



HAL
open science

Étude clinique et histologique de l'expression du CD30 dans les leucémies et lymphomes liés au virus HTLV-1, et utilisation de l'anticorps monoclonal conjugué anti-CD30: Brentuximab Vedotin

Louise Naveau

► To cite this version:

Louise Naveau. Étude clinique et histologique de l'expression du CD30 dans les leucémies et lymphomes liés au virus HTLV-1, et utilisation de l'anticorps monoclonal conjugué anti-CD30: Brentuximab Vedotin. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01767920

HAL Id: dumas-01767920

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01767920>

Submitted on 16 Apr 2018

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 261

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Étude clinique et histologique de l'expression du CD30 dans
les leucémies et lymphomes liés au virus HTLV-1, et
utilisation de l'anticorps monoclonal conjugué
anti-CD30 : Brentuximab Vedotin

Présentée et soutenue publiquement
le 20 octobre 2017

Par

Louise NAVEAU

Née le 12 février 1987 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur Ambroise Marçais, PH

Jury :

M. Le Professeur Olivier Hermine, PU-PH..... Président

M. Le Professeur Thierry Molina, PU-PH

Mme Le Professeur Claire Fieschi, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

A Monsieur le Professeur Olivier Hermine, pour sa présence en tant que Président de thèse, pour son enthousiasme communicatif pour la clinique et la science, pour son enseignement précieux de l'hématologie, et pour le plaisir de travailler dans son service d'Hématologie Adulte à l'Hôpital Necker.

A Monsieur le Docteur Ambroise Marçais, pour sa patience et ses très bons conseils en tant que directeur de Thèse.

A Monsieur le Professeur Thierry Molina d'avoir accepté de faire parti de mon Jury de thèse, et pour les six mois passés dans le service d'anatomopathologie à l'Hôpital Necker.

A Madame le Professeur Claire Fieschi d'avoir accepté de faire parti de mon Jury de thèse, et pour les six mois passés dans le service de Coquelicot 4 à l'Hôpital Saint Louis.

A Madame le Docteur Julie Bruneau pour son aide précieuse, ses conseils, et sa gentillesse.

A Monsieur le Professeur Bruno Varet, pour son enseignement de l'hématologie, les « MOP » du jeudi soir et ses anecdotes passionnantes sur l'histoire de l'hématologie.

A Monsieur le Professeur Felipe Suarez, pour son modèle de rigueur dans la prise en charge des patients, et sa disponibilité.

A Monsieur le Professeur David Sibon, pour sa gentillesse, son calme, et son humanité.

A Monsieur le Docteur Richard Delarue, pour son pragmatisme, son organisation, et son investissement dans l'avenir des chefs de cliniques.

A Madame le Docteur Alice Wolfrom, pour ses conseils, et sa bonne humeur.

A Madame le Docteur Patricia Zunic, pour m'avoir donné l'envie de devenir hématologue.

A mes parents, et mes frères et sœur pour m'avoir soutenu toutes ces années de médecine.

A Dimitri, pour sa joie de vivre, son soutien indéfectible, et son investissement quotidien.

A mes amies Chloé, Fanny, Claire, Laure, Marie, Juliette, Dorothee, Aude, Félicité et Capucine, pour leurs amitiés précieuses.

A tous mes amis de médecine, pour leur humour, et leur folie, et pour tout ce que l'on a partagé depuis la première année de médecine.

TABLES DES MATIÈRES

Partie 1 - Introduction	5
1.1 Épidémiologie	5
1.2 Modes de transmissions	6
1.3 Physiopathologie	7
1.3.1 Particule, Cycle virale et génome pro-viral:.....	7
1.3.2 État des connaissances de la leucémo/lymphogénèse liée au virus HTLV-1	9
1.4 Maladies associées à HTLV-1	18
1.4.1 Tumorales :.....	18
1.4.2 Non tumorales.....	22
1.5 Traitements des ATL et stratégie thérapeutique	24
1.5.1 Chimiothérapie conventionnelle :.....	25
1.5.2 Thérapie antivirale : association d'interferonalpha (IFN) et de zidovudine (AZT).....	26
1.5.3 Trioxyde d'arsenic	28
1.5.4 Anticorps Monoclonaux	28
1.5.5 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	30
1.5.6 Stratégies thérapeutiques.....	36
Partie 2 - Immunologie du CD30 et thérapie ciblée	37
2.1 Immunologie du CD30	37
2.1.1 Le CD30 appartient à la famille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale (TNFR)	37
2.1.2 Structure du CD30.....	38
2.1.3 Régulation physiologique et pathologique de l'expression du CD30.....	39
2.1.4 Expression physiologique du CD30.....	40
2.1.5 Fonction/voie de signalisation induite par le CD30	40
2.1.6 Fonction du CD30 dans différentes hémopathies lymphoïdes	42
2.1.7 Expression du CD30 dans les hémopathies autres que l'ATL :	45
2.1.8 Expression du CD30 dans les tumeurs solides, revue de la littérature.....	46
2.1.9 Expression du CD30 dans les ATL	46
2.1.10 Le marquage CD30 en immuno-histochimie, utilisation en pratique :.....	48
2.1.11 Étude du BV sur des cellules ATL in vitro et in vivo	49
2.2 Thérapie ciblée anti-CD30 : Le Brentuximab Vedotin	50
2.2.1 Mécanisme d'action	50
2.2.2 AMM du Brentuximab Vedotin.....	51
2.2.3 Revue de la littérature de l'utilisation du BV dans les lymphomes B.....	52
2.2.4 Revue de la littérature dans l'utilisation du BV dans les lymphomes T.....	54
2.2.5 Les essais cliniques en cours.....	57
Partie 3 - Étude anatomopathologique et clinique	59
3.1 Objectifs :.....	59
3.2 Matériels et méthodes :.....	60
3.2.1 Étude anatomo-pathologique.....	60

3.2.2	Étude clinique.....	61
3.3	Résultats :.....	63
3.3.1	Étude anatomo-pathologique.....	63
3.3.2	Étude clinique.....	72
Partie 4 -	Discussion	79
Partie 5 -	Conclusion.....	86
Partie 6 -	Bibliographie	87
Partie 7 -	Glossaire	119
Partie 8 -	Résumé	121

PARTIE 1 - INTRODUCTION**1.1 ÉPIDEMIOLOGIE**

Le virus HTLV-1 (Human T cell leukemia/lymphoma virus type 1), premier oncorétrovirus exogène découvert chez l'Homme, fut isolé aux États-Unis, dans le laboratoire de R. Gallo en 1980 à partir d'une culture de lymphocytes T CD4+ (Poiesz *et al*, 1980). Ces cellules provenaient du sang périphérique d'un patient ayant une hémato dermatie T, considérée initialement comme un lymphome T cutané avec une phase leucémique. Cette lymphoprolifération maligne T associée à HTLV-1 avait été décrite cliniquement dès 1977, dans le sud du Japon, par l'équipe de Takatsuki. Puis, en 1982, le même virus fut isolé dans une lignée de lymphocytes T établie à partir du sang d'un patient ayant une leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL) (Yoshida *et al*, 1982). Le virus japonais fut tout d'abord appelé ATLTV, puis il fut rapidement établi que ATLTV et HTLV-1 ne correspondaient qu'à un seul et même rétrovirus, et l'appellation HTLV-1 fut conservée (Gessain, 2011).

Le nombre de personnes infectées dans le monde est estimé actuellement à environ 10–20 millions (Gessain & Cassar, 2012). Il existe des zones de forte endémie, avec plus de 2 % de séroprévalence dans la population adulte, tels le sud du Japon, l'Afrique intertropicale, la région Caraïbe et ses alentours, l'Amérique centrale et du Sud, certaines régions de Mélanésie et du Moyen-Orient (Nord-Est de l'Iran) (Proietti *et al*, 2005). Au Japon, on considère qu'il existe environ un million de porteurs asymptomatiques (Yamaguchi *et al*, 1994). L'Afrique apparaît comme la plus grande zone d'endémie avec quelques millions de personnes infectées. Dans ces zones, de 0,5 à 50 % des sujets, selon le sexe, l'âge, le groupe ethnique et l'origine géographique, possèdent des anticorps spécifiquement dirigés contre les antigènes viraux du HTLV-1. Environ 3 à 7 % des sujets infectés par le HTLV-1 développeront durant leur vie une maladie liée à ce virus dont principalement un ATL ou une TSP/HAM, mais aussi d'autres maladies plus rares telles qu'une uvéite, une dermatite infectieuse, ou une myosite (Gonçalves *et al*, 2010).

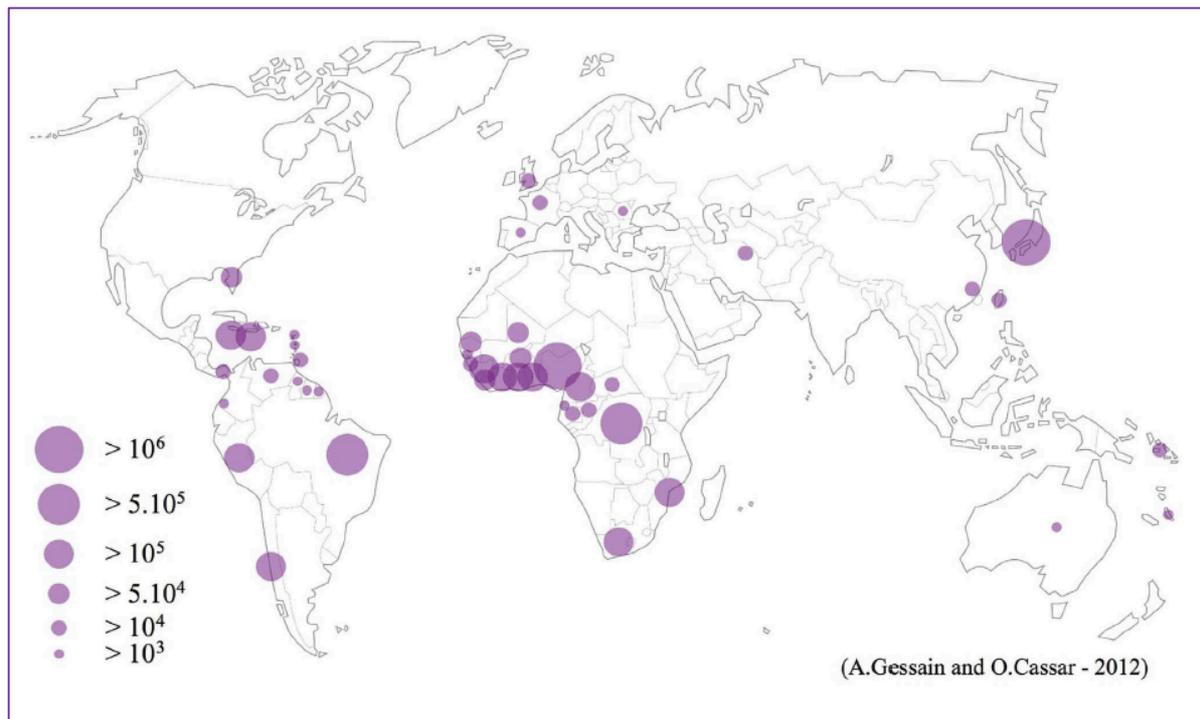


Figure n°1 Distribution géographique des principaux foyers d'infection par HTLV-1.

1.2 MODES DE TRANSMISSIONS

Le virus HTLV-1 se transmet difficilement dans les populations humaines et nécessite des contacts répétés. En effet, la transmission s'effectue :

- D'une part, de la mère à l'enfant, principalement lors d'un allaitement prolongé (plus de six mois), avec cependant un taux de transmission assez faible, de l'ordre de 10–25 %. Les facteurs de risque liés à ce mode de transmission sont : un titre d'anticorps anti-HTLV-1 élevé chez la mère ainsi qu'une charge provirale HTLV-1 élevée dans le sang et le lait maternel (Hino, 2011) (Verdonck *et al*, 2007).
- D'autre part, ce virus se transmet par contact sexuel, avec une transmission préférentielle, mais non exclusive, dans le sens homme–femme (Roucoux *et al*, 2005).
- Enfin, dans la population humaine, l'HTLV-1 se transmet également par voie sanguine lors de transfusion de composés sanguins contenant des lymphocytes T infectés (Inaba *et al*, 1999), toutefois ce risque de transmissions est nul dès lors que les produits sanguins sont déleucocytés. L'HTLV-1 peut aussi se transmettre chez les toxicomanes aux drogues intraveineuses, toujours par l'intermédiaire de cellules lymphoïdes infectées.

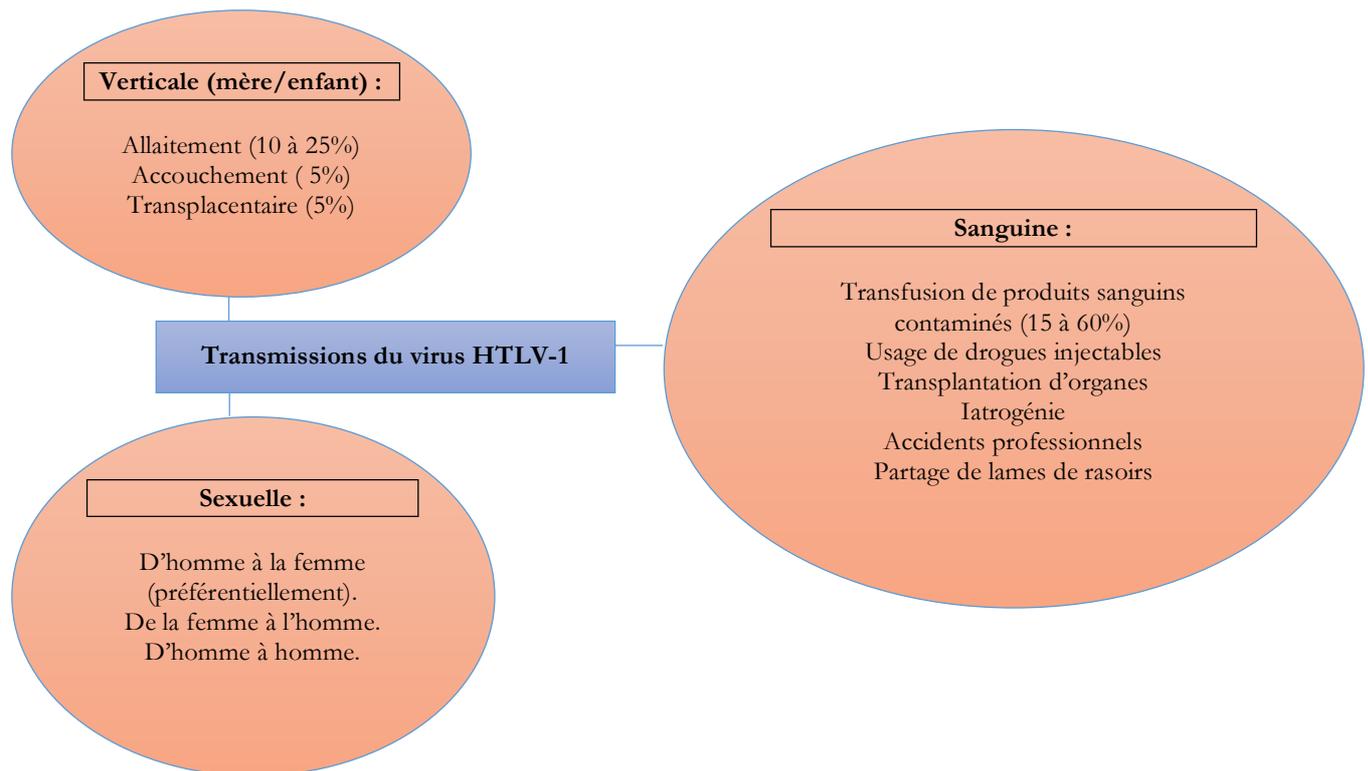


Figure n°2 Les principaux modes de transmission des virus HTLV, d'après (Paiva and Casseb, 2014) et (Gessain and Cassar, 2012).

1.3 PHYSIOPATHOLOGIE

1.3.1 PARTICULE, CYCLE VIRALE ET GENOME PRO-VIRAL:

Le rétrovirus HTLV-1, appartenant au genre Deltarétrovirus, se présente sous forme d'une particule enveloppée d'une bicouche lipidique d'origine cellulaire. Cette bicouche comprend les glycoprotéines d'enveloppe : la protéine gp21, et la protéine gp46. Au sein de la particule, la matrice composée de la protéine de matrice p19, constitue un lien entre l'enveloppe virale et la capsid composée de la protéine de capsid p24. La capsid contient le génome rétroviral présent dans la particule sous forme de deux molécules identiques d'ARN simple brin de polarité positive. La transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase virale sont également encapsidées dans la particule virale ([Figure n°3](#)).

Le cycle du virus HTLV-1 comprend des étapes précoces et des étapes tardives. Les étapes précoces correspondent à l'entrée du HTLV-1 dans les cellules cibles, par fusion de l'enveloppe virale avec la membrane plasmique, suivie de la décapsidation du virus et de la transcription inverse de son ARN génomique en ADN double brin, capable de s'intégrer dans le génome cellulaire pour former un provirus. Les étapes tardives comprennent la transcription de l'ADN proviral, permettant la synthèse des composants viraux, qui sont ensuite assemblés sous la membrane plasmique pour former de nouvelles particules. Les virions néosynthétisés sortent alors des cellules

par bourgeonnement et subissent un processus de maturation pour donner naissance à de nouvelles particules infectieuses HTLV-1 (*Figure n°4*). La composition du génome est schématisée dans la *Figure n°5*.

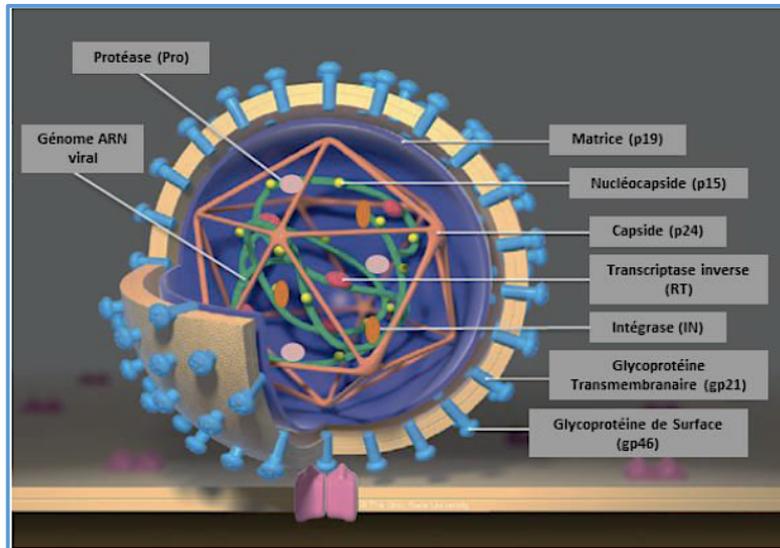


Figure n°3 Représentation schématique du virion HTLV-1 et de ses principaux composants, d'après (Lairmore *et al.*, 2012).

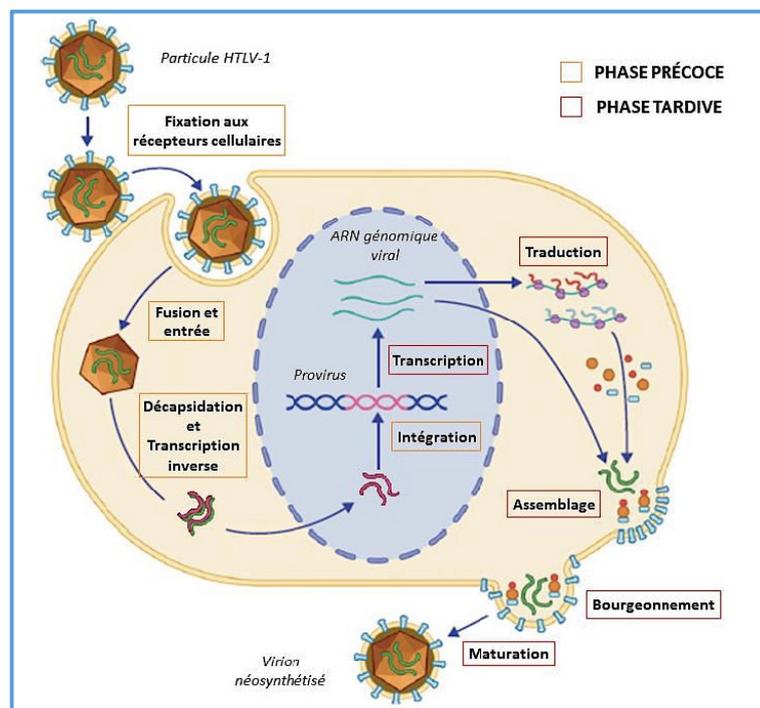


Figure n°4 Cycle de multiplication virale du HTLV-1, commun aux rétrovirus, d'après (Lairmore *et al.*, 2012).

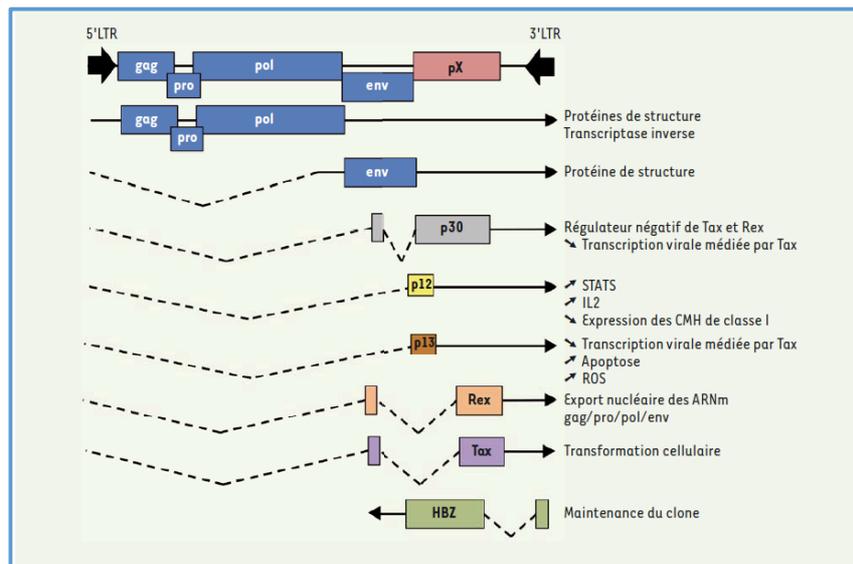


Figure n°5 Composition du génome du virus HTLV-1, d'après (Couronné *et al*, 2015).

1.3.2 ÉTAT DES CONNAISSANCES DE LA LEUCEMO/LYMPHOGENESE LIEE AU VIRUS HTLV-1

Il existe dans la littérature différentes perspectives (protéine, génome, épigénome) pour aborder l'oncogénèse de l'ATL. Nous allons aborder ces différents points de vue permettant d'avoir une vision la plus complète des connaissances actuelles sur le sujet.

A. LES ONCO-PROTEINES :

TAX : La protéine régulatrice Tax (Transcriptional Activator of pX region) du virus HTLV-1 a un rôle important dans la régulation de l'expression virale, mais aussi dans le processus d'immortalisation, qui a lieu dans les cellules infectées et pouvant conduire au développement de l'ATL. Son pouvoir oncogène s'explique par sa capacité à interagir avec de nombreuses protéines cellulaires et à moduler leurs activités, ainsi que les voies de signalisation dans lesquelles elles peuvent intervenir.

- **Tax active de nombreuses voies de signalisation** : les voies NF- κ B ([Figure n°6](#)), PI3K-Akt et MAPK, qui sont essentielles pour le contrôle de la prolifération et de la survie cellulaire (Shirinian *et al*, 2013), et conduisant à l'hyperproduction de cytokines telles que l'IL2, IL6, IL15, IL13, OX40. En dérégulant ces trois voies de signalisation, la protéine Tax module des voies biologiques essentielles pour la vie de la cellule, permettant aux cellules infectées par HTLV-1 de survivre et de se multiplier.

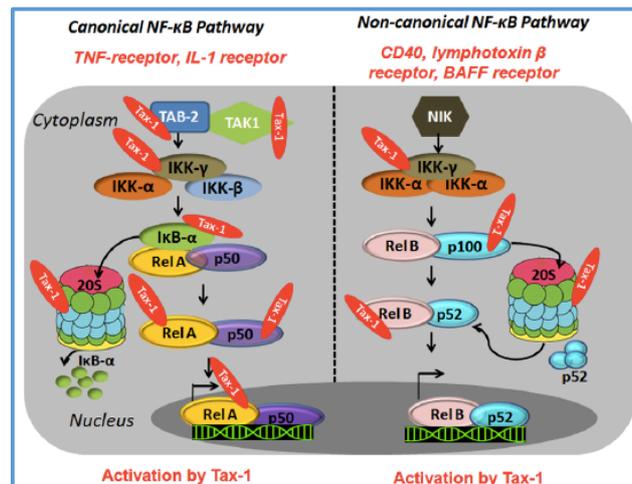


Figure n°6 Représentation schématique de l'activation des voies NF-κB canonique et non canonique par Tax1, d'après (Shirinian *et al*, 2013).

▪ **Tax détourne des acteurs cellulaires impliqués dans des processus biologiques clés :**

Tax cible les acteurs de la transcription favorisant l'expression de gènes viraux et cellulaires (Lu *et al*, 2004) (Kim *et al*, 2010) (Iwai *et al*, 2001) (Easley *et al*, 2010).

Tax stimule aussi la sécrétion de VEGF ce qui favorise l'angiogenèse et la mise en place de jonctions intercellulaires entre les cellules endothéliales et les cellules d'ATL (El-Sabban *et al*, 2002).

Tax cible les acteurs du cycle cellulaire et de l'apoptose favorisant l'immortalisation des cellules et l'apparition d'anomalies génomiques (Franchini, 1995)(Yoshida, 2001)(Matsuoka & Jeang, 2007).

Tax cible les acteurs du maintien de l'intégrité génomique favorisant la transformation des cellules (Lemoine & Marriott, 2002) (Majone & Jeang, 2000) (Zane *et al*, 2012) (Afonso *et al*, 2007).

Tax semble nécessaire pour la réplication virale et l'immortalisation des cellules. Néanmoins plus de la moitié des cas d'ATL perdent l'expression de Tax par divers mécanismes comme des mutations ponctuelles, des délétions ou encore l'hyperméthylation de la région 5'LTR (Takeda *et al*, 2004) (Furukawa *et al*, 2001).

Tax est une protéine très immunogène comme en témoigne la présence de lymphocytes T cytotoxiques anti-Tax chez les patients avec ATL (Arnulf *et al*, 2004).

La perte de Tax serait donc un moyen pour les cellules tumorales d'échapper à l'immunosurveillance (Tsukasaki & Tobinai, 2013) (Cheng *et al*, 2012) .

HBZ : Dans un deuxième temps, une fois l'**immortalisation** cellulaire effectuée par Tax, l'expression cellulaire de Tax va être réduite, et l'expression de la protéine HBZ va induire la **transformation** en cellule maligne via différents mécanismes (Miyazaki *et al*, 2007) (*Figure n°7*).

- **HBZ déjoue le contrôle immunitaire** : HBZ est considéré comme un facteur de transcription de la famille des protéines à domaine bZIP. HBZ peut former *in vivo* des dimères avec des membres de la famille ATF/CREB et Jun, et interagit aussi avec les cofacteurs transcriptionnels CBP/p300 (Lemasson *et al*, 2007) (Clerc *et al*, 2008). HBZ cible ainsi les facteurs nucléaires qui sont impliqués dans le contrôle de la transcription virale Tax-dépendante. Nous avons vu que l'apparition d'une réponse immunitaire dirigée contre Gag, Env et Tax entraîne l'élimination des cellules infectées. HBZ contrôle négativement l'expression de ces protéines favorisant ainsi l'échappement de cellules infectées à la réponse immunitaire de l'hôte (Hivin *et al*, 2005).
- **HBZ induit la prolifération des lymphocytes T** (Ma *et al*, 2016) (Hagiya *et al*, 2011) (Gazon *et al*, 2012) (Ma *et al*, 2013) (Polakowski *et al*, 2014).
- **HBZ perturbe l'intégrité du génome** : HBZ permet la réactivation des fonctions de la sous-unité catalytique hTERT de la télomérase, qui rallonge la taille des télomères et empêche ainsi la sénescence physiologique des cellules infectées (Terme *et al*, 2009). HBZ induit aussi des changements au niveau de l'expression des miARN cellulaires (Yamagishi & Watanabe, 2012b), entraînant l'inhibition du gène suppresseur de tumeur TP53 (Matsuoka & Jeang, 2011).

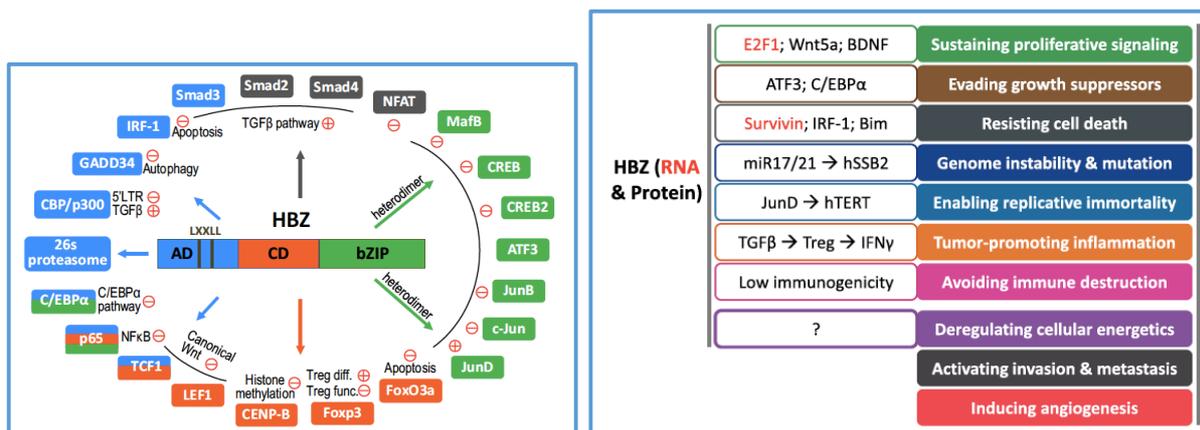


Figure n°7 Schémas récapitulants les différentes interactions d'HBZ avec les protéines intracellulaires, et son impact sur les différentes voies de signalisation impliquées dans la leucémo/lymphogénèse liée à HTLV-1, d'après (Ma *et al*, 2016).

Tax Activities	Functional Consequences	HBZ Activities	Functional Consequences
CREB, CBP/p300, P/CAF, TORC interaction	Activate viral transcription	CREB, CBP/p300 interaction	Suppress viral gene expression
Association with MTOC	Promote formation of virological synapse and cell–cell transmission	Rex inhibition	Suppress viral gene expression and particle production
RNF8, UBC13 interaction and activation	Stimulate K63-linked polyubiquitin chain assembly	NF- κ B DNA-binding disruption and p65/RelA degradation	Suppress Tax-mediated canonical NF- κ B activation
TAK1, IKK, MKK, JNK, mTOR, <i>etc.</i> activation	Activate c-Jun/AP and SRF		Prevent senescence induction
Canonical NF- κ B activation	Induce expression of cytokines, cytokine receptors, adhesion molecules, anti-apoptotic factors, <i>etc.</i>		Promote viral latency and persistence of virus-infected cells
p21 ^{WAF1} and p27 ^{KIP1} up-regulation	Induce senescence		
NIK, p100 interaction	Induce expression of cytokines, cytokine receptors, adhesion molecules, anti-apoptotic factors, <i>etc.</i>	E2F1 activation	Promote cell proliferation and apoptosis
Non-canonical NF- κ B activation		Survivin up-regulation (HBZ RNA)	Prevent apoptosis
CDK 2/4 activation	Promote cell cycle progression	Onco-miRs activation	Promote cell proliferation
E2F1 activation		hTERT activation	
Cyclin D1 activation		BDNF/TrkB activation	
P53, Rb, DLG1 inactivation		Wnt5a, JunD activation	
PCNA activation		CENP-B repression	
hTERT activation	Promote cell immortalization	Foxp3 induction and functional inactivation	Modify T-cells
P53 inactivation	Induce genomic instability	Bim repression via Foxo3a	Promote cell survival during stress response
Sequestration of DDR mediator MDC1		IFN γ repression	
Inactivation of DDR mediators CHK1 and CHK2		Activation of mTOR/suppression of autophagy	
Suppression of DNA Pol β expression			
Activation of APC/C	Promote aneuploidy, cytokinesis defect, and senescence	TIGIT induction	Impair antiviral immunity and promote immune evasion
RANBP1, TaxBP2 (Rootletin isoform 2) interaction	Promote centrosome amplification or fragmentation		

Figure n°8 Comparaison des activités et de leurs conséquences fonctionnelles entre Tax et HBZ, d'après (Giam & Semmes, 2016).

B. EPIGENETIQUE ET DEREGLATION DE L'EXPRESSION GENIQUE DANS LES ATL

Plusieurs équipes ont étudié le profil d'expression génique des ATL (Baba *et al*, 1996) (Hasegawa *et al*, 2000) (Sasaki *et al*, 2005). Un aspect intrigant de ces résultats était l'expression de gènes qui n'étaient normalement pas exprimés dans les lymphocytes T, et notamment les gènes des lignées myéloïdes (Tricarico *et al*, 1999) (Koizumi *et al*, 1992). L'expression ectopique de certains gènes dans les ATL suggérait fortement l'implication d'anomalies épigénétiques dans la leucémogénèse liée à HTLV-1. Des anomalies au niveau de la méthylation de l'ADN, de la modifications post-traductionnelle des histones ([Figure n°9](#)), et des mi-RNA ont été retrouvés dans les ATL.

- **Méthylation de l'ADN** : Il a été montré dans différentes études l'hyperméthylation globale de l'ADN des ATL (Hofmann *et al*, 2001) et en particulier au niveau de ilots CPG de certains gènes spécifiques notamment : des gènes régulant le cycle cellulaire (Nosaka *et al*, 2000), (Watanabe *et al*, 2010), des gènes régulant l'apoptose (Yasunaga *et al*, 2004), du CMH-1 entraînant l'échappement immunitaire, des gènes de l'expression virale, de gènes de molécules d'adhésion cellulaire, et de gènes codant pour des récepteurs de chimiokine, des cytokines (interleukine-1, TGF-b, TNF-b).
- **Modifications post-traductionnelles des histones** : Diverses modifications chimiques des histones sont impliquées dans la modulation de la structure de la chromatine et de l'expression des gènes. A ce jour, nous savons que l'épigénome des ATL est caractérisé par une hyperactivation de la PRC2, une surexpression de EZH2 qui entrainerait une augmentation de la triméthylation de H3K27 ([Figure n°10](#)) (Watanabe, 2017). Or La triméthylation de H3K27 (H3K27m3) est connue pour son rôle dans la survie, la prolifération, la différenciation, et les métastases de nombreux cancers (Sparmann & van Lohuizen, 2006) et notamment des ATL. L'accumulation de H3K27me3 via la PRC2 réduit l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs, de miARN, de modificateurs épigénétiques et de facteurs de transcription, aboutissant à des anomalies dans la régulation des gènes en aval qui déterminent le phénotype des cellules ATL ([Figure n°11](#)) (Watanabe, 2017). D'autre part, deux équipes japonaises ont remarqué que des inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDACis) avaient la capacité d'induire l'apoptose des cellules ATL (Nishioka *et al*, 2008) (Hasegawa *et al*, 2011).

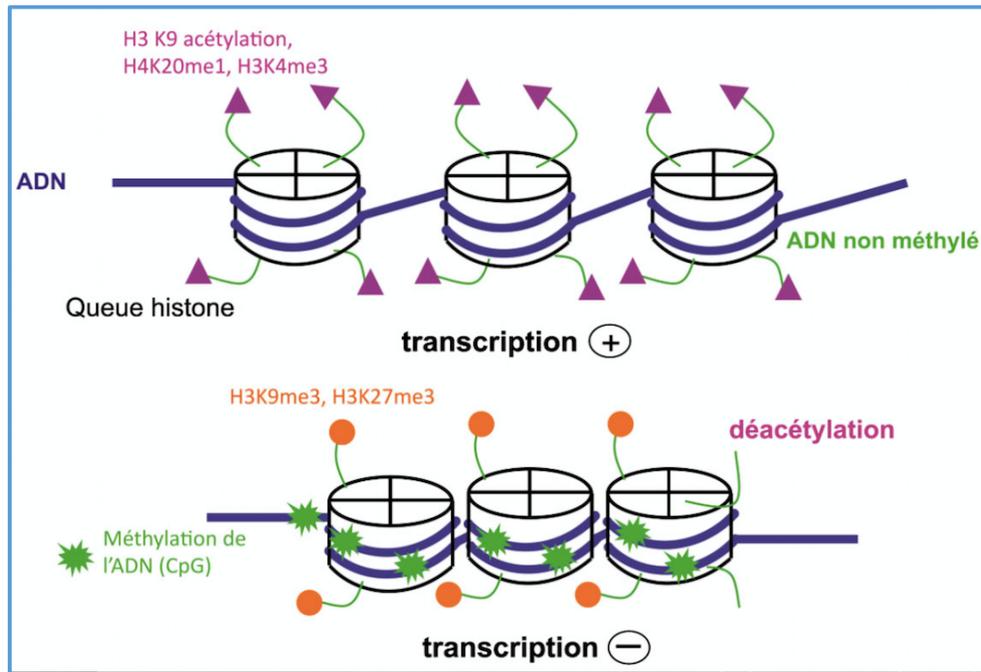


Figure n°9 Exemples de marques épigénétiques : De façon générale, lorsque les queues d'histones sont acétylées et l'ADN non méthylé au niveau des îlots CpG, la chromatine est sous forme non compacte et la régulation de la transcription possible. Dans le cas contraire, la méthylation de l'ADN, la désacétylation des queues d'histones sont associées à la compaction de la chromatine et à l'absence d'expression.

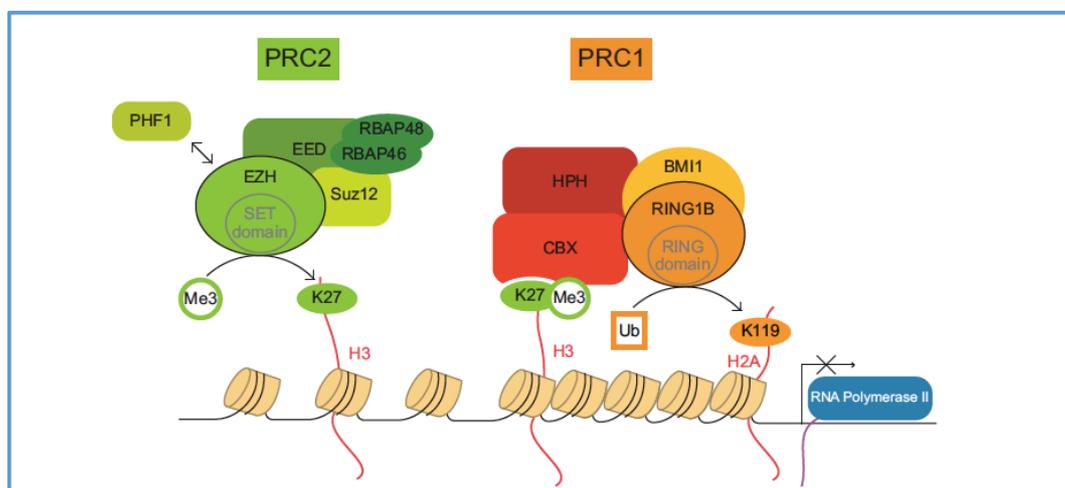


Figure n°10 Schéma des mécanismes d'action de PRC2 et PRC1. EZH2 qui est une sous-unité du complexe PRC2 triméthyle l'histone 3 au niveau de la lysine 27, permettant (entre autre) le recrutement du complexe PRC1, qui à son tour mono-ubiquitinylye l'histone 2A au niveau de la lysine 119, il en découle une compaction de l'ADN. L'effet final de PRC2 puis PRC1 est une diminution de la transcription. (Vissers *et al*, 2012).

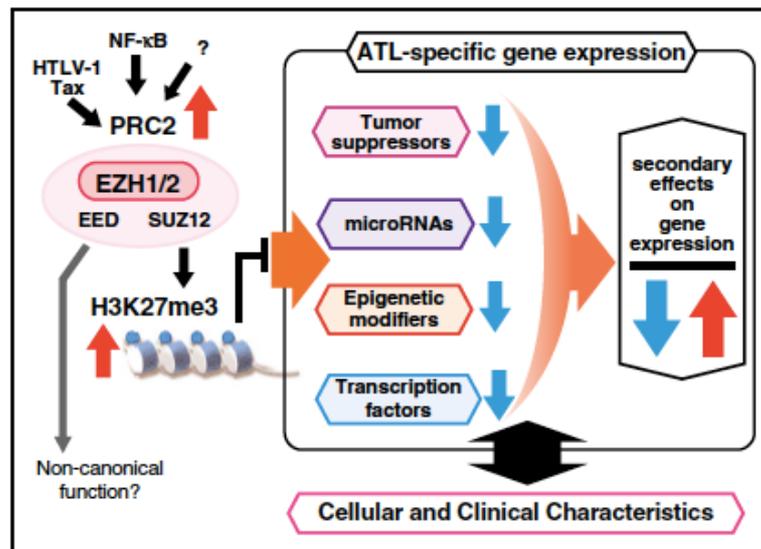


Figure n°11 Accumulation de H3K27m3 comme base du phénotype cellulaire ATL. L'accumulation de H3K27 me3 via la PRC2 réduit l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs, de miARN, de modificateurs épigénétiques et de facteurs de transcription, aboutissant à des anomalies dans la régulation des gènes en aval qui déterminent le phénotype des cellules ATL (Watanabe, 2017).

- **miRNA** : Des études sur les profils d'expression de miARN dans les lignées cellulaires HTLV-1 et ATL ont montré à la fois une régulation positive et négative sur plusieurs miARN (Pichler *et al*, 2008) (Bellon *et al*, 2009) (Yeung *et al*, 2008). Une étude japonaise plus récente a démontré que la grande majorité des miARN exprimés dans les lignées cellulaires d'ATL étaient majoritairement down-régulés, et particulièrement le miR-31. Une diminution de miR-31, empêche de réguler négativement NIK (connu pour être surexprimé dans les ATL) ([Figure n°12](#)), entraînant une activation constitutive de la voie NF-κB (Yamagishi *et al*, 2012a).

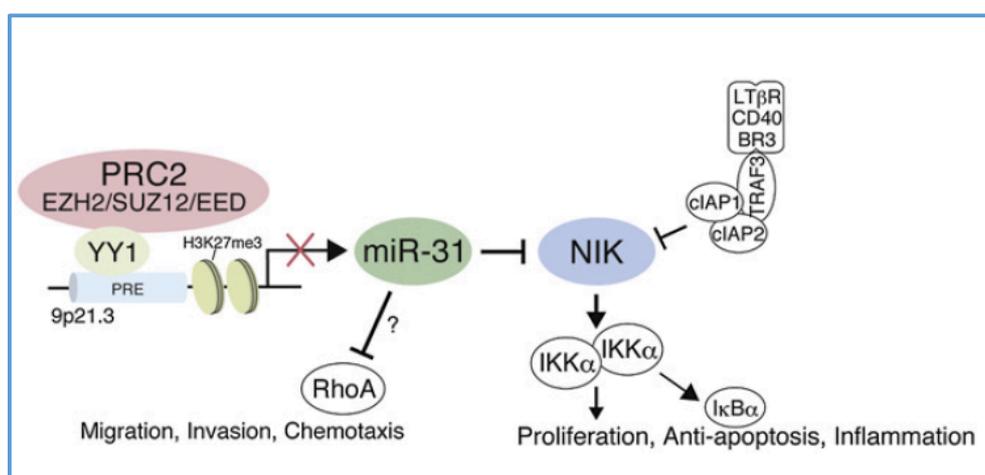


Figure n°12 La perte d'expression de miR-31 via PRC2, entraîne une accumulation de NIK, et par conséquent une activation constitutive de la voie NF-κB, d'après (Yamagishi *et al*, 2012a).

C. IMPACT DU LANDSCAPE MUTATIONNEL DANS LES ATL:

Les anomalies moléculaires retrouvées chez les patients avec ATL touchent globalement la voie NF-kB, le trafic des cellules T, le processus d'immunosurveillance, le cycle cellulaire, ou encore l'apoptose. De façon intéressante, les gènes affectés codent pour des protéines qui interagissent toutes d'une façon ou d'une autre avec Tax (« Tax interactome »). Ainsi, les cellules d'ATL qui régulent négativement l'expression de Tax de façon à échapper à l'immunosurveillance tumorale, acquièrent dans le même temps des événements génétiques qui miment l'activité de Tax (Kataoka *et al*, 2015). Voici les différentes mutations connues à ce jour dans les ATL ([Figure n°13](#)).

