

Le dossier – Lymphomes cutanés

Nouveaux traitements des lymphomes T cutanés

RÉSUMÉ : L'objectif de la prise en charge des lymphomes T cutanés au stade avancé est actuellement d'obtenir une rémission complète pour permettre une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients jeunes sans comorbidités et d'obtenir un contrôle à long terme de la maladie, une amélioration des symptômes et de la qualité de vie chez les patients non éligibles à une allogreffe. Le stade avancé de la maladie est accompagné de rechutes multiples, requérant de multiples lignes de traitements successifs, comprenant souvent des chimiothérapies cytotoxiques, avec pour conséquences une immunodépression et la survenue de complications notamment infectieuses. De nouveaux traitements ont été développés dans les lymphomes T cutanés, ciblant les cellules tumorales (anticorps monoclonaux déplétants) et/ou visant à stimuler la réponse immune (inhibiteurs du point de contrôle immunitaire). Cette revue synthétise les nouveaux traitements actuellement utilisés ou en développement dans les lymphomes T cutanés de stade avancé.



A. DE MASSON

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, AP-HP PARIS;
Inserm U976, Institut de recherche Saint-Louis,
PARIS;
Université de Paris, PARIS.

Lymphomes T cutanés de stade avancé

Les lymphomes cutanés primitifs sont regroupés dans la classification des hémopathies lymphoïdes de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), qui a été actualisée en 2016 [1]. Il s'agit dans 75 à 80 % des cas de lymphomes T cutanés, dont le plus fréquent est le mycosis fongoïde (MF) qui représente environ 50 % des cas de lymphomes cutanés primitifs en termes d'incidence. Le MF est un lymphome T cutané épidermotrope qui se présente habituellement au stade précoce par une atteinte cutanée exclusive sous forme de macules érythémateuses (lésions non infiltrées) et de plaques érythémateuses (lésions infiltrées, **fig. 1**). Il est estimé que 20 à 25 % des patients progressent au stade avancé de la maladie défini par une atteinte tumorale (**fig. 2**), érythrodermique (**fig. 3**), ganglionnaire, sanguine ou viscérale significative [2].

Le syndrome de Sézary (SS) est un lymphome T cutané épidermotrope qui se



Fig. 1 : Aspect clinique des lymphomes T cutanés : mycosis fongoïde classique de stade IB.

Le dossier – Lymphomes cutanés



Fig. 2 : Mycosis fongoïde tumoral de stade IIB, avec transformation à grandes cellules.



Fig. 3 : Mycosis fongoïde érythrodermique (stade IIIA).

caractérise par une érythrodermie et par la présence de cellules tumorales circulant dans le sang périphérique (**fig. 4**). La présence de tumeurs cutanées s'accompagne souvent d'une transformation histologique en lym-



Fig. 4 : Syndrome de Sézary (stade IVA1).

phome T cutané à grandes cellules, dont la définition est histologique : présence de plus de 25 % de grandes cellules ou de clusters de grandes cellules. Le pronostic de l'atteinte transformée est péjoratif. Les stades du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary sont définis par l'International Society of Cutaneous Lymphomas (ISCL) et l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force [2], et les critères internationaux de réponse ont également été définis pour les essais cliniques [3]. L'EORTC a proposé en 2018 une révision des critères de stade et de réponse pour l'atteinte sanguine [4].

Il existe d'autres formes plus rares de lymphoproliférations cutanées, dont les lymphoproliférations CD30+, qui comportent la papulose lymphomatoïde et le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ (**fig. 5**). La première est une forme autorégressive de lymphoprolifération qui se caractérise par des poussées récurrentes de papules. Le lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules CD30+ est en général de bon pronostic, mais certaines formes évoluent vers une atteinte ganglionnaire ou viscérale.



Fig. 5 : Lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules CD30+.

Traitement des lymphomes T cutanés

L'objectif de la prise en charge des lymphomes T cutanés au stade avancé est, actuellement, d'obtenir une rémission complète pour permettre une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients jeunes sans comorbidités [5] et d'obtenir un contrôle à long terme de la maladie, une amélioration des symptômes et de la qualité de vie chez les patients non éligibles à une allogreffe. Le stade avancé de la maladie est accompagné de rechutes multiples, requérant de multiples lignes de traitements successifs, comprenant souvent des chimiothérapies cytotoxiques, avec pour conséquences une immunodépression et la survenue de complications notamment infectieuses. La notion de rapport bénéfice/risque est importante à prendre en compte. La décision est prise idéalement en réunion de concertation pluridisciplinaire et l'inclusion dans un essai thérapeutique, si disponible, devrait toujours être envisagée.

