. Dans la littérature, on retrouve des résultats discordants quant à l'étude de la monoclonalité T comme facteur pronostic dans le LCTE (46)(47)(48)(49)(50).

e) Conclusion

La présence initiale d'un clone T cutané chez les patients atteints de PP est un facteur prédictif d'évolution vers un LCTE. Une monoclonalité T doit donc être recherchée de façon systématique chez les patients atteints de PP afin d'identifier les patients à risque d'évoluer vers un LCTE. Un suivi clinique rapproché par le dermatologue doit alors être mis en place. La nécessité d'un traitement doit être discuté, notamment Puvathérapie ou UVB, mais à ce jour aucune donnée de la littérature ne permet de démontrer un effet préventif du traitement d'un PP sur l'évolution vers un LCTE. Concernant l'étude de l'Ag CD13, on sait qu'il existe une perte d'expression de cet Ag dans le LCTE. Nos résultats ne sont pas significatifs quant au fait que ce soit un facteur prédictif d'évolution vers un LCTE chez les patients atteints de PP. Notre étude démontre un risque identique d'évolution vers un LCTE entre PP en grande plaque et PP digitiforme. Enfin, concernant la distinction entre PP et LCTE, l'algorithme ISCL devrait permettre à l'avenir une meilleure homogénéité des pratiques, à condition qu'il soit utilisé par tous.

3. Publication dans Journal of European Academy of Dermatology and Venereology

JEADV

LETTER TO THE EDITOR

Predictive value of T-cell clone and CD13 antigen in parapsoriasis

Editor,

Parapsoriasis (PP) is a benign chronic skin disorder that may progress to epidermotropic cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). The prognostic value of T-cell clone remains controversial with few data available.^{1,2} CD13 is a membrane-bound surface ectopeptidase, usually expressed on some circulating leukocytes but also by basal cells of epidermis. A specific loss of CD13 expression has been shown by basal cells in CTCL.³ In PP, CD13 expression could be lost but until now without possibility to conclude whether or not it was a prognostic marker of progression to CTCL.⁴ In this context, we investigated the prognostic value of the presence of a T-cell clone and of the loss of CD13 expression in PP progression to CTCL.

Parapsoriasis patients seen at least twice in consultation between 1998 and 2010 were included. PP was defined on clinical (large plaque or digitiform PP) and histological criteria. At least two skin biopsies were performed during their follow-up for histological examination, study of clonal T-cell receptor (TCR) gene rearrangement and CD13 antigen expression.

Ninety-seven PP patients were included: 65 men and 32 women, with mean age of 58.8 years [19–89; SD = 13.5]. Forty-five patients were categorized as large plaque PP and 52 as digitiform PP. Among them, 13 (13.4%) progressed to CTCL in 7.7 years on average (Table 1). Diagnosis was based on an International Society for Cutaneous Lymphoma algorithm score ≥ 4 .⁵ At baseline, 5/17 (29.4%) patients with cutaneous T-cell clones and 2/73 (2.7%) patients without cutaneous T-cell clones progressed to CTCL (Table 2). The presence of T-cell clones at baseline therefore predicted PP progression to CTCL ($P = 0.0036$). At baseline, 8/57 (14.0%) patients with loss of CD13 expression and 4/39 (10.3%) patients with normal CD13 expression progressed to CTCL (Table 3). The loss of CD13 expression was not a predictor of progression to CTCL ($P = 0.601$).

All patients were followed up for 3.57 years on average.

In our study, 13 patients progressed to CTCL (13.4%), which corresponds to the literature data.^{6,7} The presence of a T-cell clone in damaged skin of PP patients at baseline was a significant predictor of progression to CTCL ($P < 0.01$). It is noteworthy that among the 97 patients included, seven data on gene rearrangement could not be obtained at baseline, of which six in patients who later progressed to CTCL, contributing to an underestimation of our results. In the literature, few articles referring to clonal TCR gene rearrangement in PP are found.^{1,4,8,9} These studies are mostly conducted in small cohorts with a short follow-up. Indeed, studies including many patients and conducted in the long term are difficult to implement in this type of pathology where patients are often lost to follow-up. Our study of the T monoclonality thus represents the largest series of PP patients with a long follow-up of 12 years, which has ever been reported so far. In the literature, there is undoubtedly a concept of clonal dermatitis, which is a marker of possible progression to CTCL.¹⁰ Regarding the loss of CD13 expression, the absence of significance ($P = 0.6$) does not allow us to discuss it as a predictive criterion of progression to CTCL. A single series studying CD13 expression in PP has been reported, conducted in 88 patients with PP, of whom 19 had progressed to CTCL.⁴ The loss of CD13 expression was associated with CTCL in 78% of cases. However, CD13 expression was not studied prior to progression to CTCL, at the early stage of PP.