- **Anomalies affectant la transcription virale** : Il existe des délétions et des mutations dans le génome proviral intégré induisant l'absence de transcription du brin sens codant pour Tax dans les ATL (Kataoka *et al*, 2015).
- **Anomalies affectant la voie de signalisation TCR/NFkB** ([Figure n°14](#)) : Plus de 90 % des patients porteurs d'ATL possèdent des mutations dans cette voie de signalisation (Kataoka *et al*, 2015), et notamment des mutations gain de fonction au niveau de gènes codant pour :
 - Des éléments proximaux de la voie du TCR : PLCG1 (36 %), VAV1 (18 %), FYN (4 %),
 - Des molécules de co-stimulation telles que le CD28 (2 %),
 - Ou encore des composants plus en aval, appartenant en particulier à la voie NF-kB : PRKCB (33%), CARD11 (24%), IRF4 (14%), RELA/p65 (1%).
- **Anomalies affectants la circulation des lymphocytes** : Des mutations gains de fonction de CCR4 et de CCR7 ont été identifiés chez 26 % des patients avec ATL. Elles sont à l'origine d'une augmentation du chimiotactisme vers les ligands du récepteur à chimiokines, CCL17 et CCL22, et d'une hyperactivation de la voie PI3/AKT (Kataoka *et al*, 2015).
- **Anomalie affectant la réponse anti-tumorale** : La région du gène du ligand de PD-1 (PD-L1) a été retrouvée muté dans 27% des cas ATL (Kataoka *et al*, 2016).
- **Anomalie affectant les modification épigénétique** : Une étude a retrouvé des mutations de SUZ12, DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, TET1, TET2, IDH1, IDH2, MLL, MLL2, MLL3 et MLL4. TET2 était le gène le plus muté, se produisant dans 32% des échantillons (10/31) (Yeh *et al*, 2016).
- **Anomalie affectant l'apoptose** : 26 à 40 % des cas d'ATL présentent des mutations de TP53 (le gène codant p53) (Yamagishi & Watanabe, 2012a) (Tawara *et al*, 2006).

- **Anomalie affectant le contrôle du cycle cellulaire** : Des anomalies du gène CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) ont été rapportées par une équipe japonaise chez 18% des patients et sont plus fréquentes dans les formes agressives que dans les formes indolentes (Uchida *et al*, 1996).

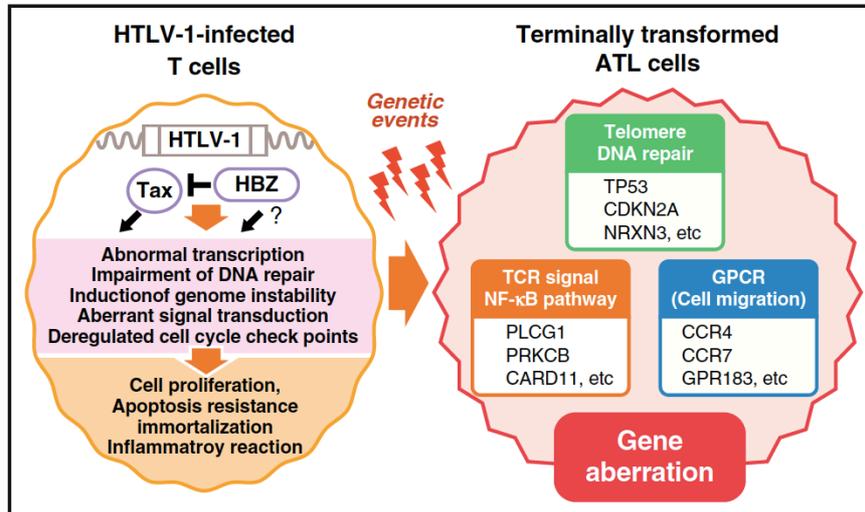


Figure n°13 Comparaison des anomalies moléculaires entre les cellules T infectées par HTLV-1 et les cellules ATL transformées, d'après (Watanabe, 2017).

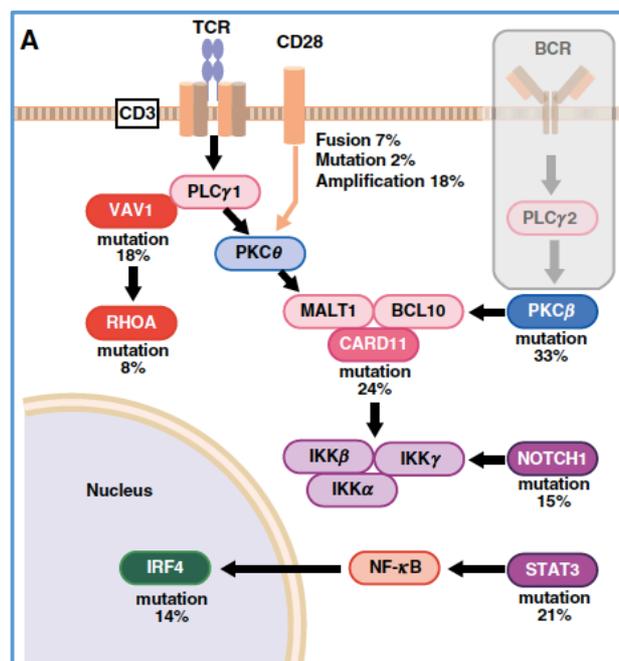


Figure n°14 Résumé schématique des anomalies génétiques dans les cellules ATL. Accumulation de mutations dans la signalisation TCR et voie NF-κB, d'après (Watanabe, 2017).

1.4 MALADIES ASSOCIEES A HTLV-1

1.4.1 TUMORALES :

L'ATL est classé au sein de la classification WHO 2016 dans les lymphomes T périphériques matures (Arber *et al*, 2016). L'incidence de l'ATL est superposable aux régions d'endémie du virus HTLV-1. En France métropolitaine, l'ATL est rare et représente moins de 5% des hémopathies T. La majorité des patients traités en métropole sont originaires d'Afrique de l'Ouest, et des Caraïbes. Quatre entités cliniques ont été définies en 1991 : deux formes indolentes (forme smoldering et forme chronique) dont le pronostic reste défavorable à moyen terme avec une médiane de survie de 55 et 31,5 mois respectivement, et deux formes agressives (forme lymphome et forme aiguë) présentant une évolution rapidement fatale avec une médiane de survie qui ne dépasse pas un an malgré des traitements intensifs (Shimoyama, 1991a).

Le diagnostic repose sur :

- **Une lymphocytose pathologique** avec au frottis sanguin un aspect typique de **cellules lymphoïdes en trèfle** (*Figure n°15*), uniquement dans les formes leucémiques.
- Une immuno-phénotypage lymphocytaire confirme le diagnostic en mettant en évidence une lymphoprolifération lymphoïde le plus souvent **CD4+**, **CD25+** et **HLA-DR+**. Il existe souvent un trou phénotypique sur le **CD7-**, le niveau d'expression du CD3 est variable.
- L'analyse histologique d'une biopsie d'un organe atteint (ganglion, peau, moelle) permet de faire le diagnostic pour les formes où il n'y a pas de cellules circulantes tumorales. Toutefois l'atteinte **histologique peut être aspécifique et évoquer un lymphome T périphérique**. C'est l'association du lymphome T mature et de la sérologie HTLV-1 positive qui confirme le diagnostic (Huang *et al*, 2014).
- Sur le plan biologique, il est fréquemment retrouvé, surtout dans les formes agressives, une augmentation du taux de lactate déshydrogénase (**LDH**) et une **hypercalcémie paranéoplasique**.
- La **séropositivité pour le virus HTLV-1** est connue ou diagnostiquée à cette occasion. Elle doit être confirmée par un Western blot contre les protéines du virus HTLV-1.
- L'analyse de **l'intégration du génome proviral** dans le génome humain affirme le lien entre l'infection par le virus et l'hémopathie, mais n'est généralement pas réalisée en routine.

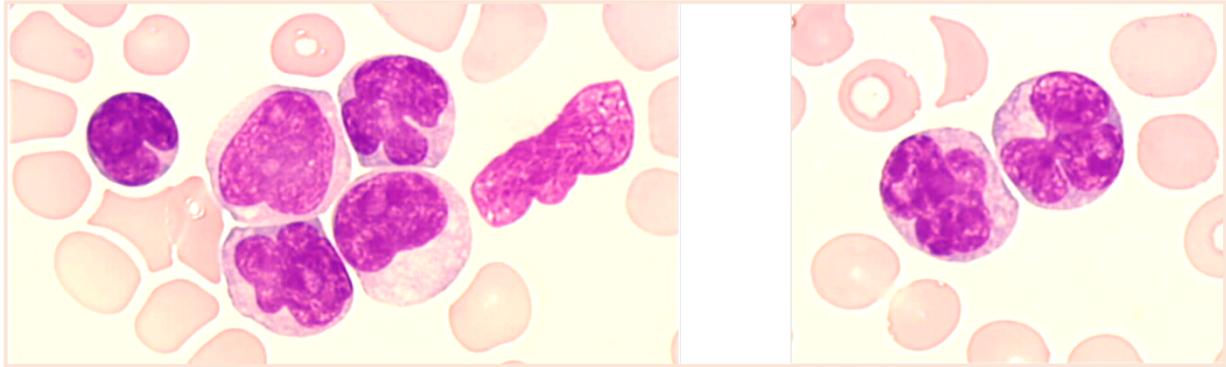


Figure n°15 Images de frottis sanguin de cellules avec un noyau plurilobé en trèfle. Laboratoire d'onco-hématologie, Necker. Grossissement X63.

A. L'ATL SUBAIGUË (SMOLDERING ATL)

Cette forme clinique est caractérisée par une lymphocytose inférieure à 4 000/mm³ avec plus de 5 % de lymphocytes T matures anormaux au frottis. Elle se distingue des porteurs asymptomatiques, qui peuvent aussi avoir des lymphocytes atypiques de type flower cells, par l'intégration clonale du provirus HTLV-I dans les lymphocytes. La calcémie est normale et le taux de LDH peut être augmenté jusqu'à 1,5 fois la normale. Une atteinte cutanée ou pulmonaire spécifique est possible mais il n'existe pas d'atteinte des autres organes. Les patients atteints d'ATL smoldering peuvent progresser vers une forme chronique ou une forme aigüe.

B. L'ATL CHRONIQUE

Cette forme est caractérisée par une atteinte viscérale avec des poly-adénopathies et une hépatosplénomégalie. On retrouve également une hyperlymphocytose supérieure à 4 000/mm³, avec une lymphocytose T supérieure à 3 500/mm³. Les lymphocytes T anormaux sont supérieurs à 5 %. Il n'existe pas d'hypercalcémie et les LDH peuvent être augmentées jusqu'à deux fois la normale. Il n'existe cependant pas d'atteinte du système nerveux central, des os ou du tractus gastro-intestinal. Cette forme clinique évolue souvent vers la forme aigüe dans un délai plus ou moins long.

C. L'ATL/AIGUE

La majorité des patients atteints d'ATL sont diagnostiqués au stade d'ATL aigüe. Cette forme clinique est caractérisée par un syndrome tumoral avec des poly-adénopathies superficielles, une hépatosplénomégalie, des lésions cutanées à type de papules ou d'érythrodermie généralisée, dues à une infiltration spécifique de la peau par les cellules leucémiques. D'autres atteintes viscérales (des poumons, du système nerveux central, du tractus gastro-intestinal ou des os) peuvent être observées. On retrouve parfois au premier plan un syndrome confusionnel secondaire à l'hypercalcémie paranéoplasique caractéristique de l'ATL de forme agressive. Cette hypercalcémie

ainsi que les infections opportunistes fréquentes dans cette forme sont parmi les principales causes de décès de ces patients. L'ATL aiguë comporte une hyperlymphocytose souvent majeure avec un pourcentage plus ou moins important de lymphocytes atypiques de type flower cells, caractéristiques de l'ATL, et un taux de LDH élevé.

D. L'ATL/LYMPHOME

Cette forme représente environ 25 % des cas d'ATL au Japon, et elle est caractérisée par l'absence de cellules leucémiques circulantes (moins de 1 %). Cliniquement, on retrouve un syndrome tumoral plus marqué avec des poly-adénopathies superficielles et profondes et une hépatosplénomégalie. Sur le plan biologique, on retrouve une hypercalcémie avec cependant une moindre fréquence que la forme aiguë et une élévation du taux de LDH. Sur le plan anatomopathologique, on retrouve un envahissement des tissus par des lymphocytes T atypiques, le plus souvent CD4+, portant les marqueurs d'activation CD25 et HLA DR. Sur le plan moléculaire on observe une intégration monoclonale du provirus dans l'ADN des cellules ganglionnaires et/ou médullaires mais pas dans les lymphocytes circulants. (Shimoyama, 1991b).

La classification de Shimoyama (Shimoyama, 1991b) distingue ces quatre formes cliniques d'ATL qui diffèrent par leur présentation, leur évolution, et leur pronostic. Le pronostic de ces formes cliniques d'ATL est toujours péjoratif avec des médianes de survie de 8, 11 et 31 mois pour les formes aiguë, lymphome et chronique, respectivement. ([Figure n°16](#)), ([Figure n°17](#)) et ([Figure n°18](#)).

	Formes indolentes		Formes agressives	
	Smoldering	Chronique	Lymphome	Aiguë
Lymphocytose (X10 ³ G/l)	<4	≥4	<4	Variable
% lymphocytes anormaux	≥5%	≥5%	≤1%	≥5%
Taux de LDH	≤1.5N	<2.5N	Elevé	Elevé
Calcémie	Normale	Normale	Elevée	Elevée
Atteinte cutanée/pulmonaire	+/-	+/-	+/-	+/-
Atteinte ganglionnaire	Non	+/-	Systématique	+/-
Atteinte splénique/hépatique	Non	+/-	+/-	+/-
Atteinte du système nerveux central/os/plèvre/ascite	Non	Non	+/-	+/-

Figure n°16 Tableau comparatif des différentes formes cliniques d'ATL, d'après (Shimoyama, 1991b).

		1991 database ^{5,6} (1983-1987)	ATL-PI project (2000-2009) ⁷		
			Total	without allo-HSCT	with allo-HSCT
Acute	n	465	895	717	178
	MST (months)	6.2	8.3	6.7	14.0
	4-year OS (%)	5.0	11.4	6.8	27.8
Lymphoma	n	156	355	306	49
	MST (months)	10.2	10.6	9.7	13.9
	4-year OS (%)	5.7	16.2	13.7	32.3
Unfavorable chronic	n	113	128	112	16
	MST (months)	15	27.0	27.9	18.0
	4-year OS (%)	20*	29.0	29.2	24.4

Figure n°17 Tableau comparatif des pronostic des ATL agressifs entre la base de données de 1991, et celle du projet ATL-PI (2000-2009), d'après (Katsuya & Ishitsuka, 2017).

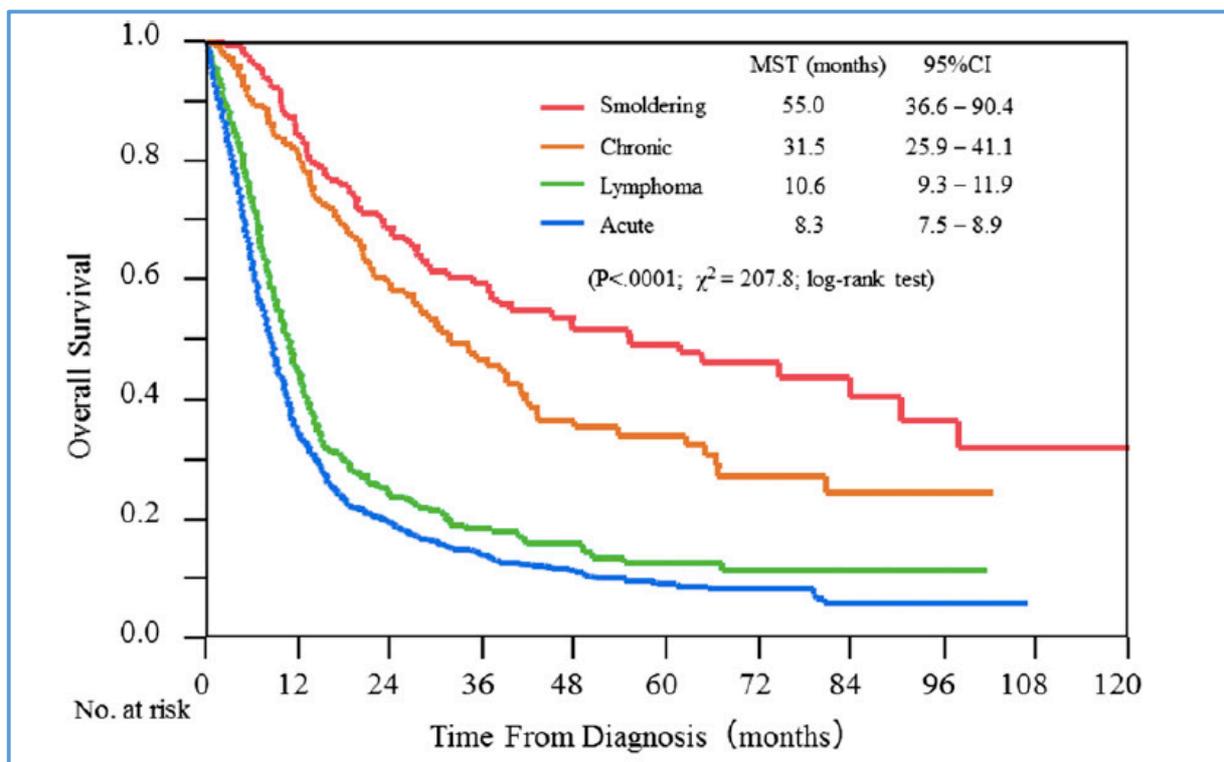


Figure n°18 Courbes de survie globale en fonction des quatre sous type d'ATL, d'après (Katsuya *et al*, 2015).

E. CRITERES DE REPONSES

L'évaluation de la réponse thérapeutique est donc compliquée du fait de la présentation clinique complexe de ces formes cliniques d'ATL. Des critères de réponse ont été mis en place en 2009 (Tsukasaki *et al*, 2009a). Une réponse complète (RC) est définie par la disparition de toutes les lésions tumorales mesurables (y compris la normalisation de la taille des ganglions lymphatiques) et par la normalisation du taux absolu de lymphocytes inférieur à $4.10^9/L$. Une RC non confirmée est définie par une réduction de 75 % de la taille de la tumeur et par une normalisation du taux absolu de lymphocytes en dessous de $4.10^9/L$. Une réponse partielle (RP) est définie par une réduction de 50 % de la taille de la tumeur et du taux absolu de lymphocytes. Une progression est définie par une augmentation de 50 % de la taille de la tumeur et/ou du taux absolu de lymphocytes. Ces définitions de la réponse thérapeutique exigent que chaque critère de réponse soit maintenu pendant au moins quatre semaines (Marçais *et al*, 2012). Une équipe japonaise a établi une liste de critères permettant d'objectiver la réponse de la maladie à un traitement donné ([Figure n°19](#)) (Tsukasaki *et al*, 2009b).

Response	Definition	Lymph Nodes	Extranodal Masses	Spleen, Liver	Skin	Peripheral Blood	Bone Marrow
Complete remission*	Disappearance of all disease	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal†	Normal
Uncertified complete remission*	Stable residual mass in bulky lesion	≥ 75% decrease‡	≥ 75% decrease‡	Normal	Normal	Normal†	Normal
Partial remission*	Regression of disease	≥ 50% decrease‡	≥ 50% decrease‡	No increase	≥ 50% decrease	≥ 50% decrease	Irrelevant
Stable disease*	Failure to attain complete/partial remission and no progressive disease	No change in size	No change in size	No change in size	No change in size	No change	No change
Relapsed disease or progressive disease	New or increased lesions	New or ≥ 50% increase§	New or ≥ 50% increase§	New or ≥ 50% increase	≥ 50% increase	New or ≥ 50% increase	Reappearance

Figure n°19 Critères de réponse des ATL, d'après (Tsukasaki *et al*, 2009b).

1.4.2 NON TUMORALES

A. NEUROMYELOPATHIE CHRONIQUE (PARAPARESIE SPASTIQUE TROPICALE / HTLV-1 ASSOCIATED MYELOPATHY)

Il s'agit d'une maladie de l'adulte dont les premiers signes cliniques apparaissent vers 40–50 ans (Gessain & Gout, 1992) (Gonçalves *et al*, 2010). Le début est insidieux sans prodromes ni facteurs déclenchants. Il est souvent marqué par des lombalgies, irradiant ou non dans les membres inférieurs, siège de sensations de raideur et de faiblesse. Les troubles urinaires sont souvent inauguraux et l'impuissance est fréquente. La progression de la maladie est variable, cependant, après dix ans d'évolution, près de 50 % des patients sont grabataires (Araújo *et al*, 1995) (Olindo *et al*, 2006). À la phase d'état, le tableau clinique est dominé par une paraparésie ou une paraplégie spastique. La faiblesse musculaire prédomine à la racine des membres inférieurs. Au niveau biologique, alors que la numération-formule sanguine est normale, on peut noter la présence sur le

frottis sanguin de quelques cellules «ATL like» avec parfois présence d'une légère hyperlymphocytose, faite de cellules T CD4+ activées. Dans le liquide céphalorachidien, il existe une pléiocytose modérée (< 50 cellules/ml) à prédominance lymphocytaire avec parfois des lymphocytes atypiques activés. La protéinorachie est normale ou légèrement augmentée, avec cependant une sécrétion intrathécale d'anticorps anti-HTLV-1 et la présence de bandes oligoclonales dont certaines sont spécifiques d' HTLV-1. Le titre sérique des anticorps anti-HTLV-1 est plus élevé chez les patients ayant une TSP/HAM que chez les sujets séropositifs sains. La charge provirale est particulièrement élevée, pouvant atteindre près de 30 % (Olindo *et al*, 2005). L'imagerie de la moelle épinière peut être normale ou montre une moelle thoracique atrophique. Les potentiels évoqués moteurs détectent parfois un ralentissement de la conduction motrice centrale. Au niveau anatomopathologique, il s' agit d' une maladie de la moelle thoracique basse avec une moelle atrophique macroscopiquement (Izumo, 2010). Il existe une méningomyélite qui associe, à des infiltrats inflammatoires surtout périvasculaires, une destruction myélineoaxonale des voies longues des cordons antérolatéraux.

B. AUTRES MALADIES ASSOCIEES A HTLV-1

L'HTLV-1 est associé à de rares dermatites infectieuses qui ont été surtout diagnostiquées chez des jeunes enfants en Jamaïque, au Brésil et en Afrique (Bittencourt & de Oliveira, 2010)(Lee & Schwartz, 2011)(Takahashi *et al*, 2000). Des uvéites antérieures ont aussi été bien étudiées au Japon et dans la région des Caraïbes. Le virus est également associé à de rares cas d'atteinte musculaire, de type polymyosite ou myosite à inclusion (Desdouits *et al*, 2013). Les principales pathologies impliquées et leur niveau d'association avec l'HTLV-1 sont regroupés dans la [Figure n°20](#).

Maladies	Association
Adulte	
Leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL)	++++
Paraparésie spastique tropicale/myélopathie associée au HTLV-1 (TSP/HAM)	++++
Uvéite intermédiaire de l'adulte jeune (Japon/Caraïbe)	+++
Dermatite infectieuse (rare)	+++
Polymyosite, myosite à inclusion	+++
Arthrite	+
Syndrome de Sjögren	+
Enfant	
Dermatite infectieuse (Jamaïque/Brésil/Afrique noire)	++++
TSP/HAM (rare)	++++
ATLL (très rare)	++++
++++ : association causale prouvée (<i>proven causal association</i>) ; +++ : association probable (<i>probable association</i>) ; + : association possible dans certains cas (<i>likely association</i>).	

Figure n°20 Maladies liées au virus HTLV-1, d'après (Gessain & Gout, 1992).

1.5 TRAITEMENTS DES ATL ET STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de l'ATL dépend surtout de la forme clinique et varie parfois d'une surveillance active des formes indolentes à des stratégies plus agressives des formes aigues ou lymphome (Bazarbachi *et al*, 2004) (Bazarbachi *et al*, 2011).

Les résultats à long terme des ATL indolents sont décevants, que les patients soient pris en charge simplement par une observation active jusqu'à progression de la maladie, ou qu'ils soient traités par chimiothérapie dès le diagnostic (Takasaki *et al*, 2010).

Les patients atteints de formes agressives de l'ATL ont un mauvais pronostic du fait d'une masse tumorale importante, d'une résistance intrinsèque à la chimiothérapie, d'une hypercalcémie maligne et/ou de complications infectieuses fréquentes dues à un déficit immunitaire sévère. Plusieurs essais cliniques réalisés au Japon ont démontré que la poly-chimiothérapie a amélioré le taux de réponse dans les ATL agressifs, en particulier dans la forme lymphome, mais elle n'a pas réussi à obtenir un impact significatif sur la survie à long terme (Bazarbachi *et al*, 2004)(Shimoyama *et al*, 1988b)(Yamada *et al*, 2001). Un des problèmes de la prise en charge des ATL de forme agressive est l'état clinique des patients au moment du diagnostic. Une équipe a réalisé une étude au Japon sur tous les ATL nouvellement diagnostiqués entre 2000 et 2009 en évaluant la présence d'hypercalcémie, le statut OMS, et la présence de symptômes B au diagnostic. Cette équipe a montré que les patients étaient dans un état critique au moment de la prise en charge initiale ([Figure n°21](#)) (Katsuya & Ishitsuka, 2017).

	ATL acute	ATL lymphoma
Hypercalcémie	41%	17%
Statut OMS entre 2 et 4	50%	35%
Symptômes B	32%	30%

Figure n°21 Etat général des patients ATL de forme agressive au diagnostic, d'après (Katsuya & Ishitsuka, 2017).

D'autre part, le taux de mortalité lié uniquement aux infections opportunistes était alarmant : 14% des ATL aigues, 12% ATL lymphome, 15% ATL chronique, 9% ATL smoldering décèdent d'infections opportunistes alors que leur maladie est stable (Katsuya & Ishitsuka, 2017). La prise en charge de ces patients est un véritable challenge du fait du mauvais état général des patients au diagnostic et de leur susceptibilité infectieuse majeure.

1.5.1 CHIMIOThERAPIE CONVENTIONNELLE :

Depuis 1978, six études cliniques prospectives successives ont été menées par le groupe d'oncologie clinique du Japon (JCOG) ([Figure n°22](#)). Le premier essai clinique, JCOG 7801, a utilisé le protocole VEPA (un protocole similaire au protocole CHOP contenant vincristine, cyclophosphamide, prednisolone, et doxorubicine). Le taux de RC était de 17 %, avec une médiane de survie de cinq mois (Shimoyama *et al*, 1988a).

Le deuxième essai, JCOG 8101, est une étude randomisée de phase III qui a inclus 54 patients et a comparé le protocole VEPA avec VEPA-M (VEPA plus méthotrexate). Bien que le taux de RC était plus élevé chez le groupe VEPA-M (36,7 %), aucune différence significative n'a été notée en termes de médiane de survie (7,5 mois) ou de taux de survie globale (8 % à 4 ans) (Shimoyama *et al*, 1988b). Le troisième essai, JCOG 8701, est une étude de phase II d'un protocole plus agressif (LSG4), qui a utilisé en alternance trois polychimiothérapies : VEPA-B (VEPA + bléomycine), M-FEPA (méthotrexate, vindésine, cyclophosphamide, prednisolone et doxorubicine), et VEPP-B (vincristine, étoposide, procarbazine, prednisolone, et bléomycine). Bien que le taux de RC a été amélioré à 42 %, la survie est restée catastrophique avec une médiane de survie de huit mois et un taux de survie globale projetée à quatre ans de 12 % (Tobinai, 1995).

Par la suite, le JCOG a développé des protocoles spécifiques pour l'ATL. L'étude JCOG 9109 (une étude de phase II réalisée entre 1991 et 1993) a utilisé la pentostatine mais n'a montré aucune amélioration (médiane de survie de 7,4 mois et taux de survie globale projetée à 2 ans de 15 %) (Tsukasaki *et al*, 2003). L'étude suivante, JCOG 9303, a été réalisée entre 1994 et 1996 (Yamada *et al*, 2001). Cet essai a utilisé des associations de chimiothérapie plus intensives, comprenant VCAP (vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisolone), AMP (doxorubicine, ranimustine, et prednisolone), et VCEP (vindésine, étoposide, carboplatine, et prednisolone) ainsi qu'une injection intrathécale de méthotrexate et de cytarabine, et également l'utilisation systématique de facteurs de croissance (G-CSF). Ce protocole de chimiothérapie intensive a été appelé LSG-15. Des résultats encourageants ont été obtenus, avec un taux de RC de 35 % et une médiane de survie de 13 mois contre huit mois chez un contrôle historique utilisant le protocole CHOP. Le taux de survie globale projeté à deux ans était de 31 %.

Pour confirmer ces résultats, le JCOG a réalisé entre 1998 et 2003 une étude de phase III (JCOG 9801). Cet essai a comparé VCAP-AMP-VECP (LSG15) à un protocole CHOP-14. Cent dix-huit patients (81 patients atteints d'ATL aigue et 26 patients atteints de la forme lymphome) ont été inclus dans l'étude (Tsukasaki *et al*, 2007). Le taux de réponse était plus élevé dans le groupe expérimental (40 % contre 25 %). De même, l'amélioration du taux de survie sans progression (28 % contre 16 % à 1 an) et l'amélioration du taux de survie globale (24 % contre 13 % à 3 ans) ont été notés par rapport au groupe expérimental. Cependant, cette différence statistiquement

significative n'a été observé que dans une analyse de sous-groupes (patients ayant moins de 56 ans et patients ayant un mauvais état général).

L'ATL-PI Project a mené trois études rétrospectives de 2001 à 2009 comparants VCAP-AMP-VECP (protocole LSG-15), CHOP ou autre polychimiothérapie suivie ou non d'une allogreffe. Les différences de survie entre les différents groupes de chimiothérapie sont de l'ordre de quelques mois (VCAP-AMP-VECP OS à 3 ans de 15, 7%/ CHOP OS à 3 ans de 8%), en revanche les différences de survie globale à 3 ans entre les différents groupes après allogreffe sont lissées et la survie globale est nettement améliorée par l'allogreffe : OS à 3 ans de 30% ([Figure n°22](#)).

Clinical study		Regimens	Period	n	MST (months)	Overall survival rate (%)
Phase 2	JCOG7801 ¹⁶	VEPA	1978 - 1980	18	5.0	0.0 (at 3 years)
Phase 3	JCOG8101 ¹⁷	VEPA (±MTX)	1981 - 1983	54	7.5	8.3 (at 4 years)
Retrospective	Shimoyama M, et al. ^{5,6}		1983 - 1987	Acute 465	6.2	5.0 (at 4 years)
				Lymphoma 156	10.2	5.7 (at 4 years)
				Unfavorable chronic 113	15*	20 (at 4 years)*
Phase 2	JCOG8701 ¹⁸	VEPA-B/M-FEPA/VEPP-B	1987 - 1991	42	8.0	12 (at 5 years)
Phase 2	JCOG9109 ¹⁹	VEPA-DCF	1991 - 1993	60	7.4	15.5 (at 2 years)
Phase 2	JCOG9303 ¹¹	VCAP-AMP-VECP	1994 - 1996	96	13.0	31.3 (at 2 years)
Phase 3	JCOG9801 ¹²	VCAP-AMP-VECP	1998 - 2003	57	12.7	24.0 (at 3 years)
		Bi-CHOP		61	10.9	13.0 (at 3 years)
Retrospective	ATL-PI project	Patients without allo-HSCT				
		VCAP-AMP-VECP	2001 - 2009	306	9.1	15.7 (at 3 years)
		CHOP		505	7.9	8.0 (at 3 years)
		Other multiagents		96	6.9	11.5 (at 3 years)
		Patients with allo-HSCT				
		VCAP-AMP-VECP	2001 - 2009	90	17.3	30.2 (at 3 years)
		CHOP		92	14.0	30.5 (at 3 years)
Other multiagents	51	13.3		32.9 (at 3 years)		

Figure n°22 Tableau de synthèse des différents protocoles de chimiothérapie depuis 1978 jusqu'à 2009, d'après (Katsuya & Ishitsuka, 2017).

1.5.2 THERAPIE ANTIVIRALE : ASSOCIATION D'INTERFERONALPHA (IFN) ET DE ZIDOVUDINE (AZT)

La combinaison IFN et AZT a été rapportée initialement dans deux études de phase II (Gill *et al*, 1995) (Bazarbachi & Hermine, 1996). Un taux de réponse élevé a été observé, en particulier chez les patients atteints de la forme aiguë et non traités préalablement. L'efficacité de cette association a été appuyée par différents essais cliniques (Hermine *et al*, 2002)(Besson *et al*, 2002). Une méta-analyse internationale a été réalisée évaluant la survie des patients atteints d'ATL entre 1995 et 2008. 254 patients ont été inclus, dont 116 patients atteints d'ATL aiguë, 18 patients avec ATL chronique, 11 patients atteints d'ATL smoldering et 100 patients atteints de la forme lymphome. Le traitement

antiviral par AZT/IFN utilisé seul en première ligne a été comparé à la chimiothérapie seule, et la chimiothérapie associée à ou suivie d'un traitement antiviral. Le taux de survie globale à 5 ans était de 46 % chez les 75 patients qui ont reçu la thérapie antivirale en première ligne, 20 % chez les 77 patients qui ont reçu la chimiothérapie seule en première ligne, et 12 % chez les 55 patients qui ont reçu la chimiothérapie suivie d'un traitement antiviral (Bazarbachi *et al*, 2010). Le bénéfice du traitement antiviral seul en première ligne a été principalement observé chez les patients atteints de formes leucémiques (aigüe, chronique et smoldering), alors que les patients atteints de la forme lymphome avaient de meilleurs résultats avec la chimiothérapie. Dans l'ATL aigüe, le traitement antiviral, utilisé seul en première ligne, a significativement amélioré la survie par rapport à la chimiothérapie en première ligne avec ou sans thérapie antivirale d'entretien (taux de survie globale à 5 ans de 28 % et 10 %, respectivement). Le taux de survie à cinq ans dans les formes indolentes d'ATL (chroniques et smolderings) traitées par un traitement antiviral était de 100 %. Les résultats de la thérapie antivirale en première ligne dans la forme lymphome étaient décevants (médiane de survie globale de 7 mois et taux de survie globale à 5 ans de 0 %), et nettement inférieurs à une chimiothérapie de première ligne, avec ou sans thérapie antivirale d'entretien (médiane de survie globale de 16 mois et taux de survie globale à 5 ans de 18 %).

Une autre étude rétrospective britannique a démontré l'efficacité de l'association de la chimiothérapie avec l'AZT et l'IFN chez 73 patients atteints de formes agressives d'ATL (29 patients avec la forme aigüe et 44 patients avec la forme lymphome). 67 patients ont reçu une chimiothérapie de première ligne (principalement de type CHOP), alors que 40 patients ont reçu de l'AZT et de l'IFN soit comme traitement de première ligne (27 patients) en association avec la chimiothérapie (de façon simultanée ou séquentielle), soit après rechute. Les données de réponse étaient disponibles pour 65 patients. Le taux de réponse était de 81 % pour la thérapie combinée (chimiothérapie plus AZT et IFN) contre 49 % pour la chimiothérapie seule, ce qui s'est traduit par un doublement de la survie sans progression (8 mois contre 4 mois, respectivement), mais sans être statistiquement significatif. (Hodson *et al*, 2011).

Le mécanisme d'action de l'association AZT/IFN n'est pas entièrement compris, mais de façon intéressante, l'AZT induit une inhibition persistante de la télomérase et reprogramme les cellules infectées à une senescence p53-dépendante, ce qui pourrait expliquer pourquoi le traitement par AZT/IFN est moins efficace lorsque les cellules ATL portent une mutation de p53 (Datta *et al*, 2006).

Ces résultats sont encourageant, mais il s'agit d'études de phase 2, et d'une grande méta-analyse. Une étude phase 3 menée par le JCOP-LSG débutée en 2013 comparant l'association AZT-INF avec la surveillance active des ATL indolents est toujours en cours (UMIN000011805).

1.5.3 TRIOXYDE D'ARSENIC

Une collaboration franco-iranienne a permis de réaliser une étude prospective de phase II pour évaluer l'efficacité de la triple association (arsenic, IFN, et AZT) chez dix patients atteints d'ATL chronique de novo. Des résultats spectaculaires ont été observés avec 100 % de réponses dont sept rémission complète, et deux autres rémission complète mais avec persistance de plus de 5 % de lymphocytes atypiques circulants, et enfin une rémission partielle. Les effets secondaires étaient modérés et surtout hématologiques (Kchour *et al*, 2009).

1.5.4 ANTICORPS MONOCLONAUX

A. LE DACLIZUMBAB, UN ANTICORPS ANTI-CD25

Les cellules ATL expriment le CD25 (la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2). Un premier essai clinique a utilisé un anticorps anti-CD25 chez 19 patients atteints d'ATL et a montré six réponses (deux RC, quatre RP) d'une durée de neuf semaines à plus de trois ans (Waldmann *et al*, 1993). Le deuxième essai a utilisé un anticorps anti-CD25 couplé à l'yttrium-90 chez 18 patients traités, et a obtenu sept RP (un ATL chronique et six ATL aiguës) qui ont duré de 1,6 à 22,4 mois (moyenne 9,2 mois), et deux RC (un patient est décédé 36 mois après le début du traitement d'une leucémie myéloïde aigüe secondaire et l'autre patient était encore en RC au moment de la publication) (Waldmann *et al*, 1995).

Une étude de phase I avait montré que l'anticorps anti-CD25 recombinant LMB-2 était immunogène, et que la durée de réponse était courte avec parfois une progression entre les cycles. Une équipe américaine a montré que le Daclizumab, administré avec de la fludarabine et du cyclophosphamide pour prévenir l'immunisation anti-LMB-2 et la progression rapide en intercure est efficace et permet d'obtenir des CR dans l'ATL aigüe. 6/10 ATL aigüe (60%) ont obtenu une rémission complète et 2 (20%) de rémission partielle (RP). En revanche, aucune réponse n'a été observé dans les formes lymphomes (n=5) (Kreitman *et al*, 2016). Une autre équipe américaine a mené un essai de phase I/II utilisant le Daclizumab chez 34 patients atteints d'ATL dans lequel ils ont remarqué que la dose nécessaire pour saturer les cellules ganglionnaires étaient 8 fois plus élevée que celle pour saturer les cellules circulantes (Berkowitz *et al*, 2014). D'avantages d'études sont nécessaires pour conclure à l'efficacité réelle, aux modalités d'administration, et au type d'ATL qui pourraient en bénéficier.

B. L'ALEMTUZUMAB, UN ANTICORPS ANTI-CD52

L'alemtuzumab (Campath-1H) est un anticorps anti-CD52 approuvé pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, et connu pour entraîner une déplétion lymphocytaire T importante. Dans les ATL, plus de 90% des cellules expriment fortement le CD52. Les premières expériences rapportées de l'alemtuzumab dans l'ATL datent de 2005 et 2009 (Mone *et al*, 2005)(Ravandi *et al*,

2009). Une étude de phase 2 récente (Sharma *et al*, 2017) a étudié l'utilisation de l'alemtuzumab chez 29 patients. 15 patients sur 29 ont obtenu une réponse objective, dans un délai médian de 1,1 mois. La durée médiane de réponse était de 14,5 mois chez les répondeurs. La médiane de survie sans progression était de 2,0 mois. La médiane survie globale était de 5,9 mois. Les événements indésirables les plus fréquents étaient : des épisodes infectieux de grade 3 et 4 (14%), des épisodes d'hypotension (10%), des leucopénies (41%) de grade 3 et (17%) de grade 4, des lymphocytopénies (59%) de grade 3, des neutropénies (31 %) de grade 3, des anémies (24%) et des thrombocytopénie (10%). Trois patients ont développé une maladie à CMV mais ont répondu au traitement antiviral. Il semble que l'adjonction ex vivo et in vivo d'interleukine 15 pourrait permettre d'augmenter la réponse à l'alemtuzumab. Un essai thérapeutique de phase 1 (rhIL-15 combiné à l'alemtuzumab) est en cours dans les ATL aigue ou chronique (NCT02689453).

C. LE MOGAMUZILUMAB, UN ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE LA CHIMIOKINE CC4 : CCR4

Plus de 90% des cellules ATL expriment le récepteur de la chimiokine CC4 (CCR4) (Yoshie, 2005). Un premier essai clinique avec KW-0761, un anticorps humanisé défucosylé qui se lie à CCR4, a inclus 13 patients en rechute et exprimant le CCR4. Le taux de réponse globale était de 31 % (deux RC et deux RP) (Ishida *et al*, 2012b). Une étude de phase II, a confirmé l'efficacité de KW-0761 chez 28 patients atteints d'ATL en rechute (Ishida *et al*, 2012c). Ces patients ont reçu une perfusion hebdomadaire (1,0 mg/kg) pendant huit semaines. Parmi les 26 patients évaluable, le taux de réponse globale était de 50 %, dont huit RC et cinq RP avec des différences de réponse en fonction de l'organe concerné : 100 % (13/13 patients) dans le sang périphérique, 63 % (5/8 patients) dans la peau, et 25 % (3/12 patients) dans les ganglions lymphatiques. Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient de 5,2 et 13,7 mois, respectivement. La toxicité était acceptable principalement sous la forme de réactions à la perfusion (89 %), des éruptions cutanées (63 %), y compris un cas de syndrome de Stevens-Johnson.

Une autre étude multicentrique, randomisée, de phase II a comparé la chimiothérapie de type LSG15 versus LSG15 combiné au Mogamulizumab. Le pourcentage de CR et ORR dans le bras LSG15-Mogamulizumab (N=29) était de 52% et 86%, respectivement. Les valeurs correspondantes dans le bras LSG15 (N = 24) étaient de 33% et 75%, respectivement. Les effets indésirables de grade ≥ 3 , y compris l'anémie, la thrombocytopénie, la lymphopénie, la leucopénie et anorexie, ont été observés plus fréquemment ($\geq 10\%$ de différence) dans le bras LSG15-Mogamulizumab. Plusieurs événements indésirables type : infections par le cytomégalovirus, fièvre, éruption cutané, hyperglycémie et syndrome interstitielle pulmonaire, n'ont été observés que dans le bras LSG15-Mogamulizumab. La stratégie de combinaison montre un taux de CR plus élevé mais avec un profil de tolérance moins favorable (Ishida *et al*, 2015).

Dans une autre étude prospective, multicentrique (Phillips *et al*, 2016) 71 patients ATL, dont 91,5% exprimaient le CCR4, en rechutes ou réfractaires, ont été randomisés (47 pour le bras Mogamulizumab, 24 pour le bras chimiothérapie). Sur la base des données du 31 mars 2016, l'ORR était de 34,0% (16/47) dans le groupe Mogamulizumab et 0% (0/24) dans le groupe chimiothérapie. La durée médiane de réponse pour le Mogamulizumab était de 5,65 mois (IC 95% 3,63, non atteinte). Il ne semblait pas avoir de différence entre les formes d'ATL aiguës, chroniques ou lymphomes. Il n'y avait pas de différence significative entre les courbes de survie globale : dans le bras Mogamulizumab la médiane de survie globale était de 4,9 mois (0,27-37,33) avec une survie à 1 an à 38,9%, versus 6,8 mois (0,57-33,87) et 37,5%. En revanche, il y avait plus d'effets indésirables dans le groupe Mogamulizumab : infections (51,1% contre 20,8%); pathologies respiratoires (48,9% vs 29,2%); réactions liées à la perfusion (46,8% contre 0%); éruptions cutanées (42,6% vs 8,3%).

Une équipe japonaise a réalisé une étude rétrospective multicentrique, récente, sur 125 patients atteints d'ATL traités avec du Mogamulizumab en rechute, avec un âge médian au moment du diagnostic de 68 (35-86 ans). La médiane de survie globale en fonction du type d'ATL était de 302, 279 et 921 jours respectivement pour aiguë, lymphome et chronique défavorable. L'intervalle médian entre la dernière dose de Mogamulizumab et l'allogreffe était de 38 jours. Le Mogamulizumab améliore l'OS chez les patients atteints d'ATL, mais augmente nettement le taux de GVH aiguë de grade 3 ou 4 : 88,9% versus 54,5% et 33,3% versus 13,6% (Iyama *et al*, 2017).

D'autres études alertent sur l'augmentation de GVH aiguë grave cortico-résistante après utilisation de Mogamulizumab (Sugio *et al*, 2016) (Fuji *et al*, 2016b) (Kawano *et al*, 2017a). Le Mogamulizumab pourrait être une option éventuelle pour les patients non éligibles à la greffe en combinaison avec de l'immunothérapie combinée (lymphocytes CCD16ζ-T) (Tanaka *et al*, 2016).

1.5.5 ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES

En raison du taux élevé de rechute après une chimiothérapie conventionnelle, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste une option potentiellement curative dans l'ATL.

A. SYNTHÈSE CHRONOLOGIQUE DES RESULTATS DES GREFFES :

Deux équipes japonaises ont réalisé les premières études pilotes montrant que l'allogreffe est faisable dans les ATL (Kami *et al*, 2003) (Utsunomiya *et al*, 2001). Puis une dizaine d'études rétrospectives, et trois études prospectives, toutes menées au Japon, ont confirmé la faisabilité de la greffe de CSH, utilisant un conditionnement myéloablatif ou à intensité réduite. Ces études sont résumées dans la [Figure n°23](#). De plus, une large étude rétrospective japonaise a été publiée en 2010 incluant 386 patients allogreffés entre 1995 et 2005, après un suivi médian de 41 mois, le taux de survie globale à trois ans était de 33 % (Hishizawa *et al*, 2010a).

		n	graft source type			disease status			conditioning regimen		TRM (%)	OS (%)
			Related	Unrelated	Unrelated cord blood	CR	PR	SD/PD	MAC	RIC		
Retrospective	Utsunomiya et al., 2001 ²⁵	10	9	1	0	4	5	1	10	0	40	17.5 months (median leukemic-free survival)
Retrospective	Kami et al, 2003 ²⁶	11	10	1	0	6	1	4	9	2	45	53 % (at 1 year)
Retrospective	Fukushima et al, 2005 ²⁷	40	32	8	0	15	13	12	40	0	40	45.3 % (at 3 years)
Retrospective	Kato et al, 2007 ²⁹	33	0	33	0	13	2	14	27	6	27.3	49.5 % (at 1 year)
Retrospective	Shiratori et al. 2008 ³⁰	15	10	5	0	9	5	1	5	10	13.3	73.7 (at 3 years)
Prospective	Okamura et al. 2005 ²⁸	15	15	0	0	3	10	2	0	15	27	34 (at 5 years)
	Tanosaki et al. 2008 ³¹ Choi et al. 2011 ³²	14	14	0	0	4	10	0	0	14	21	
Retrospective	Nakamura et al. 2012 ³³	10	0	0	10	2	4	4	6	4	10	40.0 (at 2 years)
Retrospective	Fukushima et al, 2013 ³⁴	27	0	0	27	5	11	11	9	18	37.0	27.4 (at 3 years)
Retrospective	Bazarbachi et al. 2014 ³⁵	17	9	7	0	9	4	4	4	13	17.6	34.3 (at 3 years)
Retrospective	Kato et al. 2014 ³⁶	175	0	0	175	50	116		63	108	46.1	20.6 (at 2 years)
Retrospective	Shigematsu et al. 2014 ³⁹	56	50		6	23	19	14	17	39	32.1	46.1 (at 5 years)
Retrospective	Kawada et al. 2015 ⁴⁰	29	28		1	10	5	14	2	27	34.5	39.9 (at 3 years)

Figure n°23 Tableau résumant les différentes études menées principalement au Japon sur l'allogreffe de moelle dans les ATL, d'après (Katsuya & Ishitsuka, 2017).

B. TYPE DE GREFFE (HAPLO, SANG DE CORDON, INTRAFAMILIALE) :

À ce jour il n'y a pas d'étude comparant les résultats obtenus en fonction du type de donneur : greffe géno-identique, phéno-identique, haplo-identique, sang de cordon, et CSP versus moelle. Probablement parce que l'utilisation de l'allogreffe de CSH est assez limitée en raison du faible taux de rémission complète, du mauvais état général, de l'immunosuppression sévère, et d'une faible probabilité de trouver un donneur compatible pour les patients issus de minorités ethniques. Par conséquent les cohortes de patients greffés dans cette maladie rare sont de petits effectifs, et les études souvent rétrospectives.

En 2012, une étude rétrospective sur une série de 10 patients (âge médian de 51 ans), montre la faisabilité des **greffes de sang de cordon**, avec une survie globale à 2 ans de 40%, et aucun échec de prise de greffe (Nakamura *et al*, 2012). Puis une deuxième étude rétrospective menée chez 27 patients ayant reçu une greffe de sang de cordon estimait le taux de survie globale à 3 ans à 27,4% (Nakamura *et al*, 2012). Depuis plusieurs autres études japonaises montrent que les taux de survie entre les allogreffes à partir de sang de cordon ne sont pas inférieurs à ceux obtenus avec une transplantation de moelle osseuse ou une transplantation de cellules souches périphériques de donneurs géno-identique ou phéno-identique (Utsunomiya, 2016)(Shigematsu *et al*, 2014) (Kato *et al*, 2014).

Concernant la **greffe haplo-identique**, il y a peu de données dans la littérature. En 2008, 7 greffes haplo-identiques ont été rapportées. Les donneurs étaient les enfants (>18 ans) des patients présentant un ATL. Tous les patients ont eu une prise de greffe rapide. Un seul patient a fait une GVH aiguë de grade IV, mais résolutive rapidement. La période médiane de suivi était de 251 jours

(de 112 à 1018 jours), et les taux de survie globale et sans progression à 1 an étaient de 57,1 et 28,6% respectivement. Quatre patients sont décédés, les causes de décès étaient la rechute (n = 2), une microangiopathie thrombotique (n = 1) et une septicémie (n = 1) (Fujiwara *et al*, 2008). Les autres données sur la greffe haplo-identique depuis concernent de rares cases reports.

D'autre part, en ce qui concerne les **greffes avec donneur intrafamiliale**, trois études ont rapporté le risque de développer un deuxième ATL quand le donneur est séropositif pour HTLV-1 (Taguchi *et al*, 2013) (Nakamizo *et al*, 2011) (Tamaki *et al*, 2007). Bien que les frères et sœurs HLA compatibles soient généralement privilégiés comme donneurs, 2/3 des frères et sœurs des patients ATL sont des porteurs asymptomatiques d' HTLV-1 (Kato *et al*, 2007), ce qui complique le choix du donneur.

C. TYPE DE CONDITIONNEMENT

Une étude rétrospective nationale japonaise sur 586 patients a étudié l'impact des deux types de conditionnement : RIC versus MAC. La médiane de survie globale et la survie globale à 3 ans pour les patients ayant eu un MAC (n=280) étaient de 9,5 mois (6,7-18,0 mois) et 39% (33%-45%) et pour les patients ayant eu un RIC (n=306) étaient de 10,0 mois (7,2- 14,0 mois) et 34% (29%-40%). Bien qu'aucune différence significative concernant la survie globale entre MAC et RIC n'a été observée, il semble qu'un conditionnement d'intensité diminuée permet une amélioration de la survie globale chez les patients plus âgés (Ishida *et al*, 2012a).

D. FACTEUR PRONOSTIC EN PRE-GREFFE :

Plusieurs études ont révélé que les facteurs suivants étaient significativement associés à des taux de survie plus bas: âge > 50 ans, sexe masculin, absence de rémission complète et utilisation de greffon non apparenté, la séropositivité du donneur HTLV-I, un mauvais performance status, et un un niveau élevé de récepteur de l'interleukine-2 soluble dans le sérum (sIL-2R) (Hishizawa *et al*, 2010b) (Ishida *et al*, 2012a) (Shigematsu *et al*, 2014).

Plus récemment, une étude rétrospective a exploré les facteurs pronostic pré-transplantation chez 70 ATL (63 aigus et 7 lymphomes) (Tokunaga *et al*, 2017). En analyse univariée, les facteurs pronostiques défavorables étaient les suivants :

- Performance status ≥ 2 ,
- Score de comorbidité spécifique à la transplantation de cellules hématopoïétiques ≥ 3 ,
- Score European Group for Blood and Marrow Transplantation ≥ 5 ,
- Donneur HLA-mismatch,
- Niveau de récepteur soluble de l'interleukine-2 (sIL-2R) $\geq 10\ 000$ U/mL,
- Nombre de lymphocytes $\geq 4000/\mu\text{L}$
- Hémoglobine < 9 g/dL au moment de l'allogreffe.

D'autre part, il semblerait que les patients aient un meilleur pronostic s'ils sont allogreffés en première RC dans les 100 jours à compter du jour du diagnostic (Fuji *et al*, 2016a)(Fujiwara *et al*, 2017).

E. COMPLICATIONS GREFFES/NRM :

- La Non Relapse Mortality (NRM) dans les greffes d'ATL est élevée et notamment en raison des **complications infectieuses** (Itonaga *et al*, 2013a). Dans cette étude rétrospective japonaise, les caractéristiques cliniques des complications infectieuses spécifiques des ATL ont été étudié. Pour cela, ils ont comparé les complications infectieuses chez 210 patients de 3 établissements de la préfecture de Nagasaki entre 1997 et 2009. 91 patients avaient une leucémie myéloïde aiguë, 51 une leucémie/lymphome lymphoblastique aiguë et 68 patients présentaient un ATL. Aucun patient n'avaient reçu de ganciclovir ou de foscarnivir en prophylaxie, et la plupart des patients avaient reçu une prophylaxie antifongique par fluconazole ou itraconazole. L'incidence cumulée de l'infection à cytomégalovirus (CMV) à 3 ans était de 69,2% chez les patients ATL contre 54,4% chez les patients atteints de LAM ($p= 0,0255$). La mortalité cumulative liée aux infections était significativement plus élevée chez les patients ATL par rapport aux 2 autres groupes (ATL versus LAM, $p=0,0496$; ATL versus LAL, $p=0,0075$) et la plupart des agents pathogènes responsables des décès étaient des bactéries et des champignons. En analyse multivariée, l'allogreffe à partir de donneur non apparentés et les infections à CMV étaient associés à une mauvaise survie globale chez les ATL, mais pas pour les LAM ou LAL. En définitive, l'impact des complications infectieuses liées à l'allogreffe était différente entre ATL et LAM ou LAL, suggérant qu'une stratégie plus intensive de lutte contre les infections chez les patients ATL est nécessaire pour réduire la mortalité infectieuse.

- **Concernant la GVH,**
 - Il n'y a pas d'impact du type de conditionnement RIC ou MAC sur la GVH (Ishida *et al*, 2013).
 - La GVHD chronique et extensive est associée à un taux élevé de mortalité, alors que la GVH aigue modérée est associée à une meilleure survie chez les patients présentant un ATL (Kanda *et al*, 2012). Une autre étude japonaise, suggèrent que l'induction d'un effet GVH et par conséquent d'un effet GVL est cruciale pour obtenir une rémission durable pour les patients ATL en rechute ou progression après allogreffe (Itonaga *et al*, 2013b).
 - D'autre part la combinaison d'un traitement intensif localisé et l'obtention d'une GVH systémique contribuent à un contrôle à long terme des atteintes neurologiques (Fukushima *et al*, 2011).

- Enfin, plusieurs études récentes mettent en garde contre l'association Mogamulizumab et allogreffe. L'anticorps anti-CCR4 Mogamulizumab a récemment été approuvé dans les ATL au Japon. Cependant, des études montrent que le Mogamulizumab diminue le nombre de cellules T régulatrices pendant au moins quelques mois, ce qui semble augmenter le risque de GVH. Plusieurs études rétrospectives récentes au Japon ont montré que le Mogamulizumab augmentait le risque de GVH sévère et résistante aux corticoïdes, entraînant une augmentation de la mortalité sans rechute et de la mortalité globale (Kawano *et al*, 2017b) (Fuji & Shindo, 2016) (Kusakabe *et al*, 2017).

- **La rechute, prise en charge et caractéristiques :**

- L'arrêt des immunosuppresseurs et surtout la DLI sont des options efficaces pour traiter les rechutes d'ATL après allogreffes. Une étude rétrospective a analysé 35 patients qui ont progressé après une première allogreffe : 29 patients ont été traités par l'arrêt des immunosuppresseurs, entraînant chez 2 patients une rémission complète, et 9/29 patients ont reçu des DLI combinés à de la chimiothérapie, permettant la rémission complète chez 4 patients. Les 6 patients sur 35 qui avaient déjà leurs immunosuppresseurs arrêtés au moment de la rechute, ont bénéficié d'une chimiothérapie, 3 patients ont eu une rémission complète pendant plus de 19 mois. Les rémissions complètes induites par la DLI étaient durables, avec 3 cas de rémission à long terme (plus de 3 ans) et, de façon intéressante, l'apparition ou la progression de la GVH chronique a été observée dans tous ces cas. Pour les 35 patients, la survie globale après la rechute était de 19,3% à 3 ans (Itonaga *et al*, 2013b).

- La même équipe a comparé les caractéristiques des rechutes après allogreffe versus après chimiothérapie seule. En analyse multivariée, la rechute sous forme leucémique circulante était moins fréquente après allogreffe qu'après chimiothérapie seule ($p < 0,001$). Les taux de survie globale estimés après la rechute étaient de 16,7% et 3,0 % à 3 ans après allogreffe et chimiothérapie, respectivement. La rechute avec l'apparition d'une lésion dans un nouveau site était plus susceptible d'être observée dans le groupe allogreffe que dans le groupe chimiothérapie seule. Les patients allogreffés rechutaient plus souvent avec l'apparition de lésions dans de nouveaux sites comparés aux patients traités avec chimiothérapie seuls ($p = 0,022$) (Itonaga *et al*, 2015).

F. L'EFFET GRAFT VERSUS LEUKEMIA ET LES ANTIGENES CIBLÉS

Dans la littérature, trois articles mentionnent la présence de lymphocytes **T CD4 dirigés contre Tax** chez les patients présentant une GVH (Harashima *et al*, 2004) (Tamai *et al*, 2013) (Tanaka *et al*, 2012). L'effet GVH serait dirigé dans ces cas contre les cellules infectées par HTLV-1, plutôt que contre les cellules ATL qui, comme vu précédemment, perdent l'expression de Tax.

De manière intéressante, une équipe japonaise a documenté la présence de lymphocytes **T CD4 dirigés contre HBZ** chez 4/9 patients après allogreffe. Ils ont comparé les lymphocytes T CD4 de 10 porteurs asymptomatiques d'HTLV-1 et de 10 ATL non allogreffés. Aucun de ces 20 patients ne présentaient de lymphocytes T CD4 anti-HBZ contrairement aux 4 patients allogreffés. De plus, chez un patient ATL aigue, des lymphocytes T CD4 anti-HBZ étaient absents du sérum lors de la rémission complète avant la greffe, mais sont apparus après l'allogreffe. Ils supposent que la transmission du virus HTLV-1 des mères aux nourrissons par le lait maternel au début de la vie induit une tolérance à HBZ. En revanche, après l'allogreffe, le système immunitaire reconstitué des cellules dérivées du donneur peut reconnaître la protéine HBZ du virus comme étant étrangère, et des réponses immunitaires spécifiques à HBZ sont provoquées et contribuent à l'effet GVL (Narita *et al*, 2014). Il serait intéressant d'étudier les lymphocytes T anti-HBZ chez les patients ayant reçu une greffe apparentée avec un donneurs porteurs asymptomatiques d'HTLV-1.

En conclusion : L'allogreffe de CSH est le seul traitement curatif actuel, mais son utilisation est limitée en raison du faible taux de rémission complète, en particulier dans la forme aigue, du mauvais état général, de l'immunosuppression sévère, et d'une faible probabilité de trouver un donneur compatible pour les patients issus de minorités ethniques dans un temps imparti court.

1.5.6 STRATEGIES THERAPEUTIQUES

En France, la stratégie thérapeutique dépend de la forme d'ATL, et est résumée dans la [Figure n°24](#), qui est issue de l'article de (Nasr *et al*, 2014). Elle diffère de la stratégie recommandée au Japon et aux Etats-Unis.

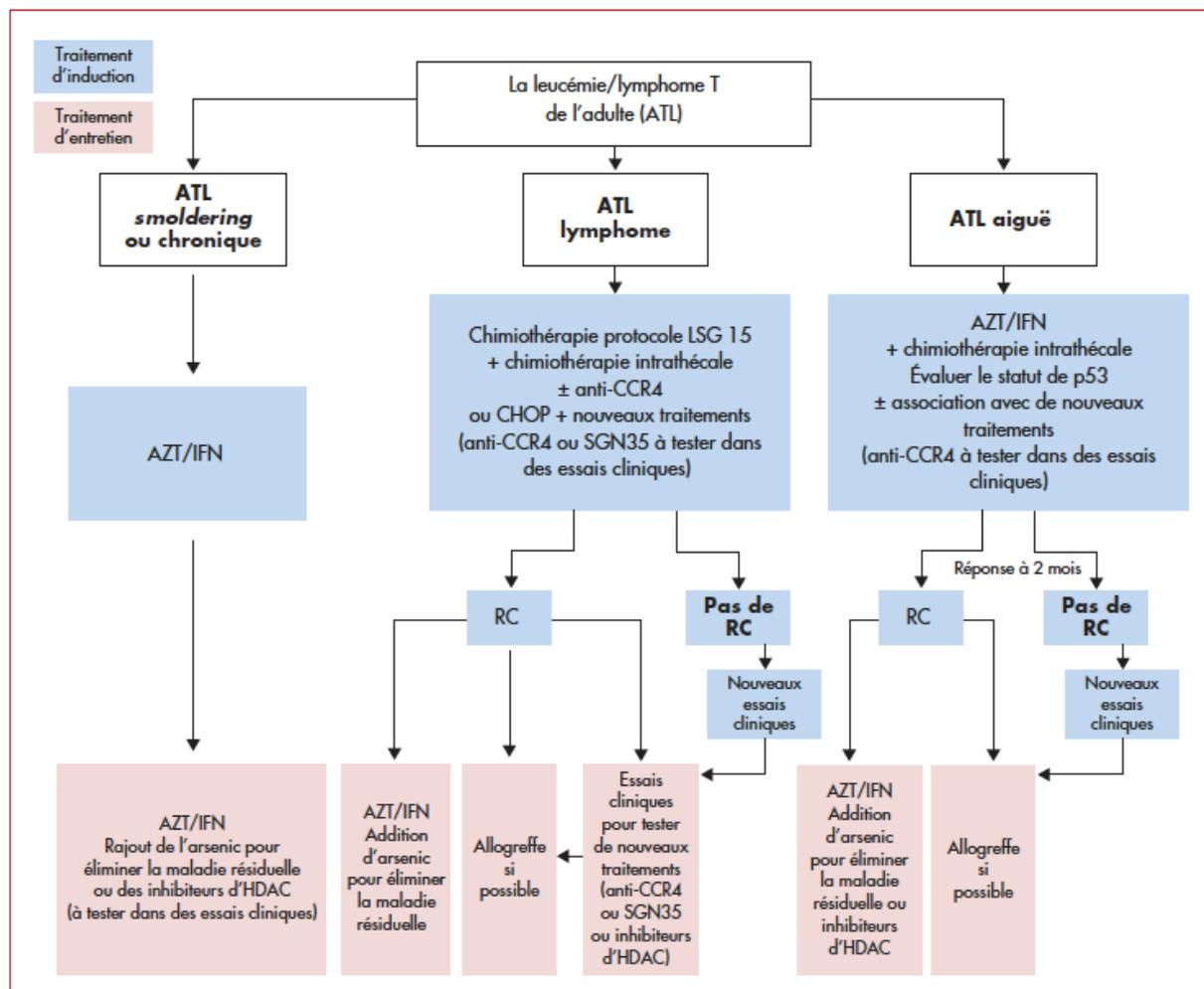


Figure n°24 Recommandations thérapeutiques pour les patients atteints de différentes formes cliniques de la leucémie/lymphome T de l'adulte, d'après (Nasr *et al*, 2014).

PARTIE 2 - IMMUNOLOGIE DU CD30 ET THERAPIE CIBLEE

2.1 IMMUNOLOGIE DU CD30

2.1.1 LE CD30 APPARTIENT A LA FAMILLE DES RECEPTEURS DU FACTEUR DE NECROSE TUMORALE (TNFR)

Le CD30 a été décrit à l'origine comme un marqueur des cellules de Hodgkin et Reed Sternberg dans le lymphome de Hodgkin en 1982 (Schwab *et al*, 1982). Le clonage et la caractérisation des ADNc codant pour le CD30 et son ligand (CD30L) ont établi ces protéines en tant que membres du récepteur du facteur de nécrose tumorale (TNFR) et du facteur de nécrose tumorale (TNF), respectivement (Froese *et al*, 1987)(Stein *et al*, 1985). Le CD30 correspond au TNFRS8, et le CD30L au CD153. L'activation des récepteurs par les ligands de la famille de TNF provoque le recrutement de plusieurs protéines intermédiaires intracellulaire qui activent de multiples voies de transduction de signaux, et joue un rôle dans la prolifération cellulaire, la survie, la différenciation et l'apoptose des cellules. Sur la base de leurs séquences intracellulaires, les membres de la superfamille TNFR peuvent être classés en deux groupes (Hehlgans & Pfeffer, 2005).

- Le premier groupe est caractérisé par la présence d'un Death Domain (DD) dans la partie intracytoplasmique des récepteurs ([Figure n°25](#)). L'activation de ces récepteurs entraîne le recrutement d'un adaptateur intracellulaire de Death Domain tel que le domaine de mort associé au FAS (FADD) et le domaine de mort associé au TNFR (TRADD). (Kischkel *et al*, 1995). Ces molécules activent la cascade des caspases et provoquent ensuite l'apoptose ([Figure n°26](#)).
- Le deuxième groupe de récepteurs, dont le CD30 fait partie, contient des motifs d'interaction (TIM) au niveau de leur partie intra-cytoplasmique, qui peuvent s'associer aux TRAF. L'activation de TIM conduit au recrutement des membres de la famille TRAF et à l'activation subséquente des voies de transduction du signal comme NF-κB, JNK, p38, ERK et PI3K ([Figure n°26](#)) (Buchan & Al-Shamkhani, 2012).

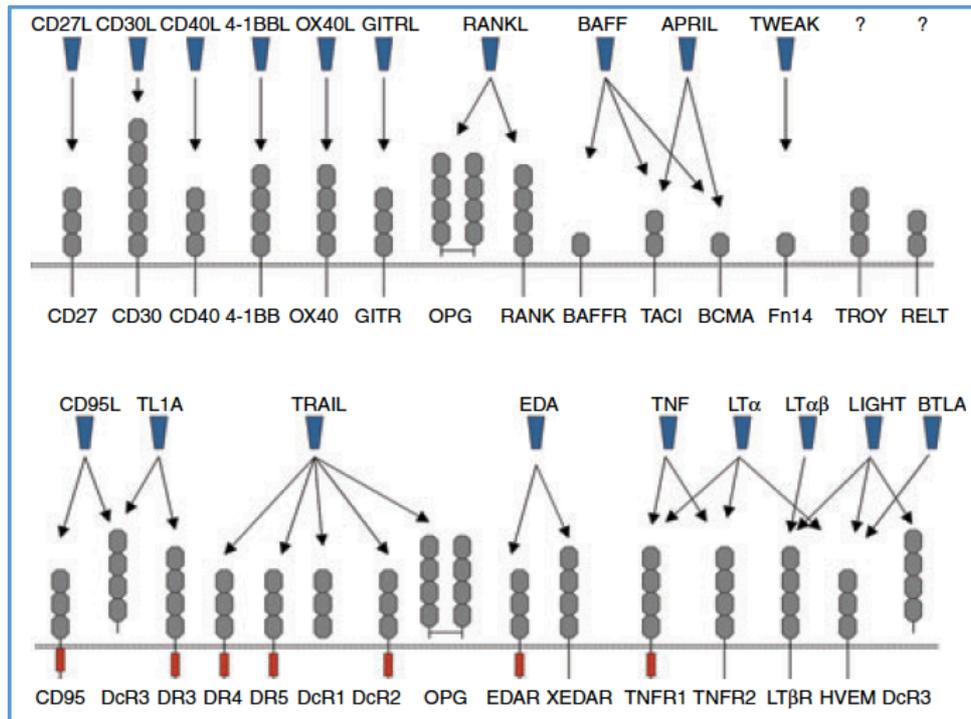


Figure n°25 La superfamille TNF / TNFR. Les ligands du TNF sont représentés en bleu et les flèches indiquent les interactions avec leurs récepteurs. Les Death Domain intra-cytoplasmique sont indiqués en rouge. Tous les autres récepteurs sans DD se lient aux adaptateurs TRAF pour la transduction du signal, d'après (Hehlgans & Pfeffer, 2005).

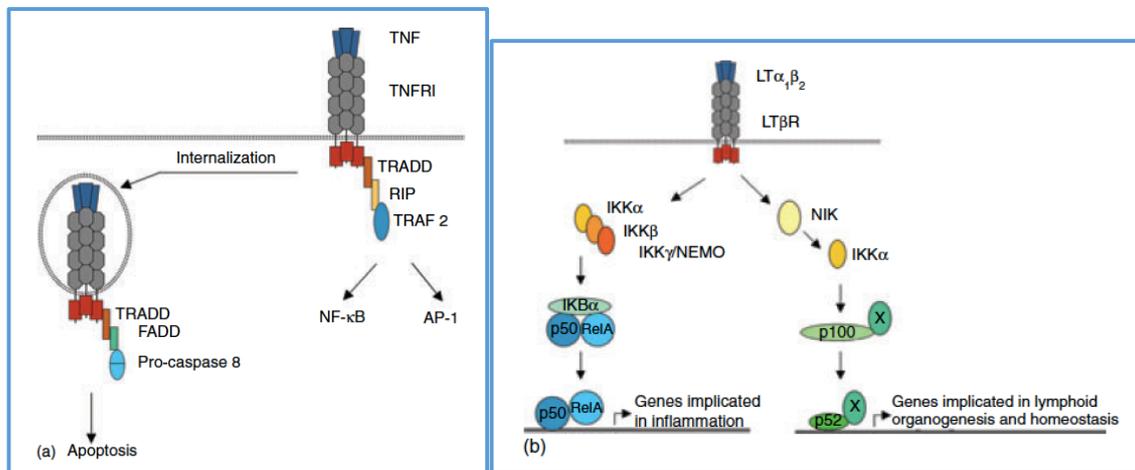


Figure n°26 (a) Exemple des voies de signalisation engagées par un récepteur du groupe 1. (b) Exemple des voies de signalisation engagées par un récepteur du groupe 2, d'après (Hehlgans & Pfeffer, 2005).

2.1.2 STRUCTURE DU CD30

Le gène CD30 se trouve sur le chromosome 1 en position p36,28 comme les autres membres de cette superfamille (Lacza *et al*, 1994). Il existe deux ARNm du CD30 de 3,8 kb et de 2,6 kb qui diffèrent au niveau de la région non codante. Le CD30 est une protéine glycosylée

transmembranaire de type I de 120r 105 kDa (Froese *et al*, 1987). Le CD30 comprend 595 résidus d'acides aminés, les domaines extracellulaires et cytoplasmiques du CD30 humain se composent respectivement de 362 et 188 résidus (Bowen *et al*, 1996). Le domaine extracellulaire comporte six régions riche en cystéine, cette région présente une homologie avec les autres membres de la superfamille du TNFR (*Figure n°27*).

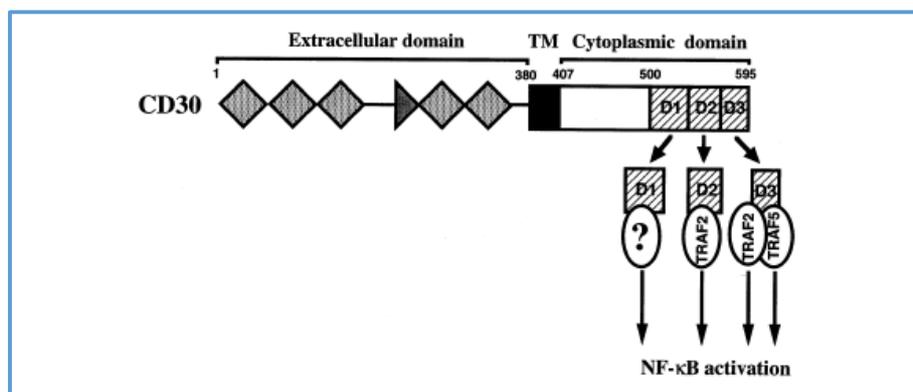


Figure n°27 Structure biologique du CD30 membranaire : domaine extra-membranaire riche en cystéine, un domaine transmembranaire, un domaine intracellulaire interagissant avec TRAF2, et activant différentes voies de signalisation, d'après (Horie & Watanabe, 1998).

2.1.3 REGULATION PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE DE L'EXPRESSION DU CD30

L'expression de CD30 sur les cellules T dépend de l'activation de ces lymphocytes. Il a été démontré que cela nécessite soit la co-stimulation via CD28 soit l'addition d'IL-4 (*Figure n°28*). Le CD28 est connu pour son rôle dans la différenciation des lymphocytes T et suggère que l'expression de CD30 corrèle avec la transition d'une cellule naïve vers une cellule activée (Horie & Watanabe, 1998). L'expression restreinte de CD30 sur les cellules normales et sa surexpression dans le LH et l'ALCL a suscité des recherches sur les mécanismes qui contrôlent son expression.

Trois études récentes ont abordé cette question en caractérisant la région promotrice du gène CD30 (Croager *et al*, 2000) (Dürkop *et al*, 2001) (Watanabe *et al*, 2003). Dans la plus récente (Watanabe *et al*, 2003) l'équipe a identifié une séquence entre -377 et -371 dans le promoteur du CD30 qui se lie au complexe du facteur de transcription AP-1. L'expression des membres de la famille AP-1 est normalement induite par des stimuli extracellulaires qui déclenchent des voies des MAPK (Chang & Karin, 2001). Or, dans les lignées cellulaires LH, ALCL, et dans les cellules H-RS, il existe une augmentation de l'expression de plusieurs membres de la famille AP-1 indépendamment des MAPK (Mathas *et al*, 2002). Par conséquent, l'expression constitutive des facteurs de transcription appartenant à la famille AP-1 pourrait fournir une explication pour la surexpression de CD30 dans les LH et les ALCL.

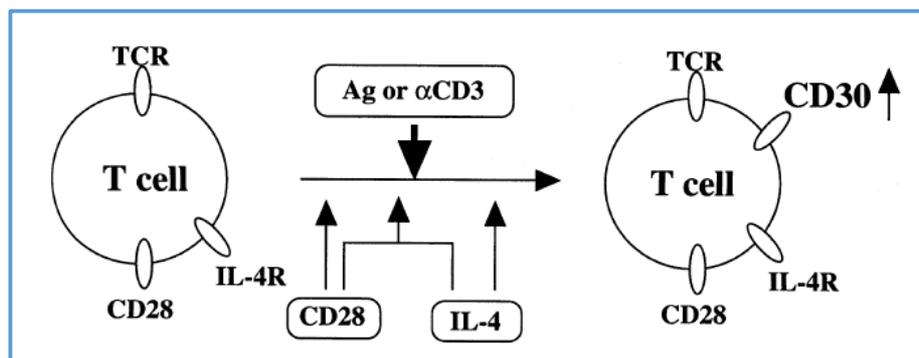


Figure n°28 Schéma simplifié de l'induction de l'expression du CD30 membranaire, d'après (Horie & Watanabe, 1998).

2.1.4 EXPRESSION PHYSIOLOGIQUE DU CD30

Dans les organes lymphoïdes périphériques, le CD30 est exprimé par des lymphocytes B et T présents principalement dans les zones inter folliculaires, et par des centroblastes situés dans les centres germinatifs (Gerdes *et al*, 1986). Le CD30 est présent aussi sur les lymphocytes activés (notamment après contact avec un virus comme HTLV-1, HIV, EBV...). Le CD30 peut être présent à la surface de 3 à 31% des lymphocytes T CD8 circulants (Agrawal *et al*, 1996). Dans le thymus, les thymocytes, les cellules épithéliales et les corpuscules de Hassal expriment aussi le CD30 (Romagnani *et al*, 1998). Le CD30 est présent à la surface d'autres cellules, en dehors des organes lymphoïdes périphériques, telles que : les macrophages pulmonaires (Horie *et al*, 1996), les cellules NK activées (Cambiaggi *et al*, 1993), les cellules endothéliales (Rudolph *et al*, 1993) et les cellules déciduales (Ito *et al*, 1994), cela à des niveaux variables.

2.1.5 FONCTION/VOIE DE SIGNALISATION INDUITE PAR LE CD30

Il a été montré que des anticorps agonistes du CD30 entraînaient une activation rapide et prolongée de la voie NF-κB dans les lymphocytes (McDonald *et al*, 1995). (Gruss H-J & Herrmann, 1996), (Maggi *et al*, 1995) et (Gruss *et al*, 1996) et que l'activation de NF-κB médiée par le CD30 est susceptible de jouer un rôle dans l'induction de gènes cellulaires tels que les immunoglobulines, le CD54, l'IL-2, l'IL-6 et le TNF-α. Le CD30 interagit avec TRAF1, 2, 3 et 5 via sa queue cytoplasmique (Gedrich *et al*, 1996) (Tsitsikov *et al*, 1997). Ces protéines TRAF recrutent à leur tour des transducteurs de signaux tels que la kinase NIK responsable de l'activation de la voie NF-κB. (Malinin *et al*, 1997), ou encore MAPK, ERK, JNK et p38 (Duckett *et al*, 1997) ([Figure n°29 A](#)) et ([Figure n°30](#)). De manière paradoxale, il a été rapporté également que la liaison de TRAF2 au domaine cytoplasmique de CD30 entraîne une protéolyse de TRAF2. Ce qui suggère que le CD30 limite sa propre capacité à transduire les signaux de survie cellulaire par la déplétion intracellulaire en TRAF2. La diminution du TRAF2 intracellulaire augmente la sensibilité de la cellule à entrer en apoptose ([Figure n°29 B](#)) (Duckett & Thompson, 1997)(Katz *et al*, 2011) (Muta *et al*, 2000) (Muta &

Podack, 2013). Au final, le CD30 a des effets pléiotropes, qui résultent probablement des diverses combinaisons entre TRAF et les différentes kinases, mais aussi du type de ligand qui active le CD30.

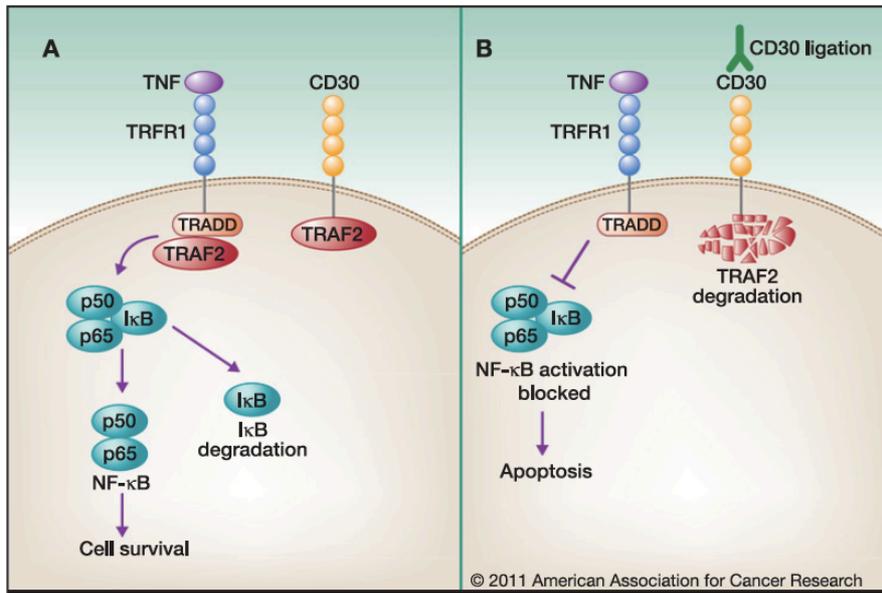


Figure n°29 **A**-TRAF2 interagit avec CD30 et TRADD liés au domaine cytoplasmique de TNFR1. La signalisation TNFR1 par l'interaction TRADD et TRAF2 produit par l'activation de NF-κB un signal de survie cellulaire. **B**-La liaison de CD30L au CD30 entraîne une dégradation de TRAF2, le rendant indisponible pour interagir avec TRADD. En l'absence de TRAF2, NF-κB n'est pas activé, et la signalisation TNF activera préférentiellement les voies apoptotiques. D'après (Katz *et al*, 2011).

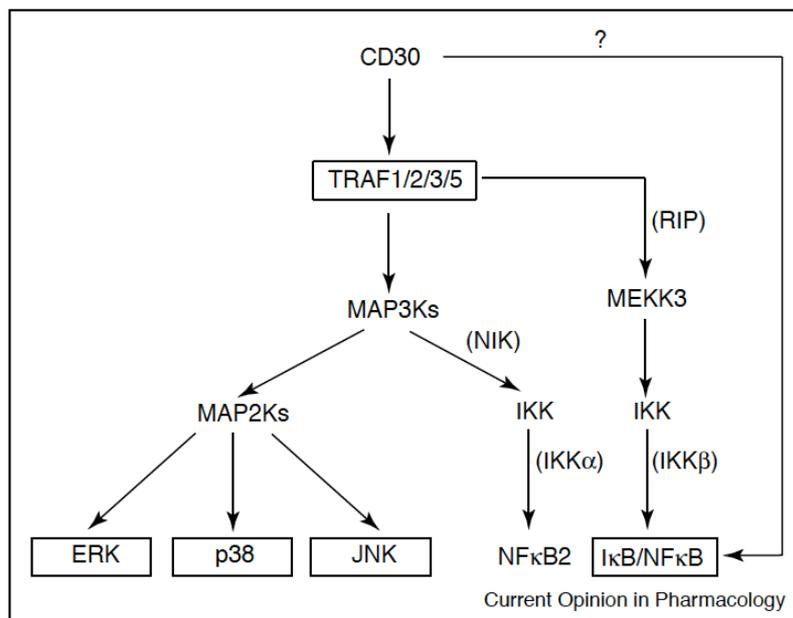


Figure n°30 Voies de signalisations médiées par l'activation du CD30. CD30 peut également activer NF-κB par un mécanisme indépendant de TRAF 1/2/3/5. d'après (Horie & Watanabe, 1998) et (Alshamkhani, 2004).

2.1.6 FONCTION DU CD30 DANS DIFFERENTES HEMOPATHIES LYMPHOÏDES

Le CD30 dans le lymphome de Hodgkin

Le CD30 est initialement connu pour sa positivité les cellules de Hodgkin et de Reed-Sternberg dans le lymphome de Hodgkin (Stein *et al*, 1985). L'activation de la voie NF-KB dans ces cellules est bien connue (Bargou *et al*, 1996) et est essentielle pour leur prolifération et leur survie. (Horie *et al*, 2002) ont démontré que l'activation constitutive de NF-kB dans les cellules H-RS est dû à la surexpression du CD30. (Mir *et al*, 2000) ont montré que les cellules LH étaient résistantes à la mort induite par l'activation du CD30 par le CD30L, bien que la dégradation du TRAF2 médiée par CD30 ait été observée dans ces cellules. Lorsque NF-kB a été inhibé dans les cellules LH, ces cellules sont devenues sensibles à l'apoptose induite par l'activation du CD30 par le CD30L. L'inhibition de l'expression constitutive de NF-kB a rendu les cellules LH sensibles à la mort médiée par CD30, suggérant que la combinaison de l'activation du CD30 par le CD30L et de l'inhibition de NF-kB pourrait être cliniquement utile.

Le CD30 dans les ALCL

Une première équipe américaine a étudié l'effet du CD30L sur des lignées cellulaires d'ALCL, et a trouvé que l'activation du CD30 par le CD30L induit l'apoptose de ces lignées cellulaires d'ALCL, ainsi que la diminution de TRAF2, et une incapacité de ces cellules à activer NF-kB (Mir *et al*, 2000). Une deuxième étude américaine a démontré que la stimulation du CD30 dans une lignée cellulaire ALCL-ALK+ par un CD30L in vitro entraîne l'apoptose d'une partie des cellules ALCL, mais lorsque cette stimulation se poursuit dans le temps, elle entraîne une activation de la voie NF-kB. En fait, une partie des protéines TRAF2 est dégradée (aboutissant à l'apoptose) et l'autre partie des protéines TRAF 2 est dirigée vers un compartiment cellulaire particulier « lipids raft » où TRAF2 se lie avec TNFR-1, TRADD-RIP et forment un complexe qui aboutit à l'activation de NF-kB (Wright *et al*, 2007) (Legler *et al*, 2003). Ainsi, les observations présentées ici correspondent à un modèle dans lequel la perte initiale de TRAF2 suite à un signal CD30 peut conduire à la mort cellulaire, tandis que la translocation de TRAF2 coïncide avec l'activation de NF-kB qui peut alors protéger les cellules restantes de l'apoptose. Cette hypothèse est soutenue par le fait que la suppression de NF-kB augmente l'apoptose médié par l'activation du CD30.

Le CD30 dans les lymphomes T NOS

Une étude multicentrique européenne a étudié l'expression de différentes protéines dans une série de PTCL CD30- et CD30+ en immunohistochimie. Le groupe CD30+ PTCL présentait une perte de plusieurs molécules impliquées dans la signalisation du TCR (CD3, TCRβF1, ZAP-70, Lck, Fyn, Itk) et dans la différenciation/activation des lymphocytes T (les antigènes de surface CD52, CD69, ICOS, et le facteur de transcription NFATc2), qui en revanche, étaient conservés dans les PTCL

CD30-. À l'inverse, les facteurs de transcription JunB et MUM1/IRF4 étaient fortement exprimés dans la plupart des PTCL CD30+, et largement absents dans la majorité des PTCL CD30-. Ces résultats posent la question d'un lien entre la surexpression de CD30 et la diminution de l'expression des molécules associés au TCR. D'autre part, les patients atteints de PTCL CD30- avaient une médiane de survie globale plus faible : 24 mois comparativement à environ 60 mois pour les PTCL CD30+ (Bisig *et al*, 2013).

Le CD30 et ses conséquences dans les LGL T

Une équipe américaine a étudié le profil d'expression génique dans une lignée cellulaire leucémique de LGL (YT), et rapporte que les signaux induits par le CD30 :

- Réduisent l'expression des molécules effectrices cytotoxiques du ligand de Fas, de la perforine, du granzyme B.
- Suppriment complètement l'expression de C-myc qui est un régulateur de la prolifération et un régulateur en amont de l'expression du ligand Fas.
- Augmentent fortement l'expression de CCR7, ce qui suggère un rôle du CD30 dans le déplacement des lymphocytes vers les ganglions lymphatiques.

Les gènes ciblés par le CD30 dans les LGL peuvent être regroupés en catégories fonctionnelles distinctes: activité cytotoxique et pro-apoptotique, prolifération, et trafic de lymphocytes (Muta *et al*, 2000).

Le CD30 dans les ATL

Dans les cellules ATL primaires ainsi que les lignées cellulaires établies à partir de patients ATL, NF-kB est constitutivement (Qu & Xiao, 2011) (Saitoh *et al*, 2008).

Il semble que cette activation constitutive de la voie NF-kB contribue à la survie des cellules ATL et à leur résistance à la chimiothérapie, puisque le traitement des cellules ATL avec un inhibiteur de NF-kB, (Bay 11-7082), induit l'apoptose de ces cellules (Mori *et al*, 2002).

Cependant, les mécanismes à l'origine de l'activation constitutive NF-kB dans les cellules ATL ne sont pas bien compris. Nous avons vu auparavant que Tax est responsable en partie de l'activation de NF-kB, or les ATL présentent un niveau d'expression de Tax extrêmement faible, clairement insuffisant pour activer NF-kB (Furukawa *et al*, 1995). Il existerait un lien entre la surexpression du CD30 par les ATL et l'activation constitutive de la voie NF-kB (Higuchi *et al*, 2005a), mais cela n'est pas formellement démontré à l'heure actuelle.

Concernant les ATL CD30 négatifs qui ont une activation de NF- κ B, nous avons vu dans le chapitre physiopathologie que d'autres explications existent : (Watanabe, 2017) ont retrouvé des mutations de STAT3 (21%), NOTCH (15%), CARD11 (24%), et IRF4 (14%) intervenants dans la voie NF- κ B, et (Yamagishi *et al*, 2012b) ont démontré comment le défaut d'expression de miR-31 dans les ATL aboutissait à l'activation de NF- κ B. A notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature d'études démontrant clairement les effets du CD30 dans les ATL à ce jour.

En conclusion : L'effet de la signalisation du CD30 sur les cellules tumorales in vitro dépend du type de cellule et varie de l'induction de la prolifération et de la survie à l'inhibition de la croissance et l'induction de la mort cellulaire. Un autre facteur important qui influence le résultat de la signalisation CD30 est le stimulus lui-même, qu'il s'agisse d'un anticorps (soluble, cross-linked) ou du CD30L; ces différents stimuli sont susceptibles de déclencher différents type d'oligomérisation du récepteur, et par conséquent différentes voies de signalisation.

2.1.7 EXPRESSION DU CD30 DANS LES HEMOPATHIES AUTRES QUE L' ATL :

Le CD30 a été décrit initialement comme un marqueur des cellules de Hodgkin dans le lymphome de Hodgkin en 1982 (Stein *et al*, 1985). Rapidement ce marqueur a été retrouvés dans de nombreuses autres hémopathies à des niveaux variables. Nous avons recensé les différentes hémopathies exprimant le CD30. Les anticorps anti-CD30 utilisés, et le cut-off pour considérer qu'un prélèvement est positif varient en fonction des différentes études ci-dessous ([Figure n°31](#)).

