Les lymphomes cutanés en 2021. Actualités et perspectives thérapeutiques

Pauline Ritou

▶ **To cite this version:**

Pauline Ritou. Les lymphomes cutanés en 2021. Actualités et perspectives thérapeutiques. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03589115

HAL Id: dumas-03589115

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03589115

Submitted on 25 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

RITOU Pauline

Présentée et soutenue publiquement le 22 Octobre 2021

LES LYMPHOMES CUTANES EN 2021

Actualités et perspectives thérapeutiques

Directeur de thèse : Monsieur D'INCAN Michel, Professeur, CHU Clermont-Ferrand, Service de Dermatologie et Vénérologie

Président du jury : Monsieur D'INCAN Michel, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :
Monsieur TOURNILHAC Olivier, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame TREVIS Sophie, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Pharmacie Hospitalière

Monsieur ROUANET Jacques, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Service de Dermatologie et Vénérologie

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES	: **JOYON** Louis
UNIVERSITE D'AUVERGNE	: **DOLY** Michel
	: **TURPIN** Dominique
	: **VEYRE** Annie
	: **DULBECCO** Philippe
	: **ESCHALIER** Alain
PRESIDENTS HONORAIRES	: **CABANES** Pierre
UNIVERSITE BLAISE PASCAL	: **FONTAINE** Jacques
	: **BOUTIN** Christian
	: **MONTEIL** Jean-Marc
	: **ODOUARD** Albert
	: **LAVIGNOTTE** Nadine
PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et	
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER	: **BERNARD** Mathias
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT	: **DEQUIEDT** Vianney
VICE-PRESIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION	: **FOGLI** Anne
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE	: **HENRARD** Pierre
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE	: **PEYRARD** Françoise
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES	: **PAQUIS** François

UFR DE MEDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES	: **DETEIX** Patrice
	: **CHAZAL** Jean
DOYEN	: **CLAVELOU** Pierre
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean – CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MARCHEIX Jean- Claude - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOUX Alain - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis – LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique

M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie
M. SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M. BERGER Marc	Hématologie
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M. ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M. ABERGEL Armando	Hépatologie
Mle BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M. RUIVARD Marc	Médecine Interne

PROFESSEURS DE 1ère CLASSE

M. CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M. VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M. D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
Mme JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M. GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M. TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques

M. MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M. RICHARD Ruddy	Physiologie
M. SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M. COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

PROFESSEURS DE 2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail

Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCE HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

MAITRES DE CONFERENCE DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen Pédiatrie	
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie

MAITRES DE CONFERENCE DE 2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine

M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
M. PIZON Frank	Santé Publique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M.BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M.TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale

A notre président de thèse

Monsieur le Professeur Michel D'INCAN

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce travail de thèse. Votre expérience et votre pédagogie m'ont beaucoup apporté de mon externat jusqu'à aujourd'hui. Vos qualités humaines m'ont été d'une grande aide dans certains moments difficiles et je vous en remercie encore.

A notre jury de thèse

Madame le Docteur Sophie TREVIS

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail. Avoir votre regard en tant que Docteur en Pharmacie sur cette thèse est pour moi une réelle chance.

Monsieur le Professeur Olivier TOURNILHAC

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse. Votre expérience, votre pédagogie et votre bienveillance ont toujours rendu nos échanges enrichissants, qu'il s'agisse de ce travail ou de nos patients communs.

Monsieur le Docteur Jacques ROUANET

Il me tenait à cœur que tu sois présent dans ce jury et je te remercie d'avoir accepté cette tâche. Toi qui m'as connu tout bébé docteur, ton soutien, aussi bien professionnel que personnel, m'a été précieux tout au long de mon parcours.

Remerciements

A mon papa, chaque jour dans mon cœur. Merci de m'avoir transmis les valeurs du travail, de la générosité et toutes les choses qui font que j'en suis là aujourd'hui. Tu me manques.

A ma petite maman, mon exemple de bienveillance et de bonté. Je t'aime plus que tout au monde et serai toujours là à tes côtés, comme tu l'as été chaque jour de ma vie.

A ma mémé Colette, merci pour tous les bons moments, les gâteaux, le verre de porto du dimanche, les paquets de pistaches et toutes ces petites choses qui remplissent mon cœur de joie. Merci de me garder petite fille dans ton regard et de toujours veiller sur moi.

A ma grande sœur chérie, sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui. Merci pour ton soutien sans faille, et pour avoir réussi à me remonter le moral (voire les bretelles) quand tout le monde avait échoué. Il me tarde d'ouvrir un nouveau livre avec toi et de réaliser nos rêves.
A mon grand frère Hervé. Merci de tout faire pour me rendre heureuse depuis que je suis toute petite, et d'être comme un deuxième petit papa pour moi.
A mon ptit frère Guillaume, toi qui me comprends en un regard et qui sais comment me faire sourire. Je ne te le dis pas assez mais tu es un grand frère formidable.

A mon Thibaut, merci pour ta patience et ton soutien, merci d'avoir supporté mes colères et mes doutes sans jamais faiblir. Je t'aime de tout mon cœur.

A mes neveux et nièces, les 6 rayons de soleils de ma vie. A ma Sasa et ma Nounou, mes grandes, mes petites sœurs, mes copines… merci d'être tout ça à la fois. A mon (petit) Antoine, je suis si fière de ce que tu es devenu. A Soane, Lisenn et Marius, mes antidépresseurs par excellence.
Au reste de la Mifa : A mes tatas Francine et Cricri, mon tonton Gérard, Maryse, Pierrot. Aux cousins et cousines : Alexis et Soizic, Manon, Morgane, Alexandre, Joe. A mes tatas Odette, Marcelle, Simone et Marinette. A Fred, Sandrine, Nadine et tous les autres, que j'ai toujours plaisir à revoir.
A Anne Laure et Fred, merci de supporter mon frère et ma sœur respectivement, et de faire partie de nos vies.
A ma belle-famille, Agnes, Guy, Jeremy, Charlotte, Papy.

A ma Lisou, merci d'être là depuis tout ce temps, et pour toutes ces choses qu'on a vécues ensemble. Tu es une amie en or. A ta petite Charlie, ma petite nièce de cœur.
A Julie, ma copine de toujours. Merci pour toute ton aide et ton soutien pour ce travail (surtout pour les fautes), et pour tout le reste.
A Marianne, une des meilleures rencontres de mon internat. Merci pour tous les bons moments, et d'être là dans tous les mauvais. Comme tu l'as si bien dit, la vie est beaucoup plus belle depuis que tu es là.
A Audrey, toi qui me comprends mieux que personne. Merci d'être entrée dans ma vie.

A la bande des Chameaux, merci d'avoir rendu mon externat aussi chouette, et d'être toujours là malgré les distances. Vous me manquez.

A la bande du Jeudis tout est permis, Benoit et Marie, Zouzou et Teddy, Malau, Kevin et Claire, Alex, Marine et Alex. A tous mes autres copines et copains de Mauriac : A Anaïs, ma colloc' des débuts, Lisa et Victor, Benja, Estelle, Laura et Mich, Marie et Adrien, Paul, Kiki, Pauline et Simon, Manon et Babou et tous les autres. Merci de m'avoir aidé à décompresser quand il le fallait.

A toute la Team des Dermatoloji(e)s : A ma beauty Queen Cloclo, ma presque colloc d'un an. A Nadia, merci pour ta générosité sans limite. A mes deux ptits loups, Cloclo au cœur tendre et JB l'âne. A ma Charline qui me manque déjà, Iris la doyenne du groupe, Aude mon futur binôme, Brice l'allergo expatrié. A Emmanuelle, Delphine, Amandine. Aux anciennes, Ines, Mélanie, Elodie, Méryll. A ma Lulu, merci d'être toi. A ma ptite Elise, merci pour tous les bons moments. A Marie, merci pour ta gentillesse et ta douceur. A Justine, merci pour ton soutien, ton petit grain de folie, et surtout pour la chanson des légumes. A Cécilia, j'ai hâte de travailler à tes cotés.

A Sandrine, merci pour tous tes conseils et ta bienveillance à mon égard. Ton dévouement auprès de tes patients est un exemple pour moi. **A Marie Christine**, merci de nous transmettre votre passion de la dermatologie et de l'allergologie. Vous allez beaucoup manquer à ce service, je vous souhaite le meilleur. **A tous les dermatologues du service**.

A toute l'équipe du CHU, secrétaires, infirmier(e)s, aides-soignantes et ASH, vous êtes une équipe au top ! A mon ptit Toinou, tu es devenu un véritable ami. A Sandra et Julie, merci pour votre bonne humeur permanente. Au duo de choc Manon et Juju.

A toute l'équipe d'Aurillac. A Mme Dorcier, merci pour tout le savoir que vous m'avez transmis, et votre soutien. A Claude, merci pour votre bienveillance. A Valérie, pour ta gentillesse permamente. A toutes les infirmières : Agnès, Sandrine et Maryline, merci pour votre aide et votre dévouement, et toutes les infirmières d'hospitalisation avec qui j'ai passé de supers moments. Il me tarde de vous retrouver pour de nouvelles aventures ! A tous les internes rencontrés là-bas : Laurine, Sophie et Célia mes collègues de médecine C, Manon et Arnaud, Danny et tous les autres.

A toute l'équipe de Montluçon. A Mr Philippon et Mme Antoniotti, merci pour votre expérience et votre bienveillance. A mes co-internes Justine et Bigeault avec qui j'ai passé un super semestre. A tous les internes de la Team de Montlu. Merci à toutes les infirmières, secrétaires, aides-soignantes, ASH, cadre, pour m'avoir si bien accueillie.

A l'équipe de Maxillo. Au Pr Barthélemy, merci de m'avoir accueilli dans votre service. A Nathalie, merci pour tout ce que tu m'as appris. Merci à toute l'équipe soignante pour m'avoir si bien intégrée. A Léa, Delphine, Chloé, Marion, Anaïs, Agathe, Julia, avec qui j'ai tant rigolé.

A toute l'équipe de Vichy. A Clémentine, se fut un plaisir de travailler avec toi ces quelques mois. Aux infirmières et aides-soignantes, mes petites mamans de procurations. Aux secrétaires, toujours au top.

A tous mes patients, c'est vous qui me faites grandir un peu plus chaque jour et j'espère être fidèle à mes promesses.

A ma petite Tyna, mon pot de colle qui a passé autant de temps dans le bureau que moi :)

Table des matières

Liste des abréviations ***14***

Liste des Tableaux et Figures ***15***

Introduction ***16***

Méthodologie ***19***

Partie 1: Les lymphomes T cutanés ***20***

I. Généralités **21**

II. Avancées récentes **29**

II. 1. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques 29

II. 2. Inhibiteurs des histones Désacétylases 33

II. 2.1. Le Vorinostat 34

II. 2.2. La Romidepsine 34

II. 2.3. Autres inhibiteurs des histones désacétylases 35

II. 3. Brentuximab vedotin (Adcetris®) 37

II. 4. Mogamulizumab (Poteligeo®) 42

II. 4.1. Mogamulizumab en monothérapie 42

II. 4. 2. Associations potentielles 46

III. Voies de développement **49**

III. 1. Traitements locaux 49

III. 1. 1. Inhibiteurs des HDAC topiques 49

III. 1. 2. Les inhibiteurs de STAT3 topiques 50

III. 1.3. Agonistes des Toll Like Receptor (TLR) topiques 50

III. 1.4. Carmustine et O6 Benzyl Guanine 51

III. 1.5. Rétinoïdes topiques 52

III. 1.6. Photothérapie dynamique 53

III. 1.7. Chimiothérapie intratumorale 54

III. 1.8. Traitement symptomatique 54

III. 2. Immunothérapie anti-tumorale 55

III. 2.1. Inhibiteurs des check point 55

III. 2. 2. Anticorps Monoclonaux 60

III. 2. 3. AFM13 : Anticorps bispécifique CD30 CD16A 64

III. 2. 4. TTI-621 66

III. 2. 5. Immunotoxines 67

III. 2. 6. CAR-T Cells 71

III. 2. 7. Vaccination anti-tumorale 76

III. 2. 8. Inhibiteurs des Interleukines 78

III. 3. Modulation des voies de signalisation intracellulaires 80

III. 3. 3. Voie JAK/STAT/BCL2 80

III. 3. 4. Voie du Nuclear factor-kappaB (NF-κB) 82

III. 3. 5. Voie PIK3-AKT-mTOR 85

III. 3. 6. Inhibiteurs des micro-ARN 87

III. 3. 6. Inhibiteurs des tyrosines kinases 90

III. 4. Autres molécules 91

III. 4. 1. Rétinoïdes de synthèse 91

III. 4. 2. Forodesine 92
III. 4. 3. Lénalidomide 94
III. 4. 4. Pralatrexate 96

Partie 2: Les lymphomes B cutanés *99*

I. Généralités **100**

II. Avancés thérapeutiques **106**
II. 1. Traitements locaux 106
II. 1. 1. Interféron alpha en intra lésionnel 106
II. 1. 2. Interferon gamma (TG1042) intralésionnel 106
II. 1. 3. Imiquimod 108
II. 1. 4. Photothérapie dynamique 109
II. 2. Traitements systémiques 110
II. 2. 1. Rituximab en monothérapie 110
II. 2. 2. Radio-immunothérapie 112
II. 2. 3. Doxorubicine 114
II. 2. 4. Inhibiteurs des tyrosines kinases 114
II. 2. 5. Lénalidomide 116
II. 2. 6. Inhibiteurs des check-points 118
II. 2. 7. Anticorps bi-spécifiques 119
II. 2. 8. Car-T cells 121

Partie 3 : Expérience de notre centre dans l'utilisation du Mogamulizumab et de l'Allogreffe dans les Lymphomes T cutanés *122*

I. Traitement par Mogamulizumab **123**
I. 1. Cas clinique N°1 123
I. 2. Cas clinique N°2 126
I. 3. Cas clinique N°3 128
I. 4. Cas clinique N°4 129
I. 5. Conclusion 131

II. Traitement par Allogreffe **132**
II. 1. Cas clinique N° 1 132
II. 2. Cas clinique N°2 134
II. 3. Conclusion 136

Conclusion *137*

Bibliographie *139*

ANNEXES *155*

Liste des abréviations

ADCC : Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps
ADCP : Phagocytose Cellulaire Dépendante des Anticorps
ALA : Acide aménolévulinique
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

CLA : Cutaneous Lymphocyte Antigen

DMF : Diméthylfumarate

EMA : Agence Européenne du médicament
EORTC : European Organization of Research and Treatment of Cancer

FDA : Food and Drug Administration

GFELC : Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés
GM-CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages
GVH : Greffe versus hôte
GvL : Greffe versus lymphome

HDAC : Histones Désacétylases

ISCL : International Society for Cutaneous Lymphomas

KIR : Killer Immunoglobuline like Receptor

LAGC : Lymphome anaplasique à grandes cellules
LAL : Leucémie aiguë lymphoïde
LBC : Lymphome B cutané
LBDGC : Lymphome B diffus à Grandes cellules
LH : Lymphome Hodgkinien
LNH : Lymphome non-Hodgkinien
LTC : Lymphome T cutané
LTP : Lymphome T périphérique

MAL : Aminolévulinate de méthyle
MF : Mycosis fongoïde

NK : Natural Killer
NFκB : Nuclear Factor kappa B

ORR : Overall response rate = taux de réponse globale

PNP : purine nucléoside phosphorylase
PUVA : Photochimiothérapie par UVA et psoralène

RCP : Réunion de RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

SS : Syndrome de Sézary

TLR : Toll like Receptor
TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

WHO : World Health Organisation

Liste des Tableaux et Figures

TABLEAUX :

Tableau I: Classification des lymphomes cutanés issue de la classification WHO-EORTC 2018 18
Tableau II: Classification TNM des Lymphomes T cutanés issue de la classification proposée par l'ISCL et l'EORTC en 2007 23
Tableau III: Stadification des Lymphomes T cutanés issue de la classification proposée par l'ISCL et l'EORTC en 2007 24
Tableau IV: Synthèse des recommandations thérapeutiques dans les Lymphomes T réalisée à partir des recommandations européennes de 2007 et des recommandations françaises de 2010**.** 27
Tableau V : Classification TNM des Lymphomes T cutanés autre que Mycosis fongoïde ou syndrome de Sézary issue de la classification proposée par l'ISCL et l'EORTC en 2007 102
Tableau VI: Synthèse des recommandations thérapeutiques dans les Lymphomes B cutanés réalisée à partie des recommandations européennes de 2008 et des recommandations françaises de 2010 105

FIGURES :

Figure 1: Mécanisme d'action du Brentuximab 38
Figure 2: Structure et mécanisme d'action du Mogamulizumab 44
Figure 3: Voie PD-1 et PD-L1 et mécanisme d'action des inhibiteurs des check-points 56
Figure 4: Mécanisme d'action du Lacutamab 63
Figure 5: Structure et mécanisme d'action du TTI-621 67
Figure 6: Processus de fabrication et de réinjection des CAR-T cells 72
Figure 7: Mode d'action du Diméthylfumarate 84
Figure 8: Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR 85
Figure 9: Expression des Micro-ARN dans les lymphomes T cutanés 88
Figure 10: Mode d'action de la Forodesine 92
Figure 11: Différents mécanismes d'action du Lénalidomide 94
Figure 12: Mécanisme d'action du Pralatrexate 97
Figure 13: Mécanisme d'action du Rituximab 110
Figure 14: Les voies de signalisation en amont de l'activation du BCR 115
Figure 15: Mécanisme d'action du Blinatumomab 119

Introduction

Les lymphomes cutanés représentent un groupe hétérogène de lymphomes non-Hodgkiniens (LNH). Ils correspondent à une prolifération (ou une accumulation) de lymphocytes dans la peau, sans atteinte extra-cutanée au diagnostic. Il s'agit des lymphomes extra-ganglionnaires les plus fréquents après les lymphomes digestifs.

Malgré des caractéristiques morphologiques proches de certains lymphomes ganglionnaires atteignant secondairement la peau, leur évolution clinique et leur pronostic restent très différents et nécessitent une prise en charge particulière en centre dédié aux lymphomes cutanés.

La classification WHO-EORTC mise à jour en 2018 présente la classification des lymphomes cutanés. Elle distingue les lymphomes T primitifs cutanés (LTC) d'une part et les lymphomes B primitifs cutanés (LBC) de l'autre. (1) (Tableau I)

Les lymphomes cutanés étant relativement peu fréquents et très divers sur le plan clinique et histopathologique, les recommandations thérapeutiques fournies par les sociétés savantes reposent essentiellement sur des études rétrospectives de faibles effectifs. Néanmoins, ils ont bénéficié des progrès majeurs en Oncologie avec l'avènement de l'immunothérapie anti-tumorale et d'autres technologies.

L'objet de ce travail est de réaliser une synthèse des molécules innovantes actuellement sur le marché dans les lymphomes cutanés, et de présenter les principales perspectives thérapeutiques en 2021.

Nous diviserons ce travail en trois grandes parties. Les deux premières parties présenteront les lymphomes T cutanés d'une part et les lymphomes B cutanés de l'autre. Pour chaque partie, nous reprendrons rapidement les généralités sur ces entités, puis nous étudierons les avancées thérapeutiques et les futures voies de développement. Enfin, une dernière partie portera sur l'expérience de notre centre dans l'utilisation du traitement par Mogamulizumab et par Allogreffe, avec la présentation des 4 et 2 patients traités par chacune de ces approches respectives.

Tableau I: Classification des lymphomes cutanés issue de la classification WHO-EORTC 2018 (1)

Classification WHO-EORTC 2018	Fréquence, %	Survie spécifique à 5 ans, %
LYMPHOMES T CUTANES		
Mycosis fongoïde	39	88
Variants du Mycosis fongoïde		
MF folliculotrope	5	75
Réticulose Pagétoïde	<1	100
Chalazodermie granulomateuse	<1	100
Syndrome de Sézary	2	36
Leucémie/Lymphome T de l'adulte	<1	Données non disponibles
Lymphoprolifération cutanées T CD30 positives		
Lymphome cutané anaplasique à Grandes cellules	8	95
Papulose lymphomatoïde	12	99
Lymphome T sous-cutané de type panniculite	1	87
Lymphome T/NK extranodal de type nasal	<1	16
Infection chronique active à EBV	<1	Données non disponibles
Lymphomes T périphériques cutanés, sous-types rares		
Lymphome T cutané primitif gamma/delta	<1	11
Lymphome T cutané agressif épidermotrope CD8+ (provisoire)	<1	31
Lymphoprolifération T cutanées primitives CD4+ à petites et moyennnes cellules (provisoire)	6	100
Lymphome T cutané primaire acral CD8+ (provisoire)	<1	100
Lymphome T périphériques cutanés, non spécifiés	2	15
LYMPHOMES B CUTANES		
Lymphome B cutané de la zone marginale	9	99
Lymphome B cutané centro-folliculaire	12	95
Lymphome B cutané diffus à grandes cellules de type jambe	4	56
Ulcère cutaneo-muqueux EBV+	<1	100
Lymphome B intravasculaire à grandes cellules	<1	72

Méthodologie

Pour ce qui est des avancées thérapeutiques actuelles et futures, ce travail est basé sur un travail de recherche dans la base de données *Clinical Trials*, avec les mots clés « Cutaneous T cell lymphoma, CTCL, Cutaneous B cell lymphoma, CBCL, mycosis fungoides, Sezary Syndrom, primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma leg-type, primary cutaneous marginal zone lymphoma, primary cutaneous follicle center lymphoma ». Un total de 585 études a découlé de cette recherche, avec finalement 85 études retenues pour les Lymphomes T cutanés et seulement une dizaine d'études pour les Lymphomes B cutanés. Les études abandonnées, trop anciennes, portant sur des patients atteints de lymphomes ou de néoplasie sans précision ont été éliminées. A partir de ces résultats, les études ont été triées par classe thérapeutique puis par traitement, et chacun des traitements a bénéficié d'une revue de la littérature dans la base de données PubMed.

Partie 1 :

Les lymphomes T cutanés

I. Généralités

A l'opposé de la plupart des lymphomes non-Hodgkiniens ganglionnaires qui sont dérivés des lymphocytes B, 75 à 80% des lymphomes primitifs cutanés sont dérivés des lymphocytes T. (1,2)

Le mycosis fongoïde (MF) et les lymphomes T érythrodermiques (dont le syndrome de Sézary) sont les deux formes les plus classiques de lymphome T cutané. Le MF représente à lui seul 60 % des lymphomes T cutanés et 40% de l'ensemble des lymphomes cutanés. Son pronostic est favorable dans la majorité des cas avec un taux de survie à 88% à 5ans. (1,2)

Le MF a une incidence d'environ 6 à 9 cas/million d'habitants/an. Il atteint principalement les sujets d'âge médian, entre 55-60ans, même si l'ensemble de la population, y compris pédiatrique, peut être touchée. Le ratio Homme/Femme est de 2 pour 1. (3)

Le syndrome de Sézary (SS), constitue une forme érythrodermique et leucémique de lymphome T cutané. Il est caractérisé par la triade érythrodermie, polyadénopathies et atteinte sanguine. Son pronostic est plus sombre que celui du MF, y compris dans sa forme érythrodermique, avec une survie à 5 ans de l'ordre de 36%. (1,4)

Les lymphoprolifération CD30+ primitivement cutanées constituent le deuxième groupe le plus fréquent des lymphomes T cutanés, environ 25% d'entre eux. Elles regroupent les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) primitivement cutanés et la papulose lymphomatoïde. (1)

Les autres formes plus rares de lymphomes T cutanés ne seront pas développées ici.

L'approche thérapeutique est basée sur la classification TNMB et la stadification proposées par l'European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) et l'International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL). Elle est déterminée par surface corporelle atteinte (T), la présence et le nombre d'adénopathies (N), et la présence de métastases viscérales (M). Le B est fonction de l'atteinte sanguine, recherchée seulement en cas de forme érythrodermique (T4) ou de forme étendue >80% de la surface corporelle. (Tableau II et III)

Tableau II: Classification TNM des Lymphomes T cutanés issue de la classification proposée par l'ISCL et l'EORTC en 2007 (4)

T : Atteinte Cutanée	
T1: Lésions cutanées érythémateuses non infiltrées, papules ou plaques < 10% de surface corporelle	
	T1a: Uniquement des lésions non infiltrées
	T1b: Présence de plaques
T2: Lésions cutanées érythémateuses non infiltrées, papules ou plaques ≥ 10% de surface corporelle	
	T2a: Uniquement des lésions non infiltrées
	T2b: Présence de plaques
T3: Une ou plusieurs lésion(s) tumorale(s) (de 1cm ou plus de diamètre)	
T4 : Forme érythrodermique (≥ 80% de la surface corporelle atteinte)	
N : Statut Ganglionnaire	
N0: Absence d'adénopathie périphérique palpable	
N1: Adénopathie périphérique palpable, histologie grade 1 allemand ou NCI LN_{0-2}	
	N1a : Absence de clone
	N1b : Présence d'un clone
N2: Adénopathie périphérique palpable, histologie grade 2 allemand ou NCI LN_3	
	N2a : Absence de clone
	N2b : Présence d'un clone
N3: Adénopathie périphérique palpable, histologie grade 3-4 allemand ou NCI LN_4, Clone + ou -	
Nx : Adénopathie périphérique palpable, non confirmée en histologie	
M : Statut Viscéral	
M0: Absence d'atteinte viscérale	
M1: Atteinte viscérale (avec confirmation histologique, et l'organe concerné doit être précisé)	
B : Atteinte sanguine	
B0 : ≤ 5% de lymphocytes atypiques (cellules de Sézary) parmi les lymphocytes circulants	
	B0a : Absence de clone
	B0b : Présence d'un clone
B1 : > 5% de lymphocytes atypiques (cellules de Sézary) parmi les lymphocytes circulants, < 1000/µL	
	B1a : Absence de clone
	B1b : Présence d'un clone
B2 : Cellules de Sézary ≥ 1000/µL, avec un clone T majoritaire	

Tableau III: Stadification des Lymphomes T cutanés issue de la classification proposée par l'ISCL et l'EORTC en 2007 (4)

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
III	4	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

Le traitement des lymphomes T cutanés, longtemps non codifié et basé sur des preuves scientifiques faibles, a fait l'objet de recommandations précises telles que les recommandations Européennes de 2017 et les recommandations du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC) en 2010. (5,6)

Le Tableau IV reprend sous forme synthétique les recommandations actuelles. Dans les stades précoces, avec une atteinte strictement cutanée et limitée, les dermocorticoïdes restent à la base du traitement. En fonction de la disponibilité locale et de l'appréciation du thérapeute, il peut ensuite être proposés un traitement par gel de Chlorméthine (Gel LEDAGA®) ou par photothérapie.

La radiothérapie peut être proposée sur des zones limitées au niveau de plaques récalcitrantes ou sur certaines tumeurs.

A partir du stade II B et dans les formes limitées résistantes à un traitement local, un traitement systémique sera proposé. Les principales molécules actuellement disponibles en France et en Europe sont le Méthotrexate à faible dose, l'Interferon alpha (mais qui ne dispose plus d'une AMM officielle pour les lymphomes cutanés), et en seconde intention un rétinoïde systémique, le Bexarotène (TARGRETIN®). Il peut être aussi proposé, devant une forme tumorale ou comportant des plaques infiltrées, une monochimiothérapie avec des molécules telles que la Doxorubicine ou la Gemcitabine.

L'électronthérapie corporelle totale est une des techniques proposées dans les formes évoluées, et particulièrement dans les atteintes T2. Elle est rarement suffisante à elle seule dans les formes non limitées à la peau et elle ne s'adresse qu'aux patients présentant des lésions peu infiltrées. Le faible nombre de centres proposant cette technique limite son utilisation en France. Classiquement utilisée à des doses allant de 36 à 40 Grays, des études ont montré l'intérêt de doses plus faibles et donc reproductibles en cas de rechute. (NCT01073267) (7) Une étude prospective observationnelle en cours de recrutement étudie la technique de la « rôtisserie », plaque tournante permettant une efficacité optimale avec des doses d'irradiation faibles (NCT02702310).

En cas d'atteinte sanguine même limitée (à partir du stade III B), la photophérèse extracorporelle est le traitement de choix, plus ou moins associée à un autre traitement systémique. Là encore, son utilisation dépend de la disponibilité de l'équipement de photophérèse. Elle ne présente aucune contre-indication formelle (en dehors de l'insuffisance cardiaque sévère) et très peu d'effets indésirables.

En deuxième ligne, des traitements par polychimiothérapies (type CHOP), souvent très mal tolérés et suspensifs, ou par Chlorambucil et corticothérapie faible dose, peuvent être proposés au cas par cas. D'autres molécules plus récentes comme les inhibiteurs des histones désacétylases, le Brentuximab-vedotin, le Mogamulizumab, sont de plus en plus utilisés. Nous détaillerons leur place dans le prochain paragraphe, ainsi que celle de l'Allogreffe, utilisée en dernier recours chez des patients rigoureusement sélectionnés.

Dans le cas particulier des lymphoprolifération cutanées CD30 +, l'approche sera légèrement différente mais basée sur les mêmes molécules. Le TNM utilisé est le même que celui des lymphomes B cutanés. (8) Dans la papulose lymphomatoïde, où les lésions sont classiquement autorégressives, une abstention thérapeutique sera de rigueur ou on proposera éventuellement un traitement par dermocorticoïdes. En cas de lésions persistantes, un traitement par Photochimiothérapie (UVB ou par UVA et psoralène (PUVA)) ou par Gel de Chlormétrine peut être proposé. Pour le LAGC CD30+ cutané, une régression spontanée et donc une simple surveillance est possible dans 30% des cas. Dans les formes persistantes, une radiothérapie en cas de lésion limitée, ou un traitement systémique par Méthotrexate en cas de lésions multifocales est recommandé. Les traitements de deuxième intention sont l'Interféron alpha et le Bexarotène. Le traitement par polychimiothérapie (type CHOP) est exceptionnellement utilisé, et est actuellement supplanté par le développement du Brentuximab.

Tableau IV: Synthèse des recommandations thérapeutiques dans les Lymphomes T réalisée à partir des recommandations européennes de 2007 et des recommandations françaises de 2010.

Stade	Ligne de traitement	Traitement	Modalités et remarques
Stade Localisé (IA,IB, IIB)	**Abstention thérapeutique**		Stade IA seulement Sous couvert d'une surveillance clinique étroite
	Première ligne	**Dermocorticoïdes**	Surtout Stades IA et IIA Dermocorticoïdes très forts type Clobétasol Deux applications par jour
		Photothérapie	UVBTL01 pour les lésions non infiltrées PUVA si infiltration, MF pilotrope
		Gel de Chlorméthine	Prescription hospitalière 7 jours sur 7 selon AMM 3 fois par semaine en pratique en fonction de la tolérance
		Radiothérapie locale	Lésions limitées résistantes
	Deuxième ligne	**Méthotrexate**	15 à 25 mg par semaine Surveillance BH, fonction rénale, NFS Contraception
		Interféron	Seulement la forme pégylée
		Bexarotène	AMM après échec d'un premier traitement systémique Posologie 300mg/m2/jour initialement Surveillance T4L et Triglycérides
		Electronthérapie corporelle totale	Surtout dans les formes étendues T2 Peu de centres disponibles en France
Stade IIB Présence de lésion(s) tumorale(s)	**Première ligne**	**Méthotrexate**	Idem stades précoces
		Interféron	Idem stades précoces
		Bexarotène	Idem stades précoces
		Electronthérapie corporelle totale	Rarement suffisante seule
		Radiothérapie	Lésions localisées récalcitrantes
		Monochimiothérapie	Gemcitabine Doxorubicine
		Inhibiteurs des histones désacétylases	ATU nominatives Romidepsine voie IV Vorinostat voie PO
	Deuxième ligne	**Brentuximab**	Surtout si CD30+

			1,8mg/kg voie IV, sur 30 min toutes les 3 semaines
		Mogamulizumab	Formes non transformées 1 mg/kg voie IV sur au moins 60 minutes J1, J8, J15, J22 cycle de 28 J puis J1 et J15 cycle de 28J en entretien
		Polychimiothérapie	Type CHOP Effet suspensif et toxicité importante
		Allogreffe	Patients jeunes, sans comorbidités Rémission complète avant Donneur phéno ou haplo-identique
Stade III A-B, IV A-B Erythrodermie	**<u>Première ligne</u>**	**Interféron**	/
		Méthotrexate	/
		Bexarotène	/
		Electronthérapie Corporelle totale	Jamais en monothérapie
		Photothérapie extracorporelle	En cas d'atteinte sanguine même minime
	<u>Deuxième ligne</u>	**Monochimiothérapie**	Gemcitabine Doxorubicine
		Inhibiteurs des histones désacétylases	/
		Polychimiothérapie	/
		Allogreffe	/
		Mogamulizumab	/
		Brentuximab	/

II. Avancées récentes

II. 1. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'autogreffe de cellules souches, au départ utilisée dans les LTC, est abandonnée à l'heure actuelle à cause d'un taux de rechute très important. (5)

L'allogreffe est aujourd'hui un des seuls traitements potentiellement curateurs dans les formes avancées de LTC. Les formes avancées comprennent les formes tumorales, érythrodermiques et les formes avec atteinte extracutanée. Leur pronostic est défavorable avec une survie moyenne entre 1 et 5 ans. (6)

L'allogreffe a été utilisée pour la première fois en 1994 dans le MF, et a depuis bénéficié de plusieurs études rétrospectives. Le principal enjeu est de diminuer la toxicité de ce traitement, puisque la mortalité rapportée à l'allogreffe elle-même est de l'ordre de 20%. (6)

Les résultats de l'allogreffe dans le LTC reposent sur 6 principales études, dont une seule prospective. (7–12)

Une méta-analyse de 2020 regroupant toutes ces études sauf l'étude française met en évidence un taux de réponse globale (ORR) de 59%, avec une survie sans progression à un an de 36% des cas et une mortalité sans rechute de 19%. (13)

Les résultats de l'étude française étaient similaires avec une survie globale de 57% à 29 mois, une survie sans progression de 31% et un taux de rechute de 50%. (12)

Plusieurs points sont à évaluer dans l'allogreffe, de l'indication thérapeutique jusqu'à la prise en charge post-allogreffe.

