



HAL
open science

Efficacité et tolérance du bortézomib associé à un immunomodulateur de type imide et à une corticothérapie dans les lymphomes T réfractaires ou en rechute

Marion Chevalier

► **To cite this version:**

Marion Chevalier. Efficacité et tolérance du bortézomib associé à un immunomodulateur de type imide et à une corticothérapie dans les lymphomes T réfractaires ou en rechute. *Hématologie*. 2021. dumas-03546874

HAL Id: dumas-03546874

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03546874>

Submitted on 14 Sep 2022

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

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



UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
UFR DE MÉDECINE D'AMIENS

Année universitaire :
2020-2021 Thèse N°2021 - 180

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE
HÉMATOLOGIE CLINIQUE

**EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DU BORTÉZOMIB ASSOCIÉ À UN
IMMUNOMODULATEUR DE TYPE IMIDE ET À UNE
CORTICOTHÉRAPIE DANS LES LYMPHOMES T RÉFRACTAIRES
OU EN RECHUTE**

Présentée et soutenue publiquement le
12 octobre 2021 à la Faculté de Médecine d'Amiens
par **Marion CHEVALIER**

JURY :

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Fabrice JARDIN

Madame la Professeur Brigitte GUBLER

Monsieur le Docteur Pierre MOREL

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Etienne PAUBELLE

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (hématologie, transfusion)
Chef du service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire
Chef du Pôle « Oncopôle »

Je vous remercie profondément de m' avoir offert l' opportunité d' effectuer ce travail de thèse avec vous. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre confiance.

Je vous remercie de me faire l' honneur de présider le jury.

Monsieur le Professeur Fabrice JARDIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (hématologie clinique)

Chef de service du département d'hématologie clinique

Directeur de la recherche du CHB

Chef d'équipe "Génétique et Biomarqueurs dans les lymphomes et tumeurs solides" de l'unité INSERM U1245

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de réaliser la partie technique de ce travail de thèse au sein de l'institut INSERM à Rouen. Je vous suis également profondément reconnaissante pour votre aide et pour la disponibilité dont vous et votre équipe avez fait preuve concernant toutes mes questions relatives à la réalisation des analyses de biologie moléculaire et à l'interprétation des résultats.

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury.

Madame la Professeur Brigitte GUBLER

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Chef de Service "Laboratoire d'Immunologie"
Chef de Service "Laboratoire d'Oncobiologie moléculaire"
Pôle « Biologie et pharmacie »

Je vous remercie sincèrement pour l'accueil chaleureux au sein de votre service. Grâce à vous, j'ai pu découvrir un peu plus concrètement, le temps d'un semestre, cette formidable spécialité qu'est la biologie moléculaire. Je vous suis aussi très reconnaissante pour la disponibilité et la bienveillance dont vous faites preuve.

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury.

Monsieur le Docteur Pierre MOREL

Praticien Hospitalier (hématologie)

Je vous remercie pour votre gentillesse, votre patience et votre disponibilité.

Je vous suis également reconnaissante pour la qualité de vos enseignements.

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury.

Monsieur le Docteur Etienne PAUBELLE

Praticien Hospitalier (hématologie)

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse.

Merci pour ta disponibilité, ta pédagogie et ta patience à toute épreuve, malgré mes dizaines de versions de manuscrits envoyées (parfois le même jour !) ces dernières semaines. Je te suis aussi très reconnaissante pour toute l'aide que tu m'as apportée, notamment concernant la partie résultats. Le Circos est vraiment très beau. Ce projet n'aurait pu être possible sans toi.

Remerciements

Je remercie chaleureusement tous ceux qui m'ont aidée dans ce projet :

Toute l'équipe de l'institut INSERM U1245 de Rouen : Pr Jardin, Dr Ruminy, Elodie Bohers, Vinciane Marchand. Je vous remercie du fond du cœur, non seulement pour avoir réalisé l'ensemble des analyses de biologie moléculaire dans votre institut, mais aussi pour la patience et la disponibilité dont vous avez tous fait preuve vis-à-vis de mes nombreuses questions sur cette partie technique.

L'ensemble de l'équipe d'oncobiologie moléculaire du CHU AP : Camille, j'ai apprécié chaque instant de ce stage ; les moments sérieux où tu nous séquestrais un à un (parfois pendant plusieurs heures !) dans ton bureau pour nous former à l'interprétation d'analyses un peu complexes ; mais aussi nos pauses où l'on s'improvisait décoratrices d'intérieur « à la Valérie Damidot ». J'ai hâte d'être à ta fameuse crémaillère ! **Julie,** je te remercie sincèrement pour la qualité des cours que tu nous as dispensés pendant notre stage, ta disponibilité lors de nos échanges, ta patience et ta bienveillance générale. **Léa, Laura, Florine, Anne, Jérôme :** merci de nous avoir si bien accueillis au sein de votre petite famille ! Je n'oublie pas non plus mes co-internes **Kaies** et **Amine,** véritables révélations du semestre. **Kaies,** tu es toujours là pour moi. Nos quelques pauses déjeuner lors du semestre d'onco m'ont fait un bien fou. **Amine,** j'ai longtemps considéré ta proposition d'introduction pour mon manuscrit : I) Généralités II) Précisions sur les généralités. Ne m'en veux pas si je ne l'ai finalement pas retenue ! Merci pour tout le temps passé ensemble à relire des lames de lymphomes pour ma thèse. Pour finir, je te suis vraiment reconnaissante de t'être auto désigné pour passer en premier devant le jury des thèses ! Il ne manque maintenant plus que Kaies pour enfin prévoir des vacances « post thèses » dignes de ce nom.

Le service d'anatomie et cytologies pathologiques du CHU AP : Pr Sevestre, Pr Chatelain, pour avoir répondu favorablement à ma demande. **Mme Oualid,** pour avoir pris le temps de préparer d'envoyer tous les copeaux à analyser. **M Tebbakha,** pour vos suggestions de corrections concernant le protocole de recherche.

Je remercie toutes les personnes qui ont participé à mon épanouissement au cours de ces années d'internat :

L'ensemble de mes co-internes d'hémato : **Hélène**, *my Wonder Woman*, que j'ai rencontrée lors de mon tout premier jour d'internat et pour qui j'ai eu un vrai coup de cœur par la suite. Vivement que tu reviennes de ton interchu/master 2 ! Notre voyage au Pérou avec Vincent n'est que partie remise (les tee-shirt inclus) ! **Vincent**, un semestre avec toi aurait été pure folie, vue notre mauvaise influence mutuelle lors des congrès ! **Alexis**, merci de m'avoir tant aidée lors de mon second semestre. **Lydiane**, tu as écouté sans sourcilier, avec la patience et la bienveillance qui te caractérisent, mes interminables monologues dans le train pour Abbeville. Merci à **Laura** et **Bastien** également, que j'apprécie beaucoup et à tous les autres bien sûr, la liste est longue.

Mes co-internes de médecine interne : **Amandine**, que j'ai rencontrée lors de mon 4^e semestre en hémato. Depuis ce moment, on ne s'est plus quittées. Que serions-nous l'une sans l'autre ? Quel que soit le problème, nous nous soutenons et nous pouvons compter l'une sur l'autre. Continue de briller et sois heureuse, tu le mérites tant. **Marine**, félicitations pour ta nouvelle maison ! J'aurais aimé t'aider davantage pour les travaux. **Tracy**, **Mathilde** et **Estelle** : vous êtes formidables les filles.

Les Rabitkillers : **Hélène**, **Adrien**, **Alexandre** et **Maité**, avec qui nous passons chaque nouvel an chinois depuis 4 ans. Soit-dit en passant **Adrien** : au fond, tu sais bien que c'est toi LE PIRE.

Mes co-internes d'oncologie : **Vincent**, mon coéquipier d'HDJ, avec qui je partage la passion des voyages, des couleurs complémentaires et de la photographie. **Valéry**, merci pour toute ton aide, ton incroyable bienveillance et ton éternelle bonne humeur. Bon retour à Madagascar, auprès de ta jolie famille et à bientôt ! **Maxime**, merci infiniment de t'être occupé de toutes les fiches la dernière semaine, pour me permettre de rendre ma thèse à temps. Tu as ma reconnaissance éternelle. Merci également à **Alice** et **Cyriaque** pour avoir été des co-internes en or.

Mes co-internes de réanimation : **Sarah**, **Valentin**, **Yohan**, **Adrien**, **Adrien** (encore TOI !), **Nadim**, **Florent** : j'appréhendais ce stage mais vous l'avez rendu agréable.

L'ensemble du personnel médical et paramédical du service d'hématologie clinique du CHU AP : Pépette, Florence, Marie Pierce : vous êtes vraiment le soleil de l'hémato ! Un immense merci à tous les autres également.

Je remercie aussi :

Mes amis de Roumanie : **Benji**, notre amitié a toujours semblé une évidence. Nos moments passés en « colloc imposée » pendant les deux derniers mois de mon externat en Roumanie sont parmi mes meilleurs souvenirs de cette époque ! Merci de m'avoir incitée à sortir de temps en temps de ma tanière en D4 ! Tu me manques. **Vladimir**, je ne t'oublie pas. J'ai adoré être ta « *wingwoman* » pendant ces premières années en Roumanie, même si cela nous a parfois livrés à des situations un peu cocasses. **Amanda**, merci pour ton brin de folie, véritable bouffée d'oxygène ! Je garde un souvenir mémorable de ce voyage au Cambodge puis au Laos où nous posions « en mode Lara Croft » sur toutes les photos au grand dam de Vladimir, qui n'en pouvait plus de devoir reprendre des clichés en double, en triple. **Balsem**, ta joie de vivre me manque. **Emmanuelle** et **Pierre**, j'espère que nous aurons bientôt l'occasion de vous voir à Dijon ! Je remercie enfin le **groupe 9** : Balsem, Alexandre, Yannick, Jérémie, Charles, Soraya et Pierre-Philippe, qui ont contribué à rendre ces 6 années mémorables !

Mes amis de la première heure : **Hortense**, que je connais depuis le collège, avec qui j'ai fait mes toutes premières sorties. Je pensais t'avoir suffisamment fait souffrir en Indonésie en prévoyant un planning infaisable sur trois semaines (avec quand même 4 ascensions de volcans sur 3 jours !) pour que tu ne veuilles plus jamais repartir en vacances avec moi. Pourtant, tu as bien voulu retenter l'expérience quelques années plus tard en Roumanie où je t'ai fait conduire des heures durant pour te montrer mon pays d'adoption. Encore félicitations pour ton fabuleux mariage le 30 août dernier. Je ne l'aurais raté pour rien au monde. **Teddy**, que je ne vois plus très souvent mais que je n'oublie pas pour autant : j'ai été heureuse de te retrouver au mariage d'Hortense, j'espère te revoir très vite. **Roseline** (Twinette !) : les années passent et nous restons inséparables quelle que soit la distance. Notre entente a été immédiate dès ce jour où nous nous sommes croisées dans un des couloirs du C.H.A au tout début de notre PACES. Je me rappellerai toujours cette dernière année passée ensemble côtes à côtes à préparer le concours de l'internat en buvant des litres de thé pendant nos pauses. Je n'aurais jamais pu arriver jusque-là sans ma meilleure amie.

Mes voisins et amis : Christelle, Eric, Anne Marie, Bernard, Nicole, Olivier, Doha, Ayman, Yvan et Julie : merci pour votre extraordinaire bienveillance et pour votre immense soutien. Grâce à vous le quartier ressemble à une vraie *sitcom* : il sera bien difficile de déménager !

Ilinka : ne-am întâlnit mai târziu după examenul internatului. Sper să te obișnuiești cu viața din Franța și să te bucuri de ea. Mă bucur că suntem vecini.

Anu : Та бол хамгийн сайн хөтөч юм! Дүгнэлтийг англи хэл дээр дахин уншсанд баярлалаа. Бас солонгос сериалд унасандаа харамсаж байна хаха !

Dr Irinel Kornbaum, Pr Adrianna Albu, Dr Roxanna Fournier : vă admir și vă respect mult.

Enfin, je remercie tous ceux qui me sont chers

Ma grand-mère : Tu rêvais de voir un jour le pôle Nord, tu t'es finalement aventurée jusqu'au Svalbard, à l'occasion d'une croisière, à l'âge de 87 ans. Aujourd'hui, tu te prépares à un nouveau voyage (cette fois-ci vers des contrées un peu plus ensoleillées), à 90 ans. La viking qui sommeille en toi est une véritable source d'inspiration pour l'ensemble de tes petits enfants. Tu continues à nous prouver que, finalement, peu de rêves sont impossibles quand on met tout en œuvre pour les réaliser. Merci pour ton soutien indéfectible. Merci de m'avoir toujours poussée à aller de l'avant.

Kévan : Merci de me soutenir et d'apporter une touche de réalisme à mes projets parfois un peu extravagants. Depuis le départ notre histoire a été marquée par une série de voyages. En attendant de pouvoir reprendre nos péripéties vers des destinations toutes plus magiques les unes que les autres, tu es le seul avec qui je peux regarder des séries coréennes Netflix quand je craque. Je t'achète pleins de limaces.

Mes parents : Si j'en suis arrivée là c'est aussi grâce à vous. Merci Maman pour tes petits messages d'encouragements quand c'était plus difficile. Merci Papa d'avoir été là et de m'avoir aussi soutenue à ta façon.

Laura : Ma petite sœur, dont je suis si fière, ce bulldozer que rien n'arrête ! Tu me manques depuis que tu es partie à Ollioules (même si tu as réussi à cramer notre cuisine lors de ta dernière visite !). J'espère que tu y trouveras le bonheur.

Je remercie enfin *Dali* qui a participé à sa façon à l'écriture de ce manuscrit, à coups de protestations toutes plus mignonnes les unes que les autres.

Table des matières

Remerciements	7
Table des matières	12
Table des figures	13
Table des tableaux	13
Table des annexes	13
Abréviations	14
Introduction	17
A. Généralités sur les lymphomes non Hodgkiniens	17
B. Généralités sur les lymphomes T	18
1. <i>Épidémiologie, facteurs de risques</i>	18
2. <i>Classification anatomo-pathologique des PTCL</i>	20
3. <i>Ontogenèse des cellules T</i>	21
4. <i>Oncogenèse des PTCL</i>	23
C. Prise en charge des PTCL	31
1. <i>Présentation clinique</i>	31
2. <i>Marqueurs pronostiques</i>	31
3. <i>Traitements de première ligne</i>	32
4. <i>Traitements de rattrapage</i>	35
D. Association d'un inhibiteur du protéasome à un immunomodulateur dans la prise en charge des LNH R/R	41
1. <i>Bortézomib</i>	41
2. <i>Lénalidomide</i>	41
3. <i>Efficacité de l'association d'un inhibiteur du protéasome à un imide dans la prise en charge des PTCL</i>	43
Objectif	44
Matériel et méthode	45
A. Description de la cohorte	45
1. <i>Patients</i>	45
2. <i>Traitement</i>	45
3. <i>Cadre éthique</i>	45
4. <i>Recueil de données clinico-biologiques.</i>	46
B. Critères d'évaluation de la réponse et de la tolérance au traitement	46
C. Analyses de biologie moléculaire	47
1. <i>Collecte des échantillons</i>	47
2. <i>Extraction des acides nucléiques</i>	47
3. <i>Recherche de mutations</i>	48
D. Analyses statistiques	48
Résultats	49
A. Caractéristiques globales	49
B. Modalités d'administration du VID	51
C. Analyses de survie et efficacité	52
D. Étude de la tolérance	57
E. Analyses de biologie moléculaire	58
Discussion	62
Conclusion	67
Bibliographie	68
Annexes	76

Table des figures

Figure 1 : Répartition des lymphomes non hodgkiniens (à l'exclusion des néoplasies lymphoïdes précurseurs et des lymphomes cutanés) diagnostiqués par le réseau Lymphopath sur la période 2010-2013	18
Figure 2: Distribution des principaux types de PTCL selon la situation géographique et l'appartenance ethnique	19
Figure 3: Caractéristiques histologiques de l'AITL	20
Figure 4: Caractéristiques histologiques de l'ALCL	21
Figure 5: Maturation des cellules T CD4 + naïves	22
Figure 6: Principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'oncogenèse des PTCL	23
Figure 7: Cellule d'origine des PTCL	24
Figure 8: Oncogenèse des PTCL	25
Figure 9: Dérégulation des voies de signalisation dans les PTCL	27
Figure 10: Voie RHOA	29
Figure 11: Algorithme de prise en charge des PTCL en première ligne (recommandations de l'ESMO 2015)	34
Figure 12: Algorithme de prise en charge des PTCL R/R (recommandations de l'ESMO 2015)	35
Figure 13: Immunothérapie et thérapies ciblées dans la prise en charge des PTCL R/R	39
Figure 14: Mécanisme d'action du lénalidomide	42
Figure 15: OS non censurée à l'allogreffe, selon différents paramètres	54
Figure 16: OS censurée à l'allogreffe	55
Figure 17: PFS non censurée à l'allogreffe, selon différents paramètres	56
Figure 18: PFS censurée à l'allogreffe	57
Figure 19: Diagramme circulaire représentant l'occurrence des mutations génétiques chez différents patients analysés	60
Figure 20: OS, PFS selon la mutation du gène <i>TET2</i>	61
Figure 21: OS, PFS selon la mutation du gène <i>PIMI</i>	61

Table des tableaux

Tableau 1: Intérêt des anticorps conjugués et des anticorps monoclonaux dans la prise en charge des lymphomes T R/R (PTCL et CTCL)	36
Tableau 2: Intérêt des anticorps conjugués et des anticorps monoclonaux dans la prise en charge des PTCL R/R (résultats d'études)	37
Tableau 3: Intérêt des inhibiteurs de points de contrôle dans la prise en charge des PTCL R/R (résultats d'études)	38
Tableau 4: Intérêt des thérapies ciblées dans la prise en charge des lymphomes T R/R (PTCL et CTCL)	39
Tableau 5: Intérêt des thérapies ciblées dans la prise en charge des PTCL R/R (résultats d'études)	40
Tableau 6: Caractéristiques générales des patients	50
Tableau 7: Traitements antérieurs au VID	51
Tableau 8: Caractéristiques et modalités d'administration du traitement étudié	52
Tableau 9: ORR des patients sous VID	53
Tableau 10: Effets secondaires survenus sous VID	58

Table des annexes

Annexe 1: Néoplasies lymphoïdes T et NK matures : classification OMS 2017	76
Annexe 2: Scores pronostiques chez les PTCL	77
Annexe 3: Critères de réponse modifiés selon Cheson et al.	77
Annexe 4: Étapes nécessaires à la réalisation du NGS	78
Annexe 5: Panel NGS lymphoïde	79

Abréviations

ADC : antibody-drug conjugate
ADCC : antibody- dependent cell-directed cytotoxicity
AILD : angioimmunoblastic T-cell lymphoma with dysproteinemia
AITL : angioimmunoblastic T-cell lymphoma
ALCL : anaplastic large cells lymphoma
ALK : anaplastic lymphoma kinase
AlloSCT : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
APC : antigen presenting cell
AutoSCT : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
ATLL : adult T-cell leukemia/ lymphoma
BiTE : bispecific T-cell engager
Bv : brintuximab vedotin
BZB : bortézomib
Cdc42 : cell division control protein 42
CH : clonal hematopoiesis
CHOP : cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone
CHOEP : cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisone
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité, histocompatibility major complex
COO : cell of origin
CR : complete response
CRL4^{CRBN} : cullen 4 ring-E3 ubiquitin ligase–cereblon complex
CTCL : cutaneous T-cell lymphoma
DA-EPOCH: dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin
DHAP : dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin
DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma
DRCI : direction de recherche clinique et de l'innovation
EATL : enteropathy associated T-cell lymphoma
EBV : Epstein-Barr virus
EFS : event free survival
ENKT(C)L : extranodal NK/T-cell lymphoma
ERF : environmental response factors
FDG : fluorodeoxyglucose
FFPE : formalin-fixed paraffin-embedded

FISH : fluorescence in situ hybridization
GEF : guanine nucleotide exchange factor
GEP : gene expression profiling
 $\gamma\delta$ TCL : $\gamma\delta$ T-cell lymphoma
His H3-Me : histone H3 methylation
HLA : human leukocyte antigen
HR : intervalle de confiance
HST(C)L : hepatosplenic T-cell lymphoma
HTLV1 : human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1
HyperCVAD : hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, dexaméthasone
ICAM-1 : inter- cellular adhesion molecule 1
ICE : ifosphamid, etoposide, carboplatin
IFN : interferon
IKZF1 : IKAROS
IKZF3 : AIOLOS
IPI : international prognostic index
IPTCL : international peripheral T-cell lymphoma project
IRF4 : interferon regulatory factor 4
ISRT : involved site radiotherapy
IVAC : ifosphamid, cytarabine, etoposide
IVE/MTX : ifosfamid, vincristine, etoposide/methotrexate
LAM: leucémie aigue myéloïde
LFA-1 : lymphocyte function–associated antigen 1
LH : lymphome Hodgkinien
LMMC : leucémie myélomonocytaires chronique
LNH : lymphome non Hodgkinien
MMAE : microtubules monométhylauristatine E
MO : moelle osseuse
MF : mycosis fungoïde
mPIT : modified prognostic index for T-cell lymphoma
MR: master regulators
NF-kB : nuclear factor-kappa B
NGS : next generation sequencing
NK : natural killers
NPM1 : nucléophosmine 1
NOS : not otherwise specified
OS : overall survival

ORR : objective response rate
PCLBCL: primary cutaneous large B-cell lymphoma
PCR : polymerase chain reaction
PD1 : programmed death 1
PDL1 : programmed death ligand 1
PFS : progression free survival
PI3K : phosphoinositide 3-kinase
PIP2 : phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate
PIP3 : phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate
PIT : prognostic index for PTCL
PKC : protein kinase C
PR : partial response
PS : performance status
PET : positron emission tomography
PTCL : peripheral T-cell lymphoma
PTPN22 : protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22
RT-MLPA : reverse transcriptase multiplex ligation-dependent probe amplification
SD : stable disease
SCT : stem cell transplantation
SMD : syndrome myélodysplasique, myelodysplastic syndrome
SPD : sum of product of the diameters
SPTCL : subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
SS : Sezary syndrome
RFS : relapse free survival
R/R : réfractaire/rechute
RT : radiothérapie
TAM : tumor associated macrophage
TCR : récepteur de surface spécifique de l'antigène
TFH : cellules T folliculaires auxiliaires
Th : cellules T auxiliaires
TPS : tissue preparation system
Treg : cellules T régulatrices
UMI : unique molecular indice
VID : velcade, imide, dexaméthasone
VRD : velcade, revlimid, dexaméthasone
WASp : Wiskott-Aldrich syndrome protein

Introduction

A. Généralités sur les lymphomes non Hodgkiniens

Le lymphome est une prolifération maligne, développée à partir de cellules lymphoïdes de lignées B, T ou NK. Il s'agit de l'hémopathie maligne la plus commune au monde, avec environ 110 000 nouveaux cas par an en Europe et 86 000 aux États-Unis en 2020 (1,2).

On distingue les lymphomes non Hodgkiniens (LNH) des lymphomes Hodgkiniens (LH), avec une proportion respective de 80% et 20% (3). L'incidence et le taux de mortalité respectifs des LNH aux États-Unis sont de 19,6 nouveaux cas et 5,4 décès pour 100 000 habitants par an (4). Les LNH nodaux et extra nodaux sont de phénotype B dans environ 90% des cas (5). Le lymphome B diffus à grandes cellules (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) est le plus communément rencontré (40% des LNH de type B) avec une incidence et une mortalité respectives de 5,6 nouveaux cas et 1,8 décès pour 100 000 habitants par an aux États-Unis (4).

Les LNH à cellules T ou NK sont quant à eux beaucoup plus rares (5 à 10 % des LNH). Ils forment un groupe très hétérogène, regroupant 30 catégories différentes (6) (**Annexe 1**). On différencie les formes systémiques (*peripheral T-cell lymphoma*, PTCL) avec une présentation agressive, des formes cutanées (*cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL) dont l'évolution se fait généralement sur le mode indolent. Les lymphomes systémiques les plus fréquents sont le PTCL non spécifique (*not otherwise specified*, NOS ; 30% des PTCL ; survie globale à 5 ans de 20 à 30 %) et le lymphome T angioimmunoblastique (*angioimmunoblastic T-cell lymphoma*, AITL ; 15 à 30% des PTCL, survie globale médiane inférieure à trois ans), avec des incidences respectives de 2500 et 1800 nouveaux cas par an aux États-Unis (6–8) (**Figure 1**). Les formes cutanées les plus souvent rencontrées sont la mycosis fungoïde (MF) et le syndrome de Sézary (*Sezary Syndrome*, SS), qui représentent deux tiers des CTCL (9).

Historiquement, un nombre limité d'essais cliniques a été consacré à la prise en charge des PTCL, ceci, en raison de la complexité de leur physiopathologie et du rapport coût-bénéfice élevé pour le développement de nouvelles thérapies dans ces pathologies orphelines (10). Ces dernières années, l'avènement de nouvelles techniques de biologie moléculaire telles que le *gene expression profiling* (GEP) ou le *next generation sequencing* (NGS), a toutefois permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques propres aux PTCL et le

développement de thérapies ciblées (11). En dépit de ces avancées, les stratégies de rattrapage demeurent peu efficaces et le pronostic reste sombre avec une survie de seulement quelques mois en cas de rechute (12).