Hémopathies	CD30+(%)	Référence étude
Lymphome de Hodgkin	25/25 (100%)	(Stein <i>et al</i> , 1985) (Schwab <i>et al</i> , 1982)
Lymphome B diffus à grande cellule	24/97 (25%) 95/385 (25%) 30/80 (37,5%) 14% 35/167 (21%)	(Xu <i>et al</i> , 2017) (Slack <i>et al</i> , 2014) (Malysz <i>et al</i> , 2016) (Hu <i>et al</i> , 2013) (Campuzano-Zuluaga <i>et al</i> , 2013)
Lymphome folliculaire		(Piris <i>et al</i> , 1991) (Malysz <i>et al</i> , 2016)
Lymphome primitif du médiastin		(Malysz <i>et al</i> , 2016) (Rauthe & Rosenwald, 2016)
Lymphome grey zone	¾ (75%)	(Chen <i>et al</i> , 2012)
ALCL	30 cas 19 cas 80/80	(Nakamura <i>et al</i> , 1991), (Agnarsson & Kadin, 1988) (Bossard <i>et al</i> , 2014)
MF	13/41 (32%) 4/10 (40%)	(Sabattini <i>et al</i> , 2013) (Stein <i>et al</i> , 1985) (Duvic, 2011) (Nikoo, 2012) (Benner <i>et al</i> , 2012)
PTCL nos	45/87 (52%) 82/141 (58%) 90% 32%	(Sabattini <i>et al</i> , 2013) (Bossard <i>et al</i> , 2014) (Onaindia <i>et al</i> , 2016) (Weisenburger <i>et al</i> , 2011)
AITL	9/42 (21%) 61/97 (63%) 90%	(Sabattini <i>et al</i> , 2013) (Bossard <i>et al</i> , 2014) (Onaindia <i>et al</i> , 2016)
ENTL (extranodal NK/T lymphomas)	7/10 (70%) 13/28 (46%) 40/72 (56%)	(Sabattini <i>et al</i> , 2013) (Feng <i>et al</i> , 2017) (Kim <i>et al</i> , 2015a)
EATL type 1	9/9 (100%) 7/14 (50%)	(Sabattini <i>et al</i> , 2013) (Bossard <i>et al</i> , 2014)
Papulomatose Lymphoïde	9	(Duvic, 2011)
PTLD	85,25%	(Vase <i>et al</i> , 2015) (Chen <i>et al</i> , 2013)
Mastocytose	23/58 (40%)	(Sotlar <i>et al</i> , 2011) (van Anrooij <i>et al</i> , 2014) (Valent <i>et al</i> , 2011)

Figure n°31 Revue de la littérature sur l'expression du CD30 dans les hémopathies malignes.

2.1.8 EXPRESSION DU CD30 DANS LES TUMEURS SOLIDES, REVUE DE LA LITTÉRATURE

Une étude américaine a fait une revue récente de la littérature sur l'expression du CD30 dans les tumeurs solides. Le CD30 est principalement exprimé dans les carcinomes embryonnaires 77% (191/247), les sarcomes myofibroblastiques 93% (14/15), tumeurs germinales mixtes 65% (15/27), et les carcinomes principalement de localisation ORL 24% (18/76) (Berger *et al*, 2017a).

2.1.9 EXPRESSION DU CD30 DANS LES ATL

Dans la première série historique du CD30 (Stein *et al*, 1985), l'équipe avait testé l'anticorps Ki-1 (anticorps anti-CD30) sur 60 lymphomes T périphériques dont 14 ATL, et 3/14 étaient positifs pour le CD30.

Une équipe allemande a reporté, en 1990, six cas de lymphomes anaplasiques CD30+ de forme cutané qui avaient une intégration clonale de l'ADN pro-virale d'HTLV-1 détecté en Southern Blot (Anagnostopoulos *et al*, 1990).

En 1994, une équipe japonaise a étudié dans les caractéristiques immunohistochimiques et cliniques chez 36 patients atteints de lymphome et qui présentaient une intégration clonale du provirus HTLV-I. L'expression de l'antigène CD30 a été mise en évidence dans 7 de ces 36 cas (19,4%), par IHC sur des biopsies ganglionnaires. Une comparaison des cas d'ATL avec et sans expression d'antigène CD30 montrait que les patients CD30+ avaient plus de lymphocytes anormaux circulant mais moins d'hypercalcémie que les patients CD30- (Ohtsuka *et al*, 1994).

Une étude japonaise en 1995 a étudié l'expression de l'antigène CD30 chez les ATL et a documenté les caractéristiques clinico-pathologiques de ces cas. Dans leur série, 21/91 ATL étaient CD30 positifs. L'expression du CD30 dans les ATL de forme lymphome semblait être associée de manière significative à l'expression de CD54 (ICAM-1, molécule d'adhésion) : 81,3% chez les lymphomes CD30+ versus 9,1% pour les lymphomes CD30 négatifs, et inversement associé à l'expression de LFA-1a (CD11) : 37,5% versus 93,9%. Les lymphomes CD30+ présentaient des adénopathies plus volumineuses (50% v. 12,1%), plus d'atteintes extra-ganglionnaire (68,8% V. 9,1%) mais moins d'évolution vers une forme leucémique (6,3% v. 57,6%), moins d'atteinte médullaire (6,3% v. 48,5%), et moins d'hypercalcémie (6,3% v. 42,4%) (P <0,05) que les lymphomes CD30 négatifs (et respectivement). Il n'y avait pas de différence significative entre les survie globale des deux groupes (Takeshita *et al*, 1995).

En 1999, une équipe a rapporté 3 patients présentant un ATL forme lymphome de morphologie anaplasique CD30 + au sein d'une cohorte brésilienne de 28 patients (Barbosa *et al*, 1999).

(Higuchi *et al*, 2005b) ont examiné l'expression de CD30 en FACS, dans des lymphocytes du sang périphérique, des cellules ganglionnaires, et des cellules de liquide péritonéale de patients ATL. Les cas ATL dans lesquels plus de 30% des cellules exprimaient CD30 étaient classés comme CD30 positifs. L'expression de CD30 a été observée dans 8 des 66 cas ATL (12,1%) et principalement dans le type aigu. Ce faible nombre peut être expliqué par le cut-off de 30% pour établir la positivité du CD30.

Une étude américaine de 2013 a montré que la perte de l'expression de foxP3 et l'expression ou gain d'expression de CD30 était associé au phénotype anaplasique. Ils ont effectué une analyse immunohistochimique pour CD25, Foxp3 et CD30 sur des échantillons de 42 patients ATL (des US/Caraïbes) et ils ont corrélé ces marqueurs avec un sous-type morphologique et des caractéristiques cliniques. Chez les 16 patients sur 42 qui ont eu des biopsies successives, ils ont regardé la stabilité de l'expression de ces marqueurs. Foxp3 était exprimé dans 26 des 42 biopsies initiales (62%). Il était plus fréquent dans les types pleïomorphes de petites et moyennes cellules que dans les grandes cellules. L'expression de Foxp3 étaient inchangées dans les biopsies successives chez 13 des 16 patients. Les biopsies successives de 2 patients avec un variant à cellule moyenne pleïomorphique ont montré une diminution de l'expression de Foxp3 et l'apparition de l'expression de CD30, alors qu'elles présentaient une progression morphologique vers la forme anaplasique. La deuxième biopsie d'un troisième patient a révélé une transformation vers la forme anaplasique avec la perte de Foxp3, mais elle est restée CD30-. L'expression Foxp3 semble être corrélée avec les types pleïomorphes à petites et moyennes cellules et pourrait être perdue lors d'une évolution vers une forme anaplasique. L'évolution vers la forme anaplasique pourrait être associée au gain de l'expression CD30 (Yao *et al*, 2013).

Dans une étude française, (Bossard *et al*, 2014) ont démontré la corrélation entre la positivité du CD30 en immuno-histochimie et le taux d'ARNm sur une série de 376 PTCL. Au total, 66% (248/376) des PTCL exprimaient le CD30 (le seuil de positivité du CD30 était >5%). Le CD30 avait été testé sur 9 ATL, et 5 était positifs.

	Nombre d'ATL CD30+/nombre ATL
Stein et al, 1985	3/14 (21%)
Takeshita et al, 1995	21/91 (23%)
Ohtsuka et al, 1994	7/36 (19%)
Barbosa et al, 1999)	3/28 (10%)
Bossard et al, 2014	5/9 (55%)

Figure n°32 Revue de la littérature sur l'expression du CD30 dans les ATL.

2.1.10 LE MARQUAGE CD30 EN IMMUNO-HISTOCHIMIE, UTILISATION EN PRATIQUE :

Il existe des risques liés au prélèvement ou à la technique d'IHC pouvant être responsables de faux positifs ou de faux négatifs (Wasik *et al*, 2013). Les pathologistes et les cliniciens doivent être attentifs à ces biais afin de ne pas compromettre l'interprétation du CD30. Les risques sont les suivants :

Liés au prélèvements :	Liés à l'IHC :
Petite taille Tissu écrasé ou déformé Faible fixation Retards dans le transfert de tissu frais dans le fixateur Volume fixateur insuffisant Temps insuffisant en fixateur Mauvaise pénétration du fixateur dans de grands fragments de tissu Fixation excessive Dépôt de pigments formol Interférence avec la récupération de l'antigène Tissu nécrotique	Compréhension insuffisante du modèle de réactivité des anticorps Contrôles positifs ou négatifs inappropriés Altérations des réactifs Portée insuffisante du pannel d'anticorps Utilisation des réactifs périmés

Figure n°33 Risques liés au prélèvement ou à la technique d'IHC pouvant être responsables de faux positifs ou de faux négatifs.

NordiQC est une organisation scientifique indépendante qui promeut une meilleure qualité de l'IHC. Ils ont évalué la coloration du CD30 parmi 252 laboratoires en 2015. Suivant leurs critères de coloration optimale, seulement 71% (179/252) des sites ont obtenu une coloration adéquate. Ces chiffres, par rapport aux résultats antérieurs de 2004, 2009, et 2011 lorsque le nombre de laboratoires participants était plus petit, montrent une diminution de la fréquence de coloration jugée adéquate. L'étude de NordiQC a conclu que les anticorps monoclonaux BER-H2, 1G12, 15B3, CON6D/B5, JCM182 et rmAb EP154 sont tous valables pour la détection du CD30. Ils recommandent d'utiliser l'amygdale comme témoin positif ([Figure n°34](#)).

Criteria for optimal staining
- At least weak to moderate and distinct membranous staining of activated interfollicular and perifollicular B and T cells in the tonsil
- At least weak to moderate, predominantly membranous and dot-like cytoplasmic staining of the majority of the Hodgkin cells in Hodgkin lymphoma
- Moderate to strong, predominantly membranous staining of the majority of the neoplastic cells in the embryonal carcinoma; weak background staining due to necrosis was accepted
- Strong cytoplasmic staining in the plasma cells in all specimens
- No or only a weak background staining

Figure n°34 Critères de coloration optimale CD30, d'après (Goldstein *et al*, 2007).

2.1.11 ÉTUDE DU BV SUR DES CELLULES ATL IN VITRO ET IN VIVO

L'effet de la thérapie médiée par le CD30 dans des lignées de cellules ATL a été étudié in vitro (Maeda *et al*, 2010). Pour cela, ils ont utilisé le SGN-35, un mAb anti-CD30 conjugué à la monométhyl auristatine E. Trois lignées cellulaires infectées par HTLV-I ont été co-cultivées avec du SGN-35, et les effets inhibiteurs de croissance sur les cellules infectées par HTLV-I ont été évalués en utilisant un test de prolifération cellulaire in vitro et une analyse du cycle cellulaire. Le SGN-35 a montré une activité inhibitrice de la croissance dans les lignées cellulaires infectées par HTLV-I in vitro. Dans les cellules Karpas 299, la co-culture avec SGN-35 diminuait la population de cellules en phase S (de 39% à 12%) avec une augmentation du pourcentage de cellules apoptotiques en phase pré-G1 (de 5% à 61%) (Figure n°35-d). Dans les cellules S1T, SGN-35 diminuait également la population de cellules en phase S (de 35% à 10%) avec une augmentation du pourcentage de cellules apoptotiques en phase pré-G1 (de 7% à 32%) de manière dose dépendante (Figure n°35-e). En revanche, l'effet de SGN-35 sur le cycle cellulaire des cellules HUT-102 était plus faible que sur les cellules S1T (Figure n°35-f). Ils ont ensuite observé que le traitement par SGN-35 augmentait la phase G2/M des cellules S1T (de 6% dans les cellules non traitées à 29%) ainsi que les cellules Karpas 299 (de 15% dans les cellules non traitées à 25%) mais avaient peu d'effet sur les cellules HUT-102.

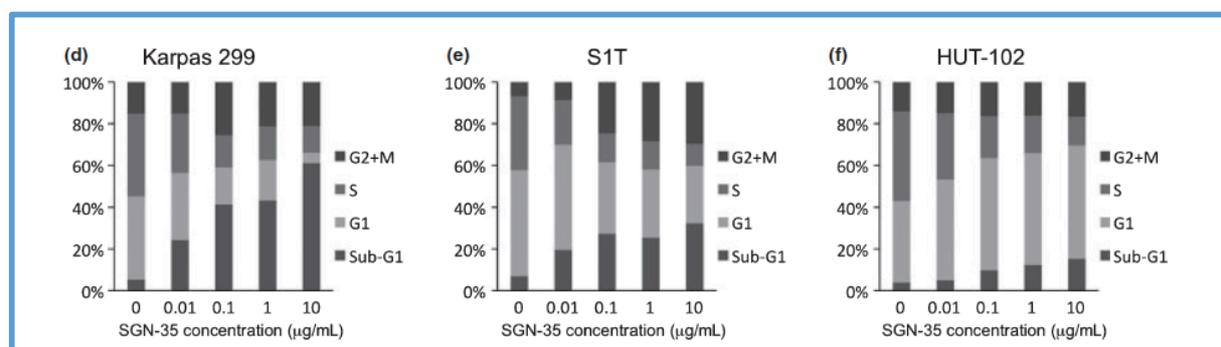


Figure n°35 Effets inhibiteurs de la croissance du SGN-35 sur le cycle cellulaire. Les cellules HUT-102, S1T et Karpas 299 ont été cultivées en l'absence ou en présence de diverses concentrations de SGN-35 (d-f) pendant 48 h à 37 ° C. Le cycle cellulaire a été analysé avec un kit de flux de bromodeoxyuridine. Le pourcentage de cellules dans chaque phase du cycle cellulaire (sous-G1, G1, S et G2 / M) a été évaluée à l'aide de la cytométrie de flux.

Pour étudier davantage les effets du SGN-35 sur les cellules infectées par HTLV-I in vivo, ils ont utilisé des souris NOD/SCID à qui ils ont greffé par voie sous-cutanée des cellules HUT-102 ou Karpas 299. La greffe de cellules HUT-102 et Karpas 299 a augmenté de taille rapidement chez les souris (Figure n°36). Les souris ont été traitées avec du SGN-35 à la dose d'un 1 mg/kg, une injection tous les 3 jours pour un total de cinq injections. A J14, le SGN-35 inhibait également la croissance tumorale des cellules HUT-102. Ces données suggèrent que la thérapie médiée par le CD30 avec du SGN-35 serait utile pour les patients atteints d'ATL.

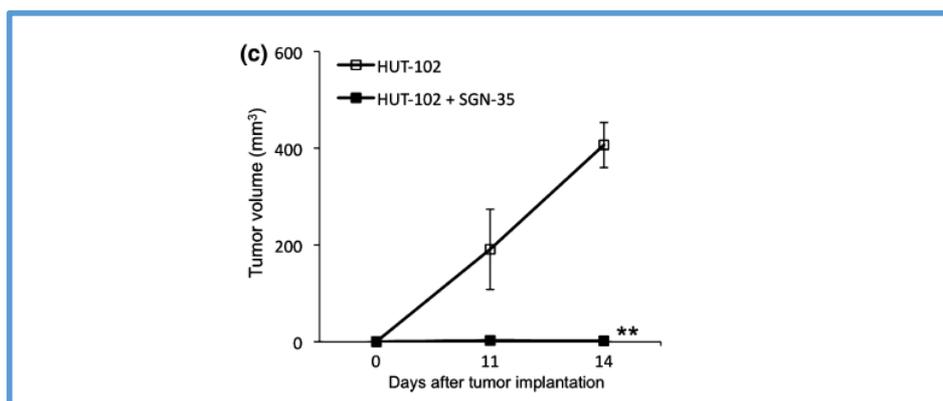


Figure n°36 Effet du SGN-35 sur la croissance de cellules infectées par HTLV-I chez des souris NOD/SCID. Des souris femelles de sept semaines ont été greffées par voie sous-cutanée avec des cellules HUT-102 ou Karpas 299. Un jour après l'injection de cellules, les souris ont reçu du SGN-35 (1 mg/kg) (c) tous les 3 jours pour un total de cinq injections. La taille de la tumeur a été mesurée à 11, 14 et 17 jours. Les données montrées représentent une valeur moyenne \pm SD pour quatre souris de chaque groupe. Les différences statistiquement significatives entre les souris traitées par mAb et les souris témoins sont représentées (** P <0,01).

2.2 THERAPIE CIBLEE ANTI-CD30 : LE BRENTUXIMAB VEDOTIN

2.2.1 MECANISME D'ACTION

Le SGN-30, un anticorps monoclonal chimérique IgG1, a été un des premiers agents développés spécifiquement contre l'antigène CD30 pour les formes réfractaires de lymphome de Hodgkin et d'ALCL (Wahl *et al*, 2002). Les études sur des lignées cellulaires de lymphome de Hodgkin et des modèles de souris xénotransplantés ont montré une activité anti-tumorale du SGN-30 dans le lymphome de Hodgkin, vraisemblablement par cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) (Terriou *et al*, 2013). Cependant, bien que le SGN-30 ait montré une activité anticancéreuse dans les études précliniques, son activité dans les essais cliniques était décevante (Forero-Torres *et al*, 2009).

C'est sur la base de ces travaux qu'a pu être développé le SGN-35 (Brentuximab Vedotin), un immunoconjugué qui associe l'anticorps SGN-30 à un agent poison du fuseau, le monométhyl auristatin E (MMAE) par le biais d'un pont dipeptide ([Figure n°37](#)) (Younes *et al*, 2010) (Deng *et al*, 2013). Le Brentuximab Vedotin se lie au domaine extracellulaire du CD30, s'intériorise par endocytose médiée par la clathrine et se déplace ensuite vers le lysosome où les protéases clivent le peptide liant et libèrent le MMAE dans le cytosol. Le MMAE se lie à la tubuline et inhibe la polymérisation des microtubules, et induit l'apoptose dans les lymphomes exprimant CD30 ([Figure n°38](#)). Le MMAE est également diffusible dans le microenvironnement, où il semble exercer un effet bystander. Ce concept d'effet bystander a été suggéré par les faibles taux d'occupation des sites de liaison CD30, 3%, dans les cellules de lymphomes chez des patients hautement sensibles au Brentuximab Vedotin (Fromm *et al*, 2012).

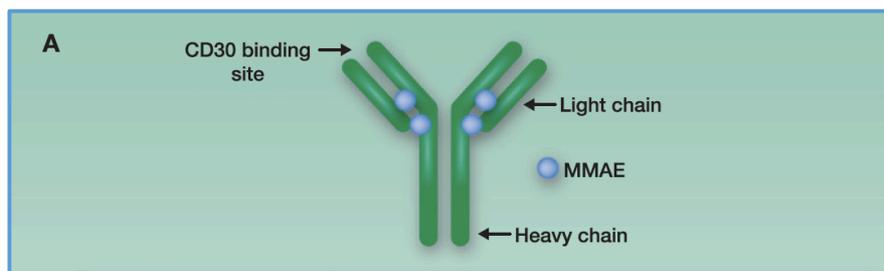


Figure n°37 Schéma de la composition du Brentuximab qui associe l'anticorps SNG-30 à un poison du fuseau le monométhyl auristatin, d'après (Katz *et al*, 2011).

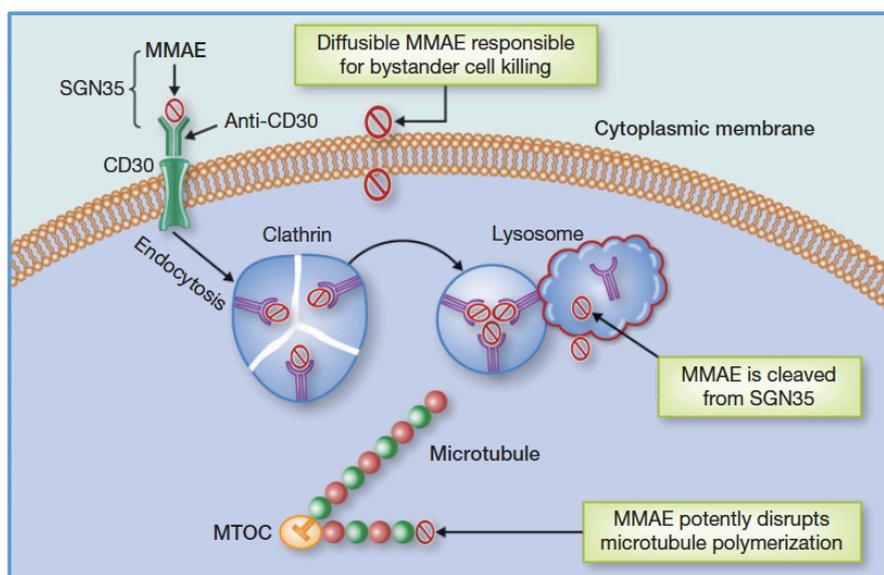


Figure n°38 Mécanisme d'action du Brentuximab, d'après (Deng *et al*, 2013).

2.2.2 AMM DU BRENTUXIMAB VEDOTIN

Le Brentuximab Vedotin a l'AMM dans les indications suivantes :

- Les lymphomes de Hodgkin CD30+ récidivants ou réfractaires chez l'adulte après ASCT ou après deux traitements antérieurs quand l'ASCT ou une polychimiothérapie n'est pas une option de traitement,
- Les lymphomes de Hodgkin CD30+ en entretien quand il existe un risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT en rechute (Younes *et al*, 2012),
- Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules systémique récidivants ou réfractaires (Pro *et al*, 2012).

2.2.3 REVUE DE LA LITTÉRATURE DE L'UTILISATION DU BV DANS LES LYMPHOMES B

A. LYMPHOMES DE HODGKIN

Les premiers résultats d'une étude multicentrique de phase II ont été présentés dès 2012 (Younes *et al*, 2012). Un total de 102 patients présentant un lymphome de Hodgkin en rechute après autogreffe a reçu du Brentuximab Vedotin à la posologie de 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines. Ces patients avaient reçu au moins 3 (de 1 à 13) traitements dans les suites de la rechute post-autogreffe. L'objectif principal de l'étude était d'étudier le taux de réponse globale, selon les critères de Cheson 2007, observé par un comité de relecture indépendant. Le taux de réponse globale rapporté est de 75 % dont 35 patients (34 %) sur les 102 présentant une réponse complète. Une réduction tumorale a pu être observée pour 94 % des patients. La durée médiane de réponse au traitement est de 6,7 mois pour l'ensemble de la cohorte, passant à 20,5 mois pour les patients en rémission complète. Le suivi médian de cette étude était de 18,5 mois (de 1,8 à 23,5 mois). La survie globale à un an est de 89 %. La durée médiane de survie sans progression était de 7,8 mois avec le Brentuximab Vedotin contre 4,1 mois avec le dernier traitement reçu. Les effets secondaires les plus fréquemment observés (tous grades confondus) étaient les suivants : neuropathie sensitive (42 %), nausées (35 %), fatigue (34 %), neutropénie (19 %), diarrhées (18 %), fièvre (14 %), vomissements (13 %), arthralgies (12 %), prurit (12 %), myalgies (11 %), neuropathie motrice (11 %) et alopecie (10 %). Cinquante-cinq pour cent des patients ont présenté un effet secondaire de grade 3 ou 4 qui, en dehors des neuropathies (8 %), était représenté par des anomalies biologiques : neutropénie (20 %), thrombopénie (8 %) ou anémie (6 %). Il n'a été observé aucune neutropénie fébrile ni décès toxique durant l'étude.

Il faut noter que cette étude s'adressait à une population de patients particulièrement graves, 71 % d'entre eux étant considérés comme réfractaires à la ligne de traitement antérieure et que 42 % n'ont pas obtenu de réponse au traitement précédant l'entrée dans l'étude.

B. DLBCL

Etude de phase II (Jacobsen et al, 2015)

Sur les 49 patients de cette étude, 57% étaient des hommes (n = 28) et l'âge médian était de 62 ans. Ces patients avaient des niveaux variables d'expression du CD30. Une réponse objective au BV a été notée chez 43% des patients (n = 21) avec une durée médiane de réponse de 22 semaines. La rémission complète était obtenue dans 17% des cas (n = 8) (durée médiane : 66,4 semaines) et 27% des cas (n = 13) ont obtenu une réponse partielle. La maladie a été maintenue stable chez 22% des patients (n = 11) et 33% (n = 16) ont connu une progression de la maladie. Seize autres patients recevaient du BV combiné avec du rituximab et présentaient une bonne tolérance.

Étude de phase II, (Yasenchak et al, 2014)

Cette étude évalue l'association BV avec la chimiothérapie standard R-CHOP dans le traitement de première ligne des patients atteints de DLBCL CD30+. Douze patients ont atteint la fin du traitement sur 33 enrôlés. L'âge médian était de 66 ans. Une réponse objective a été observée dans 92% des cas (n = 11). La réponse complète a été atteinte chez 58% des patients (n = 7) et 33% (n = 4) ont eu une réponse partielle. Une progression de la maladie a été observée chez un patient.

C. LYMPHOPROLIFÉRATION POST-TRANSPLANTATION (PTLD)

Étude de phase I (Gandhi et al, 2014)

Dans cette essai de phase I/II utilisant du BV chez des PTLT adultes CD30+, sur les six patients, l'un était polymorphe (CD30+, EBV +), quatre étaient B monomorphes (tous CD30 +) et l'autre était T (CD30-, EBV+). L'âge médian était de 61 ans, 33% (n = 2) étaient des hommes et le suivi médian était de neuf mois. Cinq patients (71%) avaient une réponse complète et aucun d'entre eux n'a présenté de progression de la maladie.

Étude de phase II (Jacobsen et al, 2015)

Dans cette étude, trois patients avaient des PTLT CD30 +. Les données sur l'âge et le genre ne sont pas disponibles pour ces patients. Un patient a eu une réponse objective, un a atteint une rémission complète, et le dernier a eu une progression de la maladie.

D. LYMPHOME GREY ZONE (GZL)

Dans une étude de phase II (Jacobsen *et al*, 2015), il y avait six patients avec une GZL CD30+. Les données sur le genre et l'âge ne sont pas disponibles pour ce sous-ensemble de patients. Une réponse complète a été montrée dans 50% (n = 3). Un patient a atteint une réponse complète et 2 avaient une réponse partielle. Deux patients n'ont pas eu de progression de leur maladie versus un qui a progressé sous BV seul.

E. LYMPHOME B PRIMITIF DU MEDIASTIN (PMBL)

Il existe une étude de phase II (Jacobsen *et al*, 2015) portant sur six patients atteints de PMBL. Au total, six patients présentant une récurrence de leur PMBL CD30+ ont été inclus. Les données sur l'âge et le genre ne sont pas disponibles pour ce sous-ensemble. Un patient a eu une rémission complète, un autre une réponse complète, deux patients ont progressé, et trois ont eu une maladie stable.

2.2.4 REVUE DE LA LITTÉRATURE DANS L'UTILISATION DU BV DANS LES LYMPHOMES T

A. LYMPHOME A GRANDE CELLULE ANAPLASIQUE SYSTEMIQUE (SALCL)

Une étude de phase II américaine a évalué l'utilisation du BV sur un total de 58 patients présentant un ALCL en rechute ou réfractaire à au moins une première ligne thérapeutique, toujours à la posologie de 1,8 mg/kg toutes les trois semaines. Soixante-douze pour cent des patients présentaient un lymphome ALK-. L'âge médian était de 52 ans (14-76 ans). Ces patients avaient reçu une médiane de deux traitements (de 1 à 6 lignes) sans comptabiliser l'autogreffe. Il s'agissait d'une population particulièrement grave dans la mesure où 62 % des patients étaient considérés comme réfractaires primaires et que 50 % n'ont pas obtenu de réponse au traitement précédent l'entrée dans l'étude. L'objectif principal de l'étude était d'étudier le taux de réponse globale, selon les critères de Cheson 2007, observé par un comité de relecture indépendant. Le taux de réponse globale, selon ces critères, a été de 86 % dont 57% de réponse complète et 29% de réponse partielle. Une réduction tumorale était observée pour 97 % des patients. Ces réponses apparaissent généralement au bout de six semaines de traitement. La durée médiane de réponse au traitement est de 13,3 mois pour l'ensemble de la cohorte. La survie globale à un an est de 70 %. La durée médiane de survie sans progression était de 5,9 mois avec le précédent traitement contre 14,3 mois avec le Brentuximab Vedotin. Les effets secondaires observés chez plus de 20 % étaient les suivants : neuropathie sensitive (41 %), nausées (40 %), fatigue (38 %), fièvre (34 %), diarrhées (29 %), éruption cutanée (24 %), constipation (22 %), neutropénie (21 %). Soixante pour cent des patients ont présenté un effet secondaire de grade 3 ou 4 : neuropathie (12 %), neutropénies (21 %), thrombopénie (14 %) ou anémie (7 %). Ces effets secondaires ont motivé un arrêt de traitement pour 14 patients (24 %) dont six pour neuropathie sensitivo-motrice. Cet effet secondaire est aussi la principale cause à l'origine d'un report de dose (14 %) ou d'une réduction de dose chez 4 patients. De fait, dans cette étude de phase II, 16 patients ayant obtenu une rémission complète après traitement par Brentuximab Vedotin ont pu bénéficier d'une intensification thérapeutique par autogreffe ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques afin de consolider cette réponse (Pro *et al*, 2012).

Une étude de phase I/II d'une équipe japonaise a évalué le traitement par BV de 5 sALCL CD30 + en rechutes ou réfractaires. Parmi ces patients, 100% (n = 5) ont une réponse objective (durée médiane de 38,8 semaines). 90% (n = 4) ont atteint une rémission complète (durée médiane non disponible) et 20% (n = 1) ont atteint une réponse partielle Dans l'(Ogura *et al*, 2014).

Une autre étude américaine de 2014, de phase II, a étudié le retraitement de 8 sALCL qui avaient eu initialement une réponse objective avec du BV, la médiane d'âge des patients atteints de sALCL était de 51,5 ans et 50% étaient des hommes. Tous les patients sALCL étaient CD30 + (n = 8) et 38% (n = 3) étaient ALK +. Une réponse objective a été observée chez 88% (n = 7) (durée médiane

de 28 semaines). Cinq patients (63%) ont obtenu RC (durée médiane de 20 semaines) et 25% (n = 2) ont eu une réponse partielle (Bartlett *et al*, 2014).

B. ALCL CUTANE PRIMITIF

Une équipe américaine a publié une étude de phase II portant sur l'efficacité du BV dans lymphomes T cutanés et les syndromes lymphoprolifératifs CD30+. Sur les 48 patients au total, il y avait 4 ALCL cutané primaire. L'information sur le genre et l'âge n'est pas spécifiée pour ces sous-populations. Tous ces patients (n = 4) ont obtenu une réponse objective et complète (durée médiane 18 semaines) (Tetzlaff *et al*, 2013).

C. SYNDROME DE SEZARY (SS)/MYCOSIS FUNGOIDES (MF)

Une première étude de phase II de 2012, décrit l'utilisation du BV dans le traitement des MF (n = 14) et des SS (n = 1) exprimant le CD30. L'âge médian était de 64 ans. Une réponse objective a été observé dans 60% (n = 9) (CR non spécifié par rapport à PR). (Bashey *et al*, 2012).

Une équipe américaine a publié une étude de phase II sur l'efficacité du BV dans lymphomes T cutanés et les syndromes lymphoprolifératifs CD30+. Sur les 48 patients au total, il y avait 28 MF. Parmi ces patients, 60% (n = 21) ont atteint un OR (durée médiane 14,4 semaines). 8 patients (23%) ont atteint une RC (durée médiane non déclarée) et 37% (n = 13) ont présenté une RP (Tetzlaff *et al*, 2013).

Une étude plus récente de phase II détaille le traitement par BV de 22 patients atteints de MF et 10 patients atteints de SS. L'expression de CD30 était variable. L'âge médian était de 62 ans. Une réponse objective a été observé dans 70% (n = 21), dont 1 patient en réponse complète, et 20 en réponse partielle. SD dans 13% des cas (n = 4) et PD dans 17% (n = 5) (Kim *et al*, 2015).

D. LYMPHOME T PERIPHERIQUES/LYMPHOME T ANGIO-IMMUNOBLASTIQUE (LAI)

Une équipe américaine a publié en 2014, une étude de phase II, portant sur l'efficacité du BV dans les rechutes de lymphomes T. L'étude comprenait 35 patients atteints de PTCL dont 22 de PTCL-NOS et 13 de LAI. Les hommes représentaient 77% avec un âge médian de 64 ans. Tous les patients étaient CD30+. Une réponse objective a été observé dans 41% des patients (n = 14) (durée médiane de 30,4 semaines). La réponse complète a été atteinte chez 24% (n = 8) (durée médiane de 30,4 semaines) et 18% (n = 6) étaient en réponse partielle. 18% étaient en maladie stable (n = 6) et 41% (n = 14) ont eu une progression (Horwitz *et al*, 2014).

E. PAPULOMATOSE LYMPHOÏDE (LYP)

Une équipe américaine a publié une étude de phase II évaluant l'efficacité du BV dans lymphomes T cutanés et les syndromes lymphoprolifératifs CD30+. Sur les 48 patients au total, il y avait neuf papulomatose lymphoïde. Les informations sur le sexe et l'âge ne sont pas spécifiées pour cette sous-population. Tous ces patients (n=9) ont eu une réponse objective (durée médiane de 23 semaines). Le taux de réponse complète était de 56% (n=5) et le taux de réponse partielle de 44% (n=4) (Tetzlaff *et al*, 2013).

F. ATL

Une équipe américaine a mené un essai de phase I, évaluant l'efficacité et la tolérance du Brentuximab Vedotin en première ligne chez les lymphomes T soit en séquentiel (2 cures de BV suivies de 6 CHOP) ou 6 cures de BV-CHP/3 semaines. Les 2 ATL de la cohorte ont eu chacun une réponse complète, et la PFS était de 7,1 mois et 22,8 mois (Fanale *et al*, 2014).

Dans une étude française qui a testé l'efficacité du BV-CHP pour les lymphomes T en rechute ou réfractaires, il y avait un ATL CD30- qui a progressé durant le traitement (Lamarque *et al*, 2016).

2.2.5 LES ESSAIS CLINIQUES EN COURS

A. LES ESSAIS CLINIQUES EN COURS DU BRENTUXIMAB VEDOTIN DANS LES LYMPHOMES T

ESSAIS CLINIQUES en cours Brentuximab Vedotin et Lymphome T				
Numéro NCT	Titre de l'essai clinique	Statut	Phase	Date de début
NCT03205891	Study of Brentuximab Vedotin Plus TAK228 for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma, Anaplastic Large Cell Lymphoma and Other CD30+Peripheral T-Cell Lymphomas	Not yet recruiting	Phase 1	August 2017
NCT02497131	Study on the Role of Brentuximab Vedotin as Single Agent in the Treatment of Relapsed/Refractory CD30+ PTCL Patients	Recruiting	Phase 2	September 2015
NCT02581631	An Investigational Immuno-therapy Safety and Effectiveness Study of Nivolumab in Combination With Brentuximab Vedotin to Treat Non-Hodgkin Lymphomas	Recruiting	Phase 1 Phase 2	December 2015
NCT03246750	B-MAD Chemotherapy in Newly-diagnosed Extranodal NK/ T-cell Lymphoma	Not yet recruiting	Phase 1 Phase 2	January 2018
NCT02616965	A Study to Assess the Feasibility of Romidepsin Combined With Brentuximab Vedotin in Cutaneous Tcell Lymphoma	Recruiting	Phase 1	February 2017
NCT01578499	A Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin(SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma	Active, not recruiting	Phase 3	August 2012
NCT02588651	A Phase II Study of Single Agent Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory CD30 Low (<10%) Mature T Cell Lymphoma (TCL)	Recruiting	Phase 2	June 2016
NCT01777152	ECHELON-2: A Comparison of Brentuximab Vedotin and CHP With Standard-of-care CHOP in the Treatment of Patients With CD30-positive Mature T-cell Lymphomas	Active, not recruiting	Phase 3	January 2013
NCT03113500	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With CD30-Positive Peripheral Tcell Lymphoma	Recruiting	Phase 2	December 2017
NCT03217643	CHP-BV Followed by Consolidation With High-dose Therapy / ASCT as Frontline Treatment of Patients With EATL Type 1.	Not yet recruiting	Phase 2	September 2017
NCT01352520	SGN-35 in CD30-positive Lymphoproliferative Disorders (ALCL), Mycosis Fungoides (MF), and Extensive Lymphomatoid Papulosis (LyP)	Active, not recruiting	Phase 2	June 2011
NCT02499627	A Phase II Study With Bendamustine Plus Brentuximab Vedotin in Hodgkin's Lymphoma and CD30+ Peripheral T-cell Lymphoma in First Salvage Setting: the BBV Regimen	Recruiting	Phase 2	October 2015
NCT02280785	Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory CD30-positive Non-Hodgkin Lymphomas	Recruiting	Phase 2	November 2014

Figure n°39 Essais cliniques en cours sur l'utilisation du Brentuximab Vedotin dans les hémopathies T.

B. LES ESSAIS CLINIQUES EN COURS SUR LA PRISE EN CHARGE DES ATL

ESSAIS CLINIQUES en cours sur les ATL				
Numéro NCT	Titre de l'essai clinique	Statut	Phase	Début de l'étude
NCT01626664	KW-0761 or Investigator's Choice in Subjects With Previously Treated Adult T-cell Leukemia-Lymphoma (ATL)	Active, not recruiting	Phase 2	June 2012
NCT01724177	A Phase 2 Study of Lenalidomide in Patients With Relapsed or Recurrent Adult T-cell Leukemia-lymphoma	Active, not recruiting	Phase 2	November 2012
NCT02737046	Belinostat Therapy With Zidovudine for Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma	Recruiting	Phase 2	December 12, 2016
NCT02955589	Efficacy and Safety of Oral HBI-8000 in Patients With Relapsed or Refractory Adult T Cell Lymphoma (ATL)	Recruiting	Phase 2	November 2016
NCT00924170	Phase II Trial of LMB-2, Fludarabine and Cyclophosphamide for Adult T-Cell Leukemia	Active, not recruiting	Phase 1 Phase 2	October 31, 2008
NCT03264131	BV-CHEP Chemotherapy for Adult T-cell Leukemia or Lymphoma	Not yet recruiting	Phase 2	September 15, 2017
NCT02689453	Subcutaneous Recombinant Human IL-15 (s.c. rhIL-15) and Alemtuzumab for People With Refractory or Relapsed Chronic and Acute Adult T-cell Leukemia (ATL)	Recruiting	Phase 1	January 28, 2016
NCT01712659	Ruxolitinib for Adult T-Cell Leukemia	Recruiting	Phase 2	October 3, 2012
NCT02631746	Nivolumab in Treating Patients With HTLV-Associated T-Cell Leukemia/Lymphoma	Recruiting	Phase 2	June 3, 2016

Figure n°40 Essais cliniques en cours dans les ATL.

PARTIE 3 - ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE ET CLINIQUE**3.1 OBJECTIFS :**

- L'objectif principal de l'étude anatomo-pathologique est d'étudier l'expression de l'antigène CD30 à la surface des cellules tumorales d'ATL sur différents prélèvements histologiques de patients, via la technique d'immuno-histochimie. Les objectifs secondaires sont : d'objectiver une éventuelle corrélation entre l'expression du CD30 et la morphologie des cellules tumorales, et d'étudier l'évolution de l'expression du CD30 chez un même patient au cours du temps sur différents prélèvements sériés après traitement par du Brentuximab Vedotin.
- L'objectif principale de l'étude clinique rétrospective descriptive est d'évaluer la réponse thérapeutique (réponse globale) des patients de la cohorte d'ATL du service d'hématologie adulte de Necker au Brentuximab Vedotin seul ou en association à de la chimiothérapie. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie globale, la survie sans progression, la tolérance, et la possibilité d'allogreffe. Ces résultats ont été comparés à un groupe contrôle d'ATL en première ligne de forme aigue ou lymphome pris en charge à Necker à la même période avec le traitement standard : CHOP ou CHOEP et traitement prophylactique ou curatif neuro-méningé par de la chimiothérapie intra-thécale.

C = Cyclophosphamide (Endoxan) : 750 mg/m² à J1

H = Hydroxyadriamycine (Adriblastine) : 50 mg/m² à J1

O = Oncovin (vincristine) : 1 mg/m² à J1

E = Etoposide : 100mg/m² de J1 à J3)

P = Prédnisone (Solupred) : 40 mg/m² de J1 à J5

BV= Brentuximab Vedotin : 1,8 mg/kg en IV à J1/3semaines

3.2 MATERIELS ET METHODES :

3.2.1 ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Nous avons repris tous les prélèvements des patients ATL du service d'anatomopathologie de Necker de 2000 à 2017. Grâce au logiciel Diamic, nous avons recensé 87 prélèvements d'ATL codés soit J7P8 ou J7P9, desquels nous avons exclus tous les prélèvements cytologiques. Sur les 66 prélèvements histologiques d'ATL (correspondant à 48 patients), nous avons étudié l'expression du CD30. Tous les patients avaient eu une sérologie HTLV-1, et le diagnostic d'ATL était non équivoque. Nous avons fait recouper les blocs disponibles, afin d'avoir une coloration Hématoxyline Éosine (HE), et un phénotype immuno-histochimique similaire et détaillé pour tous les prélèvements : CD3, CD4, CD7, CD8, CD30 (clone Ber-H2, fournisseur DAKO). Le diagnostic anatomopathologique d'ATL était posé selon les critères du WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition, 2008.

Lorsque le CD30 était douteux, ou ne respectait pas les critères de qualité, nous l'avons refait avec le même clone Ber-H2. Toutes les lames étaient relues par un anatomopathologiste du service. Nous avons repris le seuil de >5% qui existe dans la littérature (Bossard *et al*, 2014) pour considérer un prélèvement positif pour le CD30. Nous avons classé les prélèvements selon un score de 0 à 4 : score 0 (<5%), score 1 (5-24%), score 2 (25-49%), score 3 (50-75%), score 4 (>75%). Les cas positifs correspondent aux scores de 1-4, et les scores positifs forts de 3-4.

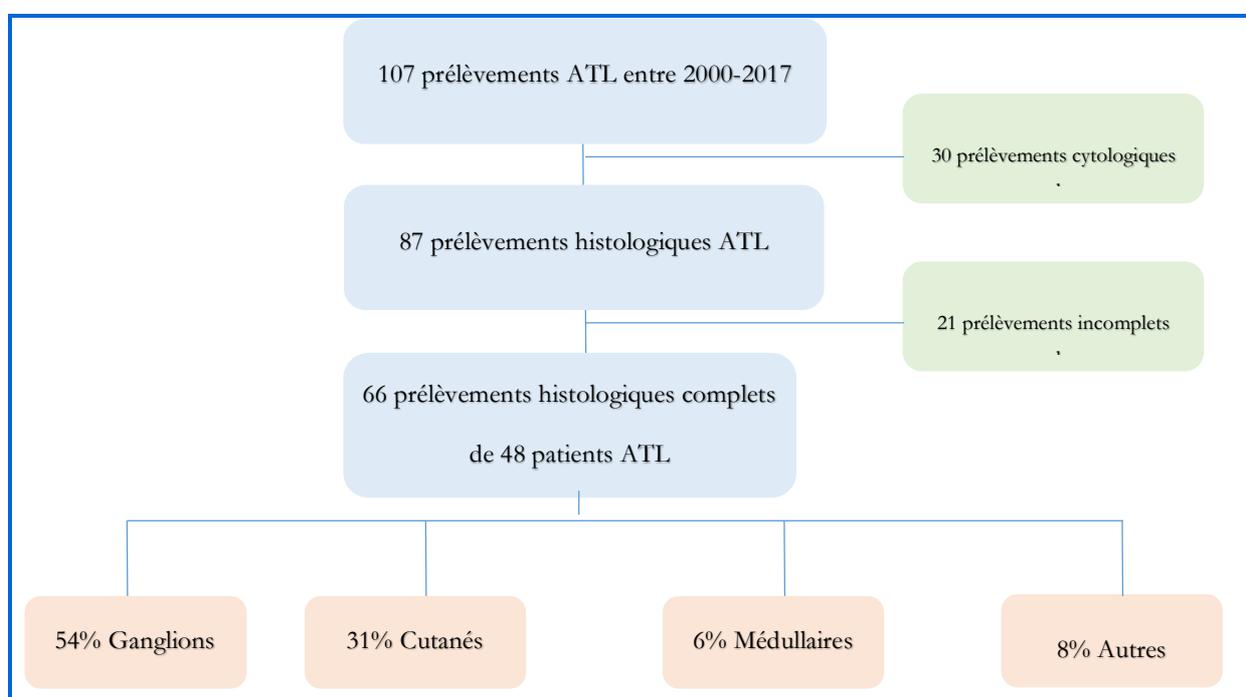


Figure n°41 Flow chart des prélèvements histologiques d'ATL.