In conclusion, the presence of a cutaneous T-cell clone in patients with PP is a predictor of progression to CTCL. T-cell monoclonality should be systematically assessed in PP patients. Indeed, it allows selecting PP requiring a closer dermatologist monitoring, due to a higher risk of progression to CTCL.

P. Leloup,¹ J.M. Nguyen,² G. Quéreux,¹ M. Saint-Jean,¹ L. Peuvrel,¹ A. Brocard,¹ B. Dréno^{1,*}

¹Department of Skin Oncology, University Hospital, Nantes, France,

²Clinical Research Department, Methodological Unit, University Hospital, Nantes, France

*Correspondence: B. Dréno. E-mail: Brigitte.dreno@wanadoo.fr

Table 1 Characteristics of the 13 patients with CTCL

Type of PP	Treatment received for PP	Time prior to progression to CTCL (years)	Type of CTCL	T-cell clone at baseline	T-cell clone at CTCL diagnosis	CD13 at baseline	CD13 at CTCL diagnosis	Treatment received for CTCL	Clinical remission at the end of follow-up
Patient 1	Digitiform PP PUVA, caryolysine®	7	MF	-	-	+	+	BICNU® UVB phototherapy	Yes
Patient 2	Digitiform PP PUVA	6	MF	UNK	+	-	-	Caryolysine® Interferon, Bexarotene, Phototherapy UVB, Methotrexate	No
Patient 3	Large plaque PP PUVA	6	MF	UNK	-	+	+	Interferon, Bexarotene, Phototherapy UVB, Methotrexate	Yes
Patient 4	Digitiform PP PUVA	2	MF	+	+	-	-	Interferon, Bexarotene, Phototherapy UVB, Methotrexate	No
Patient 5	Large plaque PP Topical steroids	32	MF	-	-	-	-	Interferon	Yes
Patient 6	Large plaque PP PUVA	3	MF	+	+	+	-	BICNU®	Yes
Patient 7	Large plaque PP No treatment	1	MF	UNK	+	UNK	-	BICNU®	No
Patient 8	Large plaque PP PUVA	3	Sezary	+	+	+	-	Interferon, Bexarotene	No
Patient 9	Digitiform PP PUVA, caryolysine®, ICNU®	3	MF	+	+	-	+	None (patient refusal)	No
Patient 10	Digitiform PP PUVA	8	MF	UNK	-	-	+	Caryolysine®	Yes
Patient 11	Digitiform PP PUVA, topical steroids	10	MF	+	+	+	-	BICNU®	No
Patient 12	Digitiform PP PUVA, caryolysine®	16	MF	UNK	-	-	-	Interferon	Yes
Patient 13	Large plaque PP PUVA, topical steroids	3	MF	UNK	-	-	-	Caryolysine®, Phototherapy UVB	Yes

UNK, unknown; CTCL, cutaneous T-cell lymphoma; PP, Parapsoriasis.

Table 2 Histological criteria vs. clonal TCR gene rearrangement

Histology at the 2nd consultation	Clonal TCR gene rearrangement at baseline			Total
	Presence of a T cell clone	Absence of a T cell clone	Unknown	
CTCL	5 (p = 0.0036)	2	6	13
Parapsoriasis	12	71	1	84
Total	17	73	7	97

CTCL, cutaneous T-cell lymphoma.

Table 3 Histological criteria vs study of CD13

Histology at the 2nd consultation	CD13 at baseline			Total
	Normal CD13 expression	Loss of CD13 expression	Unknown	
CTCL	4	8 (p = 0.601)	1	13
Parapsoriasis	35	49	0	84
Total	39	57	1	97

CTCL, cutaneous T-cell lymphoma.