L'objectif principal de cette étude était de proposer une nouvelle option thérapeutique pour la prise en charge des PTCL réfractaires ou en rechute (R/R). La suite de ce travail se focalisera donc essentiellement sur ce type de lymphome.

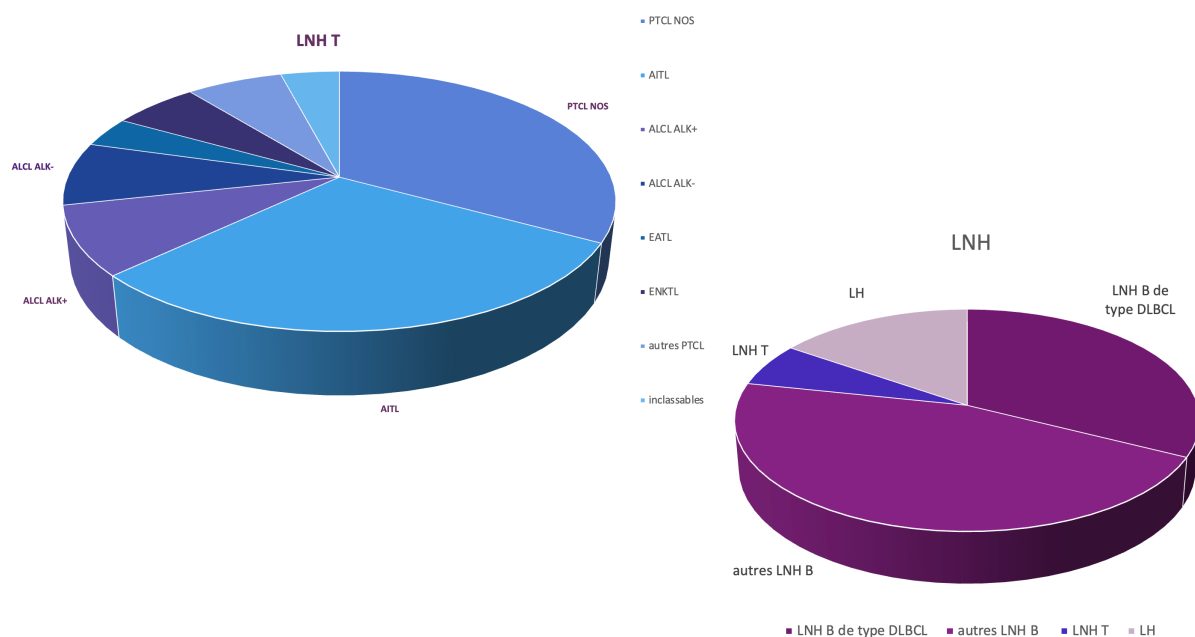


Figure 1 : Répartition des lymphomes non hodgkiniens (à l'exclusion des néoplasies lymphoïdes précurseurs et des lymphomes cutanés) diagnostiqués par le réseau Lymphopath sur la période 2010-2013

LH, lymphome de Hodgkin ; LNH-T, lymphome non Hodgkinien de type T ; LNH-B, lymphome non Hodgkinien de type B ; PTCL, peripheral T-cell lymphoma ; NOS, not otherwise specified ; AITL, angioimmunoblastic T-cell lymphoma ; ALCL, anaplastic large cell lymphoma ; ALK, anaplastic lymphoma kinase ; EATL, enteropathy-associated T-cell lymphoma ; ENKTL, extranodal natural killer T-cell lymphoma ; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma. Source : (13)

B. Généralités sur les lymphomes T

1. Épidémiologie, facteurs de risques

Les lymphomes T sont des hémopathies rares, à prédominance masculine, et dont l'incidence augmente avec l'âge (9). L'âge médian au moment du diagnostic est de 67 ans tous

PTCL confondus (12). La prévalence et le type histologique varient selon l'ethnie, la situation géographique et les facteurs de risques rencontrés (7) (**Figure 2**). Les PTCL NOS sont par exemple plus fréquents en Amérique du Nord tandis que les lymphomes à cellules NK (*natural killers*) et les lymphomes/leucémies T de l'adulte (*adult T-cell leukemia lymphoma*, ATLL) prédominent en Asie et aux Antilles où l'exposition aux virus EBV et HTLV1 est plus importante. En outre, les populations avec un complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) DQ2 ou DQ8 et souffrant de maladie cœliaque sont davantage prédisposées à développer un lymphome T associé à une entéropathie (*enteropathy associated T-cell lymphoma*, EATL) (6,9,14).

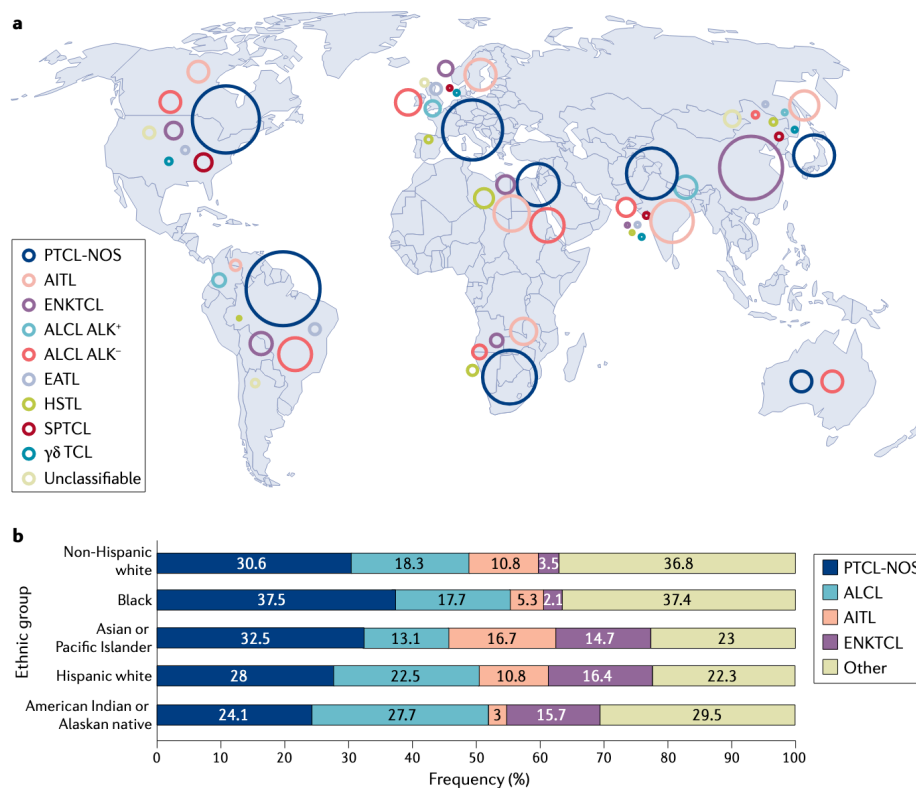


Figure 2: Distribution des principaux types de PTCL selon la situation géographique et l'appartenance ethnique

(a) *Distribution géographique des principaux types de PTCL.*

La circonférence des cercles est proportionnelle à la fréquence des différents types de lymphomes selon la situation géographique.

(b) *Distribution selon l'origine ethnique.*

ENKTCL, extranodal NK/T-cell lymphoma ; ALCL, anaplastic large cell lymphoma ; ALK, anaplastic lymphoma kinase ; AITL, angioimmunoblastic T-cell lymphoma ; HSTL, hepatosplenic T-cell lymphoma ; SPTCL, subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma ; γδTCL, γδ T-cell lymphoma. Sources : (7,15)

2. Classification anatomo-pathologique des PTCL

Histologiquement, les PTCL sont caractérisés par une prolifération lymphoïde de phénotype T avec souvent des atypies cytonucléaires. Leur présentation est hétérogène, avec un important microenvironnement tumoral leur conférant parfois des caractéristiques communes aux DLBCL et aux LH. La classification des lymphomes T est difficile et repose sur des techniques d'immunohistochimie, de cytométrie de flux, de clonalité, d'hybridation *in situ* fluorescente (*fluorescence in situ hybridization*, FISH), avec des erreurs diagnostiques dans 35 à 40% des cas (6,9,12) (**Figure 3 ;Figure 4**). Plus récemment, l'étude du profil d'expression génique a permis de mieux distinguer ces différentes entités et de réduire les erreurs de classification. A l'heure actuelle, les méthodes d'étude du profil d'expression génique ne sont pas applicables en routine mais de nouveaux outils sont en cours de développement, comme le NanoString® et la RT-MLPA (*reverse transcriptase multiplex ligation-dependent probe amplification*) (11,16).

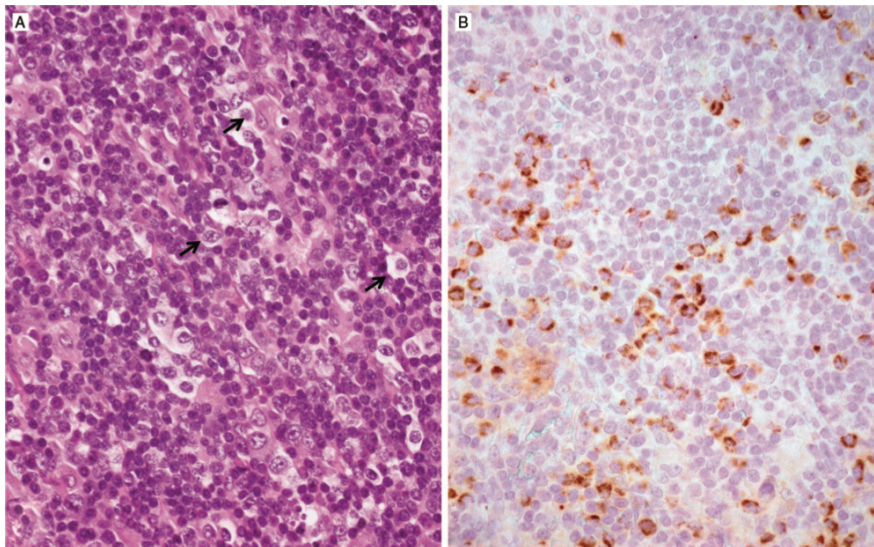


Figure 3: Caractéristiques histologiques de l'AITL

(A) Cellules tumorales dispersées avec un cytoplasme abondant (flèches) qui, par immunohistochimie, (B) montrent une coloration granulaire cytoplasmique avec un anticorps spécifique reflétant une mutation du gène IDH2. Source : (12)

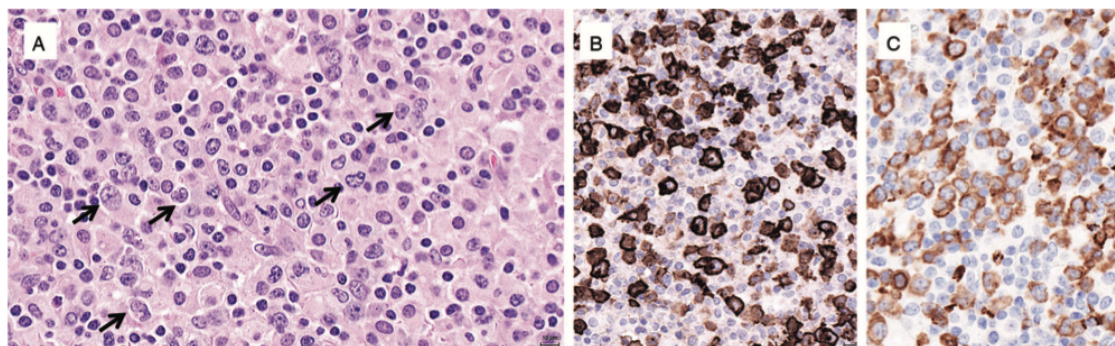


Figure 4: Caractéristiques histologiques de l'ALCL

(A-C) Variante lympho-histiocytaire d'un ALCL ALK-positif comprenant un infiltrat polymorphe riche en histiocytes et plasmocytes avec de grandes cellules atypiques (flèches) fortement positives pour CD30 (B) et présentant une coloration cytoplasmique pour ALK (C) indiquant une translocation autre que NPM-ALK. Source : (12)

3. Ontogenèse des cellules T

Après avoir quitté la moelle osseuse (MO), les précurseurs lymphoïdes pénètrent dans le cortex thymique à la jonction cortico-médullaire et se différencient en thymocytes sous l'influence du microenvironnement épithélial thymique (7,10). Les thymocytes immatures, caractérisés par l'absence d'expression des marqueurs CD4/CD8 (cellules doubles négatives) subissent alors différentes étapes de maturation aboutissant à la synthèse d'un pré-récepteur de surface spécifique de l'antigène (TCR) et à l'expression conjointe des marqueurs CD4 et CD8 (cellules doubles positives). Plusieurs étapes de reconnaissance des TCR par des antigènes du soi s'effectuent ensuite dans le thymus. Ces étapes visent à conserver un répertoire de lymphocytes T capables de reconnaître un grand nombre d'antigènes extérieurs et de survivre en périphérie (sélection positive) sans reconnaître les antigènes du soi (sélection négative). Ainsi, les thymocytes dont le TCR possède une affinité modérée pour les molécules HLA peuvent poursuivre leur différenciation (sélection positive), tandis que les cellules avec une affinité trop forte ou trop faible pour les molécules HLA meurent par apoptose (sélection négative). Les thymocytes sélectionnés se différencient par la suite en cellules T simple positive CD4 ou CD8, avant de quitter le thymus. Ces multiples étapes de maturation sont orchestrées par plusieurs facteurs de transcription (PU.1, IKAROS, NOTCH1, GATA3, TCF-1, E2A, HEB, BCL1 1b, RUNX 1/CBF β , KLF2 et FOXO1) (10).

Après leur différenciation thymique, les lymphocytes T naïfs acquièrent un phénotype mature dans la circulation sanguine et les organes lymphoïdes secondaires. En particulier, les lymphocytes CD4⁺ peuvent se différencier en cellules T régulatrices (Treg) ou auxiliaires (Th1, Th2, Th17 et cellules T folliculaires auxiliaires (TFH)) (10). Cette étape dépend entre autre de l'expression de certains facteurs de transcription appelés régulateurs principaux (*master regulators*, MR) : il s'agit notamment de FOXP3 pour les Treg, TBET pour les Th1, GATA3 pour les Th2, RORγt pour les Th17 et BCL6 pour les TFH (17) (**Figure 5**). D'autres facteurs de transcription, régulant l'expression des MR en réponse à des signaux environnementaux spécifiques (*environmental response factors*, ERF), ont été mis en évidence plus récemment (18).

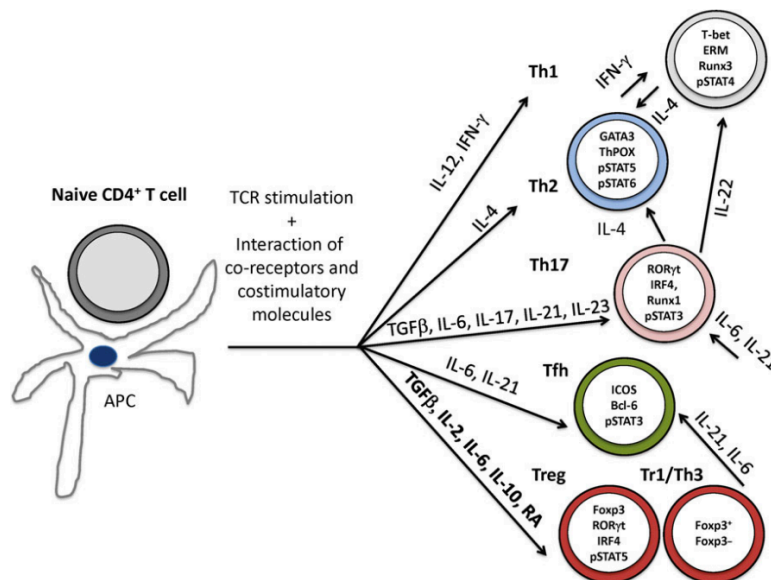


Figure 5: Maturation des cellules T CD4⁺ naïves

La rencontre entre une cellule CD4⁺ naïve et un antigène présenté par une cellule présentatrice d'antigène (antigen presenting cell, APC) conduit à sa différenciation en cellule mature fonctionnelle Th1, Th2, Th17, TFH ou Treg. Ce processus est favorisé par des cytokines présentes dans l'environnement. Grâce à la plasticité des cellules T, les cellules T CD4⁺ effectrices entièrement différenciées peuvent passer d'un type à un autre. Source: (17)

4. Oncogénèse des PTCL

Les PTCL dérivent de cellules T matures post-thymiques. Selon le type de lymphome, la transformation maligne résulte de différents mécanismes physiopathologiques, potentiellement intriqués (**Figure 6**) (7). En outre, ces derniers partagent de nombreuses caractéristiques moléculaires communes avec leur cellule d'origine (*cell of origin, COO*) (**Figure 7**). Par exemple, le profil d'expression génique de l'AITL est proche de celui des lymphocytes de phénotype TFH, tandis que le PTCL NOS englobe deux sous-groupes moléculaires majeurs correspondant à des cellules lymphoïdes exprimant Tbet (phénotype Th1) et GATA3 (phénotype Th2) (6,10). Ces dernières années, le développement des techniques de GEP et de NGS a permis de mieux comprendre les multiples événements impliqués dans l'oncogénèse des PTCL et de mettre en évidence différentes familles de gènes impliquées dans le processus (**Figure 8**).

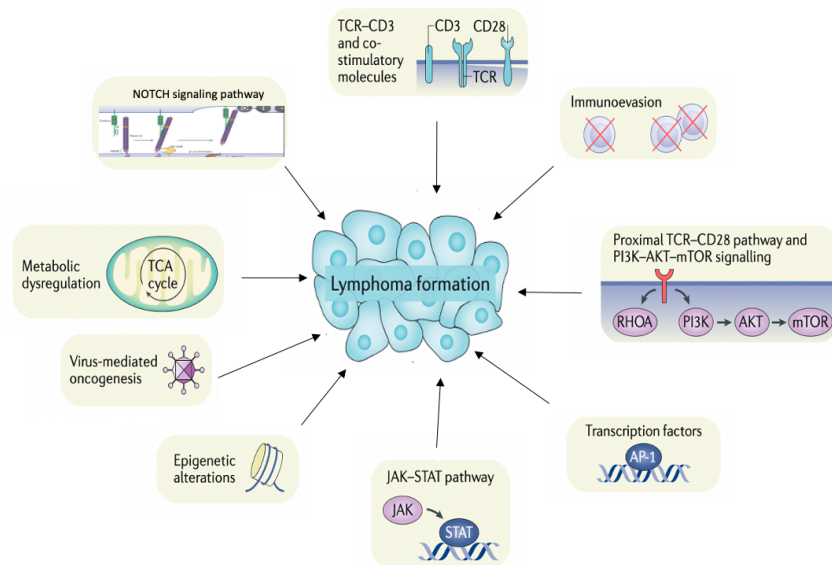


Figure 6: Principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'oncogénèse des PTCL

Sources : (7,10)

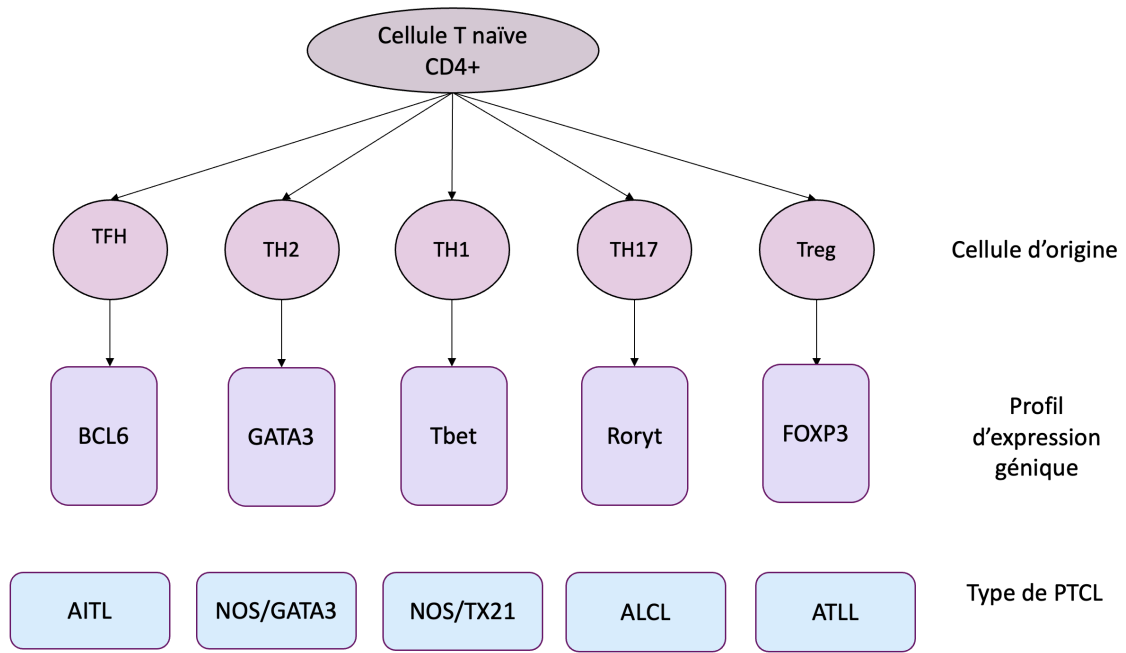
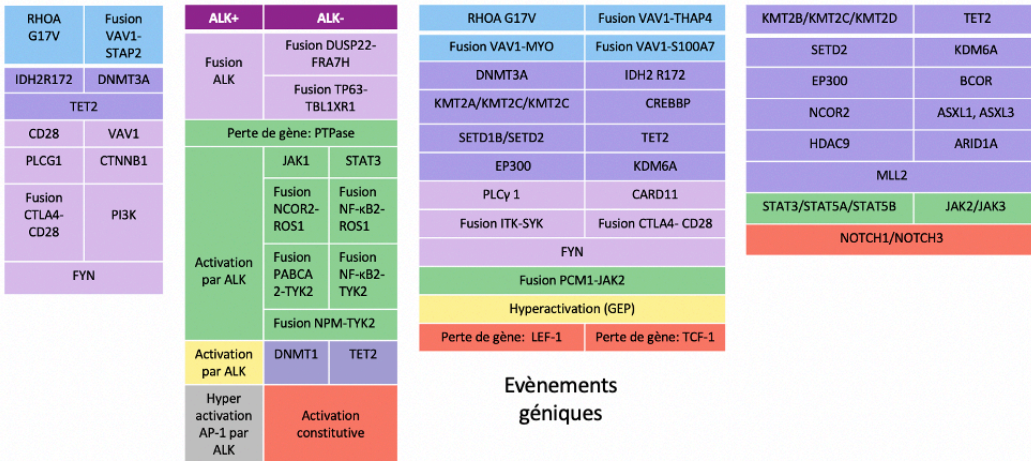
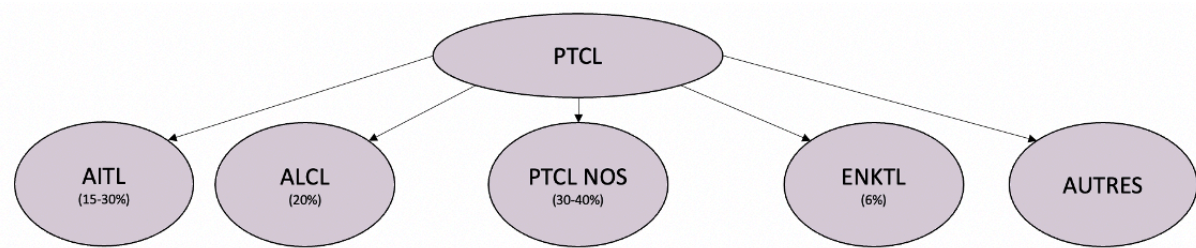
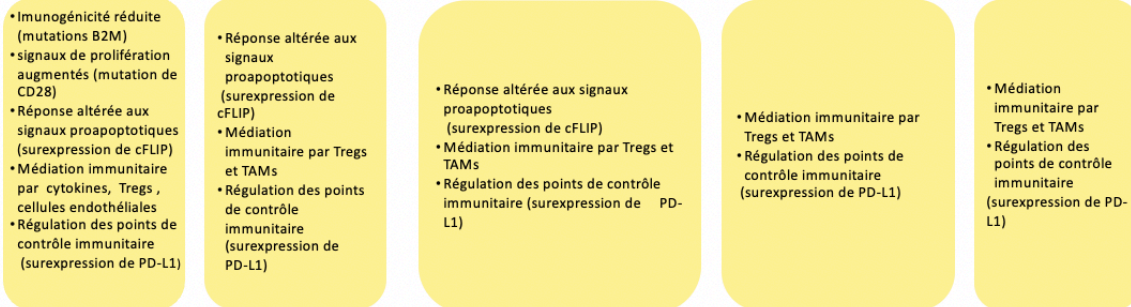


Figure 7: Cellule d'origine des PTCL

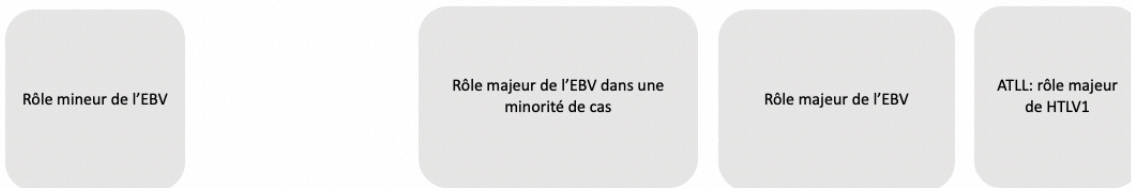
Sources : (6,19)



Microenvironnement



Virus



Voies impliquées



Figure 8: Oncogénèse des PTCL

TAM, tumor associated macrophage. Sources : (7,10,11,20)

a) La voie du TCR

Le complexe TCR/CD3 joue un rôle primordial dans la lymphomagenèse des cellules T. Les cellules APC expriment à leur surface des molécules HLA de classe I ou II liant des peptides antigéniques. La liaison du complexe TCR/CD3 à un antigène induit un signal d'activation du lymphocyte T. Celui-ci entraîne en aval une cascade de phosphorylation véhiculant des signaux de survie, de prolifération et de différenciation cellulaire (7,10). La présence de facteurs de costimulation (CD2, CD28) est indispensable à la transmission du signal. En outre, l'activation d'effecteurs situés en aval du TCR, par des facteurs de costimulation, entraîne l'activation synergique d'autres voies de signalisation (PI3K, MAPK, NF- κ B, MTOR, NFAT) (10) (**Figure 9**).

