Revues générales

Intérêt du KIR3DL2 pour la prise en charge des lymphomes T cutanés

RÉSUMÉ : KIR3DL2 est un membre de la famille des récepteurs *Natural Killer*. Ce récepteur est exprimé par une minorité de lymphocytes NK et de lymphocytes CD8. Il est également exprimé à la surface des cellules de Sézary et de 80 % des lymphomes T cutanés. Ce biomarqueur est le marqueur diagnostique le plus sensible chez les malades ayant un syndrome de Sézary et peut permettre un diagnostic précoce de lymphomes chez les malades érythrodermiques.
KIR3DL2 est également un marqueur pronostique et une aide précieuse pour le suivi des malades sous traitement. En effet, il permet d'évaluer la maladie résiduelle et de détecter précocement la survenue de rechutes.
IPH4102 est un anticorps monoclonal humanisé qui détruit spécifiquement les lymphocytes T tumoraux. Cette nouvelle biothérapie ciblée, actuellement en cours d'évaluation, est un nouveau traitement prometteur des lymphomes T cutanés.

M. BAGOT
Service de Dermatologie, Université Paris 7 et Inserm U976, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

KIR3DL2/CD158k, un nouveau marqueur des lymphomes T cutanés

KIR3DL2 est un membre de la famille des récepteurs *Natural Killer*. Ce récepteur est exprimé par une minorité de lymphocytes NK et de lymphocytes CD8. Notre équipe a montré que ce récepteur est exprimé à la surface des cellules de Sézary [1] et que cette expression induit une résistance à l'apoptose des cellules tumorales [2].

Plusieurs études ont confirmé que ce nouveau marqueur permet d'identifier de manière fiable et reproductible les cellules tumorales dans le sang des patients [3-5]. En effet, la population de lymphocytes exprimant KIR3DL2 correspond exactement au clone T tumoral identifié par son réarrangement unique de la chaîne Vbeta du récepteur T pour l'antigène [6].

Les immunomarquages à l'aide d'un anticorps anti-CD158k sont également très utiles pour identifier les cellules tumorales dans la peau et les ganglions. Ils ont permis de montrer que cette cible est exprimée par d'autres sous-types de lymphomes T cutanés comme les lymphomes T anaplasiques CD30, les lymphomes gamma-delta, les lymphomes NK/T et certains lymphomes HTLV-1 [7, 8]. Les études ont montré que 80 % des lymphomes T cutanés expriment ce marqueur.

KIR3DL2 est le marqueur le plus sensible pour le diagnostic de syndrome de Sézary

Entre octobre 2007 et avril 2016, nous avons analysé les marqueurs diagnostiques de syndrome de Sézary sur une série de 64 malades suivis à l'hôpital Saint-Louis. Cette étude a montré que 87,5 % des malades exprimaient KIR3DL2 dans le sang. Ce marqueur était plus sensible que les marqueurs classiques de Sézary tels que la recherche

POINTS **FORTS**

- KIR3DL2 est un nouveau marqueur exprimé par 80 % des lymphomes T cutanés.
- KIR3DL2 est le marqueur le plus sensible pour le diagnostic de syndrome de Sézary.
- KIR3DL2 est un facteur pronostique important pour les malades ayant un syndrome de Sézary.
- IPH4102, un anticorps monoclonal dirigé contre KIR3DL2, est une nouvelle immunothérapie ciblée très prometteuse pour le traitement des lymphomes T cutanés.

de cellules de Sézary en cytomorphologie, le rapport CD4/CD8 ou la mesure des pourcentages de lymphocytes CD4+CD7- et CD4+CD26- [9].

Nous avions déjà montré précédemment que l'analyse des lymphocytes du sang exprimant KIR3DL2 pouvait permettre de faire précocement le diagnostic de syndrome de Sézary chez des malades érythrodermiques ayant une recherche de cellules de Sézary dans le sang négative [10]. Il a en outre été démontré que les syndromes de Sézary "invisibles", sans lésions cutanées, expriment KIR3DL2, ce qui peut faciliter le diagnostic [11].

KIR3DL2 est un facteur pronostique important pour les malades ayant un syndrome de Sézary

Sur notre série de 64 malades suivis pour un syndrome de Sézary, nous avons également analysé les facteurs pronostiques en analyse univariée et multivariée.

L'analyse univariée a identifié plusieurs facteurs pronostiques chez ces malades : un taux d'éosinophiles supérieur à 700/mm^3, des LDH supérieurs à 450 U/L et un pourcentage de lymphocytes du sang exprimant KIR3DL2 supérieur à 85 % au moment du diagnostic.

En analyse multivariée, seuls le taux d'éosinophiles et le pourcentage de lymphocytes KIR3DL2 gardaient une valeur significative indépendante pour la survie. En effet, les 40 malades ayant un pourcentage de lymphocytes KIR3DL2 inférieur à 85 % avaient une survie de 5,7 ans alors que les 24 malades ayant un pourcentage de lymphocytes KIR3DL2 supérieur à 85 % avaient une survie médiane de 3,2 ans [9].