References

- Klemke C-D, Dippel E, Dembinski A et al. Clonal T cell receptor gamma-chain gene rearrangement by PCR-based GeneScan analysis in the skin and blood of patients with parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *J Pathol* 2002; **197**: 348–354.
- Haeflner AC, Smoller BR, Zepter K, Wood GS. Differentiation and donality of lesional lymphocytes in small plaque parapsoriasis. *Arch Dermatol* 1995; **131**: 321–324.
- Dreno B, Bureau B, Stalder JF, Litoux P. MY7 monoclonal antibody for diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1990; **126**: 1454.
- Bernier C, Nguyen JM, Quéreux G et al. CD13 and TCR done: markers of early mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2007; **87**: 155–159.
- Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005; **53**: 1053–1063.
- Lazar AP, Caro WA, Roenigk HH Jr, Pinski KS. Parapsoriasis and mycosis fungoides: the Northwestern University experience, 1970 to 1985. *J Am Acad Dermatol* 1989; **21**: 919–923.
- Belousova IE, Vanecck T, Samtsov AV et al. A patient with clinicopathologic features of small plaque parapsoriasis presenting later with plaque-stage mycosis fungoides: report of a case and comparative retrospective study of 27 cases of nonprogressive small plaque parapsoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008; **59**: 474–482.
- Burg G, Dummer R. Small plaque (digitate) parapsoriasis is an abortive cutaneous T-cell lymphoma and is not mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1995; **131**: 336–338.
- Muche JM, Lukowsky A, Asadullah K et al. Demonstration of frequent occurrence of clonal T cells in the peripheral blood of patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1997; **90**: 1636–1642.
- Wood GS. Analysis of clonality in cutaneous T cell lymphoma and associated diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2001; **941**: 26.

DOI: 10.1111/jdv.12212

4. Index des tableaux et figures

Figure 1: Flowchart.....	p. 16
Tableau 1: Séries de la littérature évaluant les différents traitements du parapsoriasis...	p. 29
Tableau 2 : Algorithm for diagnosis of early MF, adapted from Pimpinelli et al., <i>J.Am.Acad.Dermatol.2005</i>	p. 30
Tableau 3 : Caractéristiques des 13 patients atteints de LCTE.....	p. 18
Tableau 4 : Critères histologiques à t1 vs. réarrangement de gènes à t0.....	p. 19
Tableau 5 : Critères histologiques à t1 vs. étude de CD13 à t0.....	p. 20
Tableau 6 : Séries de la littérature rapportant l'étude du réarrangement de gènes dans le parapsoriasis.....	p. 31

5. Annexes

Tableau 1. Séries de la littérature évaluant les différents traitements du parapsoriasis

Référence	Traitement	Nombre de patients	Réponse	Rechute	Effets indésirables	Particularités
Zacheim et al. Arch Dermatol. 1998	Corticoïdes topiques	79	63% RC	NR	Atrophie cutanée, irritation	Patients traités pour un MF débutant
Aydogan et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006	Photothérapie UVB	45	73% RC	13% (délai moyen de 4.5 mois)	Hyperpigmentation résiduelle	
Duarte et al. An Bras Dermatol. 2013	PUVA et photothérapie UVB-TI01	62 (45 PUVA, 17 UVB-TI01)	89% RC	NR	NR	
Hofer et al. Arch Dermatol. 1999	Photothérapie UVB-TI01	20	95% RC	37%	Hyperpigmentation résiduelle	6 patients présentant un MF débutant
Herzinger et al. Clin Exp Dermatol. 2005	Photothérapie UVB-TI01	16	100% RC	31% (délai moyen de 29 semaines)	0	
Lindahl et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013	Caryolysine®	71	41% RC	62%	Dermite irritative, carcinome épidermoïde, carcinome basocellulaire	
Zackheim et al. J Am Acad Dermatol. 1990	Carmustine (BICNU®)	86	84% RC (stade IA)	72% (stade IA)		Patients traités pour un MF, seulement 2 PP
Lessin et al. Int J Dermatol. 2008	Bexarotene gel 1%	8	12% RC, 50% RP	NR	Prurit, irritation, desquamation	

NR : non renseigné

RC : rémission complète

RP : rémission partielle

Tableau 2. Algorithm for diagnosis of early MF, adapted from Pimpinelli et al., J. Am. Acad. Dermatol. 2005.

