Mise au point sur le traitement des leucémies/lymphomes T de l'adulte liés au rétrovirus HTLV-I

Focus on Treatment of HTLV-I-Associated Adult T-Cell Leukemia/ Lymphoma

Rihab Nasr[1], Ambroise Marçais[2], Olivier Hermine[2], Ali Bazarbachi[3]
[1] Département d'anatomie, biologie cellulaire et physiologie, faculté de médecine, université américaine de Beyrouth, Beyrouth, Liban
[2] Département d'hématologie, hôpital Necker, université de Paris Descartes, Paris, France
[3] Département de médecine interne, faculté de médecine, université américaine de Beyrouth, Beyrouth, Liban

<ohermine@gmail.com>
<bazarbac@aub.edu.lb>

Copyright © 2017 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 20/03/2017.

Résumé

La leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL) est la première maladie humaine maligne associée à une infection chronique par un rétrovirus, HTLV-1. Elle se manifeste chez environ 5 % des 10 à 20 millions de personnes infectées, après une longue période de latence. L'ATL a un pronostic effroyable avec une médiane de survie de moins d'un an, du fait d'une résistance à la chimiothérapie et d'un déficit immunitaire profond. L'oncoprotéine virale, Tax, est un acteur important à l'origine de l'ATL et qui agit en interférant avec la prolifération cellulaire, le cycle cellulaire, l'apoptose ainsi que la réparation de l'ADN. La classification de Shimoyama décrit quatre formes cliniques (aiguë, lymphome, chronique, et *smoldering*). Dans les formes agressives (aiguë et lymphome), les essais cliniques, principalement effectués au Japon, ont démontré que des associations de chimiothérapies peuvent induire des taux de réponse acceptables dans l'ATL lymphome mais pas dans la forme aiguë. Cependant, le pronostic à long terme reste médiocre dans les deux cas, en raison d'un taux de rechute élevé. De même, les formes dites indolentes (*smoldering* et chronique) gardent un mauvais pronostic qu'elles soient prises en charge sous la forme d'une observation sans traitement *watch and wait* ou traitées par chimiothérapie. Nous avons récemment réalisé une méta-analyse internationale qui a montré que l'association de deux agents antiviraux, la zidovudine et l'interféron-alpha, est très efficace dans les formes leucémiques d'ATL et doit être considérée comme le traitement standard de première ligne, dans ce cadre. Cette association a changé l'histoire naturelle de la maladie et a induit une amélioration significative de la survie à long terme des patients atteints de l'ATL chronique ou *smoldering* ainsi que d'un sous-ensemble de patients atteints d'ATL aiguë. Les patients atteints de la forme lymphomateuse bénéficient toujours d'une chimiothérapie d'induction, en association simultanée ou séquentielle, avec une thérapie antivirale à base de zidovudine et d'interféron-alpha. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste une voie prometteuse et potentiellement curative mais pour un faible nombre de malades. De nouveaux médicaments tels que le trioxyde d'arsenic associé à l'interféron-alpha ou les anticorps monoclonaux tels que l'anti-CXCR4 ont montré des résultats prometteurs.

■ **Mots clés :** leucémie T de l'adulte, HTLV-I, traitement, chimiothérapie, thérapie antivirale, arsenic trioxyde

Abstract

Adult T Leukemia/lymphoma (ATL) is the first human malignancy associated with chronic infection by the HTLV-1 retrovirus. ATL occurs after a long latency period only in about 5% of 10 to 20 million infected people. ATL carries a very bad

Hématologie

Tirés à part : A. Bazarbachi

Pour citer cet article : Nasr R, Marçais A, Hermine O, Bazarbachi A. Mise au point sur le traitement des leucémies/lymphomes T de l'adulte liés au rétrovirus HTLV-I. *Hématologie* 2014 ; 20 : 97-110. doi : 10.1684/hma.2014.0934

doi: 10.1684/hma.2014.0934

prognosis because of intrinsic chemo-resistance and severe immunosuppression. The viral oncoprotein Tax is an important player in the etiology of ATL and acts by interfering with cell proliferation, cell cycle, apoptosis and DNA repair. Shimoyama classification describes four clinical forms of ATL (acute, chronic, lymphoma, and smoldering). In the aggressive forms (acute and lymphoma ATL), clinical trials mainly conducted in Japan showed that combinations of chemotherapy can induce acceptable response rate in ATL lymphoma but not in the acute form. However, due to a high relapse rate in both cases, long-term prognosis remains poor. Similarly, the so-called indolent forms (smoldering and chronic ATL) have a bad long-term prognosis whether they are managed with a watchful waiting policy or with chemotherapy. Recently, we conducted a worldwide meta-analysis that revealed that the combination of zidovudine and interferon-alpha is highly effective in the leukemic forms of ATL and should be considered as standard first line therapy in that setting. This combination has changed the natural history of the disease and induced a significant improvement in long-term survival of patients with chronic or smoldering ATL as well as in a subset of patients with acute ATL. Patients with the lymphoma form still benefit from chemotherapy induction with concurrent or sequential antiretroviral therapy with zidovudine/IFN. Allogeneic bone marrow transplantation remains a promising and potentially curative way for a small number of patients. New medications such as arsenic trioxide combined with interferon alpha or monoclonal antibodies such as anti- CXCR4, have shown promising results

Key words: adult T-cell leukemia, HTLV-I, treatment, chemotherapy, antiviral therapy, arsenic trioxide

Copyright © 2017 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 20/03/2017.

La leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL) est la première maladie humaine associée à un rétrovirus, le virus HTLV-I. Ce virus a été isolé en 1980 [1], et son association avec l'ATL a été établie en 1982 [2]. L'ATL est une prolifération maligne de cellules T matures et activées. Par ailleurs, l'HTLV-I fut associé par une équipe française à la paraparésie spastique tropicale (TSP) [3] ou HTLV-I *associated myelopathy* (HAM) pour les auteurs japonais. La TSP/HAM se présente comme une myélopathie progressive associée à une démyélinisation. En dehors de ces deux affections, une association épidémiologique a été décrite entre le virus HTLV-I et certaines affections auto-immunes [4] comme les uvéites, les polymyosites, les arthrites et le syndrome sec de type Sjögren, ainsi qu'avec la dermatite infectieuse, affection dermatologique décrite chez les enfants jamaïcains. Ces affections ainsi que la TSP/HAM pourraient être la conséquence de désordres auto-immuns induits par l'infection rétrovirale. En revanche, l'association entre le virus HTLV-I et les lymphomes épidermotropes à cellules T (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary) reste très controversée [5].

L'ATL se produit généralement chez les individus infectés par HTLV-I, qui existe à l'état endémique dans certaines régions telles que le sud du Japon, les îles des Caraïbes, l'Amérique centrale, l'Amérique du Sud, l'Afrique intertropicale, la Roumanie et le nord de l'Iran [6-9]. En France métropolitaine, les cas d'ATL ou de TSP/HAM sont surtout retrouvés chez les patients originaires de zones d'endémie (Antillais ou Africains).

Le rétrovirus HTLV-1 induit la transformation et l'expansion clonale des cellules T, conduisant à une ATL chez environ 5 % des 10 à 20 millions de sujets infectés [10, 11]. L'ATL se déclare après une période de latence moyenne en général de plus de 50 ans. Il apparaît également que l'infection précoce par HTLV-I très tôt dans l'enfance, et la voie de contamination par allaitement maternel soient nécessaires pour le développement d'un ATL [12].

Modes de transmission du virus HTLV-I

Trois principales voies de transmission pour HTLV-I ont été rapportées : l'allaitement maternel, la transmission sexuelle et la transmission par transfusion de cellules sanguines. Plusieurs travaux, surtout japonais, ont montré que l'allaitement maternel est la voie principale de transmission d'HTLV-I [13]. Quelques enfants peuvent également avoir été infectés en période pré- ou périnatale. Le virus est sexuellement transmissible principalement dans le sens homme → femme. Par ailleurs, plus de 70 % des sujets séronégatifs qui reçoivent du sang HTLV-I positif

deviennent positifs, mais contrairement à ce qui a été observé dans le cas des produits sanguins contaminés par le virus VIH, les produits sanguins acellulaires contaminés par HTLV-I sont non infectieux. La transmission d'HTLV-I nécessite donc la présence de cellules infectées [14]. Au Japon, le dépistage systématique des anticorps anti-HTLV-I chez les donneurs de sang a été effectué depuis 1985, avec, pour conséquence, une nette diminution du risque de transmission iatrogène [14]. En France, ce dépistage est obligatoire depuis juillet 1991.

Pathogenèse de la leucémie/lymphome T de l'adulte

Bien que l'infection par HTLV-I semble représenter la première manifestation d'un processus oncogénique à plusieurs étapes aboutissant à l'ATL, le mécanisme exact de la leucémogenèse induite par ce rétrovirus n'est pas encore totalement élucidé. De nombreuses études ont mis en évidence le rôle primordial de la protéine virale Tax dans la transformation cellulaire et par conséquent dans l'établissement de l'ATL [15]. La protéine transactivatrice Tax active le promoteur viral ainsi que divers gènes cellulaires. Tax crée une boucle autocrine activant l'expression des interleukines IL-2 et IL-15 et de leurs récepteurs [16, 17]. Tax perturbe également de nombreuses voies de signalisation cellulaire aboutissant à :

– une activation des facteurs de transcription CREB, SRF et NF-κB ;
– une inhibition de l'apoptose grâce à l'augmentation des protéines anti-apoptotiques ;
– une instabilité génétique du fait de la répression de p53, de l'ADN polymérase β, de l'antigène nucléaire de cellules en prolifération et de la protéine du point de contrôle du fuseau mitotique, MAD1 ;
– une perturbation du cycle cellulaire à travers un effet de Tax sur les cyclines et les inhibiteurs de kinases cycline-dépendantes [15, 18-26].