Premièrement, l'allogreffe doit être réservée à des patients atteints de formes réfractaires, de moins de 65 voire 70 ans, en tenant compte surtout de l'âge physiologique. (14)

Deuxièmement, le patient doit être en réponse complète ou quasi-complète avant la greffe. Le traitement par Brentuximab (plus ou moins associé à la Bendamustine), l'électronthérapie corporelle totale, et la photophérèse dans les atteintes sanguines, semblent être les meilleurs candidats dans ce cadre. (15)

Le Mogamulizumab a lui aussi été étudié en pré-allogreffe. Néanmoins, de par son effet sur les lymphocytes T régulateurs, il semble être lié à un risque accru de réaction de Greffe versus hôte (GvH). Son utilisation nécessite de plus amples études, notamment pour déterminer le bon délai entre le traitement et la greffe. On déconseille en général une allogreffe dans les 6 mois suivant un traitement par Mogamulizumab. (14,16)

En ce qui concerne le choix du donneur, il est recommandé de privilégier les donneurs apparentés appariés. Pour les autres types de donneurs, la mortalité est la même entre l'utilisation de cellules souches haploidentiques et l'utilisation d'un donneur apparenté non apparié, et est plus importante avec un donneur non apparié non apparenté. (14)

Pour le conditionnement, un conditionnement non myélo-ablatif est aujourd'hui recommandé. D'une part celui-ci limite la morbidité que peut avoir une aplasie totale, et

permet de maintenir un meilleur effet de Greffe versus Lymphome (GvL), qui est important dans les LTC. (14)

Une étude de phase II portant sur 35 LTC (NCT00896493) s'est intéressée à un conditionnement par électronthérapie corporelle totale, injection de globuline anti-thymocyte et irradiation lymphoïde totale. Le taux de réponse complète, et ce malgré l'absence de rémission totale du lymphome avant la greffe, était de 57%, 73% pour les SS et 31% pour les MF. (17)

L'utilisation de globuline anti-thymocyte ou d'autres traitements comme l'Alemtuzumab, à visée de déplétion lymphocytaire, n'est actuellement pas recommandée. En effet, un taux de récidive plus important et une diminution de l'effet de greffe versus lymphome, qui passe par l'action des lymphocytes T du patient, ont été rapportés dans l'étude française. (12,14)

En post-allogreffe, les réactions de type GVH sont une des principales causes de mortalité sans progression avec les infections. Les principaux traitements préventifs utilisés aujourd'hui sont des traitements immunosuppresseurs tels que la Ciclosporine ou le Mycophénolate mofétil, ou encore le Méthotrexate. L'approche actuelle tend vers l'utilisation de molécules qui seraient à la fois actives en prévention et traitement de la GvH et sur le LTC, par exemple le Vorinostat, mais les preuves sont faibles et nécessitent d'autres études. (14)

Dernièrement, en post-allogreffe, un des objectifs principaux est de limiter le risque de rechute, qui est d'environ 50%. Pour cela plusieurs options sont disponibles : une diminution rapide de l'immunodépression du patient, la réinjection de lymphocytes de donneurs et la reprise d'un traitement systémique. Une diminution rapide de

l'immunodépression est formellement contre indiquée en cas de GvH qui concerne une proportion importante des patients. (14)

La réinjection de lymphocytes de donneurs augmente le risque de GVH mais a montré une efficacité potentielle, notamment dans l'étude Européenne, avec un taux de réponse complète chez la moitié des patients ayant rechuté. (8)

Enfin, l'option de la reprise d'un traitement local ou systémique en fonction de l'étendue de la récidive et de l'efficacité des traitements antérieurs, est bien sûr l'une des principales options à envisager. Dans ce cadre, le Brentuximab semble là aussi être un traitement intéressant et bien toléré en post-allogreffe. (15,18)

Actuellement se pose la question de l'utilisation plus précoce de l'allogreffe dans le schéma thérapeutique des LTC, à des stades moins avancés et chez des patients moins fragiles, pour l'obtention de taux de réponses similaires voire meilleurs, avec un taux de mortalité imputable au traitement moins important. (13)

La première étude multicentrique, prospective de phase III s'intéressant à cette question est en cours de recrutement dans 30 centres français du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (CUTALLO, NCT02520908). Elle a pour but d'évaluer l'efficacité de l'allogreffe en comparaison aux traitements systémiques conventionnels, chez les patients atteints de MF ou SS, âgés de 18 à 65 ans, avec au moins un facteur de mauvais pronostic. La survie sans progression sera étudiée à 3 ans.

Au total, l'allogreffe reste une option thérapeutique encore utilisée dans les formes évoluées de LTC, au prix d'une morbidité lié au traitement importante. Sa place reste à

préciser dans des stades un peu plus précoces, et l'étude CUTALLO devrait affiner ces données. L'avènement de traitements plus ciblés et moins toxiques pourrait rendre cette approche obsolète dans les années à venir.

II. 2. Inhibiteurs des histones Désacétylases

Les histones désacétylases (HDAC) sont des enzymes ubiquitaires capables de modifier l'acétylation de protéines histones et non histones, et donc de modifier la compaction de la chromatine et la transcription. Elles régulent de nombreuses voies dans le cycle cellulaire, l'apoptose et la synthèse des protéines. Elles sont au nombre de 18, réparties en 4 classes en fonction de leur degré d'homologie de structure par rapport à l'HDAC de la levure. Elles ont des propriétés et des actions différentes sur les cellules et sont localisées de façon variable à l'intérieur de la cellule.

Dans de nombreux cancers, la dérégulation de ces enzymes est à l'origine d'une rupture d'équilibre dans l'acétylation des histones et conduit à l'expression aberrante de certains gènes impliqués dans la survie et la prolifération des cellules tumorales.

Les inhibiteurs des histones désacétylases constituent une classe de molécules récentes, en voie de développement en oncologie. Il existe plusieurs types d'inhibiteurs des HDAC agissant de façon variable sur les différentes classes d'HDAC.

Les effets indésirables de ces molécules sont semblables avec des troubles digestifs, une asthénie, des cytopénies, une augmentation de l'intervalle QT et des thromboses veineuses profondes pour le Vorinostat.

Actuellement, deux inhibiteurs des HDAC sont approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) dans le traitement des LTC : le Vorinostat et la Romidepsine ; le Belinostat est approuvé quant à lui dans les Lymphomes T périphériques. D'autres molécules comme le Panobinostat, le Resminostat et le Chidamide sont à l'essai.

II. 2.1. Le Vorinostat

Le Vorinostat a été le premier inhibiteur des HDAC accepté par la FDA en 2006 pour le traitement des manifestations cutanées des patients atteints de LTC, en rechute ou réfractaires, après deux traitements systémiques. En France, il est disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative seulement et n'est pas encore accepté non plus à l'échelle Européenne.

L'acceptation par la FDA était basée sur deux principales études de phase II, englobant 74 patients pour la première et 33 patients pour la seconde, avec des taux de réponse objectives de 29,7% et 24,7 % respectivement. La durée de vie sans progression était de 4,9 mois dans la première étude et environ 7,5 mois dans la deuxième. (19,20)

Plus récemment, l'étude de phase III MAVORIC (NCT01728805), étudiant l'efficacité du Mogamulizumab par rapport au Vorinostat a montré un taux de réponse globale de seulement 4% avec une survie sans progression de 3,1 mois contre 7,7 mois pour le Mogamulizumab, sur 372 patients.

II. 2.2. La Romidepsine

La Romidepsine est un inhibiteur des HDAC utilisable par voie intraveineuse approuvée par la FDA en 2009 dans le traitement des LTC sur la base de deux études de phases II,

regroupant à elles deux 167 patients (NCT00106431, NCT00007345). Le taux de réponse était similaire dans ces deux études, de l'ordre de 34%. L'efficacité était objectivable dans tous les compartiments : cutané, sanguin et ganglionnaire. La durée de réponse rapportée était de 13 à 15 mois. (21,22)

Il est important de noter la nette efficacité de cette molécule dans le prurit, de l'ordre de 92%, et ce de façon précoce. De plus, l'efficacité sur le prurit a été rapportée chez des patients ne présentant pas de réponse cutanée objectivable. (22)

Actuellement, la Romidepsine n'est pas recommandée en France et en Europe, mais disponible sous forme d'ATU.

Plusieurs études s'intéressent à l'association de la Romidepsine avec d'autres molécules actives dans les LTC, comme la Doxorubicine (NCT01902225), le Lénalidomide (NCT02232516), le Pembrolizumab (NCT03278782), le Brentuximab (NCT02616965).

II. 2.3. Autres inhibiteurs des histones désacétylases

Le Bélinostat, un pan-inhibiteur des HDAC utilisable par voie intraveineuse, approuvé par la FDA dans les lymphomes T périphériques, n'est pas utilisé en pratique dans les lymphomes T cutanés. Un taux de réponse de l'ordre de 14% seulement sur total de 29 LTC dans une étude de phase II avait été publié. Il n'a pas fait l'objet d'autre étude spécifique dans cette indication. (23)

Le Panobinostat (LBH-589) est un puissant inhibiteur des HDAC, à large spectre, approuvé en 2015 par la FDA dans le traitement du myélome multiple. Il est utilisé par voie orale. Il a obtenu un taux de réponse de seulement 17% dans l'étude de phase II (NCT00425555) multicentrique, englobant 79 MF et SS, avec durée médiane de réponse de 5,6 mois.(24)

Le Resminostat est un autre inhibiteur des HDAC de type hydroxamate, utilisable par voie orale, en cours de développement clinique. Il a bénéficié pour l'instant d'une étude de phase I chez les patients atteints de tumeur solide.(25) Une étude de phase II (RESMAIN, NCT02953301) est en cours de recrutement et évaluera la faculté du Resminostat à retarder ou prévenir l'aggravation de la maladie chez les patients atteints de MF ou de SS qui ont précédemment obtenu un contrôle de la maladie avec un autre traitement systémique.

Le Quisinostat est lui aussi un inhibiteur des HDAC utilisable par voie orale, pan-inhibiteur de la classe I des HDAC. Il présente la particularité d'avoir une excellente diffusion tissulaire, avec une efficacité anti-prolifération plus importante que le Vorinostat et le Panbinostat dans les essais précliniques. Néanmoins les résultats d'une étude de phase II mettent en évidence des taux de réponses similaires à la Romidespine et au Vorinostat avec un taux de réponse de 24%. (26)

Enfin, le Chidamide est un inhibiteur des HDAC de type Benzamide, qui inhibe la classe I des HDAC. Il a été étudié dans les lymphomes T périphériques avec des taux de réponse de l'ordre de 30%. (27) Dans les LTC, il bénéficie d'une seule étude en cours de recrutement, en association avec un nouvel anti-PD1, le Sintilimab (NCT04296786).

Deux autres molécules : l'AN-7 et la Domanitostat, ont montré une potentielle efficacité dans les LTC dans les études précliniques mais ne bénéficient pas encore d'étude clinique dans cette indication. (28,29)

Au total, les inhibiteurs des histones désacétylases sont depuis longtemps étudiés dans les lymphomes T cutanés, mais ne disposent actuellement pas d'autorisation en Europe et en France. Ils sont disponibles seulement en ATU pour la Romidepsine et le Vorinostat, avec des taux de réponses variables et souvent moins intéressants que les nouvelles molécules en cours de développement. Les inhibiteurs des histones désacétylases de deuxième génération n'ont pour l'instant pas montré de bénéfice par rapport aux autres inhibiteurs des HDAC et nécessitent de plus amples études.

II. 3. Brentuximab vedotin (Adcetris®)

Le Brentuximab Vedotin est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD30 couplé à un poison du fuseau, la monométhylauristatine E (MMAE). Le CD30 est une molécule transmembranaire, appartenant à la famille des récepteurs du Facteur de Nécrose Tumorale (TNF), exprimée par les cellules T et B activées et les cellules tumorales de certains lymphomes, dont les lymphomes Hodgkiniens et les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. Il est impliqué dans la survie et la réponse des cellules T et diminue leurs capacités cytolytiques, favorisant la survie des cellules tumorales. Il est exprimé de façon constante dans les Lymphoprolifération cutanées CD30 + et dans la plupart des cas de mycosis fongoïde transformé, et à des degrés très variables dans les autres sous-groupes de LTC. (30)

La liaison du Brentuximab vedotin avec son récepteur entraine une internalisation de la molécule dans la cellule, et l'apoptose de celle-ci via l'action de la MMAE sur le fuseau. (Figure 1)

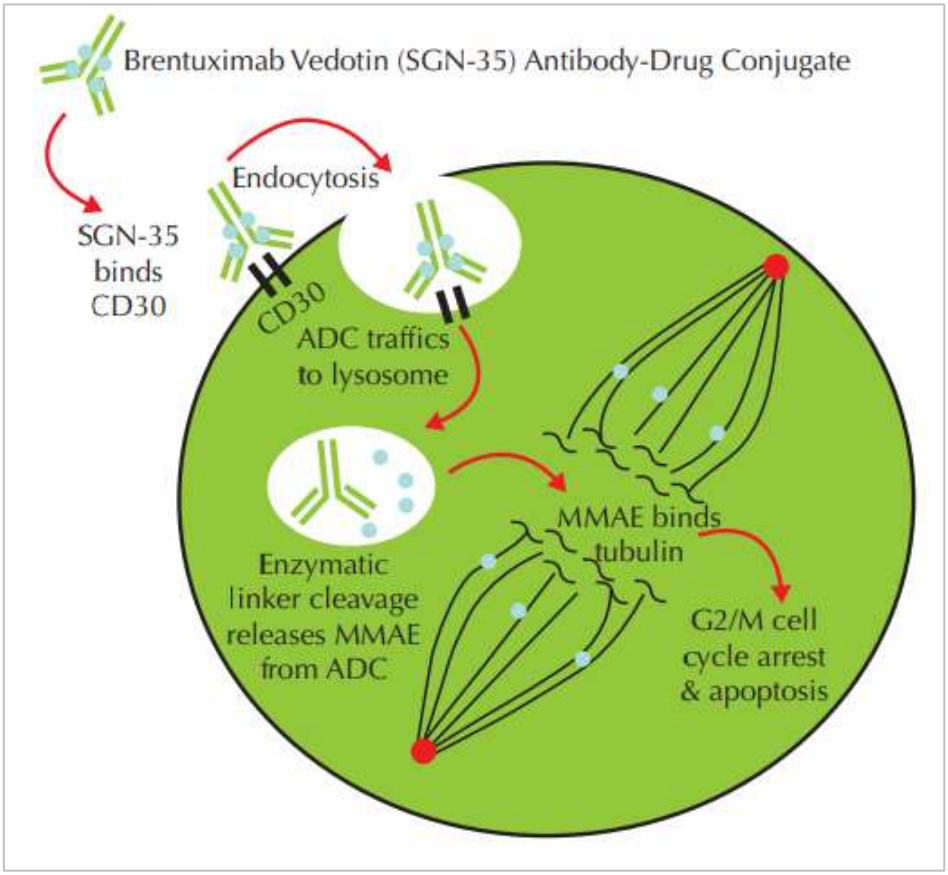


Figure 1: Mécanisme d'action du Brentuximab

Terriou L, Bonnet S, Debarri H, Demarquette H, et Morschhauser F. « Brentuximab vedotin : nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge des lymphomes CD30+ ». Bulletin du Cancer 2013 : 100 : 775-79 (30).

Il a été approuvé en France en 2012 dans le traitement du Lymphome Hodgkinien CD30+ récidivant ou réfractaire chez l'adulte, après greffe autologue ou de cellules souches, ou après au moins 2 traitements antérieurs, et dans le traitement du lymphome T anaplasique

récidivant ou réfractaire chez l'adulte. (31) Les études de phases II réalisées obtenaient des taux de réponses très intéressants, de 75% dans les LH et 86% dans le lymphome anaplasique à grandes cellules. (32,33)

En ce qui concerne les lymphomes cutanés, le Brentuximab ne fait actuellement pas partie des recommandations Européennes de 2017, car non approuvé en Europe à l'époque de la rédaction, mais il est largement utilisé en pratique. (5)

Il a bénéficié en 2017, en France, d'une extension d'indication dans le traitement du lymphome T cutané CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur, basée sur plusieurs études de phase II et l'étude de phase III ALCANZA. L'avis de la commission de transparence de 2019 de l'HAS conclu à un service médical rendu (SMR) important avec une amélioration du service médical rendu (ASMR) mineure. Il n'a actuellement pas obtenu le remboursement dans cette indication. (31)

Deux principales études de phase II ont montré des taux de réponse de 73% et 70%. Le taux de réponse était remarquable dans les lymphoprolifération cutanées CD30+, avec des taux de réponse de 86 à 100%. Chez les patients atteints de MF ou SS avec des taux variable de CD30, le taux de réponse était moins important, mais des réponses ont été observées même chez certains patients ayant moins de 10% de cellules CD30+. Bien que le taux de cellules CD30 + soit plus important chez les patients répondeurs, aucune relation exacte entre le taux de CD30 et la réponse au traitement n'a été mise en évidence. Le principal effet indésirable était la survenue de neuropathies périphériques dans 65% des cas, avec une résolution dans seulement 45% des cas après l'arrêt du traitement. Les autres effets

indésirables sérieux rapportés étaient des neutropénies, nausées, douleurs thoraciques, thromboses veineuses profondes, cytolyses hépatiques … (34,35)

L'étude de phase III ALCANZA (NCT01578499) est la plus grande étude comparative d'un nouveau traitement des LTC par rapport aux thérapeutiques conventionnellement utilisées. Il s'agit d'une étude multicentrique, interventionnelle, randomisée, étudiant l'efficacité du Brentuximab Vedotin par rapport au choix du thérapeute entre le Methotrexate et le Bexarotène. Le Brentuximab était utilisé à la dose recommandée de 1,8 mg/kg en IV tous les 21 jours, le Méthotrexate à 5 à 50mg par semaine et le Bexarotène à 300mg par jour. (36)

Parmi les 128 patients inclus dans l'analyse, 97 étaient atteints de Mycosis fongoïde, et 31 de LAGC primitivement cutané. Etaient exclus les patients présentant un taux de cellules CD30+ inférieur à 10%, et aucun patient atteint de SS ou de papulose lymphomatoïde n'était inclus. (36)

Le critère de jugement principal était l'obtention d'une réponse d'au moins 4 mois, et a été obtenu chez 56,3% des patients traités par Brentuximab contre 12,5% des patients dans le second groupe, avec des réponses complètes chez 16% et 2 % des patientes respectivement. Concernant la survie sans progression, un bénéfice de 13,2 mois a été obtenu avec le Brentuximab, avec une survie sans progression de 16,7 mois, contre 3,5 mois dans l'autre groupe. Comme dans les études de phase II, des réponses étaient obtenues avec le Brentuximab quel que soit le taux de CD30+. Le nombre d'effets indésirables graves était similaire entre les deux groupes, avec des effets indésirables de grade 3-4 chez 41% des patients du groupe Brentuximab, et 47% dans l'autre groupe. (36)

Dans le cadre de la papulose lymphomatoïde, une étude de phase II a mis en évidence un taux de réponse de 100%, avec 7 réponses complètes parmi les 12 patients traités. Néanmoins, l'efficacité du Brentuximab dans cette indication doit être mise en balance avec le pronostic souvent très favorable de cette pathologie, et le risque non négligeable de toxicité immédiate et au long court du traitement. Il doit être réservé à des formes très sévères, résistantes et invalidantes de papulose lymphomatoïde. (37)

Dans le SS, non inclus dans l'étude ALCANZA, un taux de réponse de 38% a été rapporté dans une étude rétrospective portant sur 13 patients. (38) Son efficacité a aussi été rapportée dans les SS transformés, en association à la Bendamustine. (39)

Dans d'autres formes plus rares de LTC, comme le lymphome T cutané gamma/delta, plusieurs cas cliniques suggèrent l'efficacité du Brentuximab. (40–42)

Comme nous l'avons dit précédemment, l'utilisation du Brentuximab est à risque de neuropathies périphériques, parfois irréversibles. L'utilisation au long court ou en entretien du Brentuximab semble inenvisageable, dans une pathologie chronique avec un risque de rechute important. Son taux de réponse complète en fait en revanche un bon candidat dans un objectif d'allogreffe, où l'obtention d'une réponse complète avant traitement est obligatoire. (43–45) L'association Brentuximab et de la Bendamustine a obtenu un taux de réponse complète de 22% (contre 16% pour le Brentuximab seul dans l'étude ALCANZA), et parait être une association prometteuse dans cette indication. (39)

En ce qui concerne les potentielles associations, une étude a été réalisée pour l'association Brentuximab/Electronthérapie corporelle totale (NCT02822586) en phase I, mais les résultats n'ont pas été publiés. Le Brentuximab est aussi à l'étude en association avec le

Lénalidomide dans les Lymphomes T périphériques (LTP) et les LH (NCT03302728, NCT03409432).

En conclusion, le Brentuximab vedotin est un traitement prometteur dans les lymphomes T cutanés exprimant le CD30+, et semple aussi être efficace dans certaines formes exprimant peu ou pas ce marqueur. Son risque de neuropathie périphérique limite néanmoins son utilisation au long court, mais en fait un bon candidat au traitement pré-allogreffe. Se pose aussi la question de la dose utilisée de Brentuximab, puisqu'aucune étude de dose n'a été réalisée spécifiquement dans les lymphomes T cutanés, et que la dose actuellement utilisée est celle recommandée dans les lymphomes systémiques. Des études à des doses plus faibles dans les LTC seraient intéressantes pour évaluer l'impact sur la réponse et la tolérance. (46)

II. 4. Mogamulizumab (Poteligeo®)

II. 4.1. Mogamulizumab en monothérapie

Les chémokines et leurs récepteurs contrôlent la migration cellulaire à travers tout le corps humain. Il existe 44 chémokines, réparties en plusieurs sous-groupes en fonction de leur motif N-terminal : CC, C, CX3C. Le récepteur CCR4 est le récepteur de deux chémokines, CCL17 et CCL2, fortement exprimées au niveau du thymus et impliquées dans la différentiation des lymphocytes et leur migration tissulaire. CCR4 est exprimé de façon prédominante au niveau des cellules Th2, des lymphocytes T régulateurs et des lymphocytes T à tropisme cutané exprimant les antigènes de membrane CLA (« *Cutaneous lymphocyte antigen* »).(47)

CCR4 est aussi fortement exprimé par les cellules tumorales des lymphomes T matures, tel que la leucémie/lymphome T de l'adulte, les lymphomes T périphériques et les LTC. (47)

Dans le MF et le SS, l'expression du CCR4 serait corrélée à l'évolution de la maladie. La sur-expression de CCR4 par les cellules tumorales favorise leur *homing* cutané, mais aussi leur croissance et inhibe leur apoptose. (47,48)

Ces constatations sont à la base du développement d'un anticorps anti-CCR4 ayant pour but la destruction des cellules tumorales exprimant le CCR4 via la Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

L'équipe de Kyowa Hakko Kogyo a initialement généré un anticorps chimérique KM276 à partir de l'anticorps anti-CCR4 de souris KM2160 et d'une Immunoglobuline, IgG1 humaine. Cet anticorps a ensuite été défucosylé par la technologie Potelligent® afin de renforcer sa liaison au FcγRIIIa présent sur les cellules Natural Killer (NK) et impliqué dans la lyse cellulaire médiée par l'ADCC. Le Mogamulizumab ou KM2760 est une version totalement humanisée de cet anticorps et a montré une activité cytotoxique plus importante, pour une densité de CCR4 dix fois moindre. (47) (Figure 2)

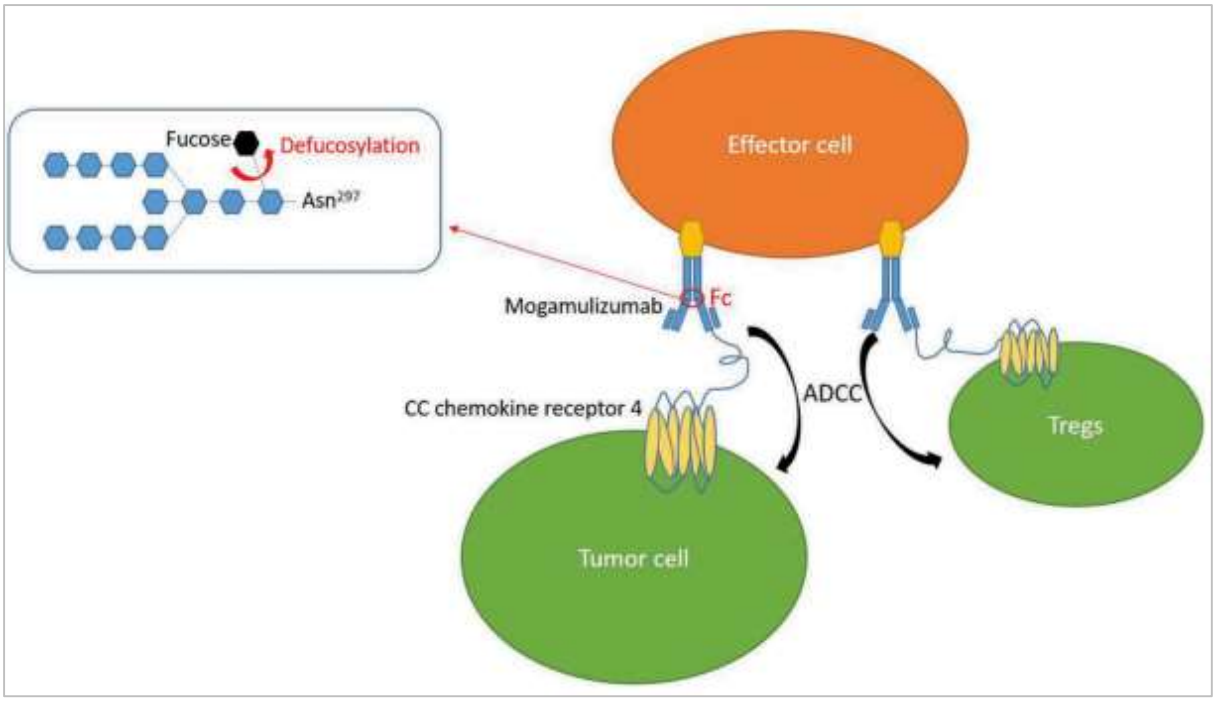


Figure 2: Structure et mécanisme d'action du Mogamulizumab

Afifi S, Mohamed S, Zhao J, Foss F. A drug safety evaluation of mogamulizumab for the treatment of cutaneous T-Cell lymphoma. Expert Opin Drug Saf. 2019, 18:769-76 (49)

Il a été approuvé au Japon en 2012 dans les leucémies/lymphomes T de l'adulte CCR4+ en rechute ou réfractaires, en 2014 dans les lymphomes T périphériques et en 2014 dans les lymphomes T cutanés. (50)

L'approbation du Mogamulizumab au Japon dans les LTC se base sur une étude de phase II réalisée sur 37 patients présentant un LTP, dont 7 patients atteints d'un mycosis fongoïde et un d'un LAGC cutané. Le Mogamulizumab était administré à la dose de 1mg/kg en perfusion de 60 minutes chaque semaine pendant 8 semaines.(51)

Le taux de réponse globale chez les patients atteints de MF était de 28,6%, avec uniquement des réponses partielles. Les effets indésirables principaux étaient de grade 1 ou 2 avec de la fièvre (30%), des réactions cutanées (51% dont 11% de grade 3 ou 4), des réactions

au site d'injection (24%). Les principaux effets indésirables de grade 3 ou 4 étaient hématologiques. (51)

Une étude de phase I/II incluant seulement des LTC a été conduite en 2016 aux Etats-Unis. Sur les 38 MF et SS traités, l'ORR était de 36,8% avec un ORR plus important dans les SS (47,1%) que dans les MF (28,6%). Le Mogamulizumab était utilisé à la dose de 1mg/kg par semaine en perfusion de 60 min pendant 4 semaines, puis selon un schéma posologique croissant à 0,3mg/kg puis 1mg/kg. Le temps moyen de réponse était de 31,5 jours et la survie sans progression de 11,4 mois. (52)

Il est intéressant de noter l'efficacité importante du Mogamulizumab sur l'atteinte sanguine. En effet, 18 des 19 patients (94,7%) avec une atteinte sanguine (> ou égal à B1) ont répondu au traitement, avec une réponse complète chez 11 d'entre eux, alors que la réponse au niveau cutané était moindre (42,1%), comme au niveau ganglionnaire (25%). Le profil de sécurité était favorable avec une majeure partie d'effets indésirables de grade I/II : nausées (31%), frissons (23,8%), réactions à la perfusion (21,4%). (52)

L'acceptation du Mogamulizumab par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en Novembre 2018 puis par la France en Juillet 2019 dans le « traitement des patients adultes présentant un mycosis fongoïde ou un syndrome de Sézary qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur », fait suite à l'étude de Phase III MAVORIC (NCT01728805). Cette étude multicentrique, englobant 372 patients, randomisée en 1 :1 contre le Vorinostat, a montré un ORR de 28% pour le Mogamulizumab, contre 4% pour le Vorinostat. (53)

Là encore, la réponse était plus importante dans le SS (ORR de 37%) que dans le MF (ORR de 21%). Le critère de jugement principal (la survie sans progression), était

significativement plus élevée avec le Mogamulizumab (6,7 mois) qu'avec le Vorinostat (3,2 mois). (53,54)

Néanmoins des études comparatives avec des traitements beaucoup plus utilisés que le Vorinostat, seraient intéressantes pour mieux évaluer mieux l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), qui est considérée actuellement comme mineure en France faute d'étude comparative avec d'autres traitements plus utilisés en pratique courante.

Un nouveau schéma posologique est actuellement à l'étude (NCT04745234) avec un traitement initial de 1mg/kg par semaine pendant 4 semaines puis un traitement à 2mg/kg, au premier jour de chaque cycle.

II. 4. 2. Associations potentielles

L'intérêt de l'association entre le Mogamulizumab avec d'autres traitements actuellement autorisés dans le traitement des lymphomes T cutanés est grandissant mais manque encore de preuves scientifiques. L'objectif pourrait être d'augmenter la réponse dans les atteintes cutanées qui reste limitée avec le traitement par Mogamulizumab.

- Mogamulizumab et Electronthérapie Corporelle Totale

Deux cas de rémission complète ont été rapportés avec une toxicité moindre de l'association, chez deux patients atteints de formes érythrodermiques.(55) Actuellement deux études de phases II sont en cours de recrutement pour évaluer l'intérêt et la tolérance de ces deux traitements combinés. (NCT04256018, NCT04128072)

- Mogamulizumab et Photophérèse extracorporelle

Aucun cas associant ces deux traitements n'a été rapporté dans la littérature. Deux études, une de phase I/II (NCT04676087) et une de phase II (NCT04930653) sont en cours dans les LTC de stade IIIA à IVA2.

- Mogamulizumab et Interleukin-15 (IL-15)

L'IL- 15 est une cytokine ayant prouvé son potentiel à favoriser l'ADCC médiée par les cellules NK et les macrophages. Elle n'a pas été étudiée en monothérapie, mais des études de phase I commencent à s'intéresser à son effet en association avec des immunothérapies comme les anti-PD1 ou PDL1 et certaines thérapies ciblées. (56,57)

Une étude de phase I (NCT04185220) s'intéressera prochainement à l'association IL-15 et Mogamulizumab, qui pourrait renforcer la capacité d'ADCC de l'anticorps.

- Mogamulizumab et Anticorps Anti-CD47

Le CD47 a été identifié comme une protéine transmembranaire présente de manière ubiquitaire dans les tissus normaux et tumoraux. La surexpression de CD47 par les cellules tumorales entraine une inhibition de la phagocytose par les macrophages, ce qui permet un échappement de la tumeur à la réponse immunitaire. L'inhibition de CD47 supprime ce signal et rend de nouveau les cellules tumorales sensibles à la phagocytose. Les cellules normales n'exprimant pas de signaux pro-phagocytaire (en dehors des globules rouges vieillissants), elles ne sont pas sensibles à la phagocytose médiée par le CD47. (58)

Le ciblage de ce CD47 est donc une nouvelle voie potentielle dans l'immunothérapie anti-tumorale.

Le Hu5F9-G4 (Mogralimab) est un anticorps monoclonal IgG4 humanisé présentant une forte affinité pour le CD47 humain. Les phases précliniques ont montré une activité de ce traitement contre de nombreuses tumeurs solides, mais aussi contre certaines hémopathies dont les lymphomes non-Hodgkiniens. (58)

Une première étude de phase 1 chez l'humain a été menée et publiée en 2019, montrant un profil de sécurité favorable. (58)

Une étude de phase I (NCT04541017), évaluant l'association Mogamulizumab – Mogralimab, est en cours de recrutement. Le rationnel de cette association est là encore d'améliorer la réponse du Mogamulizumab en favorisant la destruction des cellules tumorales par ADCC.

- Mogamulizumab et Cellules « Natural Killer » (NK)

Comme décrit précédemment et dans la figure 2, l'action du Mogamulizumab passe par l'activation de cellules effectrices via l'ADCC, déclenchant ainsi la lyse des cellules tumorales. Ces cellules sont notamment les cellules NK, cellules de l'immunité innée, qui contrairement aux lymphocytes T cytotoxiques ne nécessitent pas une exposition préalable à un antigène pour exercer leur action cytotoxique.

Une étude de phase I (NCT04848064) très récente est en cours de recrutement afin d'évaluer l'effet synergique et la tolérance de l'administration de cellules NK conjointement au traitement par Mogamulizumab.

III. Voies de développement

III. 1. Traitements locaux

Quelques essais sont en cours pour tenter d'améliorer les traitements utilisés par voie locale dans les formes limitées. L'enjeu principal dans ces formes de bon pronostic est de limiter au maximum les effets indésirables, tout en obtenant une réponse complète ou quasi-complète permettant une qualité de vie optimale. Certaines molécules utilisées par voie systémique ont été développées en topiques, comme les inhibiteurs de STAT3 locaux, les inhibiteurs des HDAC locaux et les rétinoïdes locaux, afin de limiter les effets indésirables généraux.

III. 1. 1. Inhibiteurs des HDAC topiques

Comme présentés précédemment, les inhibiteurs des histones désacétylase sont des traitements approuvés dans les formes évoluées et réfractaires de LTC. Leurs effets indésirables systémiques ne permettent pas d'envisager ce traitement dans les formes localisées de LTC.

Le Remetinostat sous forme topique a été étudié en phase Ib avec une réponse chez 27% des 15 patients traités, avec des effets indésirables rapportés de type gastro-intestinaux, brûlure locale, fièvre, œdème, sans effet secondaire sévère rapporté (NCT01433731). Une étude de phase II est en cours dans les stades IA, IB ou IIA de LTC (NCT02213861). Une étude de phase I a été menée utilisant une forme topique de Romidepsine, mais les résultats n'ont pas été publiés (NCT01445340).