Criteria	Scoring system
Clinical	
<i>Basic</i> Persistent and/or progressive patches/thin plaques	2 points for basic criteria and two additional criteria
<i>Additional</i> 1) Non-sun exposed location 2) Size/shape variation 3) Poikiloderma	1 point for basic criteria and one additional criterion
Histopathologic	
<i>Basic</i> Superficial lymphoid infiltrate	2 points for basic criteria and two additional criteria
<i>Additional</i> 1) Epidermotropism without spongiosis 2) Lymphoid atypia ^y	1 point for basic criteria and one additional criterion
Molecular biological	
1) Clonal TCR gene rearrangement	1 point for clonality
Immunopathologic	
1) ≥50% CD21, CD31, and/or CD51 T cells 2) ≥10% CD71 T cells 3) Epidermal/dermal discordance of CD2, CD3, CD5, or CD7 _z	1 point for one or more criteria

MF, Mycosis fungoides; TCR, T-cell receptor.

*A total of 4 points is required for the diagnosis of MF based on any combination of points from the clinical, histopathologic, molecular biological, and immunopathologic criteria.

^yLymphoid atypia is defined as cells with enlarged hyperchromatic nuclei and irregular or cerebriform nuclear contours.

^zT-cell antigen deficiency confined to the epidermis.

Tableau 6. Séries de la littérature rapportant l'étude du réarrangement de gènes dans le parapsoriasis.

Référence	Nombre de patients dans l'étude	Nombre de patients avec PP	Suivi (moyenne)	Présence d'un clone T cutané	Evolution vers un LCTE
Klemke et al, <u>J Pathol</u>, 2002	41	27	7,7 ans	5/27	0/27
Muche et al, <u>Blood</u>, 1999	14	14	2,6 ans	0/14	Non étudié
Costa et al, <u>Dermatology</u>, 2003	16	9	Non renseigné	1/9	Non étudié
Simon et al, <u>J Cutan Pathol</u>, 2000	12	12	8,9 ans	6/12	1/12
Haeffner et al, <u>Arch Dermatol.</u>, 1995	5	5	8,8 ans	4/5	0/5
Bernier et al, <u>Acta Derm Venereol</u>, 2007	88	88	Non renseigné	7/88	19/88
Belousova et al, <u>J AM ACAD DERMATOL</u>, 2008	28	28	10 ans	1/28	1/28

6. Bibliographie

1. Brocq L. Les parapsoriasis. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*. 1902;**3**:433-68.
2. Bonvalet D, Colau-Gohm K, Belaïch S, et al. The difference forms of « parapsoriasis en plaques ». A report of 90 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 1977;**104**:18-25.
3. Nikkels AF, Quatresooz P, Delvenne P, et al. Mycosis fungoides progression and chronic solvent exposure. *Dermatology*. 2004;**208**:171-173.
4. Kreuter A, Bischoff S, Skrygan M, et al. High association of human herpesvirus 8 in large-plaque parapsoriasis and mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 2008;**144**:1011-1016.
5. Dereure O, Levi E, Vonderheid EC, Kadin ME. Infrequent Fas mutations but no Bax or p53 mutations in early mycosis fungoides: a possible mechanism for the accumulation of malignant T lymphocytes in the skin. *J Invest Dermatol*. 2002;**118**:949-956.
6. Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Lancet*. 2008;**371**:945-957.
7. Haeffner AC, Smoller BR, Zepter K, Wood GS. Differentiation and clonality of lesional lymphocytes in small plaque parapsoriasis. *Arch Dermatol*. 1995;**131**:321-324.
8. Wood GS. Analysis of clonality in cutaneous T cell lymphoma and associated diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;**941**:26-30.
9. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005;**53**:1053-1063.
10. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol*. 1998;**134**:949-954.
11. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther*. 2003;**16**:283-287.
12. Duarte IAG, Korkes KL, Amorim VAM, et al. An evaluation of the treatment of parapsoriasis with phototherapy. *An Bras Dermatol*. 2013;**88**.
13. Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 1999;**135**:1377-1380.
14. Herzinger T, Degitz K, Plewig G, Röcken M. Treatment of small plaque parapsoriasis with narrow-band (311 nm) ultraviolet B: a retrospective study. *Clin Exp Dermatol*. 2005;**30**:379-381.
15. Aydogan K, Karadogan SK, Tunali S, et al. Narrowband UVB phototherapy for small plaque parapsoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;**20**:573-577.

