

## Revue générale

# Lymphomes cutanés T primitifs : actualités

**RÉSUMÉ :** La physiopathologie des lymphomes cutanés T est encore mal comprise et, à part l'allogreffe de cellules souches, aucun traitement curatif n'existe. La stratégie thérapeutique dépend du stade tumoral, de l'existence ou non d'une transformation en lymphome à grandes cellules, et des caractéristiques du patient (âge et comorbidités notamment). Les traitements pour le syndrome de Sézary et les mycosis fongoïdes de stade avancé combinent des approches systémiques et topiques, avec un objectif de rémission complète avant allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients jeunes pouvant tolérer un tel traitement, et un objectif de qualité de vie pour tous. Les traitements conventionnels ont des résultats limités, ce qui souligne le besoin d'options thérapeutiques innovantes. Les immunothérapies, notamment les anticorps monoclonaux, constituent un progrès thérapeutique, avec des agents comme le mogamulizumab et le brentuximab vedotin qui sont maintenant approuvés. Des traitements ciblant des protéines comme KIR3DL2 sont en cours d'évaluation. De nouvelles cibles thérapeutiques telles que CD70, CCR8, ou CD47, ainsi que les inhibiteurs de points de contrôle tels que PD-1 ont été, ou seront prochainement, l'objet d'essais cliniques. Cette revue propose une synthèse de l'actualité thérapeutique dans ces maladies rares.



**A. BOZONNAT<sup>1,2,3</sup>, A. DE MASSON<sup>1,2,3</sup>**

<sup>1</sup> Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

<sup>2</sup> INSERM U976

<sup>3</sup> Université Paris Cité

Les lymphomes T cutanés (CTCL) sont des lymphomes non-hodgkiniens (LNH) caractérisés par une prolifération clonale lymphocytaire T infiltrant primitivement la peau. Ils se distinguent des manifestations cutanées des lymphomes systémiques, qui diffèrent par leur origine, leur évolution et leur prise en charge thérapeutique. Le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary, bien que rares, sont les principales formes de CTCL soit environ 70 % des cas. Dans les 30 % restants, les lymphoproliférations T cutanées CD30<sup>+</sup> représentent 20 % des cas, et 10 % regroupent des entités hétérogènes très rares, de classification difficile : le lymphome T sous-cutané de type panniculite (LTSCP), le lymphome T cutané primitif périphérique non spécifique, la leucémie-lymphome T de l'adulte et le lymphome T/NK extra-ganglionnaire de type nasal [1].

Le mycosis fongoïde (MF) est la forme la plus courante, avec une incidence annuelle de 1 cas pour 100 000 habitants en France [2]. Il est généralement peu agressif, mais les formes avancées peuvent présenter une évolution plus sévère. Il se manifeste par une prolifération tumorale lymphocytaire cutanée localisée ou généralisée, sans atteinte sanguine significative. La forme classique, appelée syndrome d'Alibert-Bazin, se manifeste par des plaques érythémato-squameuses prurigineuses, fixes, encochées et très prurigineuses (*fig. 1*). Des variantes plus rares incluent la forme érythrodermique (MF érythrodermique) ou une forme hypopigmentée, achromiante souvent confondue avec le vitiligo. Trois sous-types rares : le MF pilotrope, pagétoïde et granulomateux chalazodermique, ont été reconnus par l'OMS et l'*European organisation of research and treatment*

*of cancer* (EORTC) [1]. Environ 25 % des patients progresseront vers une forme avancée, c'est-à-dire avec une atteinte érythrodermique, tumorale, ganglionnaire, sanguine et/ou d'organe [3].

À l'inverse, le syndrome de Sézary (SS) est une forme rare avec une incidence annuelle de 1 à 10 cas pour 10 millions d'habitants. Il s'agit d'une forme agressive, caractérisée par une prolifération de lymphocytes T touchant au moins 80 % de la surface cutanée (stade TIV), pouvant s'étendre aux ganglions et toujours accompagnée d'une infiltration

sanguine importante (stade B2) (**fig. 2**). Le SS est aussi appelé la forme leucémique des CTCL; l'atteinte du cuir chevelu et la kératodermie palmoplantaire diffuse associée à une onychodystrophie ne sont pas rares. Bien que MF et SS soient considérées comme deux entités distinctes, certains patients, notamment les MF érythrodermiques, peuvent évoluer vers un authentique syndrome de Sézary par la suite.

L'histologie montrera dans les formes typiques un infiltrat de lymphocytes T atypiques avec épidermotropisme. Dans

le SS, les cellules tumorales peuvent également exprimer des marqueurs de lymphocytes T *helper folliculaire* (TFH), marqueurs leur permettant d'interagir avec les lymphocytes B pour faciliter leur prolifération : l'antigène PD-1 et CXCL13 [4-5].

Le diagnostic des CTCL est complexe et repose sur une combinaison d'arguments cliniques, cytologiques, histopathologiques, immunohistochimiques et moléculaires. Celui-ci peut prendre plusieurs années, généralement de 3 à 6 ans.

La physiopathologie de ces maladies lymphoprolifératives reste partiellement élucidée, impliquant des altérations génétiques, cytogénétiques, épigénétiques et immunitaires. Ces anomalies créent un micro-environnement immunosuppresseur péri-tumoral qui contribue à la progression de la maladie.

Le traitement des CTCL est étroitement lié à leur stade tumoral (TNMB). À ce jour, le seul traitement curatif pour les formes avancées est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [6]. La prise en charge thérapeutique repose principalement sur des approches immunomodulatrices, cytotoxiques et immunologiques.

### Classification et pronostic du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary

L'EORTC et la Société internationale du lymphome cutané (ISCL) ont publié la classification du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary, permettant leur stadification T (peau) N (ganglion) M (métastase) B (sang) (**tableau 1**) [3].

On distingue les stades précoces (IA à IIA), de bon pronostic, des stades avancés (IIB à IVB), où la survie globale médiane est < 5 ans.

Le pronostic dépend principalement du stade ISCL/EORTC, notamment de



**Fig. 1 :** À gauche : un patient atteint de mycosis fongoïde en plaques diffuses. À droite : une plaque de mycosis fongoïde. Photographies du service de dermatologie de l'hôpital Saint-Louis.



**Fig. 2 :** Patiente avec une érythrodermie (stade T4) suivie pour un syndrome de Sézary. Photographies du service de dermatologie de l'hôpital Saint-Louis.

## Revue générale

Stade	T	N	M	B
IA	1	0	0	0-1
IB	2	0	0	0-1
IIA	1-2	1-2	0	0-1
IIB	3	0-2	0	0-1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Stade T1 = lésions < 10 % de la surface cutanée, T2 = lésions > 10 % de la surface cutanée, T3 = au moins une tumeur de plus de 1 cm, T4 = érythème touchant au moins 80 % de la surface cutanée. Stade N1 = ganglion dermopathique, N2 = ganglion partiellement envahi, N3 = ganglion totalement envahi, Nx = ganglion clinique mais non biopsié. Stade M1 = Atteinte viscérale confirmée. Stade B: lymphocytes atypiques détectés par cytométrie de flux, B0 = moins de 250/mm<sup>3</sup>, B1 = entre 250 et 1 000/mm<sup>3</sup>, B2 = plus de 1 000/mm<sup>3</sup>. Le clone sanguin est identique au clone cutané.

Tableau I: Classification EORTC/ISCL du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary.

l'étendue de l'atteinte cutanée, de l'atteinte ganglionnaire mais également de l'âge du patient (> 60 ans) et de la présence, ou non, d'une transformation cytologique en grandes cellules, principal facteur de mauvais pronostic. Celle-ci est évoquée cliniquement devant l'apparition de papulonodules nouveaux (fig. 3) ou d'ulcération et est confirmée par l'histologie, retrouvant un infiltrat avec présence de plus de 25 % de grandes cellules. La

transformation est majoritairement cutanée mais peut être ganglionnaire et sanguine.

### Stratégies thérapeutiques et nouveaux traitements dans les CTCL

L'immuno-pathogénèse des CTCL est encore mal connue et il n'existe pas, à ce jour, de traitement curatif en dehors de



Fig. 3: Patient avec une transformation en lymphome à grandes cellules. Photographies du service de dermatologie de l'hôpital Saint-Louis.

l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

La stratégie thérapeutique va dépendre des facteurs pronostiques dont principalement le stade TNMB, la présence d'une transformation en lymphome à grandes cellules ainsi que l'âge du patient et son état général. La stratégie thérapeutique de tous les lymphomes cutanés primitifs sera validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) régionale ou nationale, encadrée par des cliniciens et des pathologistes référents. Elle permettra, si disponible, l'inclusion dans un essai clinique.

Un traitement systémique est indiqué en cas de stade avancé si l'état du patient le permet. Les traitements topiques, tels que les dermocorticoïdes de forte classe (classe I), et la chlorméthine gel topique peuvent y être associés en complément afin d'améliorer l'état inflammatoire cutané et de diminuer le prurit ainsi que la douleur cutanée.

L'objectif thérapeutique est d'atteindre une rémission complète (RC) afin d'obtenir une allogreffe de CSH chez les patients jeunes et sans comorbidités. Dans les autres cas, le but est le contrôle durable de la maladie, la réduction des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie. En raison d'un parcours de soin marqué par de multiples rechutes, l'enjeu majeur est d'éviter l'effet immunosuppresseur cumulatif des multiples chimiothérapies chez des patients présentant déjà un risque infectieux élevé du fait d'une diminution/suppression des populations lymphocytaires normales (lymphocytes cytotoxiques T CD8<sup>+</sup> et NK) associée à un profil d'expression cytokinique biaisé de type Th2, ce qui conduit à une diminution importante de l'immunité antitumorale et anti-infectieuse [7]. Les traitements conventionnels ne permettent donc ni une stabilisation ni une rémission durable dans le temps, expliquant le pronostic particulièrement sévère de cette pathologie. L'une des caractéris-

tiques majeures des cellules tumorales est leur capacité à échapper à la destruction induite par le système immunitaire. Il en découle une absence de réponse antitumorale efficace et un véritable échappement immunitaire aux cellules cancéreuses. La possibilité de renforcer l'immunosurveillance des tumeurs, par blocage des voies immunorégulatrices par des anticorps antagonistes a donné des résultats cliniques uniques associés à des réponses durables et de réels bénéfices, tant sur la mortalité que sur la morbidité pour beaucoup de patients atteints d'un cancer avancé, plaçant l'immunothérapie parmi les traitements anticancéreux les plus performants.

L'actualité thérapeutique dans le syndrome de Sézary ou les MF de stade avancé est donc dominée par les immunothérapies, dont le mécanisme d'action est dépendant de la molécule ciblée.

Nous détaillerons trois anticorps monoclonaux utilisés dans ces maladies : anti-CCR4, anti-KIR3DL2, anti-CD70. Seul l'anti-CCR4 a une AMM depuis 2018 en Europe et aux États-Unis dans le traitement du syndrome de Sézary (stade IVA1 à IVB) ou du MF réfractaire ou récidivant après au moins un traitement systémique. L'anticorps conjugué anti-CD30 couplant une molécule de chimiothérapie cytotoxique, la monométhyl-auristatine E est également utilisé dans les SS/MF après au moins un traitement systémique.

Lors d'une transformation cytologique, les agents thérapeutiques habituellement utilisés sont, si le MF évolue lentement, les traitements systémiques de première intention (bexarotène, méthotrexate, interféron alfa). En cas d'échec ou d'évolution rapide, une mono- ou polychimiothérapie (gemcitabine, doxorubicine liposomale, étoposide-ifosfamide, etc.), le brentuximab vedotin, seul ou en association avec la bendamustine, un inhibiteur d'histone désacétylase (romidepsine) peuvent être indiqués avec une radiothérapie si

les tumeurs sont localisées et de faible nombre. La transformation cytologique reste un facteur de très mauvais pronostic et signe une résistance à la plupart des traitements systémiques.

Dans tous les cas, des soins symptomatiques sont fréquemment requis pour soulager le prurit et les douleurs. Chez les patients dont la maladie est réfractaire à plusieurs traitements, une prise en charge palliative, axée sur les soins de confort, sera envisagée.

Cet article propose une mise au point sur ces nouveaux traitements utilisés ou à l'étude dans les lymphomes T cutanés.

### 1. Les anticorps monoclonaux déplétants

- **Anti-CCR4, mogamulizumab :** le mogamulizumab cible sélectivement le récepteur CCR-4 qui est exprimé de façon constitutionnelle à la surface des LT régulateurs et les LT helper de type II, et est surexprimé à la surface du clone tumoral dans le SS, dans certains MF et leucémie-lymphome à cellules T de l'adulte. Le mogamulizumab va permettre une déplétion des cellules cibles *via* un mécanisme d'ADCC. L'avantage de la déplétion des LT régulateurs est la possibilité d'une réponse prolongée dans le temps, *via* l'activation des LT cytotoxiques [8].

L'approbation récente de l'utilisation du mogamulizumab est basée sur l'étude multicentrique de phase III (MAVORIC), rassemblant 372 MF/SS non transformés et comparant le mogamulizumab au vorinostat. Dans l'étude des sous-groupes, la réponse globale était meilleure chez les patients SS (37 %), que pour les MF stade III (23 %) ou stade II (entre 16 et 19 %) [9]. Le mogamulizumab semble mieux fonctionner sur les cellules circulantes que sur les cellules cutanées. Le traitement par mogamulizumab a montré une augmentation de la survie globale dans une étude de vie réelle dans le syndrome de Sézary [10].

Malheureusement, dans certains cas, des mutations de CCR4, diminuant ou inhibant l'expression à la membrane de CCR4 permettent un échappement au mogamulizumab [11].

Les données chez les patients SS transformés sont limitées, le mogamulizumab semble peu efficace dans cette sous-population de patients. L'association avec l'électronthérapie corporelle totale pour les mycosis fongicoïdes (MF) à un stade avancé sans atteinte circulante est en cours d'évaluation dans le cadre de l'essai de phase III MOGAT. Les principaux effets secondaires sont : éruption cutanée, nausée, diarrhée, céphalée, asthénie, hypothyroïdie et l'activation de maladies auto-immunes (pelade, hypothyroïdie ou vitiligo) directement liée à la déplétion des LT régulateurs, principaux acteurs de l'immunorégulation [8]. Rarement, des effets secondaires sévères ont été rapportés tels que des toxidermies (syndrome de Lyell), une hépatite auto-immune, une anémie hémolytique. Le rash au mogamulizumab (MAR) est un effet secondaire fréquent touchant 30 à 68 % des patients et signe une réponse au mogamulizumab. Le MAR se présente sous différentes formes : exanthèmes maculopapuleux simples, éruption lichénoïde, éruption psoriasiforme, éruption photo-distribuée, éruption maculopapuleuse MF-like, érythrodermie Sézary-like [12-14]. Il est indiqué de réaliser une biopsie cutanée devant tout rash cutané, et l'histologie montre trois patterns possibles : une dermatose spongiotique/psoriasiforme, une dermatite de l'interface lichénoïde CD8+ ou une dermatose granulomateuse. La recherche d'un clone T peau est également fondamentale afin d'identifier le clone T peau dominant, argument pour une progression cutanée en cas de récurrence de lymphome ou une population T polyclonale dans le MAR. En effet, la clinique et l'histologie sont parfois douteuses, il ne faut donc pas hésiter à refaire une biopsie.

## Revue générale

● **Anti-KIR3DL2, IPH4102, lacutamab :** les cellules T tumorales clonales circulantes expriment le CD4 et peuvent perdre l'expression du CD7 et CD26, tout en présentant dans la plupart des cas une expression aberrante de CD158k (KIR3DL2). L'IPH4102 est le seul anticorps de la classe des anti-KIR3DL2. C'est un anticorps monoclonal humanisé qui va dépléter les cellules tumorales surexprimant le récepteur KIR3DL2/CD158k. Les résultats de la phase I, publiés récemment par Bagot *et al.*, sont encourageants, montrant une réponse globale de 43 % chez 35 patients suivis pour un SS réfractaire. L'efficacité est moindre dans le groupe des patients avec transformation cytologique [15]. L'essai de phase II multicentrique (TELOMAK) est en cours. Les effets secondaires principaux sont : des arthralgies, des œdèmes périphériques, une asthénie, une lymphopénie.

● **Anti-CD70, ARGX-110, cusatuzumab :** l'ARGX-110 est un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement le CD70. Le CD70 est un antigène surexprimé à la surface des cellules malignes de SS [16]. En se fixant à son récepteur CD27, molécule de costimulation, il va médier quatre mécanismes d'évasion immunitaire : une prolifération des LT régulateurs *via* la sécrétion d'IL2, une augmentation de l'expression de Foxp3 induisant l'activation de LT régulateurs, une apoptose des LT effecteurs *via* les caspases et l'épuisement fonctionnel de ces derniers induisant un environnement tumoral immunosuppresseur ne permettant pas une défense immunitaire appropriée [17, 18]. L'ARGX-110 bloque le signal CD27-CD70, et induit également une lyse cellulaire. Les résultats publiés en 2022 montrent une réponse partielle avec une durée médiane de traitement de 2,5 mois [19].

### 2. Les anticorps-monoclonaux conjugués à une drogue ou antibody-drug conjugates

● **Le brentuximab vedotin :** le brentuximab est un anticorps-médicament,

## POINTS FORTS

- **Objectifs de traitement :** actuellement, le seul traitement curatif pour les lymphomes cutanés T (CTCL) est l'allogreffe de cellules souches, les autres traitements étant principalement palliatifs.
- **Stratégie thérapeutique personnalisée :** les approches dépendent du stade tumoral, de la transformation en lymphome à grandes cellules, ou non, et de l'état général du patient, nécessitant des réunions de concertations pluridisciplinaires pour valider les traitements.
- **Rôle croissant des immunothérapies :** les anticorps monoclonaux ou *antibody-drug conjugates*, comme le mogamulizumab et le brentuximab vedotin, montrent des résultats prometteurs dans le traitement des stades avancés de la maladie.
- **Nouvelles cibles thérapeutiques :** des stratégies émergent visant des cibles comme CCR8, CD38 et CD47, qui pourraient améliorer l'efficacité des traitements et renforcer l'immunité antitumorale.

c'est-à-dire que l'anticorps est conjugué à un agent antinéoplasique (la monométhyl auristatine E), provoquant la mort apoptotique des cellules exprimant l'antigène CD30. Il est indiqué dans les MF/Sézary exprimant le CD30 et peut être efficace même lorsque l'expression intra-tumorale de CD30 n'est pas retrouvée car celle-ci est variable d'un site cutané à l'autre [20, 21]. Il peut également être utilisé dans le SS/MF transformé qui présente habituellement un taux de cellules CD30 + augmenté [22]. Le brentuximab-vedotin peut également être utilisé en association avec la bendamustine notamment en pré-allogreffe de GSH, afin d'augmenter les chances d'obtenir une rémission complète rapide, nécessaire avant la greffe [23].

Le principal effet secondaire est une neuropathie périphérique sensitivo-motrice dans près de 2/3 des cas, limitant son utilisation au long cours. Les patients décriront initialement des paresthésies des extrémités. D'autres effets indésirables sont possibles : une fatigue chez la moitié des patients, et de façon moindre, une sensation de nausée, une alopecie et une neutropénie.

### 3. Les protéines de fusion

**Le denileukin difitox (DD) :** il s'agit d'une immunotoxine, une toxine de la diphtérie fixée à l'interleukine-2 (IL2) qui va se fixer aux récepteurs de l'IL2 (IL2R) surexprimés à la surface des cellules de CTCL permettant une internalisation de la toxine, sa libération intra-cellulaire puis une destruction cellulaire. Le E7777 a montré un taux de réponse globale de 36 % et une durée médiane de réponse de 6,5 mois sur une étude de 112 patients atteints de CTCL [24, 25]. Les effets secondaires rapportés étaient de grade I ou II : asthénie, toxicité hépatique, réaction à la perfusion et troubles visuels, ainsi que syndrome de fuite capillaire.

### 4. Les cibles thérapeutiques potentielles dans les années à venir dans les CTCL

● **Anti-CCR8 :** le récepteur CCR8 est exprimé par les cellules T résidentes mémoires de la peau, considérées comme les cellules tumorales d'origine dans le mycosis fongoïde (MF), ainsi que par les lymphocytes T régulateurs (Treg) tumoraux. Il est également surexprimé

sur les cellules de Sézary dans le sang périphérique et sur les cellules T tumorales cutanées dans les formes avancées de CTCL [26]. Cibler CCR8 représente donc une stratégie thérapeutique potentiellement prometteuse, qui mérite d'être explorée dans les CTCL avancés, soit en monothérapie, soit en combinaison avec des inhibiteurs de points de contrôle comme le PD-1. À l'instar de l'anti-CCR4, l'intérêt réside dans la possibilité de cibler, en plus des cellules tumorales, les lymphocytes Treg infiltrant la tumeur, favorisant ainsi une réponse immunitaire antitumorale plus durable.

● **Anti-CD38** : CD38 est une protéine ubiquitaire, particulièrement exprimée par les cellules de l'immunité. Elle est surexprimée par les cellules tumorales de la peau, du sang et des ganglions chez les patients atteints de CTCL avancés [27]. De plus, la surexpression de CD38 sur les cellules tumorales serait inversement corrélée à la survie globale, ce qui constitue un potentiel nouveau facteur pronostique dans les CTCL.

● **Anti-CD47** : les cellules de l'immunité innée, en particulier les cellules myéloïdes (macrophages, monocytes, cellules dendritiques et granulocytes) jouent aussi un rôle primordial dans la défense antitumorale. CD47 est surexprimée sur les cellules tumorales de CTCL dans la peau comme dans le sang périphérique. C'est une protéine très importante dans l'immuno-régulation. Elle permet, en se liant à la protéine régulatrice SIRPα à la surface des cellules myéloïdes, d'inhiber leur phagocytose. En outre, CD47 jouerait également un rôle dans la prolifération même des cellules de Sézary. Des protéines de fusion anti-SIRPα/CD47 ont été étudiées dans les CTCL [28]. Cette molécule aurait également un effet synergique associé à un anti-PD-L1 en reprogrammant les macrophages associés à la tumeur de type M2 en phénotypes de type M1.

● **Anti-PD1/PDL1 (fig. 4)** : il existe une expression élevée de PD1 à la surface de

90 % des cellules de Sézary/MF mais également sur les lymphocytes T mémoires et effecteurs. Le rôle de PD1 est la régulation des cellules activées après une infection ou une inflammation, afin de clôturer un mécanisme immunitaire de défense. Certaines cellules tumorales et du micro-environnement tumoral ont la capacité d'exprimer le PDL1 à leur surface cellulaire, la liaison de cette molécule avec le PD1 va induire une inactivation des lymphocytes T. En effet, le blocage de la protéine PDL1 peut empêcher le clone tumoral d'inactiver les lymphocytes T effecteurs par le biais des récepteurs PD1. Les lymphocytes T retrouvent ainsi leur fonction d'immunosurveillance et de destruction des cellules cancéreuses. Un essai de phase II avec le pembrolizumab, comprenant 15 SS et 9 MF, a montré une réponse globale de 38 % après 58 semaines de suivi, et 95 % des patients étaient vivants à 1 an de traitement [29].

**5. L'allogreffe de cellules souches**

Il s'agit de l'un des seuls traitements aujourd'hui associés à des réponses complètes à long terme. C'est un espoir de guérison réservé à une minorité

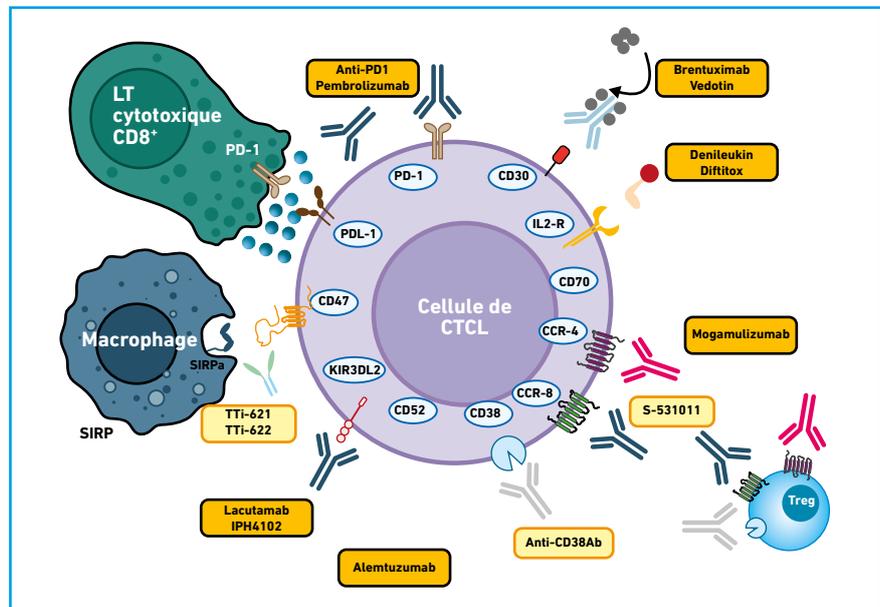
de patients relativement jeunes, sans comorbidité et en rémission complète ou quasi-complète avant la greffe [6, 30].