KIR3DL2 est un biomarqueur très utile pour le suivi des malades sous traitement

Chez les malades ayant un syndrome de Sézary, l'efficacité des traitements est jugée sur l'atteinte cutanée, l'intensité du prurit et l'évaluation du nombre de cellules tumorales dans le sang. Nous avons comparé la recherche de cellules tumorales dans le sang en cytomorphologie et en cytométrie de flux. Chez plusieurs malades, alors que l'état clinique était très amélioré de même que le prurit et que la recherche de cellules de Sézary était négative, on pouvait observer des pourcentages variables de cellules CD4 + KIR3DL2 +, traduisant une efficacité incomplète des traitements. La détection de cette sous-population lymphocytaire pouvait également précéder une rechute clinique. Ces résultats indiquent que KIR3DL2 est un biomarqueur très sensible pour détecter la maladie résiduelle chez les patients et pour prédire la survenue de rechutes.

IPH4102, un anticorps monoclonal dirigé contre KIR3DL2, est un nouveau traitement prometteur des lymphomes T cutanés

KIR3DL2 est donc un biomarqueur très utile en pratique pour le diagnostic et le suivi des malades ayant un syndrome de Sézary. En raison de son expression limitée aux cellules tumorales, ce marqueur est également une très intéressante cible potentielle pour une nouvelle immunothérapie ciblée des lymphomes T cutanés. Plusieurs anticorps humanisés dirigés contre KIR3DL2 ont été produits et analysés *in vitro* et *in vivo* chez la souris et le singe. L'anticorps sélectionné à la suite de ces études précliniques, IPH4102, induit une déplétion des lymphocytes T tumoraux par un phénomène de cytotoxicité dépendante de l'anticorps (ADCC) et de phagocytose dépendante de l'anticorps (ADPC) [6, 12]. Cette nouvelle immunothérapie ciblée est actuellement testée dans une étude de phase I internationale multicentrique. Dix doses successivement croissantes ont été administrées aux patients. Les résultats montrent une tolérance et une efficacité très prometteuses.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bagot M, Moretta A, Sivori S *et al.* CD4+ cutaneous T-cell lymphoma cells express the p140-killer cell immunoglobulin-like receptor. *Blood*, 2001;97:1388-1391.
2. Thonnart N, Caudron A, Legaz I *et al.* KIR3DL2 is a coinhibitory receptor on Sézary syndrome malignant T cells that promotes resistance to activation-induced cell death. *Blood*, 2014;124:3330-3332.

Revues générales

3. Bahler DW, Hartung L, Hill S *et al.* CD158k/KIR3DL2 is a useful marker for identifying neoplastic T-cells in Sezary syndrome by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*, 2008;74:156-162.
4. Bouaziz JD, Remtoula N, Bensussan A *et al.* Absolute CD3+CD158k+ lymphocyte count is reliable and more sensitive than cytomorphology to evaluate blood tumour burden in Sezary syndrome. *Br J Dermatol*, 2010;162:123-128.
5. Moins-Teisserenc H, Daubord M, Clave E *et al.* CD158k is a reliable marker for diagnosis of Sezary syndrome and reveals an unprecedented heterogeneity of circulating malignant cells. *J Invest Dermatol*, 2015;135:247-257.
6. Marie-Cardine A, Viaud N, Thonnart N *et al.* IPH4102, a humanized KIR3DL2 antibody with potent activity against cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Res*, 2014;74:6060-6070.
7. Battistella M, Janin A, Jean-Louis F *et al.* KIR3DL2 (CD158k) is a potential therapeutic target in primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Br J Dermatol*, 2016;175:325-333.
8. Battistella M, Leboeuf C, Ram-Wolff C *et al.* KIR3DL2 expression in cutaneous T-cell lymphomas: expanding the spectrum for KIR3DL2 targeting. *Blood*, 2017;130:2900-2902.
9. Hurabielle C, Thonnart N, Ram-Wolff C *et al.* Usefulness of KIR3DL2 to Diagnose, Follow-Up, and Manage the Treatment of Patients with Sézary Syndrome. *Clin Cancer Res*, 2017;23:3619-3627.
10. Hurabielle C, Michel L, Ram-Wolff C *et al.* Expression of Sezary biomarkers in the blood of erythrodermic mycosis fungoides patients. *J Invest Dermatol*, 2016;136:317-320.
11. Henn A, Michel L, Fite C *et al.* Sézary syndrome without erythroderma. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:1003-1009.
12. Sicard H, Bonnafous C, Morel A *et al.* A novel targeted immunotherapy for CTCL is on its way: anti-KIR3DL2mAb IPH4102 is potent and safe in non-clinical studies. *Oncoimmunology*, 2015;4:e1022306.

L'auteure a déclaré les conflits d'intérêts suivants : brevet KIR3DL2, conseil scientifique Innate Pharma.

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

☐ oui, je m'abonne à ***Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie***

Médecin : ☐ **1 an : 60 €** ☐ **2 ans : 95 €**

Étudiant/Interne : ☐ **1 an : 50 €** ☐ **2 ans : 70 €**
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ **1 an : 80 €** ☐ **2 ans : 120 €**
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : **Performances Médicales**
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n° ⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊

(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : ⌊⌊⌊⌊ Cryptogramme : ⌊⌊⌊

Signature :