L'hyperactivation du complexe TCR/CD3 favorise la transformation des cellules T et entretient le phénotype néoplasique. Bien que les mécanismes responsables de cette hyperactivité demeurent encore majoritairement inconnus, divers supers antigènes ont été mis en évidence (10). L'hyperactivation du complexe TCR/CD3 par la gliadine est par exemple mise en cause dans les EATL de type 1, associés à la maladie cœliaque. En outre, des infections chroniques à Staphylocoque sont retrouvées chez 76 % des patients atteints de CTCL (10,21). Certains gènes de fusions codant pour des néo protéines constitutivement activées en aval de la voie du TCR ont également été décrits dans la littérature. La présence d'une translocation t(2 ;5) entre les gènes *NPM* et *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*) dans les ALCL ALK+ permet par exemple de contourner l'absence de signal TCR/CD3, caractéristique de ce type de lymphome, de par la présence d'une protéine kinase d'activation constitutive (la protéine fusion ALK) (10). Enfin, de nombreuses mutations de gènes codant pour d'autres protéines intervenant dans la voie du TCR sont rapportées dans différents types de PTCL (**Figure 8, Figure 9**).

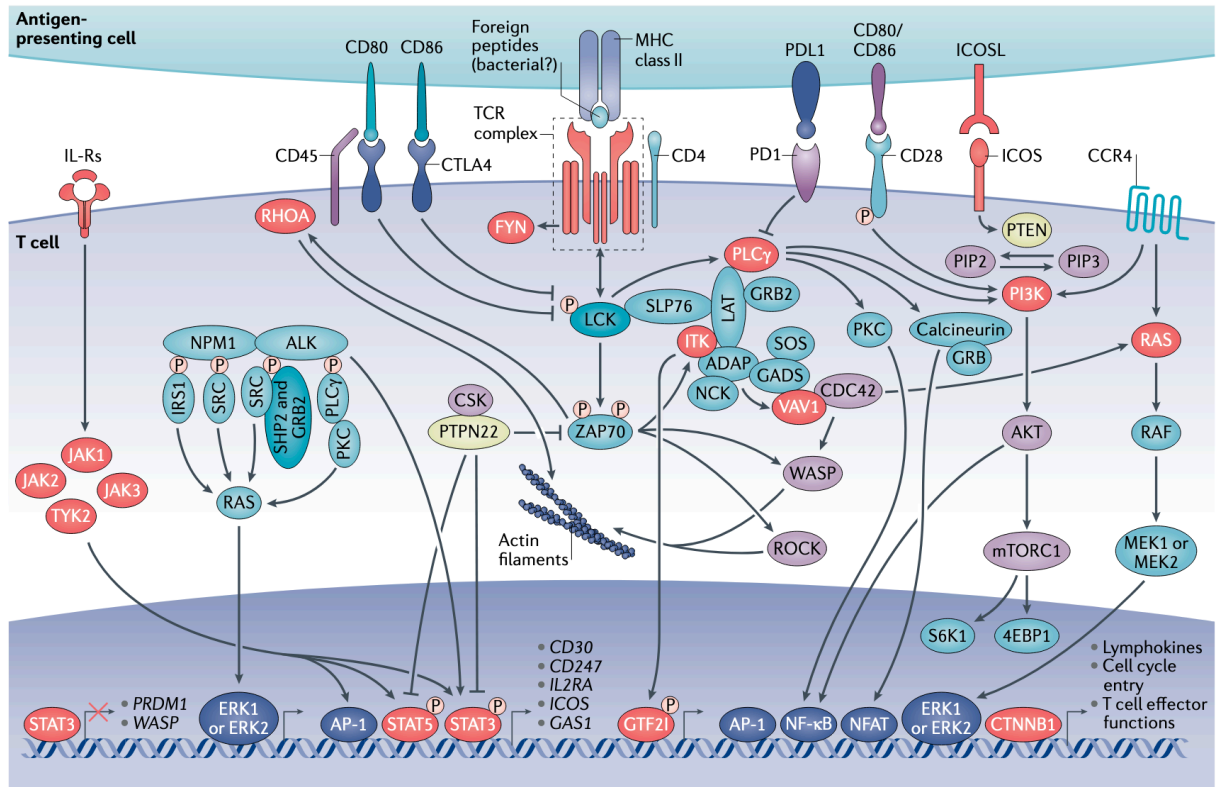


Figure 9: Dérégulation des voies de signalisation dans les PTCL

Les ovales rouges indiquent les protéines mutées et/ou les protéines à l'activité aberrante dans les PTCL. Les ovales jaunes indiquent les protéines présentant une perte de fonction.

PKC, protéine kinase C ; PIP2, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate ; PIP3, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate ; PTPN22, protéine tyrosine phosphatase non réceptrice de type 22. Source : (7)

b) La voie NOTCH

Les récepteurs NOTCH (NOTCH1 à NOTCH4) sont des protéines transmembranaires hétérodimériques impliquées dans la transmission de signaux de survie, de prolifération, ou de mort cellulaire. La liaison de ces protéines à un ligand exprimé sur la membrane d'une cellule voisine génère un signal entraînant le clivage protéolytique de la portion intracellulaire de NOTCH (ICN) (10,22,23). Le signal est ensuite transmis par translocation directe de la protéine ICN dans le noyau de la cellule, permettant ainsi de réguler différents gènes aux fonctions de survie et de prolifération cellulaire (10).

Le dysfonctionnement de cette voie très conservée entre les espèces est décrit dans différents lymphomes T (22,23). Des mutations activatrices de NOTCH1 sont par exemple

retrouvées chez 60% des ATLL. L'activation constitutive de cette voie est également rapportée chez plus de 50 % des PTCL NOS (10).

c) La voie JAK/STAT

La voie JAK (*janus kinase*) / STAT joue un rôle central dans la signalisation médiée par les cytokines. La perte de protéines exerçant un rétrocontrôle négatif sur cette voie, ainsi que la présence de mutations activatrices de gènes de la famille JAK/STAT, favorisent la survie et la prolifération cellulaire (7,10) (**Figure 9**).

Des mutations de gènes codant pour des protéines induisant une hyperactivation de la voie JAK/STAT sont principalement retrouvées dans les ALCL. La kinase fusion ALK⁺ est par exemple un puissant activateur de la protéine STAT 3 (24). D'autres mutations de gènes sont également retrouvées chez 40 à 50 % des ALCL ALK⁻ ainsi que chez d'autres types de PTCL (7,10) (**Figure 8**). Ces mutations ne sont cependant pas suffisantes pour induire à elles seules la lymphomagenèse et nécessitent des signaux d'activation de cytokines provenant du microenvironnement tumoral ou de boucles de signalisation autocrines (10).

d) Les voies RHOA et PI3K-AKT-mTOR

RHOA est une GTPase impliquée dans la motilité cellulaire, la polarisation, l'organisation du cytosquelette et la transduction de différents signaux (**Figure 10**) (25). Bien que les mécanismes de signalisation de RHOA soient bien connus, leur rôle dans la lymphomagenèse n'est pas clairement élucidé (10,26). Des mutations récurrentes du gène *RHOA* sont principalement décrites dans les lymphomes T de phénotype TFH (principalement dans les AITL : 50 à 70 % des cas) et les PTCL NOS (8 à 18 % des cas) (10,25) (**Figure 8, Figure 10**) (10,25).

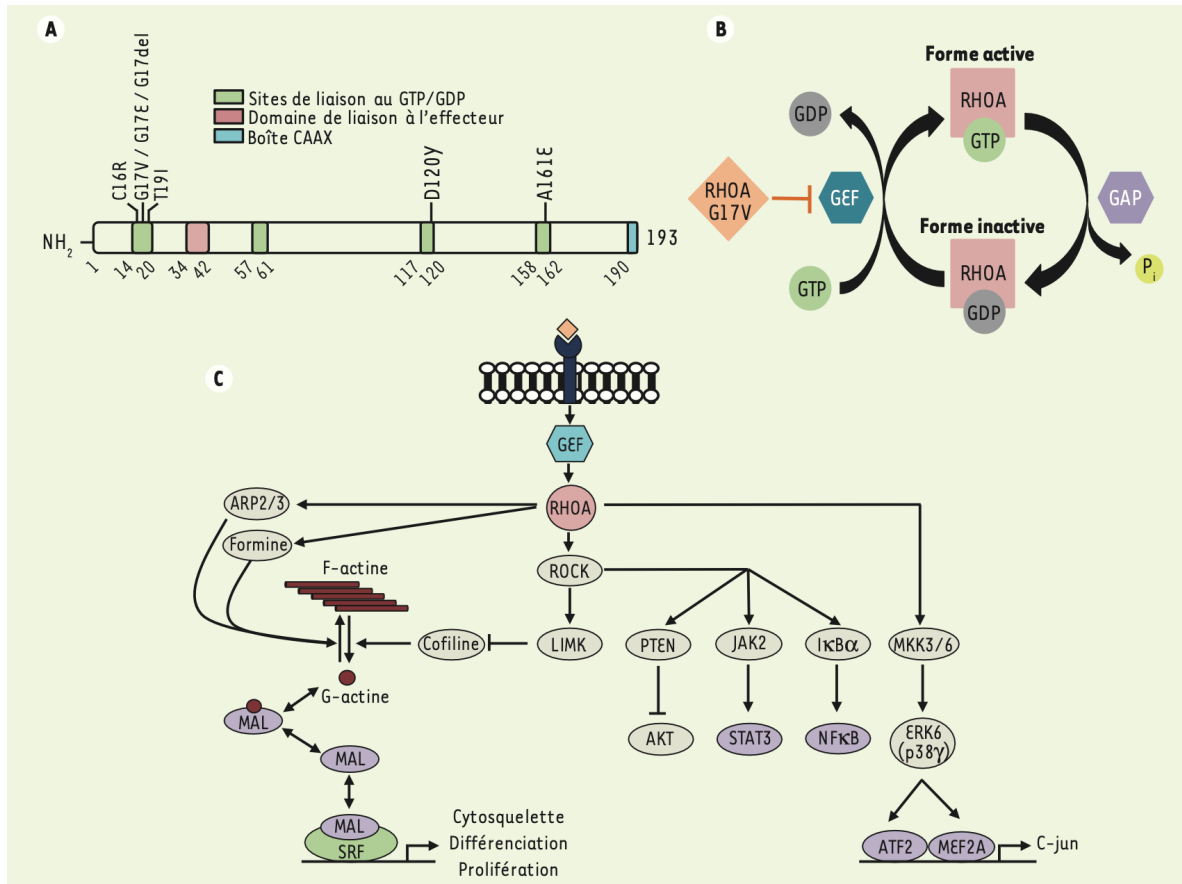


Figure 10: Voie RHOA

(A) Structure protéique de RHOA avec identification des domaines et localisation des mutations retrouvées. (B) Mécanisme d'activation de RHOA. L'activation de RHOA nécessite l'intervention de protéines GEF (guanine nucleotide exchange factor) comme VAV1. Ces dernières induisent un changement conformationnel de RHOA permettant ainsi sa liaison à d'autres effecteurs en aval (ROCK, LIMK). Les protéines GAP (GTPase activating protein) stimulent l'activité GTPase intrinsèque de RHOA, permettant l'hydrolyse du GTP en GDP. Le mutant RHOA G17V bloque l'activation de RHOA en séquestrant les GEF. (C) Voies de signalisation intracellulaires en aval de RHOA. SRF, serum response factor. Source : (25)

La voie de signalisation PI3K (*phosphoinositide 3-kinase*) est essentielle dans la différenciation des cellules T. L'activation de la protéine PI3K induit une cascade de signalisation qui permet d'activer différentes voies impliquées dans la survie cellulaire (mTOR et NF- κ B) (**Figure 9**). Son activation constitutive participe aux phénomènes de transformation des cellules T et à leur instabilité génomique (7,10,27). Des anomalies de la voie PI3K/Akt/mTOR sont décrites dans divers PTCL, notamment dans les ALCL ALK⁺ et les PTCL NOS (7,10,20).

e) Les facteurs de transcription AP-1

De nombreux facteurs de transcription sont exprimés de manière aberrante dans les PTCL (**Figure 9**). En particulier, les facteurs de transcription de la famille AP-1 (JUN, FOS, ATF, MAF), qui favorisent la prolifération et la survie des lymphocytes T, ont une activité augmentée dans les ATLL et les ALCL ALK⁺ (**Figure 8, Figure 9**) (10).

f) L'épigénétique

Les variations de l'épigénétique jouent un rôle fondamental dans la pathogenèse des PTCL. Celles-ci sont généralement le résultat de mutations perte ou gain de fonction au niveau de gènes intervenant dans la modification des histones ou la méthylation de l'ADN (28) (**Figure 8**). Ces changements structurels surviennent fréquemment à proximité de promoteurs de suppresseurs de tumeurs et induisent leur répression (6,10) (**Figure 8**).

Des mutations au niveau des gènes *TET2*, *DNMT3A* et *IDH2* sont susceptibles de se produire très tôt au cours de l'hématopoïèse. Ainsi, ces dernières interviennent aussi bien dans la pathogenèse de néoplasies myéloïdes que lymphoïdes. Dans les lymphomes T, des mutations du gène *TET2* sont rapportées dans 70 à 80 % des AITL et des PTCL de phénotype TFH. Ces dernières entraînent toutes, comme dans les pathologies myéloïdes, une perte de fonction du gène (7,10,11,20).

g) Microenvironnement tumoral et immuno-évasion

L'environnement péri-tumoral est fortement impliqué dans l'oncogenèse des PTCL. En effet, la sécrétion autocrine et/ou paracrine de cytokines est indispensable à l'activation de nombreuses voies de signalisation, au rôle essentiel dans l'oncogenèse des cellules T (10,29). D'autres phénomènes interviennent également, comme la présence de signaux pro-tumorigènes provenant de cellules du microenvironnement. En outre, des cellules saines, provenant du système immunitaire du sujet, participent à la diminution de l'immunogénéicité dans les PTCL. Les lymphocytes Tregs, aux fonctions d'apaisement de l'immunité, sont par exemple recrutés par les cellules tumorales des PTCL NOS et des ALCL (7,10,29). Enfin, l'altération de protéines aux fonction proapoptotiques ou encore la surexpression du récepteur PD1 (*programmed death 1*), dont la liaison au ligand PDL1 (*programmed death ligand 1*) inhibe la réponse immunitaire, sont également rapportés (7,10) (**Figure 8**).

C. Prise en charge des PTCL

1. Présentation clinique

La présentation clinique des PTCL est très hétérogène. Il convient d'abord de distinguer les formes nodales (60% des PTCL) des formes extranodales (40% des PTCL) (**Annexe 1**). Ensuite, la présentation varie selon le type de lymphome. Par exemple, l'AITL (catégorie nodale) est souvent associé à un déficit immunitaire sous-jacent responsable d'une susceptibilité aux infections opportunistes. L'ENKTL (catégorie extranodale) est caractérisé par l'atteinte des voies aéro-digestives, notamment de la région nasale, pouvant entraîner une obstruction nasale, une épistaxis, ou encore des lésions osseuses à ce niveau (9). Enfin, divers symptômes généraux peuvent compléter le tableau clinique (fièvre, anémie, éosinophilie, hépatosplénomégalie, syndromes auto-immuns ou hémophagocytaires) (9,30).

2. Marqueurs pronostiques

Les PTCL ont une présentation agressive et sont généralement associés à un pronostic réservé. Ainsi, l'appartenance histologique à la famille des PTCL constitue en soi un marqueur indépendant de mauvais pronostic (6). Un mauvais *performans status* (PS) au moment de la rechute et le caractère réfractaire de l'hémopathie, constituent également d'importants marqueurs pronostiques indépendants associés à une moins bonne survie (14). En revanche, une survie sans évènement (*event free survival*, EFS) à 24 mois est corrélée à un meilleur pronostic. Dans l'étude de Maurer MJ *et al*, les patients avec une EFS à 24 mois avaient une OS (*overall survival*) à 5 ans de 78 % (31).

L'IPI (*international prognostic index*) est un index pronostique initialement développé pour les LNH-B (32). Ce dernier s'avère cependant efficace pour les lymphomes T. L'IPI permet de classer les patients atteints de PTCL principalement en deux catégories de risque : plus favorable ($IPI \leq 1$) et défavorable ($IPI \geq 2$). D'autres index pronostiques ont été développés spécifiquement pour les PTCL (**Annexe 2**). Leur utilité comme marqueurs prédictifs de la réponse au traitement et de la survie des patients atteints de PTCL a été démontrée dans l'étude de Gutierrez-García *et al* (6,33). Plus récemment, Advani RH *et al* ont développé un nouveau score, spécialement conçu pour les AITL (AITL score). Dans leur étude, ce nouvel outil permettait de classer les AITL en risque faible (OS à 5 ans : 63%), intermédiaire (OS à 5 ans :

54 %) et élevé (OS à 5 ans : 21%), avec un pouvoir plus discriminant que les autres index pronostiques. Ce score prend en compte quatre facteurs (un âge \geq 60 ans, un ECOG PS $>$ 2, une augmentation de la CRP et de la β 2 microglobuline), associés à de moins bonnes OS et PFS à 5 ans (34).

La présence de certains réarrangements récurrents influence aussi le pronostic des lymphomes T. En particulier, l'expression de la protéine fusion ALK, résultant de la translocation du gène *ALK* avec divers partenaires géniques (le plus souvent *NPM1*, translocation *t(2;5)*), confère aux ALCL ALK⁺ un bon pronostic, avec une OS à 5 ans d'environ 90% lorsque l'IPI est à 0 ou 1 (6,12). En outre, des réarrangements impliquant le locus *DUSP22-IRF4* (chr6p25) sont présents chez 30 % des ALCL ALK⁻ et sont associés à un bon pronostic, avec une OS à 5 ans de 90% (**Figure 8**). Inversement, les réarrangements du gène *TP63* (3q28), retrouvés chez 8% des ALCL ALK⁻, sont corrélés à un mauvais pronostic, avec une OS à 5 ans d'environ 17 % (6,33) (**Figure 8**). Enfin, bien que son analyse ne soit pas faite en routine, le profil d'expression génique influence l'évolution clinique des lymphomes T. Par exemple, les PTCL NOS exprimant *GATA3* ont un moins bon pronostic que ceux exprimant *Tbet* (**Figure 7**) (10,20,29,35).

3. Traitements de première ligne

a) **Recommandations générales**

La majorité des traitements utilisés chez les patients atteints de PTCL dérive de thérapies élaborées pour ceux diagnostiqués avec un LNH de phénotype B. L'extrapolation de ces traitements aux patients atteints de LNH de phénotype T peut s'expliquer par le manque de connaissances concernant la biologie des PTCL, leur grande diversité, ainsi que la faible disponibilité de thérapies spécifiquement dirigées contre les cellules T (6,12,14).

Malgré des résultats peu encourageants, une polychimiothérapie avec une anthracycline de type CHOP (*cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone*) suivie d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques en cas de réponse, est considérée comme le traitement de référence pour la majorité des sous types de PTCL (6,12,36) (**Figure 11**). D'autres polychimiothérapies plus intensives comme DA-EPOCH (*dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin*) et HyperCVAD (*hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, dexamethasone*) ont également été évaluées en première ligne pour les PTCL. Par rapport aux chimiothérapies conventionnelles, ces dernières permettent

d'obtenir un meilleur taux de réponse objectif (*objective response rate*, ORR) et une meilleure survie sans progression (*progression free survival*, PFS) mais induisent d'importantes toxicités (37,38).

b) Cas particulier des lymphomes ENKTL

Pour les lymphomes de type ENKTL, les polychimiothérapies comprenant une asparaginase ont une efficacité supérieure à celles à base d'anthracycline (12). Plus récemment, l'association de dexaméthasone, de cisplatine, de gemcitabine et de pegaspargase (DDGP), a été comparée à la polychimiothérapie SMILE (*dexamethasone, methotrexate, ifosfamid, L-asparaginase, etoposide*), classiquement recommandée dans ce type de lymphome. Un meilleur ORR (71% vs 29%) et une meilleure PFS à un an (86% vs 54%) étaient obtenus dans le groupe DDGP (39). Enfin, la radiothérapie centrée sur le volume tumoral (*involved site radiotherapy*, ISRT) fait partie intégrante de leur prise en charge (36,40). Celle-ci peut d'ailleurs être envisagée comme traitement seul (à une dose ≥ 50 Gy) pour les ENKTL de stade I (36) (**Figure 11**).

c) Association de la polychimiothérapie à une immunothérapie

L'association d'une polychimiothérapie à un anticorps conjugué (*antibody-drug conjugate*, ADC) a été étudiée en première ligne dans les PTCL. Le brintuximab vedotin (Bv) est constitué d'un anticorps anti CD30 (protéine transmembranaire des cellules B et T activées, surexprimée dans de nombreuses hémopathies malignes) couplé à un inhibiteur de microtubules (*monométhylauristatine E*, MMAE). Après liaison de l'ADC au CD30, le MMAE se lie à la tubuline et perturbe le réseau microtubulaire de la cellule, entraînant ainsi l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose (12,28). Dans l'étude *ECHELON 2*, l'association de CHP (*cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone*) au Bv permettait d'obtenir une PFS médiane de 48,2 mois contre 20,8 mois avec le CHOP seul (12,41).

L'alemtuzumab est un autre anticorps monoclonal humanisé provoquant la lyse des lymphocytes en se liant à la glycoprotéine CD52, dont l'expression est ubiquitaire à la surface des lymphocytes et d'autres cellules effectrices du système immunitaire. Plusieurs essais ont montré que l'association d'alemtuzumab au CHOP (CHOP-C) conduit à des taux élevés de

réponse initiale, mais sans amélioration de la survie globale, du fait d'importantes complications infectieuses liées à l'expression ubiquitaire du CD52 (42,43).

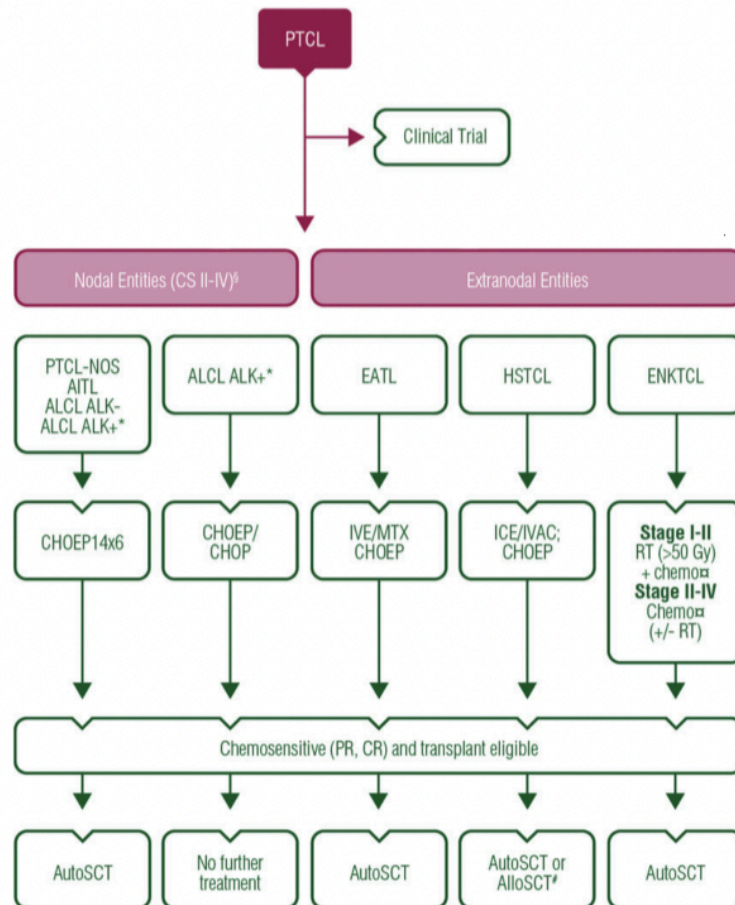


Figure 11: Algorithme de prise en charge des PTCL en première ligne (recommandations de l'ESMO 2015)

*L'autoSCT doit être discutée pour les ALCL ALK⁺ avec un IPI >2.

En cas de donneur compatible.

□ SMILE ou AspaMetDex (Asparaginase, methotrexate, dexamethasone). Pour les ENKT(C)L de stade I: 3 cures de chimiothérapie suivie de séances de radiothérapie (30-40 Gy) sont recommandées.