3.2.2 ÉTUDE CLINIQUE

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective sur la cohorte de patient ATL du service d'Hématologie Adulte de l'hôpital Necker. Les données cliniques étaient recueillies grâce aux comptes rendus médicaux disponibles sur Mediweb (logiciel permettant d'accéder aux compte rendus cliniques, radiologiques, histologiques des patients), aux logiciels tels que Stare (biologie), Chimiodprod (logiciel permettant d'avoir accès aux chimiothérapies prescrites et reçues). Nous avons inclus tous les patients ATL forme acute ou lymphome qui ont été traités dans le service entre 2010 et 2017. Pour les patients qui ont reçu du Brentuximab Vedotin, nous avons inclus les premières lignes, les rechutes ou les patients réfractaires. Pour les patients ayant reçu de la chimiothérapie standard pour constituer le bras contrôle, afin d'avoir une population homogène, nous avons exclus les patients en rechute ou réfractaire, et ceux qui avaient reçu une autre chimiothérapie que du CHOP ou du CHOEP.

Dans un premier temps nous avons étudié les caractéristiques, et le taux de réponse thérapeutique du groupe Brentuximab (N=13) en incluant tous les patients en 1ere ligne ou en rechutes/réfractaires. Nous appellerons ce groupe **BV+/- chimiothérapie (N=13)**.

Dans un deuxième temps nous avons comparé le taux de réponse, la survie sans progression, et la survie globale du groupe Brentuximab par rapport groupe contrôle (CHOP ou CHOEP), en prenant uniquement les patients en première ligne du groupe BV (N=8) afin que les deux groupes soient comparables. Ces 8 patients ont tous reçu en première ligne du BV-CHP. Nous appellerons ce groupe **BV-CHP (N=8)**.

Au total, entre 2010 et 2016 : 13 patients ont reçu du BV en association avec de la chimiothérapie, dont 8 en première ligne thérapeutique. 12 patients au cours de la même période ont reçu en première ligne thérapeutique du CHOP ou du CHOEP. Les patients des deux groupes ont reçu un traitement neuro-méningé prophylactique ou curatif à base de chimiothérapie intra-thécale (méthotrexate, cytarabine, corticoïdes) non détaillé dans cette étude.

Concernant l'évaluation des critères de réponse nous avons utilisé le score de Cheson ([Figure n°42](#)) pour la forme lymphome, et les critères de (Tsukasaki *et al*, 2009b) ([Figure n°43](#)) pour la forme acute.

Les calculs statistiques ont été réalisés à partir du logiciel de statistiques biomédicales Prism7. Pour l'analyse de survie globale nous avons utilisé le Kaplan-Meyer.

Type de réponse	IWC 1999 scanner	IWC 2007 scanner et TEP
Réponse complète	normal	TEP négative (si TEP ₀₊) et scanner normal (si TEP ₀₋)
Réponse complète incertaine	Diminution $\geq 75\%$	
Réponse partielle (scanner)	Diminution $\geq 50\%$	Diminution $\geq 50\%$ et TEP+ (si TEP ₀₊)
Stabilité	Diminution $< 50\%$	Diminution $< 50\%$ (scanner) et TEP+ (si TEP ₀₊)
Progression/rechute	Nouvelle lésion $\geq 1,5$ cm Ou ↗ lésion initiale $\geq 50\%$	Nouvelle lésion $\geq 1,5$ cm Ou ↗ lésion initiale $\geq 50\%$ et TEP+ (si TEP ₀₊)

Figure n°42 Critères de réponses au traitement des lymphomes : score de Cheson de 1999, et score de Cheson modifié de 2007, d'après (Cheson *et al*, 2007).

Response	Definition	Lymph Nodes	Extranodal Masses	Spleen, Liver	Skin	Peripheral Blood	Bone Marrow
Complete remission*	Disappearance of all disease	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal†	Normal
Uncertified complete remission*	Stable residual mass in bulky lesion	$\geq 75\%$ decrease‡	$\geq 75\%$ decrease‡	Normal	Normal	Normal†	Normal
Partial remission*	Regression of disease	$\geq 50\%$ decrease‡	$\geq 50\%$ decrease‡	No increase	$\geq 50\%$ decrease	$\geq 50\%$ decrease	Irrelevant
Stable disease*	Failure to attain complete/partial remission and no progressive disease	No change in size	No change in size	No change in size	No change in size	No change	No change
Relapsed disease or progressive disease	New or increased lesions	New or $\geq 50\%$ increase§	New or $\geq 50\%$ increase§	New or $\geq 50\%$ increase	$\geq 50\%$ increase	New or $\geq 50\%$ increase	Reappearance

Figure n°43 Critères de réponse des ATL, d'après (Tsukasaki *et al*, 2009b).

3.3 RESULTATS :

3.3.1 ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Sur les 87 prélèvements histologiques d'ATL, 66 ont eu un phénotype complet sur les marqueurs CD3, CD4, CD8, CD7, CD25 et le CD30. Sur les 48 patients correspondants aux 66 prélèvements, 10 patients ont eu des biopsies sériées. Dans un premier temps, 48 échantillons correspondant à 48 patients distincts (diagnostic ou rechute) ont été analysés. Dans un second temps, nous avons analysé l'évolution de l'expression du CD30 au cours du temps chez 10 patients pour lesquels nous disposions de prélèvements sériés.

A. EXPRESSION DU CD30

L'âge médian au moment du prélèvement était de 53 ans (18-83) et le sex-ratio H/F de 0,78. 40% (19/48) présentaient une forme aiguë d'ATL, 35% (17/48) une forme lymphome d'ATL, Pour 25% (12/48) des cas, l'information était manquante. Il s'agissait principalement de prélèvements extérieurs adressés à l'hôpital Necker). 65% (31/48) des prélèvements étaient des prélèvements au diagnostic et 35% (17/48) étaient des prélèvements à la rechute. Sur les 48 prélèvements : 31% étaient des biopsies de peau, 54% d'adénopathies, et 6% de moelle osseuse. Les autres prélèvements étaient des biopsies de différents organes: vessie, vagin, péricarde, masse abdominale, vertèbre, et foie. ([Figure n°44](#))

Sur le plan morphologique ([Figure n°48](#)), la majorité (58%) des cellules tumorales des ATL ont une forme à grande cellule, 6% ont une forme anaplasique ([Figure n°45](#)), 31% moyenne à grande, et 2% une forme pléiomorphe. D'autre part, sur certaines biopsies cutanées, les cellules tumorales présentent un épidermotropisme ([Figure n°46](#)). Deux biopsies ganglionnaires présentent des particularités : une avec une localisation de l'ATL uniquement en inter-folliculaire, et l'autre en intra-sinusale ([Figure n°47](#)) .

Sur le plan immuno-histochimiques, 48% (32/48) présentent le phénotype classique des ATL : CD3+CD4+CD8-CD7-CD25+, 17% (8/48) sont double positif CD4+CD8+, un patient est double négatif CD4-CD8- ([Figure n°49](#)). Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre le la double positivité CD4+CD8+ et le site de prélèvement. Sur les 8 prélèvements double positif CD4+CD8+, 3 sont des biopsies cutanées, et 5 des biopsies ganglionnaires. D'autre part, seul un prélèvement sur 48 ne présente pas de trou phénotypique sur le CD7, mais est négatif pour le CD5. Enfin, six prélèvements ont une expression hétérogène du CD25, mais aucun n'est négatif pour le CD25.

Concernant l'expression du CD30 par les cellules tumorales, 67% (32/48) des ATL expriment le CD30 (avec un seuil de positivité de >5%). 44% (21/48) expriment le CD30 de manière forte, c'est-à-dire avec un score ≥ 3 ([Figure n°50](#)).

Nombre total de prélèvements histologiques	66	
Nombre de patients	48	
Nombre de patients ayant eu plusieurs prélèvements	10	
Nombre de femme	27/48	56%
Nombre d'homme	21/48	44%
Age moyen au prélèvement	53 ans	
Nombre de prélèvement au diagnostic	31/48	65%
Nombre de prélèvement à la rechute	17/48	35%
Localisation du prélèvement		
Peau	15/48	31%
Ganglion	26/48	54%
Moelle osseuse	3/48	6%
Autres	4/48	8%
Type d'ATL		
Forme aigue	19/48	40%
Forme lymphome	17/48	35%
Donnée non disponible	12/48	25%
Morphologie des cellules tumorales		
Petite à moyenne	1/48	2%
Moyenne à grande	15/48	31%
Grande	28/48	59%
Pléïomorphe	1/48	2%
Anaplasique	3/48	6%
Phénotype immuno-histochimique des cellules tumorales		
CD3+CD4-CD8-CD7-CD25+	1/48	2%
CD3+CD4+CD8-CD7-CD25+	32/48	78%
CD3+CD4+CD8+CD7-CD25+	8/48	20%
Statut CD30		
Nombre d'ATL CD30+	32/48	67%
Nombre d'ATL CD30-	16/48	33%
Score de positivité du CD30 de 1-4		
Score 0 (<5%)	16/48	33%
Score 1 (5-24%)	8/48	17%
Score 2 (25-49%)	3/48	6%
Score 3 (50-75%)	8/48	17%
Score 4 (>75%)	13/48	27%

Figure n°44 Tableau des résultats des prélèvements histologiques des patients ATL.

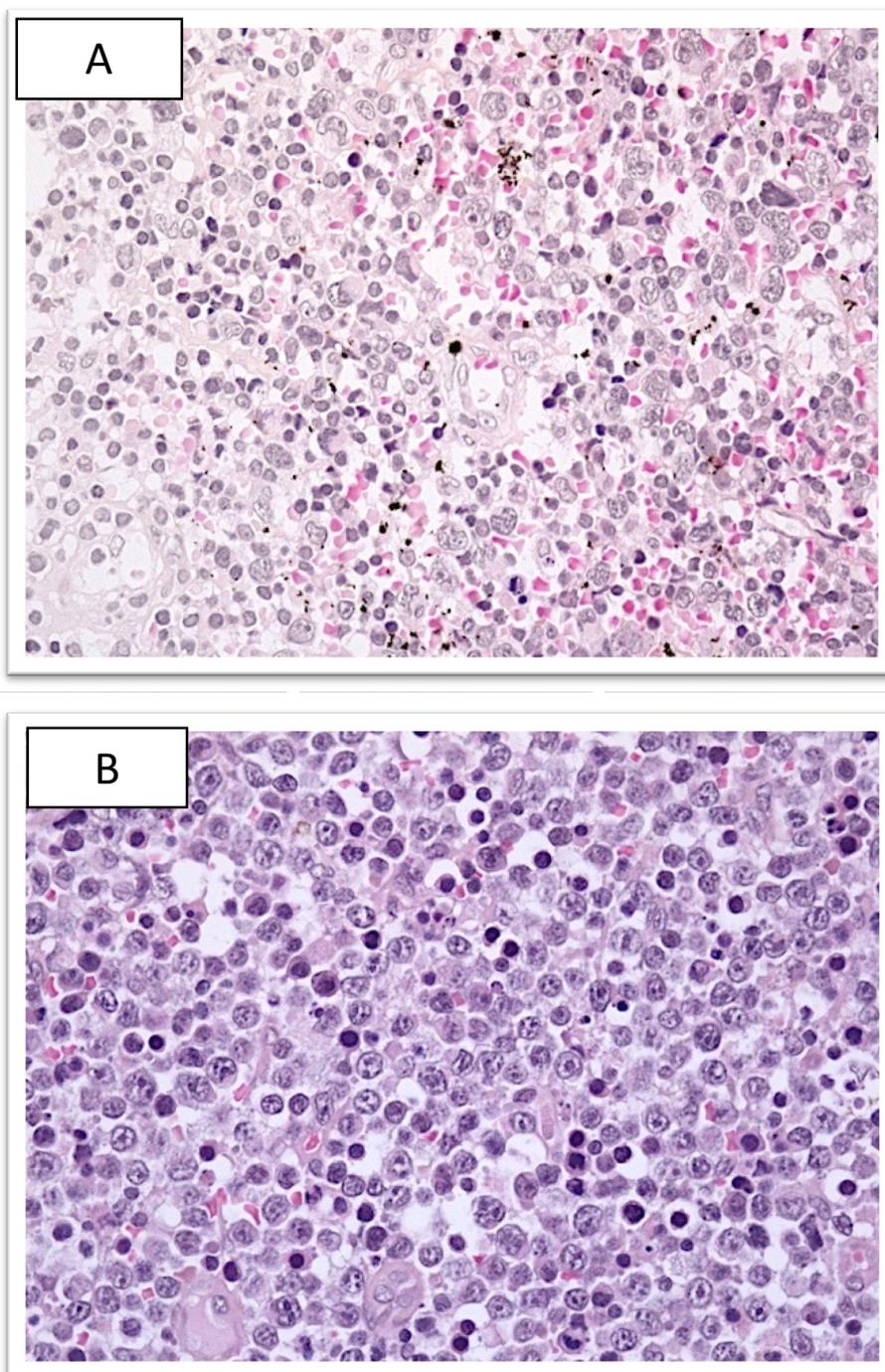


Figure n°45 La photo A représente une forme d'ATL à grandes cellules. La photo B représente une forme anaplasique d'ATL. *HE X40*.

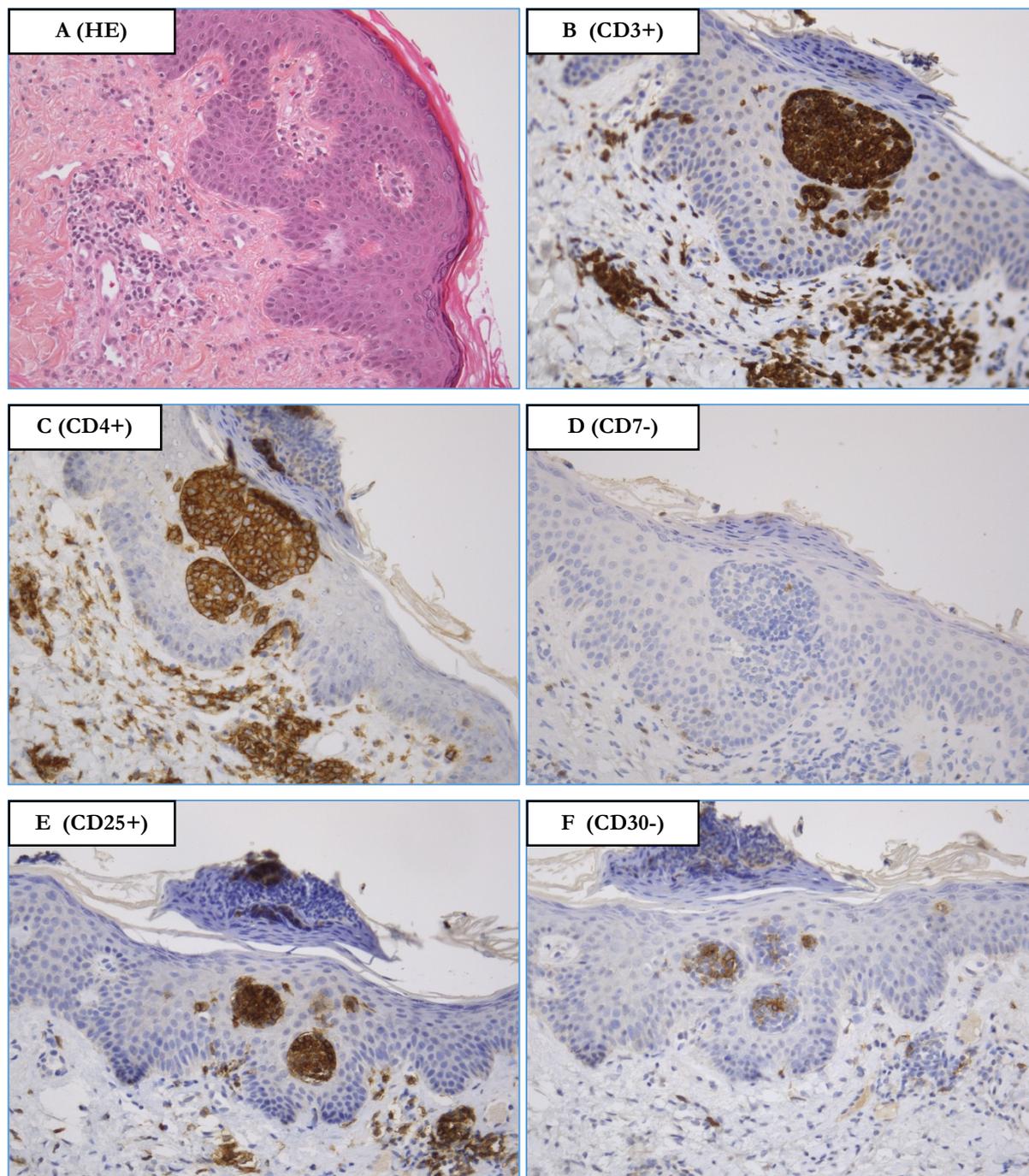


Figure n°46 La photo A correspond à L'HE d'une biopsie cutané d'ATL avec un épidermotropisme. La photo B, C, D, E et F correspondent respectivement au : CD3+, CD4+, CD7-, CD25+, CD30+(environ 30%).

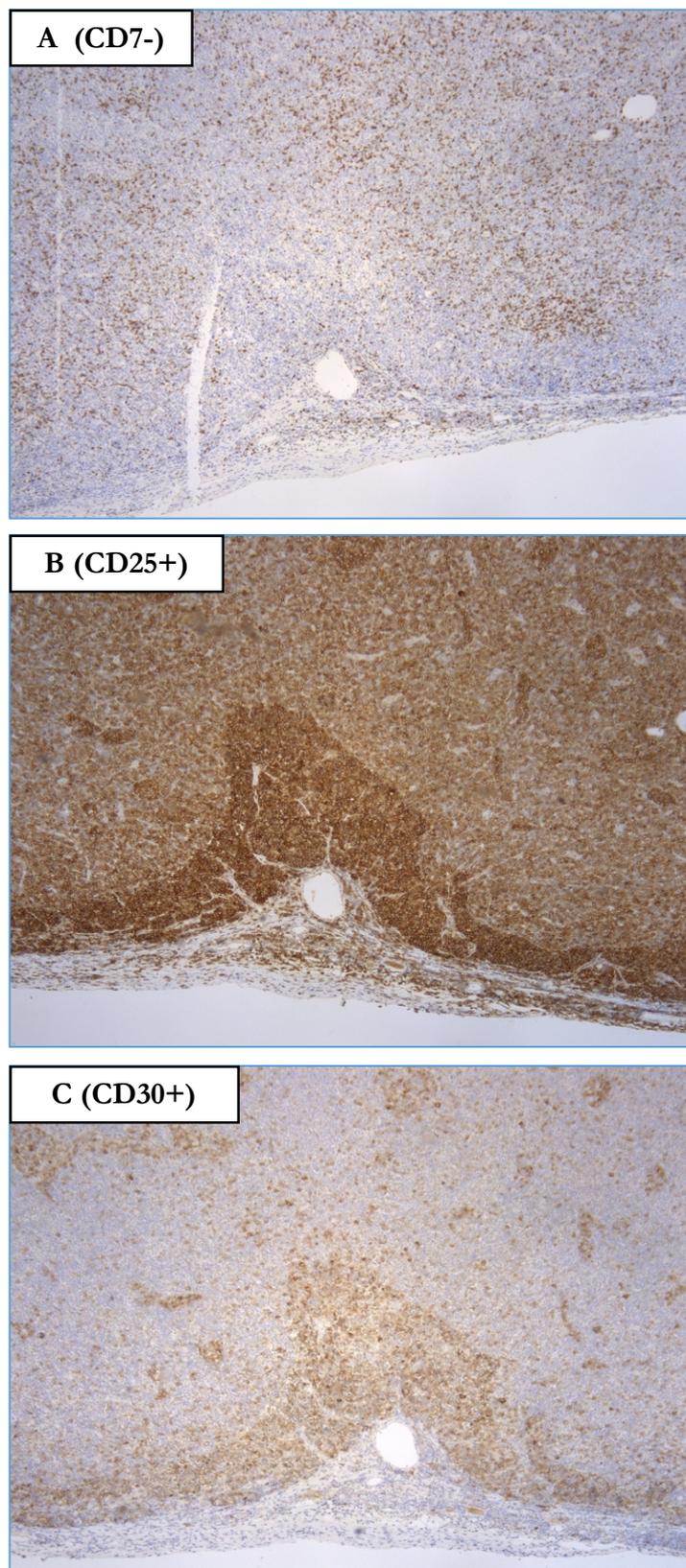


Figure n°47 Biopsie ganglionnaire d'un ATL présentant une localisation intra-sinusale particulière. Les photos A, B, et C correspondent respectivement aux CD7, CD25 et CD30.

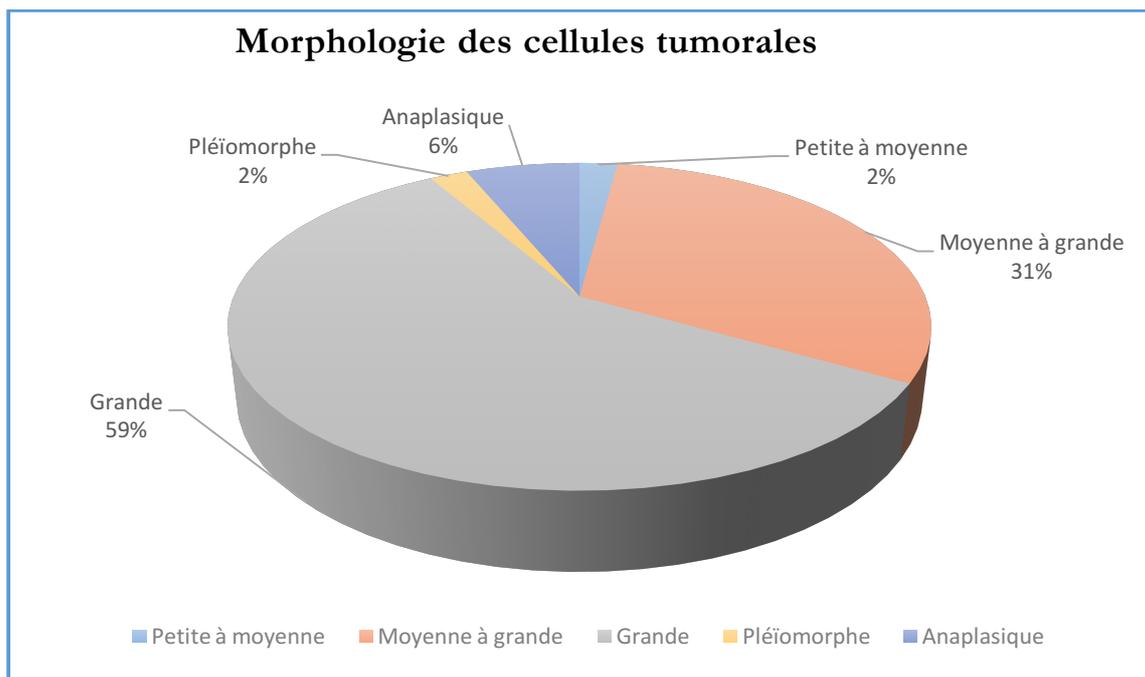


Figure n°48 Camembert des différentes morphologies des cellules tumorales d'ATL.

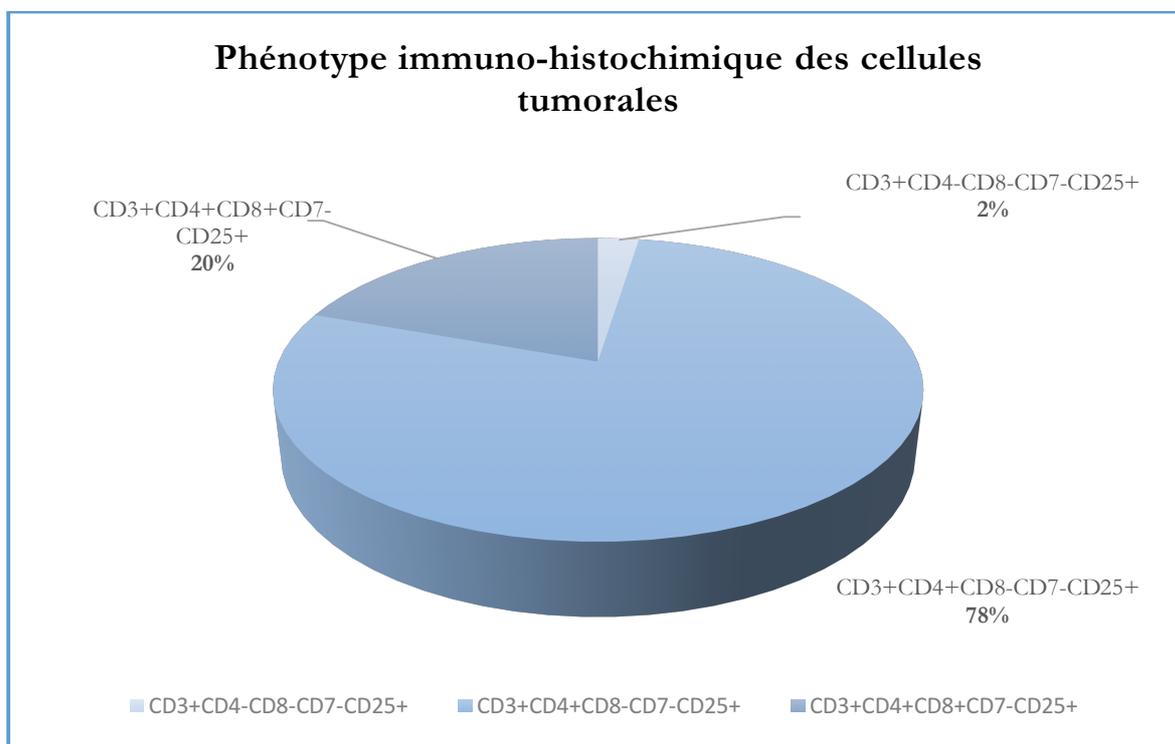


Figure n°49 Camembert des différents phénotypes immuno-histochimique des cellules tumorales d'ATL.

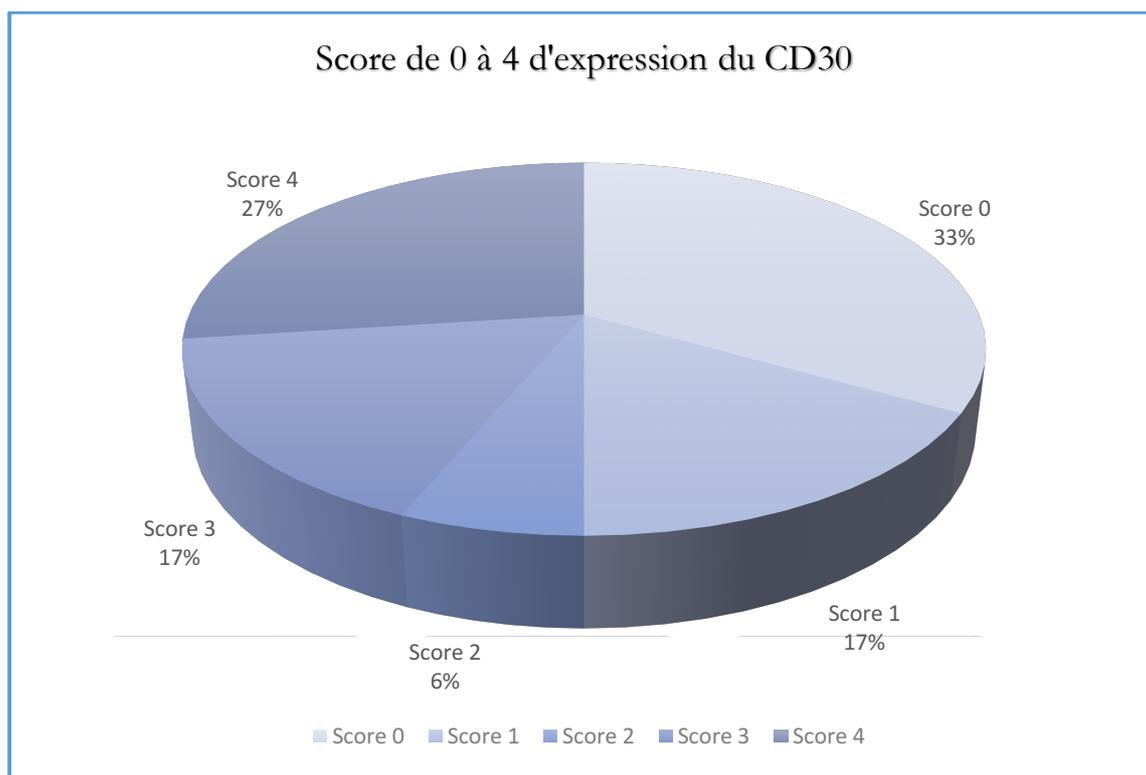


Figure n°50 Camembert des différents scores d'expression du CD30 par les cellules tumorales d'ATL.

B. ÉVOLUTION DE L'EXPRESSION DU CD30 CHEZ LES PATIENTS AYANT EU DES PRELEVEMENTS SERIES

Sur les dix patients avec des prélèvements séquentiels, nous avons retrouvé pour 4 d'entre eux une modification de l'expression du CD30 au cours du temps. Un ATL a perdu l'expression du CD30 après un traitement par du Brentuximab, tandis que 4 ATL ont acquis l'expression du CD30 au cours de leur maladie. Pour deux patients sur les quatre patients qui ont acquis le CD30, il y a eu une modification de la morphologie des cellules : de petites à moyennes, les cellules tumorales sont devenues moyennes à grandes ; et de moyennes à grandes les cellules tumorales sont devenues anaplasiques. Pour les autres patients, il n'y a pas eu de variation de la morphologie des cellules ATL ni phénotypique.

L'histoire clinique des 4 patients dont l'expression du CD30 s'est modifié au cours du temps est détaillé ci dessous.

Un premier patient a eu biopsie au diagnostic puis une seconde à la rechute. Alors que les cellules n'exprimaient pas le CD30 au diagnostic, l'expression du CD30 était positive au moment de la rechute un an après. Les deux prélèvements étaient cutanés (*Figure n°51*). Ce patient n'a pas reçu du Brentuximab car la rechute a eu lieu avant 2010. Le deuxième patient a eu une apparition du CD30 sur un rechute ganglionnaire (5 ans d'écart entre les deux prélèvements ganglionnaires), il a reçu 3 cures de Brentuximab seul, et a progressé sous traitement (pas de biopsie faite au moment

de la progression), et il est décédé rapidement de sa maladie ([Figure n°52](#)). Le troisième patient a eu une apparition du CD30 entre deux prélèvements cutanés à 3 mois d'intervalle, puis a reçu 4 cures de CHP-BV avec une réponse partielle, puis a rechuté avec perte du CD30 sur un prélèvement ganglionnaire ([Figure n°53](#)). Le quatrième patient a eu une apparition du CD30 à deux ans d'intervalle entre deux prélèvements cutanés, et a reçu à la rechute du Brentuximab-AraC 2 cures, avec progression sous traitement sans perte du CD30 ([Figure n°54](#)).

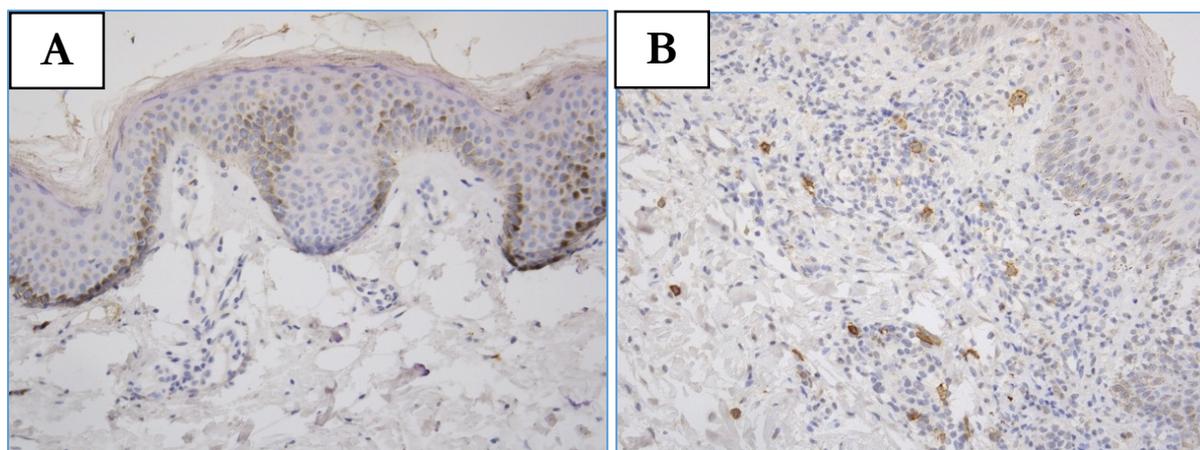


Figure n°51 Apparition de l'expression du CD30 lors de la rechute. Comparaison de l'expression du CD30 entre les deux biopsies cutanées d'un même patient à un an d'intervalle. La biopsie A initiale est CD30-, et la biopsie de la rechute est CD30+. *CD30X20*

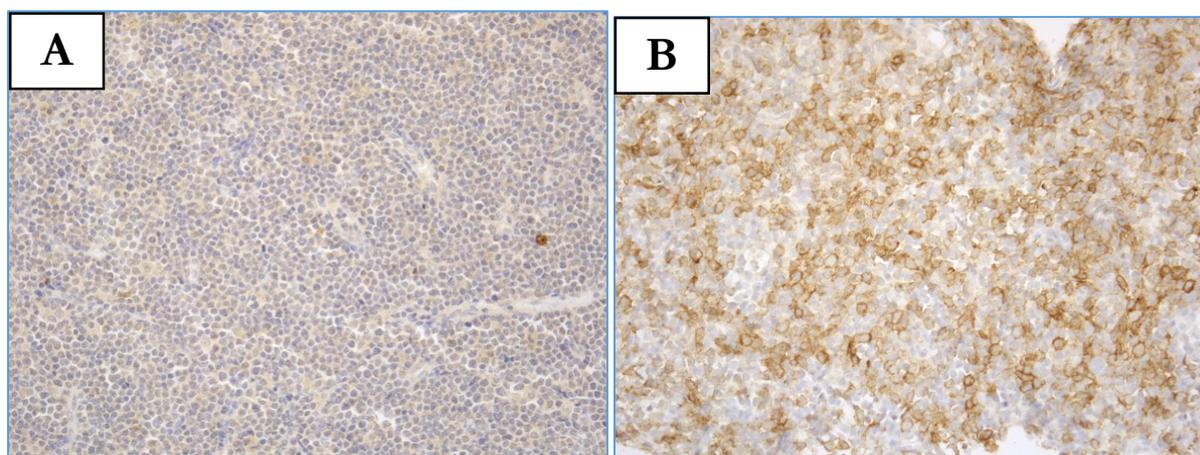


Figure n°52 La photo A correspond à la biopsie ganglionnaire initiale CD30-, et la photo B correspond au prélèvement ganglionnaire à la rechute 5 ans après CD30+.

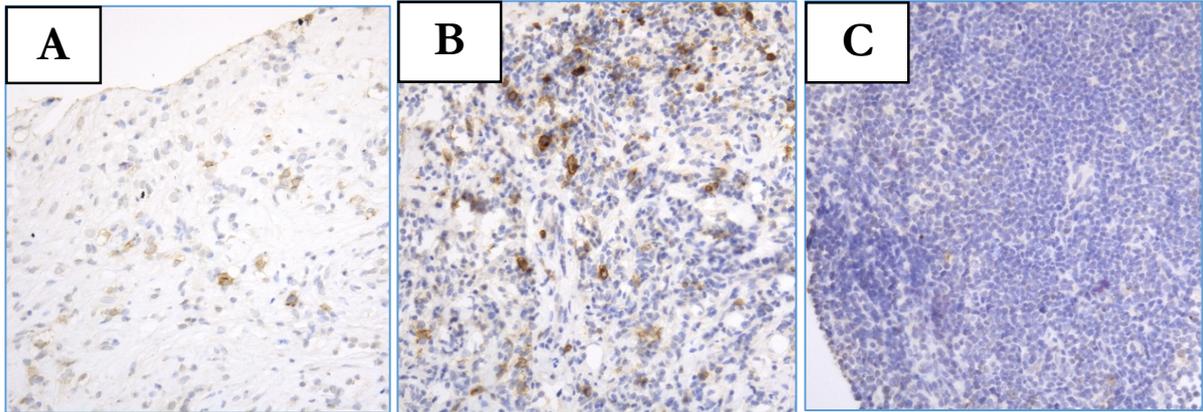


Figure n°53 La photo A correspond à la première biopsie CD30-. La photo B correspond à la biopsie lors de la rechute CD30+. La photo C correspond à la biopsie de la deuxième rechute (après utilisation de BV) avec perte de l'expression du CD30.

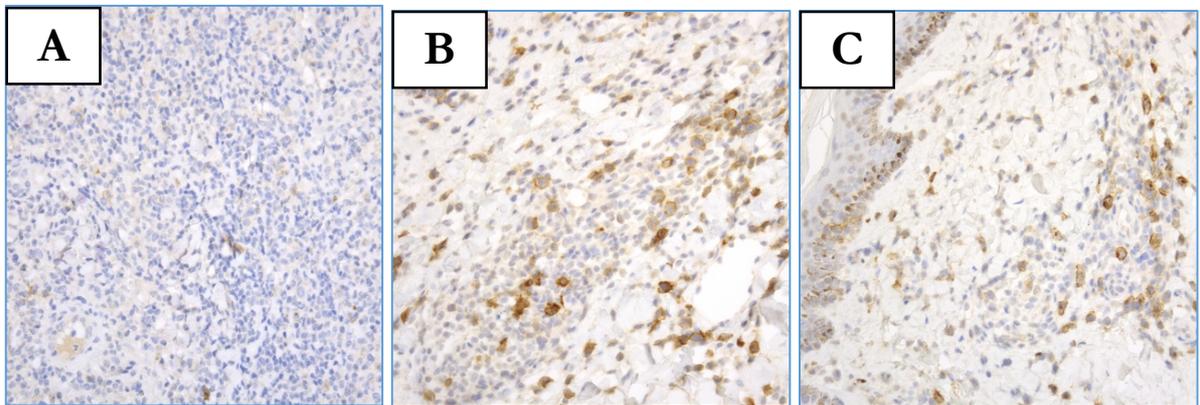


Figure n°54 La photo A correspond à la première biopsie CD30-. La photo B correspond à la biopsie à la première rechute CD30+. La photo C correspond à la biopsie de la deuxième rechute (après traitement par du BV) avec persistance de l'expression du CD30.

3.3.2 ÉTUDE CLINIQUE

Au total, entre 2010 et 2016, 13 patients du service d'hématologie adulte de Necker ont reçu du Brentuximab Vedotin, dont 10 patients ayant reçu l'association BV-CHP. Parmi la cohorte Brentuximab Vedotin, trois patients avaient une forme aiguë et 10 une forme lymphome. L'âge médian au diagnostic était de quarante-trois ans. Le sex ratio était de 2 femmes pour un homme. Le mode de transmission du virus HTLV-1 était l'allaitement. 54% des patients étaient originaires des Antilles, 38% d'Afrique noire et 8% d'Europe de l'Est (Roumanie). 38% des patients étaient en rechute ou réfractaire, et 62% en première ligne. En médiane, les patients réfractaires avaient reçu 2,5 lignes de chimiothérapie avant de recevoir le Brentuximab.

Concernant l'expression du CD30, les douze ATLs de la cohorte BV+/- chimiothérapie exprimaient le CD30, soit sur un prélèvement histologique pour les formes lymphome, soit en cytométrie de flux (CMF) sur le sang pour les formes leucémiques. L'expression du CD30 a motivé la décision de traiter ces patients par du Brentuximab Vedotin plutôt que par la chimiothérapie standard.

Les patients ont reçu en médiane 4 cures de BV+/- chimiothérapie, et trois patients du groupe ont eu moins de 4 cures : un patient pour cause de progression sous traitement, un autre pour réponse dissociée entre la peau et les ganglions considérée comme une progression), et le dernier en raison d'une réponse partielle au Brentuximab Vedotin après 3 cures. 10 patients ont reçu une association BV-CHP, un patient a reçu une association BV-DHA, et un autre a reçu une association BV-AraC, en raison d'un antécédent de toxicité avec du CHOP. Le troisième patient a reçu du BV seul, car il était en quatrième ligne, et son état général ne permettait pas une association avec de la chimiothérapie standard. [Figure n°55](#)

Brentuximab (N=13)		
Sexe		
Femme	9/13	68%
Homme	4/13	31%
Age médian au diagnostique		
	43 ans	
Origine ethnique		
Afrique	8/13	54%
Antilles	5/13	38%
Europe de l'Est	1/13	8%
Classification de Shimoyama		
Forme Acute	3/13	23%
Forme Lymphome	10/13	77%
Hypercalcémie	5/13	38%
LDH supérieurs à la normale	11/13	85%
Localisation extra-ganglionnaire	8/13	62%
Localisation neurologique	3/13	23%
Nombre de ligne avant le Brentuximab		
Patients en 1ère ligne	8/13	62%
Patients en 2ème ligne	2/13	15%
Patients en 3ème ligne	0/13	0%
Patients en 4ème ligne	2/13	15%
Patients en 5ème ligne	1/13	8%
Traitements reçus		
CHP-BV	10/13	77%
AraC ou DHA-BV	2/13	15%
BV seul	1/13	8%
Médiane de cures reçues		
	4,5	

Figure n°55 Tableau des caractéristiques de la cohorte Brentuximab +/- chimiothérapie (N=13).

Dans un premier temps, nous avons évalué le groupe BV +/- chimiothérapie (N=13), incluant des patients en 1ère ligne et des patients réfractaires ou en rechutes. Le taux de réponse globale est de 69% dont 38% de patients qui ont eu une réponse complète. Le taux de progression sous traitement est de 31% (Figure n°57 et Figure n°56). Après le traitement, 4/12 patients ont pu bénéficier d'une allogreffe de moelle dans le groupe BV +/- chimiothérapie.

A la fin du suivi (juillet 2017), 77% des patients du groupe BV +/- chimiothérapie (N=13) sont décédés, l'étiologie principale des décès était la progression de la maladie (62%), un patient est décédé de la toxicité de l'allogreffe, et l'autre d'étiologie inconnue en rémission complète de sa maladie. Trois patients sont toujours en vie, en rémission complète de leurs ATL, deux n'ont pas rechuté à ce jour, et le troisième a rechuté et a reçu une association Idelalisib/Bendamustine qui a permis une rémission complète.

Sur le plan de la tolérance, 5 patients ont présenté des effets indésirables notables dans le groupe BV +/- chimiothérapie (N=13). Concernant la neuro-toxicité, 2 patients ont présenté une

neuropathie périphérique de grade 1 et 2 et aucun n'a présenté de grade 3-4. Trois patients ont eu des toxicités hématologiques de grade 3-4. D'autre part, sur le plan des complications infectieuses un patient a présenté une aspergillose pulmonaire, un autre une réactivation du CMV, et le dernier une septicémie à *Klebsiella pneumoniae*.

Brentuximab (N=13)		
Réponse thérapeutique		
Réponse complète	5/13	38%
Réponse partielle	4/13	31%
Taux de réponse globale	9/13	69%
Progression sous traitement	4/13	31%
Nombre de patient ayant eu au moins un effet indésirable notable		
Infectieux grade 3-4	3/13	23%
Hématologiques grade 3-4	3/13	23%
Neuropathie grade 3-4	0/13	0%
Neuropathie grade 1-2	2/13	15%
Décès		
Taux de décès	10/13	77%
Décès liés à la progression et/ou rechute	8/13	62%
Nombre de patients allogreffés	4/13	31%

Figure n°56 Tableau résumant les résultats du groupe *Brentuximab Vedotin* +/- chimiothérapie avec des patients en première ligne, en rechute ou réfractaire (N=13).

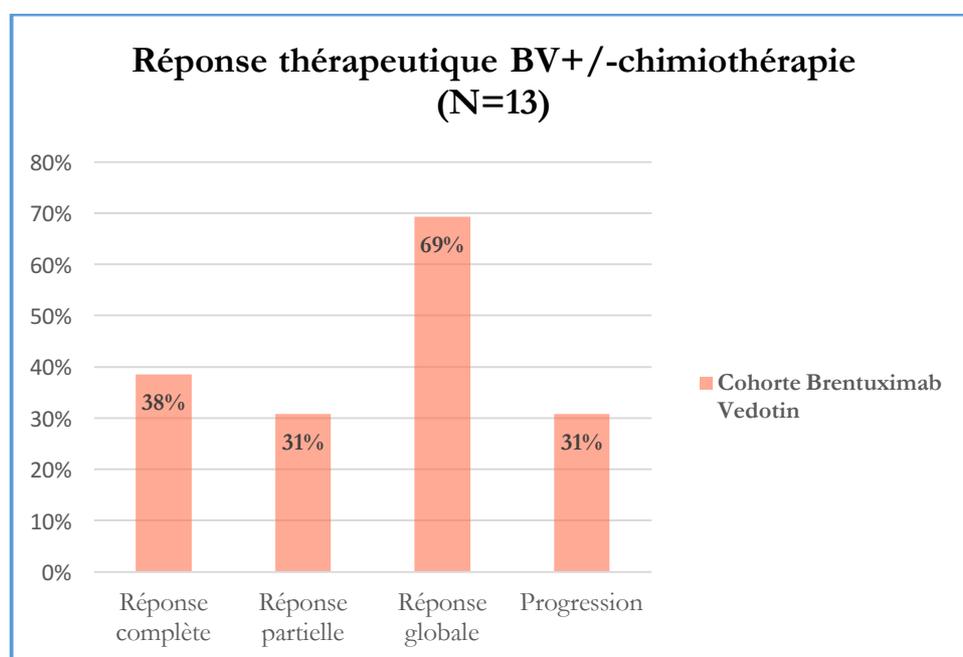


Figure n°57 Réponses thérapeutiques du groupe BV+/- chimiothérapie (N=13).