Des résultats récents indiquent que les modifications post-traductionnelles de Tax, précisément l'ubiquitination et la SUMOylation, sont essentielles pour sa localisation intracellulaire ainsi que pour l'activation constitutive de la voie NF-κB [27-32]. Enfin, Tax affecte également le micro-environnement, d'une part, en induisant l'angiogenèse et les jonctions de type gap permettant la communication entre des cellules infectées et les cellules endothéliales, et facilitant ainsi l'extravasation et le caractère invasif des cellules ATL [33, 34] et, d'autre part, à travers la synthèse de TGFβ et l'inhibition de la transduction du signal du TGFβ dans les cellules infectées [35].
À travers ces effets multiples, Tax a été proposé comme l'oncogène principal dans l'ATL, mais le fait que son expression soit presque indétectable dans les cellules leucémiques circulantes a conduit à des controverses [36]. En effet, les cellules ATL fraîchement isolées expriment un faible niveau d'ARNm et de protéines virales mais, dans la plupart des cas, après quelques heures de culture *in vitro*, ils commencent à être détectés [37-39, 40]. Cette faible expression *in vivo* peut être due à l'existence d'un réservoir viral situé en dehors du compartiment sanguin, à une expression transitoire ou à un faible niveau de la protéine Tax indétectable par Western blot, et/ou à la destruction rapide par le système immunitaire des cellules exprimant les antigènes viraux à leur surface [41].
Les événements secondaires qui peuvent avoir lieu après l'infection par HTLV-I sont probablement plus impliqués dans la progression de la leucémie que dans la leucémogenèse elle-même. Ceux-ci comprennent de multiples anomalies chromosomiques non spécifiques [42] ainsi que la mutation ou délétion de gènes suppresseurs de tumeurs, tels que *p53* ou *p15INK4B/p16INK4A*, que l'on trouve dans 30 à 50 % des cas d'ATL [43].
Des études récentes ont montré que l'expression de Tax dans les cellules T de souris transgéniques ou dans les cellules souches CD34+ humaines induit une leucémie similaire à l'ATL humaine [44-46] démontrant formellement que Tax joue un rôle majeur dans le développement initial de l'ATL. Le rôle de l'expression continue de Tax dans le maintien du phénotype leucémique reste encore disputé. Néanmoins, les cellules leucémiques d'ATL ont le même phénotype morphologique et biochimique que les cellules exprimant Tax. Cela pourrait suggérer que les cellules ATL expriment Tax de façon transitoire et/ou à faible niveau, dans des sites préférentiels tels que la peau, le tube digestif et/ou d'autres organes lymphoïdes. Cette hypothèse est soutenue par la présence de lymphocytes cytotoxiques anti-Tax chez les patients atteints d'ATL [47] et par les découvertes récentes que les cellules leucémiques chez les patients ATL se multiplient en dehors de la circulation sanguine (OH *et al.*, observations non publiées).
D'un autre côté, l'expression du gène du facteur de bZIP (*HBZ*), un transcrit viral épissé à partir du LTR 3', est toujours présente dans les cellules d'ATL [48, 49]. Ainsi, HBZ pourrait jouer un rôle dans la transformation cellulaire et dans la leucémogenèse. En effet, l'expression de HBZ corrèle avec la charge virale, et le gène *HBZ* a une activité favorisant la prolifération cellulaire *in vivo* et *in vitro*, ce qui suggère que ce gène est essentiel pour les cellules d'ATL, surtout dans les étapes tardives de la leucémogenèse [49].

Classification et critères de réponse

La classification de Shimoyama [50] distingue quatre formes cliniques d'ATL qui diffèrent par leur présentation,

Copyright © 2017 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 20/03/2017.

Tableau 1. Comparaison des 4 formes cliniques d'ATL [50].

Formes cliniques d'ATL	*Smoldering*	Chronique	Lymphome	Aiguë
Médiane de survie		24 mois	10 mois	6 mois
Survie à 4 ans	66 %	27 %	6 %	5 %
Taux de lymphocytes ($\times 10^9$/L)	< 4	≥ 4	< 4	Élevé
% de cellules en fleurs	≥ 5	≥ 5	≤ 1	Élevé
Hypercalcémie ($[Ca^{2+}] > 2{,}74$ mmol/L)	Non	Non	Fréquente	Fréquente
Lactate déshydrogénase (LDH) par rapport à la normale (limite haute)	Jusqu'à 1,5 fois	Jusqu'à 2 fois		
Lymphadénopathie	Non	Possible	Oui	Possible
Atteinte hépatique/atteinte de la rate	Non	Possible	Possible	Possible
Atteinte du système nerveux central/atteinte des os/effusion pleurale/ascites	Non	Non	Possible	Possible
Lésions pulmonaires/cutanées	Possible	Possible	Possible	Possible

leur évolution et leur pronostic. Il s'agit de la forme *smoldering*, de l'ATL chronique, de l'ATL lymphome et de la forme aiguë de l'ATL [50] (*tableau 1*). Le pronostic de ces formes cliniques d'ATL est toujours péjoratif avec des médianes de survie de 6, 10 et 24 mois pour les formes aiguë, lymphomateuse et chronique, respectivement.

L'ATL/leucémie (la forme aiguë)

La majorité des patients atteints d'ATL sont diagnostiqués au stade d'ATL aiguë. Cette forme clinique est caractérisée par un syndrome tumoral avec des poly-adénopathies superficielles, une hépatosplénomégalie, des lésions cutanées à type de papules ou d'érythrodermie généralisée, dues à une infiltration spécifique de la peau par les cellules leucémiques. D'autres atteintes viscérales (des poumons, du système nerveux central, du tractus gastro-intestinal ou des os) peuvent être observées. On retrouve parfois au premier plan un syndrome confusionnel secondaire à l'hypercalcémie paranéoplasique caractéristique de l'ATL. Elle n'est pas corrélée à l'importance de la masse tumorale ou à la présence de lésions osseuses mais semble plus en rapport avec la transactivation des gènes de la *parathyroid hormone related protein* (PTHrP) et de l'interleukine 6 par la protéine Tax du virus. Cette hypercalcémie ainsi que les infections opportunistes fréquentes dans cette forme sont parmi les principales causes de décès de ces patients. L'ATL aiguë comporte une hyperlymphocytose souvent majeure avec un pourcentage plus ou moins important de lymphocytes atypiques de type *flower cells*, caractéristiques de l'ATL. Cependant, un tableau d'insuffisance médullaire est rarement observé au stade initial. Le reste du bilan biologique retrouve une augmentation du taux de LDH et une hyperbilirubinémie due à une atteinte hépatique spécifique.

L'ATL subaiguë (smoldering ATL)

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

L'ATL chronique

Cette forme est caractérisée par une atteinte viscérale avec des poly-adénopathies et une hépatosplénomégalie. On retrouve également une hyperlymphocytose supérieure à 4 000, avec une lymphocytose T supérieure à 3 500. Les lymphocytes T anormaux sont souvent supérieurs à 5 %. Il n'existe pas d'hypercalcémie et les LDH peuvent être augmentées jusqu'à deux fois la normale. Il n'existe cependant pas d'atteinte du système nerveux central, des

Copyright © 2017 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 20/03/2017.

os ou du tractus gastro-intestinal. Cette forme clinique évolue souvent vers la forme aiguë dans un délai plus ou moins long, en fonction de la leucocytose, du pourcentage des cellules anormales et de l'expression de l'antigène d'activation Ki67.

L'ATL/lymphome

Cette forme représente environ 25 % des cas d'ATL au Japon, et elle est caractérisée par l'absence de cellules leucémiques circulantes (moins de 1 %). Cliniquement, on retrouve un syndrome tumoral plus marqué avec des poly-adénopathies superficielles et profondes et une hépatosplénomégalie. Sur le plan anatomopathologique, on retrouve un envahissement de la moelle osseuse et des ganglions par des lymphocytes T atypiques, CD4+, portant les marqueurs d'activation CD25 et HLA DR, avec un infiltrat ganglionnaire de type pléiomorphe. Sur le plan moléculaire on observe une intégration monoclonale du provirus dans l'ADN des cellules ganglionnaires et/ou médullaires mais pas dans les lymphocytes circulants. On peut observer une hypercalcémie avec cependant une moindre fréquence que la forme aiguë.
L'évaluation de la réponse thérapeutique est donc compliquée du fait de la présentation clinique complexe de ces formes cliniques d'ATL. De nouveaux critères de réponse ont été récemment mis en place [51]. Une réponse complète (RC) est définie par la disparition de toutes les lésions tumorales mesurables (y compris la normalisation de la taille des ganglions lymphatiques) et par la normalisation du taux absolu de lymphocytes inférieur à 4×10^9/L. Une RC non confirmée est définie par une réduction de 75 % de la taille de la tumeur et par une normalisation du taux absolu de lymphocytes en dessous de 4×10^9/L. Une réponse partielle (RP) est définie par une réduction de 50 % de la taille de la tumeur et du taux absolu de lymphocytes. Une progression est définie par une augmentation de 50 % de la taille de la tumeur et/ou du taux absolu de lymphocytes. Ces définitions de la réponse thérapeutique exigent que chaque critère de réponse soit maintenu pendant au moins quatre semaines [51, 52].

Traitement de la leucémie/lymphome T de l'adulte

La prise en charge de l'ATL dépend surtout de la forme clinique de la leucémie et varie parfois d'une surveillance vigilante des formes indolentes à des stratégies agressives et multiples pour les formes les plus graves [53-55]. Les patients atteints de formes agressives (aiguë et lymphome) de l'ATL ont un mauvais pronostic du fait d'une masse tumorale importante, d'une résistance intrinsèque à la chimiothérapie, d'une hypercalcémie maligne et/ou de complications infectieuses fréquentes dues à un déficit immunitaire sévère.
Plusieurs essais cliniques menés au Japon ont clairement démontré que les associations d'agents chimiothérapiques employées pour traiter d'autres types agressifs de lymphomes non hodgkiniens ont amélioré le taux de réponse dans les ATL agressives, en particulier dans la forme lymphomateuse, mais elles n'ont pas réussi à obtenir un impact significatif sur la survie à long terme [56-59]. Les patients atteints de formes indolentes (chronique ou *smoldering*) ont tendance à avoir un meilleur pronostic. Cependant, des données récentes provenant du Japon ont révélé un mauvais résultat à long terme lorsque ces patients sont pris en charge par une observation vigilante jusqu'à la progression de la maladie, et un résultat encore plus décevant lorsque ces patients sont traités par chimiothérapie dès le diagnostic [60].

Chimiothérapie conventionnelle

Depuis 1978, six études cliniques prospectives successives ont été menées par le groupe d'oncologie clinique du Japon (JCOG) [52]. Le premier essai clinique, JCOG 7801, a utilisé le protocole VEPA (un protocole similaire au protocole CHOP contenant vincristine, cyclophosphamide, prednisolone, et doxorubicine) [61]. Le taux de RC était de 17 %, avec une médiane de survie de cinq mois. Le deuxième essai, JCOG 8101, est une étude randomisée de phase III qui a inclus 54 patients et a comparé le protocole VEPA avec VEPA-M (VEPA plus méthotrexate) [56]. Bien que le taux de RC était plus élevé chez le groupe VEPA-M (36,7 %), aucune différence significative n'a été notée en termes de médiane de survie (7,5 mois) ou de taux de survie globale (8 % à 4 ans). Le troisième essai, JCOG 8701, est une étude de phase II d'un protocole plus agressif (LSG4), qui a utilisé en alternance trois poly-chimiothérapies : VEPA-B (VEPA + bléomycine), M-FEPA (méthotrexate, vindésine, cyclophosphamide, prednisolone et doxorubicine), et VEPP-B (vincristine, étoposide, procarbazine, prednisolone, et bléomycine). Bien que le taux de RC a été amélioré à 42 %, la survie reste catastrophique avec une médiane de survie de huit mois et un taux de survie globale projetée à quatre ans de 12 % [57]. Ces essais ont également inclus des patients atteints d'autres sous-types de lymphome non hodgkinien. La durée médiane de survie de ces patients a été de 44 mois contre huit mois dans le groupe ATL.
Par la suite, le JCOG a développé des protocoles spécifiques pour l'ATL. L'étude JCOG 9109 (une étude de phase II réalisée entre 1991 et 1993) a utilisé la pentostatine mais n'a montré aucune amélioration (médiane de survie de 7,4 mois et taux de survie globale projetée à 2 ans de 15 %) [58]. L'étude suivante, JCOG 9303, a été réalisée entre 1994 et 1996 [59]. Cet essai a utilisé des associations

Copyright © 2017 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 20/03/2017.

de chimiothérapie plus intensives, comprenant VCAP (vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisolone), AMP (doxorubicine, ranimustine, et prednisolone), et VCEP (vindésine, étoposide, carboplatine, et prednisolone) ainsi qu'une injection intrathécale de méthotrexate et de cytarabine, et également l'utilisation systématique de facteurs de croissance (G-CSF). Des résultats encourageants ont été obtenus, avec un taux de RC de 35 % et une médiane de survie de 13 mois contre huit mois chez un contrôle historique utilisant le protocole CHOP. Le taux de survie globale projetée à deux ans était de 31 %. Deux agents chimiothérapiques (ranimustine et carboplatine) étaient inclus dans cet essai parce que leur activité n'est pas affectée par l'expression de la P-glycoprotéine, un produit du gène *MDR1*, souvent fortement exprimée par les cellules d'ATL.

Pour confirmer ces résultats, le JCOG a réalisé entre 1998 et 2003 une étude de phase III (JCOG 9801). Cet essai a comparé VCAP-AMP-VECP à un protocole CHOP-14. Cent dix-huit patients (81 patients atteints d'ATL aiguë et 26 patients atteints de la forme lymphome) ont été inclus dans l'étude [62]. Le taux de réponse était plus élevé dans le groupe expérimental (40 % contre 25 %). De même, l'amélioration du taux de survie sans progression (28 % contre 16 % à 1 an) et l'amélioration du taux de survie globale (24 % contre 13 % à 3 ans) ont été notées par rapport au groupe expérimental. Cependant, une différence statistiquement significative n'a été observée que dans une analyse de sous-groupes (patients ayant moins de 56 ans et patients ayant un mauvais état général).

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

En raison du taux élevé de rechute après une chimiothérapie conventionnelle, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) reste une option potentiellement curative dans l'ATL. Plusieurs études rétrospectives, toutes menées au Japon, ont confirmé la faisabilité de la greffe de CSH, utilisant un conditionnement myéloablatif ou à intensité réduite, chez les patients atteints d'ATL [63, 64-69]. Récemment, une large étude rétrospective japonaise a été publiée en 2010. Cette étude a inclus 386 patients allogreffés entre 1995 et 2005 [69]. Après un suivi médian de 41 mois, le taux de survie globale à trois ans était de 33 %. La séropositivité HTLV-1 du donneur aggrave la mortalité associée à la maladie. Finalement, les résultats à long terme de 30 patients qui ont reçu un conditionnement à intensité réduite ont démontré un taux de survie globale et un taux de survie sans progression à cinq ans de 36 et 31 %, respectivement [70].

Des réponses objectives ont été rapportées à Nagasaki chez les patients atteints d'ATL et traités par perfusion de lymphocytes du donneur pour rechute après allogreffe. Ces réponses étaient durables, avec trois cas de rémission à long terme de plus de trois ans [71]. Cette réponse à la perfusion de lymphocytes du donneur est souvent considérée comme la meilleure preuve d'un effet GVL « greffon *versus* leucémie ». Un effet GVL anti-l'ATL est également suggéré par les résultats de l'étude rétrospective japonaise, mais ces résultats sont moins convaincants [72]. Malheureusement, l'utilisation de l'allogreffe de CSH est très limitée en raison du faible taux de rémission complète, en particulier dans la forme aiguë, du mauvais état général, de l'immunosuppression sévère, et d'une faible probabilité de trouver un donneur compatible pour les patients issus de minorités ethniques [52].

Thérapie antivirale : association d'interféron-alpha (IFN) et de zidovudine (AZT)

L'association de l'IFN et de l'AZT a été initialement rapportée dans deux études de phase II [73-75]. Un taux de réponse élevé a été observé, en particulier chez les patients atteints de la forme aiguë et non traités préalablement. L'efficacité de l'association AZT/IFN a été confirmée dans plusieurs essais cliniques [76-80]. Récemment, nous avons réalisé une méta-analyse internationale sur la survie des patients atteints d'ATL entre 1995 et 2008 [81]. Deux cent cinquante-quatre patients ont été inclus, dont 116 patients atteints d'ATL aiguë, 18 patients avec ATL chronique, 11 patients atteints d'ATL *smoldering* et 100 patients atteints de la forme lymphomateuse. Nous avons comparé le traitement antiviral par AZT/IFN utilisé seul en première ligne, la chimiothérapie seule, et la chimiothérapie associée à ou suivie d'un traitement antiviral. Le taux de survie globale à 5 ans était de 46 % chez les 75 patients qui ont reçu la thérapie antivirale en première ligne, 20 % chez les 77 patients qui ont reçu la chimiothérapie seule en première ligne, et 12 % chez les 55 patients qui ont reçu la chimiothérapie suivie d'un traitement antiviral.

Le bénéfice du traitement antiviral seul en première ligne a surtout été observé chez les patients atteints de formes leucémiques (aiguë, chronique et *smoldering*), alors que les patients atteints de la forme lymphomateuse avaient de meilleurs résultats avec la chimiothérapie. Dans l'ATL aiguë, le traitement antiviral, utilisé seul en première ligne, a significativement amélioré la survie par rapport à la chimiothérapie en première ligne avec ou sans thérapie antivirale d'entretien (taux de survie globale à 5 ans de 28 % et 10 %, respectivement). Des résultats spectaculaires ont été observés chez les ATL aiguës qui avaient obtenu une rémission complète sous traitement antiviral, avec une survie à cinq ans de 82 %. Le taux de survie à cinq ans dans les formes indolentes d'ATL (chroniques et *smolderings*) traitées par un traitement antiviral était de

Copyright © 2017 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 20/03/2017.

Copyright © 2017 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 20/03/2017.

100 %. Cependant, dans la forme lymphomateuse, les résultats de la thérapie antivirale en première ligne étaient décevants (médiane de survie globale de 7 mois et taux de survie globale à 5 ans de 0 %), et donc inférieurs à une chimiothérapie de première ligne, avec ou sans thérapie antivirale d'entretien (médiane de survie globale de 16 mois et taux de survie globale à 5 ans de 18 %). Enfin, une analyse multivariée a confirmé que le traitement antiviral de première ligne améliore significativement la survie globale des patients atteints d'ATL (*hazard ratio* de 0,47 ; intervalle de confiance 95 % [IC 95 %] : 0,27 à 0,83 ; $p = 0,021$).

Le mécanisme d'action de cette association remarquablement efficace n'est pas entièrement compris. Les arguments en faveur d'un effet antiviral contre un effet cytotoxique direct ont été récemment discutés [41]. D'une façon intéressante, l'AZT induit une inhibition persistante de la télomérase et reprogramme les cellules infectées à une sénescence p53-dépendante, ce qui peut expliquer pourquoi le traitement par AZT/IFN est moins efficace lorsque les cellules ATL portent une mutation de p53 [82]. Enfin, une étude rétrospective britannique récente a démontré l'efficacité de l'association de la chimiothérapie avec l'AZT et l'IFN chez 73 patients atteints de formes agressives d'ATL (29 patients avec la forme aiguë et 44 patients avec la forme lymphomateuse) [83]. Soixante-sept patients ont reçu une chimiothérapie de première ligne (principalement de type CHOP), alors que 40 patients ont reçu de l'AZT et de l'IFN soit comme traitement de première ligne (27 patients) en association avec la chimiothérapie (de façon simultanée ou séquentielle), soit après rechute. Les données de réponse étaient disponibles pour 65 patients. Le taux de réponse était de 81 % pour la thérapie combinée (chimiothérapie plus AZT et IFN) contre 49 % pour la chimiothérapie seule, ce qui s'est traduit par conséquent par un doublement de la survie sans progression (8 mois contre 4 mois, respectivement), mais sans atteindre une signification statistique. Dans une analyse de sous-groupe, la médiane de survie globale était meilleure dans l'ATL aiguë ($p = 0,0081$) et l'ATL lymphome ($p = 0,001$) chez les patients qui ont reçu le traitement combiné de première ligne par rapport à ceux traités par la chimiothérapie seule. En outre, l'analyse multivariée a montré que l'association de l'AZT et de l'IFN a abouti à une meilleure survie globale dans les deux formes agressives d'ATL (*hazard ratio* 0,23 ; IC 95 % : 0,091 à 0,60 ; $p = 0,002$). Cependant, la toxicité, en particulier sur l'hématopoïèse, n'a pas été rapportée dans cette étude, et une attitude prudente à cet égard est recommandée.

Le trioxyde d'arsenic

Nous avons déjà démontré que le trioxyde d'arsenic synergise avec l'IFN pour induire un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose des cellules transformées par HTLV-1 ainsi que des cellules fraîches d'ATL. Sur le plan moléculaire, cette association induit une inhibition précoce du facteur de transcription NF-κB et une inhibition plus tardive des gènes associés au cycle cellulaire, suite à la dégradation de Tax par le protéasome [33, 84, 85]. *In vivo,* l'arsenic et l'IFN coopèrent pour guérir l'ATL murin chez les souris transgéniques exprimant Tax, grâce à une déplétion spécifique des cellules initiatrices de la leucémie [86]. Cela suggère fortement que l'activité de ces cellules initiatrices de la leucémie est dépendante de l'expression continue de l'oncogène Tax. Ainsi, l'addition de l'arsenic à l'AZT et l'IFN, grâce à l'élimination de l'activité de cellules initiatrices de la leucémie, peut entraîner l'éradication de l'ATL à long terme et la guérison de la maladie.

Dans ce sens, nous avons récemment réalisé une étude prospective de phase II pour étudier l'efficacité de la triple association (arsenic, IFN, et AZT) chez dix patients atteints d'ATL chronique *de novo.* Des résultats spectaculaires ont été observés avec 100 % de réponses dont sept RC, deux autres RC mais avec persistance de plus de 5 % de lymphocytes atypiques circulants, et une rémission partielle. Les effets secondaires étaient modérés et surtout hématologiques [87]. Sur le plan immunologique, une étude récente a montré que cette triple association change le statut immunitaire d'un état immunodéficient (profil d'expression de cytokines de type Treg et Th2) vers un état immunocompétent (profil d'expression de cytokines de type Th1) [88]. Nous avons également récemment rapporté des résultats préliminaires chez 11 patients atteints d'ATL (3 ATL lymphomes, 3 ATL chroniques, et 5 ATL aiguës) traités avec de l'arsenic et de l'IFN après une chimiothérapie d'induction [89]. Au début du traitement par l'arsenic, quatre patients étaient en rémission complète, deux patients en rémission partielle, et cinq patients avaient une maladie progressive. Dix patients ont reçu de l'arsenic pendant trois à huit semaines, alors qu'un patient a progressé trois jours après le début du traitement par l'arsenic. Six patients sont décédés, y compris tous ceux qui avaient une maladie progressive au moment de l'initiation du traitement par l'arsenic, alors que cinq patients ont survécu : trois ATL lymphomes sont en RC (25, 31, et 46 mois de suivi), un ATL aiguë en RC (9 mois de suivi), et un ATL chronique en rémission partielle (39 mois de suivi). Le profil de toxicité était acceptable, avec une neuropathie périphérique chez quatre patients, un syndrome mains-pieds chez trois patients, et une éruption cutanée chez trois patients, dont deux avec épidermolyse toxique. Bien que préliminaires, ces résultats suggèrent néanmoins que chez les patients atteints d'ATL, l'arsenic et l'IFN ciblent efficacement l'activité des cellules souches ATL et peuvent être utiles en tant que traitement de consolidation après obtention d'une réponse satisfaisante avec la thérapie d'induction.

Anticorps monoclonaux

- *Les anticorps anti-CD25*

Les cellules ATL expriment le CD25 (la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2). Un premier essai clinique a utilisé un anticorps anti-CD25 chez 19 patients atteints d'ATL et a montré six réponses (deux RC, quatre RP) d'une durée de neuf semaines à plus de trois ans [90]. Le deuxième essai a utilisé un anti-CD25 couplé à l'yttrium-90 chez 18 patients traités, et a obtenu sept RP (un ATL chronique et six ATL aiguës) qui ont duré de 1,6 à 22,4 mois (moyenne : 9,2 mois), et deux RC (un patient est décédé 36 mois après le début du traitement d'une leucémie myéloïde aiguë secondaire et l'autre patient était encore en RC au moment de la publication) [91].

- *Anticorps anti-récepteur de la transferrine*

Nous avons déjà publié qu'un anticorps monoclonal contre le récepteur de la transferrine (A24) induit l'apoptose des lignées cellulaires et des cellules primaires d'ATL [92]. Jusqu'à présent, seules des études précliniques ont été réalisées (Hermine *et al.*, résultats non publiés).

- *Anticorps anti-récepteur de la chimiokine CC4*

Les cellules ATL expriment le récepteur de la chimiokine CC4 (CCR4). Un premier essai clinique avec KW-0761, un anticorps humanisé défucosylé qui se lie à CCR4, a inclus 13 patients en rechute et exprimant le CCR4. Le taux de réponse globale était de 31 % (deux RC et deux RP) [93]. Une étude de phase II, récemment publiée, a confirmé l'efficacité de KW-0761 chez 28 patients atteints d'ATL en rechute [94]. Ces patients ont reçu une perfusion hebdomadaire (1,0 mg/kg) pendant huit semaines. Parmi les 26 patients évaluables pour l'efficacité, le taux de réponse globale était de 50 %, dont huit RC et cinq RP avec des différences de réponse en fonction de l'organe concerné : 100 % (13/13 patients) dans le sang périphérique, 63 % (5/8 patients) dans la peau, et 25 % (3/12 patients) dans les ganglions lymphatiques. Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient de 5,2 et 13,7 mois, respectivement. La toxicité était acceptable principalement sous la forme de réactions à la perfusion (89 %), des éruptions cutanées (63 %), y compris un cas de syndrome de Stevens-Johnson.

Observation sans traitement (watch and wait) des patients atteints d'ATL indolente

Le pronostic des patients atteints d'ATL *smoldering* ou chronique est meilleur que celui des patients atteints de formes aiguës et lymphomateuse, et beaucoup de ces patients sont considérés comme ayant une ATL indolente et sont ainsi pris en charge par une observation vigilante sans traitement, jusqu'à la progression de la maladie, à la manière d'une leucémie lymphoïde chronique. À l'inverse, les patients atteints d'ATL chronique et ayant de mauvais facteurs de pronostic ont été inclus dans les cohortes d'ATL agressives et ont été traités par chimiothérapie. Une étude récente au Japon a rapporté les résultats à long terme de 90 patients atteints d'ATL indolente (65 ATL chroniques et 25 ATL *smoldering*) [60]. Quarante et un patients sont décédés, et la médiane de survie était de 4,1 ans. Quarante-quatre patients (49 %) ont progressé vers une forme agressive après une durée médiane de transformation de 18,8 mois (0,3 mois à 17,6 ans). Aucune différence entre les formes chroniques et *smoldering* n'a été observée. Le taux de survie globale à dix ans était de 25,4 % et donc le pronostic reste médiocre, même dans ces formes d'ATL dites indolentes. D'une façon surprenante, les patients ayant reçu une chimiothérapie ont eu un pronostic encore plus décevant et une survie plus courte que les patients suivis par la stratégie d'observation vigilante. Ces résultats soulignent la nécessité de commencer un traitement par AZT et IFN chez les patients atteints d'ATL chronique ou *smoldering*, même quand ils sont encore asymptomatiques.

Nouveaux médicaments prometteurs pour le traitement des lymphomes T autres que la leucémie/lymphome T de l'adulte

- *Les inhibiteurs des histones déacétylases (vorinostat, romidepsine)*

Les inhibiteurs des histones déacétylases (HDAC) sont une nouvelle classe de composés destinés à agir au niveau transcriptionnel en interférant avec la modification épigénétique de la chromatine et la désacétylation des histones. Ils peuvent également augmenter l'acétylation d'autres protéines, telles que les facteurs de transcription nucléaires et cette dernière fonction assure la majorité de leur activité antitumorale.

Deux inhibiteurs d'HDAC (vorinostat et romidepsine) sont approuvés par la FDA pour le traitement des lymphomes T cutanés récidivants et réfractaires. Le taux de réponse est d'environ 30 % (30 % pour le vorinostat et 34 % pour la romidepsine) [95, 96]. La romidepsine est également efficace dans les lymphomes T périphériques (PTCL), avec des taux de réponse autour de 25-40 % dans deux études de phase II [97, 98]. À notre connaissance, ces médicaments n'ont pas encore été évalués dans l'ATL, soit en monothérapie soit en association avec d'autres médicaments pendant le traitement d'induction.

Cependant, une étude récente a utilisé l'association de l'AZT, de l'IFN et de l'acide valproïque (un autre inhibiteur de HDAC) comme traitement d'entretien chez 13 patients atteints d'ATL [99]. Un patient avait une réponse positive (diminution de la maladie ATL clonale par PCR). Les cellules

Copyright © 2017 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 20/03/2017.

Copyright © 2017 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 20/03/2017.

fraîches de ce patient ont été traitées *ex vivo* avec le vorinostat, et une augmentation de l'expression d'HTLV-1 et une induction de l'apoptose ont été demontrées. Cependant, l'induction d'une réponse immunitaire contre les cellules infectées par le virus n'a pas été abordée dans cette étude. En effet, les auteurs ont proposé que l'inhibition de l'HDAC pourrait réactiver le virus HTLV-1 latent dans les cellules ATL qui ont intégré un provirus intact, et donc pourrait aider à éliminer la maladie résiduelle [100].

• *L'alemtuzumab*

L'alemtuzumab (Campath-1H) est un anticorps anti-CD52 approuvé pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique. Un taux de réponse élevé a également été démontré dans une étude prospective incluant 39 patients atteints d'une leucémie T prolymphocytaire et traités avec l'alemtuzumab [101]. Le taux de réponse globale était de 76 %, avec 60 % de RC et 16 % de RP. Les réponses étaient durables, avec une médiane d'intervalle sans maladie de sept mois (entre 4 et 45 mois). Cependant, dans l'ATL, l'expérience est limitée à certains cas cliniques [102] ainsi qu'à une rémission complète chez un patient atteint d'ATL inclus dans une étude utilisant l'association de l'alemtuzumab et de la pentostatine dans divers types de PTCL [103]. À l'inverse, l'association de l'alemtuzumab avec la chimiothérapie conventionnelle dans les PTCL a montré une efficacité relative, mais un taux élevé d'infection.

• *Le SGN-35 (brentuximab vedotin)*

Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique qui cible la protéine membranaire CD30 et qui est lié à un agent antimitotique. Ce médicament est approuvé par la FDA pour le traitement du lymphome de Hodgkin et du lymphome T anaplasique CD30 positif. Des résultats récents *in vitro* et *in vivo* suggèrent que SGN-35 peut être efficace dans l'ATL [104].

Recommandations thérapeutiques dans la leucémie/lymphome T de l'adulte

• *Les formes chronique et* smoldering *d'ATL*

Comme indiqué précédemment, le pronostic des patients atteints de formes indolentes d'ATL (*smoldering* ou chronique) est meilleur que celui des patients atteints de formes aiguë et lymphomateuse. Une étude japonaise récente a montré un mauvais pronostic à long terme chez 90 patients atteints d'ATL indolente (65 ATL chroniques et 25 *smoldering* ATL) pris en charge par observation thérapeutique [60]. En outre, cette étude a suggéré que la chimiothérapie seule pourrait être aussi nuisible à ces formes [60]. Jusqu'à présent, il n'y a pas de facteurs pronostiques clairs qui peuvent prédire la transformation vers une forme agressive et par conséquent, le besoin d'un traitement pour les patients à risque de progression. De ce fait, la plupart des patients avec ATL chronique et *smoldering* doivent être traités. En fait, dans notre récente méta-analyse internationale, nous avons montré que les patients atteints d'ATL chronique ou *smoldering* qui ont reçu un traitement de première ligne avec l'association AZT/IFN avaient une excellente survie (100 % de survie globale au-delà de 5 ans) [81].

Ainsi, en dehors du contexte des essais cliniques, le traitement standard de première ligne pour l'ATL chronique ou *smoldering* est l'association AZT/IFN. Cependant, un traitement continu est obligatoire car la rechute survient toujours quand le traitement est arrêté [53-55]. La posologie initiale recommandée pour l'AZT est de 600 à 900 mg/j (en trois doses fractionnées) et pour l'IFN de 5 à 6×10^6 UI/m^2/j. Habituellement, après un mois, la posologie de l'AZT peut être réduite à 600 mg/j en deux doses fractionnées et la posologie de l'IFN peut être réduite à 3×10^6 UI/m^2/j, qui peut être aussi remplacé par une injection hebdomadaire de l'IFN pégylé à la dose de 1,5 µg/kg. Sur la base des études précliniques, des essais cliniques en cours testent actuellement l'ajout du trioxyde d'arsenic à l'association AZT/IFN comme un traitement de consolidation, dans le but ultime d'arrêter le traitement et d'obtenir une guérison par l'élimination potentielle des cellules initiatrices de la leucémie [33, 84-87].

• *La forme lymphomateuse d'ATL*

Les résultats de la méta-analyse internationale indiquent que le traitement antiviral (AZT et IFN) seul en première ligne est moins efficace que la chimiothérapie de première ligne dans les formes lymphomateuses [81]. Par conséquent, la chimiothérapie est la meilleure option en traitement de première ligne. Cependant, une étude britannique récente a démontré que l'association d'un traitement antiviral avec le protocole CHOP est supérieure à CHOP seul chez les patients atteints d'ATL lymphome [83].

Sur la base des différents essais japonais, le protocole de LSG15 est le traitement standard de l'ATL lymphome. Avec ce protocole de poly-chimiothérapie, le taux de RC des ATL lymphomes (66,7 %) est meilleur que celui des ATL aiguës (19,6 %) ou des ATL chroniques (40 %). Cependant, les patients ont rapidement rechuté et donc la survie à long terme reste médiocre [59]. Par conséquent, un traitement de consolidation est nécessaire. Une prophylaxie intrathécale doit être considérée, même en l'absence de symptômes cliniques, parce que plus de la moitié des rechutes dans de nouveaux sites après la chimiothérapie, se

produisent dans le système nerveux central. Une allogreffe de CSH doit être réalisée quand c'est possible [69].
Sur la base des données précliniques, les essais cliniques en cours testent l'efficacité de deux cycles de consolidation utilisant l'arsenic et l'IFN-α après l'obtention d'une RC, avec des résultats préliminaires assez encourageants (Suarez, Hermine *et al.*, données non publiées). Enfin, l'addition de l'AZT et de l'IFN, ou d'autres nouveaux traitements, tels que les inhibiteurs de HDAC, à la chimiothérapie pourrait améliorer le taux de rémission et la survie des patients [53-55] (*figure 1*).

- *La forme aiguë d'ATL*

Des essais japonais multiples ont clairement montré que les protocoles de poly-chimiothérapie ont peu d'effet dans l'ATL aiguë. Même si le protocole le plus intensif et le plus récent (LSG-15) a augmenté le taux de réponse, la médiane de survie et la survie globale restent médiocres [59, 62]. À l'inverse, les données de la méta-analyse internationale ont démontré que l'association de l'AZT et de l'IFN-α prolonge significativement la survie dans l'ATL aiguë, en particulier chez les patients en RC [81]. Par conséquent, en dehors du contexte des essais cliniques, le traitement standard actuel pour l'ATL aiguë est la thérapie antivirale avec l'association de l'AZT et de l'IFN-α [53-55]. Toutefois, une chimiothérapie initiale est parfois nécessaire car il peut être difficile de gérer les patients présentant une tumeur volumineuse ou une hypercalcémie sévère résistante aux bisphosphonates.
La posologie initiale recommandée pour l'AZT est de 600 à 900 mg/j (en trois doses fractionnées) et pour l'IFN de 5 à 6×10^6 UI/m^2/j. Habituellement, après un mois, la posologie de l'AZT peut être réduite à 600 mg/j en deux doses fractionnées et la dose de l'IFN peut être réduite à 3 à 5×10^6 UI/m^2/j ou encore remplacée par une injection hebdomadaire de 1,5 µg/kg d'IFN pégylé. Une prophylaxie intrathécale doit être considérée, même en l'absence de symptômes cliniques parce que chez plus de la moitié des rechutes dans de nouveaux sites après chimiothérapie, se produisent dans le système nerveux central. Nos résultats préliminaires indiquent que les patients ayant une p53 fonctionnelle sont plus susceptibles de répondre à l'association AZT/IFN [82]. Par conséquent, nous recommandons d'évaluer le statut de p53 par un test fonctionnel chez tous les patients atteints d'ATL aiguë [105]. Finalement, comme pour l'ATL chronique et *smoldering*, le contrôle de la maladie à long terme nécessite un traitement continu car la rechute survient presque toujours quand le traitement est arrêté.
Pour éviter la rechute, une allogreffe de CSH devrait être considérée pour les patients jeunes atteints d'ATL aiguë et ayant un donneur approprié. Comme dans d'autres formes d'ATL, sur la base de données précliniques, les essais cliniques en cours testent l'efficacité de l'arsenic et de l'IFN comme traitement de consolidation après l'obtention d'une rémission complète (*figure 1*).

Traitement de l'hypercalcémie et prophylaxie anti-infectieuse

L'hypercalcémie est souvent associée aux formes aiguës ou lymphome d'ATL et devrait être gérée par l'hydratation, les bisphosphonates, et l'initiation rapide du traitement spécifique de la maladie. Le triméthoprime-sulfaméthoxazole, le valacyclovir, et des agents antifongiques sont recommandés pour la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis carinii*, les infections virales et les infections fongiques, respectivement. La prophylaxie par l'ivermectine ou l'albendazole doit être considérée pour éviter une anguillulose systémique chez les patients ayant une histoire d'exposition passée et/ou présente au parasite responsable de la maladie.

Conclusion

Le traitement de l'ATL doit être adapté à la présentation clinique. L'association de l'AZT et de l'IFN est efficace dans les formes leucémiques de l'ATL et doit être considérée comme un traitement standard de première ligne dans ce cadre [53-55]. Ce traitement a clairement changé l'histoire naturelle de la maladie par l'amélioration significative de la survie à long terme chez les patients atteints d'ATL *smoldering* et chronique ainsi que d'un sous-groupe de patients atteints d'ATL aiguë avec p53 sauvage. Une exposition préalable à la chimiothérapie augmente le taux de complications et d'acquisition de résistance. Nous recommandons donc que l'association de l'AZT et de l'IFN soit utilisée comme traitement de première ligne dans les formes leucémiques, et que le traitement soit initié avec des doses élevées des deux agents car les doses réduites sont souvent inefficaces. À l'inverse, les patients atteints de la forme lymphomateuse bénéficient d'une chimiothérapie de première ligne, mais ils gardent un mauvais pronostic et rechutent rapidement. L'utilisation de l'AZT et de l'IFN, en association avec la chimiothérapie ou de façon séquentielle après chimiothérapie, peut augmenter le taux de réponse et la survie. L'allogreffe de CSH doit être envisagée chez les patients appropriés.
Pour prévenir la résistance, et éviter la rechute des patients en RC, il est impératif de réaliser des essais cliniques visant à évaluer de nouvelles thérapies ciblées telles que l'association de l'arsenic et de l'IFN, les inhibiteurs de HDAC, ou des anticorps monoclonaux. Actuellement, en raison de l'évolution défavorable des patients atteints d'ATL agressive (formes aiguë et lymphome), des études de phase II sont nécessaires dans le futur proche. Dans les formes

Copyright © 2017 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 20/03/2017.

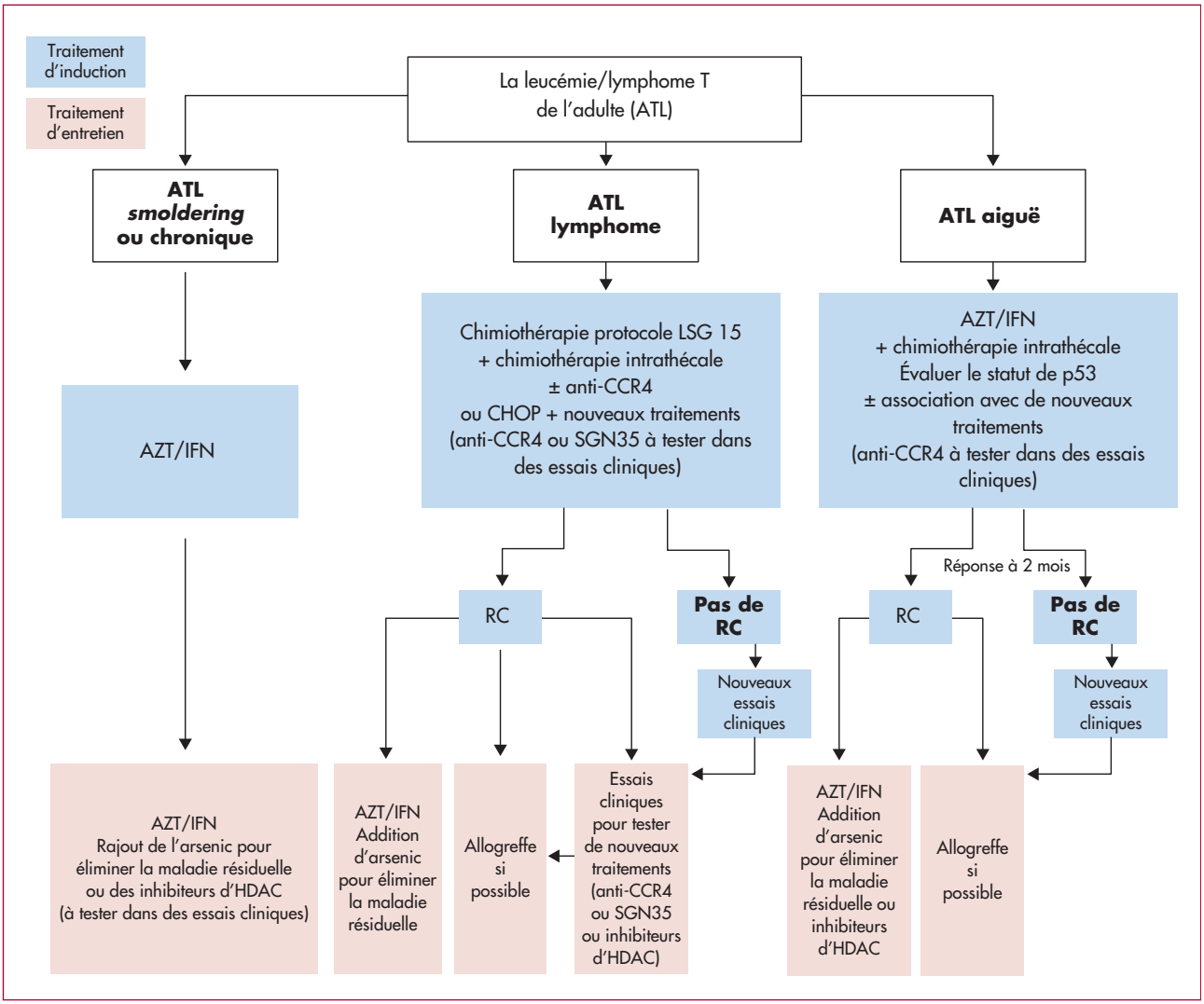

Figure 1. Recommandations thérapeutiques pour les patients atteints de différentes formes cliniques de la leucémie/lymphome T de l'adulte. RC = rémission complète ; AZT = zidovudine ; IFN = interféron alpha.

Copyright © 2017 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 20/03/2017.

chronique et *smoldering*, il est temps de mettre en place une étude randomisée de phase III pour évaluer l'efficacité de l'addition de ces nouveaux médicaments pour les patients traités par AZT et IFN, afin de parvenir non seulement au contrôle de la maladie à long terme mais aussi à l'interruption du traitement et la guérison de l'ATL.

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

1. Poiesz BJ, Ruscetti F, Gazdar A, Bunn P, Minna J, Gallo R. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980 ; 77 : 7415-9.

2. Hinuma Y, Komoda H, Chosa T, *et al.* Antibodies to adult T-cell leukemia-virus-associated antigen (ATLA) in sera from patients with ATL and controls in Japan: a nation-wide sero-epidemiologic study. *Int J Cancer* 1982 ; 29 : 631-5.

3. Gessain A, Barin F, Vernant JC, *et al.* Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985 ; 2 : 407-10.

4. Vernant JC, Buisson G, Sobesky G, Arfi S, Gervaise G, Roman G. Can HTLV-I lead to immunological disease. *Lancet* 1987 ; 2 : 404.

5. Bazarbachi A, Soriano V, Pawson R, *et al.* Mycosis fungoides and Sezary syndrome are not associated with HTLV-I infection: an international study. *Br J Haematol* 1997 ; 98 : 927-33.

6. Kaplan JE, Khabbaz RF. The epidemiology of human T-lymphotropic virus types I and II. *Med Virol* 1993 ; 3 : 137-48.

7. Paun L, Ispas O, Del Mistro A, Chieco-Bianchi L. HTLV-I in Romania. *Eur J Haematol* 1994 ; 52 : 117-8.

8. Gessain A. Epidemiology of HTLV-1 and associated disease. In: Höllsberg P, Hafler DA, editors. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1. Chichester : Wiley; 1996

Copyright © 2017 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 20/03/2017.

9. Rafatpanah H, Hedayati-Moghaddam MR, Fathimoghadam F, *et al.* High prevalence of HTLV-I infection in Mashhad. Northeast Iran: a population-based seroepidemiology survey. *J Clin Virol* 2011 ; 52 : 172-6.

10. Wattel E, Vartanian JP, Pannetier C, Wain-Hobson S. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J Virol* 1995 ; 69 : 2863-8.

11. Mortreux F, Kazanji M, Gabet AS, de Thoisy B, Wattel E. Two-step nature of human T-cell leukemia virus type 1 replication in experimentally infected squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J Virol* 2001 ; 75 : 1083-9.

12. Murphy E, Hanchard B, Figueroa J, *et al.* Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer* 1989 ; 43 : 250-3.

13. Hino S, Sugiyama H, Doi H, *et al.* Breaking the cycle of HTLV-I transmission *via* carrier mother's milk. *Lancet* 1987 ; 2 : 158-9.

14. Okochi K, Sato H, Hinuma Y. A retrospective study on transmission of adult T-cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. *Vox Sang* 1984 ; 46 : 245-53.

15. Franchini G. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. *Blood* 1995 ; 86 : 3619-39.

16. Waldmann TA, Longo DL, Leonard WJ, *et al.* Interleukin 2 receptor (Tac antigen) expression in HTLV-I-associated adult T-cell leukemia. *Cancer Res* 1985 ; 45 (suppl 9) : 4559s-62s.

17. Azimi N, Jacobson S, Leist T, Waldmann TA. Involvement of IL-15 in the pathogenesis of human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: implications for therapy with a monoclonal antibody directed to the IL-2/15R beta receptor. *J Immunol* 1999 ; 163 : 4064-72.

18. Yoshida M. Multiple viral strategies of HTLV-1 for dysregulation of cell growth control. *Annu Rev Immunol* 2001 ; 19 : 475-96.

19. Kfoury Y, Nasr R, Hermine O, de The H, Bazarbachi A. Proapoptotic regimes for HTLV-I–transformed cells: targeting Tax and the NF-kappaB pathway. *Cell Death Differ* 2005 ; 12 (Suppl 1) : 871-7.

20. Grassmann R, Aboud M, Jeang KT. Molecular mechanisms of cellular transformation by HTLV-1 Tax. *Oncogene* 2005 ; 24 : 5976-85.

21. Tabakin-Fix Y, Azran I, Schavinky-Khrapunsky Y, Levy O, Aboud M. Functional inactivation of p53 by human T-cell leukemia virus type 1 Tax protein: mechanisms and clinical implications. *Carcinogenesis* 2006 ; 27 : 673-81.

22. Taylor JM, Nicot C. HTLV-1 and apoptosis: role in cellular transformation and recent advances in therapeutic approaches. *Apoptosis* 2008 ; 13 : 733-47.

23. Jin DY, Spencer F, Jeang KT. Human T cell leukemia virus type 1 oncoprotein Tax targets the human mitotic checkpoint protein MAD1. *Cell* 1998 ; 93 : 81-91.

24. Boxus M, Twizere JC, Legros S, Dewulf JF, Kettmann R, Willems L. The HTLV-1 Tax interactome. *Retrovirology* 2008 ; 5 : 76.

25. Fraedrich K, Muller B, Grassmann R. The HTLV-1 Tax protein binding domain of cyclin-dependent kinase 4 (CDK4) includes the regulatory PSTAIRE helix. *Retrovirology* 2005 ; 2 : 54.

26. Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer* 2007 ; 7 : 270-80.

27. Chiari E, Lamsoul I, Lodewick J, Chopin C, Bex F, Pique C. Stable ubiquitination of human T-cell leukemia virus type 1 tax is required for proteasome binding. *J Virol* 2004 ; 78 : 11823-32.

28. Nasr R, Chiari E, El-Sabban M, *et al.* Tax ubiquitylation and sumoylation control critical cytoplasmic and nuclear steps of NF-kappaB activation. *Blood* 2006 ; 107 : 4021-9.

29. Lamsoul I, Lodewick J, Lebrun S, *et al.* Exclusive ubiquitination and sumoylation on overlapping lysine residues mediate NF-kappaB activation by the human T-cell leukemia virus Tax oncoprotein. *Mol Cell Biol* 2005 ; 25 : 10391-406.

30. Kfoury Y, Nasr R, Favre-Bonvin A, *et al.* Ubiquitylated Tax targets and binds the IKK signalosome at the centrosome. *Oncogene* 2008 ; 27 : 1665-76.

31. Kfoury Y, Setterblad N, El-Sabban M, *et al.* Tax ubiquitylation and SUMOylation control the dynamic shuttling of Tax and NEMO between Ubc9 nuclear bodies and the centrosome. *Blood* 2011 ; 117 : 190-9.

32. Shirinian M, Kfoury Y, Dassouki Z, El-Hajj H, Bazarbachi A. Tax-1 and Tax-2 similarities and differences: focus on post-translational modifications and NF-κB activation. *Front Microbiol* 2013 ; 4 : 231.

33. El-Sabban ME, Merhi RA, Haidar HA, *et al.* Human T-cell lymphotropic virus type 1–transformed cells induce angiogenesis and establish functional gap junctions with endothelial cells. *Blood* 2002 ; 99 : 3383-9.

34. Bazarbachi A, Abou Merhi R, Gessain A, *et al.* Human T-cell lymphotropic virus type I-infected cells extravasate through the endothelial barrier by a local angiogenesis-like mechanism. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 2039-46.

35. Arnulf B, Villemain A, Nicot C, *et al.* Human T-cell lymphotropic virus oncoprotein Tax represses TGF-beta 1 signaling in human T cells *via* c-Jun activation: a potential mechanism of HTLV-I leukemogenesis. *Blood* 2002 ; 100 : 4129-38.

36. Asquith B, Hanon E, Taylor GP, Bangham CR. Is human T-cell lymphotropic virus type I really silent? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2000 ; 355 : 1013-9.

37. Franchini G, Wong-Staal F, Gallo RC. Human T-cell leukemia virus (HTLV-I) transcripts in fresh and cultured cells of patients with adult T-cell leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984 ; 81 : 6207-11.

38. Tendler CL, Greenberg SJ, Blattner WA, *et al.* Transactivation of interleukin 2 and its receptor induces immune activation in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy: pathogenic implications and a rationale for immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990 ; 87 : 5218-22.

39. Gessain A, Louie A, Gout O, Gallo RC, Franchini G. Human T-cell leukemia-lymphoma virus type I(HTLV-I) expression in fresh peripheral blood mononuclear cells from patients with tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy. *J Virol* 1991 ; 65 : 1628-33.

40. Bangham CR. The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1. *J Gen Virol* 2003 ; 84 (Pt 12) : 3177-89.

41. Nasr R, El Hajj H, Kfoury Y, de Thé H, Hermine O, Bazarbachi A. Controversies in targeted therapy of adult T cell leukemia/lymphoma: ON target or OFF target effects? *Viruses* 2011 ; 3 : 750-69.

42. Maruyama K, Fukushima T, Kawamura K, Mochizuki S. Chromosome and gene rearrangements in immortalized human lymphocytes infected with human T-lymphotropic virus type I. *Cancer Res* 1990 ; 50 (suppl 17) : 5697S-702S.

43. Sakashita A, Hattori T, Miller CW, *et al.* Mutations of the p53 gene in adult T-cell leukemia. *Blood* 1992 ; 79 : 477-80.

44. Hasegawa H, Sawa H, Lewis MJ, *et al.* Thymus derived leukemia-lymphoma in mice transgenic for the Tax gene of human T-lymphotropic virus type I. *Nat Med* 2006 ; 12 : 466-72.

45. Portis T, Harding JC, Ratner L. The contribution of NF-kappa B activity to spontaneous proliferation and resistance to apoptosis in human T-cell leukemia virus type 1 Tax-induced tumors. *Blood* 2001 ; 98 : 1200-8.

46. Banerjee P, Rochford R, Antel J, *et al.* Proinflammatory cytokine gene induction by human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 Tax in primary human glial cells. *J Virol* 2007 ; 81 : 1690-700.

47. Arnulf B, Thorel M, Poirot Y, *et al.* Loss of the *ex vivo* but not the reinducible CD8-T-cell response to Tax in human T-cell leukemia virus type 1–infected patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 2004 ; 18 : 126-32.

48. Mesnard JM, Barbeau B, Devaux C. HBZ, a new important player in the mystery of adult T-cell leukemia. *Blood* 2006 ; 108 : 3979-82.

49. Matsuoka M, Green PL. The HBZ gene, a key player in HTLV-1 pathogenesis. *Retrovirology* 2009 ; 6 : 71.

50. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 1991 ; 79 : 428-37.

51. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, *et al.* Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 453-9.

52. Marçais A, Suarez F, Sibon D, Bazarbachi A, Hermine O. Clinical trials of adult T-cell leukaemia/lymphoma treatment. *Leuk Res Treat* 2012 ; 2012 : 932175.

53. Bazarbachi A, Ghez D, Lepelletier Y, *et al.* New therapeutic approaches for adult T-cell leukaemia. *Lancet Oncol* 2004 ; 5 : 664-72.

Copyright © 2017 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 20/03/2017.

54. Hermine O, Wattel E, Gessain A, Bazarbachi A. Adult T cell leukaemia: a review of established and new treatments. *BioDrugs* 1998 ; 10 : 447-62.

55. Bazarbachi A, Suarez F, Fields P, Hermine O. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2011 ; 118 : 1736-45.

56. Shimoyama M, *et al.* Major prognostic factors of adult patients with advanced T-cell lymphoma/leukemia. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 1088-97.

57. Tobinai M, Shimoyama K, Minato. *et al.* Japan Clinical Oncology Group phase II trial of second-generation LSG4 protocol in aggressive T- and B-lymphoma: a new predictive model for T- and B-lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994 ; 13 : 378.

58. Tsukasaki K, Tobinai K, Shimoyama M, *et al.* Deoxycoformycin-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9109). *Int J Hematol* 2003 ; 77 : 164-70.

59. Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, *et al.* A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *Br J Haematol* 2001 ; 113 : 375-82.

60. Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, *et al.* Long-term study of indolent adult T-cell leukemia lymphoma. *Blood* 2010 ; 115 : 433.

61. Shimoyama M, Ota K, Kikuchi M, *et al.* Chemotherapeutic results and prognostic factors of patients with advanced non-Hodgkin's lymphoma treated with VEPA or VEPA-M. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 128-41.

62. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, *et al.* VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5458-64.

63. Tsukasaki K, Maeda T, Arimura K, *et al.* Poor outcome of autologous stem cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma: a case report and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 1999 ; 23 : 87-9.

64. Phillips AA, Willim RD, Savage DG, *et al.* A multi-institutional experience of autologous stem cell transplantation in North American patients with human T-cell lymphotropic virus type-1 adult T-cell leukemia/lymphoma suggests ineffective salvage of relapsed patients. *Leuk Lymphoma* 2009 ; 50 : 1039-42.

65. Utsunomiya A, Miyazaki Y, Takatsuka Y, *et al.* Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001 ; 27 : 15-20.

66. Kami M, Hamaki T, Miyakoshi S, *et al.* Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Haematol* 2003 ; 120 : 304-9.

67. Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 2005 ; 19 : 829-34.

68. Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, *et al.* Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2005 ; 105 : 4143-5.

69. Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, *et al.* Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 2010 ; 116 : 1369.

70. Uike N, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Okamura J. Can allo-SCTwith RIC cureATLL? long-term survivors with excellent PS and with heterogenous HTLV-1 proviral load level. *Retrovirology* 2011 ; 8 : A33.

71. Itonaga H, Tsushima H, Taguchi J, *et al.* Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience. *Blood* 2013 ; 121 : 219-25.

72. Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, *et al.* Impact of graft-*versus*-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood* 2012 ; 119 : 2141-8.

73. Gill PS, Harrington Jr W, Kaplan MH, *et al.* Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1744-8.

74. Hermine O, Bouscary D, Gessain A, *et al.* Brief report: treatment of adult T-cell leukemialymphoma with zidovudine and interferon alfa. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1749-51.

75. Bazarbachi A, Hermine O. Treatment with a combination of zidovudine and alpha-interferon in naive and pretreated adult T-cell leukemia/lymphoma patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996 ; 13 (Suppl 1) : S186-90.

76. Hermine O, Allard I, Lévy V, *et al.* A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hematol J* 2002 ; 3 : 276-82.

77. White JD, Wharfe G, Stewart DM, *et al.* The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001 ; 40 : 287-94.

78. Matutes E, Taylor GP, Cavenagh J, *et al.* Interferon alpha and zidovudine therapy in adult T-cell leukaemia lymphoma: Response and outcome in 15 patients. *Br J Haematol* 2001 ; 113 : 779-84.

79. Ratner L, Harrington W, Feng X, *et al.* Human T cell leukemia virus reactivation with progression of adult T-cell leukemia-lymphoma. *PLoS One* 2009 ; 4 : e4420.

80. Besson C, Panelatti G, Delaunay C, *et al.* Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma by CHOP followed by therapy with antinucleosides, alpha interferon and oral etoposide. *Leuk Lymphoma* 2002 ; 43 : 2275-9.

81. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, *et al.* Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4177-83.

82. Datta A, Bellon M, Sinha-Datta U, *et al.* Persistent inhibition of telomerase reprograms adult Tcell leukemia to p53-dependent senescence. *Blood* 2006 ; 108 : 1021-9.

83. Hodson A, Mir N, Pagliuca A, *et al.* Addition of anti-viral therapy to chemotherapy improves overall survival in acute and lymphomatous adult T-cell leukaemia/lymphoma (ATLL). *Blood* 2010 ; 116 (Abstr 3961).

84. Bazarbachi A, El-Sabban ME, Nasr R, *et al.* Arsenic trioxide and interferon-alpha synergize to induce cell cycle arrest and apoptosis in human T-cell lymphotropic virus type I-transformed cells. *Blood* 1999 ; 93 : 278-83.

85. Nasr R, Rosenwald A, El-Sabban ME, *et al.* Arsenic/interferon specifically reverses 2 distinct gene networks critical for the survival of HTLV-1-infected leukemic cells. *Blood* 2003 ; 101 : 4576-82.

86. El Hajj H, El-Sabban M, Hasegawa H, *et al.* Therapy-induced selective loss of leukemia-initiating activity in murine adult Tcell leukemia. *J Exp Med* 2010 ; 207 : 2785-92.

87. Kchour G, Tarhini M, Kooshyar MM, *et al.* Phase 2 study of the efficacy and safety of the combination of arsenic trioxide, interferon alpha, and zidovudine in newly diagnosed chronic adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). *Blood* 2009 ; 113 : 6528-32.

88. Kchour G, Rezaee R, Farid R, *et al.* The combination of arsenic, interferon-alpha, and zidovudine restores an ''immunocompetent-like'' cytokine expression profile in patients with adult T-cell leukemia lymphoma. *Retrovirology* 2013 ; 10 : 91.

89. Suarez F, Marcais A, Ghez D, *et al.* Arsenic trioxyde in the treatment of HTLV1 associated ATLL. *Retrovirology* 2011 ; 8 : A59.

90. Waldmann TA, White JD, Goldman CK, *et al.* The interleukin-2 receptor: a target for monoclonal antibody treatment of human T-cell lymphotrophic virus I induced adult T-cell leukemia. *Blood* 1993 ; 82 : 1701-12.

91. Waldmann TA, White JD, Carrasquillo JA, *et al.* Radioimmunotherapy of interleukin-2R alpha expressing adult T-cell leukemia with yttrium-90-labeled anti-Tac. *Blood* 1995 ; 86 : 4063-75.

92. Moura I, Lepelletier Y, Arnulf B, *et al.* A neutralizing monoclonal antibody (mAb A24) directed against the transferrin receptor induces apoptosis of tumor T lymphocytes from ATL patients. *Retrovirology* 2011 ; 8 : A60.

93. Utsunomiya A, Tobinai K, Yamamoto K, *et al.* Promising results of an anti-CCR4 antibody, KW-0761, for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). *Retrovirology* 2011 ; 8 : A40.

94. Ishida T, Joh T, Uike N, *et al.* Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 837-42.

95. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, *et al.* Phase IIB multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 3109-15.

96. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, *et al.* Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4485-91.

97. Piekarz RL, Frye R, Prince HM, *et al.* Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2011 ; 117 : 5827.

98. Coiffier B, Pro B, Prince HM, *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* 2012 ; 30 : 631-6.

99. Ramos J, Toomey N, Diaz L, *et al.* Targeting HTLV-I latency in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Retrovirology* 2011 ; 8 : A48.

100. Afonso PV, Mekaouche M, Mortreux F, *et al.* Highly active antiretroviral treatment against STLV-1 infection combining reverse transcriptase and HDAC inhibitors. *Blood* 2010 ; 116 : 3802-8.

101. Dearden CE, Matutes E, Cazin B, *et al.* High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood* 2001 ; 98 : 1721-6.

102. Mone A, Puhalla S, Whitman S, *et al.* Durable hematologic complete response and suppression of HTLV-1 viral load following alemtuzumab in zidovudine/IFN-a-refractory adult T-cell leukemia. *Blood* 2005 ; 106 : 3380-2.

103. Ravandi F, Aribi A, O'Brien S, *et al.* Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5425-30.

104. Maeda N, Muta H, Oflazoglu E, Yoshikai Y. Susceptibility of human Tcell leukemia virus type I-infected cells to humanized anti-CD30 monoclonal antibodies *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Sci* 2010 ; 101 : 224-30.

105. Flaman JM, Frebourg T, Moreau V, *et al.* A simple p53 functional assay for screening cell lines, blood, and tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995 ; 92 : 3963-7.

Copyright © 2017 John Libbey Eurotext. Téléchargé par un utilisateur anonyme le 20/03/2017.