III. 1. 2. Les inhibiteurs de STAT3 topiques

Les inhibiteurs de STAT3, développés par voie systémique avec l'AZD9150, qui n'est pour l'instant pas à l'étude dans les lymphomes T cutanés, ont aussi été développés sous forme topique et essayés dans le psoriasis avec peu d'efficacité. Comme nous le verrons dans la partie sur les inhibiteurs de Bcl2 et des micro-ARN, STAT3 est une molécule de transduction du signal intracellulaire surexprimée par les cellules tumorales des LTC, et impliquée dans la survie et la prolifération tumorale.

WP1220 est un inhibiteur de STAT3 sous forme topique, ayant bénéficié d'études précliniques satisfaisantes. Une étude de phase Ib (NCT04702503), a obtenu des résultats et une bonne tolérance locale chez un petit échantillon de patient. (59)

III. 1.3. Agonistes des Toll Like Receptor (TLR) topiques

TLR7 et TLR8 sont des molécules intracellulaires impliquées dans la réponse immunitaire acquise et innée antivirale et antitumorale. Elles agissent par différents mécanismes activant les cellules immunitaires, et notamment la voie du Nuclear-Factor kappaB (NFκB). TLR7 est exprimé seulement par les cellules dendritiques plasmacytoïdes responsables de la production d'Interférons de type I. Le TLR8 est exprimé par les cellules dendritiques myéloïdes, orientant la réponse immunitaire lymphocytaire vers une réponse Th1. (60)

Les agonistes topiques de ces molécules font partie de la famille des imidazoquinolines, dont le membre le plus utilisé à l'heure actuelle est l'Imiquimod. Il s'agit

d'un agoniste de TLR7 ayant l'AMM dans le traitement des carcinomes basocellulaires superficiels, des kératoses actiniques et des condylomes.

Le Resiquimod est aussi un agoniste des TLR, mais agissant à la fois sur le TLR7 et sur le TLR8. Il a bénéficié d'une étude de phase I dans les LTC, avec une amélioration clinique constatée chez 75% des 12 patients traités, et une réponse complète chez 30% d'entre eux. Les effets indésirables étaient mineurs et en très grande partie limités à des réactions locales. (61)

Une étude de phase II étudiant l'effet thérapeutique du Resiquimod 0,06% ou 0,03% contre placebo a été menée jusqu'en avril 2021 et n'a pour l'instant pas fait office de publication (NCT03292406).

III. 1.4. Carmustine et O6 Benzyl Guanine

La Carmustine était utilisée jusqu'en 2013 sous forme locale dans le traitement des lymphomes T cutanés. Elle est actuellement réservée en France au traitement intraveineux d'un certain nombre de néoplasies, notamment du système nerveux central, le myélome multiple et certains lymphomes, les stocks étant limités.

Il s'agit d'un agent alkylant qui induit des dommages directs sur l'ADN. Certaines cellules tumorales échappent à ce mécanisme via l'enzyme O6 Benzyl-guanine alkyl transférase, qui déplace les résidus alkyls. L'O6-Benzylguanine est un analogue du substrat de cette enzyme et permet donc son inhibition. Ainsi, l'activité de la Carmustine est optimisée,

et cela permet une meilleure efficacité, tout en diminuant les doses nécessaires de Carmustine.

Deux études de phase I et I/II ont été publiées en 2011 et 2017 (NCT00003613 et NCT00961220) en utilisant l'association Carmustine localement et l'O6-benzylguanine par voie intraveineuse, avec des taux de réponses de 76% et 88% respectivement. Dans les deux études, les effets indésirables étaient limités dans 76% et 67% à des effets de grade I, sans effet systémique hématologique. L'étude de phase I/II mettait néanmoins en évidence une toxicité dermatologique importante, avec des dermites de contact ne répondant pas toujours aux dermocorticoïdes. (62,63)

L'association semble donc être intéressante, sous réserve d'une disponibilité de la Carmustine et une prise en charge des effets secondaires locaux.

III. 1.5. Rétinoïdes topiques

Le Bexarotène topique est utilisé aux Etats Unis sous forme de gel à 1%, dans le traitement des formes limitées résistantes aux autres traitements locaux. Il n'est pour l'instant pas approuvé en Europe. Le Trifarotène topique, agoniste sélectif du récepteur gamma des rétinoïdes, a été accepté aux Etats Unis dans le traitement de l'acné en 2019. Il a été rapporté de façon anecdotique dans les LTC et a bénéficié d'une seule étude de phase I non publiée dans cette indication.

III. 1.6. Photothérapie dynamique

Elle consiste en l'application locale d'un photosensibilisateur, exposé ensuite à une lumière rouge ou bleue, induisant la production locale d'espèces réactives de l'oxygène et l'apoptose des cellules tumorales. Le niveau de pénétration est faible et l'action est limitée aux couches superficielles de la peau. Son utilisation est actuellement limitée aux lésions précancéreuses telles que les kératoses actiniques et la maladie de Bowen, ainsi que les carcinomes superficiels.

Dans les lymphomes cutanés, quelques essais rapportent l'utilisation de la Photothérapie dynamique, qui apparait comme une approche envisageable seulement dans les formes limitées et non infiltrées, avec des améliorations souvent temporaires. Le taux de réponse rapporté au Stade IA est de l'ordre de 70%. Les effets indésirables sont peu fréquents et limités à la peau, avec un risque de séquelle esthétique moindre. Cela reste un outil intéressant sur les lésions limitées résistantes, dans des zones à risque de séquelle esthétique ou difficilement accessibles à la photothérapie. (64,65)

Les deux principaux photosensibilisateurs utilisés actuellement sont l'aminolévulinate de méthyle (MAL) ou l'acide aménolévulinique (ALA). L'Hyperhycine synthétique (SGX301) est un nouveau photosensibilisateur utilisé en Photothérapie dynamique. Il a bénéficié d'une étude de phase II contre placebo, avec des taux de réponse de presque 70% dans les formes limitées de LTC.(66) Actuellement, une étude de phase III (NCT02448381), multicentrique, randomisée, en double aveugle, est en cours pour évaluer l'efficacité de ce traitement dans les MF de stade IA/IIA.

III. 1.7. Chimiothérapie intratumorale

Le développement des chimiothérapies par voie intra tumorale a pour objectif l'augmentation des concentrations locales du traitement, en diminuant les effets systémiques. Les lymphomes cutanés à un stade précoce sont une cible intéressante pour ce type de traitement, puisque les sites tumoraux sont facilement accessibles. Actuellement, seule une étude de phase I (NCT02192021) est cours de recrutement pour l'utilisation de la Doxorubicine sous forme de patchs surmontés de petites aiguilles remplies de faibles doses de chimiothérapie, à appliquer directement sur le site tumoral.

III. 1.8. Traitement symptomatique

Enfin, une approche purement symptomatique est envisageable, soit en monothérapie dans les formes indolentes lorsque la tolérance des soins locaux est mauvaise, ou en complément des traitements topiques ou systémiques utilisés. C'est le cas de la Naltrexone, agoniste topique des récepteurs aux morphiniques, en cours de phase III (NCT02811783) dans les LTC, utilisée pour son action anti-prugineuse.

III. 2. Immunothérapie anti-tumorale

III. 2.1. Inhibiteurs des check point

La voie PD1/PDL1 est impliquée dans la tolérance immunitaire vis à vis des cellules tumorales.

PD1 est une protéine de surface inhibitrice exprimée par un certain nombre de cellules immunitaires dont les cellules T helpers. Via la fixation à son récepteur, elle inhibe l'activité des cellules T cytotoxiques. (67)

Elle présente deux ligands : PDL1 exprimé principalement par les cellules tumorales, et PDL2 exprimé par les macrophages et les cellules dendritiques.

Cette voie d'échappement au système immunitaire est impliquée dans les lymphomes T cutanés. Des études immunohistochimiques ont montré des variations d'expression de PD1 et de PDL1 en fonction des stades évolutifs. Des taux importants de cellules PD1 + ont été trouvés dans les stades précoces de LTC, et une augmentation de l'expression de PDL1 dans les stades évolués. Cela suggèrerait une efficacité plus intéressante des anti-PD1 dans les stades précoces, et des anti-PDL1 dans les stades avancés. (68)

Des variations structurales de PDL1 ont été mise en évidence chez certains patients atteints de LTC, mais leur rôle prédictif dans la réponse au traitement anti-PD1 ou PDL1 nécessite des études avec de plus grands effectifs. (69)

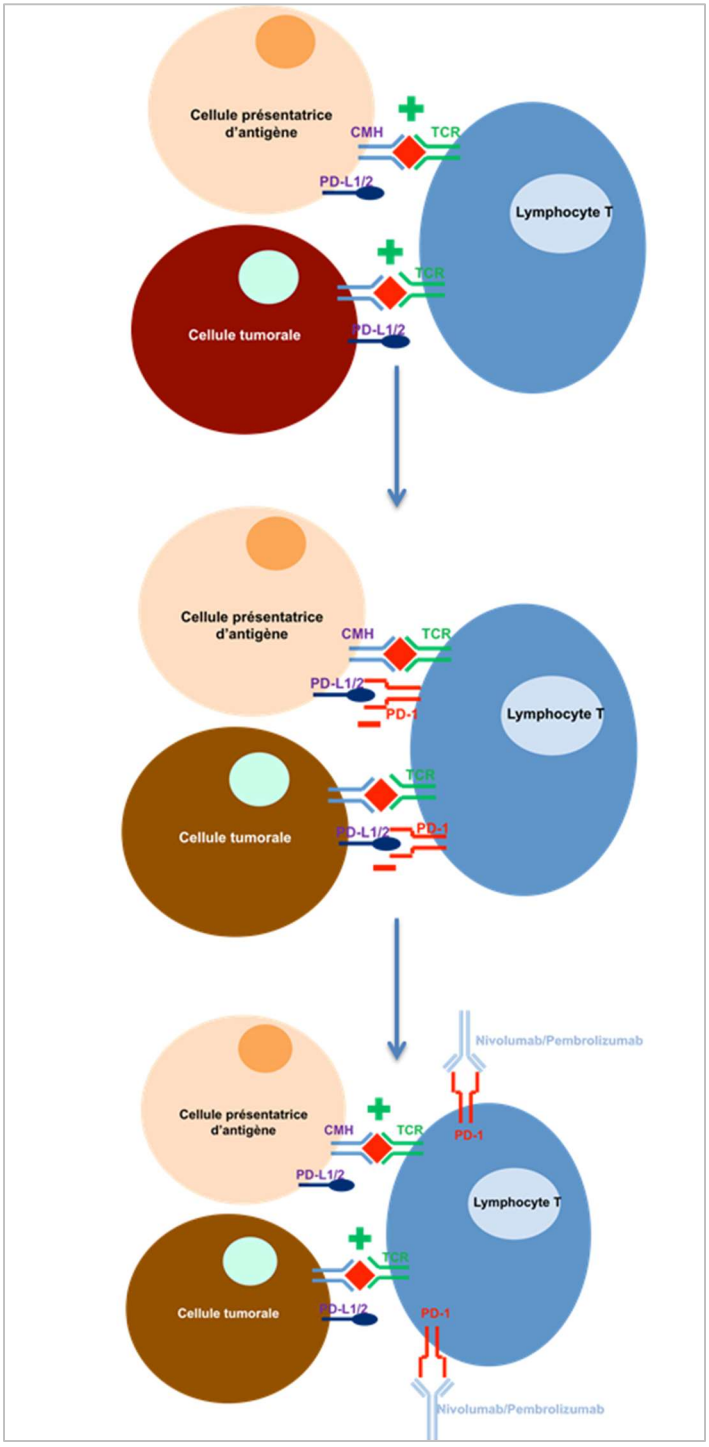


Figure 3: Voie PD-1 et PD-L1 et mécanisme d'action des inhibiteurs des check-points

Jacques Rouanet, « Radiothérapie interne du mélanome métastatique pigmenté : mécanismes et associations », Thèse de doctorat en Sciences de Biologie en santé , sous la direction du Dr Degoul Françoise, Clermont-Ferrand, Université Clermont Auvergne, p.51.(70)

- Anti-PD1

Le **Nivolumab** a été le premier anti-PD1 à l'essai dans les LTC sur un petit groupe de 13 MF et 2 SS dans un essai de phase Ia. Une réponse était notée chez seulement 2 patients, avec cependant des réponses prolongées. (71)

Plusieurs cas cliniques publiés ont rapporté son efficacité, en soulignant le risque d'effet flare up en début de traitement. Ceci suggère la nécessité d'une augmentation plus progressive des doses. (72,73)

Une étude de phase II (NCT02978625) associant le Nivolumab et le Tamilogène, thérapie génique oncolytique dérivée d'un virus herpes, est en cours dans les lymphomes réfractaires et dans les cancers cutanés hors mélanomes dont les LTC.

Un deuxième anti-PD1 a obtenu de meilleurs résultats que le Nivolumab dans les essais cliniques, le **Pembrolizumab**. Il été testé dans un essai multicentrique de phase II (NCT02243579) incluant 24 patients atteints de MF ou de SS, à un stade avancé. Le taux de réponse globale était de 38% avec 2 réponses complètes, et des réponses prolongées (89% à 32 mois). Les rechutes fréquentes à l'arrêt du traitement suggèrent la nécessité d'un traitement d'entretien. Par ailleurs, un taux de 53% d'aggravation paradoxale a été rapporté chez les patients atteints de SS, à 12 semaines de traitement en moyenne. Dans aucun des cas cela n'a conduit à l'arrêt du traitement. Cet effet flare up n'était pas corrélé à la bonne ou mauvaise réponse ultérieure. Une augmentation importante du taux de cellules PD1+ était notée durant cette aggravation clinique paradoxale. L'expression de PDL1 n'était pas corrélée

à la réponse clinique, et aucune différence sur le plan génétique n'a été identifiée entre les répondeurs et non répondeurs. Aucun effet secondaire de grade 4 ou 5 n'a été notifié. (74)

Une nouvelle étude de phase II est en cours dans les MF stade IB à IV (NCT03695471).

Le Pembrolizumab parait être un traitement sûr et prometteur en termes d'efficacité à moyen et long terme dans les lymphomes T cutanés. Néanmoins, le taux de réponse est encore modéré et des études s'intéressent donc à l'association du Pembrolizumab avec différents traitements.

L'association Pembrolizumab/Radiothérapie est une approche déjà utilisée dans certaines pathologies dont le mélanome. Quelques cas rapportent son efficacité dans les LTC, et une étude de phase II est en cours dans les formes en rechute ou réfractaires. (75) (NCT03385226)

D'autres études de phase I ou II s'intéressent à l'association Pembrolizumab et Interféron gamma (NCT03063632), Pembrolizumab et Pralatrexate (NCT03598998), et à l'association Pembrolizumab et Gemcitabine (NCT04960618).

Le **Sintilimab** et un nouvel anticorps anti-PD1 totalement humain, IgG4. Il a été accepté en Chine en 2018 dans le traitement des LH, et semble meilleur en termes de tolérance avec des réponses équivalentes par rapport aux autres anti-PD1. Il a aussi bénéficié de nombreuses études de phase I, II et III dans plusieurs tumeurs solides, aux Etat-Unis et en Chine. (76) Une étude de phase II est en cours de recrutement dans les LTC, en association avec un inhibiteur des histones désacétylases, le Chidamide (NCT04296786).

- Anti-PDL1

Actuellement, aucun essai utilisant un anti-PDL1 n'a été publié dans les LTC. L'Atézolizumab, anticorps monoclonal humamisé de type Immunoglobuline IgG1, actuellement utilisé dans les carcinomes urothéliaux et dans les cancers bronchiques non à petites cellules, fait l'objet d'une étude de phase II dans les LTC. (NCT03357224).

Un deuxième anti-PDL1, le Durvalumab, approuvé par la FDA dans le cancer de vessie avancé, et en cours d'étude associé au Lenalidomide en phase I/II. (NCT03011814)

Conclusion

Au total, malgré un risque d'aggravation théorique sous anti-PD1/PDL1 décrit dans les lymphopathies T, les anti-PD1 et PDL1 semblent être une voie de traitement à envisager dans les LTC. Bien qu'un effet flair up soit fréquent en début de traitement, celui-ci est souvent gérable avec un traitement symptomatique permettant la poursuite du traitement dans la plupart des cas. Des réponses prolongées existent, même si les taux de réponse globale ne sont pas importants, d'où l'intérêt porté sur les associations avec d'autres traitements. (77,78)

III. 2. 2. Anticorps Monoclonaux

- Alemtuzumab

L'Alemtuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 recombinant humanisé dirigé contre le CD52 présent à la surface des lymphocytes T et B, notamment tumoraux, a été utilisé quelques années dans les lymphomes T cutanés avec des taux de réponses favorables.

Les taux de réponses rapportés dans les études de phase II étaient de l'ordre 55%, jusqu'à 70% dans les formes érythrodermiques. Néanmoins, les effets secondaires étaient importants avec un taux d'effets indésirables de grade 3 ou plus chez plus de 60% des patients, principalement de type infectieux. (79,80)

Il était majoritairement utilisé dans la sclérose en plaque en France jusqu'en 2020, année où il n'a plus été commercialisé à cause de la présence de nombreux effets indésirables graves. Ces effets indésirables étaient principalement hématologiques et infectieux, avec des réactivations virales, à CMV par exemple, nécessitant une prévention systématique et une surveillance drastique de la charge virale.

Des essais de traitements à faible dose par voie sous cutanée ont montré des taux de réponse favorables avec une toxicité minime dans les groupes à moins de 15mg par injection. (81,82)

Une méta-analyse publiée en 2018, regroupant 122 patients atteints de LTC traités par Alemtuzumab, a montré des taux similaires de réponse, avec un ORR de 81% dans les SS et 28% dans les MF. Les effets indésirables principaux étaient la lymphopénie (72%) et les infections. Le taux d'effets indésirables était réduit avec l'utilisation par voie sous cutanée.

Dans le MF, les taux de réponses étaient meilleurs pour la Gemcitabine que l'Alemtuzumab. (83)

Des essais cliniques persistent dans certaines pathologies hématologiques et autres, mais son utilisation dans les lymphomes T cutanés n'est pas amenée à se développer pour l'instant en raison de l'apparition de nouveaux traitements plus sûrs.

- Zanolimumab

Le CD4 est une glycoprotéine exprimée principalement par les lymphocytes T auxiliaires. Dans les LTC, que ce soit le MF ou le SS, on note une polarisation de la différentiation des lymphocytes vers les lymphocytes CD4+, avec une augmentation du rapport CD4/CD8. (84)

Le Zanolimumab (HuMax) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre CD4 et a été testé dans les LTC dans deux études de phases II (NCT00071071 et NCT00071084). Un total de 38 MF et SS a été inclus, avec un taux de réponse objective de 32%, corrélé à la dose administrée avec une réponse chez 56% pour la dose la plus importante.(85,86)

Malgré une déplétion en cellules T périphériques, le profil sécuritaire était favorable avec peu d'effets indésirables. Néanmoins, après l'apparition de nouvelles molécules plus efficaces, l'étude de phase III (NCT00127881) a été abandonnée et le développement de ce traitement s'est arrêté là.

- Lacutamab

KIR3DL2 ou CD158k est un récepteur de la famille des Killer immunoglobuline like receptor (KIR), récepteurs exprimés par les lymphocytes cytotoxiques.

L'expression de KIR3DL2 dans les cellules normales sanguines est cantonnée à une portion de cellules NK, et un petit pourcentage de cellules CD8+ et CD4+, dont des lymphocytes CD4+ de la peau. (87)

Son expression dans les LTC, en particulier dans le SS, en fait un marqueur diagnostique très spécifique. Le nombre de cellules CD3+ CD4+ et CD158k+ est corrélé à l'évolution et au pronostic de la maladie. (88)

La faible expression de ce récepteur par les cellules sanguines normales rend le ciblage thérapeutique de ce récepteur très intéressant, limitant son action cytotoxique sur les lymphocytes non tumoraux.

De plus, des études in vitro récentes ont démontrés l'expression de KIR3DL2 dans d'autres sous types de LTC que le SS, dont le MF transformé et le LAGC CD30+ cutané. (89,90)

Le Lacutamab (IPH4102) est un anticorps monoclonal humanisé IgG1, dirigé contre les cellules KIR3DL2 +. Il exerce son action par ADCC et Phagocytose Cellulaire Dépendante des Anticorps (ADCP). (Figure 3)

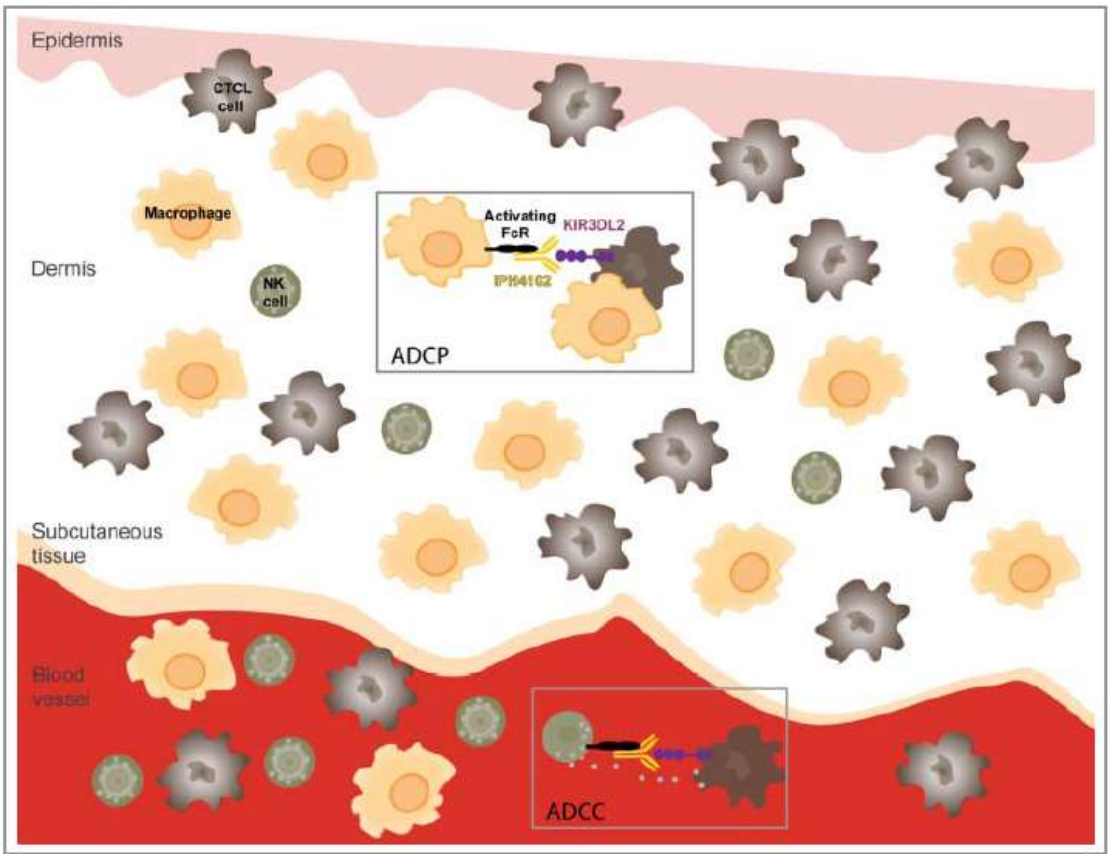


Figure 4: Mécanisme d'action du Lacutamab

Sicard H, Bonnafous C, Morel A, Bagot M, Bensussan A, Marie-Cardine A. A novel targeted immunotherapy for CTCL is on its way: Anti-KIR3DL2 mAb IPH4102 is potent and safe in non-clinical studies. Oncoimmunology. 2015, 4:e1022306 (91)

In vitro, il a démontré son action contre la survie et la croissance tumorale dans les tumeurs KIR3DL2 +. Il permet la destruction de ces cellules malignes via les cellules NK sans entrainer de diminution du taux de cellules NK normales. (87)

L'EMA en 2014 puis la FDA en 2017 lui ont attribué le statut de médicament orphelin dans les LTC. Une première étude de phase 1 (NCT02593045), internationale, avec escalade de dose, a été menée sur 44 patients atteints de LTC, dont 35 SS, 8 MF et 2 LTC non précisés. Le profil sécuritaire était favorable avec seulement 6 effets indésirables de grade 3-4,

principalement des lymphopénies (7%). Les principaux effets indésirables rapportés étaient des œdèmes des membres inférieurs dans 27% des cas, une fatigue dans 20% des cas, ainsi que des nausées, des frissons… Il n'y a pas eu de toxicité limitant la dose, et la dose maximale prévue a été atteinte, 10mg/kg, ce qui correspond à la dose conseillée pour les études de phase II. L'ORR était de 36,4 % avec une durée médiane de réponse de 13,8 mois et une survie sans progression de 8,2mois. Ces résultats sont donc encourageants, que ce soit sur le plan de la tolérance ou de l'efficacité, ainsi que sur la durée de réponse. (92)

Actuellement, une étude internationale de phase II (NCT03902184, TELLOMAK) est en cours de recrutement dans le SS et les autres sous types de LTC exprimant KIR3DL2. Elle permettra de préciser la place du Lacutamab dans l'arsenal thérapeutique des LTC.

III. 2. 3. AFM13 : Anticorps bispécifique CD30 CD16A

Les anticorps bispécifiques constituent un axe de développement majeur en oncologie. Ils permettent de cibler un marqueur spécifique et d'activer de système immunitaire dans le même temps. Actuellement, seul l'un d'entre eux, le Blinatumomab, a été accepté dans les leucémies aiguës réfractaires par la FDA. (93)

L'AFM 13 est un anticorps chimérique tétravalent bispécifique dirigé contre le CD30+ et le CD16A. (93,94)

Le CD16 (= FcγRIII) est un récepteur de faible affinité pour le récepteur Fc des IgG, facilitant l'ADCC et responsable de la lyse cellulaire par les cellules NK. Il présente deux isoformes, CD16A, exprimé principalement par les cellules NK et les macrophages et CD16B exprimé par les polynucléaires neutrophiles. (93,95)

L'intérêt de la double liaison avec le CD30 + et le CD16A est, d'une part, de cibler spécifiquement les cellules CD30+ et, d'autre part, de recruter et d'activer les cellules effectrices, dont les NK, au sein du microenvironnement tumoral afin de concentrer les effets pharmacologiques. (93)

De plus, la spécificité pour l'isoforme A du CD16 permet un recrutement spécifique des cellules NK sans retirer les polynucléaires neutrophiles de la circulation sanguine. (95)

L'AFM 13 a bénéficié d'une étude de phase I (NCT01221571), portant sur 28 patients atteints de lymphomes exprimant CD30, montrant une augmentation de l'activité des cellules NK et une diminution des cellules CD30+. Le profil de sécurité était favorable avec des effets indésirables majoritairement de grade modéré dont des cas de fièvre (53,6%), de frissons (39,3%), de céphalées… Un contrôle de la maladie était obtenu dans 61,5% des cas, et ce, même chez certains patients réfractaires au Brentuximab. (96)

Une étude de phase I/II (NCT03192202) et une étude de phase II (NCT04101331) sont en cours dans les lymphomes T cutanés CD30+.

Actuellement, une étude préclinique suggère l'intérêt de l'administration concomitante de certaines interleukines comme l'IL-2 ou l'IL-15 pour potentialiser le recrutement des cellules NK et donc la réponse à ce traitement. (97)

Sur ce même principe, une étude de phase I (NCT04074746) a été menée dans les lymphomes CD30+ pour évaluer l'efficacité de l'administration de cellules NK mobilisées par des cytokines à partir de sang de cordon ombilical, combinées à l'AFM 13 (AFM13-NK). Les résultats récemment publiés des études pré-cliniques sont encourageants. (98)

III. 2. 4. TTI-621

Le CD47 est une glycoprotéine ubiquitaire de l'immunité, inhibant la phagocytose cellulaire des cellules du soi. Son ligand, SIRPα, est exprimé par les macrophages et autres cellules myéloïdes.

Ce marqueur est fortement exprimé dans la peau et le sang des patients atteints de syndrome de Sézary, et donne un signal « ne pas manger » aux cellules phagocytaires et augmente ainsi la tolérance du système immunitaire vis-à-vis des cellules tumorales. Son expression est corrélée au pronostic de ces patients. (99,100)

Le TTI-621 (SIRαFc), est une molécule fabriquée à partir du domaine de liaison à CD47 de SIRPα et de la région Fc d'une immunoglobuline IgG1. Il présente une double fonction. Premièrement, il agit comme un leurre au niveau de CD47 et empêche la liaison CD47-SIRPα. Deuxièmement, la liaison du fragment Fc aux macrophages, entraine une activation de la phagocytose des cellules tumorales. In vitro, TTI-621 a prouvé son aptitude à diminuer le taux de cellules de Sézary. (Figure 5)

Une étude de phase I est en cours dans les hémopathies et les tumeurs solides (NCT02663518). Dans un échantillon de la phase Ia de cette étude, 5 patients atteints de SS ont été traité pas TTI-621 par voie sous-cutanée. Quatre d'entre eux ont présenté une amélioration clinique et une diminution du clone T sanguin. (100)

Une forme intratumorale dans les MF et tumeurs solides, ainsi qu'une forme intraveineuse dans les lymphomes et les tumeurs solides, sont à l'étude (NCT02890368, NCT03763149).

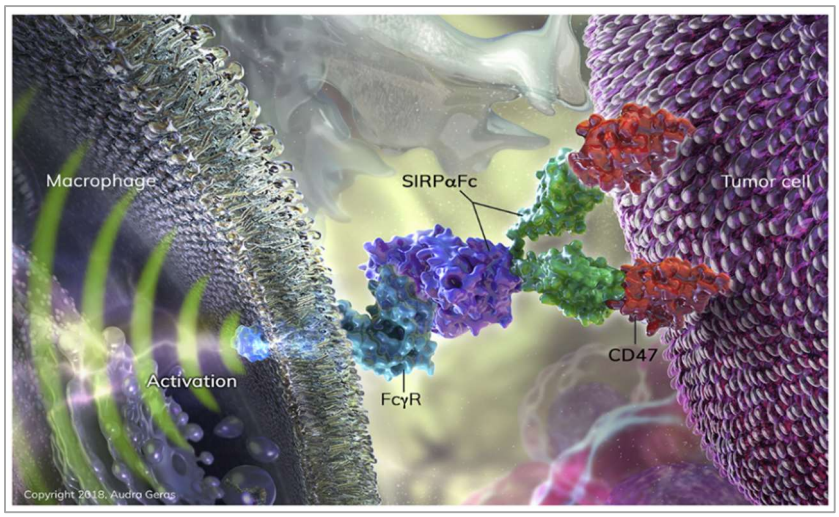


Figure 5: Structure et mécanisme d'action du TTI-621

Johnson LDS, Banerjee S, Kruglov O, Viller NN, Horwitz SM, Lesokhin A, et al. Targeting CD47 in Sézary syndrome with SIRPαFc. Blood Adv. 2019, 3:1145-53. (100)

III. 2. 5. Immunotoxines

Les toxines biologiques ont depuis longtemps fait l'objet d'intérêt dans la recherche thérapeutique du fait de leur action importante à de faible concentration sur leur cible cellulaire.

Néanmoins, leur utilisation est limitée par leur risque de toxicité. Le développement des anticorps monoclonaux a permis l'utilisation de leurs propriétés immunologiques pour la création de nouvelles molécules, les immunotoxines. Résultant de la fusion entre des fragments de toxine et une protéine vectrice, elles permettent une action cytotoxique ciblée sur des sous populations cellulaires particulières, par internalisation directe dans la cellule cible. (101)

La **protéine de fusion Denileukin Diftitox** (ONTAK®), résultat de la fusion entre le domaine actif de la toxine diphtérique et de l'IL2, avait été développée pour cibler les cellules exprimant la chaine alpha du récepteur à l'IL-2, CD25. Une étude de phase III versus placebo avait montré un taux de réponse de 44%, avec une survie prolongée des patients et des effets indésirables limités. Néanmoins, son développement a été stoppé à la suite de problèmes de production. (102)

Récemment, une nouvelle protéine de fusion cytotoxique recombinante a été développée, **E7777**. Sur le modèle de la Denileukine Diftitox, il s'agit d'une molécule issue de la fusion entre les fragments A et B actifs de la toxine diphtérique, et le domaine de liaison de l'IL-2.

E7777 a fait l'objet d'une étude de phase I en 2017, menée sur des patients atteints de LTP et de LTC réfractaires. Le taux de réponse était de 38%, à priori indépendant du taux d'expression de CD25. Sur les 3 MF, un seul patient a obtenu une réponse partielle. (103)

L'étude a montré un nombre d'effets indésirables non négligeable, avec un arrêt pour toxicité chez 23% des patients traités. Les principaux effets indésirables étaient hématologiques (lymphopénies (77%), thrombopénies (62%), hyperleucocytoses (54%)). Les autres effets indésirables principaux étaient des cas de cytolyse hépatique chez la quasi-totalité des patients, en générale modérée, de fatigue (85%), de perte d'appétit (85%), et une hypoalbuminémie (77%) avec un risque de syndrome de fuite capillaire (8%). (103)

Une dose maximum tolérée et recommandée de 9 µg/kg/jour (demi-dose de la dose initiale prévue), a été déterminée. A cette dose, et avec une prévention et prise en charge

précoce des effets indésirables, cette étude de phase I reste encourageante vis-à-vis de l'utilisation de cette molécule. (103)

Plus récemment, en juin 2021, les résultats d'une étude de phase II ont été publiés (NCT02676778). L'E7777 était utilisée à la dose recommandée de 9 µg/kg/jour par voie intraveineuse, parfois diminué à 6 µg/kg/jour. Sur 37 patients traités, 19 étaient atteints de LTC. Le taux de réponse global était de 31,6% dans les LTC, comparable aux taux de réponses des autres traitements en voie de développement dans les LTC avancés. (104)

Néanmoins, de nombreux effets indésirables ont là aussi était rapportés, avec des effets indésirables de grade 3 ou plus chez presque 95% des patients. Il s'agissait principalement de perturbations du bilan hépatique (augmentation des ASAT et/ou des ALAT dans plus de 85% des cas), d'hypoalbuminémie (70,3%), de lymphopénie (70,3%), de fièvre (51,4%). Des effets indésirables sévères ont été rapportés chez 45,3% des patients, dont un cas de rhabdomyolyses fatale, et des cas de cytolyse sévère, syndrome de fuite capillaire, fièvre ou lymphopénie. 24,2% des patients ont dû arrêter le traitement à cause d'effets indésirables.(104)

Malgré le fait que la plupart des effets indésirables rapportés puissent être monitorés, prévenus et/ou traités, il parait raisonnable d'être très précautionneux vis à vis du profil de tolérance de ce traitement.