Dans un deuxième temps, nous avons comparé uniquement les patients en première ligne : le groupe BV-CHP (N=8) versus le groupe contrôle traité par chimiothérapie standard CHOP/CHOEP (N=12). Les caractéristiques des patients de la cohorte BV-CHP et de la cohorte contrôle n'ont pas de différence statistiquement significative, et sont résumées dans la [Figure n°58](#).

Le taux de réponse globale est de 87,5% dans le groupe BV-CHP (N=8) versus 41,7% dans le groupe contrôle, avec un 33,3% des patients du groupe CHOP/CHOEP (N=12) qui ont eu une réponse complète versus 37,5% dans le groupe BV-CHP (N=8). Le taux de progression sous traitement est de 58,3% dans le groupe contrôle alors qu'il est de 12,5% dans le groupe BV-CHP (N=8) ([Figure n°59](#) et [Figure n°60](#)). Après le traitement, 2/8 patients ont pu bénéficier d'une allogreffe de moelle dans le groupe BV-CHP (N=8) contre un patient dans le groupe contrôle. Le taux de survie sans progression est de 7 mois dans le groupe BV-CHP (N=8) versus 7,5 mois et la médiane de survie globale est de 9,4 mois dans le groupe BV-CHP (N=8), versus 8 mois dans le groupe contrôle ([Figure n°61](#) et [Figure n°62](#)).

A la fin du suivi (juillet 2017), 87,5% des patients du groupe BV-CHP (N=8) sont décédés (contre 58,3% dans le groupe contrôle), l'étiologie principale des décès étaient la progression de la maladie. Un patient du groupe BV-CHP (N=8) est toujours en vie, en rémission complète de son ATL, il a été allogreffé et est toujours en rémission complète.

Sur le plan de la tolérance, le nombre de patients ayant eu au moins un effet indésirable notable est de 3/8 dans le groupe BV-CHP (N=8), versus 2/12 dans le groupe contrôle. Deux patients du groupe BV-CHP ont eu une toxicité hématologique de grade 3-4 versus 2 patients dans le groupe contrôle. Sur le plan infectieux, deux patients du groupe BV-CHP ont eu une complication infectieuse de grade 3-4 versus 2 patients dans le groupe contrôle. Aucun patient des deux groupes n'a eu de neuropathie de grade 3-4.

Il est à noter que pour les patients de la cohorte contrôle, 6 sur les 12 patients expriment le CD30 (en histologie ou en CMF).

	Brentuximab (N=8)		Contrôle (N=12)	
Sexe				
Femme	6/8	75,0%	6/12	50,0%
Homme	2/8	25,0%	6/12	50,0%
Age médian au diagnostique	43 ans		55 ans	
Origine ethnique				
Afrique	5/8	62,5%	5/12	41,7%
Antilles	2/8	25,0%	7/12	58,3%
Europe de l'Est	1/8	12,5%		
Classification de Shimoyama				
Forme Acute	5/8	62,5%	3/12	25,0%
Forme Lymphome	3/8	37,5%	9/12	75,0%
Hypercalcémie	4/8	50,0%	6/12	50,0%
LDH supérieurs à la normale	6/8	75,0%	10/12	83,3%
Localisation extra-ganglionnaire	4/8	50,0%	7/12	58,3%
Localisation neurologique	3/8	37,5%	3/12	25,0%
Médiane de cures reçues	5		4,2	

Figure n°58 Tableau des caractéristiques des patients de la cohorte BV-CHP (N=8), et des patients de la cohorte contrôle (N=12).

	Brentuximab (N=8)		Contrôle (N=12)	
Réponse thérapeutique				
Réponse complète	3/8	37,7%	4/12	33,3%
Réponse partielle	4/8	50,0%	1/12	8,3%
Taux de réponse globale	7/8	87,5%	5/12	41,7%
Progression sous traitement	1/8	12,5%	7/12	58,3%
Nombre de patient ayant eu un effet indésirable notable				
Infectieux grade 3-4	2/8	25,0%	2/12	16,7%
Hématologiques grade 3-4	2/8	25,0%	0/12	0,0%
Neuropathie grade 3-4	0/8	0,0%	0/12	0,0%
Décès				
Taux de décès	7/8	87,5%	7/12	58,3%
Décès liés à la progression de la maladie	6/8	75,0%	5/12	41,7%
Survie				
Médiane de survie sans progression	7 mois		7,5 mois	
Médiane de survie globale	9,4 mois		8,0 mois	
Nombre de patients allogreffés	2/8	25,0%	1/12	8,33%

Figure n°59 Tableau comparant les résultats des patients du groupe BV-CHP en 1ère ligne (N=8) versus CHOP ou CHOEP en 1ère ligne (N=12).

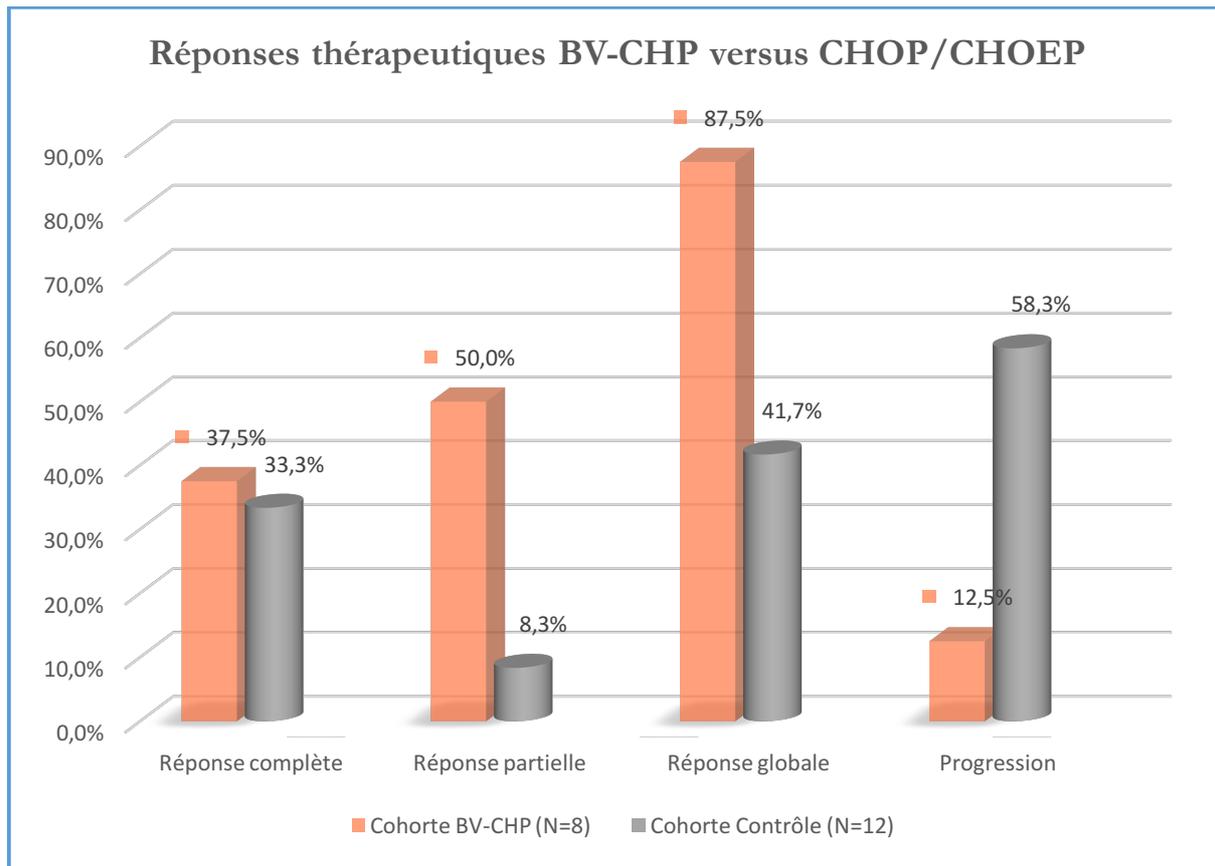


Figure n°60 Graphique comparant la réponse thérapeutique entre le groupe contrôle (N=12) et le groupe Bretuximab Vedotin en 1ère ligne (N=8).

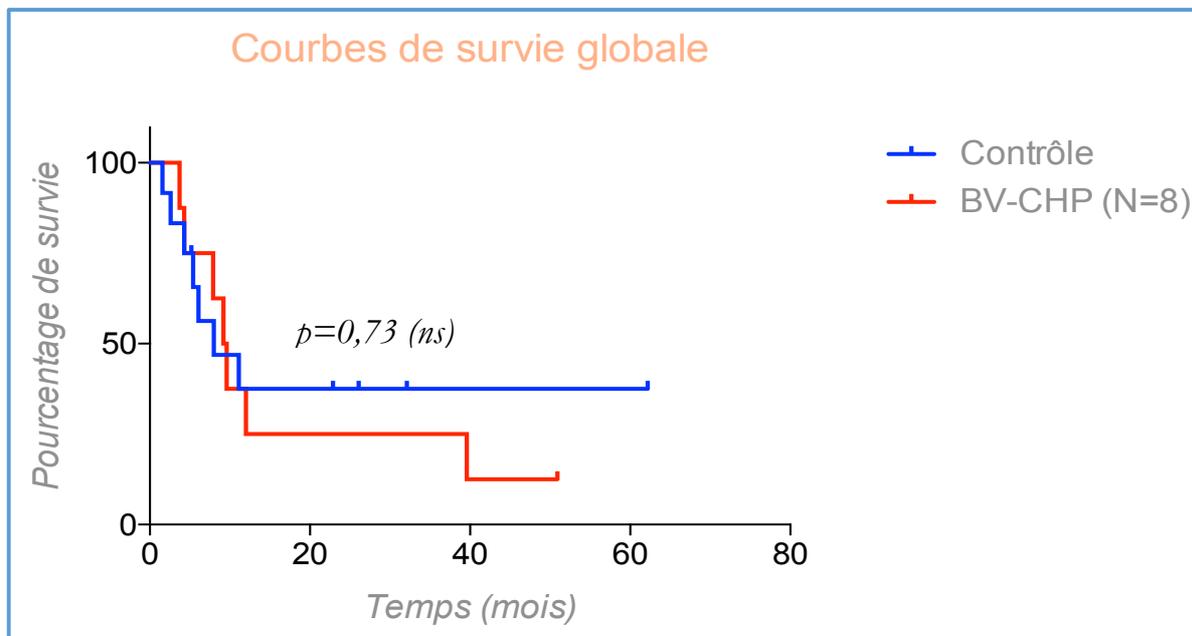


Figure n°61 Comparaison des courbes de survie globale entre le groupe contrôle (N=12) et le groupe BV-CHP (N=8).

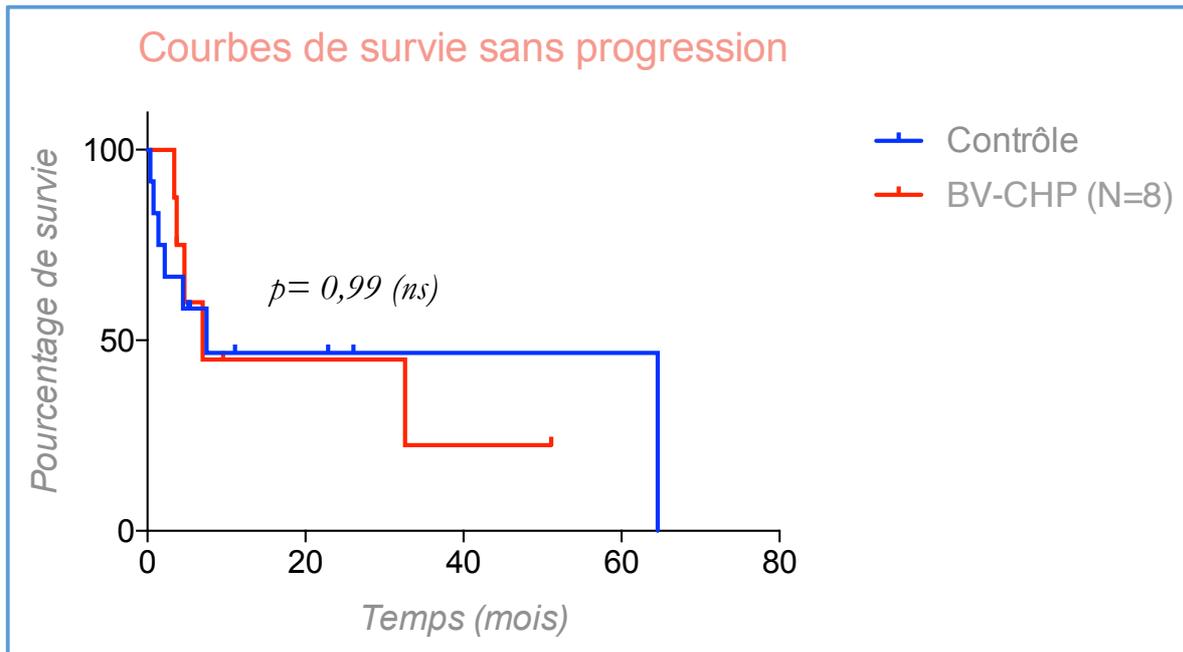


Figure n°62 Comparaison des courbes de survie sans progression entre le groupe contrôle (N=12) et le groupe BV-CHP (N=8).

PARTIE 4 - DISCUSSION

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, monocentrique, sur un faible nombre de patients dans le contexte d'une maladie rare qu'est la leucémie/lymphome à HTLV-1, qui étudie l'expression du CD30 et l'utilisation du BV en association à la chimiothérapie pour le traitement de l'ATL. Dans notre étude, l'association BV-CHP en 1^{ere} ligne montre un taux de réponse globale de 87,5%. Dans la littérature, (Tsukasaki *et al*, 2007) ont comparé les taux de réponse globale du CHOP-14 et du protocole LSG15 sur 118 ATL, qui sont respectivement de 25% versus 40%, avec une toxicité plus importante pour le LSG15, et pas de différence significative concernant la survie globale et la survie sans progression.

Sur le plan de la tolérance, le BV ne semble pas être plus toxique que le CHOP pour les patients en première ligne, en revanche, une attention particulière devra être portée sur la neurotoxicité, et ce d'autant que les patients ont reçu plusieurs lignes de traitement. Sur les 3 neuropathies de grade 1-2 constatées, un patient était en quatrième ligne thérapeutique, et un autre était en deuxième ligne de traitement, et avait reçu du CHOP en 1^{ere} ligne.

Nous nous sommes posés la question de l'impact de l'expression du CD30 sur le pronostic des patients, car cela pourrait constituer un biais dans notre étude, et nécessiterait de comparer uniquement chez les ATL CD30+, l'utilisation du BV versus du CHOP. Dans notre étude, dans le groupe contrôle, il y avait 5 patients CD30+ et 5 patients CD30- (les données sont manquantes pour deux patients) qui ont présenté respectivement : 3 RC vs 1 RC, 1 RP vs 0 RP, 1 PD vs 3 PD, 1 décès vs 4 décès, et 3 rechutes ou progressions vs 2. Il ne semble pas y avoir de différences majeures excepté pour le nombre de décès. Dans la littérature les données sur la valeur pronostique du CD30 sont controversées. Une étude japonaise en 1995 a montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les survies globales des ATL CD30+ ou CD30- (Takeshita *et al*, 1995). A notre connaissance, c'est la seule étude sur la valeur pronostique du CD30 dans les ATL à ce jour. La valeur pronostique du CD30 a été évalué dans d'autres lymphomes : Dans les DLBCL, les données divergent : une étude de 2013 a montré que les DLBCL CD30+ avaient une meilleur OS et PFS à 5 ans, quelque soit leur statut GC ou non GC (Hu *et al*, 2013), alors qu'une autre étude de 2015 a montré le contraire (Hao *et al*, 2015). Dans les PTLN, l'expression du CD30 dans ces lymphoproliférations était associée à un meilleur pronostic dans deux études (Vase *et al*, 2015) (Bisig *et al*, 2013). A l'inverse, concernant les ENKTL type nasal, la PFS et l'OS étaient moins bonnes pour les ENKTL CD30+, en revanche, il n'y avait pas d'impact sur les taux de réponse.

Le service d'hématologie Adulte de Necker va ouvrir une étude prospective de phase 2 sur l'utilisation du Brentuxiab Vedotin en association avec du CHP, suivi par une allogreffe de moelle ou du BV en maintenance comme première ligne thérapeutique chez les patients ayant un ATL forme aigue ou lymphome. Trente patients seront inclus pendant 2 ans. L'objectif principal est d'évaluer le taux de réponse globale après 6 cycles de BV-CHP, et les objectifs secondaires sont

d'étudier : les effets indésirables, la survie globale, la survie sans progression, la durée de réponse, et le taux de rechute. Le design de l'étude sera le suivant :

Régime d'induction - 6 cycles de BV-CHP toutes les 3 semaines :

Brentuximab Vedotin (BV) 1.8 mg/kg intraveineux (IV) au jour 1 (cycles 1-6)
 Cyclophosphamide (C) 750 mg/m² IV au jour 1 (cycles 1-6)
 Doxorubicine (H) 50 mg/m² IV au jour 1 (cycles 1-6)
 Prednisone (P) 40 mg/m² tous les jours par oral de J1 à J5 (cycles 1-6) ou méthylprednisolone 32 mg/m² de J1 à J5 si la voie orale n'est pas possible.
 Une injection intrathécale de Méthotrexate (15 mg), Cytarabine (40 mg) et Dèpomedrol (40 mg) sera effectuée à tous les J1 de chaque cycle de BV-CHP, en prophylaxie de l'atteinte méningée.

Consolidation : Les patients en réponse complète ou réponse partielle après 6 cycles de BV-CHP recevront 2 cycles de Méthotrexate (MTX) IV toutes les deux semaines (Méthotrexate 3 g/m² IV + avec un ajustement de la dose en fonction de la clairance de la créatinine).

Et enfin, les patients éligibles pour la greffe seront allogreffés, selon les pratiques du service, s'il existe un donneur compatible. Les patients qui seront dans l'impossibilité de recevoir une allogreffe recevront un traitement de maintenance par 8 cycles de Brentuximab Vedotin 1,8mg/kg toutes les 3 semaines.

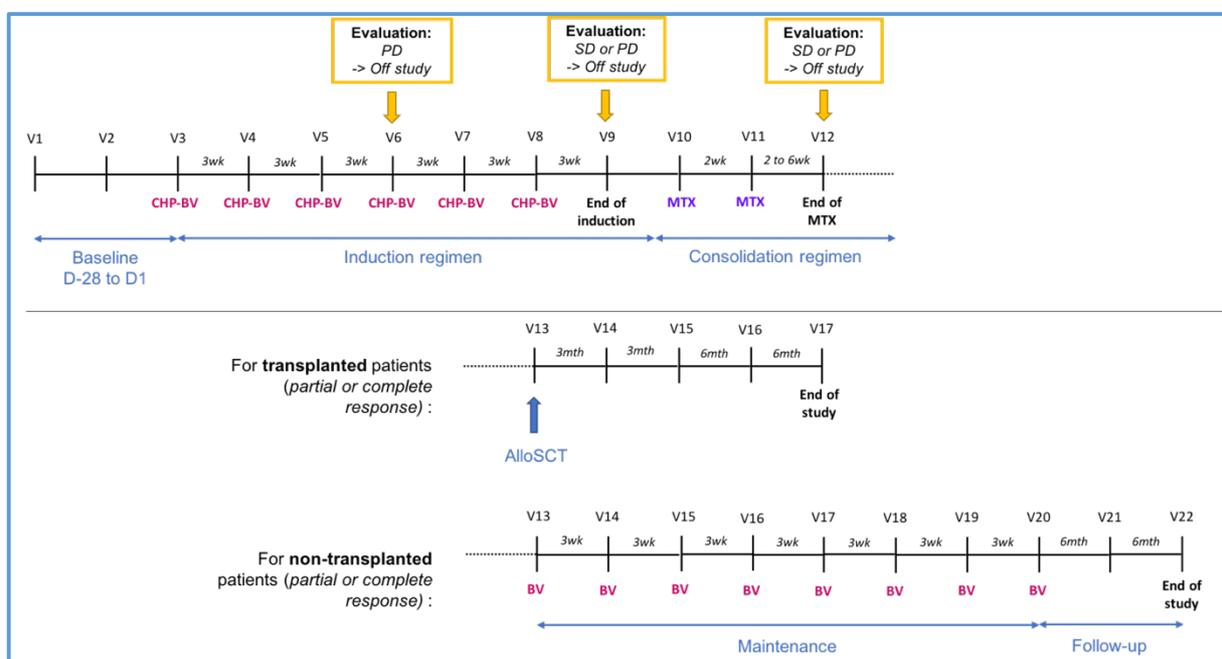


Figure n°63 Schéma du protocole BV-CHP en première ligne chez les patients ATL, prévu à Necker.

L'objectif est de d'obtenir rapidement la rémission complète grâce à l'association BV-CHP et, et d'organiser une allogreffe de moelle dans les 3-4 mois après le diagnostic. Deux équipes japonaises

on en effet montré que les patients ont un meilleur pronostic s'ils sont allogreffés dans les 100 jours à compter du jour du diagnostic initial (Fuji *et al*, 2016) (Fujiwara *et al*, 2017). Ceci implique de démarrer une recherche d'un donneur potentiel lors du diagnostic d'ATL. Pour les patients non éligibles à la greffe en raison de l'absence de donneur, le Brentuximab Vedotin en entretien reste une option à étudier.

Notre étude sur l'expression du CD30 dans les ATL montre qu'environ deux tiers (67%) des ATL sont CD30+, et que cette expression peut varier au cours du temps. Certains patients peuvent gagner l'expression du CD30 au cours de leur maladie, et certains la perdre après un traitement par BV. La perte de l'expression du CD30 chez deux patients ALCL en rechute après traitement par BV a fait l'objet de deux cas reports (Al-Rohil *et al*, 2016) et (Arai *et al*, 2016). Ce qui amène à poser la question de la possibilité d'une résistance au BV. À l'heure actuelle, nous ne savons pas si les tumeurs résistantes aux BV échappent grâce à des altérations de l'expression de CD30 en surface, ou par le développement d'une résistance à l'agent antimicrotubule MMAE ou encore par l'expression d'un ou plusieurs transporteurs qui exportent le MMAE hors de la cellule. Une étude américaine a décrit que ces trois mécanismes d'action étaient possibles. Ils ont aussi montré *in vitro* que une lignée cellulaire résistante au BV de a pu ré-exprimer le CD30 et retrouver une sensibilité partielle au BV après une période prolongée sans exposition au médicament (Chen *et al*, 2015). Les mécanismes de résistances au BV nécessitent d'avantages d'explorations, et pourraient faire l'objet d'un travail complémentaire, où l'expression du CD30 en histologie et CMF des patients ATL de Necker pourrait être étudiée avant et après traitement par BV.

D'autre part, nous n'avons pas abordé jusqu'ici la place du CD30 soluble dans l'évaluation de l'expression du CD30 dans les ATL. Le CD30 est une glycoprotéine de surface cellulaire de type I de 120 kDa, membre de la famille du TNFR. La forme soluble (sCD30) est produite par clivage par une métalloprotéase de la région juxta-membrane libérant la région extracellulaire de la protéine (85 kDa) (Horie & Watanabe, 1998). Des études utilisant des inhibiteurs de métalloprotéases, ADAM 17 recombinant (enzyme de conversion de TNF- α) (Hansen *et al*, 2000) et un mAb anti-ADAM 17 (Krysov et Al-Shamkhani, non publiés) ont établi que le CD30 était un substrat physiologique d'ADAM 17. Les cellules CD30+ libèrent une forme soluble de CD30, qui est détectable dans le sérum des patients présentant des hémopathies CD30+ et des infections virales. Dans les ALCL et les lymphomes de Hodgkin, un niveau élevé de sCD30 dans les sérums de patients est corrélé avec un mauvais pronostic, probablement parce qu'un niveau élevé de sCD30 reflète un taux élevé de tumeur ou parce que le sCD30 bloque les effets biologiques du CD30L (Younes *et al*, 1997) (Hargreaves & Al-Shamkhani, 2002). Il a été rapporté que le sCD30 en se liant au CD30L avec une affinité élevée, diminue la possibilité de fixation du CD30L sur les lymphocytes, bloquant alors l'apoptose des tumeurs CD30+. Ainsi, il pourrait être possible que le sCD30 lié à CD30L empêche l'interaction CD30-CD30L et inhibe la prolifération des lymphocytes T activés et inhibe la mort cellulaire des cellules ATL CD30+ (Tang *et al*, 2008) (Pornkuna *et al*,

2014b). En outre, une équipe allemande a montré que sCD30 est détectable dans les sérums de 18/20 (90%) patients ATL (Pfreundschuh *et al*, 1990). Un papier japonais décrit l'impact clinique des taux de sCD30 sériques dans les ATL. Leurs résultats ont révélé une relation entre les taux de sCD30, l'agressivité et la progression de la maladie. L'expression du sCD30 avait par ailleurs disparu après un traitement réussi et est réapparu chez les patients en rechute (Nishioka *et al*, 2005). Ainsi, le sCD30 pourrait être utile comme marqueur spécifique de l'activité de la maladie. Par ailleurs, il semble exister association entre le taux de sCD30 et la probabilité de développer un ATL chez les patients HTLV-1 positifs (Takemoto *et al*, 2016). Une concentration élevée de sCD30 ($\geq 30,2$ U/mL) dans le plasma des porteurs HTLV-1 asymptomatiques était associée au risque de développer un ATL. Les données ont également montré que la concentration de sCD30 augmentait encore nettement après le diagnostic d'un ATL aigu ou lymphome. Ces résultats sont intéressants car dans les lignées cellulaires ATL, l'augmentation de l'expression du CD30 est considérée comme l'une des causes d'activation constitutive de la voie NF-kappa B, (Higuchi *et al*, 2005c). En résumé, le sCD30 est le reflet du CD30 membranaire, et est détectable dans le sang, il pourrait permettre de se passer de prélèvement histologique si la biopsie s'avère compliquée. Le sCD30 pourrait être un marqueurs d'évolution vers l'ATL, et permettrait de surveiller les patients HTLV-1, et d'éventuellement débiter un traitement rapidement si le sCD30 augmente. Une limite de l'utilisation du sCD30 est sa spécificité, en effet il a été rapporté qu'il augmente dans certaines pathologies infectieuses.

Enfin, il existe d'autres approches thérapeutiques pour les ATL. Tout d'abord les **modulateurs de l'épigénétique** :

- Les inhibiteurs des histones déacetylases : deux inhibiteurs d'HDAC (Vorinostat et Romidepsine) sont approuvés par la FDA pour le traitement des lymphomes T cutanés récidivants et réfractaires. Le taux de réponse est d'environ 30 % (30 % pour le Vorinostat et 34 % pour la Romidepsine)(Olsen *et al*, 2007)(Whittaker *et al*, 2010). La Romidepsine est également efficace dans les lymphomes T périphériques (PTCL), avec des taux de réponse autour de 25-40 % dans deux études de phase II (Piekarz *et al*, 2011) (Coiffier *et al*, 2012). Une étude phase 2 au Japon sur l'utilisation d'un HDAC inhibiteur (Panobinostat, LBH589) chez des patients présentant des lymphomes T dont des ATL a été arrêté prématurément en raison d'infections sévères et de l'apparition d'ulcères cutanés chez les patients ATL (Tsukasaki & Tobinai, 2014). Une étude de phase 1 sur un autre HDAC inhibiteur (HBI-8000), (Onizuka *et al*, 2016) a eu un meilleur profil de toxicité. Une étude de phase 2 est actuellement en cours dans les ATL en rechute en réfractaire (NCT02955589).
- Les inhibiteurs d'EZH2 : des anomalies de régulation du complexe Polycomb PRC2 (polycomb repressive complex 2), responsable de la méthylation d'H3K27 (marque répressive), sont impliquées dans la pathogenèse des ATL. En effet, comme vu précédemment, certains composants de PRC2 comme EZH2 et SUZ12, sont surexprimés dans les cellules

primaires d'ATL (Sasaki *et al*, 2011). En particulier, la surexpression d'EZH2 est responsable de la répression du microARN mirR-31 (Yamagishi *et al*, 2012b), ce qui entraîne l'activation de la voie alternative NF- κ B, et EZH2 modifie la triméthylation de la lysine 27 de l'histone H3 (H3K27me3) dans les cellules des ATL. In vitro les lignées cellulaires ATL sont sensibles à un inhibiteur de la méthylation des histones (3-deazaneplanocin A), et l'ajout d'un inhibiteur de deacétylation d'histone comme le Panobinostat montrait un effet synergique (Sasaki *et al*, 2011). De plus les inhibiteurs de EZH2 ont la capacité de reverser les changements épigénétiques, et permettent d'éliminer sélectivement les cellules ATL et infectées par HTLV-1 (Fujikawa *et al*, 2016). Une étude phase 1 évaluant un inhibiteur de EZH1 et 2 chez des lymphomes non Hodgkinien est en cours, et inclue des ATL (NCT02732275).

- Les agents déméthylants : Les protéines 'TET' (TET1 à 3) sont impliquées dans la régulation de la méthylation de l'ADN. Elles ajoutent un résidu hydroxyméthyle au niveau des îlots CpG méthylés, première étape vers la déméthylation de l'ADN (Ye & Li, 2014). Il est généralement admis que l'hyperméthylation des îlots CpG est plutôt associée à la répression tandis que l'hypométhylation favorise l'expression des gènes. L'hyper-méthylation du génome favorise la transformation de la cellule infecté par HTLV-1 en cellule leucémique, et cette étude suggère que le 5-azacitidine pourrait être utile chez les patients infectés par HTLV-1 en prévention de la transformation (Sato *et al*, 2010). Le Vidaza est un agent déméthylant, en effet l'incorporation de l'azacitidine dans l'ADN entraîne une inactivation des ADN méthyltransférases, ce qui engendre une hypométhylation de l'ADN. In vitro, le Vidaza diminue la prolifération des lignées cellulaires d'ATL (Hatta, 2011), et il existe un case report dans la littérature sur l'utilisation de Vidaza chez un patient porteurs asymptomatique d'HTLV-1 avec un syndrome myélodysplasique, qui aurait négativé sa charge pro-virale (Diamantopoulos *et al*, 2012).

La deuxième approche thérapeutique concerne les **immunomodulateurs et les check point inhibiteurs** :

- Anti-PD1L : Le PD-L1 agit en se liant à des récepteurs appelés PD-1 et B7.1 situés sur les lymphocytes T. La liaison de PD-L1 avec l'un ou l'autre de ces récepteurs conduit à l'inactivation des lymphocytes T. Cette liaison entre PD-L1 et ses récepteurs constitue donc une cible thérapeutique intéressante pour l'immuno-oncologie. En effet, le blocage de la protéine PD-L1 peut empêcher les cellules cancéreuses d'inactiver les lymphocytes T par le biais des récepteurs PD-1 et B7-1. Les lymphocytes T retrouvent donc leur rôle dans la détection et la destruction des cellules cancéreuses. Les anti-PD-L1 ont déjà prouvé leur efficacité dans différents cancers comme le mélanome, le carcinome rénal, le cancer bronchique non à petite cellule et le lymphome de Hodgkin. Une équipe américaine a reporté que 7,4% des 135 prélèvements histologiques d'ATL exprimaient PD-L1, et que la survie globale de ces patients étaient moins bonne que celle des patients PD-L1 négatif (Ansell, 2017). Une autre étude, japonaise a montré que 27% des 49 ATL avaient une amplification de

l'expression génétique de PD-L1 via un transcrit aberrant de PD-L1 tronqué dans sa région UTR, lui permettant une plus grande stabilité au sein des cellules (Kataoka *et al*, 2016). Une étude phase 2 sur le Nivolumab (anticorps-anti PD-L1) chez les ATL réfractaires ou en rechutes est en cours (UNMIN000020601).

- Lénalidomide : Le Lénalidomide est un immunomodulateur qui a l'AMM dans le myélome multiple, les syndromes myélodysplasiques de faible risque, et les lymphomes à cellules du manteau en rechute. A ce jour, deux études cliniques de phase 2 ont testé le Lénalidomide en monothérapie dans les lymphomes T en rechutes ou réfractaires, et ont montré un taux de réponse globale (ORR) de 26% et 22% et une médiane de survie globale de 12 mois dans un des essais (Morschhauser *et al*, 2013) (Toumishy *et al*, 2015). Dans un autre essai (Ishida *et al*, 2016) sur des ATL toute forme confondue, le taux de réponse globale, la médiane de survie sans progression et la médiane de survie globale étaient de respectivement : 42%, 3,8 mois, et 20,3 mois. Les événements indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient la neutropénie (65%), la leucopénie (38%), la lymphopénie (38%) et la thrombocytopénie (23%), qui étaient tous gérables et réversibles. Au Japon, le Lénalidomide a été approuvé en mars 2017 pour le traitement des ATL réfractaires ou en rechutes sur la base de ces données.

D'autre part, on peut envisager d'autres associations que BV-CHP. Il existe des cas reports dans la littérature rapportant différentes associations du BV dans les lymphomes T. Des auteurs chinois ont rapporté le cas d'une patiente présentant un lymphome NKT nasal CD30+ (30%), qui a reçu en traitement de sa rechute une association Brentuximab Vedotin (1.8 mg/kg, J1) et Bendamustine (90 mg/m, J 1, 2) toutes les 3 semaines. Elle a eu une rémission métabolique complète objectivée sur le PET scanner après trois cycles de traitement. La toxicité était principalement hématologique (neutropénie de grade 3, et thrombopénie de grade 2) nécessitant des transfusions mais pas d'ajustement de dose. Elle a ensuite bénéficié d'une allogreffe haplo-identique avec son père et à 5 mois après la greffe, elle est toujours en rémission complète (Poon & Kwong, 2016). Une équipe allemande rapporte l'utilisation de l'association BV-DHAP chez un homme de 24 ans présentant un ALCL ALK+ réfractaire au CHOP. Le patient a été mis en rémission complète après 2 cycles de BV-DHAP, sans toxicité notable (Heidegger *et al*, 2014).

D'autres association avec des traitements plus récents sont à étudier comme BV-Vidaza, BV-inhibiteur de la voie NF-kB, BV -HDAC, et BV-Nivolumab. Une étude est en cours sur l'expression de PD1 dans le microenvironnement tumoral et de PDL1 des cellules tumorales des ATLs, grâce aux prélèvements histologiques d'ATL répertoriés dans le service d'anatomo-pathologie à Necker. Il existe actuellement 7 essais en cours étudiant l'association Brentuximab Vedotin et Nivolumab dans les lymphomes de Hodgkin, et un essai de phase 1/2 qui évalue cette association dans les lymphomes non Hodgkinien, incluant des lymphomes T.

Enfin, une remarque sur les traitements associés au Brentuximab Vedotin, le BV ne semble pas passer la barrière hémato-méningée, or l'ATL est connu pour son tropisme neuro-méningé. Un case report de 2016 décrit le cas d'une patiente chinoise de 60 ans, qui a reçu 8 cycles de Brentuximab Vedotin en 4eme ligne, après une rechute post auto-greffe, permettant une rémission complète sur les lésions existantes, mais qui n'a pas empêché une rechute neuro-méningée peu après les 8 cycles (Abid *et al*, 2016). Un traitement associé au BV doit nécessairement passer la manière hémato-méningée ou comporter des injections intrathécales de chimiothérapies.

En conclusion, le pronostic des ATL reste sombre, mais de nombreux essais thérapeutiques voient le jour, combinant des nouvelles thérapies, et s'appuyant sur les progrès de la recherche scientifique dans le domaine du virus HTLV-1 et de l'ATL.

PARTIE 5 - CONCLUSION

L'utilisation du Brentuximab Vedotin dans les ATL CD30+, l'association BV-CHP semble être d'une part bien tolérée et faisable, avec des effets indésirables acceptables et similaire au groupe contrôle. Une attention particulière devrait être portée sur les neuropathies pour les patients qui ne sont pas en première ligne thérapeutique. La réponse thérapeutique globale dans le groupe BV+/- chimiothérapie (N=13) est de 69%. Lorsque l'on compare le groupe BV-CHP (N=8) et le groupe CHOP/CHOEP (N=12), la réponse globale est de 87,5% versus 41,7%. Nous n'avons pas observé d'impact sur la survie globale avec une médiane de 9,4 mois dans le bras expérimental versus 8 mois dans le bras contrôle. Le taux de progression sous traitement est de 12,5% dans le groupe BV-CHP (N=8) versus 58,3% dans le groupe contrôle. Concernant le contrôle de la maladie à long terme, 2 patients au total ont pu être allogreffés versus un dans le groupe contrôle

L'analyse histologique a mis en évidence une hétérogénéité de la morphologie des cellules avec une majorité de cellules de grande taille (59% des cas) mais également 6% de forme anaplasique. Du point de vue phénotypique une grande majorité (78%) de cellules simple positive pour le CD4+ mais 20% de cellules double positive CD4+, CD8+. Ce qui est légèrement supérieure aux données de la littérature (10 et 15% selon (Watanabe, 2017)).

Concernant l'expression du CD30 dans les ATL, une majorité (67%) exprimaient le CD30, avec un seuil de positivité défini à >5%. Ce qui correspond approximativement au taux d'ATL CD30+ dans l'étude de Bossard *et al*, 2014 de 55% (4/9 ATL). Toutes les formes anaplasiques exprimaient le CD30, ce qui est cohérent avec les données publiées (Yao *et al*, 2013). Enfin, l'expression du CD30 ne semble pas figée dans le temps comme l'a montrée l'étude des prélèvements sériés.

PARTIE 6 - BIBLIOGRAPHIE

- Abid, M.B., Wang, S., Loi, H.Y. & Poon, L.M. (2016) ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with CNS involvement needs more than just brentuximab vedotin. *Annals of Hematology*, **95**, 1725–1726.
- Afonso, P.V., Zamborlini, A., Saïb, A. & Mahieux, R. (2007) Centrosome and retroviruses: the dangerous liaisons. *Retrovirology*, **4**, 27.
- Agnarsson, B.A. & Kadin, M.E. (1988) Ki-1 positive large cell lymphoma. A morphologic and immunologic study of 19 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, **12**, 264–274.
- Agrawal, B., Reddish, M. & Longenecker, B.M. (1996) CD30 expression on human CD8+ T cells isolated from peripheral blood lymphocytes of normal donors. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **157**, 3229–3234.
- Al-Rohil, R.N., Torres-Cabala, C.A., Patel, A., Tetzlaff, M.T., Ivan, D., Nagarajan, P., Curry, J.L., Miranda, R.N., Duvic, M., Prieto, V.G. & Aung, P.P. (2016) Loss of CD30 expression after treatment with brentuximab vedotin in a patient with anaplastic large cell lymphoma: a novel finding. *Journal of Cutaneous Pathology*, **43**, 1161–1166.
- Alshamkhani, A. (2004) The role of CD30 in the pathogenesis of haematopoietic malignancies. *Current Opinion in Pharmacology*, **4**, 355–359.
- Anagnostopoulos, I., Hummel, M., Kaudewitz, P., Herbst, H., Braun-Falco, O. & Stein, H. (1990) Detection of HTLV-I proviral sequences in CD30-positive large cell cutaneous T-cell lymphomas. *The American Journal of Pathology*, **137**, 1317–1322.
- van Anrooij, B., Kluin, P.M., Oude Elberink, J.N.G. & Kluin-Nelemans, J.C. (2014) CD30 in systemic mastocytosis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, **34**, 341–355.
- Ansell, S.M. (2017) Nivolumab in the Treatment of Hodgkin Lymphoma. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **23**, 1623–1626.
- Arai, H., Furuichi, S., Nakamura, Y., Nakamura, Y., Ichikawa, M. & Mitani, K. (2016) ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with loss of CD30 expression during treatment with brentuximab vedotin. [*Rinsho Ketsueki*] *The Japanese Journal of Clinical Hematology*, **57**, 634–637.
- Araújo, A.Q., Leite, A.C., Dultra, S.V. & Andrada-Serpa, M.J. (1995) Progression of neurological disability in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Journal of the Neurological Sciences*, **129**, 147–151.

- Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M.J., Le Beau, M.M., Bloomfield, C.D., Cazzola, M. & Vardiman, J.W. (2016) The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, **127**, 2391–2405.
- Arnulf, B., Thorel, M., Poirot, Y., Tamouza, R., Boulanger, E., Jaccard, A., Oksenhendler, E., Hermine, O. & Pique, C. (2004) Loss of the ex vivo but not the reinducible CD8+ T-cell response to Tax in human T-cell leukemia virus type 1-infected patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*, **18**, 126–132.
- Baba, M., Imai, T., Yoshida, T. & Yoshie, O. (1996) Constitutive expression of various chemokine genes in human T-cell lines infected with human T-cell leukemia virus type 1: role of the viral transactivator Tax. *International Journal of Cancer*, **66**, 124–129.
- Barbosa, H.S., Bittencourt, A.L., Barreto de Araújo, I., Pereira Filho, C.S., Furlan, R., Pedrosa, C., Lessa, G., Harrington, W. & Galvão Castro, B. (1999) Adult T-cell leukemia/lymphoma in northeastern Brazil: a clinical, histopathologic, and molecular study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, **21**, 65–71.
- Bargou, R.C., Leng, C., Krappmann, D., Emmerich, F., Mapara, M.Y., Bommert, K., Royer, H.D., Scheidereit, C. & Dörken, B. (1996) High-level nuclear NF-kappa B and Oct-2 is a common feature of cultured Hodgkin/Reed-Sternberg cells. *Blood*, **87**, 4340–4347.
- Bartlett, N.L., Chen, R., Fanale, M.A., Brice, P., Gopal, A., Smith, S.E., Advani, R., Matous, J.V., Ramchandren, R., Rosenblatt, J.D., Huebner, D., Levine, P., Grove, L. & Forero-Torres, A. (2014) Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *Journal of Hematology & Oncology*, **7**, 24.
- Bazarbachi, A., Ghez, D., Lepelletier, Y., Nasr, R., de Thé, H., El-Sabban, M.E. & Hermine, O. (2004) New therapeutic approaches for adult T-cell leukaemia. *The Lancet. Oncology*, **5**, 664–672.
- Bazarbachi, A. & Hermine, O. (1996) Treatment with a combination of zidovudine and alpha-interferon in naive and pretreated adult T-cell leukemia/lymphoma patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology: Official Publication of the International Retrovirology Association*, **13 Suppl 1**, S186–190.
- Bazarbachi, A., Plumelle, Y., Carlos Ramos, J., Tortevoeye, P., Otroock, Z., Taylor, G., Gessain, A., Harrington, W., Panelatti, G. & Hermine, O. (2010) Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **28**, 4177–4183.
- Bazarbachi, A., Suarez, F., Fields, P. & Hermine, O. (2011) How I treat adult T-cell

leukemia/lymphoma. *Blood*, **118**, 1736–1745.

Bellon, M., Lepelletier, Y., Hermine, O. & Nicot, C. (2009) Deregulation of microRNA involved in hematopoiesis and the immune response in HTLV-I adult T-cell leukemia. *Blood*, **113**, 4914–4917.

Benner, M.F., Jansen, P.M., Vermeer, M.H. & Willemze, R. (2012) Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood*, **119**, 1643–1649.

Berger, G.K., Gee, K., Votruba, C., McBride, A. & Anwer, F. (2017) Potential application and prevalence of the CD30 (Ki-1) antigen among solid tumors: A focus review of the literature. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **113**, 8–17.

Berkowitz, J.L., Janik, J.E., Stewart, D.M., Jaffe, E.S., Stetler-Stevenson, M., Shih, J.H., Fleisher, T.A., Turner, M., Urquhart, N.E., Wharfe, G.H., Figg, W.D., Peer, C.J., Goldman, C.K., Waldmann, T.A. & Morris, J.C. (2014) Safety, efficacy, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of daclizumab (anti-CD25) in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, **155**, 176–187.

Besson, C., Panelatti, G., Delaunay, C., Gonin, C., Brebion, A., Hermine, O. & Plumelle, Y. (2002) Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma by CHOP followed by therapy with antinucleosides, alpha interferon and oral etoposide. *Leukemia & Lymphoma*, **43**, 2275–2279.

Bisig, B., de Reynies, A., Bonnet, C., Sujobert, P., Rickman, D.S., Marafioti, T., Delsol, G., Lamant, L., Gaulard, P. & de Leval, L. (2013) CD30-positive peripheral T-cell lymphomas share molecular and phenotypic features. *Haematologica*, **98**, 1250–1258.

Bittencourt, A.L., Barbosa, H.S., Vieira, M.D.G. & Farré, L. (2009) Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) presenting in the skin: Clinical, histological and immunohistochemical features of 52 cases. *Acta Oncologica*, **48**, 598–604.

Bittencourt, A.L. & de Oliveira, M. de F.P. (2010) Cutaneous manifestations associated with HTLV-1 infection. *International Journal of Dermatology*, **49**, 1099–1110.

Bossard, C., Dobay, M.P., Parrens, M., Lamant, L., Missiaglia, E., Haioun, C., Martin, A., Fabiani, B., Delarue, R., Tournilhac, O., Delorenzi, M., Gaulard, P. & de Leval, L. (2014) Immunohistochemistry as a valuable tool to assess CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas: high correlation with mRNA levels. *Blood*, **124**, 2983–2986.

Bowen, M.A., Lee, R.K., Miragliotta, G., Nam, S.Y. & Podack, E.R. (1996) Structure and expression of murine CD30 and its role in cytokine production. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **156**, 442–449.

- Buchan, S.L. & Al-Shamkhani, A. (2012) Distinct Motifs in the Intracellular Domain of Human CD30 Differentially Activate Canonical and Alternative Transcription Factor NF- κ B Signaling. *PLoS ONE*, **7**, e45244.
- Cambiaggi, A., Cantoni, C., Marciano, S., De Toterò, D., Pileri, S., Tazzari, P.L., Stein, H. & Ferrini, S. (1993) Cultured human NK cells express the Ki-1/CD30 antigen. *British Journal of Haematology*, **85**, 270–276.
- Campuzano-Zuluaga, G., Cioffi-Lavina, M., Lossos, I.S. & Chapman-Fredricks, J.R. (2013) Frequency and extent of CD30 expression in diffuse large B-cell lymphoma and its relation to clinical and biologic factors: a retrospective study of 167 cases. *Leukemia & Lymphoma*, **54**, 2405–2411.
- Chang, L. & Karin, M. (2001) Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature*, **410**, 37–40.
- Chen, D.-B., Song, Q.-J., Chen, Y.-X., Chen, Y.-H. & Shen, D.-H. (2013) Clinicopathologic spectrum and EBV status of post-transplant lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology*, **97**, 117–124.
- Chen, D., Wang, Y., Song, Q. & Shen, D. (2012) [Clinicopathologic study of 40 cases of mediastinal tumours of haematopoietic and lymphoid tissues]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi = Chinese Journal of Pathology*, **41**, 376–381.
- Cheng, H., Ren, T. & Sun, S. (2012) New insight into the oncogenic mechanism of the retroviral oncoprotein Tax. *Protein & Cell*, **3**, 581–589.
- Chen, R., Hou, J., Newman, E., Kim, Y., Donohue, C., Liu, X., Thomas, S.H., Forman, S.J. & Kane, S.E. (2015) CD30 Downregulation, MMAE Resistance, and MDR1 Upregulation Are All Associated with Resistance to Brentuximab Vedotin. *Molecular Cancer Therapeutics*, **14**, 1376–1384.
- Cheson, B.D., Horwitz, S.M. & Weisenburger, D.D. (2011) Peripheral T-cell lymphomas: diagnosis and treatment options. Proceedings from a live roundtable, August 17, 2011, Kauai, Hawaii. *Clinical Advances in Hematology & Oncology: H&O*, **9**, 1–14; quiz 15–16.
- Cheson, B.D., Pfistner, B., Juweid, M.E., Gascoyne, R.D., Specht, L., Horning, S.J., Coiffier, B., Fisher, R.I., Hagenbeek, A., Zucca, E., Rosen, S.T., Stroobants, S., Lister, T.A., Hoppe, R.T., Dreyling, M., Tobinai, K., Vose, J.M., Connors, J.M., Federico, M. & Diehl, V. (2007) Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 579–586.
- Clerc, I., Polakowski, N., André-Arpin, C., Cook, P., Barbeau, B., Mesnard, J.-M. & Lemasson, I. (2008) An interaction between the human T cell leukemia virus type 1 basic leucine zipper factor (HBZ) and the KIX domain of p300/CBP contributes to the down-regulation of tax-dependent

viral transcription by HBZ. *The Journal of Biological Chemistry*, **283**, 23903–23913.

Coiffier, B., Pro, B., Prince, H.M., Foss, F., Sokol, L., Greenwood, M., Caballero, D., Borchmann, P., Morschhauser, F., Wilhelm, M., Pinter-Brown, L., Padmanabhan, S., Shustov, A., Nichols, J., Carroll, S., Balsemer, J., Balsemer, B. & Horwitz, S. (2012) Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **30**, 631–636.

Couronné, L., Bastard, C., Gaulard, P., Hermine, O. & Bernard, O. (2015) Aspects moléculaires des lymphomes T périphériques (2): Lymphome NK/T extra-ganglionnaire de type nasal, leucémie/lymphome T de l'adulte HTLV-1⁺, lymphome T associé à une entéropathie. *médecine/sciences*, **31**, 1023–1033.

Croager, E.J., Gout, A.M. & Abraham, L.J. (2000) Involvement of Sp1 and microsatellite repressor sequences in the transcriptional control of the human CD30 gene. *The American Journal of Pathology*, **156**, 1723–1731.

Datta, A., Bellon, M., Sinha-Datta, U., Bazarbachi, A., Lepelletier, Y., Canioni, D., Waldmann, T.A., Hermine, O. & Nicot, C. (2006) Persistent inhibition of telomerase reprograms adult T-cell leukemia to p53-dependent senescence. *Blood*, **108**, 1021–1029.

Deng, C., Pan, B. & O'Connor, O.A. (2013) Brentuximab Vedotin. *Clinical Cancer Research*, **19**, 22–27.

Desdouits, M., Cassar, O., Maisonobe, T., Desrames, A., Aouba, A., Hermine, O., Mikol, J., Polivka, M., Penisson-Besnier, I., Marcorelles, P., Zagnoli, F., Papo, T., Lacour, A., Amoura, Z., Haroche, J., Cherin, P., Teixeira, A., Benveniste, O., Herson, S., Morin, A.-S., et al (2013) HTLV-1-associated inflammatory myopathies: low proviral load and moderate inflammation in 13 patients from West Indies and West Africa. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, **57**, 70–76.

Diamantopoulos, P.T., Michael, M., Benopoulou, O., Bazanis, E., Tzeletas, G., Meletis, J., Vayopoulos, G. & Viniou, N.-A. (2012) Antiretroviral activity of 5-azacytidine during treatment of a HTLV-1 positive myelodysplastic syndrome with autoimmune manifestations. *Virology journal*, **9**, 1.

Duckett, C.S., Gedrich, R.W., Gilfillan, M.C. & Thompson, C.B. (1997) Induction of nuclear factor kappaB by the CD30 receptor is mediated by TRAF1 and TRAF2. *Molecular and Cellular Biology*, **17**, 1535–1542.

Duckett, C.S. & Thompson, C.B. (1997) CD30-dependent degradation of TRAF2: implications for

- negative regulation of TRAF signaling and the control of cell survival. *Genes & Development*, **11**, 2810–2821.
- Dürkop, H., Oberbarnscheidt, M., Latza, U., Bulfone-Paus, S., Krause, H., Pohl, T. & Stein, H. (2001) Structure of the Hodgkin's lymphoma-associated human CD30 gene and the influence of a microsatellite region on its expression in CD30(+) cell lines. *Biochimica Et Biophysica Acta*, **1519**, 185–191.
- Duvic, M. (2011) CD30+ neoplasms of the skin. *Current Hematologic Malignancy Reports*, **6**, 245–250.
- Easley, R., Carpio, L., Guendel, I., Klase, Z., Choi, S., Kehn-Hall, K., Brady, J.N. & Kashanchi, F. (2010) Human T-lymphotropic virus type 1 transcription and chromatin-remodeling complexes. *Journal of Virology*, **84**, 4755–4768.
- El-Sabban, M.E., Merhi, R.A., Haidar, H.A., Arnulf, B., Khoury, H., Basbous, J., Nijmeh, J., de Thé, H., Hermine, O. & Bazarbachi, A. (2002) Human T-cell lymphotropic virus type 1-transformed cells induce angiogenesis and establish functional gap junctions with endothelial cells. *Blood*, **99**, 3383–3389.
- Fanale, M.A., Horwitz, S.M., Forero-Torres, A., Bartlett, N.L., Advani, R.H., Pro, B., Chen, R.W., Davies, A., Illidge, T., Huebner, D., Kennedy, D.A. & Shustov, A.R. (2014) Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **32**, 3137–3143.
- Feng, Y., Rao, H., Lei, Y., Huang, Y., Wang, F., Zhang, Y., Xi, S., Wu, Q. & Shao, J. (2017) CD30 expression in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type among 622 cases of mature T-cell and natural killer-cell lymphoma at a single institution in South China. *Chinese Journal of Cancer*, **36**, 43.
- Forero-Torres, A., Leonard, J.P., Younes, A., Rosenblatt, J.D., Brice, P., Bartlett, N.L., Bosly, A., Pinter-Brown, L., Kennedy, D., Sievers, E.L. & Gopal, A.K. (2009) A Phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *British Journal of Haematology*, **146**, 171–179.
- Franchini, G. (1995) Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. *Blood*, **86**, 3619–3639.
- Froese, P., Lemke, H., Gerdes, J., Havsteen, B., Schwarting, R., Hansen, H. & Stein, H. (1987) Biochemical characterization and biosynthesis of the Ki-1 antigen in Hodgkin-derived and virus-transformed human B and T lymphoid cell lines. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **139**, 2081–2087.

- Fromm, J.R., McEarchern, J.A., Kennedy, D., Thomas, A., Shustov, A.R. & Gopal, A.K. (2012) Clinical Binding Properties, Internalization Kinetics, and Clinicopathologic Activity of Brentuximab Vedotin: An Antibody-Drug Conjugate for CD30-Positive Lymphoid Neoplasms. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, **12**, 280–283.
- Fujikawa, D., Nakagawa, S., Hori, M., Kurokawa, N., Soejima, A., Nakano, K., Yamochi, T., Nakashima, M., Kobayashi, S., Tanaka, Y., Iwanaga, M., Utsunomiya, A., Uchimaru, K., Yamagishi, M. & Watanabe, T. (2016) Polycomb-dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. *Blood*, **127**, 1790–1802.
- Fuji, S., Fujiwara, H., Nakano, N., Wake, A., Inoue, Y., Fukuda, T., Hidaka, M., Moriuchi, Y., Miyamoto, T., Uike, N., Taguchi, J., Eto, T., Tomoyose, T., Kondo, T., Yamanoha, A., Ichinohe, T., Atsuta, Y., Utsunomiya, A. & ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (2016a) Early application of related SCT might improve clinical outcome in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Bone Marrow Transplantation*, **51**, 205–211.
- Fuji, S., Inoue, Y., Utsunomiya, A., Moriuchi, Y., Uchimaru, K., Choi, I., Otsuka, E., Henzan, H., Kato, K., Tomoyose, T., Yamamoto, H., Kurosawa, S., Matsuoka, K.-I., Yamaguchi, T. & Fukuda, T. (2016b) Pretransplantation Anti-CCR4 Antibody Mogamulizumab Against Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Is Associated With Significantly Increased Risks of Severe and Corticosteroid-Refractory Graft-Versus-Host Disease, Nonrelapse Mortality, and Overall Mortality. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **34**, 3426–3433.
- Fuji, S. & Shindo, T. (2016) Friend or foe? Mogamulizumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Stem Cell Investigation*, **3**, 70.
- Fujiwara, H., Fuji, S., Wake, A., Kato, K., Takatsuka, Y., Fukuda, T., Taguchi, J., Uchida, N., Miyamoto, T., Hidaka, M., Miyazaki, Y., Tomoyose, T., Onizuka, M., Takanashi, M., Ichinohe, T., Atsuta, Y., Utsunomiya, A. & ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (2017) Dismal outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma, a Japanese nation-wide study. *Bone Marrow Transplantation*, **52**, 484–488.
- Fujiwara, H., Ozaki, A., Yoshimitsu, M., Hamada, H., Masamoto, I., Matsushita, K., Yasukawa, M. & Tei, C. (2008) Allogeneic stem cell transplantation for refractory adult T-cell leukemia using a non-T-cell-depleted HLA-incompatible family donor graft, with reference to the grown-up child donor to parent recipient setting: report of a pilot study. *International Journal of Hematology*, **87**, 319–326.
- Fukushima, T., Itonaga, H., Moriuchi, Y., Yoshida, S., Taguchi, J., Imaizumi, Y., Imanishi, D.,

- Tsushima, H., Sawayama, Y., Matsuo, E., Hata, T. & Miyazaki, Y. (2013) Feasibility of cord blood transplantation in chemosensitive adult T-cell leukemia/lymphoma: a retrospective analysis of the Nagasaki Transplantation Network. *International Journal of Hematology*, **97**, 485–490.
- Fukushima, T., Taguchi, J., Moriuchi, Y., Yoshida, S., Itonaga, H., Ando, K., Sawayama, Y., Imaizumi, Y., Imanishi, D., Hata, T. & Miyazaki, Y. (2011) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for ATL with central nervous system involvement: the Nagasaki transplant group experience. *International Journal of Hematology*, **94**, 390–394.
- Furukawa, Y., Kubota, R., Tara, M., Izumo, S. & Osame, M. (2001) Existence of escape mutant in HTLV-I tax during the development of adult T-cell leukemia. *Blood*, **97**, 987–993.
- Furukawa, Y., Osame, M., Kubota, R., Tara, M. & Yoshida, M. (1995) Human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) Tax is expressed at the same level in infected cells of HTLV-1-associated myelopathy or tropical spastic paraparesis patients as in asymptomatic carriers but at a lower level in adult T-cell leukemia cells. *Blood*, **85**, 1865–1870.
- Gandhi, M., Ma, S., Smith, S.M., Nabhan, C., Evens, A.M., Winter, J.N., Gordon, L.I. & Petrich, A.M. (2014) Brentuximab Vedotin (BV) Plus Rituximab (R) As Frontline Therapy for Patients (Pts) with Epstein Barr Virus (EBV)+ and/or CD30+ Lymphoma: Phase I Results of an Ongoing Phase I-II Study. *Blood*, **124**, 3096–3096.
- Gazon, H., Lemasson, I., Polakowski, N., Césaire, R., Matsuoka, M., Barbeau, B., Mesnard, J.-M. & Peloponese, J.-M. (2012) Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) bZIP factor requires cellular transcription factor JunD to upregulate HTLV-1 antisense transcription from the 3' long terminal repeat. *Journal of Virology*, **86**, 9070–9078.
- Gedrich, R.W., Gilfillan, M.C., Duckett, C.S., Van Dongen, J.L. & Thompson, C.B. (1996) CD30 contains two binding sites with different specificities for members of the tumor necrosis factor receptor-associated factor family of signal transducing proteins. *The Journal of Biological Chemistry*, **271**, 12852–12858.
- Gerdes, J., Schwarting, R. & Stein, H. (1986) High proliferative activity of Reed Sternberg associated antigen Ki-1 positive cells in normal lymphoid tissue. *Journal of Clinical Pathology*, **39**, 993–997.
- Gessain, A. (2011) Le rétrovirus humain oncogène HTLV-1 : épidémiologie descriptive et moléculaire, origine, évolution et aspects diagnostiques et maladies associées. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, **104**, 167–180.
- Gessain, A. & Cassar, O. (2012) Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Frontiers in Microbiology*, **3**, Available at:

<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2012.00388/abstract> [Accessed May 10, 2017].

Gessain, A. & Gout, O. (1992) Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Annals of Internal Medicine*, **117**, 933–946.

Giam, C.-Z. & Semmes, O. (2016) HTLV-1 Infection and Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma—A Tale of Two Proteins: Tax and HBZ. *Viruses*, **8**, 161.

Gill, P.S., Harrington, W., Kaplan, M.H., Ribeiro, R.C., Bennett, J.M., Liebman, H.A., Bernstein-Singer, M., Espina, B.M., Cabral, L. & Allen, S. (1995) Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *The New England Journal of Medicine*, **332**, 1744–1748.

Goldstein, N.S., Hewitt, S.M., Taylor, C.R., Yaziji, H., Hicks, D.G. & Members of Ad-Hoc Committee On Immunohistochemistry Standardization (2007) Recommendations for improved standardization of immunohistochemistry. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology: AIMM*, **15**, 124–133.

Gonçalves, D.U., Proietti, F.A., Ribas, J.G.R., Araújo, M.G., Pinheiro, S.R., Guedes, A.C. & Carneiro-Proietti, A.B.F. (2010) Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clinical Microbiology Reviews*, **23**, 577–589.

Gong, Q.-X., Lu, T.-X., Liu, C., Wang, Z., Liang, J.-H., Xu, W., Li, J.-Y., Zhang, Z.-H. & Chen, Q. (2015) Prevalence and clinicopathologic features of CD30-positive de novo diffuse large B-cell lymphoma in Chinese patients: a retrospective study of 232 cases. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 15825–15835.

Gruss H-J, null & Herrmann, F. (1996) CD30 ligand, a member of the TNF ligand superfamily, with growth and activation control CD30+ lymphoid and lymphoma cells. *Leukemia & Lymphoma*, **20**, 397–409.

Gruss, H.J., Scheffrahn, I., Hubinger, G., Duyster, J. & Hermann, F. (1996) The CD30 ligand and CD40 ligand regulate CD54 surface expression and release of its soluble form by cultured Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Leukemia*, **10**, 829–835.

Hagiya, K., Yasunaga, J.-I., Satou, Y., Ohshima, K. & Matsuoka, M. (2011) ATF3, an HTLV-1 bZip factor binding protein, promotes proliferation of adult T-cell leukemia cells. *Retrovirology*, **8**, 19.

Hansen, H.P., Dietrich, S., Kisseleva, T., Mokros, T., Mentlein, R., Lange, H.H., Murphy, G. & Lemke, H. (2000) CD30 shedding from Karpas 299 lymphoma cells is mediated by TNF-alpha-

converting enzyme. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **165**, 6703–6709.

Harashima, N., Kurihara, K., Utsunomiya, A., Tanosaki, R., Hanabuchi, S., Masuda, M., Ohashi, T., Fukui, F., Hasegawa, A., Masuda, T., Takaue, Y., Okamura, J. & Kannagi, M. (2004) Graft-versus-Tax response in adult T-cell leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Research*, **64**, 391–399.

Hargreaves, P.G. & Al-Shamkhani, A. (2002) Soluble CD30 binds to CD153 with high affinity and blocks transmembrane signaling by CD30. *European Journal of Immunology*, **32**, 163–173.

Hasegawa, H., Nomura, T., Kohno, M., Tateishi, N., Suzuki, Y., Maeda, N., Fujisawa, R., Yoshie, O. & Fujita, S. (2000) Increased chemokine receptor CCR7/EBI1 expression enhances the infiltration of lymphoid organs by adult T-cell leukemia cells. *Blood*, **95**, 30–38.

Hatta, Y. (2011) Azacitidine induces demethylation of p16INK4a and inhibits growth in adult T-cell leukemia/lymphoma. *International Journal of Molecular Medicine* Available at: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2011.756> [Accessed January 23, 2017].

Hehlgans, T. & Pfeffer, K. (2005) The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology*, **115**, 1–20.

Heidegger, S., Beer, A.J., Geissinger, E., Rosenwald, A., Peschel, C., Ringshausen, I. & Keller, U. (2014) Combination therapy with brentuximab vedotin and cisplatin/cytarabine in a patient with primarily refractory anaplastic lymphoma kinase positive anaplastic large cell lymphoma. *Oncotargets and Therapy*, **7**, 1123–1127.

Hermine, O., Allard, I., Lévy, V., Arnulf, B., Gessain, A., Bazarbachi, A. & French ATL therapy group (2002) A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. *The Hematology Journal: The Official Journal of the European Haematology Association*, **3**, 276–282.

Higuchi, M., Matsuda, T., Mori, N., Yamada, Y., Horie, R., Watanabe, T., Takahashi, M., Oie, M. & Fujii, M. (2005a) Elevated expression of CD30 in adult T-cell leukemia cell lines: possible role in constitutive NF- κ B activation. *Retrovirology*, **2**, 29.

Higuchi, M., Matsuda, T., Mori, N., Yamada, Y., Horie, R., Watanabe, T., Takahashi, M., Oie, M. & Fujii, M. (2005b) Elevated expression of CD30 in adult T-cell leukemia cell lines: possible role in constitutive NF- κ B activation. *Retrovirology*, **2**, 29.

Higuchi, M., Matsuda, T., Mori, N., Yamada, Y., Horie, R., Watanabe, T., Takahashi, M., Oie, M. & Fujii, M. (2005c) Elevated expression of CD30 in adult T-cell leukemia cell lines: possible role in constitutive NF- κ B activation. *Retrovirology*, **2**, 29.

- Hino, S. (2011) Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences*, **87**, 152–166.
- Hinz, M., Lemke, P., Anagnostopoulos, I., Hacker, C., Krappmann, D., Mathas, S., Dörken, B., Zenke, M., Stein, H. & Scheidereit, C. (2002) Nuclear factor kappaB-dependent gene expression profiling of Hodgkin's disease tumor cells, pathogenetic significance, and link to constitutive signal transducer and activator of transcription 5a activity. *The Journal of Experimental Medicine*, **196**, 605–617.
- Hishizawa, M., Kanda, J., Utsunomiya, A., Taniguchi, S., Eto, T., Moriuchi, Y., Tanosaki, R., Kawano, F., Miyazaki, Y., Masuda, M., Nagafuji, K., Hara, M., Takanashi, M., Kai, S., Atsuta, Y., Suzuki, R., Kawase, T., Matsuo, K., Nagamura-Inoue, T., Kato, S., et al (2010a) Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood*, **116**, 1369–1376.
- Hishizawa, M., Kanda, J., Utsunomiya, A., Taniguchi, S., Eto, T., Moriuchi, Y., Tanosaki, R., Kawano, F., Miyazaki, Y., Masuda, M., Nagafuji, K., Hara, M., Takanashi, M., Kai, S., Atsuta, Y., Suzuki, R., Kawase, T., Matsuo, K., Nagamura-Inoue, T., Kato, S., et al (2010b) Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood*, **116**, 1369–1376.
- Hivin, P., Frédéric, M., Arpin-André, C., Basbous, J., Gay, B., Thébault, S. & Mesnard, J.-M. (2005) Nuclear localization of HTLV-I bZIP factor (HBZ) is mediated by three distinct motifs. *Journal of Cell Science*, **118**, 1355–1362.
- Hodson, A., Crichton, S., Montoto, S., Mir, N., Matutes, E., Cwynarski, K., Kumaran, T., Ardeschna, K.M., Pagliuca, A., Taylor, G.P. & Fields, P.A. (2011) Use of zidovudine and interferon alfa with chemotherapy improves survival in both acute and lymphoma subtypes of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **29**, 4696–4701.
- Hofmann, W.K., Tsukasaki, K., Takeuchi, N., Takeuchi, S. & Koeffler, H.P. (2001) Methylation analysis of cell cycle control genes in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, **42**, 1107–1109.
- Horie, R., Ito, K., Tatewaki, M., Nagai, M., Aizawa, S., Higashihara, M., Ishida, T., Inoue, J., Takizawa, H. & Watanabe, T. (1996) A variant CD30 protein lacking extracellular and transmembrane domains is induced in HL-60 by tetradecanoylphorbol acetate and is expressed in alveolar macrophages. *Blood*, **88**, 2422–2432.

- Horie, R. & Watanabe, T. (1998) CD30: expression and function in health and disease. In *Seminars in immunology* pp 457–470. Elsevier Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044532398901567> [Accessed May 17, 2017].
- Horie, R., Watanabe, T., Morishita, Y., Ito, K., Ishida, T., Kanegae, Y., Saito, I., Higashihara, M., Mori, S., Kadin, M.E. & Watanabe, T. (2002) Ligand-independent signaling by overexpressed CD30 drives NF-kappaB activation in Hodgkin-Reed-Sternberg cells. *Oncogene*, **21**, 2493–2503.
- Horwitz, S.M., Advani, R.H., Bartlett, N.L., Jacobsen, E.D., Sharman, J.P., O'Connor, O.A., Siddiqi, T., Kennedy, D.A. & Oki, Y. (2014) Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood*, **123**, 3095–3100.
- Huang, C.-T., Lee, Y.-H., Chow, K.-C., Yang, C.-F., Chen, P.C.-H., Hsiao, L.-T., Gau, J.-P., Tzeng, C.-H., Liu, C.-Y. & Chiou, T.-J. (2014) Adult T-cell leukaemia/lymphoma can mimic other lymphomas in a non-endemic area: dilemmas in diagnosis and treatment. *Internal Medicine Journal*, **44**, 374–383.
- Hu, S., Xu-Monette, Z.Y., Balasubramanyam, A., Manyam, G.C., Visco, C., Tzankov, A., Liu, W., Miranda, R.N., Zhang, L., Montes-Moreno, S., Dybkær, K., Chiu, A., Orazi, A., Zu, Y., Bhagat, G., Richards, K.L., Hsi, E.D., Choi, W.W.L., Han van Krieken, J., Huang, Q., et al (2013) CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*, **121**, 2715–2724.
- Inaba, S., Okochi, K., Sato, H., Fukada, K., Kinukawa, N., Nakata, H., Kinjyo, K., Fujii, F. & Maeda, Y. (1999) Efficacy of donor screening for HTLV-I and the natural history of transfusion-transmitted infection. *Transfusion*, **39**, 1104–1110.
- Ishida, T., Fujiwara, H., Nosaka, K., Taira, N., Abe, Y., Imaizumi, Y., Moriuchi, Y., Jo, T., Ishizawa, K., Tobinai, K., Tsukasaki, K., Ito, S., Yoshimitsu, M., Otsuka, M., Ogura, M., Midorikawa, S., Ruiz, W. & Ohtsu, T. (2016) Multicenter Phase II Study of Lenalidomide in Relapsed or Recurrent Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: ATLL-002. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **34**, 4086–4093.
- Ishida, T., Hishizawa, M., Kato, K., Tanosaki, R., Fukuda, T., Takatsuka, Y., Eto, T., Miyazaki, Y., Hidaka, M., Uike, N., Miyamoto, T., Tsudo, M., Sakamaki, H., Morishima, Y., Suzuki, R. & Utsunomiya, A. (2013) Impact of graft-versus-host disease on allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **19**, 1731–1739.

- Ishida, T., Hishizawa, M., Kato, K., Tanosaki, R., Fukuda, T., Taniguchi, S., Eto, T., Takatsuka, Y., Miyazaki, Y., Moriuchi, Y., Hidaka, M., Akashi, K., Uike, N., Sakamaki, H., Morishima, Y., Kato, K., Suzuki, R., Nishiyama, T. & Utsunomiya, A. (2012a) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood*, **120**, 1734–1741.
- Ishida, T., Joh, T., Uike, N., Yamamoto, K., Utsunomiya, A., Yoshida, S., Saburi, Y., Miyamoto, T., Takemoto, S., Suzushima, H., Tsukasaki, K., Nosaka, K., Fujiwara, H., Ishitsuka, K., Inagaki, H., Ogura, M., Akinaga, S., Tomonaga, M., Tobinai, K. & Ueda, R. (2012b) Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **30**, 837–842.
- Ishida, T., Joh, T., Uike, N., Yamamoto, K., Utsunomiya, A., Yoshida, S., Saburi, Y., Miyamoto, T., Takemoto, S., Suzushima, H., Tsukasaki, K., Nosaka, K., Fujiwara, H., Ishitsuka, K., Inagaki, H., Ogura, M., Akinaga, S., Tomonaga, M., Tobinai, K. & Ueda, R. (2012c) Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **30**, 837–842.
- Ishida, T., Jo, T., Takemoto, S., Suzushima, H., Uozumi, K., Yamamoto, K., Uike, N., Saburi, Y., Nosaka, K., Utsunomiya, A., Tobinai, K., Fujiwara, H., Ishitsuka, K., Yoshida, S., Taira, N., Moriuchi, Y., Imada, K., Miyamoto, T., Akinaga, S., Tomonaga, M., et al (2015) Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: a randomized phase II study. *British Journal of Haematology*, **169**, 672–682.
- Ito, K., Watanabe, T., Horie, R., Shiota, M., Kawamura, S. & Mori, S. (1994) High expression of the CD30 molecule in human decidual cells. *The American Journal of Pathology*, **145**, 276–280.
- Itonaga, H., Sawayama, Y., Taguchi, J., Honda, S., Taniguchi, H., Makiyama, J., Matsuo, E., Sato, S., Ando, K., Imanishi, D., Imaizumi, Y., Yoshida, S., Hata, T., Moriuchi, Y., Fukushima, T. & Miyazaki, Y. (2015) Characteristic patterns of relapse after allogeneic hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia-lymphoma: a comparative study of recurrent lesions after transplantation and chemotherapy by the Nagasaki Transplant Group. *Bone Marrow Transplantation*, **50**, 585–591.
- Itonaga, H., Taguchi, J., Fukushima, T., Tsushima, H., Sato, S., Ando, K., Sawayama, Y., Matsuo, E., Yamasaki, R., Onimaru, Y., Imanishi, D., Imaizumi, Y., Yoshida, S., Hata, T., Moriuchi, Y., Honda, S. & Miyazaki, Y. (2013a) Distinct clinical features of infectious complications in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis in the Nagasaki transplant group. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*:

Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, **19**, 607–615.

Itonaga, H., Tsushima, H., Taguchi, J., Fukushima, T., Taniguchi, H., Sato, S., Ando, K., Sawayama, Y., Matsuo, E., Yamasaki, R., Onimaru, Y., Imanishi, D., Imaizumi, Y., Yoshida, S., Hata, T., Moriuchi, Y., Uike, N. & Miyazaki, Y. (2013b) Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience. *Blood*, **121**, 219–225.

Iwai, K., Mori, N., Oie, M., Yamamoto, N. & Fujii, M. (2001) Human T-cell leukemia virus type 1 tax protein activates transcription through AP-1 site by inducing DNA binding activity in T cells. *Virology*, **279**, 38–46.

Iyama, S., Sato, T., Ohnishi, H., Kanisawa, Y., Ohta, S., Kondo, T., Mori, A., Tsutsumi, Y., Kuroda, H., Kakinoki, Y., Yamamoto, S., Takahashi, T., Shindo, M., Torimoto, Y., Sato, K., Iwasaki, H., Haseyama, Y., Kohda, K., Nagamachi, Y., Hirayama, Y., et al (2017) A Multicenter Retrospective Study of Mogamulizumab Efficacy in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, **17**, 23–30.e2.

Izumo, S. (2010) Neuropathology of HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP): The 50th Anniversary of Japanese Society of Neuropathology. *Neuropathology: Official Journal of the Japanese Society of Neuropathology*, **30**, 480–485.

Jacobsen, E.D., Sharman, J.P., Oki, Y., Advani, R.H., Winter, J.N., Bello, C.M., Spitzer, G., Palanca-Wessels, M.C., Kennedy, D.A., Levine, P., Yang, J. & Bartlett, N.L. (2015) Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood*, **125**, 1394–1402.

Kami, M., Hamaki, T., Miyakoshi, S., Murashige, N., Kanda, Y., Tanosaki, R., Takaue, Y., Taniguchi, S., Hirai, H., Ozawa, K. & Kasai, M. (2003) Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *British Journal of Haematology*, **120**, 304–309.

Kanda, J., Hishizawa, M., Utsunomiya, A., Taniguchi, S., Eto, T., Moriuchi, Y., Tanosaki, R., Kawano, F., Miyazaki, Y., Masuda, M., Nagafuji, K., Hara, M., Takanashi, M., Kai, S., Atsuta, Y., Suzuki, R., Kawase, T., Matsuo, K., Nagamura-Inoue, T., Kato, S., et al (2012) Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood*, **119**, 2141–2148.

Kataoka, K., Nagata, Y., Kitanaka, A., Shiraishi, Y., Shimamura, T., Yasunaga, J.-I., Totoki, Y., Chiba, K., Sato-Otsubo, A., Nagae, G., Ishii, R., Muto, S., Kotani, S., Watatani, Y., Takeda, J., Sanada, M., Tanaka, H., Suzuki, H., Sato, Y., Shiozawa, Y., et al (2015) Integrated molecular analysis

of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nature Genetics*, **47**, 1304–1315.

Kataoka, K., Shiraishi, Y., Takeda, Y., Sakata, S., Matsumoto, M., Nagano, S., Maeda, T., Nagata, Y., Kitanaka, A., Mizuno, S., Tanaka, H., Chiba, K., Ito, S., Watatani, Y., Kakiuchi, N., Suzuki, H., Yoshizato, T., Yoshida, K., Sanada, M., Itonaga, H., et al (2016) Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature*, **534**, 402–406.

Kato, K., Choi, I., Wake, A., Uike, N., Taniguchi, S., Moriuchi, Y., Miyazaki, Y., Nakamae, H., Oku, E., Murata, M., Eto, T., Akashi, K., Sakamaki, H., Kato, K., Suzuki, R., Yamanaka, T. & Utsunomiya, A. (2014) Treatment of patients with adult T cell leukemia/lymphoma with cord blood transplantation: a Japanese nationwide retrospective survey. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **20**, 1968–1974.

Kato, K., Kanda, Y., Eto, T., Muta, T., Gondo, H., Taniguchi, S., Shibuya, T., Utsunomiya, A., Kawase, T., Kato, S., Morishima, Y., Kodera, Y., Harada, M. & Japan Marrow Donor Program (2007) Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **13**, 90–99.

Katsuya, H. & Ishitsuka, K. (2017) Treatment advances and prognosis for patients with adult T-cell leukemia-lymphoma. *Journal of clinical and experimental hematopathology: JCEH*.

Katsuya, H., Ishitsuka, K., Utsunomiya, A., Hanada, S., Eto, T., Moriuchi, Y., Saburi, Y., Miyahara, M., Sueoka, E., Uike, N. & others (2015) Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood*, **126**, 2570–2577.

Katz, J., Janik, J.E. & Younes, A. (2011) Brentuximab Vedotin (SGN-35). *Clinical Cancer Research*, **17**, 6428–6436.

Kawano, N., Kuriyama, T., Sonoda, K.-H., Yoshida, S., Yamashita, K., Ochiai, H., Shimoda, K., Ishikawa, F., Ueda, A. & Kikuchi, I. (2016) Clinical Impact of a Humanized CCR4 Antibody (Mogamulizumab) in 14 Patients with Aggressive Adult T-cell Leukemia-lymphoma Treated at a Single Institution During a Three-year Period (2012-2014). *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, **55**, 1439–1445.

Kawano, N., Kuriyama, T., Yoshida, S., Kawano, S., Yamano, Y., Marutsuka, K., Minato, S., Yamashita, K., Ochiai, H., Shimoda, K., Ishikawa, F. & Kikuchi, I. (2017a) The Impact of a Humanized CCR4 Antibody (Mogamulizumab) on Patients with Aggressive-Type Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of clinical and experimental hematopathology: JCEH*, **56**, 135–144.

- Kawano, N., Kuriyama, T., Yoshida, S., Kawano, S., Yamano, Y., Marutsuka, K., Minato, S., Yamashita, K., Ochiai, H., Shimoda, K., Ishikawa, F. & Kikuchi, I. (2017b) The Impact of a Humanized CCR4 Antibody (Mogamulizumab) on Patients with Aggressive-Type Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of clinical and experimental hematology: JCEH*, **56**, 135–144.
- Kchour, G., Tarhini, M., Kooshyar, M.-M., El Hajj, H., Wattel, E., Mahmoudi, M., Hatoum, H., Rahimi, H., Maleki, M., Rafatpanah, H., Rezaee, S.A.R., Yazdi, M.T., Shirdel, A., de Thé, H., Hermine, O., Farid, R. & Bazarbachi, A. (2009) Phase 2 study of the efficacy and safety of the combination of arsenic trioxide, interferon alpha, and zidovudine in newly diagnosed chronic adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). *Blood*, **113**, 6528–6532.
- Kim, W.Y., Nam, S.J., Kim, S., Kim, T.M., Heo, D.S., Kim, C.-W. & Jeon, Y.K. (2015a) Prognostic implications of CD30 expression in extranodal natural killer/T-cell lymphoma according to treatment modalities. *Leukemia & Lymphoma*, **56**, 1778–1786.
- Kim, Y.H., Tavallae, M., Sundram, U., Salva, K.A., Wood, G.S., Li, S., Rozati, S., Nagpal, S., Krathen, M., Reddy, S., Hoppe, R.T., Nguyen-Lin, A., Weng, W.-K., Armstrong, R., Pulitzer, M., Advani, R.H. & Horwitz, S.M. (2015b) Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **33**, 3750–3758.
- Kim, Y.-M., Geiger, T.R., Egan, D.I., Sharma, N. & Nyborg, J.K. (2010) The HTLV-1 tax protein cooperates with phosphorylated CREB, TORC2 and p300 to activate CRE-dependent cyclin D1 transcription. *Oncogene*, **29**, 2142–2152.
- Kischkel, F.C., Hellbardt, S., Behrmann, I., Germer, M., Pawlita, M., Krammer, P.H. & Peter, M.E. (1995) Cytotoxicity-dependent APO-1 (Fas/CD95)-associated proteins form a death-inducing signaling complex (DISC) with the receptor. *The EMBO Journal*, **14**, 5579–5588.
- Koizumi, S., Iwanaga, M., Imai, S., Yamashiro, K., Mikuni, C., Abe, S., Kakinuma, M., Saito, N., Takami, T. & Fukazawa, Y. (1992) Expression of myeloid cell phenotypes by a novel adult T-cell leukemia/lymphoma cell line. *Journal of the National Cancer Institute*, **84**, 690–693.
- Kreitman, R.J., Stetler-Stevenson, M., Jaffe, E.S., Conlon, K.C., Steinberg, S.M., Wilson, W., Waldmann, T.A. & Pastan, I. (2016) Complete Remissions of Adult T-cell Leukemia with Anti-CD25 Recombinant Immunotoxin LMB-2 and Chemotherapy to Block Immunogenicity. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **22**, 310–318.
- Kusakabe, M., Kurita, N., Nishikii, H., Sato, R., Yoshida, C., Yokoyama, Y., Sakata-Yanagimoto,

- M., Obara, N., Hasegawa, Y. & Chiba, S. (2017) Haploidentical transplantation using post-transplant high-dose cyclophosphamide for adult T-cell lymphoma after mogamulizumab treatment. [*Rinsho Ketsueki*] *The Japanese Journal of Clinical Hematology*, **58**, 449–454.
- Lairmore, M.D., Haines, R. & Anupam, R. (2012) Mechanisms of human T-lymphotropic virus type 1 transmission and disease. *Current Opinion in Virology*, **2**, 474–481.
- Lamarque, M., Bossard, C., Contejean, A., Brice, P., Parrens, M., Le Gouill, S., Brière, J., Bouabdallah, R., Canioni, D., Tilly, H. & others (2016) Brentuximab vedotin in refractory or relapsed peripheral T-cell lymphomas: the French named patient program experience in 56 patients. *haematologica*, **101**, e103–e106.
- Latza, U., Dürkop, H., Schnittger, S., Ringeling, J., Eitelbach, F., Hummel, M., Fonatsch, C. & Stein, H. (1994) The human OX40 homolog: cDNA structure, expression and chromosomal assignment of the ACT35 antigen. *European Journal of Immunology*, **24**, 677–683.
- Lee, R. & Schwartz, R.A. (2011) Human T-lymphotropic virus type 1-associated infective dermatitis: a comprehensive review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **64**, 152–160.
- Legler, D.F., Micheau, O., Doucey, M.-A., Tschopp, J. & Bron, C. (2003) Recruitment of TNF receptor 1 to lipid rafts is essential for TNF α -mediated NF- κ B activation. *Immunity*, **18**, 655–664.
- Lemasson, I., Lewis, M.R., Polakowski, N., Hivin, P., Cavanagh, M.-H., Thébault, S., Barbeau, B., Nyborg, J.K. & Mesnard, J.-M. (2007) Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) bZIP protein interacts with the cellular transcription factor CREB to inhibit HTLV-1 transcription. *Journal of Virology*, **81**, 1543–1553.
- Lemoine, F.J. & Marriott, S.J. (2002) Genomic instability driven by the human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) oncoprotein, Tax. *Oncogene*, **21**, 7230–7234.
- Lu, H., Pise-Masison, C.A., Linton, R., Park, H.U., Schiltz, R.L., Sartorelli, V. & Brady, J.N. (2004) Tax relieves transcriptional repression by promoting histone deacetylase 1 release from the human T-cell leukemia virus type 1 long terminal repeat. *Journal of Virology*, **78**, 6735–6743.
- Maeda, N., Muta, H., Oflazoglu, E. & Yoshikai, Y. (2010) Susceptibility of human T-cell leukemia virus type I-infected cells to humanized anti-CD30 monoclonal antibodies in vitro and in vivo. *Cancer Science*, **101**, 224–230.
- Maggi, E., Annunziato, F., Manetti, R., Biagiotti, R., Giudizi, M.G., Ravina, A., Almerigogna, F., Boiani, N., Alderson, M. & Romagnani, S. (1995) Activation of HIV expression by CD30 triggering in CD4⁺ T cells from HIV-infected individuals. *Immunity*, **3**, 251–255.

- Ma, G., Yasunaga, J., Fan, J., Yanagawa, S. & Matsuoka, M. (2013) HTLV-1 bZIP factor dysregulates the Wnt pathways to support proliferation and migration of adult T-cell leukemia cells. *Oncogene*, **32**, 4222–4230.
- Ma, G., Yasunaga, J. & Matsuoka, M. (2016) Multifaceted functions and roles of HBZ in HTLV-1 pathogenesis. *Retrovirology*, **13**, Available at: <http://www.retrovirology.com/content/13/1/16> [Accessed January 12, 2017].
- Majone, F. & Jeang, K.T. (2000) Clastogenic effect of the human T-cell leukemia virus type I Tax oncoprotein correlates with unstabilized DNA breaks. *The Journal of Biological Chemistry*, **275**, 32906–32910.
- Malinin, N.L., Boldin, M.P., Kovalenko, A.V. & Wallach, D. (1997) MAP3K-related kinase involved in NF-kappaB induction by TNF, CD95 and IL-1. *Nature*, **385**, 540–544.
- Malysz, J., Erdman, P., Klapper, J., Zhu, J., Creer, M. & Bayerl, M.G. (2016) Clinical Implications of CD30 Expression in Aggressive B-Cell Lymphomas. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, **16**, 429–433.
- Marçais, A., Suarez, F., Sibon, D., Bazarbachi, A. & Hermine, O. (2012) Clinical trials of adult T-cell leukaemia/lymphoma treatment. *Leukemia Research and Treatment*, **2012**, 932175.
- Mathas, S., Hinz, M., Anagnostopoulos, I., Krappmann, D., Lietz, A., Jundt, F., Bommert, K., Mehta-Grigoriou, F., Stein, H., Dörken, B. & Scheidereit, C. (2002) Aberrantly expressed c-Jun and JunB are a hallmark of Hodgkin lymphoma cells, stimulate proliferation and synergize with NF-kappa B. *The EMBO journal*, **21**, 4104–4113.
- Matsuoka, M. & Jeang, K.-T. (2007) Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nature Reviews. Cancer*, **7**, 270–280.
- Matsuoka, M. & Jeang, K.-T. (2011) Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemic transformation: viral infectivity, Tax, HBZ and therapy. *Oncogene*, **30**, 1379–1389.
- McDonald, P.P., Cassatella, M.A., Bald, A., Maggi, E., Romagnani, S., Gruss, H.J. & Pizzolo, G. (1995) CD30 ligation induces nuclear factor-kappa B activation in human T cell lines. *European Journal of Immunology*, **25**, 2870–2876.
- Mir, S.S., Richter, B.W. & Duckett, C.S. (2000) Differential effects of CD30 activation in anaplastic large cell lymphoma and Hodgkin disease cells. *Blood*, **96**, 4307–4312.
- Miyazaki, M., Yasunaga, J.-I., Taniguchi, Y., Tamiya, S., Nakahata, T. & Matsuoka, M. (2007) Preferential selection of human T-cell leukemia virus type 1 provirus lacking the 5' long terminal

repeat during oncogenesis. *Journal of Virology*, **81**, 5714–5723.

Molin, D., Fischer, M., Xiang, Z., Larsson, U., Harvima, I., Venge, P., Nilsson, K., Sundström, C., Enblad, G. & Nilsson, G. (2001) Mast cells express functional CD30 ligand and are the predominant CD30L-positive cells in Hodgkin's disease. *British Journal of Haematology*, **114**, 616–623.

Mone, A., Puhalla, S., Whitman, S., Baiocchi, R.A., Cruz, J., Vukosavljevic, T., Banks, A., Eisenbeis, C.F., Byrd, J.C., Caligiuri, M.A. & Porcu, P. (2005) Durable hematologic complete response and suppression of HTLV-1 viral load following alemtuzumab in zidovudine/IFN- α -refractory adult T-cell leukemia. *Blood*, **106**, 3380–3382.

Mori, N., Yamada, Y., Ikeda, S., Yamasaki, Y., Tsukasaki, K., Tanaka, Y., Tomonaga, M., Yamamoto, N. & Fujii, M. (2002) Bay 11-7082 inhibits transcription factor NF-kappaB and induces apoptosis of HTLV-I-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *Blood*, **100**, 1828–1834.

Morschhauser, F., Fitoussi, O., Haioun, C., Thieblemont, C., Quach, H., Delarue, R., Glaisner, S., Gabarre, J., Bosly, A., Lister, J., Li, J. & Coiffier, B. (2013) A phase 2, multicentre, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent lenalidomide (Revlimid) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: the EXPECT trial. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, **49**, 2869–2876.

Muta, H., Boise, L.H., Fang, L. & Podack, E.R. (2000) CD30 signals integrate expression of cytotoxic effector molecules, lymphocyte trafficking signals, and signals for proliferation and apoptosis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **165**, 5105–5111.

Muta, H. & Podack, E.R. (2013) CD30: from basic research to cancer therapy. *Immunologic Research*, **57**, 151–158.

Nakamizo, A., Akagi, Y., Amano, T., Suzuki, S.O., Otsuka, R., Abe, Y., Yoshimoto, K., Iwaki, T. & Sasaki, T. (2011) Donor-derived adult T-cell leukaemia. *Lancet (London, England)*, **377**, 1124.

Nakamura, S., Takagi, N., Kojima, M., Motoori, T., Kitoh, K., Osada, H., Suzuki, H., Ogura, M., Kurita, S. & Oyama, A. (1991) Clinicopathologic study of large cell anaplastic lymphoma (Ki-1-positive large cell lymphoma) among the Japanese. *Cancer*, **68**, 118–129.

Nakamura, T., Oku, E., Nomura, K., Morishige, S., Takata, Y., Seki, R., Imamura, R., Osaki, K., Hashiguchi, M., Yakushiji, K., Mouri, F., Mizuno, S., Yoshimoto, K., Ohshima, K., Nagafuji, K. & Okamura, T. (2012) Unrelated cord blood transplantation for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma: experience at a single institute. *International Journal of Hematology*, **96**, 657–663.

Narita, T., Ishida, T., Masaki, A., Suzuki, S., Ito, A., Mori, F., Yamada, T., Ri, M., Kusumoto, S.,

- Komatsu, H., Miyazaki, Y., Takatsuka, Y., Utsunomiya, A., Niimi, A., Iida, S. & Ueda, R. (2014) HTLV-1 bZIP factor-specific CD4 T cell responses in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **192**, 940–947.
- Nasr, R., El Hajj, H., Kfoury, Y., de Thé, H., Hermine, O. & Bazarbachi, A. (2011) Controversies in targeted therapy of adult T cell leukemia/lymphoma: ON target or OFF target effects? *Viruses*, **3**, 750–769.
- Nasr, R., Marçais, A., Hermine, O. & Bazarbachi, A. (2014) Mise au point sur le traitement des leucémies/lymphomes T de l'adulte liés au rétrovirus HTLV-I. *Hématologie*, **20**, 97–110.
- Nikoo, A. (2012) The expression of CXCR3 and CD30 in mycosis fungoides. *Archives of Iranian Medicine*, **15**, 146–150.
- Nishioka, C., Ikezoe, T., Yang, J., Komatsu, N., Bandobashi, K., Taniguchi, A., Kuwayama, Y., Togitani, K., Koeffler, H.P. & Taguchi, H. (2008) Histone deacetylase inhibitors induce growth arrest and apoptosis of HTLV-1-infected T-cells via blockade of signaling by nuclear factor kappaB. *Leukemia Research*, **32**, 287–296.
- Nishioka, C., Takemoto, S., Kataoka, S., Yamanaka, S., Moriki, T., Shoda, M., Watanabe, T. & Taguchi, H. (2005) Serum level of soluble CD30 correlates with the aggressiveness of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Science*, **96**, 810–815.
- Nosaka, K., Maeda, M., Tamiya, S., Sakai, T., Mitsuya, H. & Matsuoka, M. (2000) Increasing methylation of the CDKN2A gene is associated with the progression of adult T-cell leukemia. *Cancer Research*, **60**, 1043–1048.
- Ogura, M., Tobinai, K., Hatake, K., Ishizawa, K., Uike, N., Uchida, T., Suzuki, T., Aoki, T., Watanabe, T., Maruyama, D., Yokoyama, M., Takubo, T., Kagehara, H. & Matsushima, T. (2014) Phase I / II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Cancer Science*, **105**, 840–846.
- Ohtsuka, E., Kikuchi, H., Nasu, M., Takita-Sonoda, Y., Fujii, H. & Yokoyama, S. (1994) Clinicopathological features of adult T-cell leukemia with CD30 antigen expression. *Leukemia & Lymphoma*, **15**, 303–310.
- Olindo, S., Cabre, P., Lézin, A., Merle, H., Saint-Vil, M., Signate, A., Bonnan, M., Chalon, A., Magnani, L., Cesaire, R. & Smadja, D. (2006) Natural history of human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: a 14-year follow-up study. *Archives of Neurology*, **63**, 1560–1566.

- Olindo, S., Lézin, A., Cabre, P., Merle, H., Saint-Vil, M., Edimonana Kaptue, M., Signate, A., Césaire, R. & Smadja, D. (2005) HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *Journal of the Neurological Sciences*, **237**, 53–59.
- Olsen, E.A., Kim, Y.H., Kuzel, T.M., Pacheco, T.R., Foss, F.M., Parker, S., Frankel, S.R., Chen, C., Ricker, J.L., Arduino, J.M. & Duvic, M. (2007) Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **25**, 3109–3115.
- Onaindia, A., Martínez, N., Montes-Moreno, S., Almaraz, C., Rodríguez-Pinilla, S.M., Cereceda, L., Revert, J.B., Ortega, C., Tardio, A., González, L., García, S., Camacho, F.I., González-Vela, C. & Piris, M.A. (2016) CD30 Expression by B and T Cells: A Frequent Finding in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma and Peripheral T-Cell Lymphoma-Not Otherwise Specified. *The American Journal of Surgical Pathology*, **40**, 378–385.
- Onizuka, M., Ando, K., Yoshimitsu, M., Ishida, T., Yoshida, S., Choi, I., Hidaka, M., Takamatsu, Y., Nagashima, M., Miyazato, A., Schupp, J.P., Rolland, A., Gillings, M., Lee, G.T. & Tobinai, K. (2016) Oral HDAC Inhibitor HBI8000 in Japanese Patients with Non-Hodgkin Lymphoma (NHL): Phase I Safety and Efficacy Results. *Blood*, **128**, 1827–1827.
- Pancewicz, J., Taylor, J.M., Datta, A., Baydoun, H.H., Waldmann, T.A., Hermine, O. & Nicot, C. (2010) Notch signaling contributes to proliferation and tumor formation of human T-cell leukemia virus type 1-associated adult T-cell leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 16619–16624.
- Pfreundschuh, M., Pohl, C., Berenbeck, C., Schroeder, J., Jung, W., Schmits, R., Tschiersch, A., Diehl, V. & Gause, A. (1990) Detection of a soluble form of the CD30 antigen in sera of patients with lymphoma, adult T-cell leukemia and infectious mononucleosis. *International Journal of Cancer*, **45**, 869–874.
- Phillips, A., Fields, P., Hermine, O., Ramos, J.C., Beltran, B.E., Pereira, J., Brites, C., Wandroo, F.A., Lill, M., Feldman, T.A., Casanova, L., Janakiram, M., Meniane, J.-C., Sawas, A., Cook, L.B., Kurman, M.R., George, J., Dwyer, K., Leoni, M., Conlon, K., et al (2016) A Prospective, Multicenter, Randomized Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody Mogamulizumab Versus Investigator's Choice in the Treatment of Patients with Relapsed/Refractory Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival. *Blood*, **128**, 4159–4159.
- Pichler, K., Schneider, G. & Grassmann, R. (2008) MicroRNA miR-146a and further oncogenesis-related cellular microRNAs are dysregulated in HTLV-1-transformed T lymphocytes. *Retrovirology*,

5, 100.

Piekarz, R.L., Frye, R., Prince, H.M., Kirschbaum, M.H., Zain, J., Allen, S.L., Jaffe, E.S., Ling, A., Turner, M., Peer, C.J., Figg, W.D., Steinberg, S.M., Smith, S., Joske, D., Lewis, I., Hutchins, L., Craig, M., Fojo, A.T., Wright, J.J. & Bates, S.E. (2011) Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood*, **117**, 5827–5834.

Pinto, A., Aldinucci, D., Gloghini, A., Zagonel, V., Degan, M., Improta, S., Juzbasic, S., Todesco, M., Perin, V., Gattei, V., Herrmann, F., Gruss, H.J. & Carbone, A. (1996) Human eosinophils express functional CD30 ligand and stimulate proliferation of a Hodgkin's disease cell line. *Blood*, **88**, 3299–3305.

Piris, M., Gatter, K.C. & Mason, D.Y. (1991) CD30 expression in follicular lymphoma. *Histopathology*, **18**, 25–29.

Poiesz, B.J., Ruscetti, F.W., Gazdar, A.F., Bunn, P.A., Minna, J.D. & Gallo, R.C. (1980) Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **77**, 7415–7419.

Polakowski, N., Terol, M., Hoang, K., Nash, I., Laverdure, S., Gazon, H., Belrose, G., Mesnard, J.-M., Césaire, R., Péloponèse, J.-M. & Lemasson, I. (2014) HBZ stimulates brain-derived neurotrophic factor/TrkB autocrine/paracrine signaling to promote survival of human T-cell leukemia virus type 1-Infected T cells. *Journal of Virology*, **88**, 13482–13494.

Pongpruttipan, T., Sukpanichnant, S., Assanasen, T., Wannakrairo, P., Boonsakan, P., Kanoksil, W., Kayasut, K., Mitarnun, W., Khuhapinant, A., Bunworasate, U., Puavilai, T., Bedavanija, A., Garcia-Herrera, A., Campo, E., Cook, J.R., Choi, J. & Swerdlow, S.H. (2012) Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, includes cases of natural killer cell and $\alpha\beta$, $\gamma\delta$, and $\alpha\beta/\gamma\delta$ T-cell origin: a comprehensive clinicopathologic and phenotypic study. *The American Journal of Surgical Pathology*, **36**, 481–499.

Poon, L.-M. & Kwong, Y.-L. (2016) Complete remission of refractory disseminated NK/T cell lymphoma with brentuximab vedotin and bendamustine. *Annals of Hematology*, **95**, 847–849.

Pro, B., Advani, R., Brice, P., Bartlett, N.L., Rosenblatt, J.D., Illidge, T., Matous, J., Ramchandren, R., Fanale, M., Connors, J.M., Yang, Y., Sievers, E.L., Kennedy, D.A. & Shustov, A. (2012) Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **30**, 2190–2196.

Proietti, F.A., Carneiro-Proietti, A.B.F., Catalan-Soares, B.C. & Murphy, E.L. (2005) Global

- epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*, **24**, 6058–6068.
- Qu, Z. & Xiao, G. (2011) Human T-cell lymphotropic virus: a model of NF- κ B-associated tumorigenesis. *Viruses*, **3**, 714–749.
- Rauthe, S. & Rosenwald, A. (2016) [Mediastinal lymphomas]. *Der Pathologe*, **37**, 457–464.
- Ravandi, F., Aribi, A., O'Brien, S., Faderl, S., Jones, D., Ferrajoli, A., Huang, X., York, S., Pierce, S., Wierda, W., Kontoyiannis, D., Verstovsek, S., Pro, B., Fayad, L., Keating, M. & Kantarjian, H. (2009) Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **27**, 5425–5430.
- Romagnani, P., Annunziato, F., Manetti, R., Mavilia, C., Lasagni, L., Manuelli, C., Vannelli, G.B., Vanini, V., Maggi, E., Pupilli, C. & Romagnani, S. (1998) High CD30 ligand expression by epithelial cells and Hassal's corpuscles in the medulla of human thymus. *Blood*, **91**, 3323–3332.
- Roucoux, D.F., Wang, B., Smith, D., Nass, C.C., Smith, J., Hutching, S.T., Newman, B., Lee, T.-H., Chafets, D.M., Murphy, E.L. & HTLV Outcomes Study Investigators (2005) A prospective study of sexual transmission of human T lymphotropic virus (HTLV)-I and HTLV-II. *The Journal of Infectious Diseases*, **191**, 1490–1497.
- Rudolph, P., Lappe, T. & Schmidt, D. (1993) Expression of CD30 and nerve growth factor-receptor in neoplastic and reactive vascular lesions: an immunohistochemical study. *Histopathology*, **23**, 173–178.
- Sabattini, E., Pizzi, M., Tabanelli, V., Baldin, P., Sacchetti, C.S., Agostinelli, C., Zinzani, P.L. & Pileri, S.A. (2013) CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas. *Haematologica*, **98**, e81–e82.
- Saitoh, Y., Yamamoto, N., Dewan, M.Z., Sugimoto, H., Martinez Bruyn, V.J., Iwasaki, Y., Matsubara, K., Qi, X., Saitoh, T., Imoto, I., Inazawa, J., Utsunomiya, A., Watanabe, T., Masuda, T., Yamamoto, N. & Yamaoka, S. (2008) Overexpressed NF-kappaB-inducing kinase contributes to the tumorigenesis of adult T-cell leukemia and Hodgkin Reed-Sternberg cells. *Blood*, **111**, 5118–5129.
- Sasaki, D., Imaizumi, Y., Hasegawa, H., Osaka, A., Tsukasaki, K., Choi, Y.L., Mano, H., Marquez, V.E., Hayashi, T., Yanagihara, K., Moriwaki, Y., Miyazaki, Y., Kamihira, S. & Yamada, Y. (2011) Overexpression of Enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy. *Haematologica*, **96**, 712–719.
- Sasaki, H., Nishikata, I., Shiraga, T., Akamatsu, E., Fukami, T., Hidaka, T., Kubuki, Y., Okayama, A., Hamada, K., Okabe, H., Murakami, Y., Tsubouchi, H. & Morishita, K. (2005) Overexpression

of a cell adhesion molecule, TSLC1, as a possible molecular marker for acute-type adult T-cell leukemia. *Blood*, **105**, 1204–1213.

Sato, H., Oka, T., Shinnou, Y., Kondo, T., Washio, K., Takano, M., Takata, K., Morito, T., Huang, X., Tamura, M., Kitamura, Y., Ohara, N., Ouchida, M., Ohshima, K., Shimizu, K., Tanimoto, M., Takahashi, K., Matsuoka, M., Utsunomiya, A. & Yoshino, T. (2010) Multi-Step Aberrant CpG Island Hyper-Methylation Is Associated with the Progression of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *The American Journal of Pathology*, **176**, 402–415.

Schwab, U., Stein, H., Gerdes, J., Lemke, H., Kirchner, H., Schaadt, M. & Diehl, V. (1982) Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature*, **299**, 65–67.

Sharma, K., Janik, J.E., O'Mahony, D., Stewart, D., Pittaluga, S., Stetler-Stevenson, M., Jaffe, E.S., Raffeld, M., Fleisher, T.A., Lee, C.C., Steinberg, S.M., Waldmann, T.A. & Morris, J.C. (2017) Phase II Study of Alemtuzumab (CAMPATH-1) in Patients with HTLV-1-Associated Adult T-cell Leukemia/lymphoma. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **23**, 35–42.

Shigematsu, A., Kobayashi, N., Yasui, H., Shindo, M., Kakinoki, Y., Koda, K., Iyama, S., Kuroda, H., Tsutsumi, Y., Imamura, M. & Teshima, T. (2014) High level of serum soluble interleukin-2 receptor at transplantation predicts poor outcome of allogeneic stem cell transplantation for adult T cell leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **20**, 801–805.

Shimoyama, M. (1991a) Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *British Journal of Haematology*, **79**, 428–437.

Shimoyama, M. (1991b) Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *British Journal of Haematology*, **79**, 428–437.

Shimoyama, M., Ota, K., Kikuchi, M., Yunoki, K., Konda, S., Takatsuki, K., Ichimaru, M., Ogawa, M., Kimura, I. & Tominaga, S. (1988a) Chemotherapeutic results and prognostic factors of patients with advanced non-Hodgkin's lymphoma treated with VEPA or VEPA-M. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **6**, 128–141.

Shimoyama, M., Ota, K., Kikuchi, M., Yunoki, K., Konda, S., Takatsuki, K., Ichimaru, M., Tominaga, S., Tsugane, S. & Minato, K. (1988b) Major prognostic factors of adult patients with advanced T-cell lymphoma/leukemia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society*

of Clinical Oncology, **6**, 1088–1097.

Shirinian, M., Kfoury, Y., Dassouki, Z., El-Hajj, H. & Bazarbachi, A. (2013) Tax-1 and Tax-2 similarities and differences: focus on post-translational modifications and NF- κ B activation. *Frontiers in Microbiology*, **4**, 231.

Slack, G.W., Steidl, C., Sehn, L.H. & Gascoyne, R.D. (2014) CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study from British Columbia. *British Journal of Haematology*, **167**, 608–617.

Smith, C.A., Gruss, H.J., Davis, T., Anderson, D., Farrah, T., Baker, E., Sutherland, G.R., Brannan, C.I., Copeland, N.G. & Jenkins, N.A. (1993) CD30 antigen, a marker for Hodgkin's lymphoma, is a receptor whose ligand defines an emerging family of cytokines with homology to TNF. *Cell*, **73**, 1349–1360.

Sotlar, K., Cerny-Reiterer, S., Petat-Dutter, K., Hessel, H., Berezowska, S., Müllauer, L., Valent, P. & Horny, H.-P. (2011) Aberrant expression of CD30 in neoplastic mast cells in high-grade mastocytosis. *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, **24**, 585–595.

Sparmann, A. & van Lohuizen, M. (2006) Polycomb silencers control cell fate, development and cancer. *Nature Reviews. Cancer*, **6**, 846–856.

Stein, H., Mason, D.Y., Gerdes, J., O'connor, N., Wainscoat, J., Pallesen, G., Gatter, K., Falini, B., Delsol, G., Lemke, H. & others (1985) The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood*, **66**, 848–858.

Sugio, T., Kato, K., Aoki, T., Ohta, T., Saito, N., Yoshida, S., Kawano, I., Henzan, H., Kadowaki, M., Takase, K., Muta, T., Miyawaki, K., Yamauchi, T., Shima, T., Takashima, S., Mori, Y., Yoshimoto, G., Kamezaki, K., Takenaka, K., Iwasaki, H., et al (2016) Mogamulizumab Treatment Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Induces Severe Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, **22**, 1608–1614.

Taguchi, M., Imaizumi, Y., Taguchi, J., Imanishi, D., Sasaki, D., Hasegawa, H., Tsushima, H., Hata, T. & Miyazaki, Y. (2013) Transient proliferation of donor-derived ATL cell-like lymphocytes early after allogeneic stem cell transplantation in an adult T-cell leukemia/lymphoma patient. *Blood*, **121**, 4428–4430.

Takahashi, T., Takase, H., Urano, T., Sugita, S., Miyata, K., Miyata, N. & Mochizuki, M. (2000) Clinical features of human T-lymphotropic virus type 1 uveitis: a long-term follow-up. *Ocular*

Immunology and Inflammation, **8**, 235–241.

Takasaki, Y., Iwanaga, M., Imaizumi, Y., Tawara, M., Joh, T., Kohno, T., Yamada, Y., Kamihira, S., Ikeda, S., Miyazaki, Y., Tomonaga, M. & Tsukasaki, K. (2010) Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood*, **115**, 4337–4343.

Takeda, S., Maeda, M., Morikawa, S., Taniguchi, Y., Yasunaga, J., Nosaka, K., Tanaka, Y. & Matsuoka, M. (2004) Genetic and epigenetic inactivation of tax gene in adult T-cell leukemia cells. *International Journal of Cancer*, **109**, 559–567.

Takemoto, S., Iwanaga, M., Sagara, Y. & Watanabe, T. (2016) Plasma Soluble CD30 as a Possible Marker of Adult T-cell Leukemia in HTLV-1 Carriers: a Nested Case-Control Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **16**, 8253–8258.

Takeshita, M., Akamatsu, M., Ohshima, K., Kobari, S., Kikuchi, M., Suzumiya, J., Uike, N. & Okamura, T. (1995) CD30 (Ki-1) expression in adult T-cell leukaemia/lymphoma is associated with distinctive immunohistological and clinical characteristics. *Histopathology*, **26**, 539–546.

Tamai, Y., Hasegawa, A., Takamori, A., Sasada, A., Tanosaki, R., Choi, I., Utsunomiya, A., Maeda, Y., Yamano, Y., Eto, T., Koh, K.-R., Nakamae, H., Suehiro, Y., Kato, K., Takemoto, S., Okamura, J., Uike, N. & Kannagi, M. (2013) Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+ T cells to graft-versus-Tax effect in adult T cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **190**, 4382–4392.

Tamaki, H., Taniguchi, Y., Kikuchi, A., Yamagami, T., Soma, T. & Matsuoka, M. (2007) Development of adult T-cell leukemia in donor-derived human T-cell leukemia virus type I-infected T cells after allogeneic bone marrow transplantation. *Leukemia*, **21**, 1594–1596.

Tanaka, H., Fujiwara, H., Ochi, F., Tanimoto, K., Casey, N., Okamoto, S., Mineno, J., Kuzushima, K., Shiku, H., Sugiyama, T., Barrett, A.J. & Yasukawa, M. (2016) Development of Engineered T Cells Expressing a Chimeric CD16-CD3 ζ Receptor to Improve the Clinical Efficacy of Mogamulizumab Therapy Against Adult T-Cell Leukemia. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **22**, 4405–4416.

Tanaka, Y., Nakasone, H., Yamazaki, R., Wada, H., Ishihara, Y., Kawamura, K., Sakamoto, K., Ashizawa, M., Machishima, T., Sato, M., Terasako, K., Kimura, S., Kikuchi, M., Okuda, S., Kako, S., Kanda, J., Tanihara, A., Nishida, J. & Kanda, Y. (2012) Long-term persistence of limited HTLV-I Tax-specific cytotoxic T cell clones in a patient with adult T cell leukemia/lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Immunology*, **32**, 1340–1352.

Tang, C., Yamada, H., Shibata, K., Muta, H., Wajjwalku, W., Podack, E.R. & Yoshikai, Y. (2008) A novel role of CD30L/CD30 signaling by T-T cell interaction in Th1 response against

mycobacterial infection. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **181**, 6316–6327.

Tawara, M., Hogerzeil, S.J., Yamada, Y., Takasaki, Y., Soda, H., Hasegawa, H., Murata, K., Ikeda, S., Imaizumi, Y., Sugahara, K., Tsuruda, K., Tsukasaki, K., Tomonaga, M., Hirakata, Y. & Kamihira, S. (2006) Impact of p53 aberration on the progression of Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. *Cancer Letters*, **234**, 249–255.

Terme, J.-M., Mocquet, V., Kuhlmann, A.-S., Zane, L., Mortreux, F., Wattel, E., Duc Dodon, M. & Jalinot, P. (2009) Inhibition of the hTERT promoter by the proto-oncogenic protein TAL1. *Leukemia*, **23**, 2081–2089.

Terriou, L., Bonnet, S., Debarri, H., Demarquette, H. & Morschhauser, F. (2013) Brentuximab vedotin: nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge des lymphomes CD30+. *Bulletin du Cancer*, **100**, 775–779.

Tetzlaff, M., Clos, A.L., Gangar, P. & Talpur, R. (2013) Phase II Trial Of Brentuximab Vedotin For CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphomas and Lymphoproliferative Disorders. *Blood*, **122**, 367–367.

Tobinai, K. (1995) [Recent progress in the chemotherapy of malignant lymphoma]. *Gan to Kagaku Ryobo. Cancer & Chemotherapy*, **22**, 437–443.

Tokunaga, M., Uto, H., Takeuchi, S., Nakano, N., Kubota, A., Tokunaga, M., Takatsuka, Y., Seto, M., Ido, A. & Utsunomiya, A. (2017) Newly identified poor prognostic factors for adult T-cell leukemia-lymphoma treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma*, **58**, 37–44.

Toumishy, E., Prasad, A., Dueck, G., Chua, N., Finch, D., Johnston, J., van der Jagt, R., Stewart, D., White, D., Belch, A. & Reiman, T. (2015) Final report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide monotherapy for patients with T-cell lymphoma. *Cancer*, **121**, 716–723.

Tricarico, M., Macchi, B., D’Atri, S., Morrone, S., Bonmassar, E., Fuggetta, M.P. & Graziani, G. (1999) In vitro infection of CD4+ T lymphocytes with HTLV-I generates immortalized cell lines coexpressing lymphoid and myeloid cell markers. *Leukemia*, **13**, 222–229.

Tsitsikov, E.N., Wright, D.A. & Geha, R.S. (1997) CD30 induction of human immunodeficiency virus gene transcription is mediated by TRAF2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**, 1390–1395.

Tsukasaki, K., Hermine, O., Bazarbachi, A., Ratner, L., Ramos, J.C., Harrington, W., O’Mahony, D., Janik, J.E., Bittencourt, A.L., Taylor, G.P., Yamaguchi, K., Utsunomiya, A., Tobinai, K. & Watanabe, T. (2009a) Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-

cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **27**, 453–459.

Tsukasaki, K., Hermine, O., Bazarbachi, A., Ratner, L., Ramos, J.C., Harrington, W., O'Mahony, D., Janik, J.E., Bittencourt, A.L., Taylor, G.P., Yamaguchi, K., Utsunomiya, A., Tobinai, K. & Watanabe, T. (2009b) Definition, Prognostic Factors, Treatment, and Response Criteria of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Proposal From an International Consensus Meeting. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 453–459.

Tsukasaki, K. & Tobinai, K. (2013) Biology and treatment of HTLV-1 associated T-cell lymphomas. *Best Practice & Research. Clinical Haematology*, **26**, 3–14.

Tsukasaki, K. & Tobinai, K. (2014) Human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia-lymphoma: new directions in clinical research. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **20**, 5217–5225.

Tsukasaki, K., Tobinai, K., Shimoyama, M., Kozuru, M., Uike, N., Yamada, Y., Tomonaga, M., Araki, K., Kasai, M., Takatsuki, K., Tara, M., Mikuni, C., Hotta, T. & Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (2003) Deoxycoformycin-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9109). *International Journal of Hematology*, **77**, 164–170.

Tsukasaki, K., Utsunomiya, A., Fukuda, H., Shibata, T., Fukushima, T., Takatsuka, Y., Ikeda, S., Masuda, M., Nagoshi, H., Ueda, R., Tamura, K., Sano, M., Momita, S., Yamaguchi, K., Kawano, F., Hanada, S., Tobinai, K., Shimoyama, M., Hotta, T., Tomonaga, M., et al (2007) VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **25**, 5458–5464.

Uchida, T., Kinoshita, T., Watanabe, T., Nagai, H., Murate, T., Saito, H. & Hotta, T. (1996) The CDKN2 gene alterations in various types of adult T-cell leukaemia. *British Journal of Haematology*, **94**, 665–670.

Utsunomiya, A. (2016) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma. [*Rinsho Ketsueki*] *The Japanese Journal of Clinical Hematology*, **57**, 2190–2198.

Utsunomiya, A., Miyazaki, Y., Takatsuka, Y., Hanada, S., Uozumi, K., Yashiki, S., Tara, M., Kawano, F., Saburi, Y., Kikuchi, H., Hara, M., Sao, H., Morishima, Y., Kodera, Y., Sonoda, S. & Tomonaga, M. (2001) Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **27**, 15–20.

Valent, P., Sotlar, K. & Horny, H.-P. (2011) Aberrant expression of CD30 in aggressive systemic

mastocytosis and mast cell leukemia: a differential diagnosis to consider in aggressive hematopoietic CD30-positive neoplasms. *Leukemia & Lymphoma*, **52**, 740–744.

Vase, M.Ø., Maksten, E.F., Bendix, K., Hamilton-Dutoit, S., Andersen, C., Møller, M.B., Sørensen, S.S., Jespersen, B., Kampmann, J., Søndergård, E., Nielsen, P.S. & D'Amore, F. (2015) Occurrence and prognostic relevance of CD30 expression in post-transplant lymphoproliferative disorders. *Leukemia & Lymphoma*, **56**, 1677–1685.

Verdonck, K., González, E., Van Dooren, S., Vandamme, A.-M., Vanham, G. & Gotuzzo, E. (2007) Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *The Lancet. Infectious Diseases*, **7**, 266–281.

Visser, J.H.A., van Lohuizen, M. & Citterio, E. (2012) The emerging role of Polycomb repressors in the response to DNA damage. *Journal of Cell Science*, **125**, 3939–3948.

Wahl, A.F., Klussman, K., Thompson, J.D., Chen, J.H., Francisco, L.V., Risdon, G., Chace, D.F., Siegall, C.B. & Francisco, J.A. (2002) The anti-CD30 monoclonal antibody SGN-30 promotes growth arrest and DNA fragmentation in vitro and affects antitumor activity in models of Hodgkin's disease. *Cancer Research*, **62**, 3736–3742.

Waldmann, T.A., White, J.D., Carrasquillo, J.A., Reynolds, J.C., Paik, C.H., Gansow, O.A., Brechbiel, M.W., Jaffe, E.S., Fleisher, T.A., Goldman, C.K., Top, L.E., Bamford, R., Zaknoen, E., Roessler, E., Kasten-Sportes, C., England, R., Litou, H., Johnson, J.A., Jackson-White, T., Manns, A., et al (1995) Radioimmunotherapy of interleukin-2R alpha-expressing adult T-cell leukemia with Yttrium-90-labeled anti-Tac. *Blood*, **86**, 4063–4075.

Waldmann, T.A., White, J.D., Goldman, C.K., Top, L., Grant, A., Bamford, R., Roessler, E., Horak, I.D., Zaknoen, S. & Kasten-Sportes, C. (1993) The interleukin-2 receptor: a target for monoclonal antibody treatment of human T-cell lymphotropic virus I-induced adult T-cell leukemia. *Blood*, **82**, 1701–1712.

Wasik, M.A., Jimenez, G.S. & Weisenburger, D.D. (2013) Targeting CD30 in Malignant Tissues: Challenges in Detection and Clinical Applications. *Pathobiology*, **80**, 252–258.

Watanabe, M., Nakahata, S., Hamasaki, M., Saito, Y., Kawano, Y., Hidaka, T., Yamashita, K., Umeki, K., Taki, T., Taniwaki, M., Okayama, A. & Morishita, K. (2010) Downregulation of CDKN1A in adult T-cell leukemia/lymphoma despite overexpression of CDKN1A in human T-lymphotropic virus 1-infected cell lines. *Journal of Virology*, **84**, 6966–6977.

Watanabe, M., Ogawa, Y., Ito, K., Higashihara, M., Kadin, M.E., Abraham, L.J., Watanabe, T. & Horie, R. (2003) AP-1 mediated relief of repressive activity of the CD30 promoter microsatellite in Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *The American Journal of Pathology*, **163**, 633–641.

- Watanabe, T. (2017) Adult T-cell leukemia: molecular basis for clonal expansion and transformation of HTLV-1–infected T cells. *Blood*, **129**, 1071–1081.
- Weisenburger, D.D., Savage, K.J., Harris, N.L., Gascoyne, R.D., Jaffe, E.S., MacLennan, K.A., Rüdiger, T., Pileri, S., Nakamura, S., Nathwani, B., Campo, E., Berger, F., Coiffier, B., Kim, W.-S., Holte, H., Federico, M., Au, W.Y., Tobinai, K., Armitage, J.O., Vose, J.M., et al (2011) Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood*, **117**, 3402–3408.
- Went, P., Agostinelli, C., Gallamini, A., Piccaluga, P.P., Ascani, S., Sabattini, E., Bacci, F., Falini, B., Motta, T., Paulli, M., Artusi, T., Piccioli, M., Zinzani, P.L. & Pileri, S.A. (2006) Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **24**, 2472–2479.
- Whittaker, S.J., Demierre, M.-F., Kim, E.J., Rook, A.H., Lerner, A., Duvic, M., Scarisbrick, J., Reddy, S., Robak, T., Becker, J.C., Samtsov, A., McCulloch, W. & Kim, Y.H. (2010) Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **28**, 4485–4491.
- Wright, C.W., Rumble, J.M. & Duckett, C.S. (2007) CD30 Activates Both the Canonical and Alternative NF- κ B Pathways in Anaplastic Large Cell Lymphoma Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **282**, 10252–10262.
- Xu, J., Oki, Y., Saksena, A., Desai, P., Lin, P., Tang, G., Yin, C.C., You, M.J., Thakral, B., Medeiros, L.J. & Li, S. (2017) CD30 expression and prognostic significance in R-EPOCH-treated patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Human Pathology*, **60**, 160–166.
- Yamada, Y., Tomonaga, M., Fukuda, H., Hanada, S., Utsunomiya, A., Tara, M., Sano, M., Ikeda, S., Takatsuki, K., Kozuru, M., Araki, K., Kawano, F., Niimi, M., Tobinai, K., Hotta, T. & Shimoyama, M. (2001) A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *British Journal of Haematology*, **113**, 375–382.
- Yamagishi, M., Nakano, K., Miyake, A., Yamochi, T., Kagami, Y., Tsutsumi, A., Matsuda, Y., Sato-Otsubo, A., Muto, S., Utsunomiya, A., Yamaguchi, K., Uchimaru, K., Ogawa, S. & Watanabe, T. (2012a) Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell*, **21**, 121–135.
- Yamagishi, M., Nakano, K., Miyake, A., Yamochi, T., Kagami, Y., Tsutsumi, A., Matsuda, Y., Sato-Otsubo, A., Muto, S., Utsunomiya, A., Yamaguchi, K., Uchimaru, K., Ogawa, S. & Watanabe, T.

- (2012b) Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell*, **21**, 121–135.
- Yamagishi, M., Nakano, K., Miyake, A., Yamochi, T., Kagami, Y., Tsutsumi, A., Matsuda, Y., Sato-Otsubo, A., Muto, S., Utsunomiya, A., Yamaguchi, K., Uchimarui, K., Ogawa, S. & Watanabe, T. (2012c) Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell*, **21**, 121–135.
- Yamagishi, M. & Watanabe, T. (2012a) Molecular hallmarks of adult T cell leukemia. *Frontiers in Microbiology*, **3**, 334.
- Yamagishi, M. & Watanabe, T. (2012b) [miRNA in HTLV-1 related disease]. *Uirusu*, **62**, 9–18.
- Yamaguchi, K., Mochizuki, M., Watanabe, T., Miyata, N., Tajima, K., Mori, S. & Takatsuki, K. (1994) Human T-lymphotropic virus type I uveitis. *Leukemia*, **8 Suppl 1**, S88–90.
- Yao, J., Gottesman, S.R.S., Ayalew, G., Braverman, A.S. & Axiotis, C.A. (2013) Loss of Foxp3 is associated with CD30 expression in the anaplastic large cell subtype of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) in US/Caribbean patients: potential therapeutic implications for CD30 antibody-mediated therapy. *The American Journal of Surgical Pathology*, **37**, 1407–1412.
- Yasenchak, C.A., Farber, C.M., Budde, L.E., Ansell, S.M., Advani, R., Holkova, B., Halwani, A., Knapp, M., Fayad, L., Kolibaba, K.S., Patel-Donnelly, D., Seetharam, M., Manley, T.J. & Bartlett, N.L. (2014) Brentuximab Vedotin in Combination with RCHOP As Front-Line Therapy in Patients with DLBCL: Interim Results from a Phase 2 Study. *Blood*, **124**, 1745–1745.
- Yasunaga, J.-I., Taniguchi, Y., Nosaka, K., Yoshida, M., Satou, Y., Sakai, T., Mitsuya, H. & Matsuoka, M. (2004) Identification of aberrantly methylated genes in association with adult T-cell leukemia. *Cancer Research*, **64**, 6002–6009.
- Ye, C. & Li, L. (2014) 5-hydroxymethylcytosine: a new insight into epigenetics in cancer. *Cancer biology & therapy*, **15**, 10–15.
- Yeh, C.-H., Bai, X.T., Moles, R., Ratner, L., Waldmann, T.A., Watanabe, T. & Nicot, C. (2016) Mutation of epigenetic regulators TET2 and MLL3 in patients with HTLV-I-induced acute adult T-cell leukemia. *Molecular Cancer*, **15**, Available at: <http://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-016-0500-z> [Accessed January 12, 2017].
- Yeung, M.L., Yasunaga, J., Bennasser, Y., Dusetti, N., Harris, D., Ahmad, N., Matsuoka, M. & Jeang, K.-T. (2008) Roles for microRNAs, miR-93 and miR-130b, and tumor protein 53-induced nuclear protein 1 tumor suppressor in cell growth dysregulation by human T-cell lymphotropic virus 1. *Cancer Research*, **68**, 8976–8985.

- Yonekura, K., Utsunomiya, A., Takatsuka, Y., Takeuchi, S., Tashiro, Y., Kanzaki, T. & Kanekura, T. (2008) Graft-versus-adult T-cell leukemia/lymphoma effect following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **41**, 1029–1035.
- Yoshida, M. (2001) Multiple viral strategies of HTLV-1 for dysregulation of cell growth control. *Annual Review of Immunology*, **19**, 475–496.
- Yoshida, M., Miyoshi, I. & Hinuma, Y. (1982) Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **79**, 2031–2035.
- Yoshie, O. (2005) Expression of CCR4 in adult T-cell leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, **46**, 185–190.
- Younes, A., Bartlett, N.L., Leonard, J.P., Kennedy, D.A., Lynch, C.M., Sievers, E.L. & Forero-Torres, A. (2010) Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *The New England Journal of Medicine*, **363**, 1812–1821.
- Younes, A., Consoli, U., Snell, V., Clodi, K., Kliche, K.O., Palmer, J.L., Gruss, H.J., Armitage, R., Thomas, E.K., Cabanillas, F. & Andreeff, M. (1997) CD30 ligand in lymphoma patients with CD30+ tumors. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **15**, 3355–3362.
- Younes, A., Gopal, A.K., Smith, S.E., Ansell, S.M., Rosenblatt, J.D., Savage, K.J., Ramchandren, R., Bartlett, N.L., Cheson, B.D., de Vos, S., Forero-Torres, A., Moskowitz, C.H., Connors, J.M., Engert, A., Larsen, E.K., Kennedy, D.A., Sievers, E.L. & Chen, R. (2012) Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **30**, 2183–2189.
- Zane, L., Sibon, D., Capraro, V., Galia, P., Karam, M., Delfau-Larue, M.-H., Gilson, E., Gessain, A., Gout, O., Hermine, O., Mortreux, F. & Wattel, E. (2012) HTLV-1 positive and negative T cells cloned from infected individuals display telomerase and telomere genes deregulation that predominate in activated but untransformed CD4+ T cells. *International Journal of Cancer*, **131**, 821–833.

PARTIE 7 - GLOSSAIRE

Abréviation	Signification
sIL-2R	Interleukine-2 soluble dans le sérum
ADCC	Cytotoxicité dépendante des anticorps
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AP-1	Activator Protein-1
ARN	Acide Ribonucléique
ARN _m	ARN messenger
ASCT	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
ATF	Activating Transcription
ATL	Acute T Leukemia/Lymphoma
AZT	Zidovudine
BV	Brentuximab Vedotin
bZIP	Basic-region leucine Zipper
CADM1	Cell Adhesion Molecule 1
CBP	CREB Binding Protein
CCR4	CC chemokine Receptor 4
CD	Cluster Differentiation
CD30L	Ligand du CD30
CDK	Cyclin-Dependent Kinase
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
CMV	Cytomégalovirus
CREB	cAMP Response Element Binding protein
CSH	Cellule Souche Hematopoïétique
DD	Death Domain
DLI	Donnor Lymphocytes Infusion
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ENTL	Extranodal NK/T lymphomas
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinase
FoxP3	Forkhead box P3
GVH	Graft Versus Host
H-RS	Cellule de Hodgkin-ReedSternberg
HBZ	HTLV-1 Basic leucine Zipper factor or HTLV-1 bZIP factor
HDAC	Histone désacétylase
HLA	Human Leukocyte Antigen
H SCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation
hTERT	Human Telomerase Reverse Transcriptase
HTLV-1	Human T cell Leukemia/Lymphoma Virus type 1
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IHC	Immuno-histochimie
INF	Interféron

I κ B	Inhibitor of NF- κ B
JNK	c-Jun N-terminal Kinase
LAI	Lymphome T angio-immunoblastique
LAL	Leucémie Aigue Lymphoïde
LAM	Leucémie Aigue Myéloïde
LDH	Lactate Deshydrogenase
LH	Lymphome de Hodgkin
LyP	Papulomatose lymphoïde
MAC	Conditionnement Myélo-Ablatif
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinases
MF	Mycosis Fungoid
mi-ARN	Micro-ARN interférent
MMAE	Monométhyl Auristatin E
MTOC	Microtubule-Organizing Center
mTOR	mTOR
NF-kB	Nuclear Factor kB
NIK	NF- κ B-Inducing Kinase
NK	Natural Killer
NRM	Non Relapse Mortality
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORR	Réponse globale (<i>Overall Response</i>)
OS	Survie Globale (<i>Overall Survival</i>)
PD	Progression de la maladie (<i>Progression disease</i>)
PI3K	Phosphoinositide-3-Kinase
PTCL	Lymphomes T périphériques
PTLD	Post Transplantation Lymphoproliferation Disease
RC	Réponse complète
RIC	Conditionnement d'intensité réduite
RP	Réponse partielle
sALCL	Lymphome à grande cellule anaplasique systémique
sCD30	CD30 soluble
SCID	Severe Combined Immunodeficiency
SD	Stable disease
SS	Syndrome de Sézary
TAX	Transcriptional Activator of pX region
TCR	T Cell Receptor
TNFR	Récepteur du facteur de nécrose tumorale
TP53	Gène codant p53
TRAF	TNF Receptor-Associated Factor
Treg	Lymphocytes T régulateurs
TSP/HAM	Paraparésie spastique tropicale / HTLV-1 associated myelopathy
WHO	World Health Organization

PARTIE 8 - RESUME

Introduction : Il s'agit d'une étude anatomo-pathologique et clinique rétrospective, descriptive, et monocentrique, portant sur l'expression du CD30 dans les lymphomes/leucémies liées au virus HTLV-1 (ATL) de forme agressive (aigue ou lymphome), et l'utilisation du Brentuximab Vedotin (BV) comme thérapie ciblée dans les ATL CD30+. L'objectif principal de l'étude anatomo-pathologique est d'étudier l'expression de l'antigène CD30 à la surface des cellules tumorales d'ATL sur différents prélèvements histologiques de patients par technique d'immuno-histochimie. L'objectif principal de l'étude clinique est d'évaluer la réponse thérapeutique (réponse globale) au BV seul ou en association à de la chimiothérapie. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie globale, la survie sans progression, la tolérance, et la possibilité d'allogreffe. Ces résultats ont été comparés à un groupe contrôle d'ATL en première ligne de forme aigue ou lymphome pris en charge à Necker à la même période avec le traitement standard.

Matériels et Méthodes : Nous avons repris tous les prélèvements des patients ATL du service d'anatomopathologie de Necker de 2000 à 2017. 48 prélèvements histologiques d'ATL correspondant à 48 patients au diagnostic ou à la rechute ont été analysés pour l'expression du CD30. Concernant l'étude clinique, nous avons inclus tous les patients ATL forme aigue ou lymphome traités dans le service entre 2010 et 2017. Pour les patients qui ont reçu du BV, nous avons inclus les premières lignes, les rechutes ou les patients réfractaires. Pour les patients ayant reçu de la chimiothérapie standard pour constituer le bras contrôle, nous avons inclus uniquement les patients ayant reçu du CHOP ou CHOEP en première ligne. Dans un premier temps nous avons étudié les caractéristiques, et le taux de réponse thérapeutique du groupe au diagnostic ou à la rechute (N=13) en incluant tous les patients en 1ere ligne ou en rechutes/réfractaires. Dans un deuxième temps, nous avons comparé le taux de réponse, la survie sans progression, et la survie globale des patients traités en première ligne par l'association BV-CHP (N=8) à 12 patients traités en première ligne par une chimiothérapie standard de type CHOP/CHOEP.

Résultats : Nous avons mis en évidence qu'une majorité des ATL (n=67%) exprimaient le CD30 avec un seuil de positivité de 5% avec des niveaux d'expression variable (27% de score 4, 17% de score 3, 6% de score 2 et 17% de score 1). Chez les 13 patients exposés au BV, le taux de réponse globale au BV +/- chimiothérapie était de 69% (RC= 38% (5/13), RP= 31% (4/13)). Chez les 8 patients traités par l'association BV-CHP en première ligne, le taux de réponse globale était de 87,5% versus 41,7% pour le groupe contrôle CHOP/CHOEP. Le taux de progression sous traitement est de 12,5% dans le groupe BV-CHP (N=8) versus 58,3% dans le groupe contrôle. Pour autant, il n'a pas été retrouvé d'impact sur la survie (survie globale de 9,4 mois versus 8,0 mois dans le groupe BV-CHP versus CHOP/CHOEP. Le profil de tolérance était acceptable. Concernant le contrôle de la maladie à long terme, 2 patients au total ont pu être allogreffés versus un dans le groupe contrôle.

Conclusion : L'association BV-CHP dans le traitement des ATL forme aigue ou lymphome semble intéressante avec un profil de tolérance acceptable. Ces résultats nécessitent d'être confirmés par une étude prospective. L'ouverture d'une étude de phase II étudiant le BV-CHP dans les ATL est prévue prochainement à l'Hôpital Necker.

Mots clés : ACUTE T LEUKEMIA/LYMPHOMA, HTLV-1, CD30, BRENTUXIMAB VEDOTIN

Faculté de Médecine Paris Descartes, 15 rue de l'Ecole de Médecine – 75006 PARIS-