

# COMMENT JE TRAITE...

## LE MYCOSIS FONGOÏDE : À PROPOS DU BRENTUXIMAB VÉDOTINE, UNE NOUVELLE ARME THÉRAPEUTIQUE

LEBAS E (1), COLLINS P (2), BONNET C (3), LIBON F (1), DEZFOULIAN B (1), NIKKELS AF (1)

**RÉSUMÉ :** Récemment, le brentuximab védotine (BV) (Adcetris®) a obtenu le remboursement en Belgique pour le traitement du lymphome cutané primitif de type mycosis fongoïde (MF), du lymphome anaplasique à larges cellules et de la papulose lymphomatoïde de type A. Le BV est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD30 exprimé par les cellules T tumorales. L'inhibition de cette voie de signalisation induit un processus d'apoptose et conduit à la mort cellulaire. Le BV est remboursé après l'échec d'un autre traitement systémique et lorsque le nombre de cellules T atypiques exprimant le CD30 en immunohistochimie excède 10 % de la population totale sur une biopsie cutanée. Le BV est administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines à la posologie de 1,8 mg/kg, avec un maximum de 16 cures. Les taux de réponse globale excèdent 75 %. Certains patients négatifs pour le CD30 ont également montré une réponse thérapeutique intéressante. Les principaux effets indésirables du BV sont la neutropénie et la neuropathie périphérique. Les cas de deux patients avec un MF de longue date et multi-résistant, ayant répondu favorablement au BV, sont présentés dans cet article.

**MOTS-CLÉS :** *Brentuximab védotine - Mycosis fongoïde - CD30 - Lymphome cutané*

### MANAGEMENT OF MYCOSIS FUNGOÏDE : FOCUS ON BRENTUXIMAB VEDOTIN

**SUMMARY :** Recently, brentuximab vedotin (BV) (Adcetris®) obtained the reimbursement in Belgium for the treatment of the primary cutaneous NKT-cell lymphomas mycosis fungoides (MF), large cell anaplastic lymphoma and lymphomatoid papulosis type A. BV is a monoclonal antibody directed against the CD30 expressed on tumoral T cells. The inhibition of this pathway releases the process of apoptosis leading to the cell death of the tumoral cells. BV is reimbursed after the use of another systemic treatment without success and if the number of CD30 positive atypical T-cells is larger than 10 %. BV is administered intravenously every 3 weeks with a dosing of 1,8 mg/kg with a maximum of 16 courses. The response rates exceed 75 %. In some instances, interesting treatment responses have been observed with BV in CD30 negative patients. The principal adverse effects are neutropenia and peripheral neuropathy. Two patients are presented with longstanding multi-resistant MF that were successfully treated with BV.

**KEYWORDS :** *Brentuximab vedotin - Mycosis fungoides - CD30 - Cutaneous lymphoma*

### INTRODUCTION

Le mycosis fongoïde (MF) est le plus fréquent des lymphomes cutanés primitifs (CTCL) (1). Il représente environ 80 % des cas de CTCL. Le MF est classifié en différents sous-types cliniques, le plus fréquent étant le MF classique, suivi par le folliculotrope/syringotrope, le syndrome de Sézary (SS), la réticulose pagétoïde, la forme chalazodermique, puis par les formes atypiques rares telles que les sous-types poïkiodermique, sclérodermiforme, pachydermique (2-4) ou encore tumoral d'emblée (5). Les CTCL sont des maladies cutanées orphelines. Depuis une douzaine d'années, environ 160 cas sont, ou ont été suivis dans le service de Dermatologie.

L'histoire naturelle du MF est celle d'une maladie cutanée indolente, avec des lésions

érythémato-squameuses, plus ou moins infiltrées, évoluant sur des années et se caractérisant par des rémissions transitoires au début, puis progressivement par une résistance thérapeutique (1). Après des années d'évolution, on peut assister à un envahissement des ganglions lymphatiques et/ou des organes internes, notamment des poumons et du sang (1).

L'origine du MF n'est pas connue. Un contact prolongé avec des solvants ou des produits chimiques est souvent évoqué dans l'histoire clinique des patients, surtout masculins, mais aucune preuve statistique n'a pu être apportée à ce jour (5-7).