CR, complete response ; PR, partial response ; CHOEP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone ; IVE/MTX, ifosfamid, vincristine, etoposide/methotrexate ; IVAC, ifosphamid, cytarabin, etoposide ; ICE, ifosfamid, etoposide, carboplatin ; RT : radiothérapie ; autoSCT, autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; AlloSCT, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Source : (36)

4. Traitements de rattrapage

a) **Recommandations générales**

Environ deux tiers des patients atteints de PTCL (en dehors du sous type ALCL ALK⁺) sont amenés à rechuter ou ont, d'emblée, une maladie réfractaire. Le pronostic est alors très sombre, avec une PFS médiane et une OS n'excédant pas 4 et 7 mois respectivement (12,14). Actuellement, il n'existe pas de prise en charge consensuelle en cas de rechute ou de maladie réfractaire (6,12,36). Chez les patients en bon état général, une polychimiothérapie comprenant un sel de platine de type DHAP (*dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin*) ou ICE (*ifosfamid, etoposide, carboplatin*) suivie d'une allogreffe en cas de réponse peut être proposée (**Figure 12**). Chez les patients âgés ou en moins bon état général, l'administration de gemcitabine ou de bendamustine en monothérapie est généralement bien tolérée, mais avec un ORR estimé à 50% et de faibles durées de réponse (44,45) (**Figure 12**).

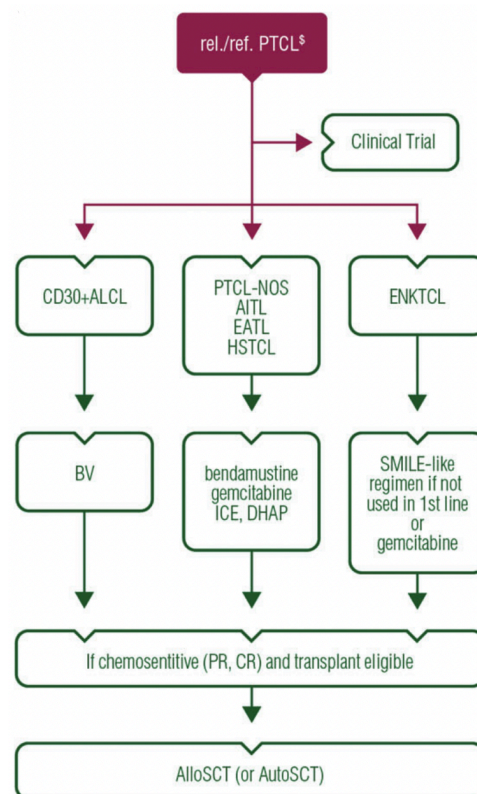


Figure 12: Algorithme de prise en charge des PTCL R/R (recommandations de l'ESMO 2015)

BV, brintuximab vedotin ; DHAP, dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin ; SMILE, dexamethasone, methotrexate, ifosfamid, L-asparaginase, etoposide. Source : (36)

b) Immunothérapie

(1) Anticorps monoclonaux, ADC

À la suite des résultats d'une étude pivot de phase II, l'administration de Bv seule est maintenant recommandée dans la prise en charge des ALCL CD30+ R/R (**Figure 12**). Dans cette étude, l'ORR des patients avec un ALCL traité par Bv était de 86% (46). L'intérêt de cette molécule dans d'autres PTCL exprimant le CD30 a également été étudié, en cas de rechute ou de maladie réfractaire, avec des résultats toutefois plus modestes (7,28) (**Tableau 2**).

Le mogalizumab est un anticorps monoclonal humanisé, dont l'activité est dirigée contre CCR4 (*CC chemokine receptor type 4*), une protéine G transmembranaire couplée à un récepteur à chémokine impliqué dans des phénomènes de migration cellulaire (7,28). La protéine CCR4 est principalement exprimée par les cellules Th2, les lymphocytes T cutanés et les cellules Treg (7,28). L'utilisation du mogalizumab a été approuvée en 2018 dans la prise en charge de lymphomes T cutanés R/R (7). Son efficacité a également été étudiée dans les PTCL NOS (expression de CCR4 dans 30 à 65 % des cas) et dans les ATLL (expression de CCR4 dans 90% des cas), mais avec de moins bons résultats (28) (**Tableau 2**). D'autres anticorps ont également été étudiés, principalement dans les CTCL (**Figure 13, Tableau 1**).

	PTCL-NOS	AITL	sALCL ALK+	sALCL ALK-	MF	SS
Brentuximab Vedotin	+	+	+++	+++	+	+
Alemtuzumab	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+
Mogamulizumab	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+
Denileukin diftitox	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+

Tableau 1: Intérêt des anticorps conjugués et des anticorps monoclonaux dans la prise en charge des lymphomes T R/R (PTCL et CTCL)

Source : (28)

Essai	Intervention	Cible	Sous types	ORR (%)	CR (%)	PFS (%)	OS (%)
Horwitz <i>et al</i> (47)	BV	ADC	35 PTCL (13 AITL, 22 PTCL-NOS)	41	23.5	PFS médiane : 2.6 mois	NR
Pro <i>et al</i> (48)	BV	ADC	58 ALCL (16 ALK+, 42 ALK-)	86	57	PFS à 5 ans : 39%	OS à 5 ans : 60%
Zinzani <i>et al</i> (49)	Mogalizumab	Anticorps monoclonal dirigé contre CCR4	38 PTCL (15 NOS, 13 AITL)	11,4	NR	PFS médiane : 2,1 mois	NR
Ogura <i>et al</i> (50)	Mogalizumab	Anticorps monoclonal dirigé contre CCR4	37 PTCL (16 NOS, 12 AITL)	35	NR	PFS médiane : 3 mois	NR

Tableau 2: Intérêt des anticorps conjugués et des anticorps monoclonaux dans la prise en charge des PTCL R/R (résultats d'études)

(2) Car T-cell

Les cellules CAR-T (*chimeric antigen receptor T-cell*) font partie des nouvelles thérapies les plus prometteuses chez les lymphomes B en rechute ou réfractaires (51,52). Celles-ci sont produites *in vitro* en insérant (grâce à un vecteur viral) un récepteur d'antigène spécifique de la tumeur dans une cellule T autologue. Les cellules Car-T présentent ainsi une puissante activité anti-tumorale directe, renforcée par leur expansion *in vivo* (7,28). Ces dernières sont en cours de développement dans les lymphomes T. Leur ingénierie implique cependant de sélectionner une cible permettant d'éviter le fratricide des cellules CAR-T, ce qui les rend beaucoup plus difficiles à concevoir dans cette indication (7,28).

(3) Anticorps bi spécifiques

Les anticorps bispécifiques (*bispecific T-cell engager*, BiTE) sont constitués de deux fragments à chaîne variable appartenant à deux anticorps différents : l'un des deux fragments est spécifique d'un antigène d'une cellule tumorale tandis que l'autre s'associe au récepteur d'une cellule T cytotoxique (généralement CD3). Cette double spécificité favorise l'activité cytotoxique des cellules T envers la cellule tumorale, indépendamment du CMH et des autres voies de costimulation. Leur emploi a permis d'obtenir d'excellents résultats dans les LNH-B, mais pour les mêmes raisons que les cellules CAR-T, ceux-ci s'avèrent plus difficiles à concevoir dans les lymphomes T (28). L'AFM13 est un anticorps bispécifique CD30/CD16A activant les cellules NK et les macrophages, actuellement en cours d'investigation dans les lymphomes T R/R (53).

(4) *Inhibiteurs de points de contrôle*

Les cellules tumorales des PTCL peuvent intervenir sur la réponse immunitaire cytotoxique en ciblant directement les cellules effectrices anti-tumorales. Ces effets sont en grande partie médiés par l'expression aberrante de la protéine de surface PD-L1. Cette protéine transmembranaire inhibe l'activité des lymphocytes T effecteurs en se liant à leur récepteur de surface PD1, bloquant ainsi les signaux associés au TCR (7,10). La surexpression de PD-L1 a été rapportée dans plusieurs lymphomes à cellules T, notamment dans les CTCL, AITL, PTCL NOS, ATLL, ALCL et dans les ENKTL (10,28). L'efficacité des anti PD-L1 est décrite principalement dans les CTCL et dans les ENKTL. Elle est en revanche beaucoup plus modeste dans les autres types de lymphomes T (28) (**Tableau 3**).

Essai	Intervention	Sous types	ORR (%)	PFS (%)	OS (%)
Bennani <i>et al</i> (54)	Nivolumab	12 PTCL (6 AITL)	33	PFS médiane : 1,9 mois	7,9 mois
Barta <i>et al</i> (55)	Pembrolizumab	10 PTCL (7 PTCL NOS) 3 CTCL	33	PFS médiane : 3,2 mois	10,6 mois
Iyer <i>et al</i> (56)	Pembrolizumab + romidepsine	15 PTCL (12 PTCL NOS)	44		
Kwong <i>et al</i> (57)	Pembrolizumab	7 NKTL EBV+	100		

Tableau 3: Intérêt des inhibiteurs de points de contrôle dans la prise en charge des PTCL R/R (résultats d'études)

c) **Thérapies ciblées**

Ces dernières années, la découverte du rôle prépondérant de différentes voies de signalisation dans la pathogenèse des lymphomes T, ainsi que l'identification de mutations récurrentes, ont permis le développement de nombreuses thérapies ciblées (10). En outre, la compréhension du rôle majeur de la vulnérabilité épigénétique dans la pathogenèse des LNH de type T a conduit à l'autorisation des inhibiteurs d'histones désacétylases (*Histone Deacetylase Inhibitor*, HDACi) en monothérapie, en cas de rechute (6,7,11,20). De nombreux essais ont démontré l'intérêt de ces nouvelles thérapies dans la prise en charge des PTCL R/R. Les résultats de différentes études sont présentés dans le **Tableau 4** et dans le **Tableau 5**.

	PTCL-NOS	AITL	sALCL ALK+	sALCL ALK-	MF	SS
ALK inhibitors	-	-	+++	-	-	-
PI3K inhibitors	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
JAK/STAT inhibitors	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
HDAC inhibitors	+	+++	+	+	+	+
Hypomethylating agents	+	+	+	+	+/-	+/-

Tableau 4: Intérêt des thérapies ciblées dans la prise en charge des lymphomes T R/R (PTCL et CTCL)

Source : (28)

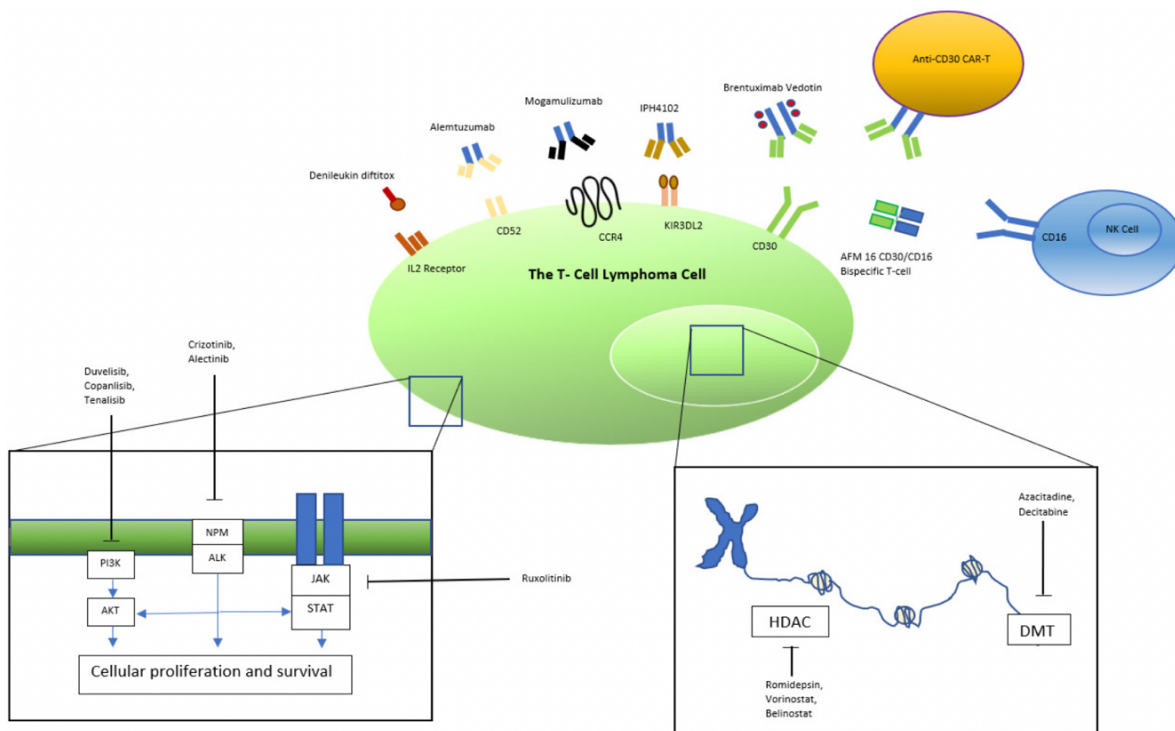


Figure 13: Immunothérapie et thérapies ciblées dans la prise en charge des PTCL R/R

HDAC, deacetylase; DMT, DNA methyltransferase. Source : (28)

Essai	Intervention	Cible	Sous types	ORR (%)	PFS (%)	OS (%)
Bossi <i>et al</i> (58)	Crizotinib	Gène de fusion ALK	12 ALCL ALK+	83		
Fukano <i>et al</i> (59)	Alectinib	Gène de fusion ALK	10 ALCL ALK+	80	PFS médiane à 1 an : 70%	OS à 1 an : 70%
Horwitz <i>et al</i> (60)	Duvelisib	Inhibiteur PI3K (PI3K- δ et PI3K- γ t)	16 PTCL et 19 CTCL			
Dreyling <i>et al</i> (61)	Copanlisib	Inhibiteur PI3K (surtout sur les isoformes α et δ)	17 PTCL	21.4		
Yhim <i>et al</i> (62)	Copanlisib + Gemcitabine	Inhibiteur PI3K (surtout sur les isoformes α et δ) + antimétabolite	28 PTCL	72 CR AITL :55,6 CR PTCL NOS :15,4	PFS médiane :6,9 mois	Non atteinte
Moskowitz <i>et al</i> (63)	Ruxolutinib	Inhibiteur JAK 1 /JAK2	46 PTCL et 7 CTCL	23		
Horwitz <i>et al</i> (64)	Cerdulatinib	Molécule inhibitrice compétitive réversible de l'ATP des membres des familles SYK et JAK	38 PTCL et 22 CTCL	PTCL : 35 CTCL : 50		
O'Connor <i>et al</i> (65)	Pralatrexate	Antifolate	111 PTCL (59 PTCL NOS, 17 ALCL, 13 AITL)	29	PFS médiane : 3,5 mois	14,5mois
Coiffier <i>et al</i> (66)	Romidepsine	Inhibiteur sélectif bi cyclique HDAC	130 PTCL (69 PTCL NOS, 27 AITL)	25	PFS médiane : 4mois	
O'Connor <i>et al</i> (67)	Bélinostat	Inhibiteur sélectif bi cyclique HDAC	129 PTCL (77 PTCL NOS, 22 AITL)	26	PFS à 1 an : 18 % PFS médiane :1,6 mois	
Amengual <i>et al</i> (68)	Romidepsine + Pralatrexate	Inhibiteur sélectif bi cyclique HDAC	29 (18 PTCL, 11 autres)	71	PFS médiane total : 3,7 mois PFS médiane PTCL : 4,4 mois	OS médiane total : 34 mois OS médiane PTCL : 12,4 mois
Lemonnier <i>et al</i> (69)	5 azacitidine	Inhibiteur DNMT	12 AITL	75	PFS médiane : 15 mois	21 mois
O'Connor <i>et al</i> (70)	Romidepsine + 5 azacitidine	Inhibiteur HDAC et inhibiteur DNMT	31 LNH (11 PTCL)	LNH : 32 PTCL : 73 LNH-B : 10	PFS médiane LNH : 3,6 mois PFS médiane PTCL : non atteinte	
Falchi <i>et al</i> (71)	Romidepsine + 5 azacitidine	Inhibiteur HDAC et inhibiteur DNMT	25 PTCL (17 AITL)	61	PFS médiane : 8 mois	20,6 mois

Tableau 5: Intérêt des thérapies ciblées dans la prise en charge des PTCL R/R (résultats d'études)

DNMT, DNA méthyl transférase ; HDAC, Histone Deacetylase

D. Association d'un inhibiteur du protéasome à un immunomodulateur dans la prise en charge des LNH R/R

1. Bortézomib

Les protéasomes sont des complexes enzymatiques multiprotéiques présents dans le cytoplasme et le noyau des cellules. Plusieurs études ont montré leur rôle dans la régulation du stress oxydatif par la protéolyse, ainsi que la médiation de leur activité par l'augmentation des radicaux libres, sans que le mécanisme ne soit clairement identifié (72,73). L'activité de la voie ubiquitine-protéasome est fortement augmentée dans les cellules tumorales, probablement pour maintenir l'hyper-prolifération et la survie cellulaire, en dépit de la présence de substrats apoptotiques. L'inhibition de cette activité permet d'induire des effets anti-tumoraux (73).

Le bortézomib (BZB) est un inhibiteur du protéasome largement utilisé dans le traitement du Myélome Multiple. Un des effets anti-tumoraux du BZB repose sur sa capacité d'inhiber le facteur anti-apoptotique NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*), en empêchant la dégradation de la protéine I κ B par le protéasome (74,75). Il a été montré que le bortézomib peut aussi entraîner l'apoptose des cellules myélomateuses en perturbant l'homéostasie du réticulum endoplasmique (75–77). Chez les lymphomes T, le BZB induit *in vitro* l'apoptose par l'intermédiaire de NOXA qui, en conduisant à l'inactivation de Mcl-1, favorise les lésions de la membrane mitochondriale et stimule la voie apoptotique intrinsèque (73).

L'usage du BZB a montré une certaine efficacité en monothérapie dans la prise en charge des LNH-T réfractaires ou en rechute. Dans l'étude de Zinzani PL *et al*, l'ORR des patients traités par bortézomib seul était de 67 % et la durée de réponse variait de 7 à 14 mois (6,78).

2. Lénalidomide

Le lénalidomide (Revlimid®) est un immunomodulateur appartenant à la famille des imides. Son activité anti-tumorale a d'abord été rapportée dans les cellules myélomateuses. Son efficacité a été observée plus tard dans d'autres types d'hémopathies, notamment dans les LNH (79–81).

In vitro, le lénalidomide exerce des effets antiprolifératifs directs en s'associant à Céréblon (CRL4^{CRBN}), une ubiquitine ligase E3 impliquée dans la régulation du cycle cellulaire. En se liant à CRL4^{CRBN}, celui-ci provoque la suppression du cycle cellulaire (via la dégradation

de kinases cyclines dépendantes) et favorise la mort cellulaire, en induisant une baisse d'expression de facteurs transcriptionnels tels que IRF4 et MYC, dont dépendent les cellules myélomateuses (81) (**Figure 14**). En outre, Kronke *et al* et Ghandi *et al* ont montré dans leurs études respectives que le lénalidomide favorise la liaison de CRL4CRBN à deux répresseurs transcriptionnels (ie IKAROS (*IKZF1*) et AIOLOS (*IKZF3*)) du gène codant pour IL-2, provoquant ainsi leur ubiquitination et leur dégradation. La production accrue d'IL-2 qui en résulte est responsable des effets immunomodulateurs observés sur les cellules T et NK (82,83). Enfin, il a été montré que le lénalidomide exerce aussi une action sur le microenvironnement tumoral grâce à ses propriétés anti-angiogéniques (81) (**Figure 14**).

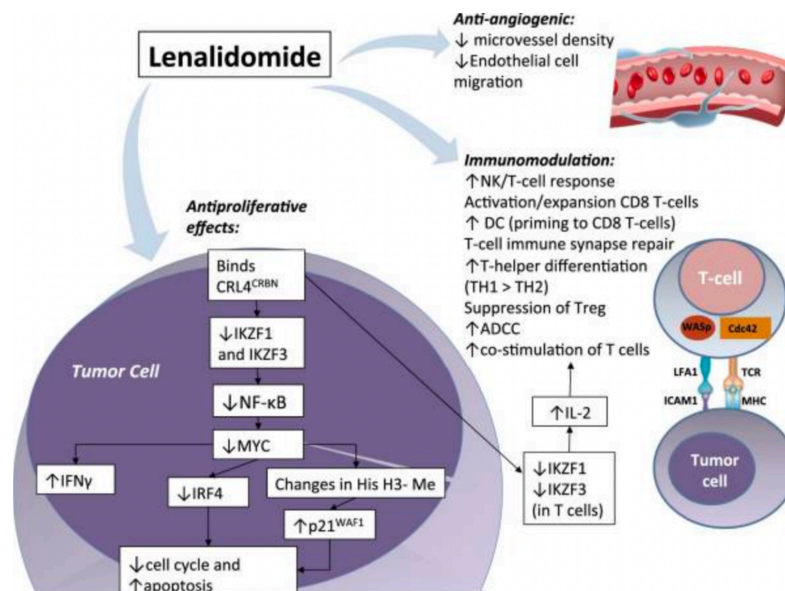


Figure 14: Mécanisme d'action du lénalidomide

ADCC, antibody- dependent cell-directed cytotoxicity ; *Cdc42*, cell division control protein 42; *CRL4^{CRBN}*, cullen 4 ring-E3 ubiquitin ligase–cereblon complex; *His H3-Me*, histone H3 methylation; *ICAM-1*, inter-cellular adhesion molecule 1; *IFN*, interferon; *IKZF1*, IKAROS; *IKZF3*, AIOLOS; *IRF4*, interferon regulatory factor 4; *LFA-1*, lymphocyte function–associated antigen 1; *MHC*, major histocompatibility complex; *TCR*, T-cell receptor; *WASp*, Wiskott-Aldrich syndrome protein.

Source : (81)

L'efficacité du lénalidomide dans la prise en charge des lymphomes T R/R, seul ou associé à d'autres traitements, a été évaluée dans plusieurs études (81). L'activité du lénalidomide en monothérapie a été analysée dans l'essai de phase II EXPECT, chez 54 patients atteints de PTCL R/R lourdement prétraités (dont 26 AITL). Dans cette étude, L'ORR était de

22% (31% chez les AITL) et une CR était obtenue chez 11% d'entre eux (84). L'association du lénelidomide à la romidepsine a aussi montré une certaine efficacité chez 21 patients atteints de PTCL ou de CTCL, avec des ORR de 50% et 56% respectivement (85).

3. Efficacité de l'association d'un inhibiteur du protéasome à un imide dans la prise en charge des PTCL

L'association d'un inhibiteur du protéasome à un immunomodulateur de la famille des imides fait partie intégrante du traitement du Myélome Multiple (MM). Cette combinaison a cependant rarement été étudiée dans la littérature pour la prise en charge des lymphomes R/R, notamment de type T. Dans l'essai de phase Ib/Iia de Mehta-Sha N *et al*, l'efficacité du carlfizomib associé au lénelidomide et à la romidepsine a été étudiée chez 16 patients atteints de lymphome T R/R. Dans cette étude, l'ORR était de 50 % (31 % de CR et 19 % de PR) et 3 patients en RC avaient pu bénéficier d'une alloSCT dans les suites immédiates du traitement (86).

Enfin, quelques cas de lymphomes T traités par du BZB, associé au lénelidomide et à la dexaméthasone (VRD), ont été rapportés dans la littérature. Dans leur étude, Chaoui D *et al* ont décrit deux cas de patients atteints d'AITL en rechute ayant bénéficié de cette association. La persistance d'une CR à 14 mois de la fin du traitement avait été observée chez l'un des deux. Par ailleurs, le traitement avait été bien toléré dans les deux cas rapportés (87).

Objectif

Au cours de ces dernières années, les nombreuses avancées thérapeutiques ont permis d'améliorer considérablement la prise en charge et le pronostic des LNH-B en rechute ou réfractaires à une seconde ligne. Malgré ces progrès, les stratégies de rattrapage des lymphomes T demeurent quant à elles peu efficaces et le pronostic reste sombre (12). Le BZB et le lénalidomide sont deux traitements pour lesquels l'efficacité dans les LNH-T R/R a été démontrée de façon indépendante mais dont l'association, classiquement retrouvée dans le traitement du MM, n'a pas encore été évaluée pour cette indication, en dehors de quelques cas rapportés (87).

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'OS des patients avec un LNH R/R ayant bénéficié d'un traitement associant le BZB, un immunomodulateur de la famille des imides et la dexaméthasone (VID), lors de leur prise en charge au Centre Hospitalo-Universitaire Amiens-Picardie (CHU AP), en mettant l'accent sur les lymphomes T.

Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la PFS, de l'ORR, de la tolérance au traitement et du nombre de patients allogreffés dans les suites immédiates de la prise en charge.

Cette étude pourrait conduire à la réalisation d'autres études prospectives sur le sujet et à un élargissement des indications de ce traitement dans les hémopathies malignes.

Matériel et méthode

A. Description de la cohorte

1. Patients

Dans cette étude rétrospective et monocentrique, les patients âgés de plus de 18 ans, suivis au CHU AP pour un LNH R/R entre le 1^{ier} janvier 2012 et le 1^{ier} juin 2021, ont été inclus. Ceux-ci présentaient tous au moins un critère de mauvais pronostic pour leur hémopathie (IPI \geq 2, OMS \geq 2, EFS < 24 mois). En outre, ils avaient tous bénéficié d'au moins une ligne de chimiothérapie classique avant le traitement par VID. Enfin, les patients ont été séparés en fonction de l'histologie de leur hémopathie, entre LNH de type B (n=10) et lymphome T (n=12).