Une étude de phase III dans les LTC est en cours, et devrait préciser l'efficacité et la tolérance de ce traitement chez ces patients (NCT01871727).

Une nouvelle immunotoxine a été développée dans les lymphomes T**, A-dmDT390-bisFv (UCHT1, Resimmune),** immunotoxine recombinante de deuxième génération dirigée vers les cellules CD3+. Elle correspond à la fusion de fragments de la toxine diphtérique, avec des fragments d'un anticorps dirigé contre le CD3.

Le CD3 est un marqueur exprimé par la majorité des cellules T, dont les cellules T tumorales matures. Dans une étude de phase I dans les Lymphomes T, une déplétion rapide et profonde des lymphocytes T a été démontrée après exposition à cette immunotoxine. (105,106)

Une étude de phase I, avec escalade de doses, comportant 25 LTC a été menée et publiée en 2015 (NCT00611208). Les taux de réponse dans les LTC été de 36%, avec une réponse bien meilleure dans les stades précoces (jusqu'à 73%).(107)

Les principaux effets indésirables rapportés étaient des cas de fièvre, de frissons, d'hypotension, d'œdèmes, d'hypoalbuminémie, d'hypophosphorémie, et de cytolyses hépatiques. Comme notifié avec les immunotoxines anti-IL2, un risque non négligeable de syndrome de fuite capillaire a été rapporté, majoritairement de grade II et gérable avec un traitement diurétique et par albumine. Des réactivation virales EBV et CMV ont aussi eu lieu, dans beaucoup de cas non symptomatiques ou de réponse favorable sous traitement. Ces réactivations sont bien sûr en lien avec la déplétion rapide en lymphocytes T, qui est par ailleurs moins longue qu'avec d'autres traitements comme l'Alemtuzumab ou la Fludarabine, limitant la toxicité à moyen terme. (107)

Forte de ces résultats, une étude de phase II est en cours dans les MF de stade IB à IIB, en comparaison au Vorinostat (NCT02943642).

Ce traitement présente plusieurs avantages à savoir : la durée du traitement qui n'est que de 4 jours, des effets indésirables modérés et tolérables, et une rémission possible à long terme. Néanmoins, son utilisation dans les stades précoces nécessite de plus amples études, puisque la toxicité potentielle de ce traitement est à mettre en balance avec un risque évolutif modéré et incertain dans ces stades.

Le développement des immunotoxines n'en est qu'à son début et de nouvelles molécules voient le jour. Le **Tac(Fv)-PE38 (LMB-2)** est une immunotoxine anti-CD25 comme l'E7777 mais utilisant l'exotoxine du pseudomonas. Elle a fait l'objet d'étude pré-cliniques et d'une étude clinique de phase 2 dans les LTC (NCT00080535), avec une seule réponse partielle sur 10 patients. (108)

Une **immunotoxine anti-CCR4** a aussi fait l'objet d'études précliniques in vivo avec des résultats intéressants et une efficacité qui serait meilleure que l'immunotoxine IL2 dans les traitements des LTC CD25+ et CCR4+. (109) Encore plus récemment, une **immunotoxine bi-spécifique IL2/CCR4** est en cours de développement avec des résultats encourageant dans les LTC dans les études précliniques. (110)

III. 2. 6. CAR-T Cells

Le terme « CAR-T Cells » signifie cellules T à récepteur antigénique tumoral (*Chimeric Antigen Receptor*). Il s'agit d'une nouvelle approche en cancérologie visant à modifier des cellules T autologues pour les diriger vers une cible antigénique particulière présente sur les cellules tumorales.

Cela consiste dans un premier temps à prélever des lymphocytes T d'un patient par leucaphérèse, puis de les modifier génétiquement afin de leur faire exprimer un récepteur antigénique tumoral (CAR) particulier. L'introduction d'un tel matériel génétique dans ces lymphocytes T passe par l'utilisation de vecteurs viraux ou d'autres techniques comme l'électroporation. (Figure 6)

Le CAR est constitué d'une portion variable d'immunoglobuline permettant la reconnaissance d'un antigène donné, et aussi de domaines de costimulation comme le CD3ζ et le CD28 permettant l'activation des cellules T, leur prolifération et la production de cytokines pro-inflammatoires.

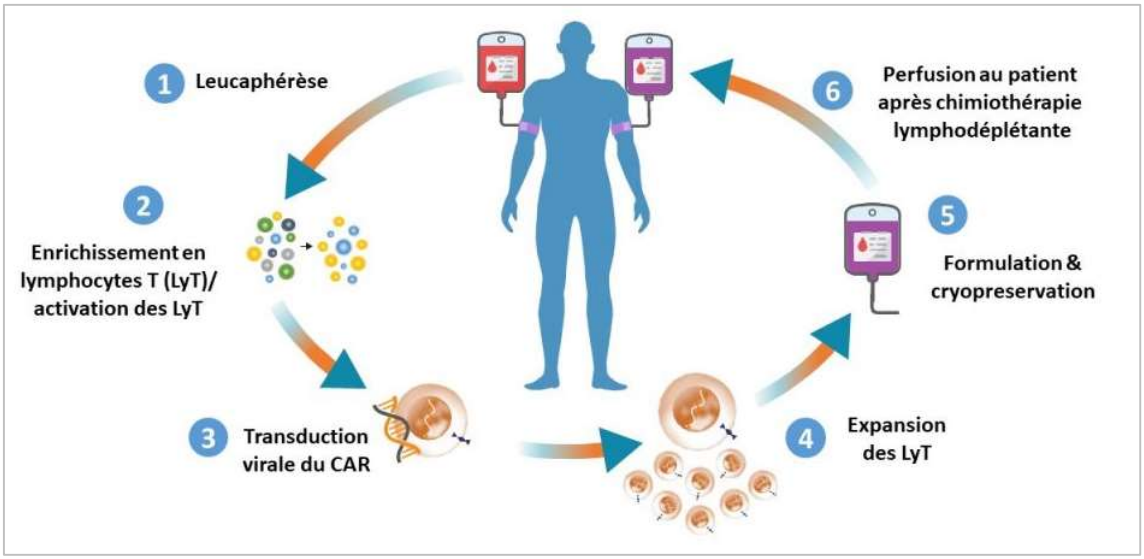


Figure 6: Processus de fabrication et de réinjection des CAR-T cells

Professeur Loïc Ysebaert, "CAR-T cells : une révolution amenée à durer ?". Force Hémato. " Mars 2020. Web. (111)

Les CAR-T ont été développés en premier lieu dans les lymphomes B avec le développement de molécules anti-CD19, exprimé par les lymphocytes B tumoraux et normaux. Deux CAR-T sont à l'heure actuelle utilisés en pratique : l'Axicabtagene ciloleucel (YESCARTA®) et le tisagenlecleucel (KYMRIAH®). Le premier est recommandé pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (PMBCL) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique ; et le second pour le traitement de 3e ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute et des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aiguë lymphoïde (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.

Dans le traitement des lymphopathies T dont les LTC, le développement de telles molécules se heurte à plusieurs obstacles. Premièrement, une aplasie lymphocytaire T profonde et durable n'est pas concevable car expose à des risques infectieux majeurs, notamment aux infections à germes intracellulaires, virus, champignons et autres microorganismes opportunistes. De plus, celle-ci engendre aussi un défaut de production des immunoglobulines, les lymphocytes B et T étant interdépendants. (112)

Pour remédier à ce problème, les chercheurs tentent de fabriquer des CAR-T de durée de vie courte en utilisant par exemple des « gènes de suicides », ou en utilisant des CAR-T ciblés sur des sous populations spécifiques des cellules tumorales.

Deuxièmement, l'utilisation de CAR-T expose au risque de « fratricide », c'est-à-dire de la destruction des lymphocytes T génétiquement modifiés entre eux. Pour pallier cela, pourrait

être imaginée une modification des CAR-T afin qu'ils expriment des antigènes de surface inhibiteurs de la lyse cellulaire.

Dernièrement, il existe un risque de contamination par des lymphocytes tumoraux lors du recueil des lymphocytes T du patient. La modification génétique de ces cellules tumorales pourrait favoriser leur expansion avec un risque de rechute majeur lors de la réadministration. Le développement de Car-T allogéniques pourrait surseoir à ce problème, mais expose aussi au risque de développement de réaction de GvH.

Concernant la cible thérapeutique, l'enjeu est là encore de trouver le récepteur le plus spécifique des cellules tumorales, afin de limiter la destruction des cellules sanguines normales.

Plusieurs cibles potentielles commencent à être étudiées pour le développement de Car-T dans les LT, comme le CD4, le CD7, le CD5, le CD30, le CCR4 et le TCR.

Le ciblage du CD4, exprimé par les lymphocytes T Helpers, expose à un risque d'immunodépression, et pourrait donner des tableaux proches de celui du virus du l'immunodéficience humaine (VIH). Des études de phase I sont néanmoins en cours dans les lymphomes T systémiques.

Celui du C30, déjà mis en œuvre dans les LTC avec le Brentuximab est une des voies de développement des CAR-T. Des études in vitro ont montré que les cellules souches et progénitrices exprimant faiblement le CD30, résistent à l'action des cellules CAR-T anti-CD30, limitant ainsi le risque de toxicité hématologique. De la même façon, des CAR-T ciblant le CCR4, comme le Mogamulizumab, sont aussi en voie de développement. Une étude de phase

I (NCT03602157) dans les LH et LTC est en cours de recrutement utilisant des CAR-T ciblant à la fois le CD30 et le CCR4, plus ou moins associé à des CAR-T uniquement anti-CD30. Le rationnel de cette étude est d'utiliser les propriétés de tropisme cutané de CCR4 afin de conduire les CAR-T anti-CD30 vers le micro-environnement tumoral.

Concernant le CD7, la particularité des cellules tumorales dans les formes avancées de LTC est la perte d'expression de cet antigène. L'utilisation de ce type de CAR-T n'est donc pas envisageable dans les LTC. On pourrait imaginer dans les années à venir, le développement de CAR-T reconnaissant les cellules exprimant le CD7 comme des cellules « du soi » par des signaux inhibiteurs, et lysant spécifiquement les cellules ayant perdu l'expression de ce marqueur. Ce type de processus serait très intéressant dans ce type de lymphome.

Enfin, le récepteur des cellules T (TCR), est le récepteur permettant la reconnaissance des antigènes par les lymphocytes T. Il est composé d'une chaine alpha et d'une chaine Bêta, cette dernière étant codée par deux gènes : TRBC1 et TRBC2. Chez les adultes sains, l'expression de ces deux gênes par les cellules T est équivalente, ce qui conduit à des populations TRBC1 + et TRBC2+ en proportion quasi identique parmi les cellules circulantes. A l'inverse, les cellules tumorales dans les hémopathies T expriment le plus souvent de façon clonale l'un ou l'autre des deux gênes, conduisant à un déséquilibre entre les deux populations. L'utilisation de CAR-T anti TRBC1 ou TRBC2 permettrait de préserver une population cellulaire T normale et limiterait l'immunodépression cellulaire. (112,113)

L'utilisation des Car-T cells semble donc être une approche intéressante dans les LTC, sous réserve de l'utilisation de cibles très spécifiques. Leur utilisation doit aussi être mise en balance avec leur risque d'effets indésirables graves non négligeable, avec un risque de

syndrome de relargage cytokinique, et d'atteintes neurologiques, entre autres. Leur utilisation en pratique dans les LTC devrait se préciser dans les années à venir et les études cliniques n'en sont qu'à leurs débuts.

III. 2. 7. Vaccination anti-tumorale

La vaccination antitumorale est un axe de développement majeur en oncologie. Cela consiste à présenter un antigène tumoral aux cellules dendritiques du patient in vitro, puis à réinjecter ces cellules chez le patient, permettant ainsi de développer une réponse cytotoxique contre les cellules cancéreuses. Actuellement un seul de ces vaccins est commercialisé dans le cancer de la prostate.(114)

L'injection sous cutané d'un agoniste des Toll like récepteur (TLR), est une approche proche celle suscitée.

De la même façon, cela consiste en une "vaccination" au niveau d'un site tumoral afin de stimuler localement puis de manière systémique la réponse immunitaire antitumorale.

Le CPG 7909 est une oligo-désoxy-nucléotide activant TLR9, imitant des motifs CpG bactériens, déclenchant une réaction immunitaire en cascade en favorisant la présentation de l'antigène tumoral aux cellules dendritiques et en activant ces dernières. (115)

Testé en phase I en monothérapie dans les LTC, cette approche montrait une tolérance favorable avec une réponse clinique de 32%, et des réponses à distance du site d'injection. (115)

Une étude de phase I/II (NCT00226993) a ensuite été conduite en 2012 dans les LTC, en association avec la radiothérapie locale. Sur les 14 patients inclus dans l'étude, l'ORR était de 35,7% avec une bonne tolérance. Les principaux effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 avec une majorité de réactions au site d'injection et des syndromes pseudo-grippaux.(116)

Le CPG-7909 n'a ensuite plus été développé en clinique devant une augmentation de toxicité en association à la chimiothérapie, sans augmentation de bénéfice, dans les cancers pulmonaires à petite cellule.

Un nouvel agoniste des TLR9 est en cours d'étude notamment dans les lymphomes B, le SD-101. Il s'agit d'un nouveau CPG de classe C qui augmente la production d'Interferon alpha. Dans les lymphomes B de bas grade, une étude de phase I/II a été conduite en association à une radiothérapie locale sur le site injecté, et démontrait une bonne efficacité avec là aussi une réponse à distance du site d'injection, dont une réponse partielle chez un patient atteint de lymphome B cutané de la zone marginale. (117)

Cette approche est donc une voie de développement ne nécessitant pas la production d'un vaccin spécifique d'un seul antigène tumoral, mais pouvant être utilisé dans différents pathologies tumorales dont les lymphomes cutanés B et T.

Les lymphomes cutanés semblent être de bons candidats à de tels traitements, devant la facilité d'accès des sites tumoraux.

III. 2. 8. Inhibiteurs des Interleukines

IL-2 et IL-15 sont des cytokines intervenant dans la prolifération et la différentiation des lymphocytes T. Elles font partie d'une famille de cytokines incluant l'IL-2, l'IL-15, l'IL-7, l'IL-9, l'IL-15 et l'IL-21 qui ont pour cible la chaine gamma commune aux récepteurs des cytokines. (118)

Elles sont associées à la voie JAK/STAT et modulent le développement, la croissance, la différentiation et la survie des lymphocytes. (118)

L'IL-2 a une activité principalement modulatrice en augmentant la production de lymphocytes T régulateurs et a une activité d'AICD (« Activation Induce Cell Death ») sur les lymphocytes T CD4+, augmentant leur apoptose et créant un état de tolérance immunitaire. (118)

Le récepteur de l'IL2 est composé de trois chaines : IL2Rα spécifique à l'IL2, IL2Rβ commune au récepteur de l'IL2 et IL15 et la chaine gamma commune aux récepteurs des cytokines. L'IL2Rα ou CD25 est particulièrement exprimée dans les lymphomes T cutanés, surtout dans les formes avancées. (119)

L'IL15, produite majoritairement par les cellules dendritiques et les monocytes, est un facteur d'activation de la croissance lymphocytaire. Elle favorise aussi le développement des Lymphocytes T cytotoxiques et des lymphocytes mémoires. (118)

L'IL 2 et l'IL-15 ciblent toutes les deux le récepteur IL-2Rβ et la chaine γ, et activent la même voie JAK1/JAK3/ STAT 3 et 5. (118)

Une activité aberrante d'IL2 et d'IL15 a été décelée dans certaines pathologies dont les hémopathies T, les réactions de GVH et certaines Maladies auto-immunes. (120)

L'inhibition sélective et concomitante de l'IL2 et de l'IL 15 pourrait alors avoir un effet synergique dans ces pathologies, en diminuant la tolérance immunitaire vis-à-vis des cellules tumorales.

BNZ-1 est un peptide hélicoïdal conjugué au polyéthylène glycol afin d'augmenter sa demi-vie, qui inhibe de façon sélective IL2, IL15 et dans une moindre mesure l'IL9. (120)

Il a été testé in vitro et ex vivo dans les leucémies à lymphocytes T granuleux et dans les leucémies induites par l'HTLV1 et a démontré son action sur les cellules T tumorales, et son intérêt potentiel dans les pathologies associées à la voie JAK/STAT. (121)

La première utilisation chez l'homme a fait l'objet d'une étude de phase I chez 18 patients sains (NCT03239379). Avec aucun effet indésirable sévère décrit, le profil sécuritaire de ce traitement parait favorable (61% d'EI dont 80% d'EI de grade 1). (122)

Les études pharmacodynamiques ont montré une diminution des lymphocytes T régulateurs, des cellules NK et des Lymphocytes T CD8+ mémoires.

Ce traitement a bénéficié d'une étude phase I/II (NCT03239392), dans les lymphomes T cutanés mais a finalement été abandonné faute d'efficacité.

III. 3. Modulation des voies de signalisation intracellulaires

III. 3. 3. Voie JAK/STAT/BCL2

La voie JAK/STAT est une voie de transduction ubiquitaire composée d'un récepteur transmembranaire associé à une Januse Kinase (JAK) et une protéine de type STAT (signal transductors and activators of transcription).

La famille des protéines JAK compte trois kinases ubiquitaires chez les mammifères, JAK1, JAK2 et Tyk2, ainsi que JAK3 dont l'expression est restreinte aux tissus lymphoïde et myéloïde. (123)

La fixation du ligand à son récepteur transmembranaire active la protéine JAK qui va à son tour activer les protéines STAT présentes sous forme inactive dans le cytoplasme. (123)

Les protéines STAT, ont la double fonction de traduire le signal émis par la liaison ligand/récepteur, et d'activer la transcription génique. Leur activation dans le cytoplasme résulte de la phosphorylation de résidus tyrosines par les protéines JAK, qui entraine leur dimérisation et leur migration dans le noyau cellulaire, où elles se fixent sur des séquences cis régulatrices de promoteurs de gènes, dont elles stimulent la transcription. (123)

La dysrégulation de cette voie de signalisation est impliquée dans la physiopathologie de nombreux cancers dont les lymphomes T cutanés. En effet, l'augmentation de l'expression de certaines protéines STAT (comme STAT5, 6 et 3) et la répression de certaines (STAT4) conduirait à une polarisation de la réponse immunitaire vers une réponse de type Th2, une diminution de l'apoptose des cellules tumorales et une augmentation de production de cytokines anti-inflammatoire. (124)

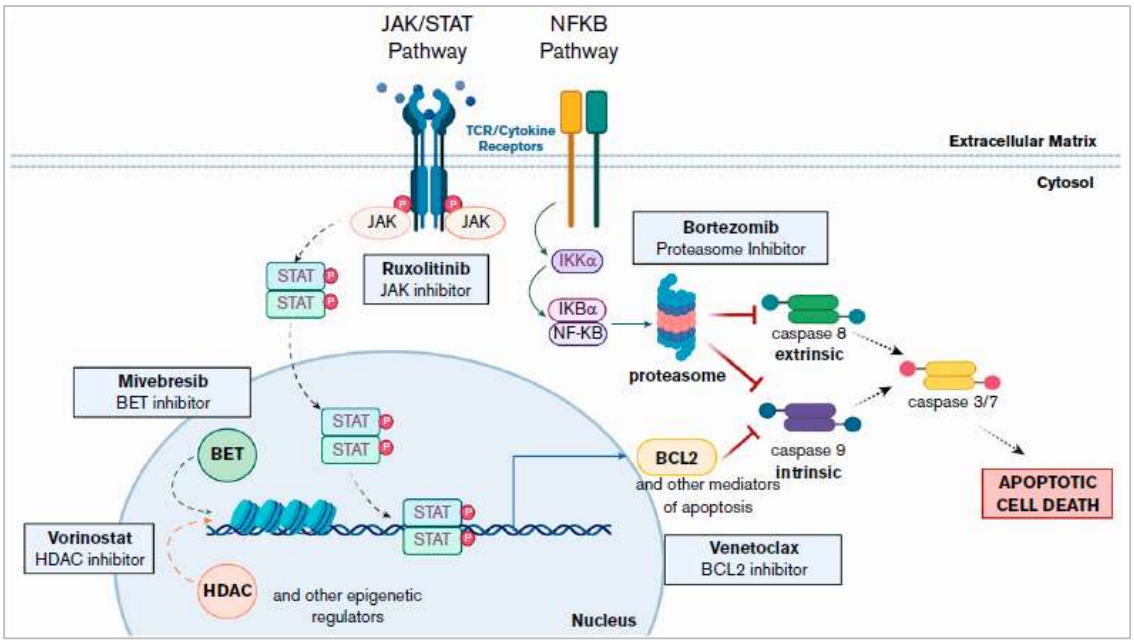


Figure 7: Voie JAK/STAT et NF-κB

Yumeen S, Mirza FN, Lewis JM, King ALO, Kim SR, Carlson KR, et al. JAK inhibition synergistically potentiates BCL2, BET, HDAC, and proteasome inhibition in advanced CTCL. Blood Adv. 2020, 4:2213-26.

Bcl2 est une protéine située à la fin de la cascade d'activation initiée par l'interaction JAK/STAT, qui inhibe directement l'apoptose cellulaire. L'augmentation de la transcription de Bcl2 par les cellules tumorales notamment dans les lymphomes T cutanés, est un des mécanismes importants de la survie tumorale. (125)

Des études in vitro ont suggéré l'efficacité de l'inhibition de la voie JAK/STAT et de l'inhibition directe de BCl2 dans l'augmentation de l'apoptose des cellules T malignes dans les LTC. De plus, une double inhibition par l'utilisation d'inhibiteur de JAK comme le Ruxolinib et d'inhibiteur de Bcl2 comme le Venetoclax, pourrait conduire à un effet synergique des deux molécules sur cette voie. (125)

Une autre étude in vitro a testé l'efficacité de l'inhibition de Bcl2 seule mais aussi celle de l'association entre le Venetoclax et les inhibiteurs des HDAC. En effet, les histones

désacétylases jouent un rôle important dans la transcription génique est leur implication dans la régulation de Bcl2 a aussi été démontrée. (126)

Le Venetoclax est un inhibiteur sélectif de Bcl2 et annule donc son activité anti-apoptotique. Il a été approuvé en 2016 par la FDA dans les leucémies lymphoïdes chroniques réfractaires ou récidivantes de l'adulte.

Une étude de phase I est en cours de recrutement dans les LTC (NCT04171791). Cette étude est basée sur protocole de 28 semaines avec des posologies croissantes jusqu'à une posologie maximale de 400mg par jour. Un des patients traités dans cette étude a fait l'objet d'un case report, avec une bonne réponse à la fois au niveau cutané et au niveau sanguin. La tolérance chez ce patient a été excellente et a permis une poursuite du traitement au-delà des 28 semaines à la dose de 400mg par jour. (127)

III. 3. 4. Voie du Nuclear factor-kappaB (NF-κB)

La voie de signalisation NF-κB est impliquée dans la réponse immunitaire, la différentiation et l'apoptose cellulaires. Les protéines NF-κB sont des activateurs transcriptionnels, qui, une fois activées par différents signaux, migrent vers les noyaux cellulaires et induisent la transcription de gènes impliqués dans l'angiogenèse, la prolifération cellulaire, l'inflammation et la résistance des cellules à l'apoptose. Un des principaux facteurs de transcription régulé par cette voie est le GATA-3, facteur majeur dans la polarisation Th2 de la réponse immunitaire.

Une activation constitutionnelle de cette voie est impliquée dans la résistance à l'apoptose des cellules tumorales dans les LTC. Elle est aussi impliquée dans la résistance des

cellules tumorales aux thérapeutiques utilisées. In vitro, l'inhibition de cette voie a prouvé son intérêt en diminuant l'expression de NF-κB, augmentant ainsi l'apoptose des cellules tumorales. (128,129)

- Inhibiteurs du protéasome

Le Bortezomib est une molécule anticancéreuse, inhibant le protéasome. Le protéasome dans la voie NFkB est impliqué dans la destruction des protéines inhibitrices de NFkB. En inhibant leur destruction, il agit de façon indirecte sur les protéines NFkB en « augmentant leur inhibition ».

Le Bortezomib a fait l'objet d'une étude de phase II dans les LTC (NCT00182637) en 2007, avec un taux de réponse de l'ordre de 67% avec des réponses prolongées, et une toxicité limitée. Les principaux effets indésirables rapportés étaient des neutropénies, thrombopénies et neuropathies périphériques. (130)

Il a plus récemment fait l'objet d'une deuxième étude de phase II (NCT03487133) en association avec la Déxaméthasone, mais les résultats n'ont pas été publiés.

Un deuxième inhibiteur du protéasome, l'Ixazomib (MNL 9708), est aussi en cours d'étude dans les LTC et les LTP. Il a bénéficié d'une étude de phase II sur une petite cohorte de 13 patients, dont 6 LTC. Bien qu'une réduction significative de l'expression de GATA-3 ait été enregistrée, aucun des 6 patients atteints de LTC n'a répondu au traitement. Le traitement a montré par ailleurs un excellent profil de tolérance. (131) Des études supplémentaires sur un plus grand nombre de patients, sont nécessaires afin de mieux évaluer ce traitement.

- Diméthylfumarate

Le Diméthylfumarate (DMF) est un inhibiteur sélectif de NF-κB, ayant déjà été utilisé dans le psoriasis et la sclérose en plaque. Il s'agit d'un traitement présentant peu d'effets secondaires, avec une action très limitée sur les cellules T saines. Les recherches pré-cliniques in vitro et in vivo ont démontré son activité potentielle dans les LTC, en restaurant la sensibilité des cellules tumorales à l'apoptose et en prévenant l'extension tumorale. (132,133)

Une première étude de phase II est en cours de recrutement, pour évaluer l'efficacité du DMF dans les LTC (NCT02546440).

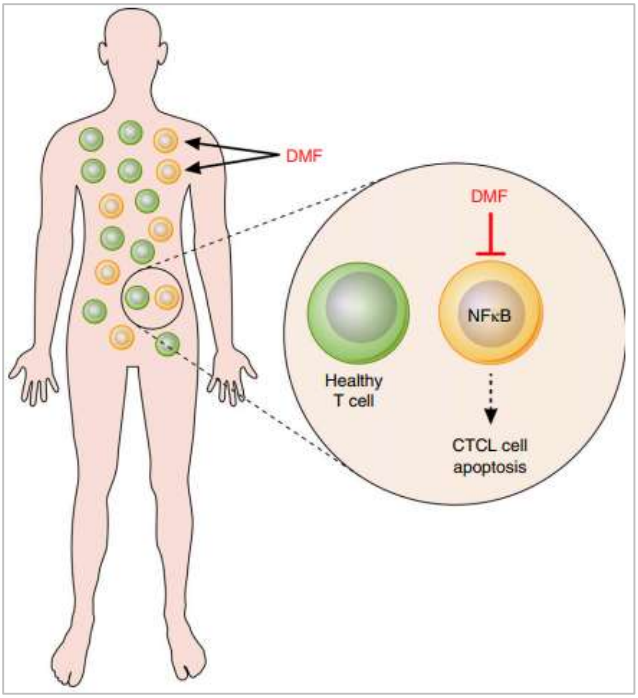


Figure 7: Mode d'action du Diméthylfumarate

Nicolay JP, Müller-Decker K, Schroeder A, Brechmann M, Möbs M, Géraud C, et al. Dimethyl fumarate restores apoptosis sensitivity and inhibits tumor growth and metastasis in CTCL by targeting NF-κB. Blood. 2016, 128:805-15

III. 3. 5. Voie PIK3-AKT-mTOR

La voie PIK3-AKT-mTOR est une voie de signal de transduction intracellulaire importante en cancérologie, impliquée dans la prolifération, la différentiation et la survie cellulaire.

De nombreux traitements ciblant cette voie ont été développés ou en cours de développement en cancérologie, ciblant spécifiquement mTor (Everolimus, Sirolimus…), AKT, et PIK3. (134)

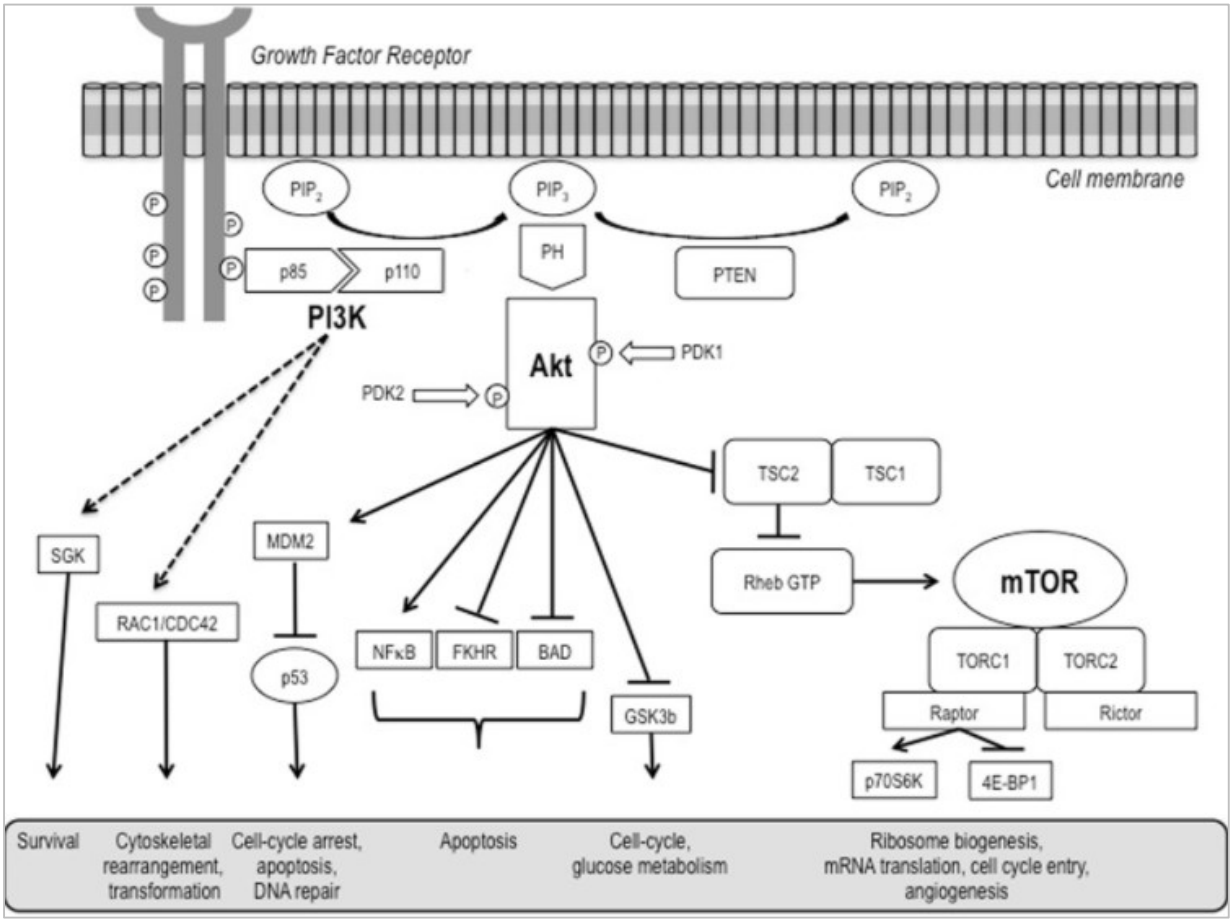


Figure 8: Voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR

Bresin A, Cristofoletti C, Caprini E, Cantonetti M, Monopoli A, Russo G, et al. Preclinical Evidence for Targeting PI3K/mTOR Signaling with Dual-Inhibitors as a Therapeutic Strategy against Cutaneous T-Cell Lymphoma. J Invest Dermatol. mai 2020;140(5):1045-1053.e6.

Dans les LTC, les inhibiteurs des mTor ont été essayés, mais avec des problèmes de recrutement (NCT01637090).

En revanche, un inhibiteur de PI3K, le Duvelisib est à l'étude dans cette pathologie. PI3K est une kinase située au début de la voie PI3K-ATK-mTOR et présente 4 sous unités (alpha, beta, gamma et delta). Les sous unités gamma et delta sont exprimées principalement par les leucocytes et modulent les réactions immunitaires innées et adaptatives.

La double inhibition de ces isoformes par le Duvelisib aurait un effet anti-prolifératif sur les lymphocytes T tumoraux. Le Duvelisib a fait l'objet d'une étude de phase I sur 19 LTC avec un ORR de 31,9% avec un profil de sécurité favorable (NCT02567656). (135)

Il bénéficie actuellement d'une étude de phase I en cours de recrutement, en association avec un inhibiteur des check point, le Nivolumab. (NCT04652960).

Des essais pré-cliniques ont aussi montré un intérêt de l'association de cette molécule avec le Vorinostat.(136)

Un deuxième inhibiteur dual des isoformes gamma et delta de PI3K, le Tenalisib est en cours de développement et a montré une activité prometteuse dans quelques essais de phase précoce. Il n'a pas été testé pour l'instant dans les LTC.

La voie PI3K-AKT-mTOR parait être une voie intéressante dans les lymphomes T cutanés mais nécessite de plus amples études. Des études précliniques ont démontré un intérêt d'une double inhibition PI3K/mTOR dans les LTC et pourrait être une nouvelle voie de développement. (137)

III. 3. 6. Inhibiteurs des micro-ARN

Les microARN, petits ARN non codants simple brin, sont des éléments de signalisation intracellulaires impliqués dans le développement, la différentiation et la prolifération cellulaire.

Ils exercent leur action via un appariement spécifique à des ARN messagers cibles et entrainent le blocage de leur traduction et/ou la dégradation précoce des transcrits, en fonction du degré d'appariement. La mutation de gènes codants pour ces microARN est un processus utilisé dans l'oncogenèse par les cellules cancéreuses. Leur intérêt en tant que cible thérapeutique et grandissant ces dernières années et parait prometteur. (138)

La dérégulation épigénétique entrainant des taux aberrants de microARN est un mécanisme physiopathologique commun à l'ensemble des sous-groupes de LTC. L'étude de l'expression différentielle des microARN dans les LTC est apparue comme un outil utile au diagnostic, à l'évaluation pronostique et au suivi thérapeutique de ces patients. (139)

L'exploration du « miRnome » des patients atteints de LTC a permis la découverte de potentielles futures cibles thérapeutiques.