La complication cutanée la plus fréquente est une infection par des agents bactériens (staphylocoques, streptocoques) ou viraux (Herpes Simplex Virus) (8). Une résistance thérapeutique soudaine ou une aggravation rapide doivent faire suspecter une infection des lésions cutanées du MF. Cette susceptibilité est d'autant plus grande que la durée d'évolution de la maladie est longue.

Le diagnostic de cette maladie est très difficile car l'image histopathologique typique ne se manifeste souvent qu'après des années d'évolution clinique (9). Afin de mieux contrer ce problème, des critères diagnostiques cliniques,

(1) Service de Dermatologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Dermatopathologie, CHU Liège, Belgique.

(3) Service d'Hématologie, CHU Liège, Belgique.

**Tableau I. Critères permettant d'établir un score pour diagnostic de MF précoce.**

Critères	Score
<b>CLINIQUE</b>	
<i>Base</i> Patches/plaques minces persistantes et ou progressives	2 points pour critère de base et deux critères additionnels 1 point pour critère de base et un critère additionnel
<i>Additionnel</i> - Site non photoexposé - Variabilité de taille et de forme - Poïkilodermie	
<b>HISTOPATHOLOGIE</b>	
<i>Base</i> Infiltrat lymphoïde superficiel	2 points pour critère de base et deux critères additionnels 1 point pour critère de base et un critère additionnel
<i>Additionnel</i> - Epidermotropisme sans spongiose - Atypies lymphoïdes	
<b>BIOLOGIE MOLÉCULAIRE</b>	
Monoclonalité TCR	1 point si monoclonalité
<b>IMMUNOPATHOLOGIE</b>	
1 : < 50 % CD2+, CD3+ et/ou CD5+ 2 : < 10 % CD7+ 3 : Discordance épidermique/dermique des CD2, CD3, CD5 ou CD7	1 point pour un ou plusieurs critères

**Tableau II. Taux de survie à 5 ans selon le stade du MF.**

Stade	T	N	M	B	Survie à 5 ans (%)
IA	1	0	0	0 ou 1	98
IB	2	0	0	0 ou 1	89
IIA	1 ou 2	1 ou 2	0	0 ou 1	89
IIB	3	0-2	0	0 ou 1	56
IIIA	4	0-2	0	0	54
IIIB	4	0-2	0	1	48
IVA <sub>1</sub>	1-4	0-2	0	2	41
IVA <sub>2</sub>	1-4	3	0	0-2	23
IVB	1-4	0-3	1	0-2	18

histologiques, immunohistochimiques et de biologie moléculaire ont été établis afin d'évoquer un diagnostic de MF précoce (10) (Tableau I). Un score de minimum 4 permet d'évoquer un diagnostic de MF précoce. Souvent, le diagnostic de MF est cliniquement suspecté 3 à 4 ans avant la preuve histologique (1, 9). L'immunohistochimie et la recherche d'un réarrangement monoclonal du récepteur T sont d'une aide précieuse dans le diagnostic, mais pas toujours suffisantes à elles seules non plus. La confrontation anatomo-clinique est primordiale dans

un diagnostic final de CTCL (1, 9). Le staging repose sur le système TNMB (tumeur, ganglion, métastase, sang) (1, 11). La plupart des patients se trouvent à un stade IA ou IB. Le pronostic du MF est très bon dans les stades IA et IB, mais s'assombrit pour les stades plus élevés (Tableau II).

Cet article présente les cas cliniques de deux patients avec un MF de longue date ainsi qu'une revue des traitements systémiques du MF avancé. Ces cas démontrent l'intérêt du brentuximab védotine (BV, Adcetris®, Takeda) dans sa prise en charge.