2. Traitement

Les patients ont reçu du BZB à la dose de 1,3 mg/m², administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse, et de la dexaméthasone, entre 20 et 40 mg par voie orale, ceci de manière hebdomadaire ou bihebdomadaire, en fonction de la tolérance clinico-biologique. Ils ont également reçu soit du lénalidomide (n=21) 25 mg par voie orale (réduit en fonction de la tolérance), soit du thalidomide (n=1) 100 mg par jour, pendant 14 à 21 jours consécutifs, pour des cycles variants entre 21 et 35 jours, toujours en fonction de la tolérance.

3. Cadre éthique

En conformité avec la déclaration d'Helsinki et la législation française, tous les patients inclus dans cette étude ont reçu une note demandant leur accord pour la réutilisation de leurs données personnelles. Aucun d'entre eux ne s'y est opposé. Cette étude a été approuvée par la direction de recherche clinique et de l'innovation (DRCI) du CHU d'Amiens et enregistrée sous le numéro PI2020_843_0143.

4. Recueil de données clinico-biologiques.

Pour tous les patients inclus, les données clinico-biologiques ont été extraites à partir de notre logiciel de prescription médical (DxCare® Software, Medasys, le Plessis-Robinson, France).

B. Critères d'évaluation de la réponse et de la tolérance au traitement

La réponse au traitement était évaluée d'après les critères modifiés de Cheson B *et al* pour les patients ayant bénéficié d'une imagerie de réévaluation (88) (**Annexe 3**). Pour les autres, celle-ci était évaluée cliniquement selon les mêmes définitions. La CR correspondait à la disparition de toute trace de la maladie, la PR à une régression ≥ 50 % du volume mesurable de la maladie en l'absence de nouvelle lésion. Le caractère réfractaire du lymphome était défini par l'absence de réponse (CR ou PR) au traitement. La rechute (après CR) ou la progression (après PR ou stabilité de l'hémopathie) étaient définies par l'apparition de toute nouvelle lésion ou par une augmentation ≥ 50 % du volume mesurable de la maladie sur les sites antérieurement décrits par rapport au nadir. Quand cela était possible, une confirmation histologique de la rechute ou de la progression était obtenue avant l'introduction du VID. L'hémopathie était considérée comme stable (*stable disease*, SD) quand elle ne remplissait ni les critères de réponse, ni ceux de maladie progressive. Enfin, le statut R/R regroupait l'ensemble des lymphomes en rechute, en progression, ou avec une réponse insuffisante au traitement (SD).

L'efficacité et la tolérance du traitement étaient régulièrement évaluées cliniquement par le praticien les jours de chimiothérapie. Le critère de jugement principal était l'OS, définie comme le temps écoulé entre l'initiation du traitement et la survenue du décès par n'importe quelle cause. Les patients perdus de vue étaient censurés aux dernières nouvelles. Les critères de jugement secondaires étaient l'ORR, le nombre de patients allogreffés dans les suites immédiates de leur prise en charge, l'OS censurée à l'allogreffe, la PFS non censurée puis censurée à l'allogreffe et la tolérance au traitement. La PFS correspondait au temps écoulé entre l'instauration du traitement et la progression de l'hémopathie ou le décès du patient quelle qu'en soit la cause. L'ORR était défini comme le nombre de patients pour lesquels une CR ou une PR avait été obtenue sous VID. Enfin, les effets secondaires au traitement ont été classés dans notre étude à l'aide du *Common terminology criteria for adverse events*, version 4.0 (89).

C. Analyses de biologie moléculaire

1. Collecte des échantillons

A partir de biopsies réalisées au diagnostic et/ou à la rechute, une corrélation entre la survie des patients inclus et la présence de certaines mutations a été recherchée.

Les biopsies tissulaires ayant permis d'établir le diagnostic de lymphome et/ou de rechute étaient conservées sous forme de blocs de tissus FFPE (*formalin-fixed, paraffin-embedded*), au sein de la tumorothèque du CHU AP. Des recoupes de copeaux de paraffine ont été effectuées à l'aide d'un microtome, celles-ci ont été acheminées au service d'oncobiologie moléculaire du CHU AP. Un échantillon de plasma prélevé au moment du diagnostic et conservé dans de l'azote liquide au sein de l'hématothèque du CHU AP a également été recueilli pour un patient.

2. Extraction des acides nucléiques

Les extractions d'acides nucléiques totaux sur les biopsies FFPE ont été réalisées à l'aide de l'automate TPS (*tissue preparation system*) Hamilton® (Siemens) au sein du laboratoire d'oncobiologie moléculaire du CHU AP.

Concernant l'échantillon de plasma congelé, les cellules ont d'abord été décongelées dans un bain marie à 38°C avant d'être remises en suspension dans un milieu RPMI contenant 10% de sérum de veau fœtal et 1% de streptomycine et pénicilline. Une extraction manuelle d'ADN sur colonne Qiagen® a ensuite été réalisée.

Les acides nucléiques totaux ont été quantifiés par fluorométrie grâce à l'appareil Qubit™ Invitrogen™. La qualité d'ADN extrait a été évaluée par électrophorèse capillaire (analyse de fragments sur l'automate *Applied Biosystems™ 3500xL Genetic Analyzer* (ThermoFisher)) après une étape préalable d'amplification par PCR (*polymerase chain reaction*) multiplex d'amplicons de taille de 100 à 600 paires de bases. Les prélèvements ont ensuite été acheminés à -20°C jusqu'à l'unité de recherche INSERM U1245 « Génétique et Biomarqueurs dans les lymphomes et tumeurs solides », du centre Henri Becquerel, à Rouen, où les analyses moléculaires ont été réalisées.

3. Recherche de mutations

Les mutations ont été recherchées par NGS, dont les principales étapes sont résumées dans l'**Annexe 4**. Le panel lymphoïde développé par l'institut Henri-Becquerel et utilisé dans cette étude est consultable dans l'**Annexe 5**.

Les ADN extraits de tissus FFPE ont d'abord été réparés à l'aide du kit *NEBNext® FFPE DNA Repair Mix* (90). La construction de « la librairie » a été réalisée avec le kit *QiaSeq Targeted Custom DNA®* (Qiagen) qui permet de concevoir et de commander des panels NGS à façon. Ces panels ont la particularité d'intégrer dans la librairie des UMI (*unique molecular indice*) permettant d'identifier chaque fragment unique d'ADN. Les UMI permettent de s'affranchir des biais d'amplification et d'identifier les variants artéfactuels. Enfin, le séquençage a été réalisé sur le séquenceur MiSeq d'Illumina (91).

D. **Analyses statistiques**

Tous les patients ont été analysés. Des statistiques descriptives ont été utilisées pour caractériser les patients et leur maladie. La survie globale (OS) était le principal critère d'évaluation de cette analyse. La survie a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier et comparée par l'utilisation du test du log-Rank. Le rapport de risque (HR) avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % a été calculé à l'aide de modèles de Cox. Les données binaires ont été comparées à l'aide du test de Fisher et les données continues ont été comparées à l'aide du test de Mann-Whitney. Toutes les analyses étaient bilatérales, avec une valeur $p < 0,05$ considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses ont été effectuées en utilisant STATA® (version 13) et Graph Pad Prism® (version 6).

Résultats

A. Caractéristiques globales

Au total, 22 patients ont été inclus rétrospectivement, parmi lesquels 10 étaient atteints de LNH-B et 12 de LNH-T. Le **tableau 6** résume les caractéristiques générales des patients. Il existait une tendance pour une sur-représentation masculine, notamment dans le groupe des lymphomes B ($p=0,07$). L'âge médian au moment du diagnostic était de 67,5 ans [39-84 ans] pour tous les patients confondus. Il n'existait pas de différence de médiane d'âge entre les patients avec un LNH-B et ceux avec un LNH-T ($p=0,906$).

Le sous-type histologique le plus représenté parmi les LNH-B était le DLBCL (n =8 : 5 NOS, 2 PCLBCL et 1 PBI). Deux patients étaient atteints de MCL. Concernant les lymphomes T, 10 PTCL et 2 CTCL étaient inclus. Le sous-type histologique de PTCL le plus fréquemment rencontré était l'AITL et ses apparentés (n=9 : 7 AITL, 1 AILD et 1 lymphomes T périphérique de phénotype TFH). Un patient avec un PTCL NOS était également inclus dans l'étude. Les deux CTCL étaient des mycosis fungoïdes transformées.

L'hémopathie était de stade III ou IV au diagnostic selon la classification d'Ann Arbor pour les 12 patients atteints de LNH-T et pour 8 patients atteints de LNH-B ($p=0,104$). L'IPI était à risque intermédiaire pour 5 DLBCL (62,5% des DLBCL) et 9 LNH-T (75% des LNH T). Deux DLBCL (25% des DLBCL) et 3 LNH-T (25% des LNH T) avaient un IPI à haut risque. Il n'y avait pas de différence significative entre l'IPI des LNH-B et celui des LNH-T (**Tableau 6**). Le PS avant VID était à 0 ou 1 pour tous les patients atteints de LNH-B et chez 8 patients atteints de LNH-T. Celui-ci était significativement plus élevé pour les lymphomes T que pour les lymphomes B (PS entre 2 et 4 pour 4 LNH-T contre aucun LNH-B ; $p=0,044$).

Les patients atteints de LNH-B étaient plus lourdement prétraités par rapport à ceux atteints de LNH-T ($p=0,021$). En effet, le nombre médian de lignes de chimiothérapie antérieurement reçues était de 2,5 [1-5] pour les lymphomes B contre 1 [1-3] pour les lymphomes T. L'ensemble des traitements reçus avant le VID est précisé dans le **Tableau 7**. Par rapport aux patients avec un LNH-T, une proportion plus importante de patients avec un LNH-B avait bénéficié d'une polychimiothérapie de rattrapage comprenant un sel de platine ($p=0,035$). Il n'existait pas d'autre variation significative concernant les lignes de chimiothérapie avant VID entre les patients avec un LNH-B et ceux avec un LNH-T (**Tableau**

7). Le nombre médian de traitements reçus à postériori (hors allogreffe) était de 1 [1-5] pour l'ensemble des patients inclus. Trois patients atteints de LNH-T ont bénéficié d'une allogreffe à la suite du VID.

Caractéristiques		Groupe LNH-B	Groupe LNH-T	P value	Total
Effectifs n (%)		10 (45)	12 (55)	-	22
Genre n (%)	H	8 (80)	5 (41,7)	0,07	13 (59,1)
	F	2 (20)	7 (58,3)		9 (40,9)
Age	Médiane [range]	67,5 [39-84]	67,5 [44-82]	0,906	67,5 [39-84]
	≤ 60 ans n (%)	3 (30)	3 (25)	0,793	10 (27,3)
	>60 ans n (%)	7 (70)	9 (75)		16 (72,7)
Sous-type	DLBCL n (%)	8 (80) *	-	<0,001	8 (36,4)
	MCL n (%)	2 (20)	-		2 (9,1)
	AITL n (%)	-	9 (75) §		9 (40,9)
	PTCL NOS n (%)	-	1 (8,3)		1 (4,5)
	CTCL n (%)	-	2 (16,7) &		2 (9,1)
Stade	I-II n (%)	2 (20)	0 (0)	0,104	2 (9)
	III-IV n (%)	8 (80)	12 (100)		20 (90,9)
IPI au diagnostic	Faible risque [0-1] n (%)	1 (12,5)	0	0,191	1 (5)
	Risque intermédiaire faible [2] n (%)	1 (12,5)	4 (33,3)	0,156	5 (25)
	Risque intermédiaire haut [3] n (%)	4 (50)	5 (41,7)	0,25	9
	Haut risque [4-5] n (%)	2 (25)	3 (25)	0,267	5 (25)
PS avant traitement par VID	0-1 n (%)	10 (100)	8 (66,4)	0,044	18 (81,8)
	2-4 n (%)	0 (0)	4 (33,3)		4 (18,2)
Nombre médian de lignes avant VID n [range]		2,5 [1-5]	1 [1-3]	0,021	2 [1-5]
Nombre médian de lignes après VID (hors allogreffe) n [range]		1 [1-5]	1 [1-5]	0,977	1 [1-5]
Allogreffe après VID (suites immédiates) n (%)		0 (0)	3 (25)	0,089	4 (18,2)

Tableau 6: Caractéristiques générales des patients

* DLBCL NOS, diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified (n=5) ; PCLBCL, primary cutaneous large B-cell lymphoma (n=2) ; PBL, plasmablastic lymphoma (n=1)

§ AITL, angioimmunoblastic T-cell lymphoma (n=7) ; AILD, angioimmunoblastic T-cell lymphoma with dysproteinemia (n=1) ; peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype (n=1)

& Transformed mycosis fungoïde (n=2)

MCL, mantle cell lymphoma

Polychimiothérapie (PCT) avant VID	Groupe LNH-B	Groupe LNH-T	P value	Total
Avec anthracycline : première ligne n (%)	9 (90) *	12 (100) §	0,262	21 (95,5)
Avec sel de platine n (%)	6 (60) &	2 (16,7) #	0,035	8 (36,4)
Avec gemcitabine n (%)	1 (10) §	2 (16,7) £	0,65	3 (13,6)
Avec bortézomib n (%)	2 (20) □	0 (0)	0,104	2 (9,1)
Autres n (%)	6 (60) ¢	3 (25) Ø	0,088	9 (40,9)

Tableau 7: Traitements antérieurs au VID

* RCHOP (CYVE), rituximab, cyclophosphamide, hydroxydoxorubicine, vincristine, prednisone, (cytarabine, etoposide); R mini CHOP; R ACVBP, rituximab, doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone

§ RCHOP; Ro CHOP, romidepsine, cyclophosphamide, hydroxydoxorubicine, vincristine, prednisone; mini CHOP; (Bv) CHOP, (brintuximab vedotin), cyclophosphamide, hydroxydoxorubicine, vincristine, prednisone & (R)DHAOX; (rituximab), dexaméthasone, cytarabine, oxaliplatine; (R)DHAP (carboplatine), (rituximab), dexaméthasone, cytarabine, cisplatine; RICE, rituximab, iphosphamide, carboplatine, étoposide # R DHAOX; R DHAP; ESHAP, étoposide, méthylprednisolone, cytarabine, cisplatine

§ R Gem, rituximab, gemcitabine

£ (Bv)Gem, (brintuximab vedotin), gemcitabine

□ bortézomib, doxorubicine, dexaméthasone ; Ri BVD, rituximab, bendamustine, bortézomib, dexaméthasone ¢ (Bv) IV(AM), (brintuximab vedotin), iphosphamide, étoposide, (cytarabine, méthotrexate); étoposide cyclophosphamide procarbazine; R(B)AC, rituximab, (bendamustine), aracytine ; ruxolutinib, étoposide; ibrutinib

Ø IVAM; azacitidine; brintuximab-vedotin, bendamustine

B. Modalités d'administration du VID

Les modalités d'administration du VID sont décrites dans le **Tableau 8**. Sur les 22 patients inclus : 21 avaient reçu du lénalidomide et 1 patient avec un MCL avait reçu 100 mg/jour de thalidomide (cycles de 21 jours sur 28).

La posologie médiane du lénalidomide était de 15 mg [5-25 mg] par jour pour tous les patients confondus. Elle était de 15 mg [5-25 mg] pour les LNH-B et de 22,5 mg [10-25 mg] pour les LNH-T ($p=0,26$). Les modalités d'administration du VID (administration hebdomadaire ou bi hebdomadaire du bortézomib, modalités d'administration du lénalidomide) ne variaient pas non plus significativement entre les deux groupes (**Tableau 8**). La posologie médiane de la dexaméthasone était de 40 mg [20-40 mg] pour tous les patients confondus et quel que soit leur groupe. Dans le groupe des LNH-B, un patient avec un DLBCL n'avait pas reçu de dexaméthasone compte tenu de son âge avancé et du risque infectieux.

Le nombre médian de cycles administrés était de 3 [1-12] pour tous les patients confondus. La durée médiane de traitement était de 2,25 mois [0,23-15,09 mois] chez les LNH-

B et de 2,76 mois [1,02-10,42 mois] chez les LNH-T ($p=0,679$). A la fin du VID, le lénalidomide avait été administré comme traitement d'entretien chez 1 patient avec un LNH-B et 4 patients avec un LNH-T. Enfin, un patient avec un lymphome B et deux patients avec un lymphome T avaient à nouveau bénéficié, à la suite d'une rechute post VID, d'une ligne de traitement associant un inhibiteur du protéasome (bortézomib, ixazomib, carlfizomib), un immunomodulateur de la famille des imide (pomalidomide) et la dexaméthasone.

Caractéristiques du traitement par VID		Groupe LB	Groupe LT	P value	Total	
Lénalidomide	Effectifs n (%)	9 (90) *	12 (100)	0,262	21 (95,5)	
	Posologie médiane (mg) n [range]	15 [5-25]	22,5 [10-25]	0,265	15 [5-25]	
	Modalités d'administration	14 jours sur 21 n (%)	4 (40)	5 (41,7)	0,174	9 (40,9)
		14 jours sur 28 n (%)	0 (0)	2 (16,7)		2 (9,1)
		21 jours sur 28 n (%)	6 (60)	3 (25)		9 (40,9)
21 jours sur 35 n (%)		0 (0)	2 (16,7)	2 (9,1)		
Bortézomib (1,3 mg/m ²)	Effectifs n (%)	10 (100)	12 (100)	-	22 (100)	
	Modalités d'administration	Hebdomadaire n (%)	4 (40)	6 (50)	0,639	10 (45,5)
		Bi hebdomadaire n (%)	6 (60)	6 (50)		12 (55,5)
Dexaméthasone	Effectifs n (%)	9 (90)#	12 (100)	-	21 (95,5)	
	Posologie médiane (mg) n [range]	40 [20-40]	40 [20-40]	0,905	40 [20-40]	
Nombre médian de cycles totaux n [range]		3 [1-12]	3,5 [1-12]	0,409	3 [1-12]	
Durée médiane du traitement (mois) n [range]		2,25 [0,23-15,09]	2,76 [1,02-10,42]	0,679	2,30 [0,23-15,09]	
Maintenance par lénalidomide après VID n (%) n [range]		1 (10)	4 (33,3)	0,19	5 (22,7)	
Rotation de triplette après VID n (%) ^s		1 (10)	2 (16,7)	0,65	3 (13,6)	

Tableau 8: Caractéristiques et modalités d'administration du traitement étudié

* *thalidomide (1)*

Un patient avec un DLBCL n'a pas reçu de dexaméthasone compte tenu de son âge avancé et du risque infectieux.

\$ *bortézomib, pomalidomide, dexaméthasone ; ixazomib, pomalidomide, dexaméthasone ; carlfizomib, pomalidomide, dexaméthasone*

C. Analyses de survie et efficacité

Sur les 22 patients évalués, 9 (40,9 %) ont eu une CR, dont 2 patients avec un LNH-B (20% des LNH-B) et 7 patients avec un LNH-T (58,3% des LNH-T). Une PR a été retrouvée

chez 5 patients (22,7 %), dont 2 patients avec un LNH-B (20%) et 3 patients avec un LNH-T (25%). L'ORR était de 63,6 % (n=14) pour tous patients confondus. L'ORR des patients avec un LNH-T était significativement plus important que celui des patients avec un LNH-B ($p=0,03$). Les caractéristiques de la réponse objective associée au VID sont précisées dans le **Tableau 9**.

	Groupe LNH-B (n=10)	Groupe LNH-T (n=12)	P value	Total n (%)
ORR n (%)	4 (40)	10 (83,3)	0,035	14 (63,6)
CR n (%)	2 (20)	7(58,3)	0,069	9 (40,9)
PR n (%)	2 (20)	3 (25)	0,781	5 (22,7)
PD n (%)	6 (60)	2 (16,2)	0,035	8 (36,4)

Tableau 9: ORR des patients sous VID

L'OS médiane était de 14,60 mois (IC95% 4,53798-36,2301) pour tous patients confondus (**Figure 15 A**). Les patients avec un LNH-T avaient une OS significativement meilleure que celle des patients avec un LNH-B ($p=0,0331$). En effet, l'OS médiane du groupe LNH-T était de 36,23 mois (IC95% 4,5041-NA) contre 8,05 mois (IC95% 0,78904-22,389) pour le groupe LNH-B (**Figure 15 B**).

L'OS différait de façon significative selon l'obtention ou non d'une CR sous VID ($p=0,03$). En revanche, ce paramètre n'influçait pas l'OS des patients avec un LNH-T, lorsque ceux-ci étaient évalués séparément ($p=0,31$) (**Figure 15 D**). Il n'existait pas non plus de variation significative d'OS selon l'obtention d'une réponse (CR+CP), ni pour l'ensemble des patients ($p=0,07$) (**Figure 15 C**), ni pour ceux avec un lymphome T ($p=0,27$) (**Figure 15 D**). Enfin, un âge > 65 ans lors du diagnostic n'influçait ni l'OS de la population globale ($p=0,84$), ni l'OS des patients avec un lymphome T ($p=0,28$).

Censurée à l'allogreffe, l'OS médiane était de 14,60 mois (IC95% 8,05479-31,6602) pour tous patients confondus (**Figure 16 A**). Il n'existait pas de différence significative d'OS entre les patients avec un LNH-B et ceux avec un LNH-T ($p=0,0683$) (**Figure 16 B**).

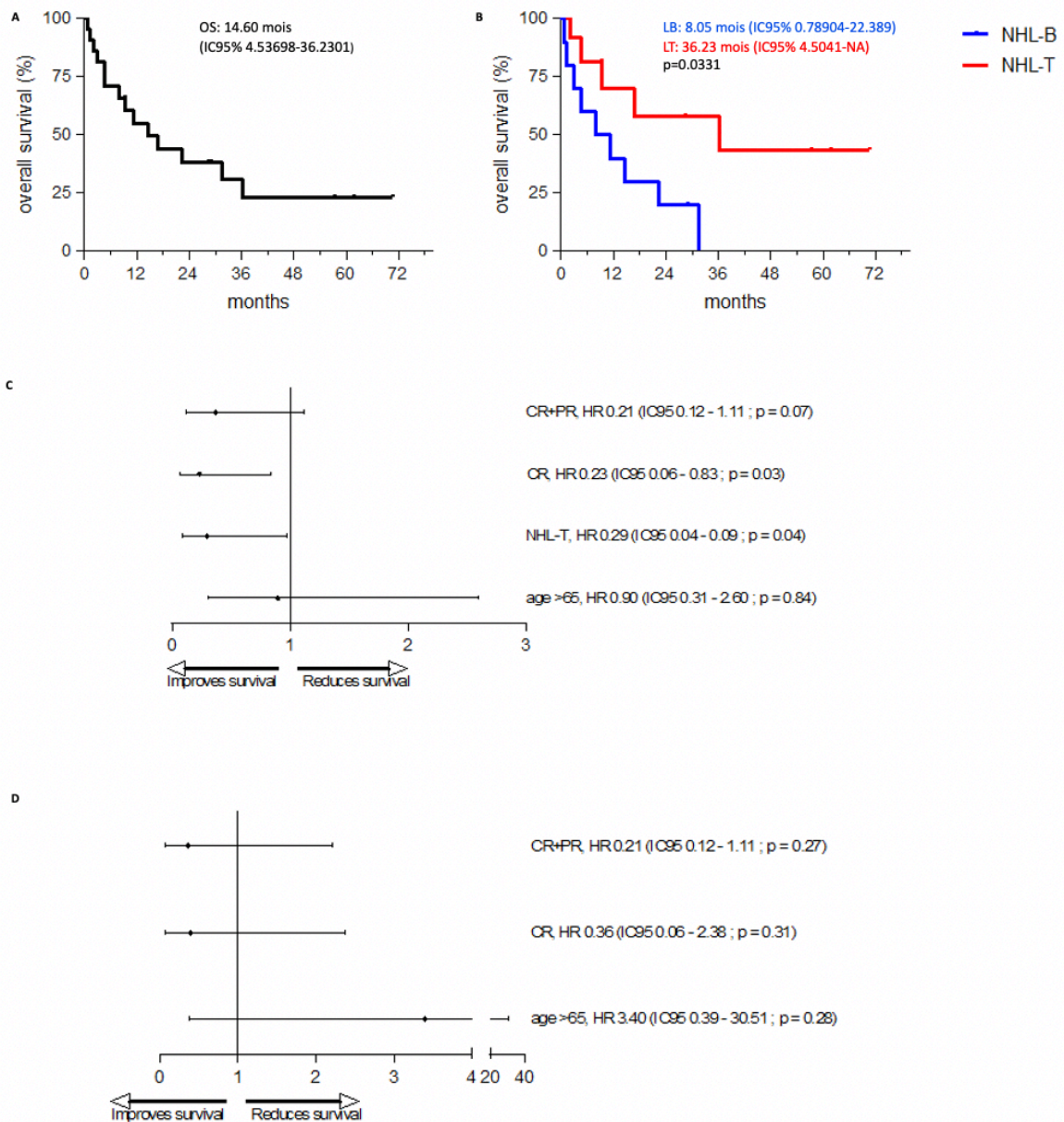


Figure 15: OS non censurée à l'allogreffe, selon différents paramètres

(A) OS pour tous patients confondus ; (B) selon le type de lymphome ; (C) Diagramme de Forest montrant les effets de l'obtention d'une réponse complète ou partielle (CR+PR), d'une CR, de l'appartenance au groupe des LNH-T, ou d'un âge >65 ans sur l'OS globale, pour tous patients confondus ; (D) Diagramme de Forest montrant les effets de l'obtention d'une réponse complète ou partielle (CR+PR), d'une CR, ou d'un âge >65 ans sur L'OS des patients avec un LNH-T.