Au stade de MF tumoral avec peu de tumeurs, et peu évolutif (stade IIB), les traitements systémiques de première ligne peuvent être utilisés. Ils comportent l'interféron alpha, le méthotrexate et le bexarotène, éventuellement associés aux traitements topiques ou à la radiothérapie.

En cas d'échec, d'échappement ou de forme rapidement évolutive, le traitement

■ Le dossier – Lymphomes cutanés

peut être une monochimiothérapie par gemcitabine ou doxorubicine, ou le brentuximab vedotin (anticorps monoclonal anti-CD30 couplé à la monométhylauristatine E, un poison du fuseau) éventuellement associé à la bendamustine [6]. Les autres traitements envisageables sont la romidepsine, un inhibiteur d'histone désacétylase (actuellement en autorisation temporaire d'utilisation nominative en France), le mogamulizumab (anticorps anti-CCR4) ou les traitements dans le cadre d'un essai clinique (essai TELLOMAK étudiant l'anticorps monoclonal anti-KIR3DL2 ou lacutamab [7] par exemple, en l'absence de transformation histologique à grandes cellules).

Le traitement du MF érythrodermique (stade III) et du SS (stade IV) repose en première intention sur la photochimiothérapie extracorporelle (ou photophérèse), qui peut être utilisée en association avec l'interféron, le méthotrexate ou le bexarotène. Ces traitements peuvent aussi être utilisés seuls en cas d'indisponibilité de la photophérèse. En cas d'échec, le traitement peut comporter une monochimiothérapie par gemcitabine ou doxorubicine liposomale (notamment dans les formes transformées), la romidepsine ou le mogamulizumab [8].

Enfin, l'anticorps monoclonal anti-KIR3DL2 (lacutamab) [7], les anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab) [9] et anti-PDL1 (atézolizumab), l'anti-CD47 [10], l'anti-CD70 (cusatuzumab) font ou ont fait récemment l'objet d'études prospectives ouvertes dans les lymphomes T cutanés.

Cet article propose une mise au point sur ces nouveaux traitements utilisés dans les lymphomes T cutanés.

■ Mogamulizumab

Le mogamulizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de chimiokines CCR4, impliqué dans le *homing* des lymphocytes à la peau et exprimé notamment par les

cellules de Sézary et les lymphocytes T régulateurs mémoires. Le mogamulizumab a démontré son efficacité sur la survie sans progression dans une étude randomisée ouverte (MAVORIC) par rapport au vorinostat, un inhibiteur d'histone désacétylase [8]. Les effets secondaires comprennent des réactions à l'injection, des toxidermies et des maladies auto-immunes qui pourraient être liées à la déplétion des lymphocytes T régulateurs [11].

L'efficacité est plus importante dans le SS que dans le MF. Des rémissions prolongées ont été observées chez des patients atteints de SS, y compris après l'arrêt du traitement chez des patients ayant présenté un effet indésirable auto-immun [11]. L'efficacité est souvent inférieure chez les patients atteints de transformation à grandes cellules. Une AMM (autorisation de mise sur le marché) européenne a été obtenue dans l'indication lymphomes T cutanés, après au moins un traitement systémique antérieur. L'efficacité est souvent plus rapide et fréquente dans le compartiment sanguin que dans la peau [8], et de nouvelles stratégies thérapeutiques sont à l'étude, combinant par exemple mogamulizumab et électrothérapie corporelle superficielle totale (qui est très efficace sur l'atteinte cutanée).

Le traitement par mogamulizumab s'accompagne d'une lymphopénie et d'une immunodépression qui justifient l'usage de prophylaxies anti-herpès virus et anti-pneumocystose, ainsi que le dépistage avant traitement de l'hépatite B. Il pourrait y avoir une augmentation du risque de réaction aiguë du greffon contre l'hôte si une allogreffe est envisagée après ce traitement, du fait probablement de la déplétion des lymphocytes T régulateurs induite par le traitement [12].