## CAS CLINIQUES

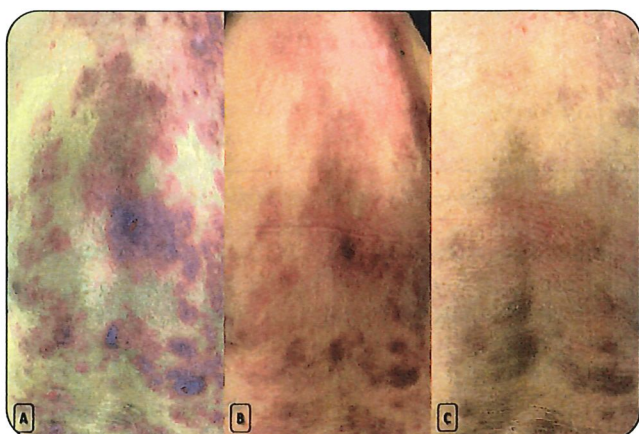
### PATIENT 1

Il s'agit d'un homme, né en 1956, présentant un MF classique et folliculaire depuis au moins 2010. Son traitement comporte de l'acide valproïque (Depakine®), du lorazépam, (Temesta®), de la venlafaxine (Efexor®), de l'olanzapine (Zyprexa®), de la clomipramine (Anafranil®) et de la mirtazapine (Remergon®). L'histologie a permis de confirmer le diagnostic de MF. Un réarrangement monoclonal du récepteur T a été mis en évidence par examen de biologie moléculaire. Le staging au départ était un stade IB (T2N0M0B0). Le patient a reçu de nombreux traitements pour

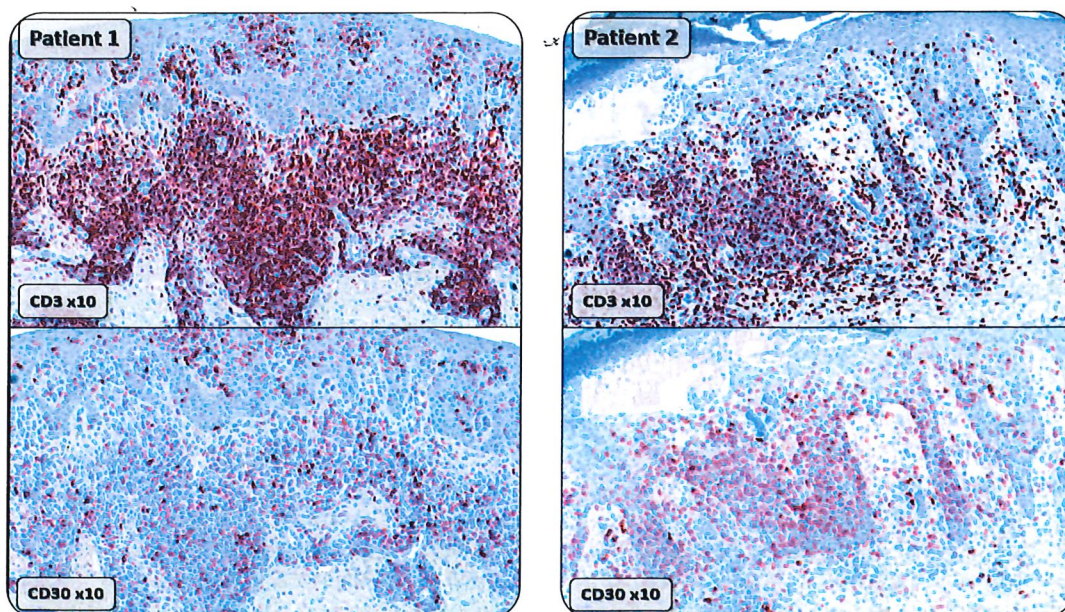
son MF : des corticothérapies locales à base de propionate de clobétasol à 0,05 %, des cures de méthotrexate (Ledertrexate®) qui ont été peu efficaces et mal tolérées au niveau hépatique, du bexarotène (Targretin®) sans efficacité et engendrant une élévation incontrôlable des triglycérides, et de l'interféron (Roferon®) ayant été moyennement efficace et associé à des symptômes pseudo-grippaux et à une altération de l'enzymologie hépatique. Ensuite, un traitement par bains d'électrons a été administré avec une

dose totale de 30 Grays. Ce traitement a été mal toléré sur un plan cutané, mais a permis une rémission partielle du MF. Le patient a, par la suite, reçu des cures d'acitrétine (Neotigason®), avec une bonne tolérance lipidique et hépatique et une stabilisation de la maladie. Durant toute l'évolution, il a régulièrement eu des infections de lésions cutanées de MF. Récemment, le patient a développé, de nouveau, des lésions de type patch/plaque et des lésions tumorales disséminées (Figure 1A). Vu les difficultés thérapeutiques et l'inefficacité de la quasi-totalité des traitements essayés, un nouveau bilan d'extension a été réalisé. L'immunomarquage au CD30 sur la biopsie cutanée montrait une positivité de 90 % des lymphocytes intra-épidermiques et d'environ 20 % des lymphocytes dermiques (Figure 2). Le PETSCAN était sans particularité et le bilan sanguin était normal, tout comme le typage lymphocytaire. Le staging était alors un T2-3N0M0B0, soit un stade IIB. La concertation oncologique multidisciplinaire (COM) de dermatologie a conseillé un traitement par BV, 180 mg toutes les 3 semaines, par voie intraveineuse. Actuellement, la tolérance clinico-biologique est bonne. Après 6 cures de BV, on note une régression complète des lésions tumorales et une très nette amélioration des lésions de type patch/plaque (Figure 1B).

**Figure 1.** Présentation clinique avant et après 2 et 6 cures de BV (patient 1). On note une régression complète des lésions tumorales et une très nette amélioration des lésions de type patch/plaque.



**Figure 2.** Immunomarquages CD30+ pour les patients 1 et 2 (x20).



**Figure 3.** Présentation clinique avant et après 3 cures de BV (patient 2).



## PATIENT 2

Le second patient présente un MF classique depuis 2008, atteignant principalement les membres inférieurs. Une biopsie cutanée a confirmé le diagnostic. Le bilan d'extension était négatif au moment du diagnostic. Entre 2008 et 2012, le patient a bénéficié de plusieurs traitements par PUVA-thérapie avec ou sans corticostéroïdes topiques, avec des phases de rémission complète et des récives. Ensuite, un traitement par acitrétine (Neotigason®) a été initié avec une stabilisation de la maladie. Un an plus tard, le traitement a été changé vers du méthotrexate avec, de nouveau, une régression partielle et une stabilisation. Plus tard, le méthotrexate (Ledertrexate®) s'est révélé inefficace et un traitement par interféron (Roferon®) a été débuté, mais la tolérance s'est avérée médiocre pour peu d'efficacité. Des bithérapies combinant l'interféron et l'acitrétine ont ensuite été essayées avec une rémission partielle. En 2019, le bexarotène (Targretin®) a été démarré, mais rapidement arrêté à cause d'une augmentation importante des triglycérides et du cholestérol. La plus grande plainte du patient est le prurit généralisé qui accompagne son MF. En 2020, le patient a développé de nombreuses lésions tumorales en plus de ses lésions de type patch/plaque (Figure 3A). Un nouveau bilan d'extension a été réalisé, démontrant un stade IIB (T2,3N0M0B0). La biopsie cutanée la plus récente montrait 15 % de cellules lymphocytaires exprimant le CD30. Un traitement par BV a donc été initié après avis de la COM. Chez ce patient, après 4 séances, on note une régression quasi complète des lésions tumorales et une très nette amélioration des lésions de type patch/plaque. Il se plaint également nettement

moins de son prurit. La tolérance biologique est sans particularité et aucun signe de neuropathie périphérique n'est objectivée pour le moment.

## DISCUSSION

Le traitement du MF (11, 12) doit tenir compte de l'efficacité thérapeutique, mais aussi de l'innocuité des traitements, surtout au long cours, car il s'agit de maladies chroniques. Le choix du traitement se fait en fonction de la stadification TNMB, des traitements antérieurs et de leur efficacité. L'âge du patient, ses antécédents, l'altération de la qualité de vie, la situation géographique, les niveaux socio-économique et professionnel sont des facteurs devant également être pris en compte. Il faut éviter la mise en place de traitements agressifs, surtout aux stades précoces. En effet, ils ne modifient pas l'évolution générale de la maladie ou le taux de survie, alors qu'ils peuvent altérer considérablement la qualité de vie. Les patients au stade IA, ayant une espérance de vie similaire à la population générale de même âge et même sexe, ont un très faible risque de progression de la maladie (10 % à 10 ans). Dans leur cas, la stratégie du «watch and wait» ou «expectant policy» peut être d'application. Cependant, ce choix doit impliquer un suivi rapproché et l'éducation du patient.

## TRAITEMENTS CUTANÉS

Dans les stades précoces (IA, IB et IIA), le traitement du MF repose sur des traitements dirigés directement contre la peau (ou «skin-directed therapies»). Une présentation de tous les traitements locaux possibles est hors propos ici, mais ils comprennent les dermocorticoïdes puissants de classe 1 comme le propionate de clobétasol à 0,05 %, les chimiothérapies locales comme la chlorméthine et la carmustine, les rétinoïdes topiques comme le bexarotène, le tazarotène et l'alitrétinoïne, les photothérapies (PUVA, UVB), l'électronthérapie corporelle totale, la radiothérapie localisée, les immunothérapies locales comme l'imiquimod et le résiquimod, et d'autres traitements plus anecdotiques, comme la thérapie photodynamique, les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus et pimecrolimus) et le laser excimer.

Une nouvelle méthode thérapeutique a été développée dans le service de Dermatologie. Il s'agit de méthotrexate administré en topique, en utilisant un système à base d'oxygène pur afin de faciliter sa pénétration cutanée. Cette nouvelle approche s'est montrée efficace pour le

traitement des lésions de type patch/plaque du MF (13). De même, le traitement des lésions de type patch/plaque du MF par le mébutate ingé-  
nol s'est montré efficace avec un bon profil de tolérance (14).

### TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

Les traitements systémiques sont utilisés en cas d'échec des thérapies dirigées directement contre la peau ou en cas de MF avancés (stades IIB, III et IV). Dans ceux-ci, nous retrouvons les rétinoïdes (bexarotène, acitrétine), l'interféron- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), les chimiothérapies (méthotrexate, cyclophosphamide - hydroxydaunorubicine - oncovin - prednisone (CHOP), doxorubicine liposomale, gemcitabine et chlorambucil) et les immunothérapies ciblées (denileukin diftitox, alentuzumab, brentuximab védotine et mogamulizumab). La photophérèse extracorporelle a montré de bons taux de réponse chez les patients avec un MF érythrodermique ou syndrome de Sézary, et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être indiquée chez des patients jeunes avec un MF avancé et de mauvais pronostic. Enfin, les inhibiteurs d'histones déacétylases (HDAC), comme le vorinostat, la romidepsine ou le belinostat, sont des agents enzymatiques anti-tumoraux, indiqués chez les patients avec une maladie progressive ayant résisté à d'autres traitements systémiques. Plusieurs schémas de traitement combinés peuvent être essayés, visant une meilleure efficacité pour une moindre toxicité.

### RÉTINOÏDES

Les rétinoïdes comme l'isotrétinoïne, l'acitrétine, le bexarotène et l'alitrétinoïne sont utilisés dans le traitement des lymphomes cutanés T primitifs depuis les années 80. Le bexarotène (Targretin®) est approuvé dans le traitement des CTCL réfractaires à au moins un traitement systémique et permet d'atteindre des taux de réponse complète de 45 % à 55 %. Le second rétinoïde le plus employé est l'acitrétine (Neotigason®), même s'il n'est pas validé dans cette indication. Tous les rétinoïdes sont tératogènes. Comme les taux de réponse sont modérés en monothérapie, ils sont souvent utilisés en combinaison à d'autres traitements ou comme traitement de maintenance (1, 15). Parmi les effets indésirables, on note l'apparition de troubles lipidiques, parfois majeurs.

### INTERFÉRONS

Seul l'interféron- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) est validé dans le traitement du CTCL. Le Roferon® (IFN- $\alpha$ -2a) est le traitement systémique le plus largement uti-

lisé (1). Les taux de réponse complète varient de 0 à 80 %, sans qu'il n'y ait de corrélation établie entre la dose et la réponse. Les effets indésirables sont dose-dépendants : syndrome pseudo-grippal, élévation des transaminases, leucopénie, thrombocytopenie, dépression, neuropathie périphérique, dysgueusie, arythmie cardiaque et dysfonction thyroïdienne. Ils surviennent moins fréquemment en cas de traitement combiné. Depuis septembre 2020, le Roferon® n'est plus disponible sur le marché (15).

### CHIMIOTHÉRAPIES

Le méthotrexate (Ledertrexate®) est un agent cytotoxique, inhibiteur de la dihydrofolate réductase. Il y a peu d'études qui ont évalué son efficacité dans le MF. Les taux de réponse globale sont de l'ordre de 33 % pour le MF en plaques (T2) et de 58 % pour le MF érythrodermique à la posologie de 25 mg par semaine. Les effets indésirables, les plus fréquents sont gastro-intestinaux (nausées, vomissements, mucite), hématologiques (leucopénie, anémie, thrombocytopenie), hépatiques et pulmonaires (1).

La polychimiothérapie, associant le cyclophosphamide, l'hydroxydaunorubicine, l'oncovin et la prednisone (ou CHOP), est utilisée depuis les années 70 dans les lymphomes non hodgkiniens et constitue une option thérapeutique pour les MF avancés agressifs, mais au prix d'une toxicité importante. D'autres agents de chimiothérapie ont été développés et utilisés dans le MF comme la doxorubicine liposomale et la gemcitabine. Le chlorambucil a été introduit dans le traitement du syndrome de Sézary dans les années 70, en association à de la prednisone (1).

### THÉRAPIES CIBLÉES

Le denileukin diftitox est une protéine recombinante constituée d'une IL-2 liée au domaine catalytique de la toxine diphtérique génétiquement modifiée, ciblant donc les cellules exprimant le récepteur à l'IL-2. Ce traitement a démontré des taux de réponse de 30 à 44 %. Il est approuvé pour les CTCL récurrents avec plus de 20 % d'expression du CD25 par les cellules tumorales (sous-unité alpha du récepteur à l'IL-2). Une réponse a aussi été démontrée chez des patients avec une maladie montrant un faible immunomarquage pour le CD25. Il n'a cependant pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché en Europe et est donc indisponible (1).

L'alentuzumab (Lemtrada®) est un anticorps monoclonal humanisé ciblant l'antigène de sur-

face CD52 qui est exprimé par les lymphocytes B et T sains et malades, mais qui n'est pas exprimé par les précurseurs hématopoïétiques. Des taux de réponse de 50 % ont été obtenus chez des patients MF/SS avec la perfusion intraveineuse de 30 mg trois fois par semaine. L'immunosuppression et les infections opportunistes constituent les effets indésirables principaux (15). L'alentuzumab serait particulièrement efficace chez le patient en érythrodermie (T4). Il n'est cependant plus validé dans cette indication et n'est plus indiqué que dans le traitement de sclérose en plaques.

Le mogamulizumab est un anticorps monoclonal fixant le récepteur CCR4. Le récepteur CCR4 est exprimé à la surface de certaines cellules tumorales, y compris dans les néoplasies malignes à cellules T telles que le MF. Un taux de réponse globale de 29 à 38 % a été mis en évidence chez 48 patients avec des CTCL en rechute exprimant le CCR4. Les effets indésirables sont mineurs : frissons, fièvre, rash, nausées, céphalées (15).

#### **FOCUS SUR LE BRENTUXIMAB VÉDOTINE**

Le brentuximab védotine (Adcetris®) est une immunothérapie très intéressante pour les CTCL qui expriment le CD30 (12, 16-18). Le BV est un conjugué anticorps-médicament qui lie un anticorps IgG1 anti-CD30 et un agent anti-néoplasique (monométhyl auristatin E ou MMAE). La liaison de ce conjugué au CD30 initie l'internalisation du complexe conjugué-CD30 dans la cellule, qui est alors acheminé vers le compartiment lysosomal. A l'intérieur de la cellule, le principe actif, le MMAE, est libéré de l'anticorps par clivage protéolytique. La liaison du MMAE à la tubuline désorganise le réseau des microtubules à l'intérieur de la cellule, induit l'arrêt du cycle cellulaire et se traduit par la mort apoptotique des cellules tumorales exprimant le CD30. Les deux principaux effets secondaires sont la neuropathie périphérique et la neutropénie (15).

Dans une étude de phase II incluant 32 patients avec un MF ou un syndrome de Sézary avec un niveau d'expression de CD30 variant entre 0 à 100 %, l'efficacité et le profil de tolérance du BV (1,8 mg/kg toutes les 3 semaines, pour un maximum de 16 doses) ont été évalués. Sur trente patients évaluables, une réponse globale objective a été montrée chez 70 % d'entre eux (90 % CI, 53 % à 83 %). L'expression immunohistochimique du CD30 était très variable, avec une médiane de 13 %. Les patients présentant moins de 5 % de CD30 avaient une moins bonne chance de réponse globale par rapport à ceux ayant une expression au-delà de

5 % ( $p < 0,005$ ). La neuropathie périphérique était l'effet indésirable le plus souvent observé (16).

Une deuxième étude internationale, randomisée, de phase III et multicentrique, a inclus 131 patients avec un MF CD30 positif ou un lymphome anaplasique à larges cellules CD30 positif qui avaient déjà bénéficié de traitements systémiques antérieurs. Les patients étaient divisés en 2 groupes; BV 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines pour 16 cycles ( $n = 66$ ) *versus* le choix du médecin, du méthotrexate par voie orale 5-50 mg/semaine ou du bexarotène 300 mg/m<sup>2</sup> par jour jusqu'à 48 semaines ( $n = 65$ ). Le premier but de l'étude était l'atteinte d'une réponse globale objective durant au moins 4 mois. Après une durée moyenne de suivi de 22,9 mois, la proportion de patients ayant atteint le premier objectif de l'étude était de 56,3 % (36 des 64 patients) dans le groupe BV *versus* 12,5 % (8 des 64) dans le groupe comparateur. Des effets indésirables étaient observés dans 41 % des patients du groupe BV et 47 % dans l'autre groupe. Une neuropathie périphérique a été objectivée chez 44 (67 %) des 66 patients du groupe BV (grade 2 :  $n = 21$ , grade 3 :  $n = 6$ ) et chez 6 % des 62 patients du groupe contrôle (17).

Depuis peu, ce traitement est remboursé en Belgique pour des patients CTCL qui n'ont pas répondu à un traitement systémique préalable et qui présentent > 10 % des cellules exprimant le CD30 au sein d'une biopsie cutanée. Un rapport du décours de la maladie est à introduire auprès du médecin conseil de la mutuelle du patient.

#### **PHOTOPHÉRÈSE EXTRACORPORELLE**

La photophérèse extracorporelle est une sorte de photothérapie où le sang est exposé à une irradiation UVA en présence d'une substance photosensibilisante (8-méthoxyypsoralène). Les taux de réponse dans les MF érythrodermiques et syndrome de Sézary avoisinent les 60 %. Cette thérapie a un excellent profil de sécurité, sans effet indésirable notable, et a déjà été utilisée en combinaison avec d'autres traitements comme les rétinoïdes (15). Elle est validée comme traitement palliatif du CTCL (1).

#### **INHIBITEURS D'HISTONE DÉACÉTYLASE**

Les histones déacétylases (HDAC) sont des enzymes qui catalysent la perte du groupement acétyl des histones (protéines de l'ADN), rendant l'ADN moins accessible aux facteurs de transcription. Les inhibiteurs spécifiques des HDAC ont été développés pour leur potentiel

anti-tumoral via la modification des aberrations, épigénétiques associées au cancer. Le vorinostat est approuvé dans le traitement des patients MF qui ont une maladie progressive, persistante ou récurrente (stade > IB) et qui ont déjà bénéficié de deux traitements systémiques. La romidepsine est approuvée dans le traitement des patients avec un CTCL avancé réfractaire à au moins un traitement systémique. Le belinostat est recommandé pour le traitement des patients avec un lymphome T périphérique en rechute ou réfractaire. L'efficacité et la toxicité de ces trois molécules sont semblables (environ 30 % de réponse globale). On retrouve dans les effets indésirables : des troubles gastro-intestinaux (nausées, anorexie), des troubles hématologiques (thrombocytopénie, neutropénie, anémie, lymphopénie), des complications infectieuses, un allongement du QT et des thromboses veineuses profondes (1, 15).

#### TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) consiste à greffer des CSH saines à un patient dont la moelle osseuse a été préalablement détruite par un conditionnement associant une chimiothérapie intensive et/ou une irradiation corporelle totale. La greffe peut venir du patient lui-même (autogreffe) ou d'un donneur compatible (allogreffe). La mini-allogreffe se fait après un conditionnement réduit non myélo-ablateur. Elle est donc moins lourde de conséquences et permet l'effet GVL (Graft Versus Leukemia) où les lymphocytes du donneur s'attaquent aux cellules tumorales résiduelles.