Quatre principaux microARN sont à l'étude dans les LTC : miR-155, miR-22, miR-214 et miR-29b. (Figure 10)

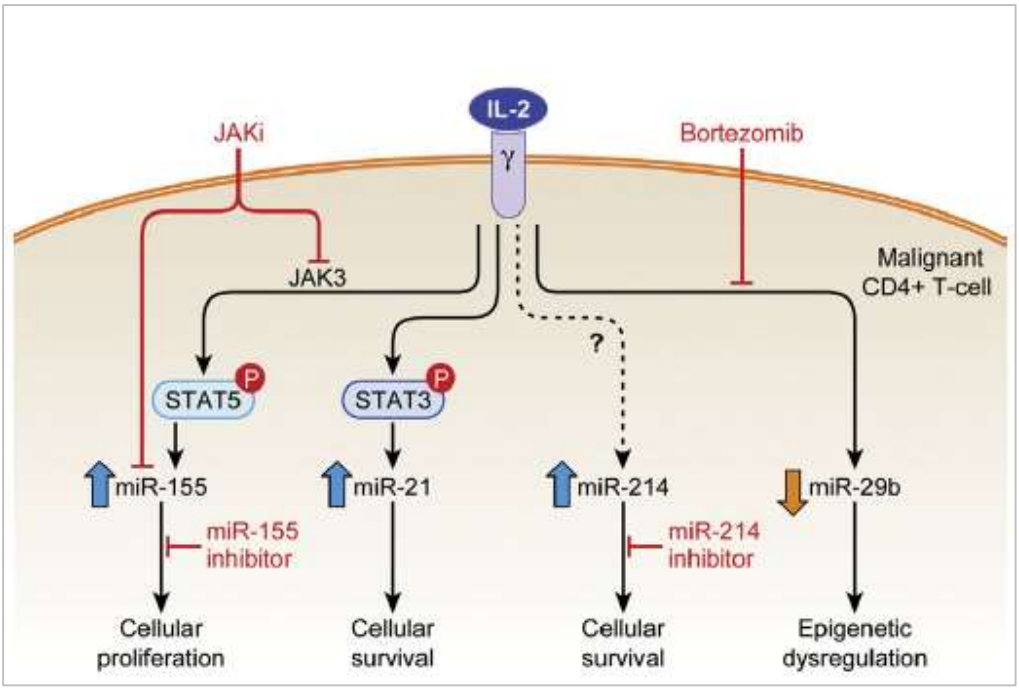


Figure 9: Expression des Micro-ARN dans les lymphomes T cutanés

Kohnken R, Mishra A. MicroRNAs in Cutaneous T-Cell Lymphoma: The Future of Therapy. J Invest Dermatol. 2019, 139:528-34. (139)

Le **miR-155** est le principal micro-ARN cible à l'étude en thérapeutique dans les LTC. Il est surexprimé dans les cellules T tumorales, de façon plus spécifique que miR-22, et son taux d'expression serait lié à la progression tumorale. (140,141)

Il est lié à la molécule STAT5, qui favorise son expression, et la prolifération tumorale. (142)

Le Cobomarsen est le premier oligonucléotide anti-miR-155 développé et à l'étude chez l'homme. Les études précoces précliniques dans le LTC ont suggéré une bonne efficacité en administration sous-cutanée ou intratumoral. (143)

Une étude de phase I publiée en 2017, a été menée pour évaluer l'utilisation du Cobomarsen en escalade de dose dans 24 LTC, par voie sous cutanée, intraveineuse, ou sous-

cutanée associé à la voie intratumorale. Des résultats intéressants ont été fournis avec une amélioration notée chez 95% des patients, une réponse partielle chez 50% d'entre eux, jusqu'à 78% pour ceux ayant eu plusieurs cycles. De plus, une diminution du clone T circulant a été remarquée même en cas d'administration par voie intra lésionnelle, et les autres lignées sanguines T saines n'étaient que peu affectées. En ce qui concerne les effets indésirables, seuls des effets indésirables de grade I et II ont été rapportés. (144)

Une étude de phase II (SOLAR, NCT03713320) et une étude complémentaire pour les sujets ayant complété la première étude (NCT03837457, PRISM) avaient été envisagées, mais ont été stoppées précocement pour des problèmes budgétaires et non pour manque d'efficacité ou toxicité.

Le **mir-22** est exprimé de façon aberrante par les cellules T tumorales et favorise leur prolifération, l'invasion tissulaire et leur migration. Cette surexpression est en partie liée à une activation constitutive de STAT3 et STAT5, molécules de signal intracellulaire, en aval du le récepteur des cytokines. (145)

L'inhibition de miR-22 in vitro a montré son action sur l'apoptose des cellules tumorales dans le SS. (146)

Néanmoins, la dysrégulation de miR-22 est non spécifique des cellules tumorales, ce qui pourrait limiter le développement de molécules anti-miR-22.

Le **miR-214** est un autre micro-ARN surexprimé dans les LTC. L'inhibition spécifique de ce microARN a aussi montré une efficacité clinique chez des modèles de souris atteintes de LTC. Aucune molécule n'a encore été développée chez l'Homme. (147)

Enfin le **miR-29b**, fait partie des « Epi-miR », dans le sens où il joue lui-même un rôle de modificateur épigénétique dans les cellules. Il diminue l'expression de certaines histones désacétylases méthyltransférases, et de gènes de survie cellulaire. Il agit comme un suppresseur de tumeur et son expression est diminuée dans beaucoup de pathologies tumorales dont les LTC. La baisse de l'expression de miR-29b entraine l'augmentation de BRD4, un facteur de survie tumorale. La restauration de miR-29b est un des mécanismes d'action du Bortezomib, et on pourrait imaginer le développement d'un miR-29b mimétique, qui diminuerait la survie et la prolifération cellulaire en diminuant BRD4. (148)

III. 3. 6. Inhibiteurs des tyrosines kinases

Le Dasatinib est un inhibiteur dual de BCR ABL, et de la famille des Src kinases. Blk, tyrosine kinase de la famille Src, est surexprimée chez les patients atteints de LTC, et favorise la prolifération des cellules T malignes. (149)

In vitro et in vivo chez des souris atteintes de LTC, le Dasatinib a montré son action inhibitrice sur la prolifération des cellules T tumorales, et une diminution de la masse tumorale. Ceci fait du Dasatinib, et des inhibiteurs des tyrosines kinases de la famille Src en général, une cible potentiellement intéressante. (150)

III. 4. Autres molécules

III. 4. 1. Rétinoïdes de synthèse

Le Fenretinide est un rétinoïde de synthèse analogue de l'acide tout-trans rétinoïque, synthétisé dans les années 60. Initialement développé sous forme de capsule, son effet dans les essais cliniques a été décevant de part un problème de biodisponibilité due à une saturation de l'absorption au niveau intestinal. (151)

Depuis, de nouvelles formulations ont vu le jour en vue d'augmenter les taux circulants, l'efficacité potentielle, sans augmenter pour autant la toxicité. Une forme de poudre orale (LYM-X-SORB) a été envisagée, ainsi qu'une forme intraveineuse (4-HPR-ILE). Cette forme injectable, formée d'une émulsion lipidique, a permis une augmentation significative des taux plasmatiques, avec une toxicité comparable à la forme en capsule. (151)

Une étude de phase I a testé son efficacité dans les hémopathies, et a démontré une activité anti-tumorale dans les lymphomes T périphériques. Les effets indésirables étaient moindres et principalement métaboliques, réversibles à l'arrêt. Il est intéressant de noter qu'une part importante des effets indésirables métaboliques et notamment des cas d'hypertriglycéridémie ont été reliés au véhicule (huile de soja) et non au Fenretinide lui-même. (152)

Un cas de réponse complète dans un syndrome de Sézary a été rapporté avec cette forme injectable. (153)

Actuellement, une nouvelle formulation sous forme injectable est en cours de développement et d'étude. Il s'agit du ST-001, ou NanoFenretide, conçu par salification et complexification avec la 2-hydroxypropyl-Beta-cyclodextrine, afin d'obtenir une meilleure

solubilité aqueuse. Il est actuellement en phase 1 (NCT04234048) dans les lymphomes T Non-Hodgkiniens, dont les LTC. (154)

III. 4. 2. Forodesine

La Forodesine est un inhibiteur de la purine nucleoside phosphorylase (PNP), intervenant dans le métabolisme des purines. Elle a une structure semblable aux autres analogues des purines ayant démontré leur activité dans les LTC, la Gemcitabine et la Fludarabine. (Figure 9)

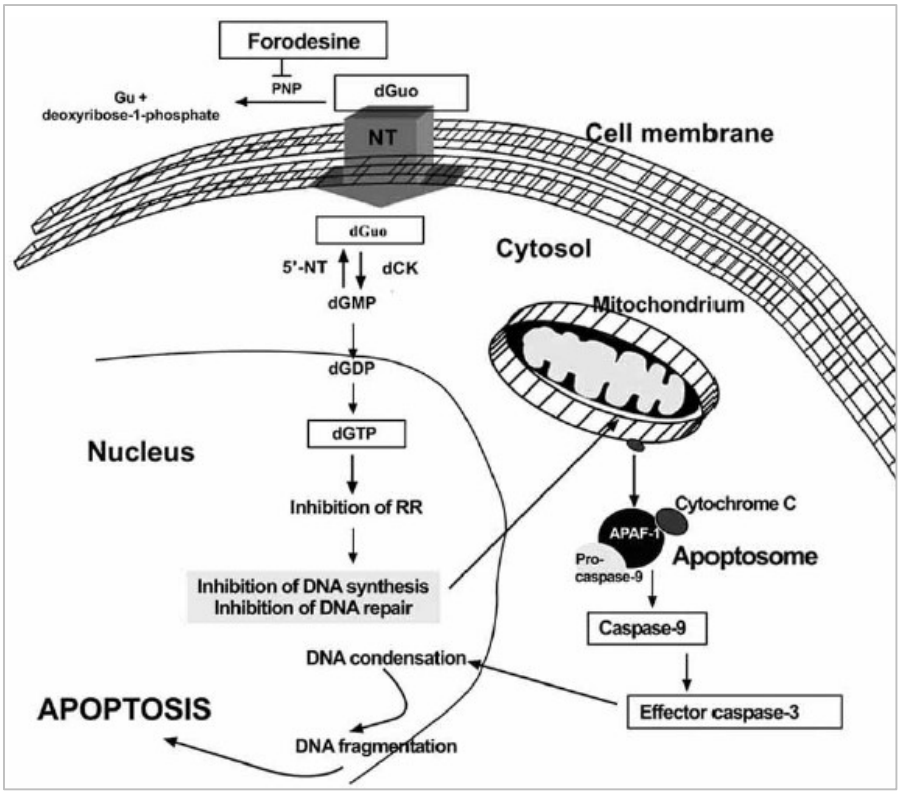


Figure 10: Mode d'action de la Forodesine

Korycka A, Błoński JZ, Robak T. Forodesine (BCX-1777, Immucillin H)--a new purine nucleoside analogue: mechanism of action and potential clinical application. Mini Rev Med Chem. 2007, 7:976-83

Le Déficit congénital en PNP induit un déficit immunitaire avec une immunosuppression portant sur les lymphocytes T, sans atteinte de la lignée B. En effet, l'absence ou l'inhibition de PNP induit la lyse lymphocytaire via l'accumulation dans le plasma de 2'desoxyguanine (dGuo) et de d'Guotriphosphate intracellulaire, toxiques pour les cellules T. (155,156)

La Forodesine, via cette inhibition, induit donc une déplétion réversible du taux de lymphocytes T et une inhibition de la prolifération des lymphocytes T activés. (155,156)

Des études de phases I/II ont montré des résultats intéressants, notamment avec la forme intraveineuse, avec un ORR à 31% et un risque non négligeable de septicémie à cause des perfusions répétées. (157)

Une forme orale a alors été développée, avec là aussi des résultats encourageant en phase I/II, sans dose limitante toxique atteinte. (158,159)

Néanmoins, une étude de phase II menée sur 144 patients atteints de MF de stade IB à IV et de SS, a obtenu des résultats décevants, avec aucune réponse complète et une réponse partielle chez seulement 11% des patients. (160)

Se pose la question d'un dosage trop faible de la molécule, puisque la dose maximale tolérée n'a pas été atteinte dans les études précoces et qu'une efficacité non négligeable a été mise en évidence avec la forme intra-veineuse.

III. 4. 3. Lénalidomide

Le Lénalidomide est un traitement immunomodulateur, ayant une action anti-tumorale via de nombreux mécanismes. Il active les cellules NK et les lymphocytes T en induisant une polarisation de la réponse immunitaire vers la voie Th1, et présente aussi une action cytotoxique via la modification du microenvironnement par des mécanismes antiangiogéniques, anti-prolifératifs, et proapoptotiques directs. (Figure 10)

Il est actuellement utilisé principalement dans le myélome multiple, mais a aussi montré son efficacité potentielle dans un certain nombre de LNH hors LTC.

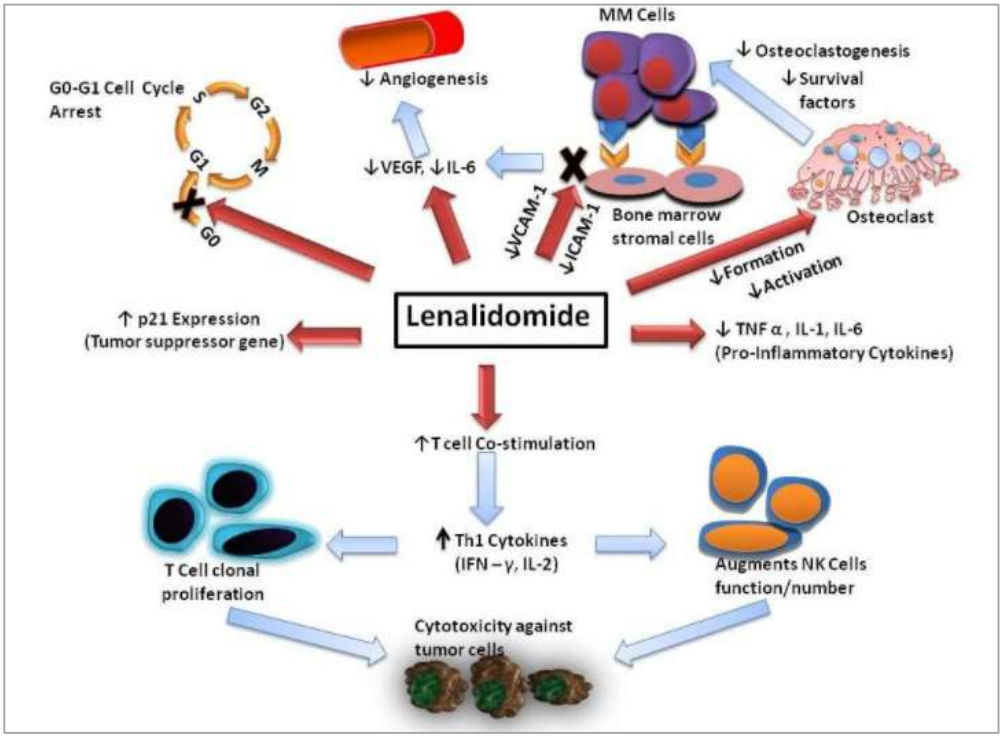


Figure 11: Différents mécanismes d'action du Lénalidomide

Kotla V, Goel S, Nischal S, Heuck C, Vivek K, Das B, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. J Hematol OncolJ Hematol Oncol. 2009; 2:36 (161)

Une étude de phase II multicentrique a été menée sur 29 patients atteints de LTC, dont 18 à la dose de 25 mg/jour, puis 11 à 10 mg par jour avec une augmentation progressive de 5mg tous les cycles de 28 jours, de part un effet flair up fréquent à la dose de 25mg. (162)

Le taux de réponse était de 28% avec uniquement des réponses partielles, et une réponse plus lente à la dose de 10mg augmentée progressivement mais avec moins d'effets secondaires. (162)

Les effets indésirables les plus fréquents étaient de grade faible ou modéré, sans aucun effet de grade 4: fatigue (59%), œdèmes des membres inférieurs (47%), anémie (41%). Des cas d'effet flair up transitoires ont été rapportés, nécessitant parfois l'arrêt du traitement, principalement à la dose de 25mg par jour avec un taux de 28% dans ce sous-groupe. (162)

Cette étude suggère la nécessité de doses progressives pour obtenir une réponse favorable avec des effets indésirables limités. Le taux de réponse de 28% seulement a pu être sous-estimé par les patients ayant arrêté précocement le traitement dans le groupe à 25mg. (162)

Une nouvelle étude de phase II portant sur le Lénalidomide en traitement adjuvant dans les LTC est en cours (NCT01132989).

Les mécanismes d'action variés du Lénalidomide en font un candidat idéal pour des traitements combinés. Après des études précliniques et des études de phase I concluantes dans les lymphomes réfractaires, l'association Romidepsine/Lénalidomide est à l'étude en phase II dans les LTC (NCT02232516). (163,164) Une étude de phase I/II en association avec le

Durvalumab est aussi en cours (NCT03011814), ainsi que deux études en association avec le Brentuximab dans les Lymphomes T réfractaires (NCT03302728, NCT03409432).

III. 4. 4. Pralatrexate

Le Pralatrexate est un antagoniste des folates ayant une grande affinité pour le récepteur des folates réduits de type 1 (RFC-1). Ce récepteur est un récepteur membranaire permettant l'incorporation des folates naturels dans les cellules, qui sont indispensables à la synthèse des bases purines et pyrimidiques.

Ce transporteur est surexprimé par beaucoup de cellules tumorales, et favorise la synthèse d'ADN tumoral et donc la prolifération cellulaire.

Comme le Méthotrexate, le Pralatrexate est un analogue structural des folates permettant son internalisation cellulaire via le RFC-1, mais inhibe ensuite en intracellulaire la synthèse d'ADN.

En effet, une fois internalisé dans la cellule, le Pralatrexate subit une polyglutamylation par l'enzyme folylpolyglutamate synthase (FPGS), ce qui augmente son affinité pour la Dihydrofolate réductase. Ceci inhibe la réduction des folates et de ce fait, la synthèse des bases purines et pyrimidiques et donc de l'ADN, et entraine la lyse de la cellule cible. Le Pralatrexate à la particularité d'avoir une très haute affinité avec le RFC-1 et permet une activité plus importante et plus rapide, à des doses 10 fois moindres que celles utilisées avec le Methotrexate. (Figure 11)

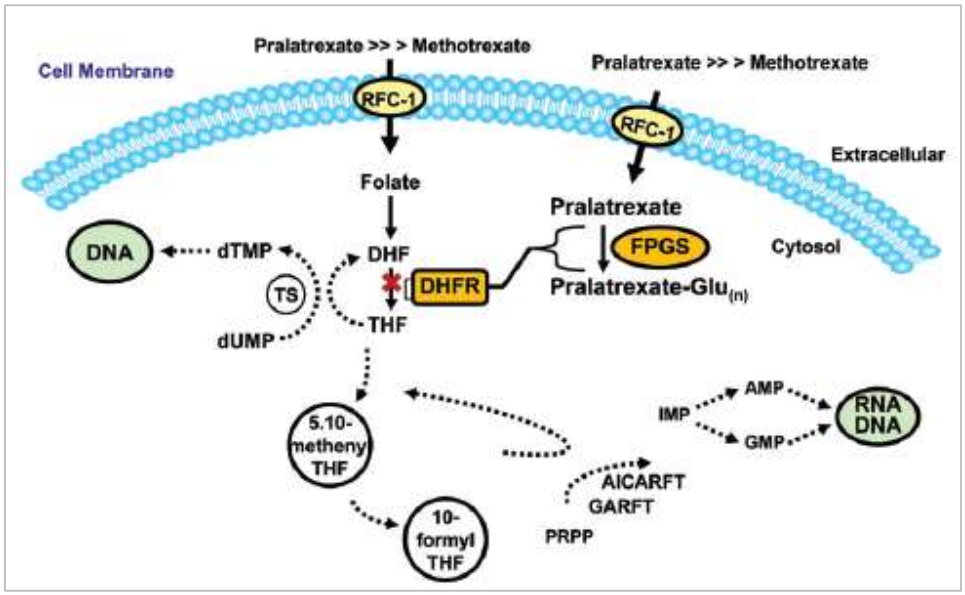


Figure 12: Mécanisme d'action du Pralatrexate

O'Connor OA, Amengual J, Colbourn D, Deng C, Sawas A. Pralatrexate, A comprehensive update on pharmacology, clinical activity and strategies to optimize use. Leuk Lymphoma. 2017, 58:2548-57 (165)

DHFR : Dihydrofolate réductase, TS : Thymidylate synthase, FPGS : folylpolyglutamate synthase, DNA : Desoxyribonucleic acid, THF : Tetrahydrofolate, GARFT : glycinamide ribonucleotide formyltransferase

Ce traitement a été accepté en 2009 par la FDA, à la dose de 30mg/m2/semaines pendant 7 à 8 semaines, dans le traitement des lymphomes T périphériques, sur la base de l'étude PROPEL. A cette dose, il obtient des taux de réponses de l'ordre de 30%, avec des effets indésirables limités, entre autres par la prise concomitante de vitamine B9 et B12. Il est utilisé dans plusieurs pays pour le traitement des LTP, mais n'est pas encore accepté en Europe par l'EMA. (166)

Dans les LTC, il a bénéficié d'une première étude de phase I (NCT00554827) chez 54 patients, avec un taux de réponse de 45%, et une dose recommandée finalement moitié de celle utilisée dans les LTP (15mg/m2/semaine, sur 3 à 4 semaines). (167)

Une étude de phase I/II a été menée en association au traitement par Bexarotène (NCT01134341), motivée par des études précliniques suggérant un effet synergique entre les deux molécules. Le traitement par Pralatrexate en IV à la dose de 15mg/m2 par semaine était administré de façon concomitante à un traitement par Bexarotène à la dose de 300 mg par jour. Sur 47 patients, le taux de réponse était de 61% avec 4 réponses complètes et 14 réponses partielles, avec une durée de réponse de 9 à 28,3 mois et une survie sans progression médiane de 12,8 mois. Les principaux effets indésirables étaient des cas de mucites, principalement de grade 1 et 2, de la fatigue, des hypertriglycéridémies, nausées et neutropénies. La dose maximale tolérée dans cette étude était de 15mg/m2 par semaine de Pralatrexate et une dose quotidienne de 150mg/m^2 de Bexarotène.(168)

Dans une étude monocentrique portant sur une portion des patients des deux études précédentes, un suivi au long court a été réalisé et montre une durée médiane de réponse de 26,75 semaines, soit environ 7 mois. (169)

Le traitement par Pralatrexate, seul ou en combinaison avec le Bexarotène semble être un traitement prometteur dans les LTC, avec des taux de réponses satisfaisant et une toxicité limitée, mais avec une efficacité au long court moindre. Des études de phases III sur de plus larges effectifs sont nécessaires pour tirer des conclusions.

Partie 2 :
Les lymphomes B cutanés

I. Généralités

Les lymphomes B primitivement cutanés représentent 20 à 25% de l'ensemble des lymphomes cutanés. Ils sont divisés en trois principaux sous-groupes, de présentation, évolution et pronostic très différents : le lymphome primitivement cutané de la zone marginale (LBC ZM), le lymphome primitivement cutané à cellules centro-folliculaire (LBC CF) et le lymphome B cutané anaplasique à grand cellule de type jambe (LBGC-LT). Ils représentent respectivement 9%, 12% et 4% des lymphomes cutanés. Deux autres entités sont définies mais ne représentent que de rares cas (<1% des lymphomes B cutanés) : l'ulcère cutanéo-muqueux lié à l'EBV et le lymphome intravasculaire à grandes cellules B. (1)

Le **lymphome primitivement cutané de la zone marginale** correspond à une lymphoprolifération des lymphocytes de la zone marginale (lymphocytes B mémoires) limitée à la peau. Il touche principalement les jeunes adultes. Cliniquement, il se présente sous la forme de nodules ou de plaques érythémateuses ou violacées, uniques ou multiples, atteignant préférentiellement le haut du corps (bras ou tronc). Ce type de lymphome à une évolution indolente avec un pronostic excellent (presque 100% de survie à 5 ans). Les récidives locales sont par ailleurs fréquentes. (1)

Le **lymphome primitivement cutané centro-folliculaire** correspond lui à une prolifération de larges centrocytes et de centroblastes. Il est le plus fréquent des lymphomes B primitivement cutané, représentant 55% de ceux-ci. La clinique est peu spécifique avec des plaques, nodules ou tumeurs érythémateuses, préférentiellement au niveau dorsal et céphalique. Le pronostic est là aussi favorable avec une évolution lente, une survie à 5 ans de l'ordre de 95%, et une bonne réponse aux traitements locaux. L'élément principal est de ne

pas méconnaitre une localisation secondaire d'un lymphome B systémique. La localisation aux jambes est de plus mauvais pronostic, avec une survie spécifique à 5 ans de l'ordre de 41%. (170)

Le **lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe** touche plutôt la femme âgée. Il correspond à une prolifération tumorale d'immunoblastes. Il s'agit d'une forme de lymphome B cutané beaucoup plus agressive avec des nodules, tumeurs, et une possible évolution nécrotique, touchant préférentiellement (80%) mais pas exclusivement les membres inférieurs. Contrairement au lymphome centro-folliculaire, il existe plus fréquemment une dissémination extra-cutanée. La survie à 5 ans est d'environ 56%, avec un taux de récidive élevé de 40% à 5 ans. (1)

Pour la prise en charge, on distingue classiquement les formes indolentes ou de faible agressivité : le LBC ZM et le LBC CF ; des formes à agressivité clinique importante : LBGC-LT et le lymphome B intravasculaire.

L'évaluation pré-thérapeutique repose là aussi sur la classification TNM. L'ISCL et l'EORTC ont proposé conjointement une classification TNM pour les lymphomes cutanés autres que Mycosis fongoïde et Syndrome de Sézary en 2007. Elle repose sur l'extension anatomique pour la classification T, basée sur des aires corporelles préalablement définies, sur l'envahissement ganglionnaire (N) et/ou viscéral (M). L'atteinte ganglionnaire est évaluée grâce à la classification Ann Arbor. (2)

Tableau V : Classification TNM des Lymphomes T cutanés autre que Mycosis fongoïde ou syndrome de Sézary issue de la classification proposée par l'ISCL et l'EORTC en 2007 (171)

T : Atteinte cutanée
T1: Atteinte cutanée solitaire
T1a: une lésion solitaire de moins de 5cm de diamètre
T1b: une lésion solitaire de plus de 5cm de diamètre
T2: Atteinte cutanée régionale: lésions multiples lésions, limitées à une région du corps ou à deux régions contiguës
T2a: Ensemble des lésions englobées dans une zone circulaire de moins de 15cm de diamètre
T2b: Ensemble des lésions englobées dans une zone circulaire de plus de 15cm et de moins de 30cm de diamètre
T2c: Ensemble des lésions englobées dans une zone circulaire de plus de 30 cm de diamètre
T3: Atteinte cutanée généralisée
T3a: lésions cutanées multiples atteignant 2 régions non contiguës
T3b: Lésions cutanées multiples atteignant 3 régions ou plus
N : Statut ganglionnaire
N0: Absence d'atteinte ganglionnaire clinique ou histologique
N1: Atteinte d'une aire ganglionnaire périphérique drainant une zone cutanée atteinte ou antérieurement atteinte
N2: Atteinte de 2 aires ou plus de drainage ganglionnaire ou atteinte de n'importe quelle aire ganglionnaire ne drainant pas une zone cutanée atteinte ou antérieurement atteinte
N3: Atteinte de ganglions profonds
M : Statut viscéral
M0: Absence d'atteinte extra-cutanée et extra-ganglionnaire
M1: Atteinte extra-cutanée et extra-ganglionnaire

Les premières recommandations thérapeutiques pour les lymphomes B cutanés ont été publiées en 2008 par l'EORTC. (172) Des recommandations Françaises ont ensuite été élaborées en 2010. (173) Néanmoins, devant l'absence d'études randomisées et comparatives dans ces lymphomes rares, ces recommandations reposent essentiellement sur des études rétrospectives ou des groupes de faible effectif.

Le tableau VI synthétise les recommandations actuelles dans les LBC.

Dans les formes indolentes, les traitements de première intention sont les dermocorticoïdes en cas de lésion limitées peu infiltrées, la chirurgie lorsqu'elle est réalisable, et la radiothérapie.

Le lien entre l'infection à Borrelia Burgdorferi et le LBC ZM n'est pas clairement établi, mais des réponses complètes sous antibiothérapie ont été rapportées dans les LBC ZM en zone d'endémie borrélienne. Le diagnostic différentiel clinique et histologique est difficile avec le lymphocytome cutané bénin, manifestation cutanée de la maladie de Lyme au stade secondaire. Le traitement du lymphocytome est basé sur la Doxycycline, mais les Céphalosporines seraient plus efficaces dans les formes de LBC ZM associées à l'infection. Une recherche de B. Burgdorferi et un traitement par Céphalosporine peuvent donc être proposés en première intention dans les zones d'endémies.

Dans le cas de lésions extensives ou nombreuses limitant la possibilité de chirurgie ou de radiothérapie, un traitement par Rituximab par voie intraveineuse est recommandé. Il peut aussi être indiqué en cas d'atteinte du cuir chevelu avec un risque d'alopécie.

L'utilisation d'autres monochimiothérapies comme le Chlorambucil, la Fludarabine ou le Cyclophosphamide a été rapportée mais manque de preuves dans la littérature.

La polychimiothérapie doit être réservée dans ces formes indolentes à des atteintes sévères, extensives, ou avec atteinte extra-cutanée. Elle doit être évaluée au cas par cas et réservée à des patients sans trop de comorbidités.

Dans les formes agressives de LBDGC-LT, le pronostic vital peut être rapidement engagé. Ceci justifie l'utilisation d'emblée de polychimiothérapie de type R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone). Ce traitement potentiellement toxique peut être adapté au patient et à ses comorbidités. Chez les patients âgés et/ou avec une fonction cardiaque altérée, les doses d'anthracyclines peuvent être diminuées (R-miniCHOP), ou supprimées (R-CVP). L'utilisation du Rituximab seul ou de la radiothérapie dans ces formes doit être limitées à des situations particulières, en situation palliative ou sur des lésions très limitées.

Tableau VI: Synthèse des recommandations thérapeutiques dans les Lymphomes B cutanés réalisée à partie des recommandations européennes de 2008 et des recommandations françaises de 2010

Forme	Ligne de traitement	Traitement	Modalités et remarques
Formes indolentes *LBC ZM* *LBC CF*	**Abstention thérapeutique**		Lésions éparses non symptomatiques Traitement des lésions symptomatiques au cas par cas
	Première ligne	**Dermocorticoïdes**	Clobétasol Eventuellement en occlusion Lésions limitées
		Chirurgie	Lésion solitaire ou lésions limitées Marges non codifiées
		Radiothérapie	Lésion solitaire ou plusieurs localisées En moyenne 30 Grays, marges de 1 à 1,5 cm
		Antibiothérapie	Discutée dans les zones d'endémie à B. Burgdorferi C3G ou Doxycycline
	Deuxième ligne	**Rituximab IV**	Lésions du cuir chevelu avec risque d'alopécie ou lésions extensives
		Polychimiothérapie	Type R-CHOP à adapter à l'âge du patient
Formes agressives *LBCGC-LT* *LBC-CF localisé au membre inférieur*	**Première ligne**	**Polychimiothérapie**	R-CHOP A adapter à l'âge R-miniCHOP R-CVP
	Deuxième ligne	**Rituximab seul**	Situations palliatives Contre-indication à la polychimiothérapie
		Radiothérapie	A discuter en cas de petite lésion au cas par cas Situations palliatives
		Doxorubicine	Place à préciser

II. Avancés thérapeutiques

II. 1. Traitements locaux

II. 1. 1. Interféron alpha en intra lésionnel

L'Interféron alpha 2a en intra lésionnel a été proposé en traitement des formes indolentes et limitées de LBC. Ce traitement a été rapporté dans seulement quelques cas isolés et une petite cohorte de 8 patients, avec une réponse complète chez 6 de ces 8 patients.(174)

Pour l'instant, ce traitement n'est pas inclus dans les recommandations, par manque de preuve, et nécessite de plus amples études.

Une étude rétrospective s'est aussi intéressée à l'administration d'interféron alpha par voie sous cutanée. Parmi 15 patients, le taux de réponse était de 66,7% avec en revanche un taux de rechute de 90%. (175)

II. 1. 2. Interferon gamma (TG1042) intralésionnel

Ce traitement correspond à l'injection intralésionnel d'ADNc d'Interferon gamma médié par un adénovirus de type 5 non répliquant (par délétion des régions E1 et E3), inséré dans un virus CMV promoteur. (176)

Ceci permet une augmentation de la production locale et systémique d'Interféron gamma, en limitant les effets systémiques de l'injection d'interféron gamma par voie générale.

Une étude de phase I en 2004 menée sur 7 lymphomes T cutanés et 2 LBC multi lésionnels a démontré la sécurité et l'efficacité de ce traitement. (176)

Une première étude de phase II a été conduite et publié en 2010 sur les LTC et LBC. Parmi 15 patients traités (13 LTC et 2 LBT), 48% des patients atteint de LTC ont présenté une réponse locale, et 100 % des LBC. (177)

Ces deux études ont aussi prouvé une efficacité du traitement au niveau des lésions à distance du site injecté. Ce traitement parait bien toléré avec essentiellement des effets de grade 1 ou 2 tel que des cas de réaction locale au niveau du site d'injection, de syndrome pseudo-grippal ou de lymphopénie.

Une étude de phase II concernant uniquement les LBC a été menée et publiée en 2014 (NCT00394693). Le TG1042 était administré à la dose de 5×10^6 particules virales par lésion, avec un maximum de 6 lésions traitées. Il était injecté à J1, J8 et J15 d'un cycle de 4 semaines, et la réponse au traitement était évaluée à chaque fin de cycle. Un total de 4 cycles maximum

était réalisé. Sur les 13 patients inclus, 1 patient a stoppé l'étude en raison d'effets indésirables. Sur les 12 patients restant, 7 ont eu une réponse complète (54%), 4 une réponse partielle (31%) et 1 une maladie stable (8%). Le temps médian de réponse était de 3,2 mois. Le suivi des patients était effectué sur un minimum de 18 mois et/ou jusqu'à progression. Le temps médian avant progression à la suite du traitement était de 23,5 mois. (178)

La balance bénéfice risque de ce traitement parait donc intéressante, dans la mesure où les taux de réponses obtenus sont importants avec une réponse prolongée, pour des effets indésirables limités. L'efficacité importante de ce traitement dans les LBC en l'absence de

traitement cytotoxique associé confirme la sensibilité importante de ces lymphomes à la réponse IFN de type 1 et 2.