■ Lacutamab

La molécule KIR3DL2 (CD158k) appartient à la superfamille des récepteurs KIR (*killer immunoglobulin-like recep-*

tors), dont les ligands sont les molécules du CMH de classe I (complexe majeur d'histocompatibilité). Son expression est essentiellement restreinte à une partie des lymphocytes NK (*natural killer*) et à une minorité de lymphocytes T chez des sujets sains. Elle est également exprimée de manière aberrante par les lymphocytes T CD4 tumoraux chez 90 % des patients atteints de SS et dans un certain nombre de cas par les cellules tumorales cutanées chez les patients atteints d'autres sous-types de lymphomes T cutanés, tels que les lymphoproliférations CD30, le MF transformé et d'autres sous-types plus rares.

L'identification de KIR3DL2 comme marqueur de surface des cellules tumorales a permis de développer l'IPH4102 (lacutamab), un anticorps monoclonal anti-KIR3DL2 thérapeutique qui a montré son efficacité dans une étude de phase I dans le MF et le SS en rechute ou réfractaire [7], dans laquelle 44 patients ont été inclus (dont 35 SS). Les événements indésirables les plus fréquents étaient les œdèmes périphériques (27 %) et l'asthénie (20 %), de grade 1 ou 2. La lymphopénie était l'événement indésirable de grade 3 ou 4 le plus fréquent (7 %). Après un suivi médian de 14 mois, une réponse globale confirmée était observée chez 36 % des patients et chez 43 % des patients atteints de SS. Les patients ayant un lymphome T cutané avec transformation à grandes cellules étaient moins fréquemment répondeurs.

Un essai prospectif international de phase II (TELLOMAK, NCT03902184) est en cours dans le MF, le SS après traitement par mogamulizumab et les lymphomes T périphériques ganglionnaires (en association à une chimiothérapie par gemcitabine et oxaliplatine pour les lymphomes T périphériques ganglionnaires).

■ Brentuximab vedotin

Le brentuximab vedotin est un anticorps monoclonal anti-CD30 couplé à une

molécule de chimiothérapie de type poison de fuseau, la monométhylauristatine E. Le récepteur CD30 appartient à la superfamille des récepteurs du TNF (*tumor necrosis factor*), il est exprimé par les lymphocytes T et B activés, et par les cellules tumorales de certains lymphomes T cutanés tels que le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ ou le MF transformé.

Le brentuximab vedotin a été associé à une réponse globale prolongée plus fréquente (plus de 4 mois) dans le MF exprimant CD30 (expression > 10 %) et le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+, par rapport au méthotrexate ou au bexarotène, dans l'étude randomisée ALCANZA [13]. Il a actuellement l'AMM dans les lymphomes T cutanés exprimant CD30 chez l'adulte, après au moins un traitement systémique antérieur, mais n'est pas encore remboursé dans cette indication. Dans l'étude ALCANZA, la positivité de CD30 était définie par un ou plusieurs échantillons de biopsie comprenant 10 % ou plus de cellules malignes CD30+ [13].

Le pourcentage d'expression de CD30 peut être très variable dans une même biopsie, ou entre deux sites biopsiques chez le même patient [14], et le brentuximab peut être efficace même en l'absence d'expression de CD30 [15]. Ses indications principales dermatologiques sont le MF transformé exprimant CD30 ou les formes avancées de lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+. Il a également été observé une efficacité dans le SS transformé en association à la bendamustine dans une étude rétrospective [6]. Le principal effet secondaire est la neuropathie périphérique, qui survient chez la majeure partie des patients et ne régresse que lentement et parfois incomplètement à l'arrêt du traitement. L'utilisation du brentuximab vedotin est donc souvent limitée dans le temps et est intéressante pour obtenir une rémission complète en vue d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [16] ou en cas de rechute post-allogreffe [17].

■ Anti-PD1 et anti-PDL1

PD1 est un récepteur de surface inhibiteur (point de contrôle immunitaire ou *checkpoint*) dont les ligands sont PDL1 et PDL2. L'engagement de PD1 à la surface des lymphocytes T inhibe la prolifération et l'activation lymphocytaire T. Il est surexprimé à la surface des lymphocytes T, B et des cellules myéloïdes activées. L'inhibition de l'interaction PD1/PDL1 par des anticorps anti-PD1 ou anti-PDL1 inhibiteurs (antagonistes) active les réponses T CD8 anti-tumorales en levant le frein inhibiteur exercé par PD1 à la surface des lymphocytes T CD8.

