

# DERMATOLOGIE

## Conférences Scientifiques<sup>MC</sup>

TEL QUE PRÉSENTÉ LORS DES

CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES DE LA

DIVISION DE DERMATOLOGIE,

CENTRE UNIVERSITAIRE DE SANTÉ MCGILL

### Le traitement du mycosis fongoïde : une approche fondée sur des preuves scientifiques

Par ANATOLI FREIMAN, M.D. et DENIS SASSEVILLE, M.D., FRCPC

Les lymphomes cutanés primitifs représentent un groupe de lymphomes néoplasiques à lymphocytes T et à lymphocytes B qui se manifestent principalement au niveau de la peau, mais qui peuvent évoluer en une atteinte systémique. La classification des lymphomes cutanés est complexe. Cependant, fort heureusement, l'Organisation mondiale de la santé et l'Organisation européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer ont publié récemment un système de classification des lymphomes cutanés<sup>1</sup>. Le mycosis fongoïde (MF) est le sous-type clinico-pathologique le plus fréquent de lymphome cutané à lymphocytes T primitif. Le nom de « mycosis fongoïde » a été utilisé pour la première fois en 1806 par Jean-Louis Marc Alibert, un dermatologue français, pour décrire une maladie grave dans laquelle de grandes tumeurs nécrotiques ressemblant à des champignons apparaissaient sur la peau du patient. Cependant, c'est une fausse appellation, étant donné qu'il n'existe aucune association avec un champignon. L'objectif de ce numéro de *Dermatologie – Conférences scientifiques* est de souligner les principes du traitement du MF et d'examiner tout particulièrement les données provenant d'études rapportées dans la littérature. Le traitement d'autres formes de lymphome cutané à lymphocytes T dépasse la portée de cette revue.

#### Renseignements généraux

Comparativement à d'autres cancers, il existe peu d'études prospectives randomisées et contrôlées sur le traitement des lymphomes cutanés. Cette lacune est due principalement à la faible incidence de cette maladie et au fait que les systèmes de classification actuels ne définissent pas clairement des groupes homogènes de patients. Les mesures des résultats pertinentes utilisées dans des études rapportées sont la gravité des signes (érythème, lymphadénopathie) et des symptômes (prurit, douleur), le degré d'extension corporelle, la charge tumorale globale, l'établissement d'une rémission moléculaire (par une analyse du gène TcR) et la qualité de vie des patients. Les objectifs du traitement du MF sont d'induire une rémission ou de prolonger la survie sans maladie ou globale, tout en maintenant la qualité de vie du patient.

Le choix de la modalité thérapeutique optimale dépend dans une grande mesure du stade clinique du MF établi selon la classification décrite dans le tableau 1<sup>2</sup>. Par conséquent, le concept de « traitement selon le stade » guide les choix thérapeutiques. Les modalités thérapeutiques peuvent être divisées en thérapies à visée cutanée qui sont surtout efficaces pendant la période initiale de la maladie, et les thérapies systémiques qui sont utilisées au stade avancé. Ces thérapies sont résumées dans le tableau 2. L'efficacité du traitement à visée cutanée est due au fait que les lymphocytes T néoplasiques sont localisés principalement dans l'épiderme et dans le derme superficiel. Les modificateurs de la réponse biologique sont utilisés à leur tour pour intensifier la réponse immunitaire de l'hôte aux lymphocytes T néoplasiques. On notera que le traitement d'association est souvent la modalité la plus efficace. Mis à part le stade clinique, d'autres facteurs doivent être pris en considération pour guider le traitement, comprenant l'âge du patient et son état de santé général, la disponibilité des modalités thérapeutiques, leur coût et les compétences du médecin. Selon le stade du MF, le traitement peut être administré dans le cabinet privé du dermatologue ou si la charge tumorale est plus grande, dans des centres de traitement tertiaire. Chez de nombreux patients dont l'atteinte cutanée est étendue (plaques, tumeurs ou érythrodermie), il est souvent nécessaire d'administrer un traitement topique associé à un traitement systémique bien toléré pour obtenir une réponse à long terme. Dans le reste de cette revue, nous nous concentrons sur les modalités thérapeutiques individuelles utilisées pour le MF.

#### Membres de la Division de dermatologie

Denis Sasseville, MD, Chef de service  
Rédacteur, *Dermatologie – Conférences scientifiques*

Alfred Balbul, MD

Alain Brassard, MD

Judith Cameron, MD

Wayne D. Carey, MD

Ari Demirjian, MD

Anna Doellinger, MD

Odette Fournier-Blake, MD

Roy R. Forsey, MD

William Gerstein, MD

David Gratton, MD

Manish Khanna, MD

Raynald Molinari, MD

Brenda Moroz, MD

Khue Huu Nguyen, MD

Elizabeth A. O'Brien, MD

Wendy R. Sissons, MD

Marie St-Jacques, MD

Beatrice Wang, MD

Ralph D. Wilkinson, MD



Centre universitaire  
de santé McGill

McGill University  
Health Centre

Centre universitaire de santé McGill

Division de dermatologie

Hôpital Royal Victoria

687, avenue Pine, Ouest

Bureau A 4.17

Montréal, Québec H3A 1A1

Tél. : (514) 934-1934, poste 34648

Fax : (514) 843-1570

Le contenu rédactionnel de *Dermatologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par la Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill

**Tableau 1: Classification clinique par stade du mycosis fongoïde<sup>2</sup>**

<b>Stade</b>	
T1	Macules, plaques ou les deux sur < 10 % de la surface corporelle
T2	Macules, plaques ou les deux sur ≥ 10 % de la surface corporelle
T3	Une ou plusieurs tumeurs cutanées
T4	Érythrodermie
N0	Absence d'atteinte ganglionnaire clinique
N1	Adénopathie clinique mais absence d'atteinte ganglionnaire histologique
N2	Ganglions lymphatiques cliniquement non palpables mais envahissement ganglionnaire histologique
N3	Adénopathie clinique clinique et envahissement ganglionnaire histologique
M0	Absence d'atteinte viscérale
M1	Atteinte viscérale
B0	Absence de cellules atypiques circulantes (cellules de Sézary)
B1	Cellules atypiques circulantes (cellules de Sézary)
<b>Stade TNM</b>	
IA T1N0M0	IIIA T4N0M0
IB T2N0M0	IIIB T4N1M0
IIA T1-2N1M0	IVA T1-4N2-3M0
IIB T3N0-1M0	IVB T1-4N0-3M1

## Thérapies à visée cutanée

### Corticostéroïdes topiques

Les corticostéroïdes topiques, en particulier les composés de forte puissance (classe 1), sont souvent utilisés comme traitement de première intention pour le MF au stade maculeux. Zackheim et coll. ont examiné l'efficacité des corticostéroïdes topiques dans le traitement du MF dans une série de 79 patients<sup>3</sup>. La période de suivi médiane était de 9 mois. Trente-deux (63 %) des patients au stade T1 ont obtenu une rémission complète et 16 (31 %) ont obtenu une rémission partielle, ce qui représente un taux de réponse total de 48 (94 %). Les chiffres comparables pour les patients au stade T2 étaient de 7 (25 %), 16 (57 %) et 23 (82 %), respectivement. Incidemment, ces taux de réponse sont similaires dans l'ensemble à ceux obtenus avec d'autres formes de thérapies à visée cutanée. À des stades plus avancés du MF, les corticostéroïdes topiques jouent le rôle de traitement adjuvant, et des corticostéroïdes intralésionnels peuvent être utilisés pour les lésions cutanées plus profondes.

### Moutarde azotée

La moutarde azotée est un agent alkylant de l'ADN utilisé principalement dans le traitement du MF aux stades des macules et des plaques<sup>4</sup>. La moutarde azotée topique peut être utilisée en solution aqueuse (10-20 mg/dL) ou en onguent. Une petite quantité de moutarde azotée est appliquée par le patient sur une zone d'essai sélectionnée, une fois par jour pendant 7 à 10 jours. Si le

traitement est bien toléré, il est poursuivi à raison d'une application une fois ou deux fois par jour sur toutes les lésions. Dans une série de 203 patients atteints de MF de stades cliniques I à III chez qui l'on avait utilisé de la moutarde azotée topique comme traitement initial, le taux de réponse globale était de 83 % et le taux de réponse complète était de 50 %<sup>5</sup>. La durée médiane jusqu'à l'obtention d'une réponse complète était de 12 mois et la durée médiane jusqu'à la récurrence était de 12 mois. On a observé un taux de réponse globale et un taux de réponse complète de 93 % et de 65 % chez les patients au stade T1 et de 72 % et 34 % chez les patients au stade T2, respectivement. Une proportion importante de patients traités avec la moutarde azotée en solution aqueuse peut présenter des réactions d'hypersensibilité de contact. Cependant, dans la série mentionnée ci-dessus, < 10 % des patients ont souffert de cette complication après avoir utilisé la moutarde azotée en onguent. D'autres effets secondaires associés à la moutarde azotée comprennent des réactions bulleuses et urticariennes localisées, une hyperpigmentation ainsi qu'un risque accru de développer des carcinomes spino-cellulaires et basocellulaires<sup>6</sup>. La moutarde azotée est contre-indiquée chez les femmes enceintes.

### Carmustine (BCNU)

La carmustine topique (BCNU) est un autre agent alkylant qui est efficace pour le MF au stade des macules ou au stade précoce des plaques. L'expérience de l'University of California, San Francisco avec la carmustine topique dans le traitement d'environ 200 patients atteints de MF a été publiée récemment<sup>7</sup>. Le BCNU est commercialisé sous forme de solution ou d'onguent que l'on peut utiliser tous les jours ou tous les deux jours. On a rapporté une efficacité similaire à celle de la moutarde azotée, avec un taux de réponse complète d'environ 86 % au stade T1. Les principaux effets indésirables sont l'apparition de télangiectasies et d'irritation, dont la sévérité ne justifie pas l'arrêt du traitement. On observe un taux d'hypersensibilité moins élevé avec le traitement au BCNU qu'avec le traitement à la moutarde azotée. Les patients peuvent occasionnellement souffrir d'une dépression médullaire et l'on doit donc surveiller leur numération-formule sanguine toutes les deux semaines. Un cycle de traitement dure habituellement 2 à 6 mois.

### Bexarotène topique (gel)

Le bexarotène topique en gel à 1 % a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour le traitement du MF de stade précoce<sup>8</sup>. On peut l'utiliser chez les patients résistants ou intolérants à d'autres traitements topiques, habituellement en cas d'extension corporelle < 15 %. Le bexarotène est un rétinoïde qui se lie aux récepteurs X des rétinoïdes (RXR), entraînant l'apoptose des lymphocytes T anormaux. Le bexarotène par voie orale est également disponible pour le traitement du MF et est examiné ci-dessous. On effectue une application de bexarotène topique le soir pendant une semaine, suivie d'une application deux fois par jour. Dans l'ensemble, on recommande 12 à 16 semaines de traitement. Les effets secondaires sont l'irritation locale chez jusqu'à 70 % des patients et le prurit. L'irritation peut être réduite en

**Tableau 2 : Aperçu des traitements du mycosis fongoïde**

<b>Traitements à visée cutanée</b>
Traitements topiques
Corticostéroïdes (puissance légère à forte)
Chimiothérapie topique
– Moutarde azotée
– Carmustine (BCNU)
Bexarotène 1 % gel
Imiquimod 5 % crème
Photothérapie
PUVAtérapie, UVB LB-BÉ, UVA-1
Radiothérapie
Thérapie locale par rayons X
Électronthérapie
<b>Traitements systémiques</b>
Thérapies biologiques/immunitaires
Bexarotène, acitrétine
Dénileukine diftix
Interféron
Photophérese extracorporelle (PEC)
Anticorps monoclonaux
Traitement par des cytokines
Chimiothérapie
Méthotrexate, gemcitabine
Pentostatine et analogues de la purine
Chimiothérapie d'association
Greffe de moelle osseuse/ de cellules souches

diminuant la fréquence des applications. On a observé des taux de réponse complète de 25 % à 28 %<sup>9</sup>. Le bexarotène topique et systémique appartient à la catégorie X selon la classification des médicaments pendant la grossesse. L'usage topique du bexarotène simultanément à l'insectifuge DEET n'est pas recommandé, car sa toxicité peut être accrue.

### **Imiquimod**

Étant donné que l'interféron à usage systémique est une forme établie de thérapie biologique dans le MF, l'imiquimod topique (crème) peut être prometteur dans le traitement des lésions individuelles. Dans une étude pilote ouverte récente, 6 patients atteints de MF de stades IA à IIB ont été traités avec la crème d'imiquimod à 5 % 3 fois par semaine pendant 12 semaines<sup>10</sup>. Chez trois des 6 patients, il y a eu une rémission histologique de la maladie et chez un quatrième, 2 des 4 lésions ont répondu cliniquement au traitement. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de cette modalité.

### **Radiothérapie**

La radiothérapie est une modalité pratique et facilement disponible pour le traitement du MF, étant donné que la maladie est extrêmement radiosensible. Il existe une relation doses/réponses bien définie pour obtenir une réponse complète et durable<sup>11</sup>. La radiothérapie est

souvent utilisée seule pour les tumeurs individuelles chez les patients dont la maladie est au stade de plaques ou en association avec d'autres modalités (p. ex. psoralène par voie orale suivi de l'exposition aux rayons ultraviolets de type A [PUVAtérapie]). Des taux de réponse complète de 98 % ont été observés pour les plaques et de 36 % pour les tumeurs. On peut traiter les plaques épaisses et les tumeurs érodées par une radiothérapie superficielle à faible dose en plusieurs fractions. La récurrence a généralement lieu dans un délai de 5 ans.

### **Électronthérapie corporelle totale (ECT)**

L'électronthérapie corporelle totale (ECT) est utilisée depuis plusieurs décennies dans le traitement de pratiquement tous les stades de MF et un protocole d'accord sur les méthodes et les indications cliniques de l'ECT dans le traitement du MF a été récemment publié<sup>12</sup>. Le patient se tient à 7 mètres d'un accélérateur linéaire qui délivre 4-6 MeV d'énergie par séance. La dose totale d'irradiation est importante : plus de 30 Gy (3000 rad) sont nécessaires pour obtenir une réponse complète, avec des fractions de 1,5-2 Gy administrées pendant 8 à 10 semaines. Dans une série de 60 patients atteints de MF, le taux de réponse globale était de 96,6 %, avec une réponse complète observée chez 50 des 60 patients (83,3 %) et une réponse partielle observée chez 8 patients (13,3 %)<sup>33</sup>. Les réponses sont dépendantes du stade. L'ECT peut être administrée comme traitement adjuvant, amorcé après une rémission complète ou conjointement à la moutarde azotée topique ou à la PUVAtérapie pendant au moins 6 mois. Les effets secondaires de l'ECT sont généralement légers et comprennent l'alopécie réversible, l'érythème, la desquamation, le xérosis, l'onychomadèse (chute des ongles) et l'anhidrose qui durent 6 à 12 mois après le traitement.

### **Photothérapie**

Baron et Stevens<sup>14</sup> ont examiné l'utilisation de la photothérapie pour le lymphome cutané à lymphocytes T<sup>14</sup>. La PUVAtérapie est l'un des traitements les plus efficaces pour le MF de stade précoce et elle est souvent utilisée comme traitement de première intention standard. Le traitement est généralement administré 2-3 fois par semaine jusqu'à la disparition du lymphome ou une réponse partielle optimale. On peut observer une réponse complète de 80 à 90 % chez les patients au stade T1 ou T2, alors que les tumeurs répondent moins bien au traitement. Dans une analyse de cohorte rétrospective récente chez des patients atteints de MF de stades IA à IIA ayant reçu une PUVAtérapie seule, de 30 à 50 % sont demeurés sans maladie pendant 10 ans, mais il y a eu des cas de rechute tardive<sup>15</sup>. Certains centres utilisent la PUVAtérapie d'entretien (traitement toutes les 2 à 4 semaines) pour prolonger la rémission. Les effets secondaires de la PUVAtérapie comprennent les nausées, les brûlures graves après une exposition accidentelle à la lumière du soleil (même à travers des vitres) le jour du traitement, et un risque accru de développer des néoplasmes cutanés. On a utilisé également des rayons ultraviolets de type B à large bande et à bande étroite (UVB LG-BÉ). Ils sont plus sûrs que la PUVAtérapie, mais ils ne sont pas aussi efficaces, en particulier pour les plaques et les tumeurs. Chez les patients

atteints de MF au stade maculeux, on peut observer une réponse complète de 75 % au maximum. De plus, on a utilisé le laser excimère monochromatique (308 nm) dans le traitement du MF de stade précoce<sup>16</sup>.

### Traitements systémiques

#### *Photophérese extracorporelle (PEC)*

La PEC consiste en la reperfusion de sang photo-irradié par la PUVAthérapie, stimulant la réponse immunitaire à médiation cellulaire des cellules CD8+ contre des clones des lymphocytes T CD4+ ayant muté. Le traitement est administré pendant 2 jours consécutifs par mois (durée de 3 heures) pendant 4 à 6 mois. La PEC est envisagée comme un traitement de première intention pour le syndrome de Sézary, la forme leucémique du MF. Le taux de réponse globale combinée à la PEC pour tous les stades du lymphome cutané à lymphocytes T est de 55,7 %, et 17,6 % obtiennent une réponse complète<sup>17</sup>. On observe généralement une réponse clinique durant les 6 à 8 premiers mois du traitement. La PEC administrée conjointement à l'ECT ou immédiatement après celle-ci (32-40 Gy) a également significativement amélioré la survie sans progression et la survie spécifique à la cause chez les patients atteints de MF comparativement à l'ECT seule<sup>18</sup>. Un numéro récent du *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* a été consacré à la photophérese<sup>19</sup>.

#### *Interféron (IFN)*

L'IFN- $\alpha$ -2a est un traitement biologique bien établi pour le MF qui peut être administré par voie intralésionnelle, sous-cutanée ou intramusculaire. L'IFN- $\alpha$ -2a SC est administré trois fois par semaine ou quotidiennement pendant 6 à 9 mois. On observe 50 % de réponse partielle et 17 % de réponse complète. On a également souvent recours au traitement d'association avec la PUVAthérapie ou la photophérese. Dans une série de 39 patients atteints de MF et du syndrome de Sézary traités par une association de photothérapie et d'IFN- $\alpha$ -2a systémique, 36 patients ont obtenu une réponse complète (62 %) ou une réponse partielle (28 %) au traitement. La durée médiane de la réponse était de 28 mois<sup>20</sup>. Les effets secondaires de l'interféron comprennent les symptômes pseudogrippaux, la dépression, la cytopénie et un taux accru d'enzymes hépatiques. Les questionnaires sur la qualité de vie sont des outils d'évaluation importants durant le traitement par l'interféron.

#### *Bexarotène par voie orale (Targretin)*

Comme nous l'avons vu ci-dessus, le bexarotène est un rétinoïde synthétique qui se lie sélectivement aux récepteurs RXR, causant l'apoptose des lymphocytes T malins. On peut l'utiliser à tous les stades du lymphome cutané à lymphocytes T (CTCL) réfractaire. Le bexarotène est administré à une dose de 300 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant un cycle de 3 à 5 mois. En tant qu'agent oral administré seul, le bexarotène par voie orale a une efficacité quasi similaire à celle de l'IFN-

$\alpha$ -2a. On a observé des taux de réponse de 54 % pour les stades IA et IIA et de 45 % pour les stades IIB-IVB. Le bexarotène par voie orale est extrêmement efficace en traitement d'association, par exemple avec la PUVAthérapie (Re-PUVA), étant donné que des doses cumulatives de PUVAthérapie et un moins grand nombre de traitements sont nécessaires<sup>21</sup>. Les effets secondaires du bexarotène par voie orale comprennent l'hypercholestérolémie (60 % des patients), l'hyperlipidémie (70 %), l'hypothyroïdie (60 %) et la leucopénie (18 %), nécessitant une étroite surveillance sanguine. L'hyperlipidémie se manifeste principalement de 2 à 4 semaines après le traitement et peut être associée à une pancréatite grave, mais réversible. On recommande l'utilisation d'agents hypolipémiants conjointement au traitement par le bexarotène.

#### *Dénileukine diftiox (Ontak)*

Le dénileukine diftiox est une protéine de fusion recombinante qui est composée d'un fragment de la toxine diphtérique associé à un fragment de l'interleukine 2 (IL-2). Il se lie fortement aux récepteurs de l'IL-2 exprimés sur les cellules tumorales, inhibant la synthèse protéique dans les cellules tumorales et entraînant la lyse de ces cellules. Le dénileukine diftiox est approuvé par la FDA pour le traitement du CTCL résistant ou récidivant<sup>22</sup>. Des perfusions quotidiennes de 18 µg/kg/jour pendant 5 jours sont administrées, le cycle étant répété toutes les 3 semaines. Une réponse est généralement observée après 2 à 6 cycles. Les résultats d'une étude de phase III importante dans laquelle deux doses différentes de dénileukine diftiox étaient administrées pour le traitement du CTCL ont été rapportés en 2001<sup>23</sup>. Un taux de réponse global de 30 % et un taux de réponse complète de 10 % ont été observés, la durée médiane de la réponse étant de 6,9 mois. Les effets secondaires comprenaient les symptômes constitutionnels, les réactions d'hypersensibilité, la dépression médullaire et le syndrome de fuite vasculaire qui survint dans les 14 jours suivant le traitement chez 25 % des patients. Le syndrome de fuite vasculaire est caractérisé par l'hypotension, l'hypoalbuminémie et l'œdème périphérique. Il est traité par la prednisone administrée par voie systémique.

#### *Traitement par des anticorps monoclonaux et des cytokines*

La réponse immune de l'hôte joue un rôle extrêmement important dans la progression du MF. Un certain nombre d'anticorps monoclonaux et de cytokines ont été utilisés dans le traitement de la maladie, comme Rook et coll. l'ont récemment décrit<sup>24</sup>. Campath-H1 (Alemtuzumab) est un anticorps anti-CD52 utilisé principalement dans le MF de stade avancé. Dans une série de 22 patients atteints de MF principalement de stade III ou IV traités avec l'Alemtuzumab, le taux de réponse global était de 55 %, 32 % des patients ayant obtenu une

rémission complète et 23 % une rémission partielle<sup>25</sup>. On a également utilisé l'anticorps monoclonal chimérique anti-CD4 (HuMax)<sup>26</sup>.

### Chimiothérapie systémique

La chimiothérapie systémique est administrée aux patients présentant une atteinte des ganglions lymphatiques ou viscérale ou des tumeurs cutanées progressives non contrôlées par le traitement à visée cutanée<sup>27</sup>. La principale difficulté est que les lymphocytes T malins sont similaires à d'autres lymphocytes T matures sur le plan de leur sensibilité aux agents cytotoxiques. On utilise souvent un traitement initial par le chlorambucil (4 mg) et la prednisone (40 mg) quotidiennement, en augmentant ultérieurement la dose du chlorambucil et en réduisant progressivement la dose de prednisone. Le méthotrexate a été approuvé par la FDA dans le traitement du MF de stade avancé<sup>28</sup>. La posologie hebdomadaire de 20 à 60 mg est utilisée pendant 2 à 4 mois. La chimiothérapie CHOP (doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine et prednisone) entraîne un taux de réponse partielle de 80 à 90 %, mais les récurrences sont fréquentes. D'autres formes de chimiothérapie utilisées comprennent les traitements d'association, ainsi que les agents administrés en monothérapie (bléomycine, doxorubicine, étoposide et fludarabine). La gemcitabine (Gemzar) est un antimétabolite qui est un analogue des bases pyrimidiques que l'on a utilisé dans le traitement du MF réfractaire à d'autres traitements. Dans une série de 44 de ces patients, dans l'ensemble, 70 % ont répondu au traitement et 10 % ont obtenu une réponse complète. La durée médiane de la réponse complète et de la réponse partielle était de 15 mois et de 10 mois, respectivement. Le traitement a été bien toléré, seule une légère toxicité hématologique ayant été enregistrée, mais aucune nausée ou aucun vomissement ni aucune toxicité organique<sup>29</sup>.

### Traitements à l'étude

- La greffe de moelle osseuse et de cellules souches peut représenter une modalité thérapeutique potentiellement efficace pour les patients résistant aux traitements actuellement disponibles, bien que des études plus approfondies soient nécessaires<sup>30</sup>.

- L'immunothérapie et la vaccinotherapie (vaccin à base de cellules dendritiques chargées avec un peptide) sont des stratégies prometteuses dans le traitement du MF. Cependant, contrairement au mélanome, on n'a pas encore identifié des antigènes utiles associés.

- Les inhibiteurs de l'histone déacétylase (acide hydroxamique subérylanilide) sont des agents anticancéreux à large spectre<sup>31</sup> qui sont actuellement à l'étude dans le traitement du MF.

- Une étude de stade I par le National Cancer Institute sur la forodésine (BCX-1777), un inhibiteur de l'enzyme de croissance tumorale, dans le MF est en cours.

- Étant donné que le MF est une maladie de type Th2, théoriquement, elle peut être inversée par l'induction des cytokines de type Th1, qui est une voie qui mènera à des thérapies futures. Par exemple, les séquences d'ADN CpG sont connues pour cibler les récepteurs Toll 9 présents sur les cellules dendritiques et pour induire un profil Th1. L'amélioration des réponses immunitaires de l'hôte dans le MF par le biais des oligodéoxynucléotides CpG et de l'IL-15 a été récemment rapportée par Wyszocka et coll<sup>32</sup>.

### Traitement d'entretien

Lors d'une rémission, diverses modalités peuvent être utilisées comme traitement d'entretien, incluant la moutarde azotée topique, les corticostéroïdes topiques, la photophrèse extracorporelle et l'interféron. Certains centres utilisent la PUVAthérapie ou les UVB une fois par semaine pendant un an, puis une fois par mois pendant 2 ans. On a émis l'hypothèse que les lymphocytes T cutanés malins peuvent recirculer pendant une période allant jusqu'à 5 ans sans produire de lésions visibles. Après la rémission, et si le patient a arrêté le traitement depuis 5 à 8 ans, la récurrence est très rare. La « guérison » est souvent définie comme l'absence de tout traitement pendant 8 ans.

### Résumé

Divers facteurs doivent être pris en considération pour choisir les options de traitement du MF. Ces facteurs sont le stade de la maladie, la disponibilité du traitement, les avantages et la toxicité du traitement, ainsi que l'avis du patient. Lorsque la maladie est limitée à la peau, il est préférable d'avoir recours aux traitements à visée cutanée. Les modificateurs de la réponse biologique et la chimiothérapie souvent administrés en association avec un traitement à visée cutanée, sont utilisés dans les cas plus avancés avec atteinte des ganglions lymphatiques ou systémique. Le traitement du MF évolue grâce à une meilleure connaissance de la base moléculaire de la maladie. Il faut envisager de faire participer les patients à des études cliniques lorsque cela est possible.

### Références

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;ahead of print.
2. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 2004;350:1978-88.
3. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998;134:949-54.
4. Kim YH. Management with topical nitrogen mustard in mycosis fungoides. *Dermatol Ther* 2003;16:288-98.
5. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol* 2003;139:165-73.
6. Lee LA, Fritz KA, Golitz L, Fritz TJ, Weston WL. Second cutaneous malignancies in patients with mycosis fungoides treated with topical nitrogen mustard. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:590-8.
7. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatol Ther* 2003;16:299-302.

8. Liu HL, Kim YH. Bexarotene gel: a Food and Drug Administration-approved skin-directed therapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002;138:398-9.
9. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, Stevens VJ. Phase I and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002;138:325-32.
10. Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:275-80.
11. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther* 2003;16:347-54.
12. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, et al. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:364-70.
13. Rampino M, Ragona R, Monetti U, Mussano A, Guarneri A, Sannazzari GL. Total skin electron beam therapy in mycosis fungoides. Our experience from 1985 to 1999. *Radiol Med (Torino)* 2002;103:108-14.
14. Baron ED, Stevens SR. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:303-10.
15. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol* 2005;141:305-11.
16. Nistico S, Costanzo A, Saraceno R, Chimenti S. Efficacy of monochromatic excimer laser radiation (308 nm) in the treatment of early stage mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2004;151:877-9.
17. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther* 2003;16:337-46.
18. Wilson LD, Jones GW, Kim D, et al. Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patients with erythrodermic (T4) mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:54-60.
19. Vonderheid, EC. Photopheresis: current and future perspectives. *J Cutan Med Surg* 2003;7(Suppl 2):1-2.
20. Kuzel TM, Roenigk HH, Jr, Samuelson E, et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 1995;13: 257-63.
21. Huber MA, Kunzi-Rapp K, Staib G, Scharffetter-Kochanek K. Management of refractory early-stage cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides) with a combination of oral bexarotene and psoralen plus ultraviolet bath therapy. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:475-6.
22. Talpur R, Apisarnthanarax N, Ward S, Duvic M. Treatment of refractory peripheral T-cell lymphoma with denileukin diftitox (ONTAK). *Leuk Lymphoma* 2002;43:121-6.
23. 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.
24. Rook AH, Kuzel TM, Olsen EA. Cytokine therapy of cutaneous T-cell lymphoma: interferons, interleukin-12, and interleukin-2. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:1435-48, ix. Review.
25. Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003;101:4267-72.
26. Knox S, Hoppe RT, Maloney D, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with chimeric anti-CD4 monoclonal antibody. *Blood* 1996;87:893-9.
27. Kuzel TM. Systemic chemotherapy for the treatment of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Dermatol Ther* 2003;16:355-61.
28. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:873-8.
29. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pre-treated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol* 2000;18:2603-6.
30. Soligo D, Ibatci A, Berti E, et al. Treatment of advanced mycosis fungoides by allogeneic stem-cell transplantation with a nonmyeloablative regimen. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:663-6.
31. Kelly WK, Richon VM, O'Connor O, et al. Phase I clinical trial of histone deacetylase inhibitor: suberoylanilide hydroxamic acid administered intravenously. *Clin Cancer Res* 2003;9:3578-88.
32. Wysocka M, Benoit BM, Newton S, Azzoni L, Montaner LJ, Rook AH. Enhancement of the host immune responses in cutaneous T-cell lymphoma by CpG oligodeoxynucleotides and IL-15. *Blood* 2004;104:4142-9.

## Réunions scientifiques à venir

20 au 22 mai 2005

### 82<sup>nd</sup> Atlantic Dermatological Conference

Grand Hyatt Hotel, New York, New York

Renseignements : D' William D. James

Courriel : [william.james@uphs.upenn.edu](mailto:william.james@uphs.upenn.edu)

Site Web : [www.dermsociety.org](http://www.dermsociety.org)

14 au 19 juin 2005

### 11<sup>th</sup> International Psoriasis Symposium

InterContinental Chicago Hotel, Chicago, Illinois

Renseignements : Skin Disease Education Foundation

Tél. : 312-988-7700

Fax : 312-988-7759

Courriel : [sdef@sdefderm.com](mailto:sdef@sdefderm.com)

Site Web : [www.sdefderm.com](http://www.sdefderm.com)

28 juin au 3 juillet 2005

### 80<sup>e</sup> Conférence annuelle de l'Association canadienne de dermatologie

Hotel Fairmont Le Château Frontenac, Québec, Québec

Renseignements : Advance Group Conference Management

Tél. : (604) 688-9655

Fax : (604) 685-3521

Courriel : [cda@advance-group.com](mailto:cda@advance-group.com)

Site Web : [www.dermatology.ca](http://www.dermatology.ca)

20 au 25 juillet 2005

### Academy'05

#### American Academy of Dermatology

Hyatt Regency, Chicago, Illinois

Renseignements : Dana Schmidt

Tél. : 847-330-0230

Fax : 847-330-1090

Courriel : [registration@aad.org](mailto:registration@aad.org)

Site Web : [www.aad.org](http://www.aad.org)

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement pour *Dermatologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse C.P. 310, Succursale H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courriel électronique à l'adresse [info@snellmedical.com](mailto:info@snellmedical.com). Veuillez vous référer au bulletin *Dermatologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation sans restrictions de

## Biogen Idec Canada Inc.

© 2005 Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, seule responsable du contenu de cette publication. Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire, mais sont celles de l'établissement qui en est l'auteur et qui se fonde sur la documentation scientifique existante. Édition : SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration de la Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill. *Dermatologie – Conférences scientifiques* est une marque de commerce de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Dermatologie – Conférences scientifiques* doit être conforme aux renseignements d'ordonnance reconnus au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.