La thérapie génique par vecteur viral est une voie de développement prometteuse dans les lymphomes B cutanés. Sur le même modèle, une étude de phase I (NCT03458117) étudie le Talimogene laherparepvec (T-VEC) dans les cancers cutanés hors mélanome, dont le lymphome cutané. Il s'agit d'une molécule crée à partir d'un virus Herpès Virus Simplex de Type 1 atténué, et insertion d'une séquence codant pour le Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF).

II. 1. 3. Imiquimod

Comme présenté précédemment, l'Imiquimod est un inhibiteur topique du TLR7 et permet d'augmenter la production locale de cytokines pro-inflammatoires et d'activer les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules NK. Rapporté dans quelques cas isolés dans le traitement des LBC, il a été essayé par une équipe anglaise sur une série de 16 patients atteints de formes localisées de LBC (T3a ou moins, N0M0). L'ORR était de 63%, avec 31% de réponse complète. Le traitement était utilisé sur chacune des lésions, en application de 6 heures, 3 fois par semaines pendant 3 mois. Les effets indésirables étaient strictement cutanés avec des cas d'inflammation locale, régressifs spontanément à l'arrêt ou l'espacement du traitement. (179)

L'Imiquimod semble donc être une potentielle alternative dans les formes limitées de LBC, avec l'avantage d'un traitement réalisable par le patient lui-même à domicile. Ce traitement limite aussi le risque de rançon cicatricielle qui peut être important dans certaines

localisations avec la chirurgie. Par rapport à la radiothérapie, il n'expose pas au risque d'effet locaux au long court et est reproductible plusieurs fois sur une même zone.

II. 1. 4. Photothérapie dynamique

Actuellement à l'essai dans les LTC, la photothérapie dynamique n'a pas fait l'objet d'étude spécifique dans les LBC. Une petite étude de 3 patients atteints de formes limitées de LBC a été rapportée. Sur ces trois patients, tous ont eu une réponse complète, après une seule ou deux séances seulement. (180)

Il serait donc intéressant d'étudier cette technique sur de plus larges effectifs et d'évaluer le risque de rechute au long court. Ce traitement a en effet peu d'effet secondaires, limités à la peau, et permet un traitement sans séquelle esthétique majeure et semble intéressant dans les formes atteignant le visage notamment.

II. 2. Traitements systémiques

II. 2. 1. Rituximab en monothérapie

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. CD20 est un marqueur spécifique des lymphocytes B, et est exprimé dès le stade pré-B et jusqu'au lymphocyte mature. Le Rituximab exerce son effet par différents mécanismes : la lyse cellulaire par le complément, l'ADCC, et l'induction directe de l'apoptose. (Figure 13)(181)

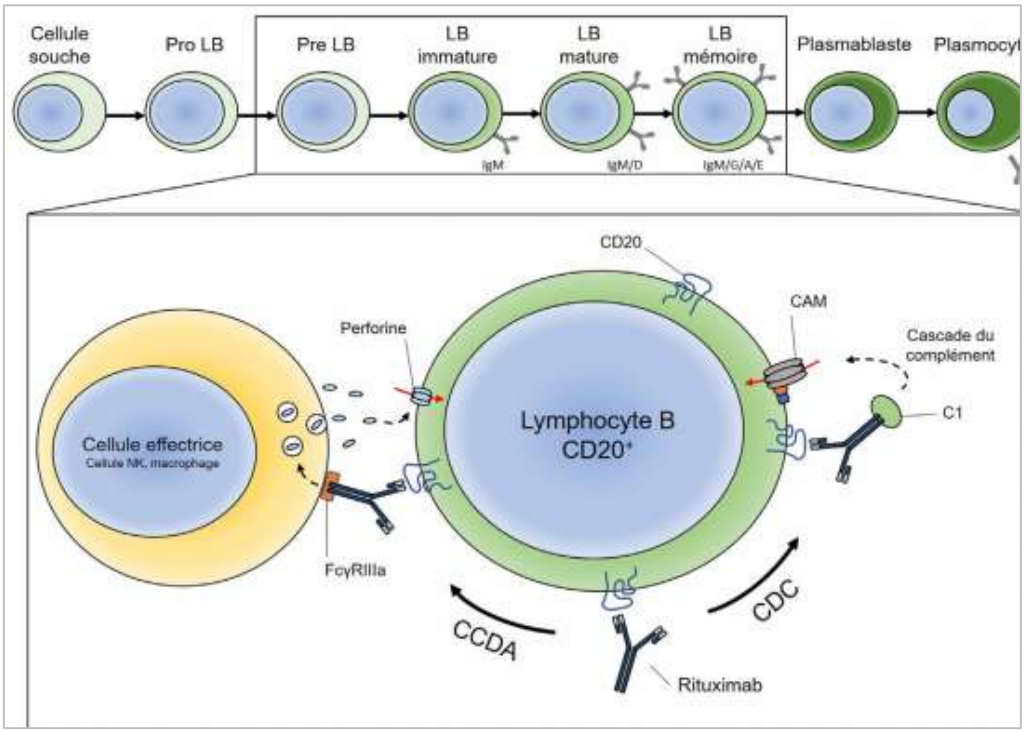


Figure 13: Mécanisme d'action du Rituximab

Bigaut K, Collongues N. Intérêt du rituximab dans les SEP progressives. Prat Neurol - FMC. 2019;11

En monothérapie, c'est le traitement systémique de référence dans les lymphomes cutanés B. Il est recommandé dans les formes multi lésionnelles et les formes avec atteinte de la tête ou de la face dans lesquelles une radiothérapie et/ou chirurgie est à risque. (172,173)

Une revue de la littérature sur tous les cas rapportés de lymphomes B cutanés traités par Rituximab en monothérapie a été publiée en 2012. 44 patients atteints de lymphomes centro-folliculaires et 16 atteints de LBCZM traités par Rituximab par voie intraveineuse en monothérapie ont été rapportés avec des taux de réponse complète de 77% pour les centro-folliculaires, et 43% pour les ZM. Les rechutes étaient fréquentes, dans 20% des cas pour les centro-folliculaires et 50% pour les ZM. (182)

Une étude rétrospective sur 18 patients atteints de LBC a montré un taux de réponse plus intéressant à 89% mais un taux de rechute important à 81%.

Le Rituximab en monothérapie dans les LBCDGC-LT doit être considéré comme une mesure palliative dans le traitement de ces types de lymphomes, avec une probabilité de réponse moyenne et surtout un taux de récidive de plus de 80%.

L'utilisation du Rituximab par voie intra lésionnelle parait être beaucoup plus intéressante dans les LBC indolents avec des taux de réponses obtenus de 83 à 89% dans cette même revue, mais avec un taux de rechute aussi important, de 40 à 62% selon les études. La tolérance rapportée semble bien meilleure avec la forme intra-lésionnelle, avec des effets indésirables principalement locaux. Une étude espagnole de phase II menée sur 35 patients atteints de LBC de la zone marginale et centro-folliculaires a obtenu un taux de réponse complète de 71% et 23% de réponse partielle. La réponse clinique était obtenue en 8 semaines

en moyenne. Le traitement était très bien toléré avec des effets indésirables de grade 1 et 2 seulement. (183)

II. 2. 2. Radio-immunothérapie

Le concept de radioimunothérapie est basé sur l'association d'un vecteur immunologique, tel qu'un anticorps monoclonal, dirigé contre un antigène présent sur les cellules tumorales, à une molécule radioactive. Ceci permet l'exposition directe des cellules tumorales aux particules radioactives en limitant l'exposition des tissus sains. (184)

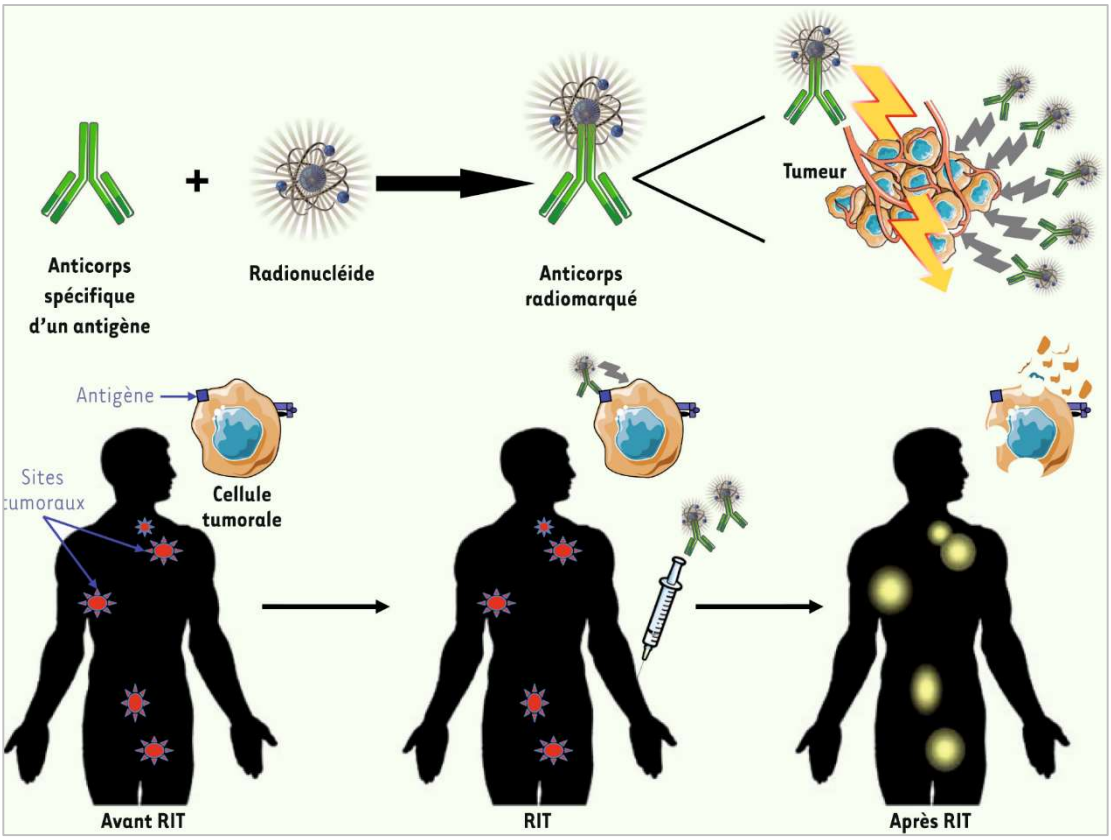


Figure 12 : Fonctionnement de la radio-immunothérapie
Ménager J, Gorin J-B, Fichou N, Gouard S, Morgenstern A, Bruchertseifer F, et al. [Alpha-Radioimmunotherapy: principle and relevance in anti-tumor immunity]. Med Sci MS. 2016; 32:362-9

Actuellement, deux molécules de radioimmunothérapie sont acceptées par la FDA dans le traitement des LNH de type B, ^{90}Y-Ibritumomab tiuxetan, ^{131}I-tositumomab. Il s'agit de deux anticorps monoclonaux anti-CD20 couplés à des émetteurs de particules β-, l'yttrium-90 et l'iode 131.

Dans les LBC, ^{90}Y-Ibritumomab tiuxetan avait été administré en complément de deux perfusions de rituximab, chez 8 patients atteints de LBC CF et 2 de LBCGC LT. Tous les patients inclus présentaient une atteinte strictement cutanée. L'administration de Rituximab avait pour objectif de diminuer la fixation aux cellules B non tumorales, et l'absorption splénique.

L'ensemble des patients a présenté une réponse complète, mais 6 d'entre eux ont ensuite rechuté, dont les deux cas de LBCGC LT. Les réchutes étaient cutanées, et à distance des sites précédemment atteints, suggérant un effet rémanent local du traitement. La réponse des 4 autres patients s'est maintenue durant 19 mois de suivi.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient hématologiques avec des cas de thrombopénie et de neutropénie de grade 3-4, le plus souvent réversibles. (185)

La radio-immunothérapie semble donc être un traitement efficace et sur dans les LBC sous réserve d'études complémentaires. Il serait intéressant de comparer ce traitement au Rituximab seul pour évaluer la plus-value de l'administration d'^{90}Y-Ibritumomab. Dans les LBC centro-folliculaires, un tel traitement est bien sûr à réserver aux formes agressives résistantes aux thérapeutiques classiques. On pourrait aussi imaginer l'utilisation de ces nouvelles molécules en intra lésionnel dans les LBC avec atteinte cutanée strict, afin de limiter les effets systémiques.

II. 2. 3. Doxorubicine

La doxorubicine est une anthracycline fréquemment utilisée dans les lymphomes B cutanés avancés en polychimiothérapie dans le R-CHOP. Utilisée en monothérapie couramment dans les LTC, son utilisation seule dans les LBC n'est rapportée que dans une seule étude de phase II. Malgré un taux de réponses de 100% sur 5 patients atteints de LBC et un délai de réponse court de moins de trois mois, aucune autre étude n'a été menée pour l'instant. (186)

Une étude de phase II publiée en 2014 sur 12 patients atteints de LBC a étudié l'association du Rituximab et de la Doxorubicine. Le taux de réponse globale était de 83%, sans différence de réponse entre les différents sous types. La tolérance du traitement était très bonne, avec aucune interruption de traitement pour toxicité. 2 patients sur les 10 répondeurs ont présenté une rechute au terme de 30 mois en moyenne. Cette association semble donc être intéressante et limiterait les effets secondaires par rapport à une polychimiothérapie de type R-CHOP.(187)

II. 2. 4. Inhibiteurs des tyrosines kinases

La tyrosine kinase de Bruton (BTK) est une tyrosine kinase cytoplasmique jouant un rôle important dans le développement lymphocytaire B. Elle est située en aval du B-cell Receptor (BCR), en amont de l'activation de NFkB, et joue un rôle de transduction cellulaire nécessaire à la prolifération et la survie cellulaire. Son activation constitutionnelle dans de nombreuses hémopathies B est la base du développement des inhibiteurs de BTK. (188)

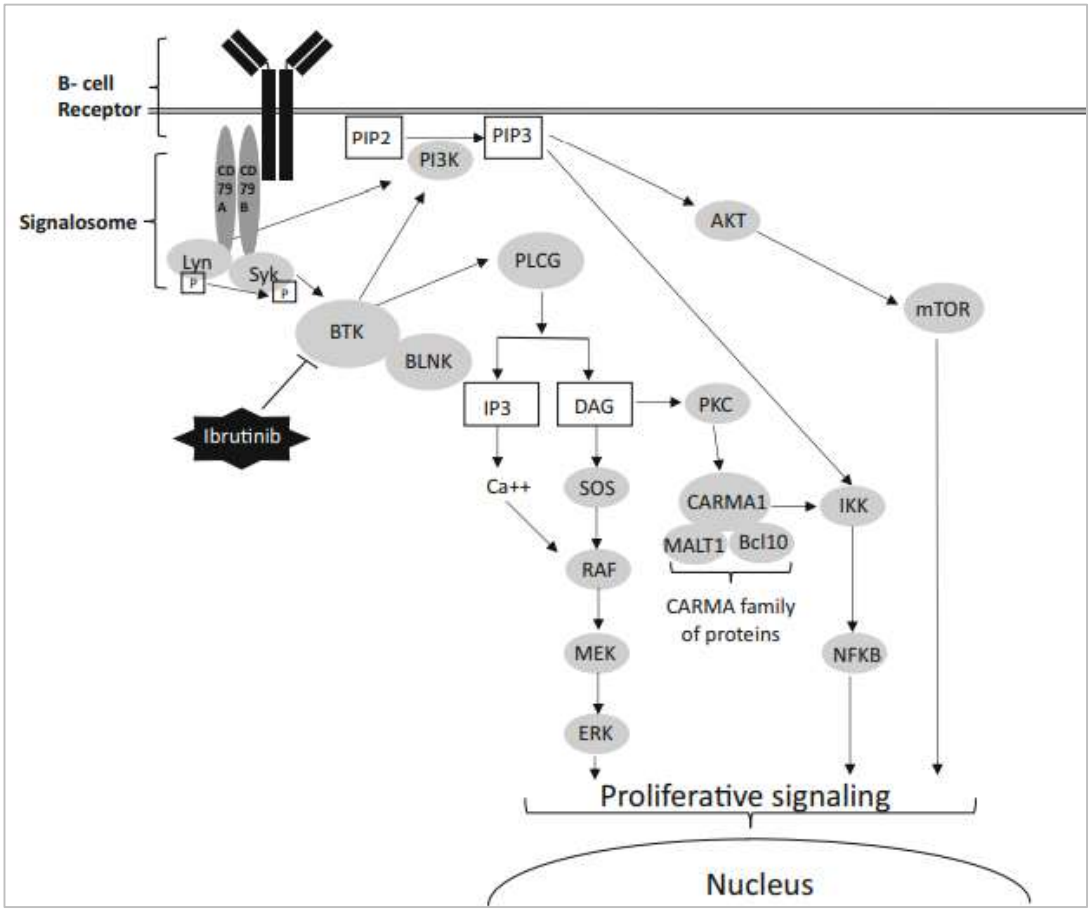


Figure 14: Les voies de signalisation en aval de l'activation du BCR

Kaur V, Swami A. Ibrutinib in CLL: a focus on adverse events, resistance, and novel approaches beyond ibrutinib. Ann Hematol. 2017;96:1175-84

L'Ibrutinib est un inhibiteur de première génération de BTK. Il se lie de façon irréversible et covalente au site actif de cette tyrosine kinase et entraine une inhibition continue de la prolifération et de la survie cellulaire des lymphocytes B tumoraux. Il est utilisé actuellement dans les leucémies lymphoïdes chroniques, les lymphomes à cellules du manteau et la Maladie de Waldenström. (189)

Dans les LBC, l'Ibrutinib a obtenu un taux de réponse globale à 28% sur une cohorte rétrospective multicentrique de 54 patients atteints de lymphomes B cutanés diffus à grandes cellules de type jambe. (190) Quelques cas cliniques rapportent aussi son potentiel intérêt dans les LBC mais d'autres études sont nécessaires.(191,192)

Il existe un risque d'échappement thérapeutique avec ces traitements de première génération avec l'apparition de mutations de BTK. (192) Le développement actuel d'inhibiteurs de BTK de nouvelle génération, non-covalents, est une voie de développement intéressante dans les LBC, mais aucune étude avec ces nouvelles molécules n'est pour l'instant en cours. (188)

II. 2. 5. Lénalidomide

Le Lénalidomide est un traitement immunomodulateur actuellement recommandé en France dans le traitement du myélome multiple, de certains syndromes myéloprolifératifs, dans les lymphomes à cellules du manteau, et dans les lymphomes folliculaires en association au Rituximab.

Il agit via plusieurs mécanismes dont l'activation des cellules T et des cellules NK, l'inhibition de l'angiogenèse, de la prolifération cellulaire et de la production de cytokines pro-inflammatoires. Il augmente aussi l'expression de gênes suppresseurs de tumeurs, qui induisent l'inhibition de la voie NF-kB et de l'Interféron β. (193)

L'inhibition de la voie NF-kB est une des voies de développement dans le traitement des LBC, puisqu'elle est aussi activée de façon constitutionnelle dans ce type de lymphome.

(194) Différentes mutations activatrices de cette voie ont été identifiées, dont la mutation $MYD88^{L265P}$, qui est observée dans près de 80% des cas. (193)

Plusieurs cas cliniques ont rapporté l'intérêt potentiel du Lénalidomide en monothérapie dans les LBC (195–197). Dans les suites, une étude Française de phase II (NCT01556035) a montré un taux de réponse global de 26,3% à 6 mois, avec une toxicité plus importante que dans les études menées dans les lymphomes B diffus à grandes cellules systémiques, motivant une réduction de la dose dans plus de 47% des cas. Ceci pourrait être dû à l'âge plus avancé et aux comorbidités plus importantes des patients atteints de LBCGC LT. (193)

L'absence de la mutation $MYD88^{L265P}$ a été associée dans cette étude à un meilleur taux de réponse, suggérant son rôle prédictif dans la réponse au traitement.(193)

Des doses plus faibles de Lénalidomide permettant un traitement plus prolongé avec une toxicité moindre ont été associées à un taux de réponse et une survie sans progression plus élevés.

L'association du Lénalidomide au Rituximab en bi-thérapie a été essayée dans les LBDGC systémiques avec des taux de réponses similaires à la monothérapie et parfois une toxicité importante, notamment dans une étude de phase I stoppée précocement pour cette raison (NCT01045928).

Une étude de phase III multicentrique randomisée étudiant l'effet de la bithérapie Lénalidomide et Rituximab, par rapport au Rituximab + placebo, dans les lymphomes B indolents de la zone marginale et folliculaires, a été publiée. Cette étude menée sur 358

patients a montré une augmentation significative de la survie sans progression des malades traités par la bithérapie, avec certes une toxicité un peu augmentée mais tolérable. Aucun LBC n'était inclus dans cette étude. (198)

Un traitement de maintenance dans les LBDGC ayant répondu à un traitement par R-CHOP ou une association à une polychimiothérapie sous forme de R2-CHOP (Lénalidomide 15mg/jour + R-CHOP21 = Rituximab, Cyclophosphamide, Hydroxy-doxorubicine, Vincristine, Prednisone) sont en cours d'étude dans les LBDGC mais pas pour l'instant dans les LBC spécifiquement. (NCT02285062, NCT0212806). (193)

II. 2. 6. Inhibiteurs des check-points

Le développement de l'analyse génomique dans les lymphomes cutanés a permis la découverte de nouvelles mutations à divers niveaux de la réponse immunitaire antitumorale, permettant l'échappement des cellules tumorales à cette réponse. Comme dans les lymphomes T cutanés une sur-expression de PDL1 et PDL2 a été démontrée dans les LBC, plus précisément les LBCDGC, LT. D'autres mécanismes d'évasion immunitaire comme des mutations des molécules de costimulation ou des molécules de traitements des antigènes (comme le HLA) ont été mises en évidence.(194)

Cela suggère l'intérêt de nouvelles approches immunologiques comme les inhibiteurs des check point immunitaire dans les LBT.

Pour l'instant, seul l'Ipilimimab, inhibiteur du CTLA4, molécule inhibant la réponse immunitaire T, a été essayé en phase I dans les lymphomes B avec un taux de réponse modéré

et une bonne tolérance.(199) Une étude de phase I a aussi suggéré sont intérêt en association avec le Rituximab, là aussi avec des résultats modérés, mais sur de très faibles effectifs. (200)

Aucune étude des inhibiteurs des check point dans les lymphomes B cutanés en particulier n'a été conduite.

II. 2. 7. Anticorps bi-spécifiques

Les anticorps bi-spécifiques de type BiTE (bispecific T cells engagers) sont des anticorps capables d'une part de cibler un antigène porté par les cellules tumorales, et d'autre part d'activer les lymphocytes T cytotoxiques. Le Blinatumomab est un anticorps bispécifique approuvé par la FDA en 2014 dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoïde non associée au chromosome de Philadelphie. Il cible le CD19, molécule exprimée par les lymphocytes B, et le CD3, exprimé par les lymphocytes T cytotoxiques. Il permet ainsi la destruction des cellules CD19+ via l'activation des lymphocytes T cytotoxiques. (Figure 15)(201)

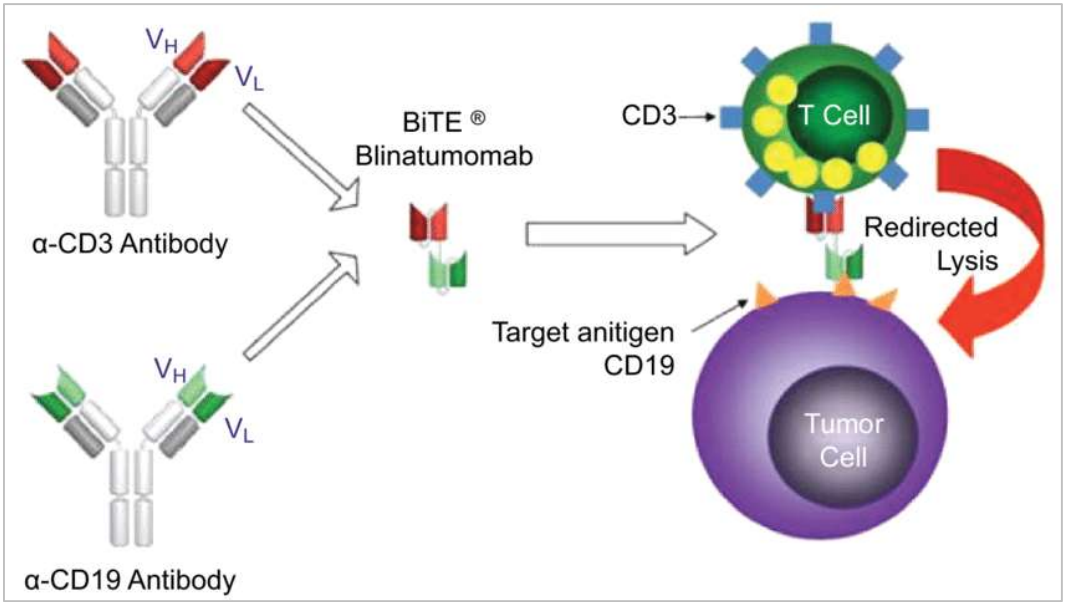


Figure 15: Mécanisme d'action du Blinatumomab

Hathaway L, Sen JM, Keng M. Impact of blinatumomab on patient outcomes in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: evidence to date. Patient Relat Outcome Meas. 2018; 9:329-37

Deux études de phase II ont été publiées dans les lymphomes B diffus à grandes cellules systémiques, la première incluant 41 patients atteints de LNH en général dont 83% de LBDGC (NCT02910063) et la deuxième 21 patients atteints de LBDGC (NCT01741792). Le taux de réponse global était de 37% dans la première étude avec 22% de réponse complète, et 43% dans la seconde avec 19% de réponse complète. Des taux importants d'effets indésirables ont été rapportés, avec des effets indésirables de grade 3 ou plus chez 71% des patients dans la première étude et chez presque 96% des patients dans la deuxième. Les principaux effets indésirables rapportés étaient neurologiques avec des risques d'encéphalopathies, hématologiques, généraux (fièvre, œdèmes des membres inférieurs…). Un risque de syndrome de relargage cytokinique a aussi été rapporté dans la première étude. (202,203)

Le Blinatumomab pourrait donc être un outil intéressant dans les formes réfractaires de LBDGC LT sous réserve d'un bon monitoring des effets indésirables. La place de tels traitements dans les formes plus indolentes de LBC est à mettre en balance entre le pronostic souvent favorable de ces formes, et les risques d'effets indésirables systémiques. Un nouvel anticorps Bi-spécifique de type BiTE est en cours de phase I chez les patients atteints de lymphopathies B exprimant CD20, le XmAb13676 (NCT02924402).

II. 2. 8. Car-T cells

Comme présentés dans la partie sur les LTC, les CAR-T cells ont été développés dans les lymphomes B systémiques réfractaire avec deux molécules anti-CD19 acceptées à l'heure actuelle.

Les résultats optenus dans les études chez les patients atteints de formes réfractaires de lymphomes B systémiques étaient très encourageants avec des taux de réponses de plus de 80%. (204–206)

Ce type de traitement pourrait s'envisager dans les formes de LBDGC-LT avec atteinte systémique secondaire. Comme pour d'autres traitements présentés précédemment, l'utilisation des CAR-T cells dans les lymphomes B avec atteinte cutanée stricte semble difficilement envisageable en raison des risques d'effets indésirables graves. Aucune étude n'est pour l'instant en cours dans les formes cutanées de lymphomes B.

Partie 3 : Expérience de notre centre dans l'utilisation du Mogamulizumab et de l'Allogreffe dans les Lymphomes T cutanés

I. Traitement par Mogamulizumab

I. 1. Cas clinique N°1

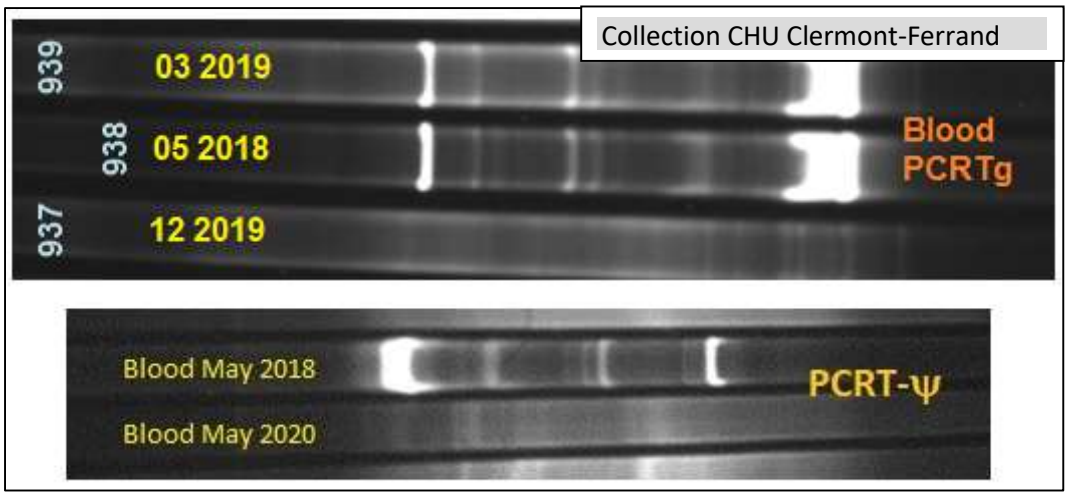
Le premier patient traité en 2019 par Mogamulizumab dans notre service était un patient de 47ans (SES.Rob) présentant un SS non transformé évoluant depuis 2015. Il présentait initialement une atteinte T4NxM0B2, avec un clone T sanguin et cutané biallélique > 20%, et a reçu différentes lignes de traitements par : PUVA et Méthotrexate (arrêté pour inefficacité), Interféron alpha (arrêt pour intolérance), Gemcitabine relayée par Doxorubicine (rupture de stock).

Après une progression sous Doxorubicine avec lymphopénie et découverte d'une atteinte médullaire en février 2018 (T4NxM1B1/2), il a bénéficié d'un nouveau traitement par Gemcitabine relayé par Targretin au bout de 2 cures malgré une bonne amélioration cutanée, en raison d'une lympho-neutropénie sévère. Sous Targretin, il a présenté un début de transformation avec des taux de cellules CD30 + de 5 à 10%, et une hypertriglycéridémie. La Gemcitabine a alors été reprise à faible dose en avril 2019. Après une amélioration initiale, il a progressé de nouveau.

Une nouvelle biopsie réalisée en octobre 2019 mettait en évidence un taux de cellules CD30+ à 10% sans signe de transformation. Le nombre de cellules de Sézary était de 1G/L (T4NxM1B2). Un traitement par Mogamulizumab en ATU a alors été décidé en RCP. Il a présenté une nette amélioration clinique dès la phase d'induction avec une diminution l'infiltration cutanée et de la desquamation. La première perfusion du deuxième cycle prévue initialement le 13 novembre a été différée au 27 novembre en raison d'une lymphopénie

sévère à 0.109G/L. Le traitement a alors été stoppé en raison de la très bonne réponse clinique.

L'amélioration clinique s'est prolongée après l'arrêt du traitement avec une rémission clinique quasi-complète et une réponse complète au niveau sanguin avec une clonalité polyclonale et un immunophénotypage mettant en évidence un taux de 0.01G/L de lymphocytes atypiques en décembre 2019. Un traitement d'entretien a alors été introduit par Bexarotène. Actuellement (septembre 2021, soit 22 mois après le traitement), il est toujours en réponse cutanée et sanguine complète, malgré une rechute minime en mars 2020 avec quelles plaques maculeuses du tronc, qui ont disparues après un traitement par dermocorticoïdes.



Au total, ce patient a reçu 5 perfusions de Mogamulizumab d'octobre à novembre 2019, avec une réponse cutanée et sanguine complète en seulement quelques semaines. Le seul évènement indésirable constaté est une lymphopénie de grade 4, réversible rapidement à l'arrêt du traitement. L'atteinte médullaire n'a pas été explorée devant la nécessité d'explorations invasives et de la normalisation progressive de la numération formule sanguine, laissant croire à une réponse médullaire associée. La réponse clinique et biologique s'est maintenue jusqu'alors, sous traitement d'entretien par Bexarotène, suggérant l'utilité de ce traitement en entretien malgré l'absence de recommandations actuelles.

I. 2. Cas clinique N°2

La deuxième patiente traitée par Mogamulizumab était une femme âgée de 42 ans (DE B.Syl) au début du traitement par Mogamulizumab. Elle présentait un MF diagnostiqué en 2011 avec une atteinte strictement cutanée (T1bN0M0).

Après plusieurs lignes de traitements locaux par dermocorticoïdes, PUVA et Gel de chlorméthine inefficaces, elle a bénéficié d'un traitement par Targretin (arrêté pour progression), par Methotrexate (arrêté pour progression), puis par Interféron (arrêté pour mauvaise tolérance et progression). En octobre 2019, elle a bénéficié de deux cures de Doxorubicine, là aussi inefficaces. Elle présentait alors une atteinte cutanée étendue avec de nombreuses plaques infiltrées et non infiltrées sans lésion tumorale (T2), sans adénomégalie (N0). L'immunophénotypage et l'étude de clonalité ne mettaient pas en évidence d'atteinte sanguine (B0).

Le traitement par Mogamulizumab a été débuté en décembre 2019, avec une amélioration clinique très rapide dès la première perfusion. L'amélioration clinique s'est poursuivie durant toute la phase d'induction. Au début de la phase d'entretien en février 2020, elle ne présentait plus qu'une dizaine de plaques maculeuses.

Elle a présenté un épisode d'herpès labial en parallèle d'une rechute minime au niveau cutané (T1aN0M0B0), lors de la 4ème perfusion d'entretien. Un traitement par gel de Chlorméthine a alors été ajouté. Elle a présenté ensuite une poussée d'herpès génital à la 5ème perfusion. Lors de l'hospitalisation de jour pour la 7ème perfusion d'entretien en avril 2020, l'herpès génital récidivait malgré un traitement par Zellitrex en préventif, et

l'électrocardiogramme mettait en évidence des troubles de repolarisation avec des Ondes T diffuses sans élévation de la Troponinémie, et sans explication hydroélectrolytique ou autre. En raison de l'amélioration importante de l'atteinte clinique, et des effets indésirables constatés, la 7ème cure d'entretien n'a pas été réalisée et un traitement local seul par gel de Chlorméthine a été poursuivi.