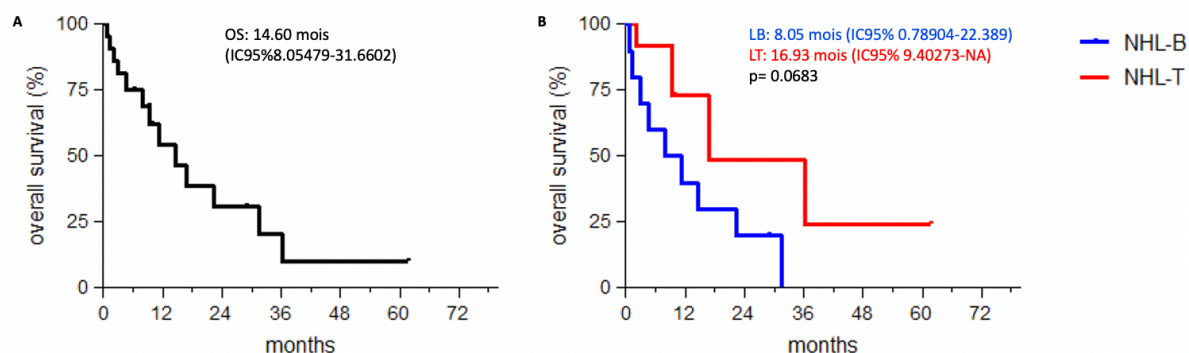


Figure 16: OS censurée à l'allogreffe

(A) OS censurée à l'allogreffe pour tous patients confondus ; (B) selon le type de lymphome.

Sans censure à l'allogreffe, la PFS médiane était de 4,27 mois (IC95% 2,07123-14,4) pour tous patients confondus (**Figure 17 A**). Celle-ci était significativement plus élevée pour les patients avec un LNH-T que pour ceux avec un LNH-B ($p=0,0363$). En effet, la PFS médiane des patients LNH-T était de 7,13 mois (IC95% 1,67671-NA) contre 2,20 mois (IC95% 0,558903–5,72054) pour ceux avec un LNH-B (**Figure 17 B**).

La PFS différait de façon significative selon l'obtention ou non d'une CR sous VID ($p < 0,01$) (**Figure 17 C**). En revanche, ce paramètre n'influçait pas la PFS des patients avec un LNH-T, lorsque ceux-ci étaient évalués séparément ($p=0,06$) (**Figure 17 D**). Il existait aussi une variation significative de PFS selon l'obtention d'une réponse (CR+CP), pour l'ensemble des patients ($p=0,01$) (**Figure 17 C**), mais pas pour ceux avec lymphome T ($p=0,06$) (**Figure 17 D**). Enfin, un âge > 65 ans lors du diagnostic n'influçait ni la PFS de la population globale ($p=0,72$), ni l'OS des patients avec un lymphome T ($p=0,40$).

Censurée à l'allogreffe, la PFS médiane était de 4,27 mois (IC95% 2,07-7,13) pour tous patients confondus (**Figure 18 A**). Il n'existait pas de différence significative de PFS entre les patients avec un LNH-B et ceux avec un LNH-T ($p=0,0986$) (**Figure 18 B**).

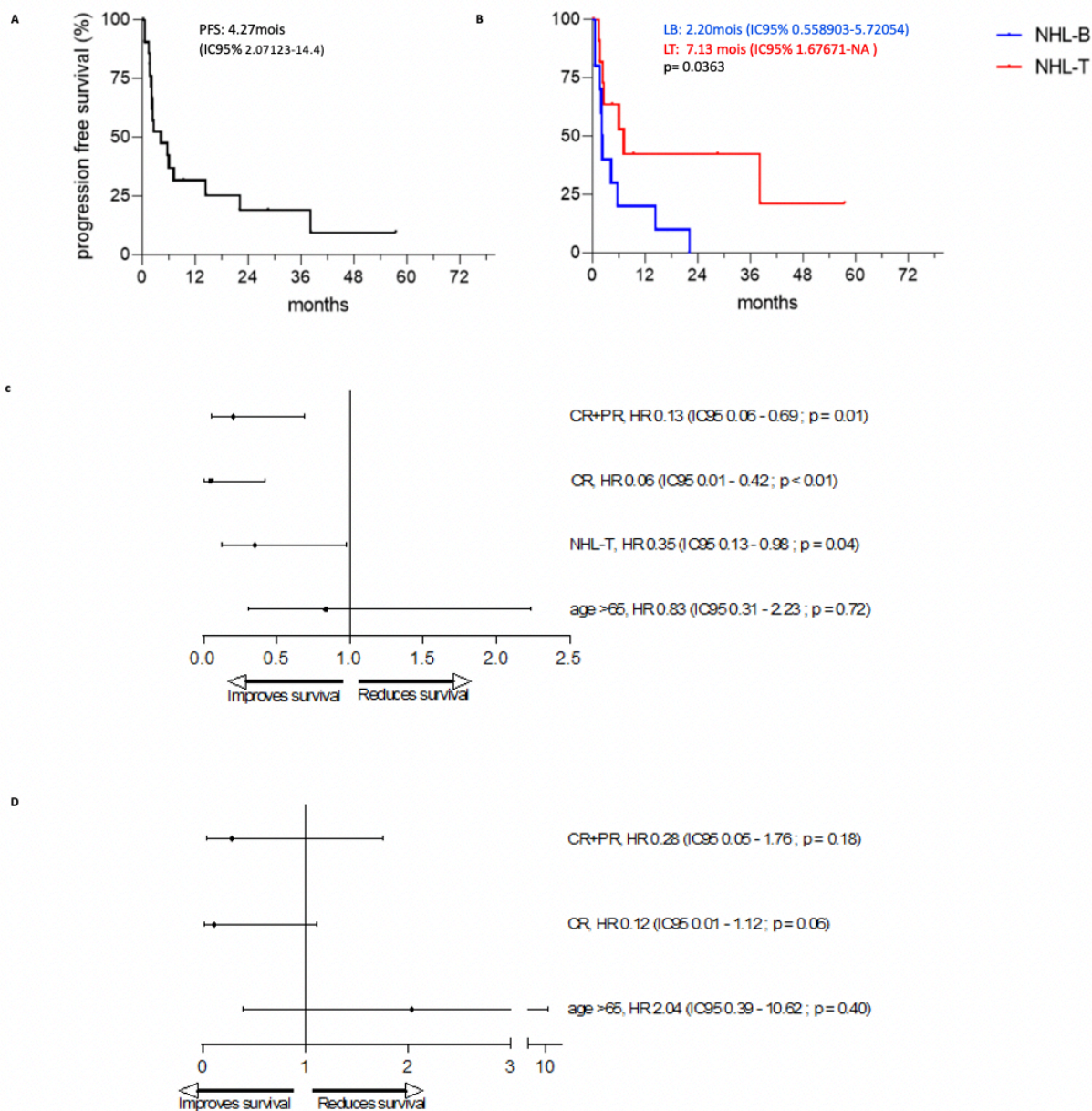


Figure 17: PFS non censurée à l'allogreffe, selon différents paramètres

(A) PFS pour tous patients confondus ; (B) selon le type de lymphome ; (C) Diagramme de Forest montrant les effets de l'obtention d'une réponse complète ou partielle (CR+PR), d'une CR, de l'appartenance au groupe des LNH-T, ou d'un âge >65 ans sur la PFS globale, pour tous patients confondus ; (D) Diagramme de Forest montrant les effets de l'obtention d'une réponse complète ou partielle (CR+PR), d'une CR, ou d'un âge >65 ans sur la PFS des patients avec un LNH-T.

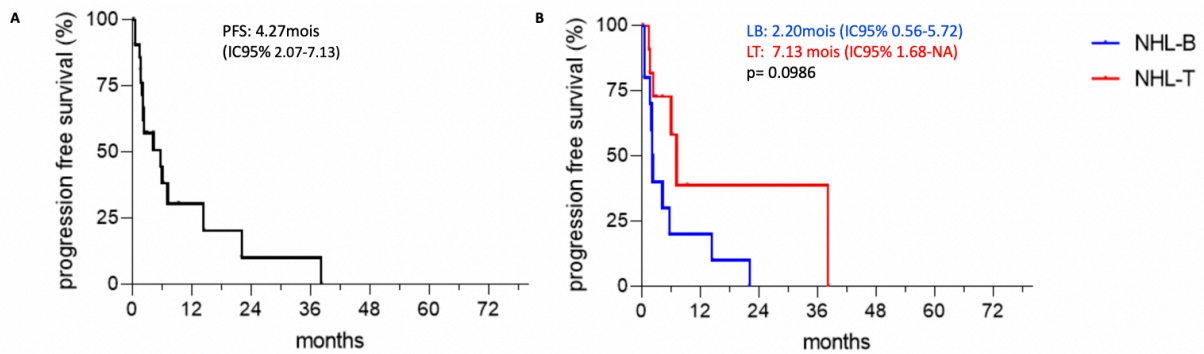


Figure 18: PFS censurée à l'allogreffe

(A) PFS censurée à l'allogreffe pour tous patients confondus ; (B) selon le type de lymphome.

D. Étude de la tolérance

Aucun décès directement imputable au VID n'a été observé chez les patients atteints de lymphome T. Un patient atteint de lymphome B de type DLBCL est décédé pendant sa première cure du fait d'un syndrome de lyse tumorale. Le traitement a été définitivement arrêté pour trois patients atteints de lymphome T après la survenue d'une neuropathie de grade III. L'effet secondaire de grade III le plus souvent rencontré quel que soit le type de lymphome était l'apparition de cytopénies, particulièrement de neutropénies (n=3 pour les LNH-B et n=2 pour les LNH-T). Les autres toxicités notoires étaient les toxicités cutanées de grade III (n=3 pour les LNH-T et n=2 pour les LNH-B), les épisodes de sepsis (n=2 pour les LNH T et n=0 pour les LNH-B) et les perturbations digestives de grade II (diarrhée, constipation). Enfin, il n'existait pas de différence significative entre les groupes concernant la survenue d'effets secondaires (**Tableau 10**).

Caractéristiques	Groupe LB (n=10)	Groupe LT (n=12)	P value	Total
Effet indésirable ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement n (%)	0 (0)	3 (25) *	0,089	3 (13,6)
Effet indésirable ayant entraîné le décès n (%)	1 (10) §	0 (0)	0,262	1 (4,5)
Infection (Grade III) n (%)	0 (0)	2 (16,7)	0,176	2 (9)
Neutropénie (Grade III) n (%)	3 (30)	2 (16,7)	0,457	5 (22,7)
Thrombopénie (Grade III) n (%)	1 (10)	2 (16,7)	0,640	3 (13,6)
Anémie (Grade III) n (%)	1 (10)	0 (0)	0,262	1 (4,5)
Neuropathie (Grade III) n (%)	0 (0)	3 (25)	0,089	3 (13,6)
Diarrhée (Grade II) n (%)	1 (10)	3 (25)	0,364	4 (18,1)
Constipation (Grade II) n (%)	1 (10)	0 (0)	0,262	1 (4,5)
Érythème cutané (Grade III) n (%)	2 (20)	3 (25)	0,781	5 (22,7)

Tableau 10: Effets secondaires survenus sous VID

* Neuropathie de grade III

§ Syndrome de lyse tumoral

E. Analyses de biologie moléculaire

L'objectif des analyses de biologie moléculaire était de rechercher une éventuelle corrélation entre la réponse au traitement et la présence de certaines mutations. Sur les 22 patients inclus dans l'étude, un patient atteint de DLBCL et une patiente avec un AITL ont été directement exclus des analyses de biologie moléculaire, faute de matériel disponible. La recherche de mutations a été réalisée par NGS sur 39 échantillons provenant des 20 patients restants.

Concernant les analyses par NGS, des mutations ont été retrouvées sur 24 échantillons provenant de 7 patients avec un LNH-B et de 8 patients avec un LNH-T. Le NGS n'était pas contributif chez 1 patient avec un LNH-B et 2 patients avec un LNH-T, pour cause de qualité insuffisante de l'ADN extrait. Enfin, certains patients présentaient différentes mutations du même gène.

Dans le groupe LNH-T, les mutations du gène *TET2* étaient les plus fréquemment rencontrées (p.P459fs, p.Q604X, p.K1038X, p.G898X et p.W564X). Les 4 patients avec une mutation du gène *TET2* avaient soit un AITL, soit un apparenté (**Figure 19**). Celles-ci étaient significativement associées à une meilleure OS ($p=0,03$) et à une meilleure PFS ($p=0,0085$). En l'absence de mutation du gène *TET2*, l'OS médiane était de 16,93149 mois (IC95% 9,40273-

31,6602) ; cette dernière était non atteinte dans le cas inverse (**Figure 20A**). La PFS médiane était de 4,27 mois (IC95% 2,30137-6,08219) sans mutation du gène *TET2*, contre 38,2 mois lorsque celui-ci était muté. (**Figure 20 B**) Censurées à l'allogreffe, la PFS restait significativement meilleure en présence d'une mutation ($p=0,025$) (**Figure 20 D**), mais pas l'OS ($p=0,08$) (**Figure 20 C**). Les autres mutations de gènes les plus fréquentes concernaient *DNMT3A*, retrouvées chez trois patients (p.L773P, p.V687I, p.L547P), *CCND3* (p.Q280X, p.Q260X), *PLCG1* (p.R48W) et *RHOA* (p.G17V) pour deux patients respectivement (**Figure 19**).

De manière attendue, une mutation du gène *CCND1* a été retrouvée pour les deux patients avec un MCL (p.Q49E et p.V42E) (**Figure 19**). Les autres mutations de gènes les plus fréquemment retrouvées dans le groupe LNH-B concernaient *PIMI* pour 4 patients (p.S51S, p.T134fs, p.V91A, p.L106F, p.H68Y, p.G83D, p.V91A, p.E30fs, p.L193F, p.E135A, p.G229E, p.A138V, p.H68Y, p.A138V, p.A26fs, p.G48S, p.V52I et p.N172S), *BCL2* (p.R6T, p.S117R, p.G197S, p.S117R, p.P57L et p.P46S) et *TP53* (p.A347fs et p.R273C) pour deux patients respectivement (**Figure 19**). Enfin, il n'existait pas de différences d'OS ($p=0,3956$) et de PFS ($p=0,2134$) significatives pour la mutation du gène *PIMI* (**Figure 21**).

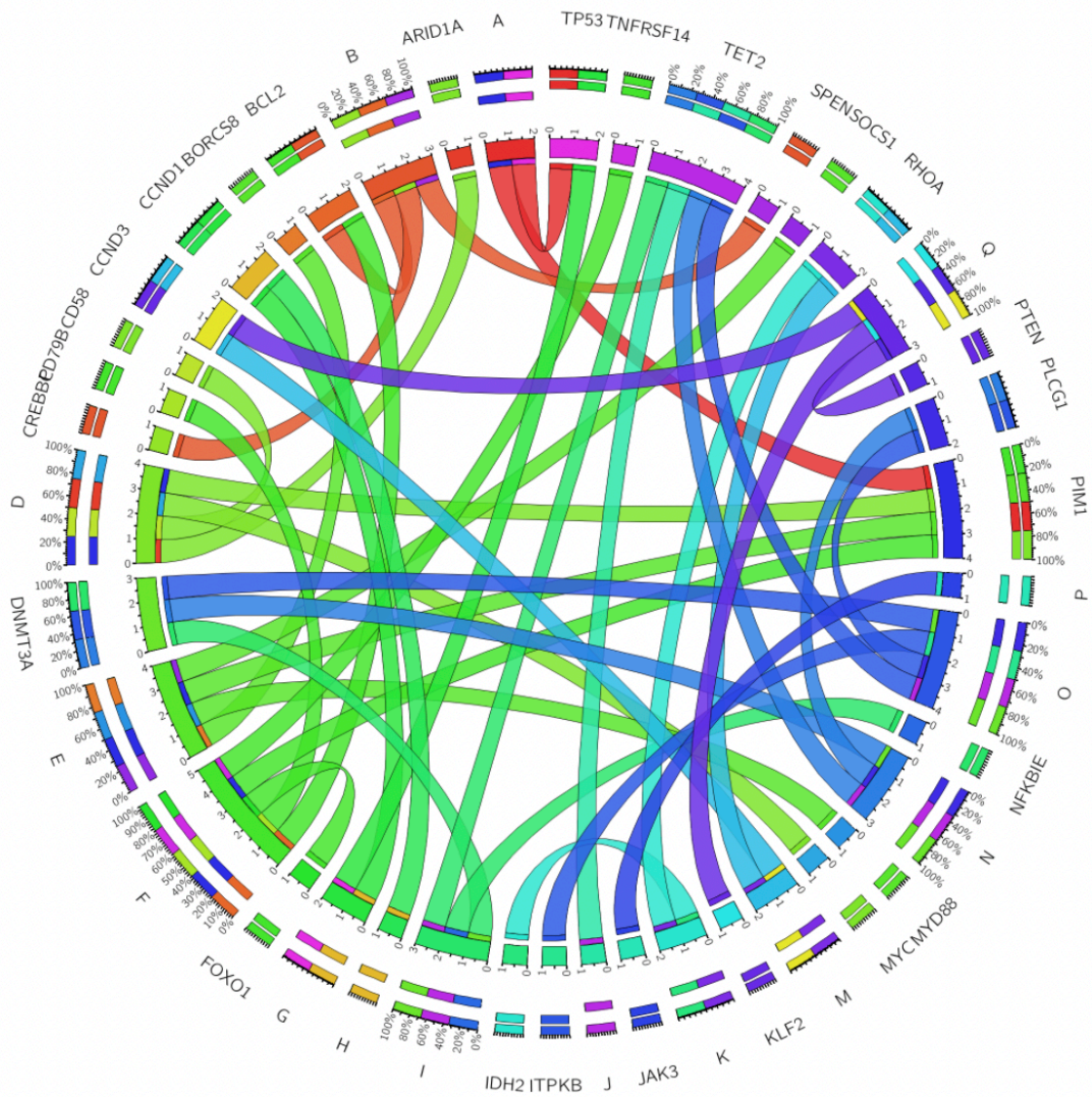


Figure 19: Diagramme circulaire représentant l'occurrence des mutations génétiques chez différents patients analysés

Les lettres A, B, D, E, F, G, H, I, J, K, M, N, O et P ont été attribuées aux différents échantillons analysés et triés par patient. Deux patients ne présentaient aucune mutation sur les différents gènes analysés (C et L). A, B, C, D, E, F : échantillons provenant de patients avec un DLBCL ; G, H : échantillons provenant de patients avec un MCL ; I, K, M, N, O, Q : échantillons provenant de patients avec un AITL ou un de leurs apparentés ; J : échantillons provenant d'un patient avec un PTCL NOS ; L, P : échantillons provenant de patients avec un CTCL.

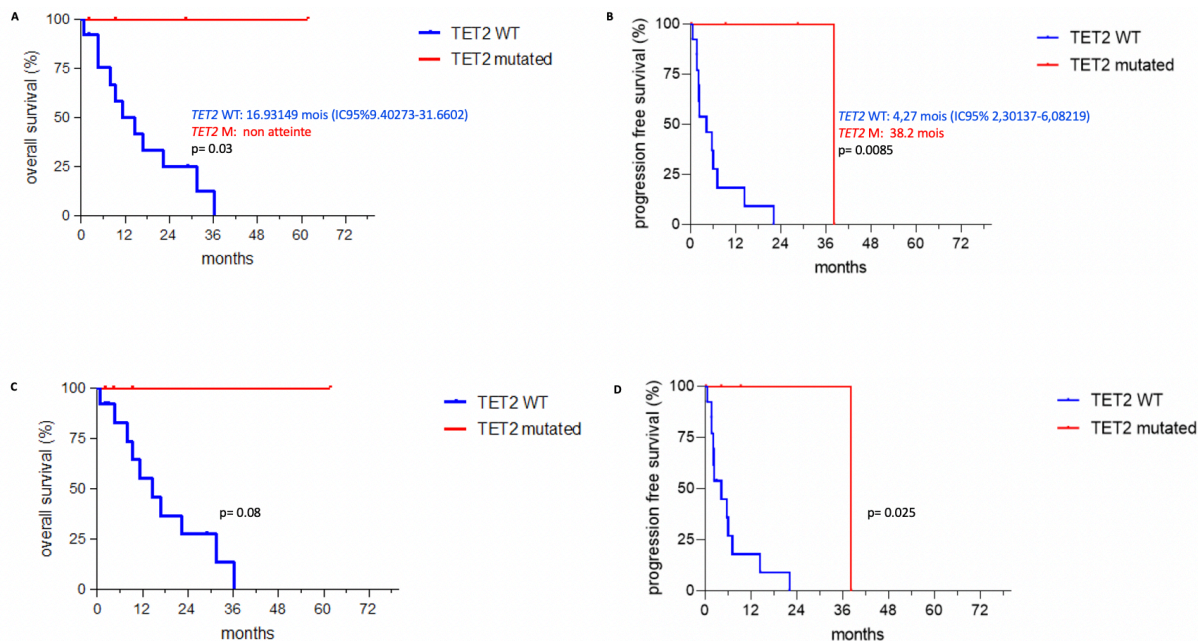


Figure 20: OS, PFS selon la mutation du gène *TET2*

(A) OS selon la mutation du gène *TET2* ; (B) PFS selon la mutation du gène *TET2* ; (C) OS censurée à l'allogreffe selon la mutation du gène *TET2* ; (D) PFS censurée à l'allogreffe selon la mutation du gène *TET2*.

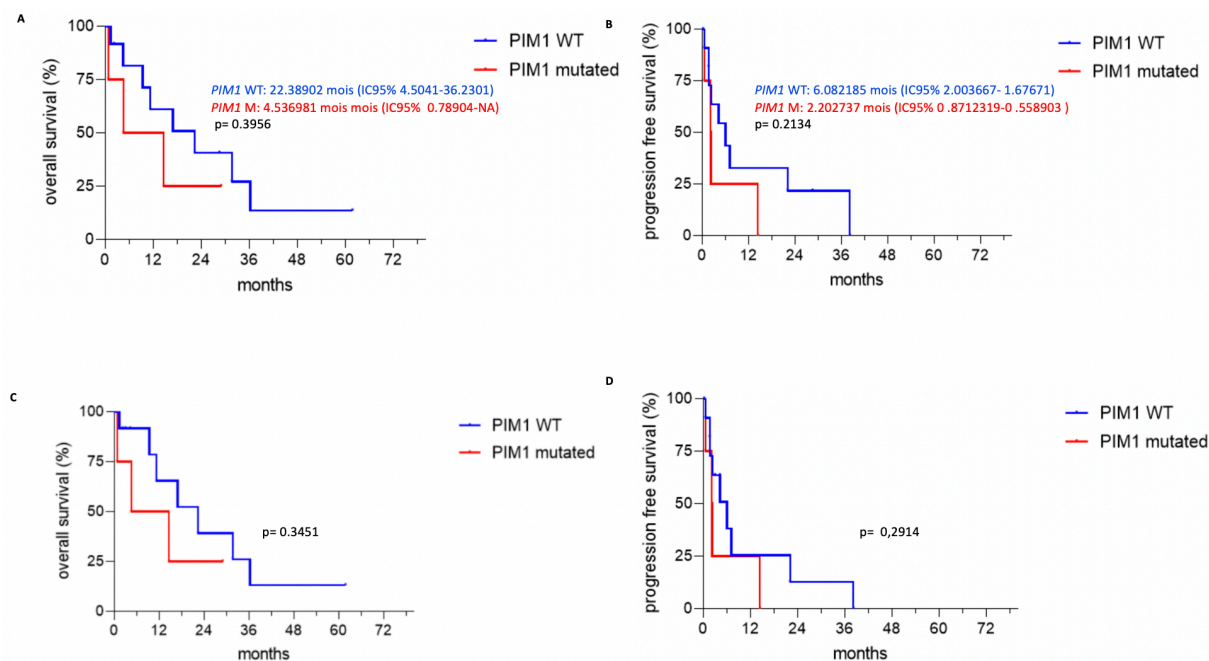


Figure 21: OS, PFS selon la mutation du gène *PIM1*

(A) OS selon la mutation du gène *PIM1* ; (B) PFS selon la mutation du gène *PIM1* ; (C) OS censurée à l'allogreffe selon la mutation du gène *PIM1* ; (D) PFS censurée à l'allogreffe selon la mutation du gène *PIM1*.

Discussion

La prise en charge à partir de la deuxième ligne des LNH-T n'est, à l'heure actuelle, pas consensuelle et le pronostic de ces pathologies reste sombre. Jusqu'à aujourd'hui, la plus grande analyse multicentrique traitant des LNH-T, publiée par Vose J *et al*, portant sur 1314 cas, a rapporté une OS à 5 ans de moins de 50 % pour l'ensemble des sous-types de lymphomes, à l'exception des ALCL ALK+ (92). Ces résultats ont souligné la nécessité de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les patients atteints d'un PTCL, tant en première ligne qu'en rattrapage.