Dans les lymphomes T cutanés de stade avancé, les cellules tumorales elles-mêmes expriment souvent PD1, ce qui a fait craindre des levées d'inhibition de la prolifération tumorale sous traitement par anti-PD1/PDL1. Si une corrélation entre l'intensité d'expression de PD1 par les cellules tumorales et un effet "*flare-up*" initial (aggravation transitoire de l'érythème et du prurit) a été montrée dans le SS [9], il n'a pas été observé de corrélation entre réponse au traitement et expression de PD1/PDL1 [9].

L'efficacité du nivolumab (anti-PD1) a été étudiée dans les hémopathies malignes réfractaires. L'étude incluait 15 patients, dont 13 MF et 2 SS [18]. Deux patients atteints de MF (15 %) ont présenté une réponse partielle et 9 (69 %) ont présenté une stabilité de la maladie.

L'efficacité du pembrolizumab (anti-PD1) a été évaluée dans une étude de phase II chez des patients atteints de MF et SS en rechute ou réfractaire [9]. Le taux de réponse global était de 38 %, 2 réponses complètes et 7 réponses partielles étaient observées. La durée médiane de réponse n'était pas atteinte après un suivi médian de 58 semaines. Des événements indésirables immunologiques entraînaient l'arrêt du traitement chez 4 patients. Un effet *flare-up* était observé chez 53 % des patients atteints de SS. Les réponses au traitement

n'étaient pas corrélées à l'expression de PDL1, à une signature d'expression génique de type interféron- γ ou à la charge mutationnelle totale.

Un essai clinique européen de phase II a évalué l'atézolizumab (anti-PD-L1) dans le traitement des MF et SS de stade avancé, en rechute ou réfractaire après un traitement systémique précédent (NCT03357224).

Un autre essai clinique ouvert de phase I/II étudie le trémélizumab (anti-CTLA-4) et le durvalumab (anti-PDL1) associés avec un agoniste de TLR3 chez les patients atteints de néoplasies, dont les lymphomes T cutanés (NCT02643303).

■ Anti-CD47

La molécule CD47 est une glycoprotéine exprimée à la surface de toutes les cellules. Le ligand de CD47 est la protéine SIRP α , exprimée par les cellules myéloïdes (macrophages, monocytes, cellules dendritiques et granulocytes). Lors de la liaison de CD47 à SIRP α , un signal "ne me mange pas" est créé, qui inhibe la phagocytose. Le blocage de l'interaction CD47-SIRP α active l'immunité innée et la phagocytose des cellules tumorales. Une augmentation de l'expression de CD47 a été associée à un pronostic péjoratif dans les hémopathies malignes, cancers solides et dans le syndrome de Sézary.

Dans un essai clinique de phase I, 9 patients, dont 6 atteints de mycosis fongoïde et syndrome de Sézary, ont reçu une injection intratumorale unique de 1 mg, 3 mg ou 10 mg de TTI-621 (anti-CD47) [10]. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la fatigue, des frissons, une anorexie. Tous les effets indésirables liés au traitement étaient de grade 1 ou 2. Les 6 patients atteints de mycosis fongoïde/syndrome de Sézary ont eu une diminution de la taille de la tumeur et/ou une diminution des cellules de Sézary circulantes.

■ Le dossier – Lymphomes cutanés

Des essais cliniques en cours étudient les anticorps anti-CD47 intratumoraux (NCT02890368) et intraveineux (NCT03763149) en monothérapie ou en combinaison avec d'autres immunothérapies (tels que les anti-PD1).

■ E7777

L'IL-2R α (CD25, chaîne alpha du récepteur à l'interleukine 2) est exprimé sur les lymphocytes T malins dans les lymphomes T cutanés et sur les cellules T régulatrices. Le denileukin diftotox (DD) est une protéine de fusion IL2 humaine combinant des fragments de toxine diphtérique et de l'IL2 humaine. Lors de la liaison de l'IL2 du denileukin diftotox à CD25, la toxine diphtérique est internalisée, elle inhibe la synthèse des protéines et favorise la mort cellulaire.