16. Zackheim HS, Epstein EH Jr, Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1990;**22**:802-810.
17. Whittaker SJ, Foss FM. Efficacy and tolerability of currently available therapies for the mycosis fungoides and Sezary syndrome variants of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev*. 2007;**33**:146-160.
18. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2009;**114**:4337-4353.
19. Estève E, Grange F. Chlormethine (Caryolysine), carmustine (Bicnu). *Ann Dermatol Venereol*. 2007;**134**:992-996.
20. Lindahl LM, Fenger-Gron M, Iversen L. Topical nitrogen mustard therapy in patients with mycosis fungoides or parapsoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;**27**:163-168.
21. Gebert S, Raulin C, Ockenfels HM, et al. Excimer-laser (308 nm) treatment of large plaque parapsoriasis and long-term follow-up. *Eur J Dermatol*. 2006;**16**:198-199.
22. Lessin SR, Ross EA, Wu H. Treatment of parapsoriasis with bexarotene 1% gel. *Int J Dermatol*. 2008;**47**:1325-1327.
23. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;**105**:3768-3785.
24. Väkevä L, Sarna S, Vaalasti A, et al. A retrospective study of the probability of the evolution of parapsoriasis en plaques into mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol*. 2005;**85**:318-323.
25. Lazar AP, Caro WA, Roenigk HH Jr, Pinski KS. Parapsoriasis and mycosis fungoides: the Northwestern University experience, 1970 to 1985. *J Am Acad Dermatol*. 1989;**21**:919-923.
26. Bernier C, Nguyen JM, Quéreux G, et al. CD13 and TCR clone: markers of early mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol*. 2007;**87**:155-159.
27. Kikuchi A, Naka W, Harada T, et al. Parapsoriasis en plaques: its potential for progression to malignant lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1993;**29**:419-422.
28. Lambert WC, Everett MA. The nosology of parapsoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1981;**5**:373-395.
29. Burg G, Dummer R. Small plaque (digitate) parapsoriasis is an « abortive cutaneous T-cell lymphoma » and is not mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 1995;**131**:336-338.
30. Belousova IE, Vanecek T, Samtsov AV, et al. A patient with clinicopathologic features of small plaque parapsoriasis presenting later with plaque-stage mycosis fungoides: report of a case and comparative retrospective study of 27 cases of « nonprogressive » small plaque parapsoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;**59**:474-482.
31. Stachowitz S, Mempel M, Schmöckel C, et al. Variable course of patients with plaque parapsoriasis [correction of psoriasis]: lack of transformation into tumorous mycosis fungoides. *Blood*. 2000;**95**:3635-3636.

32. 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.
33. Klemke C-D, Dippel E, Dembinski A, et al. Clonal T cell receptor gamma-chain gene rearrangement by PCR-based GeneScan analysis in the skin and blood of patients with parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *J Pathol.* 2002;**197**:348-354.
34. Simon M, Flaig MJ, Kind P, et al. Large plaque parapsoriasis: clinical and genotypic correlations. *J Cutan Pathol.* 2000;**27**:57-60.
35. Antczak C, De Meester I, Bauvois B. Ectopeptidases in pathophysiology. *Bioessays.* 2001;**23**:251-260.
36. Dreno B, Bureau B, Stalder JF, Litoux P. MY7 monoclonal antibody for diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 1990;**126**:1454-1456.
37. Célérier P, Bureau B, Litoux P, Dréno B. Keratinocyte-lymphocyte interaction in cutaneous T-cell lymphoma. Modulation of keratinocyte antigen My7 by a soluble factor produced by T lymphocytes. *Arch Dermatol.* 1997;**133**:837-840.
38. Bordignon M, Belloni-Fortina A, Pigozzi B, et al. The role of immunohistochemical analysis in the diagnosis of parapsoriasis. *Acta Histochem.* 2011;**113**:92-95.
39. King-Ismael D, Ackerman AB. Guttate parapsoriasis/digitate dermatosis (small plaque parapsoriasis) is mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol.* 1992;**14**:518-530; discussion 531-535.
40. Burg G, Dummer R, Nestle FO, et al. Cutaneous lymphomas consist of a spectrum of nosologically different entities including mycosis fungoides and small plaque parapsoriasis. *Arch Dermatol.* 1996;**132**:567-572.
41. Muche JM, Lukowsky A, Asadullah K, et al. Demonstration of frequent occurrence of clonal T cells in the peripheral blood of patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 1997;**90**:1636-1642.
42. Costa C, Gallardo F, Bellosillo B, et al. Analysis of T-cell receptor gamma gene rearrangements by PCR-Genescan and PCR-polyacrylamide gel electrophoresis in early-stage mycosis fungoides/large-plaque parapsoriasis. *Dermatology.* 2003;**207**:418-419.
43. Celerier P, Fleischmann M, Basset-Seguin N, et al. In vitro induction of basal keratinocyte MY7 antigen expression in cutaneous T-cell lymphoma is associated with response to interferon-alfa therapy. *Arch Dermatol.* 1993;**129**:1136-1140.
44. Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH, et al. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome treated by interferon-alfa. *Br J Dermatol.* 1999;**140**:427-431.
45. Foulc P, N'Guyen JM, Dréno B. Prognostic factors in Sézary syndrome: a study of 28 patients. *Br J Dermatol.* 2003;**149**:1152-1158.

46. Beylot-Barry M, Sibaud V, Thiebaut R, et al. Evidence that an identical T cell clone in skin and peripheral blood lymphocytes is an independent prognostic factor in primary cutaneous T cell lymphomas. *J Invest Dermatol.* 2001;**117**:920-926.
47. Massone C, Crisman G, Kerl H, Cerroni L. The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phenotype and T-cell clonality. *Br J Dermatol.* 2008;**159**:881-886.
48. Ballanger F, Nguyen JM, Khammari A, Dréno B. Evolution of clinical and molecular responses to bexarotene treatment in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatology.* 2010;**220**:370-375.
49. Fraser-Andrews EA, Woolford AJ, Russell-Jones R, et al. Detection of a peripheral blood T cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol.* 2000;**114**:117-121.
50. Fraser-Andrews EA, Mitchell T, Ferreira S, et al. Molecular staging of lymph nodes from 60 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: correlation with histopathology and outcome suggests prognostic relevance in mycosis fungoides. *Br J Dermatol.* 2006;**155**:756-762.

NOM : LELOUP

PRENOM : Pauline

Titre de Thèse : VALEUR PREDICTIVE DU CLONE T ET DE L'ANTIGENE CD13 DANS LE PARAPSORIASIS

RESUME

Introduction

Le parapsoriasis (PP) est une affection cutanée chronique bénigne, pouvant évoluer dans certains cas vers un lymphome T cutané épidermotrope (LCTE). Nous avons étudié la valeur pronostique de la présence d'un clone T et de la disparition de l'expression de l'antigène CD13 sur l'évolution d'un PP vers un LCTE.

Patients et méthodes

Les patients présentant un PP et vus au moins deux fois en consultation de dermatologie au CHU de Nantes entre 1998 et 2010 étaient inclus. Le PP était défini sur des critères cliniques (PP en grande plaque ou digitiforme) et histologiques. Au moins 2 séries de biopsies cutanées étaient réalisées durant leur suivi. Un examen histologique, une étude du réarrangement de gènes T et une étude de l'expression de CD13 étaient effectués sur chaque biopsie. Les résultats étaient significatifs lorsque $p < 0.05$.

Résultats

Quatre-vingt-dix-sept patients atteints de PP étaient inclus dans cette étude rétrospective. Parmi les 97 patients, 13 (13.4%) ont évolué vers un LCTE, et ce avec un délai moyen de 7,7 ans. Six patients présentaient un PP en grande plaque, et 7 un PP digitiforme. Parmi les 17 patients présentant un clone T cutané initial, 5 ont évolué vers un LCTE (29,4%). Parmi les 73 patients sans clone T initial, seulement 2 ont évolué vers un LCTE (2.7%). La présence d'un clone T initialement chez les patients atteints de PP était donc un facteur prédictif d'évolution vers un LCTE ($p=0.0036$). Parmi les 57 patients qui présentaient initialement une perte d'expression de CD13, 8 ont évolué vers un LCTE (14,0%), versus 4 (10,3%) pour les 39 qui avaient une expression normale de CD13. Les résultats n'étaient pas significatifs ($p=0.601$) quant au fait que la perte d'expression de CD13 soit un facteur prédictif d'évolution vers un LCTE.

Conclusion

Une monoclonalité T doit être recherchée de façon systématique chez les patients atteints de PP. En effet, elle permet de sélectionner les patients atteints de parapsoriasis chez lesquels la surveillance du dermatologue doit être accrue, du fait d'un risque plus élevé d'évolution vers un LCTE. Par ailleurs, le risque d'évolution vers un LCTE n'est pas différent entre un PP digitiforme et PP en grande plaque dans notre étude.

MOTS-CLES

Parapsoriasis, lymphome T cutané épidermotrope, clone T, monoclonalité, CD13, My7