#### CONCLUSION

Ces deux patients illustrent parfaitement le décours et l'histoire naturelle du MF. Ces cas montrent également l'important impact que ces maladies ont sur la qualité de vie des patients, le premier présentant des infections cutanées à répétition et le second souffrant depuis des années d'un prurit intarissable. Il est intéressant de constater que le fait de devoir avoir plus de 10 % de cellules tumorales exprimant le CD30, nécessaire au remboursement, n'est pas indispensable pour obtenir une réponse clinique, comme démontré par plusieurs auteurs (19-22).

En bref, le BV est un important atout dans la prise en charge de ces patients avec une bonne réponse globale. Les effets indésirables principaux sont la neutropénie et la neuropathie périphérique.

#### BIBLIOGRAPHIE

- 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:e1-16.
- Lebas E, Libon F, Nikkels AF. Koebner phenomenon and mycosis fungoides. *Case Rep Dermatol* 2015;7:287-91.
- Lebas E, Quatresooz P, Arrese JE, Nikkels AF. Eruptive seborrheic keratoses restricted to plaque/patch-stage mycosis fungoides. *Case Rep Dermatol* 2017;9:35-9.
- Lebas E, Chian C, Nikkels-Tassoudji N, et al. Pachyderma in primary cutaneous NK and T-cell lymphoma and leukemia cutis. *Case Rep Dermatol* 2017;9:151-7.
- Nikkels AF, Quatresooz P, Delvenne P, et al. Mycosis fungoides progression and chronic solvent exposure. *Dermatology* 2004;208:171-3.
- Aschebrook-Kilfoy B, Cocco P, La Vecchia C, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mycosis fungoides and Sezary syndrome : the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014;2014:98-105.
- Morales-Suárez-Varela MM, Olsen J, Villeneuve S, et al. Occupational exposure to chlorinated and petroleum solvents and mycosis fungoides. *J Occup Environ Med* 2013;55:924-31.
- Lebas E, Arrese JE, Nikkels AF. Risk factors for skin infections in mycosis fungoides. *Dermatology* 2016;232:731-7.
- Willemze R. Mycosis fungoides variants-clinicopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg* 2018;37:11-7.
- Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. International society for cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1053-63.
- Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Mycosis fungoides and Sezary syndrome : 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2019;94:1027-41.
- Valipour A, Jäger M, Wu P, et al. Interventions for mycosis fungoides. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7:CD008946.
- Lebas E, Chapelier C, Quatresooz P, et al. Exploratory assessment of oxygen flow-assisted cutaneous administration of methotrexate for superficial basal cell carcinoma, mycosis fungoides, and extramammary Paget disease. *J Invest Dermatol* 2020;140:583-92.
- Lebas E, Castronovo C, Arrese JE, et al. Prospective pilot evaluation of the efficacy and safety of topical ingenol mebutate gel for localized patch/plaque stage mycosis fungoides. *Open Dermatol J* 2017;11:98-107.
- Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al. European organisation for research and treatment of cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer* 2017;77:57-74.
- Kim YH, Tavallae M, Sundram U, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sezary syndrome with variable CD30 expression level : a multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol* 2015;33:3750-8.
- 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, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 2017;390:555-66.
- Mehra T, Ikenberg K, Moos RM, et al. Brentuximab as a treatment for CD30+ mycosis fungoides and Sezary syndrome. *JAMA Dermatol* 2015;151:73-7.

19. Sun J, Wang Y. Brentuximab vedotin : unexpectedly good response in CD30(-) mycosisfungoides. *Br J Dermatol* 2019;**180**:1300-1.
20. Goyal A, Hordinsky M, Lazaryan A. Impressive response of CD30-negative, treatment-refractory mycosisfungoides to brentuximab vedotin. *Dermatol Ther* 2019;**32**:e12835.
21. Mahévas T, Ram-Wolff C, Battistella M, et al. Dramatic response to brentuximab vedotin in refractory nontransformed CD30(-) mycosis fungoides allowing allogeneic stem cell transplant and long-term complete remission. *Br J Dermatol* 2019;**180**:1517-20.
22. Zhang C, Chairatchaneeboon M, Haun P, et al. Treatment of CD30-negative refractory mycosis fungoides with brentuximab vedotin. *JAMA Dermatol* 2018;**154**:109-10.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au  
Pr. A.F. Nikkels, Service de Dermatologie, CHU Liège,  
Belgique.  
Email : [dermatologie@chuliege.be](mailto:dermatologie@chuliege.be)