Un essai randomisé de phase III *versus* placebo a étudié l'efficacité et l'innocuité de deux doses de denileukin diftotox chez les patients atteints de lymphome T cutané de stade IA à III, exprimant CD25, y compris mycosis fongicoïde et syndrome de Sézary [19]. 144 patients recevaient denileukin diftotox ou placebo administré pendant 5 jours consécutifs toutes les 3 semaines jusqu'à 8 cycles. Le taux de réponse global était de 44 % dans le bras denileukin diftotox (10 % de réponses complètes et 34 % de réponses partielles) contre 15,9 % pour les patients sous placebo. La survie sans progression (PFS) était significativement plus longue (médiane > 2 ans) pour les deux doses de DD par rapport au placebo (médiane : 124 jours ; $p < 0,001$). Les taux d'événements indésirables (EI) modérément sévères et sévères étaient légèrement plus élevés dans les groupes DD, tandis que les EI modérés et légers étaient similaires au placebo. Aucune différence statistique n'a été observée pour les EI graves liés au médicament. Malgré les résultats prometteurs, la production de denileukin diftotox a été interrompue en raison de problèmes de production.

Récemment, une nouvelle protéine de fusion cytotoxique recombinante, E7777, a été produite. Un essai clinique de phase I a évalué l'innocuité, la pharmacocinétique et l'efficacité antitumorale du E7777 par voie intraveineuse chez les patients atteints de lymphome T périphérique et lymphome T cutané en rechute/réfractaire. Sur 13 participants à l'étude, 3 avaient un mycosis fongicoïde. E7777 a été administré en perfusion intraveineuse pendant 5 jours consécutifs par cycles de 21 jours, pour un maximum de 8 cycles. Le taux de réponse global était de 38 % (5/13 patients), 1 patient sur 3 atteints de mycosis fongicoïde ayant répondu. Toutes les réponses étaient partielles.

Les effets indésirables hématologiques les plus courants étaient la lymphopénie (77 %, de grade 3 au moins dans 62 % des cas), la thrombopénie (62 %) et la leucocytose (54 %). Parmi les effets indésirables non hématologiques, les plus courants étaient l'augmentation des enzymes hépatiques, une anorexie, la fatigue (85 %), une hypoalbuminémie (77 %) et des nausées (69 %). Comme des réponses tumorales étaient observées chez les patients avec une expression CD25 élevée ou faible, l'efficacité de E7777 pourrait ne pas dépendre de l'expression CD25 par la tumeur. Un essai clinique de phase III, évaluant l'efficacité de E7777 chez les patients atteints de lymphomes T cutanés, est actuellement en cours (NCT01871727).

■ Cusatuzumab

CD70 appartient à la superfamille des récepteurs au TNF et est exprimé sur les cellules tumorales de diverses tumeurs solides et lymphomes non hodgkiniens ; son expression est associée à un pronostic péjoratif. CD70 lie CD27. L'expression de CD70 n'est pas observée dans les tissus normaux mais est transitoirement induite à la surface des lymphocytes et de certaines cellules dendritiques lors de l'activation. L'expression de CD70 par les cellules tumorales augmente la

fréquence des cellules T régulatrices et les active dans le microenvironnement tumoral, créant ainsi un microenvironnement immunosuppresseur. L'anticorps monoclonal cusatuzumab (ARGX-110) se lie à CD70 chez l'homme et bloque la voie CD27-CD70 qui permet l'évasion immune ainsi que la prolifération et la survie des tumeurs [20].

Le cusatuzumab a récemment été étudié chez des patients atteints de lymphome T cutané en rechute/réfractaire dans un essai de phase I/II (NCT01813539). 27 patients atteints de lymphome T cutané en rechute ou réfractaire, exprimant CD70 (dont 14 mycosis fongicoïdes et 9 syndromes de Sézary) ont été inclus pour déterminer la dose optimale, étudier l'efficacité et l'innocuité, et caractériser la pharmacocinétique et les biomarqueurs de l'activité du médicament. Le cusatuzumab a été administré par voie intraveineuse à la dose de 1 (n = 11) ou 5 mg/kg (n = 16) toutes les 3 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les réactions liées à l'injection. Une réponse complète et 5 réponses partielles étaient observées parmi 26 patients évaluable, 9 patients avaient une stabilité et 11 une progression, soit un taux de réponse global de 23 %.

La durée moyenne de l'étude était de 4 mois avec 2 patients toujours en cours de traitement à la clôture : 1 patient en rémission complète (lymphome T sous-cutané à type de panniculite, 24 mois) et 1 patient en réponse partielle (syndrome de Sézary, 6,5 mois). La dose de phase II recommandée (RP2D) était de 5 mg/kg, choisie en fonction des données d'innocuité, de pharmacocinétique et d'immunogénicité (Bagot, Leupin *et al.*, manuscrit en préparation).

■ Conclusion

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques ont permis une avancée dans le traitement des lymphomes T cutanés pour lesquels les besoins de nouvelles

thérapeutiques sont importants. La recherche fondamentale et translationnelle ainsi que l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques sont indispensables pour améliorer la connaissance et le traitement de ces maladies rares.

BIBLIOGRAPHIE

1. WILLEMZE R, CERRONI L, KEMPF W *et al.* The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 2019;133:1703-1714.
2. OLSEN E, VONDERHEID E, PIMPINELLI N *et al.* Revisions to the staging and classification of 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;110:1713-1722.
3. OLSEN EA, WHITTAKER S, KIM YH *et al.* Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*, 2011;29:2598-2607.
4. SCARISBRICK JJ, HODAK E, BAGOT M *et al.* Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer*, 2018;93:47-56.
5. DE MASSON A, BEYLOT-BARRY M, BOUAZIZ JD *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematologica*, 2014;99:527-534.
6. DUMONT M, RAM-WOLFF C, ROELENS M *et al.* Efficacy and safety of brentuximab vedotin plus bendamustine in advanced-stage primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*, 2019; 181:1315-1317.
7. BAGOT M, PORCU P, MARIE-CARDINE A *et al.* IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2019;20:1160-1170.
8. KIM YH, BAGOT M, PINTER-BROWN L *et al.* Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:1192-1204.
9. KHODADOUST MS, ROOK AH, PORCU P *et al.* Pembrolizumab in Relapsed and Refractory Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*, 2020;38:20-28.
10. JOHNSON LDS, BANERJEE S, KRUGLOV O *et al.* Targeting CD47 in Sézary syndrome with SIRPαFc. *Blood Adv*, 2019; 3:1145-1153.
11. BONNET P, BATTISTELLA M, ROELENS M *et al.* Association of autoimmunity and long-term complete remission in patients with Sézary syndrome treated with mogamulizumab. *Br J Dermatol*, 2019;180:419-420.
12. DAI J, ALMAZAN TH, HONG EK *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: 728-730.
13. PRINCE HM, KIM YH, HORWITZ SM *et al.* Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*, 2017; 390:555-566.
14. DOBOS G, BATTISTELLA M, JOUENNE F *et al.* Challenges in the diagnosis of primary cutaneous CD30+ anaplastic large-cell lymphoma. *Br J Dermatol*, 2020;182: 233-234.
15. MAHÉVAS T, RAM-WOLFF C, BATTISTELLA M *et al.* Dramatic response to brentuximab vedotin in refractory nontransformed CD30+ mycosis fungoides allowing allogeneic stem cell transplant and long-term complete remission. *Br J Dermatol*, 2019;180:1517-1520.
16. GARCIAZ S, LOSCHI M, DE MASSON A *et al.* Brentuximab vedotin as a bridge to allogeneic stem-cell transplantation for refractory or relapsing patients with CD30 positive anaplastic or T-cell non-Hodgkin lymphomas: a study on behalf of the SFGM-TC. *Leuk Lymphoma*, 2019;60:2802-2805.
17. ANDRÉ R, RAM-WOLFF C, BATTISTELLA M *et al.* Effectiveness of brentuximab vedotin before and after allogeneic stem-cell transplantation in the management of transformed mycosis fungoides. *Br J Dermatol*, 2020;182:1503-1504.
18. LESOKHIN AM, ANSELL SM, ARMAND P *et al.* Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*, 2016;34: 2698-2704.
19. PRINCE HM, DUVIC M, MARTIN A *et al.* Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2010;28:1870-1877.
20. SILENCE K, DREIER T, MOSHIR M *et al.* ARGX-110, a highly potent antibody targeting CD70, eliminates tumors via both enhanced ADCC and immune checkpoint blockade. *MAbs*, 2014;6:523-532.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge) par les sociétés Kyowa Kirin et Recordati Rare Diseases; essais cliniques : en qualité de collaboratrice aux études MAVORIC, TELLOMAK, ARGX-110, PARCT (atézolizumab); investigateur principal d'une étude translationnelle sponsorisée par Kyowa Kirin.