**6. Les CAR-T cells ou cellules T à récepteur antigénique chimérique**

Véritable révolution dans le traitement de certaines hémopathies réfractaires des cellules CAR-T ciblant notamment les CD7, CD70 ou CCR4 ils sont en cours d'étude clinique dans les lymphomes T.

**Conclusion**

L'immunothérapie a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les lymphomes T cutanés, pathologies où l'innovation thérapeutique est cruciale. Mais le traitement des CTCL au stade avancé reste toujours à ce jour un défi thérapeutique. Toutefois, l'immunothérapie est un réel espoir dans cette pathologie. Les avancées en recherche fondamentale et translationnelle, ainsi que l'inclusion de patients dans des essais cliniques, contribueront à approfondir la compréhension et à améliorer les traitements de ces maladies rares mais également à



**Fig. 4 :** Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux utilisés et en cours de recherche dans les CTCL. Créé par Biorender.

## Revue générale

identifier la place de ces thérapeutiques innovantes dans la stratégie thérapeutique, en monothérapie ou en combinaison afin d'induire des réponses immunes antitumorales synergiques.

### BIBLIOGRAPHIE

1. WILLEMZE R, CERRONI L, KEMPF W *et al.* The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 2019;133:17031714.
2. DOBOS G, DE MASSON A, RAM-WOLFF C *et al.* Epidemiological changes in cutaneous lymphomas: an analysis of 8593 patients from the French cutaneous lymphoma registry\*. *Br J Dermatol*, 2021; 184:10591067.
3. OLSEN EA, WHITTAKER S, WILLEMZE R *et al.* Primary cutaneous lymphoma: recommendations for clinical trial design and staging update from the ISCL, USCLC, and EORTC. *Blood*, 2021;140:419-437.
4. KIRSCH IR, WATANABE R, O'MALLEY JT *et al.* TCR sequencing facilitates diagnosis and identifies mature T cells as the cell of origin in CTCL. *Sci Transl Med*, 2015;7:308ra158.
5. PICCHIO MC, SCALA E, POMPONI D *et al.* CXCL13 is highly produced by Sézary cells and enhances their migratory ability via a synergistic mechanism involving CCL19 and CCL21 chemokines. *Cancer Res*, 2008;68:71377146.
6. DE MASSON A, BEYLOT-BARRY M, RAM-WOLFF C *et al.* Allogeneic transplantation in advanced cutaneous T-cell lymphomas (CUTALLO): a propensity score matched controlled prospective study. *Lancet Lond Engl*, 2023;401: 1941-1950.
7. GUENOVA E, WATANABE R, TEAGUE JE *et al.* Th2 cytokines from malignant cells suppress Th1 responses and enforce a global Th2 bias in leukemic cutaneous T cell lymphoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*, 2013;19: 37553763.
8. BONNET P, BATTISTELLA M, ROELENS M *et al.* Association of autoimmunity and long-term complete remission in patients with Sézary syndrome treated with mogamulizumab. *Br J Dermatol*, 2019;180:419420.
9. KIM YH, BAGOT M, PINTER-BROWN L *et al.* Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:11921204.
10. BOZONNAT A, BEYLOT-BARRY M, DEREURE O *et al.* Real-life efficacy of immunotherapy for Sézary syndrome: a multicenter observational cohort study. *eClinicalMedicine* [Internet]. 1 juill 2024 [cité 30 sept 2024];73. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(24\)00258-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(24)00258-X/fulltext)
11. BEYGI S, DURAN GE, FERNANDEZ-POL S *et al.* Resistance to mogamulizumab is associated with loss of CCR4 in Cutaneous T-cell Lymphoma. *Blood*, 2022;139:3732-3736.
12. TRUM NA, ZAIN J, MARTINEZ XU *et al.* Mogamulizumab efficacy is underscored by its associated rash that mimics cutaneous T-cell lymphoma: a retrospective single-centre case series. *Br J Dermatol*, 2022;186:153166.
13. MUSIEK ACM, WHITTAKER S, HOROWITZ SM *et al.* Characterization and outcomes in patients with mogamulizumab-associated skin reactions in the MAVORIC trial. *Eur J Cancer Oxf Engl*, 1990, 2021;156:S46.
14. DE MASSON A, DARBORD D, DOBOS G *et al.* Macrophage-derived CXCL9 and CXCL11, T-cell skin homing, and disease control in mogamulizumab-treated CTCL patients. *Blood*, 2022; 139:18201832.
15. BAGOT M, PORCU P, MARIE-CARDINE A *et al.* IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2019;20:11601170.
16. VAN DOORN R, DIJKMAN R, VERMEER MH *et al.* Aberrant expression of the tyrosine kinase receptor EphA4 and the transcription factor twist in Sézary syndrome identified by gene expression analysis. *Cancer Res*, 2004;64:55785586.
17. CLAUS C, RIETHER C, SCHÜRCH C *et al.* CD27 signaling increases the frequency of regulatory T cells and promotes tumor growth. *Cancer Res*, 2012;72: 36643676.
18. JACOBS J, DESCHOLMEESTER V, SILENCE K *et al.* CD70: une cible intéressante en immunothérapie anticancéreuse. Aux confins de l'oncologie, 2016;10:9.
19. LEUPIN N, ZINZANI PL, MORSCHHAUSER F *et al.* Cusatuzumab for treatment of CD70-positive relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*, 2022;128:10041014.
20. 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;180:15171520.
21. RAHBAR Z, LI S, TAVALLAE M *et al.* Variability in the expression of immunohistochemical markers: implications for biomarker interpretation in cutaneous T-Cell lymphoma. *J Invest Dermatol*, 2018;138:12041206.
22. PRINCE HM, KIM YH, HOROWITZ 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 Lond Engl*, 2017;390:555566.
23. DUMONT M, RAM-WOLFF C, ROELENS M *et al.* Efficacy and safety of brentuximab vedotin plus bendamustine in advanced-stage primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*, 2019; 181:13151317.
24. FOSS FM, KIM YH, PRINCE HMM *et al.* Efficacy and safety of E7777 (improved purity Denileukin diftitox [ONTAK]) in patients with relapsed or refractory cutaneous t-cell lymphoma: results from pivotal study 302. *Blood*, 2022; 140:14911492.
25. GIUSTINIANI J, DOBOS G, MOINS-TEISSERENCH *et al.* CCR8 is a new therapeutic target in cutaneous T-cell lymphomas. *Blood Adv*, 2022;6:35073512.
26. GIUSTINIANI J, DOBOS G, MOINS-TEISSERENCH *et al.* CCR8 is a new therapeutic target in cutaneous T-cell lymphomas. *Blood Adv*, 2022;6:35073512.
27. TA VA, BATTISTELLA M, ZHAO LP *et al.* CD38 Targeting in aggressive, treatment-refractory cutaneous t-cell lymphomas. *J Invest Dermatol*, 2023;143: 1329-1332.e3.
28. PATEL K, ZONDER JA, SANO D *et al.* CD47-Blocker TTI-622 shows single-agent activity in patients with advanced relapsed or refractory lymphoma: update from the ongoing first-in-human dose escalation study. *Blood*, 2021;138:3560.
29. KHODADOUST MS, ROOK AH, PORCU P *et al.* Pembrolizumab in relapsed and refractory mycosis fungoides and Sézary syndrome: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2020;38:2028.
30. 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;99:527534.

Adèle De Masson a déclaré les liens d'intérêts suivants: Takeda, Kyowa Kirin, Helsinn, Recordati Rare Diseases. Alizée Bozonnat a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.