Après 2 mois d'arrêt du traitement, il persistait encore 50% des plaques avec apparition de trois nodules squameux du cuir chevelu avec issus de pus. Malgré un traitement par Pyostacine, elle a été hospitalisée dans les suites pour une suspicion de cellulite de la face avec un érythème extensif de la face et une hyperthermie. Finalement, une biopsie mettait en évidence une surinfection staphylococcique de lésions de mycosis fongoïde pillotrope. Après une amélioration sous antibiothérapie, le gel de Chlormethine a été poursuivi, deux fois par semaine seulement devant une mauvaise tolérance locale. Un traitement par Methotrexate à finalement été repris en aout devant l'absence d'amélioration clinique. Actuellement, elle est en réponse quasi-complète sous Méthotrexate 15mg par semaine en sous-cutané et gel de Chlormethine 2 fois par semaine.

Au total, cette patiente a bénéficié d'un traitement d'induction puis de 6 perfusions d'entretien de Mogamulizumab ayant permis une réponse quasi-complète. Néanmoins, en raison d'effets indésirables à type de récurrences herpétiques et de troubles de repolarisations, le traitement a dû être arrêté, avec une rechute sous forme de MF pilotrope deux mois après l'arrêt. Les troubles de repolarisation ne font pas partie des effets secondaires décrits du Mogamulizumab, et ont fait l'objet d'une déclaration à la pharmaco-vigilance en l'absence d'autre cause imputable.

I. 3. Cas clinique N°3

Le troisième patient était une femme âgée de 56 ans (BRI.Bri) atteint d'un lymphome T érythrodermique T4N0M1B2 diagnostiqué en mars 2019, avec une infiltration médullaire par 15% de lymphocytes CD7-, la présence d'un clone T sanguin et cutané et des lymphocytes atypiques circulants à 1,2G/L. La biopsie cutanée mettait en évidence un infiltrat riche en cellules PD1+, avec une perte partielle de l'expression de CD7 et CD5.

Elle avait bénéficié initialement d'un traitement par photophérèse extracorporelle et Interféron en mars 2019, avec persistance du prurit et de l'atteinte sanguine. Un traitement par Méthotrexate avait été alors introduit puis relayé par Bexarotène en février 2020 devant une aggravation cutanée.

Un traitement par Mogamulizmab a alors été discuté en RCP, après nouveau bilan sanguin et cutané avec un infiltrat toujours riche en cellules PD1+ et la persistance du clone sanguin.

Elle a bénéficié de 9 cures de Mogamulizumab d'avril à juillet 2020. Elle n'a présenté aucun effet secondaire lié au traitement. Malheureusement, au terme de ces 9 cures, après une réponse initiale, elle présentait une rechute cutanée, majoritairement au niveau du visage. La biopsie cutanée réalisée alors montrait des lésions de Mycosis fongoïde pilotrope transformé avec mucinose folliculaire.

Après un court traitement par Méthotrexate, elle a bénéficié d'un traitement par Brentuximab devant la transformation, compliqué d'une arthrite cervicale et d'une septicémie à Staphylocoque. Elle a ensuite bénéficié de cures de Caelyx arrêtées pour toxidermie, puis

d'un traitement par Gemcitabine lui aussi arrêté à cause d'une pneumopathie interstitielle diffuse secondaire. Elle suit actuellement un nouveau traitement par Bexarotène.

Au total, malgré une amélioration initiale et une excellente tolérance du traitement, cette patiente a rechuté sous une forme cutanée à type de MF pilotrope transformé, sans rechute sanguine pour le moment.

I. 4. Cas clinique N°4

Le dernier patient traité par Mogamulizumab dans notre service était un patient âgé lui aussi de 56 ans (MER.Pat), atteint d'un MF diagnostiqué dans les années 90, traité initialement par dermocorticoïdes et photothérapie. A l'arrivée dans notre service en 2014, il présentait une atteinte T2/T3N1M0B0. Il a bénéficié de plusieurs lignes de traitement systémiques par Méthotrexate (arrêt pour inefficacité), Targretin (arrêt pour hypertriglycéridémie), Interféron (arrêt pour progression), puis Doxorubicine relayé par Romidepsine devant une réponse bonne mais incomplète et un nombre de perfusions important.

Après une progression lente sous Romidepsine, il a bénéficié d'un traitement par gel Ledaga sur tout le corps en avril 2018, puis en association au Méthotrexate. En octobre 2018, il est initialement inclus dans le protocole CUTALLO en vue d'une allogreffe après traitement par Gemcitabine, avec réduction de posologie en raison d'une toxicité hépatique, malgré une bonne évolution clinique. Malheureusement il a subi une nouvelle progression en septembre 2019, avec décision de traitement par Vinblastine après RCP. Ce traitement a déjà été arrêté précocement pour intolérance digestive et thrombopénie.

Il a ensuite bénéficié d'un traitement par Electronthérapie corporelle totale au CHU de Montpellier, avec effet flair up au bout de 2 semaines de traitement, pris en charge localement par dermocorticoïdes.

En raison d'une nouvelle progression clinique en juin 2020, un traitement par Mogamulizumab a été décidé. Il a bénéficié de six perfusions à partir du 16 juin 2020, avec une stabilité clinique lors des 5 premières perfusions puis une nouvelle progression. Les effets indésirables rapportés lors du traitement étaient une sensation d'asthénie, des nausées et céphalées le jour même de la perfusion, d'évolution favorable sous traitement symptomatique.

Un nouveau traitement par Doxorubicine a été repris puis arrêté de nouveau à cause d'un syndrome main pied hyperalgique et une mucite. Il a finalement bénéficié d'un protocole par Bendamustine et Brentuximab en décembre 2020 en vue de réaliser une allogreffe, avec rémission complète au bout des deux premières cures. Le traitement a été poursuivi en monothérapie par Brentuximab devant des épisodes d'hyperthermie avec symptomatologie digestive et respiratoire en post cure. Il a bénéficié de 6 cures de Brentuximab avec maintien d'une réponse complète. Devant la survenue d'une neuropathie périphérique, un traitement d'entretien par Targretin a été mis en place, arrêté à l'heure actuelle en raison d'une hypertriglycéridémie majeure.

Il a été revu en consultation septembre 2021 et un traitement par Méthotrexate a été repris à 15 mg par jour devant la persistance d'une réponse clinique incomplète (T1aN0M0Bx).

Au total, ce patient présentant une forme cutanée stricte de LTC n'a pas obtenu de réponse au traitement par Mogamulizumab. Il a en revanche rapidement répondu à un

traitement par Brentuximab et Bendamustine, illustrant la potentielle efficacité de ce traitement même dans les LTC non CD30+.

I. 5. Conclusion

Sur les 4 patients traités par Mogamulizumab dans notre service, trois patients ont présenté une réponse complète ou quasi complète sous Mogamulizumab, dont la patiente N°2 qui a dû stopper le traitement en raison d'effets indésirables. Le traitement a été très bien toléré chez les 3 autres patients avec seulement un cas de lymphopénie réversible et un cas d'asthénie le lendemain des perfusions. Le patient ayant bénéficié d'une réponse optimale était celui atteint de SS. La patiente N°3 a rechuté rapidement sous traitement sous une forme cutanée seulement. Le dernier patient atteint d'une forme cutanée stricte n'a lui pas répondu au traitement. Malgré notre très faible effectif de patients, ces données restent en accord avec la littérature, avec une efficacité importante et rapide du Mogamulizumab dans le SS et sur l'atteinte sanguine, et une efficacité limitée sur l'atteinte cutanée. Ces cas illustrent bien la complexité de prise en charge de ces patients, dont l'histoire est parsemée d'épisodes de rechute ou d'intolérance au traitement. L'utilisation plus précoce de ce genre de thérapie ciblée dans le parcours de soin de ces patients pourrait peut-être optimiser leur chance d'efficacité.

II. Traitement par Allogreffe

II. 1. Cas clinique N° 1

Le premier patient atteint de lymphome T cutané pris en charge par Allogreffe dans notre service était un patient de 48 ans (FRA.Mau) au moment du diagnostic, sans antécédent particulier en dehors d'un terrain atopique avec rhinite allergique.

Un diagnostic de mycosis fongoïde transformé d'emblée en lymphome anaplasique à grandes cellules CD30 négatives avait été porté en 2003, deux ans après le début des symptômes. Il présentait alors une atteinte strictement cutanée en plaques prédominant sur le tronc et les membres supérieurs. Après un traitement local par Caryolysine, il a rapidement évolué vers une forme tumorale avec une tumeur de la face antérieure du creux axillaire.

Il a bénéficié ensuite de multiples lignes de traitement, par Isotrétinoïne associé à l'Interféron alpha, puis Interféron et Caryolysine (mauvaise tolérance de l'Isotrétinoïne), puis Interféron, Bexarotène et Caryolysine. En 2006, devant la persistance de poussées fluctuantes à type de plaques et de nodules, un traitement par Electronthérapie corporelle totale a été décidé, pourvoyeur d'effets secondaires cutanés importants avec une érythrodermie sèche et non infiltrée, une alopécie totale et une chute des cils et sourcils. Après une période d'abstention thérapeutique de quelques mois, un traitement par Méthotrexate a été mis en place en janvier 2007, ayant permis un contrôle temporaire de la maladie jusqu'en début d'année 2008, avec une nouvelle poussée cutanée importante. Nous avons alors opté pour une autre ligne de traitement par Vorinostat associé à des injections intralésionnelles

d'Interféron et des séances de radiothérapie sur certaines lésions, traitement malheureusement lui aussi inefficace et mal toléré sur le plan hématologique (thrombopénie). Un traitement par monochimiothérapie par Doxorubicine a été conduit de septembre à novembre 2008. Après une période rémission de seulement 2 mois, ne nouvelle rechute a été notée en janvier 2009. Après la reprise du traitement par Doxorubicine, son état s'est compliqué d'une septicémie à staphylocoque aureus ayant nécessité une hospitalisation dans notre service. Lors de cette hospitalisation, un scanner a découvert de nombreuses lésions pulmonaires et rénales. Une biopsie d'une des lésions rénales a mis en évidence une localisation secondaire de lymphome anaplasique à grandes cellules.

Il a ensuite bénéficié d'un traitement par Romidepsine, avec 4 cures au total ayant permis une rémission quasi-complète à la fois au niveau cutané et systémique. Un traitement par Allogreffe a ensuite été tenté en septembre 2009 avec un donneur non apparenté apparié avec une compatibilité à 11/12 (incompatibilité DP). Le conditionnement utilisé était un conditionnement par Fludarabine, Busulfan et Cyclosphosphamide avec deux jours de sérum anti-lymphocytaire.

Il a présenté de nouvelles lésions cutanées dès la sortie d'aplasie, pour lesquelles il a bénéficié d'un traitement local par Carmustine et Dermoval. La Ciclosporine utilisée en post-allogreffe a été arrêtée en novembre, suivie un mois plus tard d'une réaction de GvH hépatique et buccale. Après deux épisodes de péricardite dont un ayant nécessité un drainage, un scanner de contrôle réalisé en avril 2010 montrait une réponse complète sur le plan pulmonaire et rénal. Malgré tout, après une nouvelle rechute sur le plan cutané sous forme tumorale, et un nouveau traitement par Doxorubicine, il a de nouveau progressé au niveau

rénal, pulmonaire et hépatique. Il est malheureusement décédé dans les suites avant qu'une dernière ligne de traitement par polychimiothéapie type CHOP ne puisse être débutée.

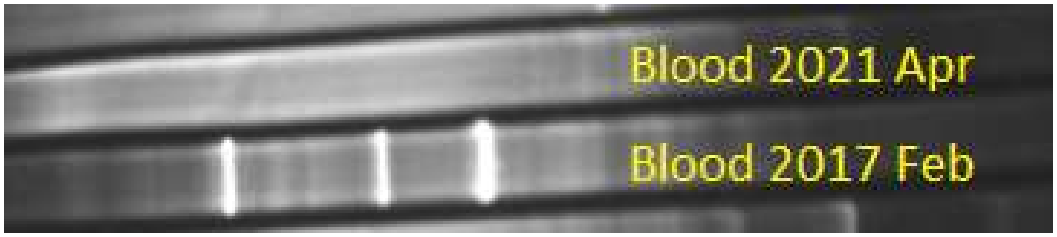
II. 2. Cas clinique N°2

Le deuxième patient traité par Allogreffe dans notre service était un patient de 43 ans (MAL.Jea), atteint d'un lymphome T cutané érythrodermique T4NxMxB2, transformé en lymphome anaplasique à grandes cellules CD30 négatives diagnostiqué en 2016. Après une première ligne de traitement par photochimiothérapie extra-corporelle et Interferon alpha, en raison de l'agressivité de la maladie, un traitement par Gemcitabine a été décidé en RCP avant un potentiel traitement par allogreffe. Après 5 cures très bien tolérée, la réponse clinique constatée était insuffisante pour envisager une allogreffe, avec diminution nette des cellules circulantes mais persistance de l'érythrodermie.

Une nouvelle ligne de traitement par Brentuximab a alors été envisagée, malgré l'absence de cellules CD30 positives. Parallèlement, le patient a été inscrit dans le protocole CUTALLO. Après trois cures de Brentuximab, le traitement a été associé à un traitement par polychimiothérapie type CHP (CHOP sans Vincristine). Nous avons obtenu une réponse complète cutanée et sanguine en octobre 2017, après 8 cures de Brentuximab et 5 cures de CHP.

Le traitement par Allogreffe a été débuté en novembre 2017 avec un donneur apparié non apparenté (compatibilité 12/12), et un conditionnement par Fludarabine et Melphalan, sans sérum anti-lymphocytaire. Il a bénéficié d'un traitement immunosuppresseur par Méthotrexate et Ciclosporine. Les effets indésirables en post-allogreffe précoce ont été une

mucite, des diarrhées, une insuffisance rénale aigue, ainsi qu'une GvH de grade 1. Il a présenté ensuite un lichen buccal trois mois après la greffe traité localement, puis une GvH de grade 3 ayant nécessité la reprise d'une corticothérapie générale. Après la décroissance et l'arrêt des corticoïdes, il a été suivi régulièrement dans le service d'hématologie et le nôtre et n'a présenté aucune rechute jusqu'alors, aussi bien sur le plan cutané que sur le plan sanguin (recul de 47 mois).



II. 3. Conclusion

Ces deux cas cliniques exposent deux situations totalement opposées dans l'utilisation de l'allogreffe. Le premier patient est un cas d'échec de l'allogreffe, avec à la fois des effets indésirables du traitement, suivis d'une rechute rapide, ayant conduit finalement à son décès. De l'autre côté, le patient n°2 a, malgré quelques effets indésirables, présenté une rémission totale au long court. Les deux patients étaient des patients jeunes et sans comorbidité. Le premier patient présentait une forme plus avancée avec atteints d'organes et a eu un conditionnement myéloablatif avec sérum anti-lymphocytaire, pouvant être des facteurs de mauvais pronostic d'après la littérature dans l'allogreffe. Cependant, il est impossible de tirer de conclusion sur deux cas isolés. Une troisième patiente de notre service atteinte d'une forme évoluée de LTC est en cours de traitement par allogreffe et inclue dans l'étude CUTALLO.

Conclusion

Comme illustré par les cas rapportés de lymphomes cutanés pris en charge dans notre service, les patients, en particulier ceux atteints de formes avancées, ont un parcours de soins compliqué, alternant phases de rémission, de progression, ou d'intolérance aux traitements systémiques. Les traitements actuellement recommandés sont le plus souvent suspensifs et non dénués d'effets secondaires.

Néanmoins, les avancées en immunohistochimie, en biologie moléculaire et séquençage génique ont permis la découverte de marqueurs diagnostiques et de potentielles cibles thérapeutiques. Il en découle le développement de thérapeutiques ciblées, avec une bonne efficacité et des effets systémiques plus limités. De nombreuses molécules sont en cours de développement pour le traitement des lymphomes T cutanés, et les premiers résultats sont encourageants. Certains traitements ciblés comme le Brentuximab et le Mogamulizumab, commencent à avoir une place importante dans l'arsenal thérapeutique. La place de l'Allogreffe reste à préciser et pourrait devenir obsolète dans les années à venir en fonction des nouvelles avancées.

Dans le cadre des lymphomes B cutanés, le nombre d'essais en cours est limité, notamment en raison de la rareté de cette entité qui restreint le recrutement. Néanmoins, quelques alternatives à la polychimiothérapie voient le jour dans les formes avancées. Les formes indolentes répondent actuellement bien aux thérapeutiques couramment utilisées, et le traitement des formes avancées de lymphomes B diffus à grandes cellules de type jambe rejoint le traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules systémiques.

Au total, le traitement des lymphomes cutanés, en particulier des lymphomes T cutanés, subit de gros changements ces dernières années avec l'avènement de l'immunothérapie anti-tumorale et d'autres techniques comme la thérapie génique. L'avenir tend vers des molécules de plus en plus ciblées, pour limiter les effets systémiques, tout en améliorant les résultats thérapeutiques.

Clermont-Ferrand, le

Pierre CLAVELOU

Doyen - Directeur

U.F.R. DE MEDECINE Clermont-Ferrand

Clermont-Ferrand, le 17/09/2021

Le Président du Jury

Professeur Michel D'INCAN

Service de Dermatologie

CHU Clermont-Ferrand

Bibliographie

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 2019;133:1703‑14.

2. Ingen-Housz-Oro S, Michel d'Incan M, Beylot-Barry M, Mycosis fongoïde et lymphomes T érythrodermiques. Ann Dermatol Venereol, 2021 ; 1 ; 40-47

3. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. J Am Acad Dermatol. 2014;70:223.e1-17; quiz 240‑2.

4. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110:1713‑22.

5. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2017;77:57‑74.

6. De Masson A, Beylot-Barry M, Bouaziz JD. , Aubin F, Garciaz S, D'Incan, Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans 37 cas de mycosis fongoïde transformé et autres lymphomes T cutanés primitifs de stade avancé Ann Dermatol Venereol, 2013; 1; S361-S362.

7. Delioukina M, Zain J, Palmer JM, Tsai N, Thomas S, Forman S. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation using fludarabine-melphalan conditioning for treatment of mature T-cell lymphomas. Bone Marrow Transplant. 2012;47:65‑72.

8. Duarte RF, Canals C, Onida F, Gabriel IH, Arranz R, Arcese W, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010;28:4492‑9.

9. Duvic M, Donato M, Dabaja B, Richmond H, Singh L, Wei W, et al. Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010;28:2365‑72.

10. Hosing C, Bassett R, Dabaja B, Talpur R, Alousi A, Ciurea S, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with cutaneous lymphoma: updated results from a single institution. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2015;26:2490‑5.

11. Lechowicz MJ, Lazarus HM, Carreras J, Laport GG, Cutler CS, Wiernik PH, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for mycosis fungoides and Sezary syndrome. Bone Marrow Transplant. 2014;49:1360‑5.

12. De Masson A, Beylot-Barry M, Bouaziz J-D, Peffault de Latour R, Aubin F, Garciaz S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. Haematologica. 2014;99:527‑34.

13. Iqbal M, Reljic T, Ayala E, Sher T, Murthy H, Roy V, et al. Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Cutaneous T Cell Lymphoma: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2020;26:76‑82.

14. Dumont M, Peffault de Latour R, Ram-Wolff C, Bagot M, de Masson A. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Cutaneous T-Cell Lymphomas. Cancers. 2020;12.

15. André R, Ram-Wolff C, Battistella M, Peffault de Latour R, Petit A, Bouaziz JD, et al. Effectiveness of brentuximab vedotin before and after allogeneic stem-cell transplantation in the management of transformed mycosis fungoides. Br J Dermatol. 2020;182:1503‑4.

16. Dai J, Almazan TH, Hong EK, Khodadoust MS, Arai S, Weng W-K, et al. Potential Association of Anti-CCR4 Antibody Mogamulizumab and Graft-vs-Host Disease in Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. JAMA Dermatol. 2018;154:728‑30.

17. Weng W-K, Arai S, Rezvani A, Johnston L, Lowsky R, Miklos D, et al. Nonmyeloablative allogeneic transplantation achieves clinical and molecular remission in cutaneous T-cell lymphoma. Blood Adv. 2020;4:4474‑82.

18. Schlaak M, Kurschat P, Shimabukuro-Vornhagen A, Scheid C, Chemnitz J, Stadler R, et al. Donor lymphocyte infusions combined with systemic PUVA/bexarotene as an effective bimodal immunologic approach in a patient with relapsed cutaneous T cell lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. Transpl Immunol. 2011;25:163‑6.

19. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2007;25:3109‑15.

20. Duvic M, Talpur R, Ni X, Zhang C, Hazarika P, Kelly C, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Blood. 2007;109:31‑9.

21. Piekarz RL, Frye R, Prince HM, Kirschbaum MH, Zain J, Allen SL, et al. Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. Blood. 2011;117:5827‑34.

22. Piekarz RL, Frye R, Turner M, Wright JJ, Allen SL, Kirschbaum MH, et al. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2009;27:5410‑7.

23. Foss F, Advani R, Duvic M, Hymes KB, Intragumtornchai T, Lekhakula A, et al. A Phase II trial of Belinostat (PXD101) in patients with relapsed or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma. Br J Haematol. 2015;168:811‑9.

24. Duvic M, Dummer R, Becker JC, Poulalhon N, Ortiz Romero P, Grazia Bernengo M, et al. Panobinostat activity in both bexarotene-exposed and -naïve patients with refractory

cutaneous T-cell lymphoma: results of a phase II trial. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2013;49:386‑94.

25. Kitazono S, Fujiwara Y, Nakamichi S, Mizugaki H, Nokihara H, Yamamoto N, et al. A phase I study of resminostat in Japanese patients with advanced solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;75:1155‑61.

26. Child F, Ortiz-Romero PL, Alvarez R, Bagot M, Stadler R, Weichenthal M, et al. Phase II multicentre trial of oral quisinostat, a histone deacetylase inhibitor, in patients with previously treated stage IB-IVA mycosis fungoides/Sézary syndrome. Br J Dermatol. 2016;175:80‑8.

27. Shi Y, Dong M, Hong X, Zhang W, Feng J, Zhu J, et al. Results from a multicenter, open-label, pivotal phase II study of chidamide in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2015;26:1766‑71.

28. Wobser M, Weber A, Glunz A, Tauch S, Seitz K, Butelmann T, et al. Elucidating the mechanism of action of domatinostat (4SC-202) in cutaneous T cell lymphoma cells. J Hematol OncolJ Hematol Oncol. 2019;12:30.

29. Moyal L, Feldbaum N, Goldfeiz N, Rephaeli A, Nudelman A, Weitman M, et al. The Therapeutic Potential of AN-7, a Novel Histone Deacetylase Inhibitor, for Treatment of Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome Alone or with Doxorubicin. PloS One. 2016;11:e0146115.

30. Terriou L, Bonnet S, Debarri H, Demarquette H, Morschhauser F. Brentuximab vedotin : nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge des lymphomes CD30+. Bull Cancer (Paris). 2013;100:775‑9.

31. ADCETRIS (brentuximab vedotin). Commission de transparence, has-santé.fr, 10 avril 2019

32. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2012;30:2183‑9.

33. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2012;30:2190‑6.

34. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2015;33:3759‑65.

35. Kim YH, Tavallaee M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2015;33:3750‑8.

36. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, 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;390:555‑66.

37. Lewis DJ, Talpur R, Huen AO, Tetzlaff MT, Duvic M. Brentuximab Vedotin for Patients With Refractory Lymphomatoid Papulosis: An Analysis of Phase 2 Results. JAMA Dermatol. 2017;153:1302‑6.

38. Lewis DJ, Haun PL, Samimi SS, Vittorio CC, Villasenor-Park J, Barta SK, et al. Brentuximab Vedotin for Relapsed or Refractory Sézary Syndrome. JAMA Dermatol. 2021;157:317‑21.

39. Dumont M, Ram-Wolff C, Roelens M, Brice P, Peffault de Latour R, Battistella M, et al. Efficacy and safety of brentuximab vedotin plus bendamustine in advanced-stage primary cutaneous T-cell lymphomas. Br J Dermatol. 2019;181:1315‑7.

40. Lastrucci I, Grandi V, Gozzini A, Vannucchi M, Kovalchuk S, Santucci M, et al. Complete remission with brentuximab vedotin in a case of primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma relapsed after allogeneic stem cell transplantation. Int J Dermatol. 2021;60:778‑80.

41. Voruz S, de Leval L, Cairoli A. Successful salvage therapy for refractory primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma with a combination of brentuximab vedotin and gemcitabine. Exp Hematol Oncol. 2021;10:32.

42. Rubio-Gonzalez B, Zain J, Garcia L, Rosen ST, Querfeld C. Cutaneous Gamma-Delta T-Cell Lymphoma Successfully Treated With Brentuximab Vedotin. JAMA Dermatol. 2016;152:1388‑90.

43. André R, Ram-Wolff C, Battistella M, Peffault de Latour R, Petit A, Bouaziz JD, et al. Effectiveness of brentuximab vedotin before and after allogeneic stem-cell transplantation in the management of transformed mycosis fungoides. Br J Dermatol. 2020;182:1503‑4.

44. Mahévas T, Ram-Wolff C, Battistella M, Pennamen MDV, Rivet J, Brice P, 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.

45. Schneeweiss M, Porpaczy E, Koch M, Jonak C, Schiefer A-I, Simonitsch-Klupp I, et al. Transformed mycosis fungoides: bridging to allogeneic stem cell transplantation with brentuximab vedotin. Leuk Lymphoma. 2016;57:206‑8.

46. Lewis DJ, Kim YH, Duvic M. Alternate dosing regimens of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma. Br J Dermatol. 2018;178:302‑3.

47. Yoshie O, Matsushima K. CCR4 and its ligands: from bench to bedside. Int Immunol. 2015;27:11‑20.

48. Lewis DJ, Rook AH. Mogamulizumab in the treatment of advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome: safety and efficacy. Expert Rev Anticancer Ther. 2020;20:447‑52.

49. Afifi S, Mohamed S, Zhao J, Foss F. A drug safety evaluation of mogamulizumab for the treatment of cutaneous T-Cell lymphoma. Expert Opin Drug Saf. 2019;18:769‑76.

50. Oka T, Miyagaki T. Novel and Future Therapeutic Drugs for Advanced Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. Front Med. 2019;6:116.

51. Zinzani PL, Karlin L, Radford J, Caballero D, Fields P, Chamuleau MED, et al. European phase II study of mogamulizumab, an anti-CCR4 monoclonal antibody, in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma. Haematologica. 2016;101:e407‑10.

52. Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, Sokol L, Jorgensen JL, Challagundla P, et al. Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 2015;125:1883‑9.

53. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, 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;19:1192‑204.

54. Kasamon YL, Chen H, de Claro RA, Nie L, Ye J, Blumenthal GM, et al. FDA Approval Summary: Mogamulizumab-kpkc for Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2019;25:7275‑80.

55. Fong S, Hong EK, Khodadoust MS, Li S, Hoppe RT, Kim YH, et al. Low-Dose Total Skin Electron Beam Therapy Combined With Mogamulizumab for Refractory Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. Adv Radiat Oncol. 2021;6:100629.

56. Zhang M, Wen B, Anton OM, Yao Z, Dubois S, Ju W, et al. IL-15 enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by NK cells and macrophages. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115:E10915‑24.

57. Waldmann TA, Dubois S, Miljkovic MD, Conlon KC. IL-15 in the Combination Immunotherapy of Cancer. Front Immunol. 2020;11:868.

58. Sikic BI, Lakhani N, Patnaik A, Shah SA, Chandana SR, Rasco D, et al. First-in-Human, First-in-Class Phase I Trial of the Anti-CD47 Antibody Hu5F9-G4 in Patients With Advanced Cancers. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2019;37:946‑53.

59. Sokołowska-Wojdyło M, Blazewicz I, Olszweska B, Zak EM, Klemp W, Silberman SL, et al. A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Efficacy of Topical Administration of WP1220, an Inhibitor of STAT3 Activation, in Stage I, II or III Mycosis Fungoides (MF). Blood. 2019;134:5272.

60. Rook AH, Gelfand JM, Gelfand JC, Wysocka M, Troxel AB, Benoit B, et al. Topical resiquimod can induce disease regression and enhance T-cell effector functions in cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 2015;126:1452‑61.

61. Smits ELJM, Ponsaerts P, Berneman ZN, Van Tendeloo VFI. The use of TLR7 and TLR8 ligands for the enhancement of cancer immunotherapy. The Oncologist. 2008;13:859‑75.

62. Apisarnthanarax N, Wood GS, Stevens SR, Carlson S, Chan DV, Liu L, et al. Phase I clinical trial of O6-benzylguanine and topical carmustine in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides type. Arch Dermatol. 2012;148:613‑20.

63. Tacastacas JD, Chan DV, Carlson S, Gerson SL, Dowlati A, Fu P, et al. Evaluation of O6-Benzylguanine-Potentiated Topical Carmustine for Mycosis Fungoides: A Phase 1-2 Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2017;153:413‑20.

64. Hooper M, Hatch L, Seminario-Vidal L. Photodynamic therapy of mycosis fungoides: A systematic review of case studies. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2021;

65. Kim ST, Kang DY, Kang JS, Baek JW, Jeon YS, Suh KS. Photodynamic therapy with methyl-aminolaevulinic acid for mycosis fungoides. Acta Derm Venereol. 2012;92:264‑8.

66. Rook AH, Wood GS, Duvic M, Vonderheid EC, Tobia A, Cabana B. A phase II placebo-controlled study of photodynamic therapy with topical hypericin and visible light irradiation in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma and psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2010;63:984‑90.

67. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12:252‑64.

68. Kantekure K, Yang Y, Raghunath P, Schaffer A, Woetmann A, Zhang Q, et al. Expression patterns of the immunosuppressive proteins PD-1/CD279 and PD-L1/CD274 at different stages of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL)/mycosis fungoides (MF). Am J Dermatopathol. 2012;34:126‑8.

69. Beygi S, Fernandez-Pol S, Duran G, Wang EB, Stehr H, Zehnder JL, et al. Pembrolizumab in mycosis fungoides with PD-L1 structural variants. Blood Adv. 2021;5:771‑4.

70. Rouanet J, Radiothérapie interne du mélanome métastatique pigmenté : mécanismes et associations , Thèse de doctorat en Sciences de Biologie en santé , sous la direction du Dr Degoul Françoise, Clermont-Ferrand, Université Clermont Auvergne, p.51

71. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M, et al. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016;34:2698‑704.

72. Marks JA, Parker DC, Garrot LC, Lechowicz MJ. Nivolumab-associated cutaneous T-cell lymphoma. JAAD Case Rep. 2021;9:39‑41.

73. Shen K, Liu Y, Cao X, Zhou D, Li J. Successful treatment of refractory Sezary syndrome by anti-PD-1 antibody (nivolumab). Ann Hematol. 2017;96:687‑8.

74. Khodadoust MS, Rook AH, Porcu P, Foss F, Moskowitz AJ, Shustov A, 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;38:20‑8.

75. Walker CJ, Donnelly ED, Moreira J, Mehta J, Mittal BB, Choi J, et al. Pembrolizumab and palliative radiotherapy in 2 cases of refractory mycosis fungoides. JAAD Case Rep. 2021;7:87‑90.

76. Zhang L, Mai W, Jiang W, Geng Q. Sintilimab: A Promising Anti-Tumor PD-1 Antibody. Front Oncol. 2020;10:594558.

77. Ratner L, Waldmann TA, Janakiram M, Brammer JE. Rapid Progression of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma after PD-1 Inhibitor Therapy. N Engl J Med. 2018;378:1947‑8.

78. Wartewig T, Kurgyis Z, Keppler S, Pechloff K, Hameister E, Öllinger R, et al. PD-1 is a haploinsufficient suppressor of T cell lymphomagenesis. Nature. 2017;552:121‑5.

79. Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Ståhl E, Fredén S, Juliusson G, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. Blood. 2003;101:4267‑72.

80. de Masson A, Guitera P, Brice P, Moulonguet I, Mouly F, Bouaziz J-D, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. Br J Dermatol. 2014;170:720‑4.

81. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, Ortoncelli M, Novelli M, Lisa F, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. Haematologica. 2007;92:784‑94.

82. Alinari L, Geskin L, Grady T, Baiocchi RA, Bechtel MA, Porcu P. Subcutaneous alemtuzumab for Sézary Syndrome in the very elderly. Leuk Res. 2008;32:1299‑303.

83. Stewart JR, Desai N, Rizvi S, Zhu H, Goff HW. Alemtuzumab is an effective third-line treatment versus single-agent gemcitabine or pralatrexate for refractory Sézary syndrome: a systematic review. Eur J Dermatol EJD. 2018;28:764‑74.

84. Rider DA, Havenith CEG, de Ridder R, Schuurman J, Favre C, Cooper JC, et al. A human CD4 monoclonal antibody for the treatment of T-cell lymphoma combines inhibition of T-cell signaling by a dual mechanism with potent Fc-dependent effector activity. Cancer Res. 2007;67:9945‑53.

85. d'Amore F, Radford J, Relander T, Jerkeman M, Tilly H, Osterborg A, et al. Phase II trial of zanolimumab (HuMax-CD4) in relapsed or refractory non-cutaneous peripheral T cell lymphoma. Br J Haematol. 2010;150:565‑73.

86. Kim YH, Duvic M, Obitz E, Gniadecki R, Iversen L, Osterborg A, et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 2007;109:4655‑62.

87. Marie-Cardine A, Viaud N, Thonnart N, Joly R, Chanteux S, Gauthier L, et al. IPH4102, a humanized KIR3DL2 antibody with potent activity against cutaneous T-cell lymphoma. Cancer Res. 2014;74:6060‑70.

88. Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B, Barete S, Laroche L, Machet L, et al. [Management of cutaneous T-cell lymphomas: Recommendations of the French Cutaneous Lymphoma Group]. Ann Dermatol Venereol. 2010;137:611‑21.

89. Ortonne N, Le Gouvello S, Tabak R, Marie-Cardine A, Setiao J, Berrehar F, et al. CD158k/KIR3DL2 and NKp46 are frequently expressed in transformed mycosis fungoides. Exp Dermatol. 2012;21:461‑3.

90. Battistella M, Janin A, Jean-Louis F, Collomb C, Leboeuf C, Sicard H, et al. KIR3DL2 (CD158k) is a potential therapeutic target in primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. Br J Dermatol. 2016;175:325‑33.

91. Sicard H, Bonnafous C, Morel A, Bagot M, Bensussan A, Marie-Cardine A. A novel targeted immunotherapy for CTCL is on its way: Anti-KIR3DL2 mAb IPH4102 is potent and safe in non-clinical studies. Oncoimmunology. 2015;4:e1022306.