Dans notre étude rétrospective, portant sur 22 patients atteints de LNH R/R dont 12 de phénotype T, l'association de BZB, d'un imide et de dexaméthasone s'est avérée plutôt bien tolérée et efficace. En effet, avec un taux de réponse de 83,3% dans le groupe des patients atteints de LNH-T, ces résultats sont consistants avec ceux décrits dans la littérature. Mehta-Sha N *et al* ont rapporté une série de 17 patients atteints de PTCL R/R traités par lénalidomide, un inhibiteur du protéasome (carlfizomib) et romidepsine, avec un ORR estimé à 50%. La CR avait été obtenue chez 31% des patients et trois d'entre eux avaient pu être allogreffés par la suite (86).

Le traitement par VID a permis d'améliorer les PFS et OS des patients atteints de lymphome T R/R par rapport à celles décrites dans la littérature, s'étendant rarement au-delà de 4 et 7 mois, respectivement (12,14). Dans notre étude, l'OS médiane des patients avec un LNH-T était de 36,23 mois (IC95% 4,5041-NA) et la PFS médiane de 7,13 mois (IC95% 1,67671-NA). Cet important écart, entre OS et PFS, s'explique par le fait que 3 patients du groupe LNH-T aient été allogreffés en fin de traitement, après l'obtention d'une réponse. En effet, censurée à l'allogreffe, l'OS médiane des patients avec un LNH-T était de 16.93 mois (IC95% 9.40273-NA) et la PFS médiane de 7.13 mois (IC95% 1.68-NA). En outre, deux autres patients atteints de LNH-T ont à nouveau reçu, à la suite d'une rechute, une trithérapie comprenant un inhibiteur du protéasome (bortézomib, ixazomib, carlfizomib), un analogue du lénalidomide (pomalidomide) et une corticothérapie, et ont à nouveau répondu à cette association.

Récemment, des bénéfices de survie similaires ont été constatés avec d'autres classes thérapeutiques. Par exemple, Yhim H-Y *et al* ont rapporté une PFS médiane de 6,9 mois avec une OS médiane non atteinte dans l'essai COSMOS, qui évaluait l'efficacité d'un inhibiteur de

PI3K (Copanlisib) associé à un antimétabolite (Gemcitabine) chez 28 PTCL R/R (62). Dans l'étude de Falchi L *et al*, l'OS et la PFS médianes de 25 patients atteints de PTCL, ayant reçu un inhibiteur HDAC (romidepsine) associé à un agent déméthylant (5 azacitidine), étaient de 20,6 et 8 mois respectivement (71).

Concernant les analyses NGS, les mutations du gène *TET2* étaient celles les plus fréquemment rencontrées pour les patients avec un lymphome T (n=4/8).

A l'état sauvage, la protéine TET2 entraîne une déméthylation des cytosines, en catalysant l'oxydation de la 5-méthylcytosine en 5-hydroxyméthylcytosine, 5-formylcytosine, et 5-carboxylcytosine (10,93). En outre, TET2 contribue au maintien des mécanismes de réparation de l'ADN (94). Enfin, les mutations du gène *TET2* induisent toutes une perte de fonction du gène (10).

Dans la littérature, plusieurs mutations survenant au niveau de gènes induisant des modifications épigénétiques, comme *TET2*, *IDH2* ou encore *DNMT3A*, ont été identifiées. Ces dernières apparaissent très tôt dans l'hématopoïèse, et sont susceptibles d'intervenir à la fois dans la pathogenèse d'hémopathies lymphoïdes et myéloïdes. Ainsi, les mutations du gène *TET2* sont non seulement retrouvées chez 70 à 80 % des AITL et apparentés, mais aussi chez 50% des leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC), 30% des syndromes myélodysplasiques (SMD) et 30% des leucémies aiguës myéloïdes (LAM)(10,95,96). Bien que les conséquences précises de ces mutations restent difficiles à définir, celles-ci induiraient une hyper ou une hypométhylation nette du génome (10).

D'après nos résultats, l'existence d'une mutation du gène *TET2* pourrait représenter un facteur de bon pronostic chez les patients atteints de LNH-T R/R, traités par VID. En effet, les patients avec le gène muté avaient une OS médiane non atteinte et une PFS médiane de 38,2 mois. Dans la littérature, l'impact pronostique des mutations du gène *TET2* est controversé (95–99). Dans une méta-analyse, Lin Y *et al* n'ont rapporté aucun retentissement significatif vis-à-vis de leur présence sur l'OS de patients atteints de MDS ($p=0,989$). En revanche, les mutations du gène *TET2* étaient corrélées à une meilleure réponse aux agents hypométhylants ($p=0,016$) (98). Ye Y *et al* n'ont pas non plus retrouvé d'association significative entre la présence de mutations isolées au niveau des gènes *TET2*, *RHOA*, ou *DNMT3A*, et l' OS, pour les patients avec un AITL (100). Wang R-Q *et al* ont montré, quant à eux, l'existence d'une corrélation, entre les mutations du gène *TET2* et une survie sans rechute (*relapse free survival*, RFS)

inférieure, pour les patients avec une LAM ($p < 0,005$) (99). Enfin, Ye Y *et al* ont rapporté une association entre la présence conjointe de mutations au niveau de différents gènes et le pronostic de patients atteints de PTCL. Par exemple, les patients avec à la fois une mutation des gènes *TET2* et *TP53* avaient une meilleure OS que ceux présentant uniquement une des deux mutations ($p = 0,039$) (100). L'interaction fonctionnelle entre P53 et *TET2*, à l'origine de ce phénomène, a été observée dans l'étude de Zhang J *et al*, par l'intermédiaire de cellules *knockout* P53. Dans ces cellules, *TET2* s'accumulait dans le noyau et protégeait le génome des dommages à l'ADN, favorisant ainsi les mécanismes de prolifération cellulaire et de résistance à la chimiothérapie. En l'absence de P53, la perte de fonction du gène *TET2* pourrait donc permettre d'inhiber, au moins en partie, les mécanismes de résistance à la chimiothérapie (94). Ye Y *et al* ont également montré que la présence conjointe de mutations des gènes *TET2* et *IDH2* était corrélée à une meilleure PFS qu'avec la mutation du gène *TET2* isolée ($p = 0,0347$) (100). Ces constatations n'ont pas été vérifiées dans notre étude, faute d'effectifs suffisants. Par ailleurs, aucun patient de notre cohorte n'exprimait à la fois les mutations des gènes *TET2* et *TP53* ou *IDH2*.

Les mutations du gène *PIMI* étaient celles les plus fréquemment rencontrées pour les patients atteints de LNH-B (4/9). Celles-ci n'avaient aucun d'impact sur l'OS ($p = 0,3956$) et la PFS ($p = 0,2134$) des patients inclus dans l'étude. Les protéines PIM sont des sérines thréonines kinases, impliquées dans des mécanismes de survie, de prolifération cellulaire, et de résistance aux traitements. La surexpression de *PIM1* est associée à un moins bon pronostic dans diverses hémopathies, myéloïdes et lymphoïdes (101,102). Dans leur étude, Kuo H-P *et al* ont démontré, *in vitro*, une résistance à l'ibrutinib, induite par les mutations gains de fonction du gène *PIMI*, dans les DLBCL (102). Enfin, Xiang X *et al* ont quant à eux décrit, *in vitro*, une résistance à la doxorubicine dans les lymphomes T, induite par la surexpression de ce même gène (103).

D'autres mutations ayant un impact pronostique chez les PTCL ont été rapportées. Par exemple, la présence de mutations au niveau de gènes impliqués dans la voie JAK STAT a été associée à une moins bonne OS chez des patients atteints d'un AITL ($p = 0,0334$) (100). Ceci n'a pas pu être vérifié dans notre étude, car un seul patient était porteur d'une mutation du gène *JAK3*.

Nos résultats doivent être interprétés avec prudence, étant donné le caractère rétrospectif et le manque de puissance de cette étude, lié aux effectifs limités. Cependant, l'hétérogénéité

des lymphomes T et la rareté de ces pathologies contribuent à un très faible nombre d'études prospectives publiées. D'autre part, la multitude de traitements déjà disponibles chez les LNH-B, limite l'introduction du VID à un nombre restreint de patients. Ensuite, 75% des patients atteints de LNH-T inclus étaient des AITL ou des apparentés. La trop faible représentation des autres sous-types, associée au caractère extrêmement hétérogène des lymphomes T, ne nous permet donc pas de généraliser ces résultats à la population globale. En outre, un nouveau score a été récemment développé pour les AITL, plus discriminant que les autres index pronostiques actuellement utilisés (34). Ce score n'étant pas disponible au moment du recueil de données, les AITL inclus dans notre étude ont été stratifiés en fonction de l'IPI. Par conséquent, nous ne pouvons pas exclure que ces lymphomes n'avaient pas initialement un meilleur pronostic. Par ailleurs, les modalités d'administration du VID variaient d'un patient à l'autre, ce qui ne nous permet pas de proposer un schéma thérapeutique précis.

Enfin, compte tenu de la paucité d'échantillons disponibles pour la réalisation du NGS, les prélèvements ont été analysés indépendamment du temps thérapeutique au cours duquel la biopsie avait été réalisée. Ce traitement des échantillons a pu occasionner un biais de confusion, lié à l'émergence possible de clones différents au cours de l'évolution de l'hémopathie.

La relation entre AITL, hématoïèse clonale (*clonal hematopoiesis*, CH), et hémopathie myéloïde, suggérée par la présence de mutations communes pour ces trois pathologies, demeure imparfaitement comprise (104). Dans leur étude, Lewis NE *et al* ont toutefois retrouvé un clone hématoïétique chez 15 patients atteints d'un AITL (68%), présentant les mêmes mutations au niveau des gènes *TET2* et *DNMT3A* que sur le lymphome. Par la suite, quatre de ces patients ont développé une hémopathie myéloïde en plus de l'AITL, toujours avec les mêmes mutations. Ces résultats sont concordants avec l'hypothèse qu'un clone unique puisse être susceptible d'évoluer, à terme, soit en AITL, soit en une hémopathie myéloïde (104). En outre, la relation entre ces trois entités pourrait en partie expliquer leur réponse commune pour différents traitements, comme les agents hypométhylants (5 azacitidine) ou encore le lénalidomide. Enfin, Brunner AM *et al* ont également rapporté une CR de 20% en associant le lénalidomide au BZB, dans une cohorte de patients avec une LAM ou une MDS, en rechute après une allogreffe (105).

Un des mécanismes d'action du lénalidomide et de ses analogues (thalidomide, pomalidomide) repose sur sa liaison au complexe CRL4^{CRBN} E3 ubiquitine ligase, induisant son

activation, ce qui conduit à la dégradation de la caséine kinase 1A, et à la mort cellulaire (80,82,97,106,107). Ce mécanisme a été étudié dans les SMD avec une délétion du chromosome 5q. En présence de cette délétion, la sensibilité au lénalidomide est renforcée par la suppression du gène *CSNK1A1* sur un des chromosomes, habituellement situé dans la région 5q, et codant pour la caséine kinase 1 A (97,107). Dans l'étude de Jonasova A *et al* (81), le niveau d'expression de *CRBN* était corrélé à la réponse au traitement. Ainsi, une diminution significative de l'expression de *CRBN* était associée soit à une perte de réponse au traitement, soit à une progression de l'hémopathie (108). Cette association n'était cependant pas retrouvée dans les SMD de risque faible ou intermédiaire, sans délétion 5q- (109) A notre connaissance, cette association n'a pas encore été étudiée dans les PTCL, et pourrait faire l'objet de travaux ultérieurs.

L'expression du gène *TET2* est également susceptible de varier au cours de l'évolution de l'hémopathie, comme en attestent les travaux de Zhang T-J *et al*, réalisés dans le cadre du suivi de patients avec une LAM. Dans leur étude, l'expression du gène *TET2* augmentait dès l'obtention d'une CR ($p=0,001$) et diminuait en cas de rechute ($p<0,001$)(110). De la même manière, l'étude des variations du profil d'expression du gène *TET2* dans les AITL serait susceptible de fournir des informations complémentaires quant au rôle pronostique de *TET2* chez les patients avec ce type de lymphome.

Au cours des dernières décennies, la mise en évidence par NGS de mutations récurrentes a permis le développement de thérapies ciblées dans de nombreux cancers solides et hémopathies myéloïdes (111–113). L'association d'un inhibiteur de *FLT3* (midostaurine) à une chimiothérapie d'induction classique, permet par exemple d'améliorer l'OS des patients atteints de LAM et présentant le gène *FLT3* muté (112). Au contraire, la mise en évidence d'une mutation du gène *KRAS* entraîne une résistance aux anticorps anti EGFR chez les patients atteints d'adénocarcinome colorectal (114). A l'heure actuelle, la place du NGS dans la prise en charge des LNH, ainsi que le choix des gènes cibles à rechercher, ne sont pas consensuels (115). Nos résultats soulignent cependant l'utilité de cette technique pour la prise en charge de ces lymphomes. En outre, l'identification de mutations récurrentes associées à une meilleure réponse pourrait permettre, à terme, de développer davantage de tests « compagnons » dans ces pathologies, dont le rôle est de prédire la réponse au traitement (116).

Conclusion

D'après nos résultats, l'association d'un inhibiteur du protéasome, d'un immunomodulateur de la famille des imides, et d'une corticothérapie serait une combinaison efficace et bien tolérée chez les patients avec un lymphome T, permettant d'améliorer à la fois l'OS et la PFS de ces derniers. En outre, trois patients ont pu être allogreffés à la suite du traitement dans notre étude. Le VID pourrait donc se révéler particulièrement intéressant pour les patients avec un projet d'allogreffe en cas de réponse au traitement. Enfin, compte tenu du faible taux de réponse obtenu avec les chimiothérapies classiques, l'intérêt de traiter les patients atteints de PTCL en utilisant le VID comme première ligne thérapeutique mériterait d'être exploré dans de futurs travaux.

Concernant les analyses de biologie moléculaire, les mutations du gène *TET2* étaient significativement associées à de meilleures OS et PFS dans notre analyse. Ces résultats soulignent l'utilité de la réalisation d'analyses NGS dans les hémopathies lymphoïdes, ainsi que l'intérêt possible de développer davantage de tests compagnons pour les patients atteints de PTCL, à la recherche de certaines mutations, comme celles du gène *TET2*, afin de guider le choix des traitements.

Des études prospectives de large spectre sont nécessaires afin de confirmer ces hypothèses.

Bibliographie

1. Les lymphomes [Internet]. LYSARC. [cité 25 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.lysarc.org/les-lymphomes/>
2. Facts and Statistics | Leukemia and Lymphoma Society [Internet]. [cité 25 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.lls.org/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview#Hodgkin%20\(HL\)%20and%20Non-Hodgkin%20\(NHL\)%20Lymphoma](https://www.lls.org/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview#Hodgkin%20(HL)%20and%20Non-Hodgkin%20(NHL)%20Lymphoma)
3. Lymphome | The Lymphoma Study Association [Internet]. LYSA Lymphoma. [cité 25 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.lysa-lymphoma.org/>
4. Diffuse Large B-Cell Lymphoma - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>
5. Bruneau J, Canioni D, Jo Molina T. Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures : ce qui va changer dans la pratique quotidienne. *Rev Francoph Lab.* janv 2017;2017(488):39-48.
6. Marchi E, O'Connor OA. The rapidly changing landscape in mature T-cell lymphoma (MTCL) biology and management. *CA Cancer J Clin.* janv 2020;70(1):47-70.
7. Fiore D, Cappelli LV, Broccoli A, Zinzani PL, Chan WC, Inghirami G. Peripheral T cell lymphomas: from the bench to the clinic. *Nat Rev Cancer.* juin 2020;20(6):323-42.
8. SEER Hematopoietic and Lymphoid Neoplasm Database [Internet]. SEER. [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/seertools/hemelymph/51f6cf59e3e27c3994bd5438/>
9. Varghese MT, Alsubait S. T-Cell Lymphoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564354/>
10. Pizzi M, Margolskee E, Inghirami G. Pathogenesis of Peripheral T Cell Lymphoma. *Annu Rev Pathol.* 24 janv 2018;13:293-320.
11. Zhang Y, Lee D, Brimer T, Hussaini M, Sokol L. Genomics of Peripheral T-Cell Lymphoma and Its Implications for Personalized Medicine. *Front Oncol.* 2020;10:898.
12. Bachy E, Broccoli A, Dearden C, de Leval L, Gaulard P, Koch R, et al. Controversies in the Treatment of Peripheral T-cell Lymphoma. *HemaSphere.* oct 2020;4(5):e461.
13. Laurent C, Baron M, Amara N, Haioun C, Dandoit M, Maynadié M, et al. Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients From the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol.* 1 mai 2017;35(18):2008-17.
14. Foster C, Kuruvilla J. Treatment approaches in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphomas. *F1000Research.* 2020;9.
15. Zing NPC, Fischer T, Zain J, Federico M, Rosen ST. Peripheral T-Cell Lymphomas: Incorporating New Developments in Diagnostics, Prognostication, and Treatment Into Clinical Practice-PART 2: ENKTL, EATL, Indolent T-Cell LDP of the GI Tract, ATLL, and Hepatosplenic T-Cell Lymphoma. *Oncol Williston Park N.* 15 août 2018;32(8):e83-9.
16. Bobée V, Ruminy P, Marchand V, Viailly P-J, Abdel Sater A, Veresezan L, et al. Determination of Molecular Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using a Reverse Transcriptase Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Classifier: A CALYM Study. *J Mol Diagn JMD.* nov 2017;19(6):892-904.
17. Inghirami G, Chan WC, Pileri S, the AIRC 5xMille consortium 'Genetics-driven targeted management of lymphoid malignancies'. Peripheral T-cell and NK cell lymphoproliferative disorders: cell of origin, clinical and pathological implications. *Immunol*

Rev. janv 2015;263(1):124-59.

18. Josefowicz SZ. Regulators of chromatin state and transcription in CD4 T-cell polarization. *Immunology*. juill 2013;139(3):299-308.
19. Iqbal J, Weisenburger DD, Greiner TC, Vose JM, McKeithan T, Kucuk C, et al. Molecular signatures to improve diagnosis in peripheral T-cell lymphoma and prognostication in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood*. 4 févr 2010;115(5):1026-36.
20. Xie C, Li X, Zeng H, Qian W. Molecular insights into pathogenesis and targeted therapy of peripheral T cell lymphoma. *Exp Hematol Oncol*. 13 nov 2020;9(1):30.
21. Association of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, superantigen-positive *Staphylococcus aureus*, and oligoclonal T-cell receptor V beta gene expansion - PubMed [Internet]. [cité 10 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8978274/>
22. Hori K, Sen A, Artavanis-Tsakonas S. Notch signaling at a glance. *J Cell Sci*. 15 mai 2013;126(10):2135-40.
23. Bray SJ. Notch signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol*. nov 2016;17(11):722-35.
24. Zamo A, Chiarle R, Piva R, Howes J, Fan Y, Chilosi M, et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) activates Stat3 and protects hematopoietic cells from cell death. *Oncogene*. 7 févr 2002;21(7):1038-47.
25. Couronné L, Bastard C, Bernard OA. Mutations récurrentes des gènes RHOA et FYN dans les lymphomes T périphériques. *médecine/sciences*. 1 mai 2014;30(5):488-92.
26. Sahai E, Marshall CJ. RHO-GTPases and cancer. *Nat Rev Cancer*. févr 2002;2(2):133-42.
27. Newton RH, Turka LA. Regulation of T Cell Homeostasis and Responses by Pten. *Front Immunol*. 15 juin 2012;3:151.
28. Harrop S, Abeyakoon C, Van Der Weyden C, Prince HM. Targeted Approaches to T-Cell Lymphoma. *J Pers Med*. juin 2021;11(6):481.
29. Iqbal J, Wright G, Wang C, Rosenwald A, Gascoyne RD, Weisenburger DD, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 8 mai 2014;123(19):2915-23.
30. Ng SY, Jacobsen ED. Peripheral T-Cell Lymphoma: Moving Toward Targeted Therapies. *Hematol Oncol Clin North Am*. août 2019;33(4):657-68.
31. Maurer MJ, Ellin F, Srouf L, Jerkeman M, Bennani NN, Connors JM, et al. International Assessment of Event-Free Survival at 24 Months and Subsequent Survival in Peripheral T-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 20 déc 2017;35(36):4019-26.
32. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 30 sept 1993;329(14):987-94.
33. Gutiérrez-García G, García-Herrera A, Cardesa T, Martínez A, Villamor N, Ghita G, et al. Comparison of four prognostic scores in peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 1 févr 2011;22(2):397-404.
34. Advani RH, Skrypets T, Civallero M, Spinner MA, Manni M, Kim WS, et al. Outcomes and prognostic factors in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: final report from the international T-cell Project. *Blood*. 22 juill 2021;138(3):213-20.
35. Huang Y, de Reyniès A, de Leval L, Ghazi B, Martin-Garcia N, Travert M, et al. Gene expression profiling identifies emerging oncogenic pathways operating in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood*. 11 févr 2010;115(6):1226-37.
36. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim W-S, Specht L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2015;26 Suppl 5:v108-115.
37. Escalón MP, Liu NS, Yang Y, Hess M, Walker PL, Smith TL, et al. Prognostic factors

- and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 15 mai 2005;103(10):2091-8.
38. Maeda Y, Nishimori H, Yoshida I, Hiramatsu Y, Uno M, Masaki Y, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: a multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707. *Haematologica*. déc 2017;102(12):2097-103.
 39. Li X, Cui Y, Sun Z, Zhang L, Li L, Wang X, et al. DDGP versus SMILE in Newly Diagnosed Advanced Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Randomized Controlled, Multicenter, Open-label Study in China. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 nov 2016;22(21):5223-8.
 40. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mai 2014;89(1):49-58.
 41. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. janv 2019;393(10168):229-40.
 42. Altmann B, Wulf G, Truemper L, d'Amore F, Relander T, Toldbod H, et al. Alectuzumab Added to CHOP for Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) in Previously Untreated Young and Elderly Patients: Pooled Analysis of the International ACT-1/2 Phase III Trials. *Blood*. 29 nov 2018;132(Supplement 1):1622-1622.
 43. Wulf GG, Altmann B, Ziepert M, D'Amore F, Held G, Greil R, et al. Alectuzumab plus CHOP versus CHOP in elderly patients with peripheral T-cell lymphoma: the DSHNHL2006-1B/ACT-2 trial. *Leukemia*. janv 2021;35(1):143-55.
 44. Gressin R, Damaj GL, Bouabdallah K, Cartron G, Choufi B, Gyan E, et al. Multicenter, phase II study of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphoma: The BENTLY trial. *J Clin Oncol*. 20 mai 2012;30(15_suppl):8026-8026.
 45. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, Fina M, Pellegrini C, Derenzini E, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. avr 2010;21(4):860-3.
 46. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2012;30(18):2190-6.
 47. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, Jacobsen ED, Sharman JP, O'Connor OA, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood*. 15 mai 2014;123(20):3095-100.
 48. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 21 déc 2017;130(25):2709-17.
 49. Zinzani PL, Karlin L, Radford J, Caballero D, Fields P, Chamuleau MED, et al. European phase II study of mogamulizumab, an anti-CCR4 monoclonal antibody, in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma. *Haematologica*. oct 2016;101(10):e407-10.
 50. Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, et al. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-cc chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 avr 2014;32(11):1157-63.
 51. Slater H. Interim Phase 2 ZUMA-5 Results Show Promise for Axi-Cel in R/R iNHL. *Oncol Williston Park N*. 15 juill 2020;34(7):260.

52. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* janv 2019;20(1):31-42.
53. Affimed GmbH. A Phase II Open-label Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of AFM13 in Patients With Relapsed or Refractory CD30-positive Peripheral T-cell Lymphoma or Transformed Mycosis Fungoides (REDIRECT) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 juill [cité 15 août 2021]. Report No.: NCT04101331. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04101331>
54. Bennani NN, Pederson LD, Atherton P, Micallef I, Colgan JP, Thanarajasingam G, et al. A Phase II Study of Nivolumab in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma. *Blood.* 13 nov 2019;134(Supplement_1):467-467.
55. Barta SK, Zain J, MacFarlane AW, Smith SM, Ruan J, Fung HC, et al. Phase II Study of the PD-1 Inhibitor Pembrolizumab for the Treatment of Relapsed or Refractory Mature T-cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* juin 2019;19(6):356-364.e3.
56. Iyer SP, Neelapu SS, Burns E, Nair R, Hosing C, Nieto Y, et al. A Phase I/II Study to Examine the Safety and Efficacy of Pembrolizumab 200 Mg Fixed Dose Administered Every 3 Weeks (Q3W) in Combination with Romidepsin in Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL). *Blood.* 13 nov 2019;134(Supplement_1):1546-1546.
57. Kwong Y-L, Chan TSY, Tan D, Kim SJ, Poon L-M, Mow B, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. *Blood.* 27 avr 2017;129(17):2437-42.
58. Bossi E, Aroldi A, Brioschi FA, Steidl C, Baretta S, Renso R, et al. Phase two study of crizotinib in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive anaplastic large cell lymphoma relapsed/refractory to chemotherapy. *Am J Hematol.* déc 2020;95(12):E319-21.
59. Fukano R, Mori T, Sekimizu M, Choi I, Kada A, Saito AM, et al. Alectinib for relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: An open-label phase II trial. *Cancer Sci.* déc 2020;111(12):4540-7.
60. Horwitz SM, Koch R, Porcu P, Oki Y, Moskowitz A, Perez M, et al. Activity of the PI3K- δ,γ inhibitor duvelisib in a phase 1 trial and preclinical models of T-cell lymphoma. *Blood.* 22 févr 2018;131(8):888-98.
61. Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, Bron D, Cunningham D, Assouline SE, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 sept 2017;28(9):2169-78.
62. Yhim H-Y, Kim T, Kim SJ, Shin H-J, Koh Y, Kim JS, et al. Combination treatment of copanlisib and gemcitabine in relapsed/refractory PTCL (COSMOS): an open-label phase I/II trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* avr 2021;32(4):552-9.
63. Moskowitz AJ, Ghione P, Jacobsen ED, Ruan J, Schatz JH, Noor S, et al. Final Results of a Phase II Biomarker-Driven Study of Ruxolitinib in Relapsed and Refractory T-Cell Lymphoma. *Blood.* 13 nov 2019;134(Supplement_1):4019-4019.
64. Horwitz SM, Feldman TA, Hess BT, Khodadoust MS, Kim YH, Munoz J, et al. The Novel SYK/JAK Inhibitor Cerdulatinib Demonstrates Good Tolerability and Clinical Response in a Phase 2a Study in Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma and Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Blood.* 29 nov 2018;132(Supplement 1):1001-1001.
65. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, Bartlett N, Popplewell L, Coiffier B, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mars 2011;29(9):1182-9.
66. Coiffier B, Pro B, Prince HM, Foss F, Sokol L, Greenwood M, et al. Results from a

- pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2012;30(6):631-6.
67. O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, Van Hoof A, Brown P, Doorduijn J, et al. Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2015;33(23):2492-9.
 68. Amengual JE, Lichtenstein R, Lue J, Sawas A, Deng C, Lichtenstein E, et al. A phase I study of romidepsin and pralatrexate reveals marked activity in relapsed and refractory T-cell lymphoma. *Blood*. 1 janv 2018;131(4):397-407.
 69. Lemonnier F, Dupuis J, Sujobert P, Tournillhac O, Cheminant M, Sarkozy C, et al. Treatment with 5-azacytidine induces a sustained response in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood*. 22 nov 2018;132(21):2305-9.
 70. O'Connor OA, Falchi L, Lue JK, Marchi E, Kinahan C, Sawas A, et al. Oral 5-azacytidine and romidepsin exhibit marked activity in patients with PTCL: a multicenter phase 1 study. *Blood*. 24 oct 2019;134(17):1395-405.
 71. Falchi L, Ma H, Klein S, Lue JK, Montanari F, Marchi E, et al. Combined oral 5-azacytidine and romidepsin are highly effective in patients with PTCL: a multicenter phase 2 study. *Blood*. 22 avr 2021;137(16):2161-70.
 72. Aiken CT, Kaake RM, Wang X, Huang L. Oxidative Stress-Mediated Regulation of Proteasome Complexes. *Mol Cell Proteomics*. mai 2011;10(5):R110.006924.
 73. Ri M, Iida S, Ishida T, Ito A, Yano H, Inagaki A, et al. Bortezomib-induced apoptosis in mature T-cell lymphoma cells partially depends on upregulation of Noxa and functional repression of Mcl-1. *Cancer Sci*. févr 2009;100(2):341-8.
 74. Miao Y, Medeiros LJ, Li Y, Li J, Young KH. Genetic alterations and their clinical implications in DLBCL. *Nat Rev Clin Oncol*. oct 2019;16(10):634-52.
 75. Robak P, Robak T. Bortezomib for the Treatment of Hematologic Malignancies: 15 Years Later. *Drugs RD*. juin 2019;19(2):73-92.
 76. Chiappella A, Crombie J, Guidetti A, Vitolo U, Armand P, Corradini P. Are We Ready to Treat Diffuse Large B-cell and High-Grade Lymphoma According to Major Genetic Subtypes? *HemaSphere*. oct 2019;3(5):e284.
 77. Lopez A, Abrisqueta P. Plasmablastic lymphoma: current perspectives. *Blood Lymphat Cancer Targets Ther*. 4 oct 2018;8:63-70.
 78. Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, Stefoni V, Marchi E, Fina M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2007;25(27):4293-7.
 79. Ito T, Ando H, Suzuki T, Ogura T, Hotta K, Imamura Y, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science*. 12 mars 2010;327(5971):1345-50.
 80. Zhu YX, Braggio E, Shi C-X, Bruins LA, Schmidt JE, Van Wier S, et al. Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide. *Blood*. 3 nov 2011;118(18):4771-9.
 81. Kritharis A, Coyle M, Sharma J, Evens AM. Lenalidomide in non-Hodgkin lymphoma: biological perspectives and therapeutic opportunities. *Blood*. 16 avr 2015;125(16):2471-6.
 82. Krönke J, Udeshi ND, Narla A, Grauman P, Hurst SN, McConkey M, et al. Lenalidomide Causes Selective Degradation of IKZF1 and IKZF3 in Multiple Myeloma Cells. *Science*. 17 janv 2014;343(6168):301-5.
 83. Gandhi AK, Kang J, Havens CG, Conklin T, Ning Y, Wu L, et al. Immunomodulatory

- agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4(CRBN.). *Br J Haematol.* mars 2014;164(6):811-21.
84. Morschhauser F, Fitoussi O, Haioun C, Thieblemont C, Quach H, Delarue R, et al. 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. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2013;49(13):2869-76.
85. Mehta-Shah N, Lunning MA, Boruchov AM, Ruan J, Nair S, Lynch P, et al. A phase I/II trial of the combination of romidepsin and lenalidomide in patients with relapsed/refractory lymphoma and myeloma: Activity in T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 20 mai 2015;33(15_suppl):8521-8521.
86. Mehta-Shah N, Moskowitz AJ, Lunning M, Lynch P, Scheurman M, Kumar A, et al. A Phase Ib/IIa Trial of the Combination of Romidepsin, Lenalidomide and Carfilzomib in Patients with Relapsed/Refractory Lymphoma Shows Complete Responses in Relapsed and Refractory T-Cell Lymphomas. *Blood.* 2 déc 2016;128(22):2991-2991.
87. Chaoui D, Bouallegue S, Arakelyan N, Genet P, Aljijakli A, Sutton L. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD) combination as salvage therapy in refractory angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Br J Haematol.* mars 2014;164(5):750-2.
88. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 févr 2007;25(5):579-86.
89. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2009;79.
90. NEBNext® FFPE DNA Repair Mix | NEB [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://international.neb.com/products/m6630-nebnext-ffpe-dna-repair-mix#Protocols,%20Manuals%20&%20Usage>
91. QIAseq Targeted DNA Panel Handbook - QIAGEN [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.qiagen.com/us/resources/resourcedetail?id=8907edbe-a462-4883-ae1b-2759657e7fd0&lang=en>
92. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 sept 2008;26(25):4124-30.
93. Tahiliani M, Koh KP, Shen Y, Pastor WA, Bandukwala H, Brudno Y, et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science.* 15 mai 2009;324(5929):930-5.
94. Zhang J, Tan P, Guo L, Gong J, Ma J, Li J, et al. p53-dependent autophagic degradation of TET2 modulates cancer therapeutic resistance. *Oncogene.* mars 2019;38(11):1905-19.
95. Couronné L, Bastard C, Bernard OA. *TET2* and *DNMT3A* Mutations in Human T-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 5 janv 2012;366(1):95-6.
96. Ferrone CK, Blydt-Hansen M, Rauh MJ. Age-Associated TET2 Mutations: Common Drivers of Myeloid Dysfunction, Cancer and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 17 janv 2020;21(2):626.
97. Chesnais V, Renneville A, Toma A, Lambert J, Passet M, Dumont F, et al. Effect of lenalidomide treatment on clonal architecture of myelodysplastic syndromes without 5q deletion. *Blood.* 11 févr 2016;127(6):749-60.
98. Lin Y, Lin Z, Cheng K, Fang Z, Li Z, Luo Y, et al. Prognostic role of TET2 deficiency in myelodysplastic syndromes: A meta-analysis. *Oncotarget.* 18 avr 2017;8(26):43295-305.

99. Wang R-Q, Chen C-J, Jing Y, Qin J-Y, Li Y, Chen G-F, et al. Characteristics and prognostic significance of genetic mutations in acute myeloid leukemia based on a targeted next-generation sequencing technique. *Cancer Med.* nov 2020;9(22):8457-67.
100. Ye Y, Ding N, Mi L, Shi Y, Liu W, Song Y, et al. Correlation of mutational landscape and survival outcome of peripheral T-cell lymphomas. *Exp Hematol Oncol.* 5 févr 2021;10(1):9.
101. Jardin F. Next Generation Sequencing and the Management of Diffuse Large B-cell Lymphoma: From Whole Exome Analysis to Targeted Therapy. *Discov Med.* 25 juill 2014;18(97):51-65.
102. Kuo H-P, Ezell SA, Hsieh S, Schweighofer KJ, Cheung LW, Wu S, et al. The role of PIM1 in the ibrutinib-resistant ABC subtype of diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Cancer Res.* 1 nov 2016;6(11):2489-501.
103. Xiang X, Yuan D, Liu Y, Li J, Wen Q, Kong P, et al. PIM1 overexpression in T-cell lymphomas protects tumor cells from apoptosis and confers doxorubicin resistance by upregulating c-myc expression. *Acta Biochim Biophys Sin.* 1 août 2018;50(8):800-6.
104. Lewis NE, Petrova-Drus K, Huet S, Epstein-Peterson ZD, Gao Q, Sigler AE, et al. Clonal hematopoiesis in angioimmunoblastic T-cell lymphoma with divergent evolution to myeloid neoplasms. *Blood Adv.* 22 mai 2020;4(10):2261-71.
105. Brunner AM, Blonquist TM, McMasters M, Hobbs GS, McAfee SL, Rosenblatt J, et al. Efficacy of Lenalidomide and Bortezomib for Acute Myeloid Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndrome (MDS) Relapsing after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood.* 29 nov 2018;132(Supplement 1):4587.
106. Huang S-Y, Lin C-W, Lin H-H, Yao M, Tang J-L, Wu S-J, et al. Expression of cereblon protein assessed by immunohistochemical staining in myeloma cells is associated with superior response of thalidomide- and lenalidomide-based treatment, but not bortezomib-based treatment, in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2014;93(8):1371-80.
107. Krönke J, Fink EC, Hollenbach PW, MacBeth KJ, Hurst SN, Udeshi ND, et al. Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1 α in del(5q) MDS. *Nature.* 9 juill 2015;523(7559):183-8.
108. Jonasova A, Bokorova R, Polak J, Vostry M, Kostecka A, Hajkova H, et al. High level of full-length cereblon mRNA in lower risk myelodysplastic syndrome with isolated 5q deletion is implicated in the efficacy of lenalidomide. *Eur J Haematol.* juill 2015;95(1):27-34.
109. Sardnal V, Rouquette A, Kaltenbach S, Bally C, Chesnais V, Leschi C, et al. A G polymorphism in the CRBN gene acts as a biomarker of response to treatment with lenalidomide in low/int-1 risk MDS without del(5q). *Leukemia.* juill 2013;27(7):1610-3.
110. Zhang T-J, Zhou J-D, Yang D-Q, Wang Y-X, Wen X-M, Guo H, et al. TET2 expression is a potential prognostic and predictive biomarker in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *J Cell Physiol.* août 2018;233(8):5838-46.
111. Hofman P, Barlesi F. Companion diagnostic tests for treatment of lung cancer patients: what are the current and future challenges? *Expert Rev Mol Diagn.* mai 2019;19(5):429-38.
112. Patel BJ, Barot SV, Xie Y, Cook JR, Carraway HE, Hsi ED. Impact of next generation sequencing results on clinical management in patients with hematological disorders. *Leuk Lymphoma.* juill 2021;62(7):1702-10.
113. Leisch M, Jansko B, Zaborsky N, Greil R, Pleyer L. Next Generation Sequencing in AML—On the Way to Becoming a New Standard for Treatment Initiation and/or Modulation? *Cancers.* 21 févr 2019;11(2):252.
114. Zhou P, Goffredo P, Ginader T, Thompson D, Hrabe J, Gribovskaja-Rupp I, et al. Impact of KRAS status on tumor response and survival after neoadjuvant treatment of locally

advanced rectal cancer. *J Surg Oncol.* janv 2021;123(1):278-85.

115. Sujobert P, Le Bris Y, de Leval L, Gros A, Merlio JP, Pastoret C, et al. The Need for a Consensus Next-generation Sequencing Panel for Mature Lymphoid Malignancies.

HemaSphere. févr 2019;3(1):e169.

116. DeStefano CB, Hourigan CS. Personalizing initial therapy in acute myeloid leukemia: incorporating novel agents into clinical practice. *Ther Adv Hematol.* mai 2018;9(5):109-21.

Annexes

Annexe 1: Néoplasies lymphoïdes T et NK matures : classification OMS 2017

Forme nodale	Forme extranodale	Forme cutanée	Forme leucémique
Lymphome T périphérique, NOS	Lymphome NK/T extra nodal, de type nasal	Lymphome T sous cutané de type panniculite	Leucémie prolymphocytaire T
Lymphome T angioimmunoblastique	Lymphome T associé à une entéropathie	Mycosis fungoïdes	Leucémie T à grands lymphocytes à grains (LGL)
Lymphome T folliculaire	Lymphome T monomorphe épithéliotrope intestinal	Syndrome de Sézary	Leucémie agressive à cellules NK
Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH	Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK	Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés	Leucémie/Lymphome T de l'adulte
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK+	Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif	Papulose lymphomatoïde	
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK-	Lymphome T hépatosplénique	Lymphome à grandes cellules anaplasiques primitif cutané	
Lymphome à grandes cellules anaplasique, associé à un implant mammaire		Lymphome T CD8+ cytotoxique agressif épidermotrope, primitif cutané	
Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH		Lymphome T CD8+ acral primitif cutané	
Lymphome T EBV+ systémique de l'enfance		Syndrome lymphoprolifératif T CD4+ à cellules petites et moyennes primitif cutané*	
Syndrome lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme-like			

Source : (5)

Annexe 2: Scores pronostiques chez les PTCL

	IPI	PIT	IPTCLP	mPIT
Age (60 ans ou moins vs plus de 60 ans)	X	X	X	X
ECOG PS (1 ou moins vs plus de 1)	X	X	X	X
LDH (normaux vs élevés)	X	X		X
Stade Ann Arbor (1-2 vs 3-4)	X			
Envahissement extra nodal (moins de 2 sites vs au moins 2 sites)	X			
Envahissement médullaire		X		
Plaquettes (150 G/L ou moins vs plus de 150 G/L)			X	
KI67 (75 % ou moins vs plus de 75%)				X

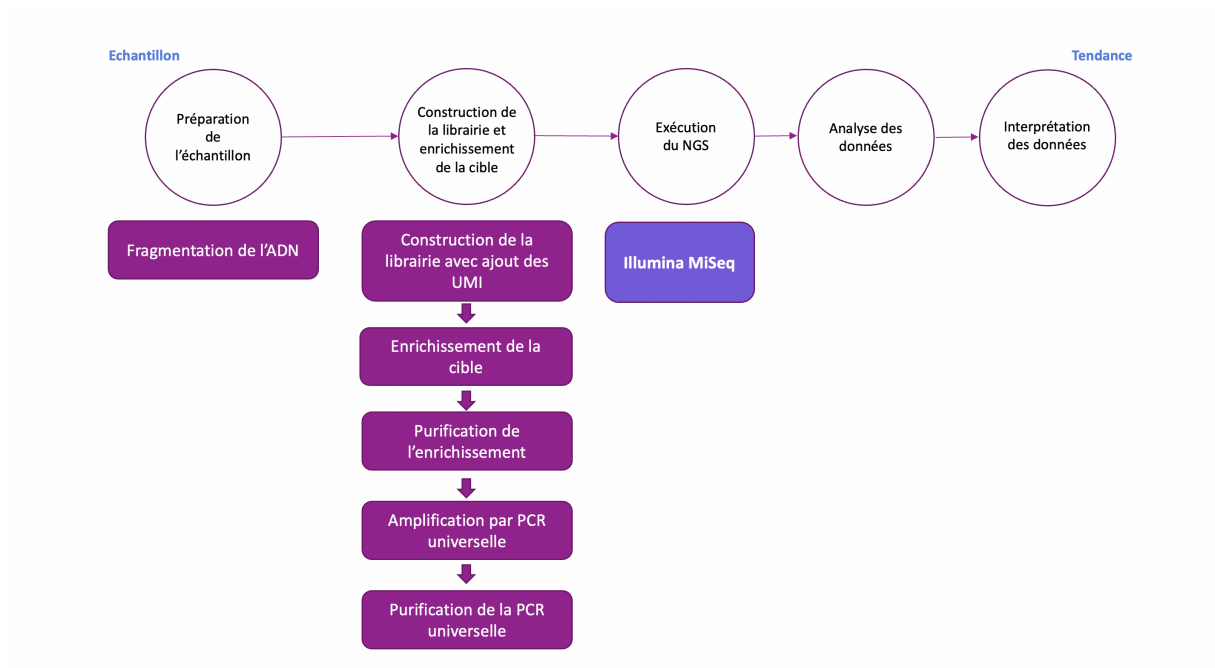
IPI, international prognostic index ; PIT, prognostic index for PTCL ; mPIT, modified prognostic index for T-cell lymphoma ; IPTCL, international peripheral T-Cell lymphoma project. Source : (33)

Annexe 3: Critères de réponse modifiés selon Cheson et al.

Response	Definition	Nodal Masses	Spleen, Liver	Bone Marrow
CR	Disappearance of all evidence of disease	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; mass of any size permitted if PET negative (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression to normal size on CT	Not palpable, nodules disappeared	Infiltrate cleared on repeat biopsy; if indeterminate by morphology, immunohistochemistry should be negative
PR	Regression of measurable disease and no new sites	≥ 50% decrease in SPD of up to 6 largest dominant masses; no increase in size of other nodes (a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; one or more PET positive at previously involved site (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression on CT	≥ 50% decrease in SPD of nodules (for single nodule in greatest transverse diameter); no increase in size of liver or spleen	Irrelevant if positive prior to therapy; cell type should be specified
SD	Failure to attain CR/PR or PD	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; PET positive at prior sites of disease and no new sites on CT or PET (b) Variably FDG-avid or PET negative; no change in size of previous lesions on CT		
Relapsed disease or PD	Any new lesion or increase by ≥ 50% of previously involved sites from nadir	Appearance of a new lesion(s) > 1.5 cm in any axis, ≥ 50% increase in SPD of more than one node, or ≥ 50% increase in longest diameter of a previously identified node > 1 cm in short axis Lesions PET positive if FDG-avid lymphoma or PET positive prior to therapy	> 50% increase from nadir in the SPD of any previous lesions	New or recurrent involvement

CR, complete response ; FDG, [¹⁸F] fluorodeoxyglucose ; PET, positron emission tomography ; CT, computed tomography ; PR, partial response; SPD, sum of the product of the diameters; SD, stable disease; PD, progressive disease. Source : (88)

Annexe 4: Étapes nécessaires à la réalisation du NGS



Source : (91)

Annexe 5: Panel NGS lymphoïde

Chromosome	Gène	Région ciblée
chr1	ARID1A	tout codant
chr15	B2M	ex1-2
chr18	BCL2	tout codant
chr3	BCL6	région 5' (5'UTR + début intron 1)
chr11	BIRC3	ex6-9
chr7	BRAF	ex15
chr12	BTG1	tout codant
chrX	BTK	ex15
chr7	CARD11	ex4-10
chr11	CCND1	ex1
chr6	CCND3	tout codant
chr9	CD274	tout codant
chr2	CD28	ex2+4
chr1	CD58	tout codant
chr19	CD70	tout codant
chr19	CD79A	ex4-5
chr17	CD79B	ex5-6
chr9	CDKN2A	tout codant
chr9	CDKN2B	tout codant
chr16	CIITA	tout codant
chr16	CREBBP	tout codant
chr2	CXCR4	tout codant
chr2	DNMT3A	ex8-23
chr5	EBF1	tout codant
chr22	EP300	tout codant
chr7	EZH2	ex16+18
chr4	FBXW7	tout codant
chr1	FCGR2B	exons 3,4,6,7,8
chr13	FOXO1	tout codant
chr6	FYN	ex5-8+14
chr17	GNA13	tout codant
chr6	HIST1H1E	tout codant
chr1	ID3	tout codant
chr15	IDH2	ex4
chr6	IRF4	tout codant
chr1	ITPKB	tout codant
chr19	JAK3	ex11-24
chr19	KLF2	tout codant
chr19	MEF2B	tout codant
chr8	MYC	tout codant
chr3	MYD88	ex3-5
chr6	NFKBIE	tout codant
chr9	NOTCH1	ex34

chr1	NOTCH2	ex34 +26-28
chr9	PDCD1LG2	tout codant
chr6	PIM1	tout codant
chr20	PLCG1	tout codant
chr16	PLCG2	ex17-24
chr6	PRDM1	tout codant
chr10	PTEN	tout codant
chr20	PTPN1	tout codant
chr9	PTPRD	ex35-46
chr3	RHOA	ex3
chr2	SF3B1	ex14-16
chr16	SOCS1	tout codant
chr1	SPEN	ex11
chr17	STAT3	ex20-21
chr17	STAT5B	ex14-17
chr12	STAT6	ex9-18
chr3	TBL1XR1	tout codant
chr19	TCF3	ex17-18
chr4	TET2	ex3
chr6	TNFAIP3	tout codant
chr1	TNFRSF14	tout codant
chr17	TP53	tout codant
chr9	TRAF2	ex9-11
chr14	TRAF3	ex11
chr2	XPO1	exon 15
chr14	amorce J consensus	
chr14	Switch μ	

Source : Institut Henri-Becquerel

EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE DU BORTÉZOMIB ASSOCIÉ À UN IMMUNOMODULATEUR DE TYPE IMIDE ET À UNE CORTICOTHÉRAPIE DANS LES LYMPHOMES T RÉFRACTAIRES OU EN RECHUTE

EFFICACY AND SAFETY OF BORTEZOMIB COMBINED WITH AN IMMUNOMODULATORY IMIDE DRUG AND CORTICOSTEROIDS IN RELAPSED OR REFRACTORY T-CELL LYMPHOMA

Résumé

Les lymphomes T sont des hémopathies rares et hétérogènes, représentant 5 à 10 % des lymphomes non Hodgkiniens (LNH). Environ deux tiers des patients ont une maladie réfractaire d'emblée ou sont amenés à rechuter. Leur pronostic est alors très sombre, avec une survie de quelques mois seulement. L'utilisation d'un imide, associé au bortézomib et à une corticothérapie (VID), a rarement été étudiée chez les LNH-T en rechute ou réfractaires (R/R), en dehors de quelques cas rapportés. Nous avons évalué rétrospectivement l'efficacité et la tolérance de cette association, chez 22 patients suivis au Centre Hospitalo-Universitaire Amiens-Picardie (CHU AP) pour un LNH R/R, entre le 1^{er} janvier 2012 et le 1^{er} juin 2021. Ceux-ci ont été séparés selon l'histologie, entre LNH-B (n=10) et LNH-T (n=12). Le traitement était bien toléré dans les deux groupes. L'OS et la PFS médianes des patients avec un LNH-T étaient de 36,23 et 7,13 mois, respectivement. Les patients avec un LNH-T avaient significativement de meilleures OS ($p=0,03$) et PFS ($p=0,04$) que ceux avec un LNH-B. L'ORR du groupe LNH-T était de 83,3%, avec 58,3% de réponse complète et trois patients allogreffés en fin de traitement. Les mutations du gène *TET2* étaient corrélées à de meilleures OS ($p=0,03$) et PFS ($p=0,0085$). Notre étude a montré que cette association était sûre et efficace chez les patients avec un LNH-T R/R, permettant d'améliorer à la fois l'OS et la PFS. Celle-ci pourrait aussi être intéressante en cas de projet d'allogreffe. Enfin, les mutations du gène *TET2* seraient associées à un meilleur pronostic chez les LNH-T traités par VID. Des études prospectives à large spectre sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Mots clés : *lymphome non hodgkinien, lymphome à cellules T périphérique, traitements de rattrapage, bortézomib, lénalidomide, génétique, TET2*

Abstract

T-cell lymphomas are rare and heterogenous diseases, accounting for 5 to 10% of non-Hodgkin's lymphomas (NHL). About two thirds of patients are refractory to first line therapy or experience early relapse. Their prognosis is then dismal, with only a few months of survival. The use of an imide drug, combined with bortezomib and corticosteroid therapy (VID) has rarely been studied in this indication, apart from a few case reports. Herein, we retrospectively analyzed the efficacy and safety of this combination in 22 patients, followed at the Amiens-Picardy University Hospital center (AP UHC) for a relapsed or a refractory (R/R) NHL, between 1st January 2012 and 1st June 2012. Patients were separated according to histology, between NHL-B (n=10) and NHL-T (n=12). The treatment was well tolerated in both groups. The medians OS and PFS in the T-NHL group were 36.23 and 7.13 months, respectively. Patients with NHL-T had significantly better OS ($p=0.03$) and PFS ($p=0.04$) than NHL-B patients. The ORR in the NHL-T group was 83.3%, with 58.3% of complete response (CR), and three patients allografted after the end of treatment. Finally, *TET2* mutations were correlated with better OS ($p=0.03$) and PFS ($p=0.0085$). According to these results, the studied drug combination was safe and effective in NHL-T patients, improving both OS and PFS. This treatment may also be considered as a bridge to transplantation. Finally, *TET2* gene mutations could be linked to a better prognosis in patients suffering from T-NHL under VID treatment. Large prospective studies are needed to confirm these results.

Keywords: *non-hodgkin, lymphoma, T-cell, peripheral, salvage therapies, bortezomib, lenalidomide, genetics, TET2*