

## I Revues générales

# Comment je traite le mycosis fongoïde en 2018

**RÉSUMÉ :** Des recommandations européennes relatives au traitement du mycosis fongoïde (MF) ont été publiées en 2017. Une surveillance clinique seule peut se justifier dans les MF avec patchs représentant moins de 10 % de la surface corporelle (T1a). Sinon, ou dans les stades IA avec plaques ou IB (patchs ou plaques représentant plus de 10 % de la surface corporelle), le traitement local est le traitement de première intention : dermocorticoïdes de très forte classe, chlorméthine gel, photothérapie. Un traitement systémique est proposé d'emblée dans les formes tumorales IIB : bexarotène ou interféron ou méthotrexate. De nouveaux traitements impliquant des anti-histone déacétylases ou des anticorps monoclonaux sont désormais disponibles pour traiter le MF au stade avancé. Dans les formes avancées, des monochimiothérapies, voire des polychimiothérapies, sont également disponibles mais l'allogreffe doit être envisagée sous réserve de l'obtention d'une rémission complète.



**C. RAM-WOLFF**  
Service de Dermatologie,  
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Le mycosis fongoïde (MF) est le plus fréquent des lymphomes cutanés. On estime son taux d'incidence à 5,6 par million de personnes [1].

Le MF a une évolution chronique et, cliniquement, on observe au stade précoce des plaques infiltrées ou non (patchs) érythémateuses, plus ou moins squameuses, prurigineuses ou pas, à contours bien limités, souvent encochées. Elles sont situées préférentiellement dans les zones non photo-exposées (*fig. 1*). Parfois, les lésions peuvent devenir plus infiltrées (*fig. 2*) ou confluentes, jusqu'à l'érythrodermie (*fig. 3*). Des tumeurs peuvent apparaître (*fig. 4*), ce qui correspond souvent à une transformation histologique avec la présence de plus de 25 % de grandes cellules au sein de l'infiltrat (MF transformé) [2].

Les MF sont classés selon une classification TNMB qui prend en compte la surface corporelle atteinte, l'infiltration des lésions cutanées, la présence d'adé-



**Fig. 1 :** Lésions à type de patchs.

nopathie ou d'atteinte viscérale et l'atteinte sanguine, déterminant un stade de la maladie [3]. Le stade détermine le pronostic et la stratégie thérapeutique à adopter.



Fig. 2 : Lésions à type de plaques.



Fig. 3 : Mycosis fongoïde érythrodermique.



Fig. 4 : Mycosis fongoïde tumoral.

La biopsie cutanée, avec si possible une recherche de clonalité, est indispensable pour établir le diagnostic.

Les examens d'imagerie requis varient selon le stade. Pour les formes en plaques, sans érythrodermie et sans

ganglion palpable, il n'y a pas d'indication à une imagerie obligatoire, mais on peut proposer une radiographie pulmonaire et une échographie abdominale de référence. Pour les autres stades, on propose un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Une biopsie ganglionnaire est indiquée en cas d'adénopathie de plus de 1,5 cm [4].

Des recommandations européennes actualisées de prise en charge thérapeutique du MF ont récemment été publiées par l'EORTC [5].

### Traitement du MF stades IA à IIA (macules ou plaques sans atteinte ganglionnaire)

Une surveillance clinique seule peut se justifier dans les MF avec patches représentant moins de 10 % de la surface corporelle (T1a), car le risque de progression est très faible à ce stade, estimé à moins de 10 % à 10 ans. Il s'agit de la prise en charge "watch and wait". Dans ce cadre, le patient doit quand même être surveillé régulièrement et éduqué aux signes d'évolutivité de la maladie.

Sinon, ou dans les stades IA avec plaques ou IB (patches ou plaques représentant plus de 10 % de la surface corporelle), le traitement local est le traitement de première intention. On utilise des dermocorticoïdes en privilégiant ceux de très forte classe. Le taux de réponse global est de 94 %. En cas d'échec, on peut proposer la chlorméthine en gel disponible dans les pharmacies hospitalières en autorisation temporaire d'utilisation (ATU). C'est un agent alkylant. Le taux de réponse est de 58 %. Il peut être appliqué quotidiennement mais il est préférable d'espacer les applications à 3 fois par semaine car des dermatoses de contact irritatives légères à modérées peuvent apparaître [6].

Enfin, si la surface cutanée atteinte est plus étendue, on pourra proposer la photothérapie type PUVA ou UVB

(celle-ci est indiquée en cas de plaques non infiltrées seulement). Les doses cumulatives d'ultraviolets sont un facteur limitant de ce traitement.

En cas d'atteinte en plaques très limitée, localisée notamment dans la variante de MF de type pagétoïde, une radiothérapie localisée fractionnée à très faible dose (2\*4 grays) peut être proposée.

En cas d'échec des traitements topiques, un traitement systémique pourra être proposé en seconde ligne. On dispose du bexarotène, de l'interféron alpha et du méthotrexate.

>>> Le bexarotène est un agoniste synthétique des rétinoïdes, interagissant spécifiquement avec le récepteur RXR. Le taux de réponse global est de 45 %. Le taux de réponse global est de 45 %. La dose recommandée est de 300 mg/m<sup>2</sup> par jour, en débutant progressivement, habituellement à 150 mg/m<sup>2</sup>/jour. Une surveillance étroite du bilan lipidique et du bilan thyroïdien est indispensable car des hypertriglycémies et l'apparition d'une hypothyroïdie centrale sont fréquentes.

>>> L'interféron alpha est classiquement utilisé dans le MF à la dose de 3 millions d'unités 3 fois par semaine en sous-cutané avec possibilité d'augmenter la dose en cas d'efficacité insuffisante. Des manifestations d'intolérance limitent souvent l'usage de ce traitement, notamment un syndrome pseudo-grippal ou une asthénie, voire des manifestations dépressives. Une augmentation des transaminases, des cytopénies, arythmies et dysthyroïdies peuvent également survenir.

>>> Le méthotrexate à petites doses (5 à 25 mg/semaine) a montré un taux de réponse de 58 % dans certaines études. L'interféron, le méthotrexate et le bexarotène peuvent parfois être combinés entre eux ou associés à la photothérapie.

Enfin, l'électronthérapie corporelle totale est une option intéressante en

## I Revues générales

cas d'atteinte étendue (T2b) et réfractaire. Cependant, en France, très peu de centres disposent de cette technique [5].

### Traitement du MF stade IIB (tumeurs sans atteinte ganglionnaire)

Un traitement systémique est proposé d'emblée dans les formes tumorales IIB : bexarotène ou interféron ou méthotrexate. On peut y associer une radiothérapie locale en cas de lésion tumorale unique gênante. On utilise une technique de radiothérapie fractionnée à petites doses de 20 à 24 grays en général. L'électronthérapie corporelle totale est également possible. En cas d'échec de ces traitements ou de lésions d'emblée évolutives, on peut proposer une monochimiothérapie comme la gemcitabine à la dose de 1 000 mg/m<sup>2</sup> (J1, J8, J15, J1 = J28) ou la doxorubicine liposomale pégylée à la dose de 20 mg/m<sup>2</sup> tous les 15 jours à visée de débulking [5].

De nouveaux traitements impliquant des anticorps monoclonaux sont désormais disponibles pour traiter le MF au stade avancé.

>>> La romidepsine est un inhibiteur d'histone déacétylase initialement approuvé aux États-Unis après 2 études pivot de phase II. Cette molécule est disponible en France en ATU dans les lymphomes T cutanés ayant échappé à au moins une ligne systémique. Elle s'utilise en intraveineux à la dose de 14 mg/m<sup>2</sup> à J1, J8, J15, par cycles de 28 jours. Les études montrent un taux de réponse globale d'environ 33 %. Les effets secondaires sont nombreux mais de grade faible à modéré : cytopénies, fatigue, nausées, vomissements, dysgueusie, diarrhées, anorexie et infections principalement [7].

>>> Le vorinostat est un autre inhibiteur d'histone déacétylase *per os* disponible en ATU.

## POINTS FORTS

- Le mycosis fongoïde est une maladie chronique.
- Il faut privilégier les traitements locaux dans les formes précoces et les immunomodulateurs dans les formes plus avancées.
- Dans les formes avancées, l'allogreffe doit être envisagée.
- Les thérapies ciblées se développent dans le mycosis fongoïde, il faut privilégier l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques.

>>> Le brentuximab vedotin est un anticorps anti-CD30 couplé à un poison du fuseau. Ce traitement a l'autorisation de mise sur le marché dans les lymphomes cutanés exprimant CD30. Il s'utilise en intraveineux à la dose de 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines. Une récente étude de phase III montre une réponse globale dans les MF de 50 %, dont 10 % de réponses complètes. L'apparition d'une neuropathie périphérique est très fréquente, limitant l'utilisation de ce traitement [8].

Dans le cadre d'essais thérapeutiques, de nombreux anticorps monoclonaux sont en cours d'évaluation dans le mycosis fongoïde : le mogamulizumab (anticorps anti-CCR4), l'anticorps anti-KIR3DL2, l'anticorps anti-CD70, l'anticorps anti-PD1...

Les MF tumoraux correspondant dans la majorité des cas à la présence d'une transformation histologique, c'est-à-dire à la présence à l'histologie de plus de 25 % de grandes cellules, facteur de mauvais pronostic, en cas d'échec ou de rechute après les traitements précédents, il faudra envisager une allogreffe médullaire. Plusieurs études rétrospectives ont démontré son intérêt. Une étude montre ainsi une survie globale à 2 ans de 57 %. L'allogreffe implique la disponibilité d'un donneur compatible (fratrie ou sur fichier), l'absence de comorbidités lourdes, un âge classiquement inférieur à 65 ans et une

rémission pré-greffe quasi complète, voire complète [9].

### Traitement du mycosis fongoïde érythrodermique (stade III)

Un traitement systémique par bexarotène ou interféron ou méthotrexate est proposé d'emblée dans les formes érythrodermiques de MF. On peut également proposer en première intention (ou en association avec un des traitements précédents) des séances de photophérèse, classiquement 2 séances par mois, si le dispositif est disponible [10]. Il nécessite un bon abord veineux. Ce traitement est très bien toléré avec un taux de réponse de 60 % dans les séries. L'électronthérapie corporelle totale peut également être proposée en première ligne dans cette forme de MF.

En cas d'échec de ces traitements, la stratégie de seconde intention est la même que pour le MF stade IIB, l'allogreffe doit être envisagée.

### Traitement du mycosis fongoïde avec atteinte ganglionnaire ou viscérale

Une mono- ou polychimiothérapie est souvent proposée d'emblée dans ces formes de mauvais pronostic avec projet d'allogreffe si les conditions sont réunies [5].

## Traitements d'entretien

Le MF étant une pathologie chronique, les traitements ne sont souvent que suspensifs et les rechutes sont fréquentes. Un traitement d'entretien peut donc se justifier même si une rémission complète a été obtenue avec un traitement. Il n'y a pas de consensus sur le bon traitement d'entretien : la décision est prise au cas par cas, en fonction de l'historique de la maladie, et elle est discutée chez des patients de stade au moins IB. Ce traitement d'entretien ne doit pas être toxique ni représenter une contrainte sur la qualité de vie du patient. On pourra proposer les traitements suivants : interféron, méthotrexate, bexarotène, chlorméthine gel, PUVA, UVB, photophérese ou dermocorticoïdes [5].

## Conclusion

Il est recommandé que tous les cas de lymphomes cutanés soient présentés lors d'une séance de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'un centre de référence régional du réseau du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC), labellisé par l'INCa, afin de valider le diagnostic et la prise en charge thérapeutique. La liste des centres experts de référence disposant de cliniciens et pathologistes experts du lymphome cutané est disponible sur le site <https://www.gfelc.org>. Les cas plus complexes sont discutés lors des réunions nationales du GFELC pour

décision consensuelle. L'inclusion dans des essais thérapeutiques doit si possible être privilégiée.

Le mycosis fongicoïde reste une pathologie très anxiogène pour le patient. Dès lors, il ne faudra pas négliger, comme dans toute pathologie chronique, la qualité de vie, la prise en charge psychologique et l'accompagnement du patient dans sa maladie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. KORKAVKAR K, XIONG M, WEINSTOCK M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol*, 2013;149:1295-1299.
2. JAWED SI, MYSKOWSKI PL, HORWITZ S *et al*. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:205e1-205e16.
3. OLSEN E, VONDERHEID E, PIMPINELLI N *et al*. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary 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;110:1713-1722.
4. BEYLOT-BARRY M, DEREURE O, VERGIER B *et al*. Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. *Ann Dermatol Venerol*, 2010;137:611-621.
5. TRAUTINGER F, EDER J, ASSAF C *et al*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer*, 2017;77:57-74.
6. 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.
7. PIEKARZ RL, FRYE R, TURNER M *et al*. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2009;27:5410-5417.
8. PRINCE HM, KIM YH, HORWITZ SM *et al*. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomized, phase 3, multicentre trial. *Lancet*, 2017;390:555-566.
9. DE MASSON A, BEYLOT-BARRY M, BOUAZIZ JD *et al*. Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematologica*, 2014;99:527-534.
10. KNOBLER R, BERLIN G, CALVAZARA-PINTON P *et al*. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *JEADV*, 2014;28 Suppl 1:1-37.

L'auteure a déclaré les conflits d'intérêts suivants : participation aux protocoles Innate, Kyowa, Takeda, ARGX.