92. Bagot M, Porcu P, Marie-Cardine A, Battistella M, William BM, Vermeer M, 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;20:1160‑70.

93. Chames P, Wurch T. Les anticorps et scaffold bispécifiques, des médicaments innovants en oncologie impliquant le ciblage des cellules immunitaires. médecine/sciences. 2019;35:1072‑82.

94. Wu J, Fu J, Zhang M, Liu D. AFM13: a first-in-class tetravalent bispecific anti-CD30/CD16A antibody for NK cell-mediated immunotherapy. J Hematol OncolJ Hematol Oncol. 2015;8:96.

95. Reusch U, Burkhardt C, Fucek I, Le Gall F, Le Gall M, Hoffmann K, et al. A novel tetravalent bispecific TandAb (CD30/CD16A) efficiently recruits NK cells for the lysis of CD30+ tumor cells. mAbs. 2014;6:728‑39.

96. Rothe A, Sasse S, Topp MS, Eichenauer DA, Hummel H, Reiners KS, et al. A phase 1 study of the bispecific anti-CD30/CD16A antibody construct AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2015;125:4024‑31.

97. Pahl JHW, Koch J, Götz J-J, Arnold A, Reusch U, Gantke T, et al. CD16A Activation of NK Cells Promotes NK Cell Proliferation and Memory-Like Cytotoxicity against Cancer Cells. Cancer Immunol Res. 2018;6:517‑27.

98. Kerbauy LN, Marin ND, Kaplan M, Banerjee PP, Berrien-Elliott MM, Becker-Hapak MK, et al. Combining AFM13, a bispecific CD30/CD16 antibody, with cytokine-activated cord blood-derived NK cells facilitates CAR-like responses against CD30+ malignancies. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2021;

99. Folkes AS, Feng M, Zain JM, Abdulla F, Rosen ST, Querfeld C. Targeting CD47 as a cancer therapeutic strategy: the cutaneous T-cell lymphoma experience. Curr Opin Oncol. 2018;30:332‑7.

100. Johnson LDS, Banerjee S, Kruglov O, Viller NN, Horwitz SM, Lesokhin A, et al. Targeting CD47 in Sézary syndrome with SIRPαFc. Blood Adv. 2019;3:1145‑53.

101. Contet A, Caussanel V, Beck A, Lowe P. [Immunotoxins and immunocytokines]. Med Sci MS. 2019;35:1054‑61.

102. Duvic M, Geskin L, Prince HM. Duration of response in cutaneous T-cell lymphoma patients treated with denileukin diftitox: results from 3 phase III studies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013;13:377‑84.

103. Ohmachi K, Ando K, Ogura M, Uchida T, Tobinai K, Maruyama D, et al. E7777 in Japanese patients with relapsed/refractory peripheral and cutaneous T-cell lymphoma: A phase I study. Cancer Sci. 2018;109:794‑802.

104. Kawai H, Ando K, Maruyama D, Yamamoto K, Kiyohara E, Terui Y, et al. Phase II study of E7777 in Japanese patients with relapsed/refractory peripheral and cutaneous T-cell lymphoma. Cancer Sci. 2021;112:2426‑35.

105. Woo JH, Lee Y-J, Neville DM, Frankel AE. Pharmacology of anti-CD3 diphtheria immunotoxin in CD3 positive T-cell lymphoma trials. Methods Mol Biol Clifton NJ. 2010;651:157‑75.

106. Frankel AE, Zuckero SL, Mankin AA, Grable M, Mitchell K, Lee YJ, et al. Anti-CD3 recombinant diphtheria immunotoxin therapy of cutaneous T cell lymphoma. Curr Drug Targets. 2009;10:104‑9.

107. Frankel AE, Woo JH, Ahn C, Foss FM, Duvic M, Neville PH, et al. Resimmune, an anti-CD3ε recombinant immunotoxin, induces durable remissions in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Haematologica. 2015;100:794‑800.

108. Kreitman RJ, Wilson WH, White JD, Stetler-Stevenson M, Jaffe ES, Giardina S, et al. Phase I trial of recombinant immunotoxin anti-Tac(Fv)-PE38 (LMB-2) in patients with hematologic malignancies. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2000;18:1622‑36.

109. Wang Z, Wei M, Zhang H, Chen H, Germana S, Huang CA, et al. Diphtheria-toxin based anti-human CCR4 immunotoxin for targeting human CCR4(+) cells in vivo. Mol Oncol. 2015;9:1458‑70.

110. Wang H, Wang Z, Zhang H, Qi Z, Johnson AC, Mathes D, et al. Bispecific human IL2-CCR4 immunotoxin targets human cutaneous T-cell lymphoma. Mol Oncol. 2020;14:991‑1000.

111. Ysebaert L. CAR-T cells : une révolution amenée à durer ?, Force-hemato.org, 2019

112. Scarfò I, Frigault MJ, Maus MV. CAR-Based Approaches to Cutaneous T-Cell Lymphoma. Front Oncol. 2019;9:259.

113. Iżykowska K, Rassek K, Korsak D, Przybylski GK. Novel targeted therapies of T cell lymphomas. J Hematol OncolJ Hematol Oncol. 2020;13:176.

114. Immunothérapie des cancers · Inserm.fr. 6 mai 2019

115. Kim YH, Girardi M, Duvic M, Kuzel T, Link BK, Pinter-Brown L, et al. Phase I trial of a Toll-like receptor 9 agonist, PF-3512676 (CPG 7909), in patients with treatment-refractory, cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol. 2010;63:975‑83.

116. Kim YH, Gratzinger D, Harrison C, Brody JD, Czerwinski DK, Ai WZ, et al. In situ vaccination against mycosis fungoides by intratumoral injection of a TLR9 agonist combined with radiation: a phase 1/2 study. Blood. 2012;119:355‑63.

117. Frank MJ, Reagan PM, Bartlett NL, Gordon LI, Friedberg JW, Czerwinski DK, et al. In Situ Vaccination with a TLR9 Agonist and Local Low-Dose Radiation Induces Systemic Responses in Untreated Indolent Lymphoma. Cancer Discov. 2018;8:1258‑69.

118. Lin J-X, Leonard WJ. The Common Cytokine Receptor γ Chain Family of Cytokines. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018;10:a028449.

119. Jacques Y, Mortier E. [Interleukin 2 revival: a revisited model and new therapeutic applications]. Med Sci MS. 2016;32:612‑8.

120. Nata T, Basheer A, Cocchi F, van Besien R, Massoud R, Jacobson S, et al. Targeting the binding interface on a shared receptor subunit of a cytokine family enables the inhibition of multiple member cytokines with selectable target spectrum. J Biol Chem. 2015;290:22338‑51.

121. Wang TT, Yang J, Zhang Y, Zhang M, Dubois S, Conlon KC, et al. IL-2 and IL-15 blockade by BNZ-1, an inhibitor of selective γ-chain cytokines, decreases leukemic T-cell viability. Leukemia. 2019;33:1243‑55.

122. Frohna PA, Ratnayake A, Doerr N, Basheer A, Al-Mawsawi LQ, Kim WJ, et al. Results From a First-in-Human Study of BNZ-1, a Selective Multicytokine Inhibitor Targeting Members of the Common Gamma (γc) Family of Cytokines. J Clin Pharmacol. 2020;60:264‑73.

123. Vignais ML. Protéines JAK et STAT dans la signalisation cellulaire. MS Médecine Sci Rev Pap ISSN 0767-0974 1997 Vol 13 N° 11 P1277-84. 1997;

124. Netchiporouk E, Litvinov IV, Moreau L, Gilbert M, Sasseville D, Duvic M. Deregulation in STAT signaling is important for cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) pathogenesis and cancer progression. Cell Cycle Georget Tex. 2014;13:3331‑5.

125. Yumeen S, Mirza FN, Lewis JM, King ALO, Kim SR, Carlson KR, et al. JAK inhibition synergistically potentiates BCL2, BET, HDAC, and proteasome inhibition in advanced CTCL. Blood Adv. 2020;4:2213‑26.

126. Cyrenne BM, Lewis JM, Weed JG, Carlson KR, Mirza FN, Foss FM, et al. Synergy of BCL2 and histone deacetylase inhibition against leukemic cells from cutaneous T-cell lymphoma patients. Blood. 2017;130:2073‑83.

127. King ALO, Mirza FN, Lewis JM, Carlson KR, Huntington S, Foss FM, et al. B-cell lymphoma 2 inhibitor venetoclax treatment of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. JAAD Case Rep. 2021;8:89‑92.

128. Izban KF, Ergin M, Qin JZ, Martinez RL, Pooley RJ JR, Saeed S, et al. Constitutive expression of NF-kappa B is a characteristic feature of mycosis fungoides: implications for apoptosis resistance and pathogenesis. Hum Pathol. 2000;31:1482‑90.

129. Sors A, Jean-Louis F, Pellet C, Laroche L, Dubertret L, Courtois G, et al. Down-regulating constitutive activation of the NF-kappaB canonical pathway overcomes the resistance of cutaneous T-cell lymphoma to apoptosis. Blood. 2006;107:2354‑63.

130. Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, Stefoni V, Marchi E, Fina M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2007;25:4293‑7.

131. Boonstra PS, Polk A, Brown N, Hristov AC, Bailey NG, Kaminski MS, et al. A single center phase II study of ixazomib in patients with relapsed or refractory cutaneous or peripheral T-cell lymphomas. Am J Hematol. 2017;92:1287‑94.

132. Nicolay JP, Müller-Decker K, Schroeder A, Brechmann M, Möbs M, Géraud C, et al. Dimethyl fumarate restores apoptosis sensitivity and inhibits tumor growth and metastasis in CTCL by targeting NF-κB. Blood. 2016;128:805‑15.

133. Vancurova I. DMF: a promising therapeutic option in CTCL. Blood. 2016;128:745‑6.

134. Brotelle T, Bay J-O. [PI3K-AKT-mTOR pathway: Description, therapeutic development, resistance, predictive/prognostic biomarkers and therapeutic applications for cancer]. Bull Cancer (Paris). 2016;103:18‑29.

135. Horwitz SM, Koch R, Porcu P, Oki Y, Moskowitz A, Perez M, et al. Activity of the PI3K-δ,γ inhibitor duvelisib in a phase 1 trial and preclinical models of T-cell lymphoma. Blood. 2018;131:888‑98.

136. Wozniak MB, Villuendas R, Bischoff JR, Aparicio CB, Martínez Leal JF, de La Cueva P, et al. Vorinostat interferes with the signaling transduction pathway of T-cell receptor and synergizes with phosphoinositide-3 kinase inhibitors in cutaneous T-cell lymphoma. Haematologica. 2010;95:613‑21.

137. Bresin A, Cristofoletti C, Caprini E, Cantonetti M, Monopoli A, Russo G, et al. Preclinical Evidence for Targeting PI3K/mTOR Signaling with Dual-Inhibitors as a Therapeutic Strategy against Cutaneous T-Cell Lymphoma. J Invest Dermatol. 2020;140:1045-1053.e6.

138. Hartmann C, Corre-Menguy F, Boualem A, Jovanovic M, Lelandais-Brière C. Les microARN: Une nouvelle classe de régulateurs de l'expression génique. médecine/sciences. 2004;20:894‑8.

139. Kohnken R, Mishra A. MicroRNAs in Cutaneous T-Cell Lymphoma: The Future of Therapy. J Invest Dermatol. 2019;139:528‑34.

140. Moyal L, Barzilai A, Gorovitz B, Hirshberg A, Amariglio N, Jacob-Hirsch J, et al. miR-155 is involved in tumor progression of mycosis fungoides. Exp Dermatol. 2013;22:431‑3.

141. Maj J, Jankowska-Konsur A, Sadakierska-Chudy A, Noga L, Reich A. Altered microRNA expression in mycosis fungoides. Br J Dermatol. 2012;166:331‑6.

142. Kopp KL, Ralfkiaer U, Gjerdrum LMR, Helvad R, Pedersen IH, Litman T, et al. STAT5-mediated expression of oncogenic miR-155 in cutaneous T-cell lymphoma. Cell Cycle Georget Tex. 2013;12:1939‑47.

143. Seto AG, Beatty X, Lynch JM, Hermreck M, Tetzlaff M, Duvic M, et al. Cobomarsen, an oligonucleotide inhibitor of miR-155, co-ordinately regulates multiple survival pathways to reduce cellular proliferation and survival in cutaneous T-cell lymphoma. Br J Haematol. 2018;183:428‑44.

144. Querfeld C, Foss FM, Pinter-Brown LC, Porcu P, William BM, Pacheco T, et al. Phase 1 Study of the Safety and Efficacy of MRG-106, a Synthetic Inhibitor of microRNA-155, in CTCL Patients. Blood. 2017;130:820.

145. Sibbesen NA, Kopp KL, Litvinov IV, Jønson L, Willerslev-Olsen A, Fredholm S, et al. Jak3, STAT3, and STAT5 inhibit expression of miR-22, a novel tumor suppressor microRNA, in cutaneous T-Cell lymphoma. Oncotarget. 2015;6:20555‑69.

146. Narducci MG, Arcelli D, Picchio MC, Lazzeri C, Pagani E, Sampogna F, et al. MicroRNA profiling reveals that miR-21, miR486 and miR-214 are upregulated and involved in cell survival in Sézary syndrome. Cell Death Dis. 2011;2:e151‑e151.

147. Kohnken R, Wen J, McConnell K, Grinshpun L, Keiter A, McNeil B, et al. Therapeutic Targeting of Microrna-214 in Cutaneous T-Cell Lymphoma. Blood. 2017;130:4100.

148. Kohnken R, Wen J, Mundy-Bosse B, McConnell K, Keiter A, Grinshpun L, et al. Diminished microRNA-29b level is associated with BRD4-mediated activation of oncogenes in cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 2018;131:771‑81.

149. Krejsgaard T, Vetter-Kauczok CS, Woetmann A, Kneitz H, Eriksen KW, Lovato P, et al. Ectopic expression of B-lymphoid kinase in cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 2009;113:5896‑904.

150. Petersen DL, Krejsgaard T, Berthelsen J, Fredholm S, Willerslev-Olsen A, Sibbesen NA, et al. B-lymphoid tyrosine kinase (Blk) is an oncogene and a potential target for therapy with dasatinib in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Leukemia. 2014;28:2109‑12.

151. Cooper JP, Reynolds CP, Cho H, Kang MH. Clinical development of fenretinide as an antineoplastic drug: Pharmacology perspectives. Exp Biol Med Maywood NJ. 2017;242:1178‑84.

152. Mohrbacher AM, Yang AS, Groshen S, Kummar S, Gutierrez ME, Kang MH, et al. Phase I Study of Fenretinide Delivered Intravenously in Patients with Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies: A California Cancer Consortium Trial. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2017;23:4550‑5.

153. Crandon S, Yancey MA. Sezary syndrome: a case study of cutaneous T-cell lymphoma. Clin J Oncol Nurs. 2009;13:157‑9.

154. Orienti I, Francescangeli F, De Angelis ML, Fecchi K, Bongiorno-Borbone L, Signore M, et al. A new bioavailable fenretinide formulation with antiproliferative, antimetabolic, and cytotoxic effects on solid tumors. Cell Death Dis. 2019;10:529.

155. Korycka A, Błoński JZ, Robak T. Forodesine (BCX-1777, Immucillin H)--a new purine nucleoside analogue: mechanism of action and potential clinical application. Mini Rev Med Chem. 2007;7:976‑83.

156. Lewis DJ, Duvic M. Forodesine in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Expert Opin Investig Drugs. 2017;26:771‑5.

157. Duvic M, Foss FM, Olsen EA, Forero-Torres A, Bennett JC, Bantia S, et al. Intravenous Forodesine (BCX-1777), a Novel Purine Nucleoside Phosphorylase (PNP) Inhibitor, Demonstrates Clinical Activity in Patients with Refractory Cutaneous T-Cell Lymphoma. Blood. 2004;104:2491.

158. Duvic M, Forero-Torres A, Foss F, Olsen EA, Kim Y. Oral Forodesine (Bcx-1777) Is Clinically Active in Refractory Cutaneous T-Cell Lymphoma: Results of a Phase I/II Study. Blood. 2006;108:2467.

159. Duvic M, Forero-Torres A, Foss F, Olsen E, Pinter-Brown L, Kim Y. Long-term treatment of CTCL with the oral PNP inhibitor, forodesine. J Clin Oncol. 2009;27:8552‑8552.

160. Dummer R, Duvic M, Scarisbrick J, Olsen EA, Rozati S, Eggmann N, et al. Final results of a multicenter phase II study of the purine nucleoside phosphorylase (PNP) inhibitor forodesine in patients with advanced cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) (Mycosis fungoides and Sézary syndrome). Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2014;25:1807‑12.

161. Kotla V, Goel S, Nischal S, Heuck C, Vivek K, Das B, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. J Hematol OncolJ Hematol Oncol. 2009;2:36.

162. Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, Duvic M, Kim YH, Dusza SW, et al. Results of an open-label multicenter phase 2 trial of lenalidomide monotherapy in refractory mycosis fungoides and Sézary syndrome. Blood. 2014;123:1159‑66.

163. Cosenza M, Civallero M, Fiorcari S, Pozzi S, Marcheselli L, Bari A, et al. The histone deacetylase inhibitor romidepsin synergizes with lenalidomide and enhances tumor cell death in T-cell lymphoma cell lines. Cancer Biol Ther. 2016;17:1094‑106.

164. Mehta-Shah N, Lunning MA, Moskowitz AJ, Boruchov AM, Ruan J, Lynch P, et al. Romidepsin and lenalidomide based regimens have efficacy in relapsed/refractory lymphoma: combined analysis of two phase I studies with expansion cohorts. Am J Hematol. 2021;

165. O'Connor OA, Amengual J, Colbourn D, Deng C, Sawas A. Pralatrexate: a comprehensive update on pharmacology, clinical activity and strategies to optimize use. Leuk Lymphoma. 2017;58:2548‑57.

166. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, Bartlett N, Popplewell L, Coiffier B, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2011;29:1182‑9.

167. Horwitz SM, Kim YH, Foss F, Zain JM, Myskowski PL, Lechowicz MJ, et al. Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 2012;119:4115‑22.

168. Duvic M, Kim YH, Zinzani PL, Horwitz SM. Results from a Phase I/II Open-Label, Dose-Finding Study of Pralatrexate and Oral Bexarotene in Patients with Relapsed/Refractory Cutaneous T-cell Lymphoma. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2017;23:3552‑6.

169. Talpur R, Thompson A, Gangar P, Duvic M. Pralatrexate alone or in combination with bexarotene: long-term tolerability in relapsed/refractory mycosis fungoides. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014;14:297‑304.

170. Suárez AL, Pulitzer M, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C, Myskowski PL. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part I. Clinical features, diagnosis, and classification. J Am Acad Dermatol. 2013;69:329.e1-13; quiz 341‑2.

171. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110:479‑84.

172. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. Blood. 2008;112:1600‑9.

173. Grange F, D'Incan M, Ortonne N, Dalac S, Laroche L, Beylot-Barry M, et al. [Management of cutaneous B-cell lymphoma: recommendations of the French cutaneous lymphoma study group]. Ann Dermatol Venereol. 2010;137:523‑31.

174. Cozzio A, Kempf W, Schmid-Meyer R, Gilliet M, Michaelis S, Schärer L, et al. Intra-lesional low-dose interferon alpha2a therapy for primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2006;47:865‑9.

175. Vandersee S, Terhorst D, Humme D, Beyer M. Treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas with subcutaneous interferon-alfa. J Am Acad Dermatol. 2014;70:709‑15.

176. Dummer R, Hassel JC, Fellenberg F, Eichmüller S, Maier T, Slos P, et al. Adenovirus-mediated intralesional interferon-gamma gene transfer induces tumor regressions in cutaneous lymphomas. Blood. 2004;104:1631‑8.

177. Dummer R, Eichmüller S, Gellrich S, Assaf C, Dreno B, Schiller M, et al. Phase II clinical trial of intratumoral application of TG1042 (adenovirus-interferon-gamma) in patients with advanced cutaneous T-cell lymphomas and multilesional cutaneous B-cell lymphomas. Mol Ther J Am Soc Gene Ther. 2010;18:1244‑7.

178. Dreno B, Urosevic-Maiwald M, Kim Y, Guitart J, Duvic M, Dereure O, et al. TG1042 (Adenovirus-interferon-γ) in primary cutaneous B-cell lymphomas: a phase II clinical trial. PloS One. 2014;9:e83670.

179. Hwang S, Johnson A, Fabbro S, Hastings J, Haverkos B, Chung C, et al. Topical imiquimod monotherapy for indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: a single-institution experience. Br J Dermatol. 2020;183:386‑7.

180. Mori M, Campolmi P, Mavilia L, Rossi R, Cappugi P, Pimpinelli N. Topical photodynamic therapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: a pilot study. J Am Acad Dermatol. 2006;54:524‑6.

181. Bigaut K, Collongues N. Intérêt du rituximab dans les SEP progressives. Prat Neurol - FMC. 2019;11.

182. Fernández-Guarino M, Ortiz-Romero PL, Fernández-Misa R, Montalbán C. Rituximab in the treatment of primary cutaneous B-cell lymphoma: a review. Actas Dermosifiliogr. 2014;105:438‑45.

183. Peñate Y, Hernández-Machín B, Pérez-Méndez LI, Santiago F, Rosales B, Servitje O, et al. Intralesional rituximab in the treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: an epidemiological observational multicentre study. The Spanish Working Group on Cutaneous Lymphoma. Br J Dermatol. 2012;167:174‑9.

184. Ménager J, Gorin J-B, Fichou N, Gouard S, Morgenstern A, Bruchertseifer F, et al. [Alpha-Radioimmunotherapy: principle and relevance in anti-tumor immunity]. Med Sci MS. 2016;32:362‑9.

185. Maza S, Gellrich S, Assaf C, Beyer M, Spilker L, Orawa H, et al. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in primary cutaneous B-cell lymphomas: first results of a prospective, monocentre study. Leuk Lymphoma. 2008;49:1702‑9.

186. Pulini S, Rupoli S, Goteri G, Pimpinelli N, Alterini R, Bettacchi A, et al. Efficacy and safety of pegylated liposomal doxorubicin in primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the commonly used therapies. Eur J Haematol. 2009;82:184‑93.

187. Fabbri A, Cencini E, Alterini R, Rubegni P, Rigacci L, Delfino C, et al. Rituximab plus liposomal pegylated doxorubicin in the treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas. Eur J Haematol. 2014;93:129‑36.

188. Lang CCV, Ramelyte E, Dummer R. Innovative Therapeutic Approaches in Primary Cutaneous B Cell Lymphoma. Front Oncol. 2020;10:1163.

189. Kaur V, Swami A. Ibrutinib in CLL: a focus on adverse events, resistance, and novel approaches beyond ibrutinib. Ann Hematol. 2017;96:1175‑84.

190. Winter AM, Landsburg DJ, Mato AR, Isaac K, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Reddy N, et al. A multi-institutional outcomes analysis of patients with relapsed or refractory DLBCL treated with ibrutinib. Blood. 2017;130:1676‑9.

191. Gupta E, Accurso J, Sluzevich J, Menke DM, Tun HW. Excellent Outcome of Immunomodulation or Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition in Highly Refractory Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. Rare Tumors. 2015;7:6067.

192. Fox LC, Yannakou CK, Ryland G, Lade S, Dickinson M, Campbell BA, et al. Molecular Mechanisms of Disease Progression in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type during Ibrutinib Therapy. Int J Mol Sci. 2018;19:E1758.

193. Beylot-Barry M, Mermin D, Maillard A, Bouabdallah R, Bonnet N, Duval-Modeste A-B, et al. A Single-Arm Phase II Trial of Lenalidomide in Relapsing or Refractory Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. J Invest Dermatol. 2018;138:1982‑9.

194. Zhou XA, Louissaint A, Wenzel A, Yang J, Martinez-Escala ME, Moy AP, et al. Genomic Analyses Identify Recurrent Alterations in Immune Evasion Genes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. J Invest Dermatol. 2018;138:2365‑76.

195. Savini P, Lanzi A, Foschi FG, Marano G, Stefanini GF. Lenalidomide monotherapy in relapsed primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma-leg type. Ann Hematol. 2014;93:333‑4.

196. Swaika A, Menke DM, Jain MK, Sher T. Remission induction with lenalidomide in a patient with relapsed diffuse large B cell lymphoma of the leg type. Ann Hematol. 2015;94:895‑6.

197. Al Dhafiri M, Sicre de Fontbrune F, Marinho E, Deschamps L, Di-Lucca J, Crickx B, et al. Effectiveness of lenalidomide in relapsed primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. Clin Case Rep. 2019;7:964‑7.

198. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2019;37:1188‑99.

199. Ansell SM, Hurvitz SA, Koenig PA, LaPlant BR, Kabat BF, Fernando D, et al. Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2009;15:6446‑53.

200. Tuscano JM, Maverakis E, Groshen S, Tsao-Wei D, Luxardi G, Merleev AA, et al. A Phase I Study of the Combination of Rituximab and Ipilimumab in Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Lymphoma. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2019;25:7004‑13.

201. Hathaway L, Sen JM, Keng M. Impact of blinatumomab on patient outcomes in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: evidence to date. Patient Relat Outcome Meas. 2018;9:329‑37.

202. Coyle L, Morley NJ, Rambaldi A, Mason KD, Verhoef G, Furness CL, et al. Open-Label, phase 2 study of blinatumomab as second salvage therapy in adults with relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2020;61:2103‑12.

203. Viardot A, Goebeler M-E, Hess G, Neumann S, Pfreundschuh M, Adrian N, et al. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2016;127:1410‑6.

204. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017;377:2531‑44.

205. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. N Engl J Med. 2017;377:2545‑54.

206. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2019;20:31‑42.

ANNEXES

ANNEXE I : Traitements en cours de développement dans les lymphomes T cutanés, études terminées et publiées

Traitement	Phase	Patients	Résultats	Référence
Traitements locaux				
Remetinostat	Ib	Stades IA-IIA	ORR 25%	NCT01433731
Resiquimod	I	Stades IA-IIA	ORR 75%	Rook AH, et al (2015) [61]
Carmustine + O6 Benzylguanine	I	Stades IA-IIA	ORR 76%	NCT00003613 [62]
	I/II	Stades IA-IIA	ORR 88%	NCT00961220 [63]
PDT	/	Stade IA IB	ORR 70%	Kim et al. (2012) [65]
PDT + Hyperhycine	II	Stades IA-IIA	ORR 70%	Rook et al. (2010) [66]
Allogreffe	/	Stades évolués et réfractaires	ORR 59%	Iqbal et al. (2020) [13]
	/	Stades évolués et réfractaires	Survie globale 57% à 29 mois	De Masson et al. (2014) [12]
iHDAC				
Vorinostat	II	Stades IB-IVA	ORR 29,7%	Olsen et al. (2007) [19]
	II	Stades IA-IVB	ORR 24,7%	Duvic et al. (2007) [20]
	III	Stades IB-IVB	ORR 4%	MAVORIC, NCT01728805 [53]
Romidepsine	II	Stades II-IV	ORR 34%	NCT00106431 [21]
	II	Stades IIB-IV	ORR 34%	NCT00007345 [22]
Belinostat	II	Stades IB-IVB	ORR 14%	Foss et al. (2025) [23]
Panobinostat	II	Stades IB-IVA	ORR 17%	NCT00425555 [24]
Quisinostat	II	Stades IB-IVA	ORR 24%	Child et al. [26]
Brentuximab	II	LTC CD30+	ORR 73%	Duvic et al. (2015) [34]
	II	LTC CD30+	ORR 70%	Kim et al. (2015) [35]
	III	LTC CD30+	Réponse au moins 4 mois 56,3%	ALCANZA, NCT01578499 [36]
Mogamulizumab	II	Stades IB-IVB	ORR 36,8%	Duvic et al. [52]
	III	Stades IB-IVB	ORR 28%	MAVORIC, NCT01728805 [53]
Inhibiteurs des check point				
Nivolumab	Ia	13 MF	ORR 13%	Lesokhin et al. (2016) [71]
Pembrolizumab	II	Stades IIB IV	ORR 38%	NCT02243579 [74]
Anticorps Monoclonaux				
Lacutamab	I	SS et MF	ORR 36,4%	NCT02593045 [92]
AFM13	I	LTC CD30 +	ORR 61,5%	NCT01221571 [96]
TTI-621	I	5 SS	ORR 80%	NCT02663518 [100]
E7777	II	/	ORR 31,6%	NCT02676778 [104]
Resimmune	I	Stades IB-IIB	ORR 36%	NCT00611208 [107]
LMB-2	II	LTC CD25+	1 réponse partielle sur 10 LTC	NCT00080535 [108]
Bortezomib	II	Stades IB-IV	ORR 67%	NCT00182637 [130]

Ixazomib	II	6 LTC inclus	ORR 0%	Boonstra et al. (2017) (131)
Duvelisib	I	/	ORR 31,9%	NCT02567656 (134)
Cobomarsen	I	/	ORR 95%	Querfeld et al (2017) (144)
Forodesine	I/II	/	ORR 31%	Duvic et al. (2004)(157)
	II	Stades IB-IV	ORR 11%	Duvic et al. (2014) (160)
Lénalidomide	II	Stades IB-IVB	ORR 28%	Querfeld et al. (2014) (162)
Pralatrexate	I	Stade IB-IVB	ORR 45%	NCT00554827 (166)
	I/II (+ Bexarotène)	Stade IB-IVB	ORR 61%	NCT01134341 (168)

ANNEXE II : Perspectives thérapeutiques dans les lymphomes T cutanés, études en cours

Phase	Molécule	Patients	Référence
Non applicable	**Electronthérapie corporelle totale**	MF stade I-III	NCT02702310
	Allogreffe	Stades avancés et de mauvais pronostic	CUTALLO NCT02520908
Phase III	**Traitements locaux**		
	PDT + Hyperhycine	Stades IA et IIA	NCT02448381
	Naloxone	Tout stade	NCT02811783
	E7777	Stades I-III réfractaires	NCT01871727
Phase II	**Traitements locaux**		
	Remetinostat	Stades IA, IB, IIA	NCT02213861
	Resiquimod	Stades IA, IB, IIA	NCT03292406
	Romidepsine + Lénalidomide	Stades I-IVB	NCT02232516
	Resminostat	Stades IIB-IVB	RESMAIN NCT02953301
	Chidamide + Sintilimab	LTC	NCT04296786
	Nivolumab + Tamilogène	Lymphomes réfractaires Cancer cutanés hors mélanomes	NCT02978625
	Pembrolizumab		
	Seul	Stade IB à IV	NCT03695471
	+ INF gamma	Stades IB-IVB Sarcomes	NCT03063632
	+ Pralatrexate	LTP MF transformés	NCT03598998
	+ Gemcitabine	Stades IB à IVB	NCT04960618
	Lacutamab	Stades IB à IVB	TELLOMARK NCT03902184
	AFM13	LTP MF transformés	NCT04101331
	Immunotoxine Resimmune	Stades IB et IIB N0	NCT02943642
	Diméthylfumarate	Stades IB à IVB	NCT02546440
	Lénalidomide		
	Adjuvant	Stades IB à IVB	NCT01132989
	+ Romidepsine	LTP Stades I à IVB	NCT01132939
	+ Brentuximab	T-LNH, LTC stade I-IV	NCT01132989

Phases I/II et I	**Durvalumab + Lenalidomide**	LTP, LTC	NCT03011814
	Romidepsine		
	+ Doxorubicine	Stade IB à IVB	NCT01902225
	+ Pembrolizumab	LTP + LTC	NCT03278782
	+ Brentuximab	Stades IB à IV	NCT02616965
	AFM13	LTC CD30+ MF transformés	NCT04101331
	ATLCAR.CD30.CCR4 cells	LH et LTC	NCT03602157
	Venetoclax	Stades IB-IV	NCT04171791
	Duvelisib + Nivolumab	Stades IIB-IVB	NCT04652960
	ST-001	LTP, LTC	NCT04234048
	Lenalidomide + Brentuximab	LH et LTC	NCT03302728
Préclinique	**iHDAC**		
	AN-7		
	Domanitostat		
	Immunotoxines		
	Anti-CCR4		
	Anti-IL2/CCR4		
	Inhibiteurs micro-ARN		
	Car-T cells		
	Dasatimib (ITK)		

(Conseil national de l'ordre des médecins)
SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des

maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom Signature

LES LYMPHOMES CUTANES EN 2021

Actualités et perspectives thérapeutiques

Résumé :

CONTEXTE - Les Lymphomes Cutanés constituent des entités rares, dont les formes avancées impactent considérablement la qualité de vie des patients, et engagent leur pronostic vital dans un nombre non négligeable de cas. Les besoins médicaux sont importants dans cette pathologie souffrant d'un manque de thérapeutiques efficaces et potentiellement curatrices.

OBJECTIF - L' objectif de ce travail est de réaliser une synthèse des thérapeutiques nouvellement développées dans les lymphomes cutanés, et d'évaluer les perspectives thérapeutiques.

METHODE - Ce travail est basé sur un travail de recherche à partir de la base de données *Clinical Trials*, et d'une revue de la littérature sur les différents traitements collectés.

RESULTATS - La très grande majorité des études en cours portent sur les lymphomes T cutanés, où la découverte de nombreuses cibles thérapeutiques potentielles a permis le développement de stratégies de traitement ciblées, comme les anticorps et leurs dérivés, le ciblage des micro-ARN et des autres voies de signalisation intracellulaires. Des nouvelles molécules comme le Brentuximab, ciblant le CD30, et le Mogamulizumab, ciblant le CCR4, sont déjà largement utilisées à l'échelle mondiale et européenne, avec des résultats très encourageants. Les lymphomes B sont des entités plus rares, ce qui limite les effectifs des groupes dans les essais thérapeutiques. Très peu de nouvelles molécules sont à l'étude dans cette indication précise, mais quelques alternatives à la polychimiothérapie voient le jour.

CONCLUSION Le traitement des lymphomes cutanés, en particulier des lymphomes T cutanés, subit de gros changements ces dernières années avec l'avènement de l'immunothérapie anti-tumorale et d'autres techniques comme la thérapie génique. L'avenir tend vers des molécules de plus en plus ciblées, pour limiter les effets systémiques, tout en améliorant les résultats thérapeutiques.

Mots-clés : Lymphome T cutané, Mycosis fongoïde, Syndrome de Sézary, Lymphome B cutané, Lymphome primitivement cutané de la zone marginale, Lymphome B primitivement cutané centro-folliculaire, Lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe