

CUTALLO : Etude prospective, contrôlée, multicentrique évaluant l'intérêt de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les lymphomes T cutanés épidermotropes de stade avancé avec facteurs de mauvais pronostic

## PROTOCOLE DE RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

Version N°2.0 du 10/04/2018  
Code projet AP-HP : NI 14018

Investigateur Coordonnateur : **Pr Régis PEFFAULT DE LATOUR**  
Service d'Hématologie - Greffes  
Hôpital Saint-Louis  
Tel: (33) 01 42 38 50 73  
Email: regis.peffaultdelatour@aphp.fr

Responsable scientifique : **Dr Adèle DE MASSON**  
Service de Dermatologie  
Hôpital Saint-Louis  
Tel: (33) 1 53 72 20 65  
Email: adele.de-masson@inserm.fr

Gestionnaire : AP-HP  
Département de la Recherche Clinique et du développement (DRCD)  
Réfèrent projet : **Mme Stéphanie DIOSZEGHY**  
Hôpital Saint-Louis  
1, avenue Claude Vellefaux  
Tel: (33) 1 40 27 57 27  
Email: stephanie.lehain-dioszeghy@aphp.fr

Structure chargée du suivi de la recherche :  
URC Cancérologie du GH Lariboisière Saint Louis  
SBIM. Hôpital Saint Louis  
1, avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France  
Réfèrent projet : **Pr Sylvie. CHEVRET (Resp.)**  
**EI Mountacer Billah EL ABBASSI (CP)**  
Tel : (33) 01 42 49 97 42 / 01 42 38 53 23  
Fax (33) 01 42 49 97 45  
E-mails : sylvie.chevret@paris7.jussieu.fr  
el-abbassi.el-mountacer@paris7.jussieu.fr

Page de SIGNATURE

Titre : CUTALLO  
Version N° 2.0 du 10/04/2018

La recherche sera conduite conformément au protocole et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Responsable scientifique / investigateur  
coordonnateur

Pr Régis PEFFAULT DE LATOUR  
Service d'Hématologie - Greffes  
Hôpital Saint-Louis  
Tel: (33) 01 42 38 50 73  
Email: regis.peffaultdelatour@sls.aphp.fr

Date : 18 avril 2018  
Signature :



Directrice du DRCI  
Mme Florence Favrelle-Feuillade  
Assistance Publique – Hôpitaux de Paris  
Délégation à la Recherche Clinique et à  
l'Innovation  
Hôpital Saint Louis  
75010 PARIS

Date : ...../...../.....  
Signature :

La recherche a reçu un avis favorable du CPP le 25/06/2015 et une autorisation de la CNIL en date du 15/04/2016.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>1.</b>	<b>RESUME .....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE .....</b>	<b>6</b>
2.1.	ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES RELATIVES AU DOMAINE CONCERNE .....	6
2.2.	DESCRIPTION DE LA POPULATION A ETUDIER ET JUSTIFICATION DE SON CHOIX .....	7
2.3.	DESCRIPTION DU OU DES ELEMENTS SUR LESQUELS PORTE LA RECHERCHE .....	8
2.4.	JUSTIFICATION DE LA DUREE DE LA RECHERCHE .....	8
<b>3.</b>	<b>OBJECTIFS.....</b>	<b>9</b>
3.1.	OBJECTIF PRINCIPAL.....	9
3.2.	OBJECTIFS SECONDAIRES .....	9
<b>4.</b>	<b>METHODE ET POPULATION .....</b>	<b>9</b>
4.1.	CRITERE D’EVALUATION PRINCIPAL ET, LE CAS ECHEANT, CRITERES D’EVALUATION SECONDAIRES	9
4.2.	POPULATION ETUDIEE .....	11
4.3.	DEROULEMENT DE LA RECHERCHE .....	12
4.4.	DUREE DE LA RECHERCHE .....	18
<b>5.</b>	<b>RISQUES.....</b>	<b>19</b>
<b>6.</b>	<b>ASPECTS STATISTIQUES .....</b>	<b>19</b>
6.1.	JUSTIFICATION STATISTIQUE DE LA TAILLE DE L’ECHANTILLON.....	19
6.2.	DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES Y COMPRIS LE CALENDRIER DES ANALYSES INTERMEDIAIRES PREVUES.....	19
6.3.	METHODE DE PRISE EN COMPTE DES DONNEES MANQUANTES OU NON VALIDES .....	20
<b>7.</b>	<b>GESTION DES DONNEES .....</b>	<b>20</b>
7.1.	MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES .....	20
7.2.	CIRCUIT DES DONNEES .....	20
7.3.	DROITS D’ACCES AUX DONNEES DES SUJETS ET DOCUMENTS SOURCES.....	20
7.4.	CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES .....	21
<b>8.</b>	<b>CONTROLE DE LA QUALITE.....</b>	<b>21</b>
8.1.	QUALIFICATION DES INTERVENANTS.....	21
8.2.	QUALITE DES DONNEES (SI MONITORING) .....	21
<b>9.</b>	<b>ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX .....</b>	<b>21</b>
9.1.	ROLE DU GESTIONNAIRE .....	21
9.2.	MODALITES D’INFORMATION DES SUJETS ET LE CAS ECHEANT, DE CONSENTEMENT .....	21
9.3.	ASSURANCE (LE CAS ECHEANT).....	22
9.4.	AVIS DU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES .....	22
9.5.	TRAITEMENT DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL – DECLARATION CNIL.....	22
9.6.	COLLECTION D’ECHANTILLONS BIOLOGIQUES (LE CAS ECHEANT) .....	22
9.7.	RESPONSABILITES VIS-A-VIS DU GESTIONNAIRE .....	22
9.8.	RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE.....	22
<b>10.</b>	<b>REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION .....</b>	<b>22</b>
<b>11.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>23</b>
<b>12.</b>	<b>ANNEXES .....</b>	<b>26</b>
12.1.	LISTE DES INVESTIGATEURS .....	32

## 1. RESUME

Gestionnaire	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Titre	Etude prospective, contrôlée, multicentrique évaluant l'intérêt de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les lymphomes T cutanés épidermotropes (LTCE) de stade avancé avec facteurs de mauvais pronostic
Titre abrégé	CUTALLO
Responsable scientifique	Pr Régis PEFFAULT DE LATOUR / Dr Adèle DE MASSON
Nombre de centres	58
Nombre de sujets prévus	78
Objectifs	<p>L'objectif principal est de comparer l'efficacité de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques de donneur génoidentique, phénoïentique de compatibilité HLA 10/10èmes ou haploïentique après conditionnement réduit au traitement standard dans les LTCE de stade avancé avec facteurs de mauvais pronostic.</p> <p>Les objectifs secondaires sont de comparer la survie globale et la qualité de vie des patients, ainsi que d'évaluer la tolérance du traitement par allogreffe et l'utilité de biomarqueurs sanguins dans le suivi de la maladie.</p>
Critères d'évaluation	<p>Le critère d'évaluation principal est la survie sans progression 3 ans après l'inclusion.</p> <p>Les critères d'évaluation secondaires sont la survie globale, prise de greffe, maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë et chronique, rechute, mortalité liée au traitement, qualité de vie, dosage de biomarqueurs sanguins.</p>
Méthodologie	<p>Il s'agit d'une étude prospective observationnelle multicentrique, contrôlée, ouverte. Pour être éligibles, les patients consentants doivent avoir entre 18 et 65 ans, sans contre-indication à l'allogreffe, présenter un LTCE avancé avec au moins un facteur de mauvais pronostic, et être en réponse complète ou réponse partielle de la maladie à l'inclusion définitive. Un donneur doit avoir été recherché pour permettre l'inclusion. Les patients sont sélectionnés au moment de la recherche de donneur quels qu'en soient les résultats, et sont ensuite comparés sur la base donneur (allogreffe) versus pas de donneur (pas d'allogreffe) pour assurer au mieux la comparabilité des deux groupes. Les patients ayant un donneur génoidentique, un donneur non apparenté HLA 10/10 ou un donneur haploïentique sont allogreffés. Les patients n'ayant pas de donneur génoidentique, non apparenté 10/10 ou haploïentique ne sont pas allogreffés mais reçoivent un traitement standard.</p>
Critères de sélection de la population	<p><b>Critères d'inclusion</b>  <i>Pour être admissibles, les patients doivent satisfaire aux six critères suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Age <math>\geq</math> 18 et <math>\leq</math> 70 ans</li> <li>-Diagnostic confirmé de lymphome T cutané épidermotrope selon les critères WHO-EORTC, de stade IIB, III, IVA ou IVB selon les critères ISCL-EORTC</li> <li>-Réponse partielle ou complète du lymphome au moment de l'inclusion définitive</li> <li>-Consentement éclairé signé par le patient</li> </ul>

Protocole CUTALLO, version 2.0 du 10/04/2018

4/36

*Ce document est la propriété du DRCD / APHP. Toute reproduction est formellement interdite.*

Suivant modèle REC-DTYP-0049 version 1 du 01/06/2010

	<p>-Contraception chez les femmes en âge de procréer          -Recherche d'un donneur de cellules souches hématopoïétiques effectuée au moment de l'inclusion définitive</p> <p><i>Et au moins l'un des trois critères suivants :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rechute précoce (dans l'année) ou absence de réponse après au moins une ligne de chimiothérapie systémique (à l'exclusion des traitements suivants : méthotrexate, interféron-<math>\alpha</math> sous cutané, rétinoïdes oraux)</li> <li>-Transformation histologique précoce en lymphome à grandes cellules (dans les deux ans après le diagnostic de lymphome T cutané épidermotrope)</li> <li>-Envahissement ganglionnaire N3 (critères ISCL-EORTC) ou viscéral par le lymphome</li> </ul> <p><b>Critères de non inclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure ou autre néoplasie</li> <li>-Maladie psychotique évolutive</li> <li>-Fraction d'éjection ventriculaire gauche &lt; 50%</li> <li>-Insuffisance respiratoire sévère obstructive ou restrictive définie par VEMS &lt; 30% ou CPT &lt; 30% ou capacité de diffusion du monoxyde de carbone &lt; 30% des valeurs théoriques</li> <li>-Clairance de la créatinine &lt; 50 ml / min,</li> <li>-SGPT &gt; 2xN, ou bilirubine sérique &gt; 2xN en l'absence d'envahissement hépatique par le lymphome</li> <li>-Absence d'affiliation au régime de la Sécurité Sociale</li> <li>-Femme enceinte ou allaitante</li> <li>-Patient sous tutelle ou curatelle</li> <li>-Lymphome HTLV-1</li> </ul>
Calendrier de la recherche	<p>Période d'inclusion : septembre 2015 – septembre 2020          Durée d'observation du patient : 36 mois (+4 mois de sélection)          Durée de l'étude : 8 ans et 4 mois</p>
Analyse statistique	<p>La comparaison de la survie sans progression à 3 ans entre les 2 groupes fait intervenir une méthode d'appariement sur les scores de propension afin de prendre en compte un éventuel biais dans cette étude non interventionnelle.</p>

## 2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

### 2.1. Etat actuel des connaissances relatives au domaine concerné

#### Lymphomes T cutanés épidermotropes (LTCE)

Les lymphomes T cutanés primitifs sont un groupe de rares lymphomes T périphériques qui atteignent principalement la peau et présentent souvent une évolution différente des lymphomes T ganglionnaires. Les lymphomes T cutanés épidermotropes (LTCE), mycosis fongicoïde et syndrome de Sézary, sont les sous-types les plus fréquents de lymphomes cutanés primitifs. Le mycosis fongicoïde (MF) est caractérisé sur le plan clinique par des plaques érythémateuses d'évolution indolente et sur le plan histologique par une prolifération de lymphocytes T de taille petite ou moyenne avec des noyaux cérébriformes. Le MF est la forme la plus commune de lymphome T cutané, représentant 54 à 72% des cas, mais c'est néanmoins une maladie rare : l'incidence des lymphomes T cutanés ajustée selon l'âge est d'environ 7,7 nouveaux cas par 1.000.000 personnes-années (1). La plupart des patients atteints de MF au stade précoce n'évoluera pas vers un stade avancé. Cependant, 25-33% des patients évoluent vers un stade avancé (stade OMS-EORTC IIB à IV) avec l'apparition de tumeurs cutanées (stade IIB), d'érythrodermie (stades III et IV), ou d'envahissement ganglionnaire (2,3). Le stade avancé de la maladie est associé à un mauvais pronostic (4). La stratégie de traitement du MF est guidée par le stade clinique de la maladie. La maladie à un stade précoce est généralement traitée avec des topiques cutanés, de la PUVAthérapie (psoralène et UVA), de l'interféron alpha sous-cutané, des rétinoïdes oraux ou du méthotrexate à faible dose, utilisés seuls ou en combinaison. Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif des LTCE au stade avancé. Le traitement de la maladie à un stade avancé est plus problématique et nécessite souvent une approche multidisciplinaire. L'interféron-alpha, le méthotrexate à faible dose et les rétinoïdes oraux tels que le bexarotène (ainsi que photophérese extracorporelle dans les stades érythrodermiques) peuvent encore être utilisés au stade avancé. Cependant, au stade avancé, les rechutes ou l'état réfractaire de la maladie sont fréquents. Ces patients nécessitent l'utilisation de chimiothérapie, d'inhibiteurs d'histone désacétylases, d'immunothérapie ou l'inclusion dans des essais cliniques. Malgré des taux de réponse globale élevés avec certaines de ces thérapies, une caractéristique commune de ces traitements de la maladie est la courte durée de réponse (5–8). Dans une étude rétrospective récente par notre groupe sur l'utilisation de l'alemtuzumab chez 39 patients avec LTCE avancé, le temps médian jusqu'à progression chez les répondeurs était de 3,4 mois (8). Dans une étude rétrospective à long terme récente examinant les patients avec LTCE avancé traités par gemcitabine, la survie globale (*overall survival, OS*) estimée à 15 ans était de 47%, tandis que la survie sans progression (*progression-free survival, PFS*) à 15 ans était de 8,8%. La PFS à 3 ans était de 20% (9). L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques a montré des résultats décevants dans ce cadre, avec des rechutes précoces dans une grande majorité des cas (10,11).

Les patients atteints de LTCE avancé en rechute ou réfractaire reçoivent ainsi généralement plusieurs lignes de traitements systémiques successives jusqu'à ce qu'ils ne peuvent plus supporter aucun traitement en raison d'une immunosuppression profonde et / ou d'un état général altéré. Ce type d'évolution, ainsi que les caractéristiques spécifiques des LTCE qui possèdent des conséquences fonctionnelles, telles que douleur, prurit, interactions sociales altérées, anxiété et dépression, peuvent expliquer la qualité de vie très altérée des LTCE au stade avancé (12).

Par conséquent, la recherche et le développement de thérapies capables d'induire une rémission à long terme dans le MF au stade avancé et le syndrome de Sézary (SS) est un enjeu crucial.

#### Expérience de la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques dans les LTCE avancés

Depuis le premier cas publié en 1994 rapportant une rémission à long terme chez un patient avec un stade avancé de MF après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (13), suggérant que l'allogreffe pourrait être un traitement curatif du MF, plusieurs études rétrospectives ont confirmé que l'allogreffe apporte un effet *graft-versus-lymphoma* (GVL) dans les LTCE. Dans de nombreuses analyses rétrospectives, l'allogreffe conduisait à des rémissions à long terme chez des patients atteints de LTCE au stade avancé (11,14–17). Certains patients ayant rechuté après allogreffe présentaient des rémissions complètes secondaires après perfusions de lymphocytes du donneur

(*donor lymphocyte infusion, DLI*), ce qui est en faveur de l'existence d'un effet GVL (14,18,19). La réaction du greffon contre l'hôte (*graft-versus-host disease, GVHD*) sévère est une des complications majeures après allogreffe. Néanmoins, la GVHD dans sa forme limitée est associée à une survie prolongée sans maladie (20). Comme la GVHD se produit fréquemment dans la peau, le site tumoral majeur dans le MF, ce phénomène peut également contribuer à l'efficacité de l'allogreffe dans cette maladie. Des données rétrospectives à long terme ont été publiées récemment par Duarte et al (17). Avec un suivi médian chez les survivants de 60 mois (4-117), l'allogreffe offrait aux patients atteints de MF/SS une OS estimée à 66% à un an, 54% à trois ans, et 48% à cinq ans (95% CI : 36% - 64%), et une PFS de 41% à un an, 35% à trois ans, et 33% à cinq ans (95% CI: 23% - 48%). La mortalité liée au traitement était de 22% à cinq ans. La rechute / progression de la maladie est la principale complication, avec un total de 26 cas (43%) à une médiane de 3,8 mois (1-37) après HSCT. Nous avons récemment rapporté notre expérience française et belge de l'allogreffe dans les lymphomes T cutanés avancés (18). Cette étude comprenait 31 patients atteints de LTCE à un stade avancé, lourdement pré-traités. Vingt-quatre patients (65%) avaient une maladie de stade IV. Après un suivi médian de 29 mois, 19 patients avaient eu une rechute, conduisant à une incidence cumulative de rechute à deux ans de 56% (IC 95%: 0,38 à 0,74). L'OS à 2 ans était de 57% (IC 95%: 0,41 à 0,77) et la PFS de 31% (IC 95%: 0,19 à 0,53). Une maladie en réponse complète ou très bonne réponse partielle avant la transplantation (versus réponse partielle, stabilité ou progression) était associée à une PFS plus longue (HR = 0,3 ; IC 95%: 0,1 à 0,8; P = 0,01). L'utilisation de sérum anti-lymphocytaire était associée à une PFS plus courte (HR = 2,9 ; IC à 95%: 1.3 à 6.2; P = 0,01), mais aussi à une mortalité liée au traitement plus faible (HR =  $10^{-7}$ , IC 95%:  $4.10^{-8}$  -  $2.10^{-7}$ ; P<0,001) en analyse univariée. En analyse multivariée, l'utilisation de sérum antilymphocytaire était le seul facteur significativement associé à une diminution de la PFS (P = 0,04), ce qui est un argument de plus en faveur d'un effet GVL dans cette maladie. La PFS à 2 ans était de 56% chez les patients avec une réponse complète ou très bonne réponse partielle du lymphome avant allogreffe et 46% chez les patients n'ayant pas reçu de sérum antilymphocytaire. La mortalité liée au traitement était de 18%, comparable à celle rapportée par Duarte et al. (17).

Comme indiqué ci-dessus, l'allogreffe est faisable, acceptable, et peut induire un effet GVL dans les LTCE au stade avancé. Toutefois, seules des études rétrospectives sont publiées. Deux revues systématiques de la littérature existante (21,22) dont une récente revue systématique Cochrane (22) ont été réalisées. Bien que suggérant un probable effet GVL induit par l'allogreffe dans cette maladie, ces études ne fournissent pas de preuves convaincantes de la supériorité de l'allogreffe par rapport aux traitements standards des LTCE avancés, en raison du manque de données prospectives contrôlées. À ce jour, il existe des essais cliniques prospectifs en cours portant sur l'allogreffe dans les LTCE mais ceux-ci ne comportent pas de bras contrôle. Il y a donc un besoin urgent d'acquérir des données multicentriques, contrôlées, prospectives, pour déterminer le rôle de l'allogreffe dans le traitement des LTCE avancés.

## **2.2.Description de la population à étudier et justification de son choix**

L'objectif principal de cette étude est d'étudier le rôle de l'allogreffe dans le traitement des LTCE avancés dans un contexte prospectif, multicentrique et contrôlé, afin d'acquérir un niveau de preuve élevé.

Cela ne peut pas être réalisé dans un contexte rétrospectif, en raison du biais dans le choix du groupe contrôle: les patients ayant été allogreffés étant souvent plus jeunes, en meilleur état général et avec une maladie chimio-sensible. Il a été démontré que ces 3 facteurs avaient un fort impact sur l'évolution clinique des LTCE dans plusieurs études de grande envergure (23). Nous prévoyons donc d'inclure dans notre étude tous les patients atteints de LTCE avancé avec au moins un facteur de mauvais pronostic (au moins une rechute précoce, c'est-à-dire dans l'année suivant le début d'un traitement systémique du lymphome ; ou transformation histologique précoce, c'est-à-dire dans les 2 ans suivant le diagnostic de lymphome ; ou atteinte ganglionnaire ou viscérale par le lymphome) n'ayant pas de contre-indication à l'allogreffe (âgés de 18 à 70 ans inclus, sans défaillance d'organe) puis de les comparer ensuite prospectivement sur une base donneur / pas de donneur, afin d'assurer la meilleure comparabilité possible entre les deux groupes d'étude. Ces patients devront être en rémission complète ou partielle du lymphome au moment de l'inclusion définitive. Ces patients sont en effet ceux à qui est proposée habituellement une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (17-19).

## 2.3. Description du ou des éléments sur lesquels porte la recherche

1) Après l'inclusion définitive, nous recommandons que les patients ayant un donneur génoidentique ou phénoïdentique HLA compatible 10/10 reçoivent une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après conditionnement atténué (bras HSCT). Le conditionnement d'intensité réduite recommandé comprend fludarabine 90 mg / m<sup>2</sup> IV et melphalan 140 mg / m<sup>2</sup> IV ou fludarabine et busulfan sans déplétion lymphocytaire, car ce type de conditionnement est celui pour lequel il existe le plus de données favorables dans la littérature dans cette maladie (14,18,19). Les patients dans le bras HSCT devraient recevoir les cellules souches du sang périphérique de leur donneur apparenté s'il est disponible, sinon de leur donneur non apparenté HLA compatible 10/10 ou haploïdentique. Ce schéma de prise en charge correspond aux standards de traitement dans cette maladie au stade avancé (18,24).

2) Après l'inclusion définitive, les patients n'ayant pas de donneur génoidentique, phénoïdentique 10/10 ou haploïdentique disponible ne reçoivent pas d'allogreffe, mais reçoivent un autre traitement de leur lymphome T cutané défini au cas par cas selon le type de lymphome, le stade clinique et la réponse aux différents traitements reçus antérieurement par le patient.

En effet, considérant :

-l'absence de données prospectives contrôlées publiées permettant de documenter la supériorité de l'allogreffe standard (c'est-à-dire de donneur génoidentique ou phénoïdentique 10/10) par rapport aux autres traitements (hors allogreffe) dans cette maladie (bien que l'allogreffe soit réalisée en routine chez les patients au stade avancé et en bon état général),

-le risque lié aux allogreffes dites alternatives (c'est-à-dire de donneur phénoïdentique 9/10, de sang de cordon),

Il ne nous semble pas raisonnable de recommander la réalisation d'une allogreffe alternative chez les patients n'ayant pas de donneur génoidentique, phénoïdentique 10/10 ou haploïdentique dans cette maladie. Ces recommandations ont été validées lors du conseil scientifique de la Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire en janvier 2014.

La recherche porte principalement sur la survie sans progression, la progression étant définie et évaluée selon les critères internationaux (International Society of Cutaneous Lymphomas, ISCL/ European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) utilisés dans le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary et publiés dans le Journal of Clinical Oncology en 2011 (25). Ainsi, la progression cutanée est évaluée par le score mSWAT (modified Severity Weighted Assessment Tool) à l'inclusion puis à 1, 2, 3, 6, 12, 24 et 36 mois (25) (**Annexes 1-5**).

Les paramètres cliniques et biologiques seront évalués à l'inclusion puis à 1, 2, 3, 6, 12, 24 et 36 mois post-inclusion. Un TDM thoraco-abdo-pelvien sera réalisé à l'inclusion puis à 3, 6, 12, 24 et 36 mois. En plus des critères cliniques, biologiques et radiologiques habituels d'évaluation, nous prévoyons de prélever 30 ml supplémentaires de sang au cours d'un prélèvement normalement réalisé dans le suivi de routine du patient, pour les études de biomarqueurs, au moment de l'inclusion puis à 1 an après inclusion. Dans le cadre du suivi habituel des patients atteints de maladies cutanées chroniques, nous prévoyons également d'évaluer la qualité de vie du patient à l'inclusion puis à 3, 12, 24 et 36 mois par des questionnaires standardisés remplis par le patient (EORTC QLQ-C30 et Skindex-29) (**Annexes 6 et 7**).

## 2.4. Justification de la durée de la recherche.

Le nombre de patients à inclure est estimé à 78 (cf 6.1 Justification statistique de la taille de l'échantillon). En tenant compte de nos capacités de recrutement évaluées par les registres annuels du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés, une durée d'inclusion de 5 ans est prévue afin de pouvoir enregistrer suffisamment de patients pour répondre à la question posée. Quatre mois sont nécessaires entre la visite de sélection et la visite d'inclusion définitive, afin de s'assurer que le patient réponde aux différents critères de sélection (inclusion et non-inclusion), d'organiser la recherche du donneur et l'allogreffe si elle a lieu. La durée de suivi est de 3 ans après inclusion, afin d'avoir pour chaque patient suffisamment de recul sur la qualité de vie après allogreffe et sur l'occurrence de certaines complications tardives après allogreffe, telles que la réaction chronique du greffon contre l'hôte. La durée prévue de l'étude sera donc au total de 8 ans et 4 mois.



### **3. OBJECTIFS**

#### **3.1.Objectif principal**

L'objectif principal est de comparer l'efficacité de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques de donneur génodentique, phénotypique de compatibilité HLA 10/10èmes ou haploidentique après conditionnement réduit au traitement standard dans les LTCE de stade avancé avec facteurs de mauvais pronostic.

#### **3.2.Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires sont de comparer la survie globale et la qualité de vie des patients, ainsi que d'évaluer la tolérance du traitement par allogreffe (incidence de la réaction aiguë et chronique du greffon contre l'hôte ; mortalité liée au traitement) et l'utilité de biomarqueurs sanguins dans le suivi de la maladie.

La réponse au traitement dans les LTCE peut être difficile à évaluer de manière précise, standardisée et reproductible. Le développement d'outils accessibles, faciles à réaliser, sensibles et spécifiques pour surveiller la réponse au traitement est un pas vers l'amélioration de la qualité et de la comparabilité des essais cliniques dans cette maladie rare. La quantification de l'atteinte cutanée par les scores cutanés recommandés est une méthode imparfaite, il a en effet été démontré que cette technique tendait à sous-estimer la masse tumorale dans certains cas, et était investigateur-dépendante (25). En cas de rechute suspectée dans la peau, même l'examen histopathologique de la biopsie de la peau n'est pas toujours discriminatoire entre le MF et des infiltrats inflammatoires (par exemple de la GVH aiguë après allogreffe, ou des réactions aux médicaments). Il n'existe aucun outil accessible, sensible et spécifique pour contrôler la maladie résiduelle moléculaire. La preuve d'un clone de cellules T persistant dans la peau ou le sang par réaction de polymérisation en chaîne en temps réel (RT-PCR) est utile, bien que non sensible ou spécifique, car des faux positifs liés aux clones T réactionnels (et non tumoraux) peuvent être détectés (26) . La cytométrie de flux des lymphocytes du sang périphérique en utilisant des anticorps dirigés contre CD4 et CD7, CD26 ou CD158k (27) peut être utile dans le cas de la charge tumorale dans le sang. Récemment, le groupe de Stanford a montré que le séquençage à haut débit de gènes du récepteur des cellules T (T-cell receptor, TCR) était un test prometteur pour contrôler la maladie résiduelle moléculaire (28), mais ce test n'est pas encore disponible partout, même dans les centres spécialisés. Il a été récemment montré qu'une combinaison de quatre marqueurs biologiques par RT-PCR sur des lymphocytes du sang périphérique permettait le diagnostic du syndrome de Sézary avec une spécificité de 100% (29). La valeur de l'un de ces marqueurs sanguins, l'ARN messager de la T-Plastine, était corrélée à l'évolution clinique chez les patients traités par l'alemtuzumab (8). Ces biomarqueurs ont été montrés pour être exprimés dans le sang chez jusqu'à 50% des patients avec un stade précoce de MF (Michel L, données non publiées) et seront étudiés en tant que biomarqueurs sanguins pour le diagnostic précoce de MF dans le programme de recherche clinique DIAPREMYF accepté en 2014 dans le cadre de l'appel à projets PHRC-K. Pour certains de ces biomarqueurs, tels que Twist-1, l'intensité d'expression corrèle avec le stade clinique (30). Nous émettons l'hypothèse que ces biomarqueurs sanguins peuvent être utiles dans le suivi de la réponse au traitement dans au cours des LTCE.

Par conséquent, l'objectif sera d'évaluer le rôle de ces biomarqueurs sanguins dans le diagnostic de rechute ou de progression du lymphome T cutané.

### **4. METHODE ET POPULATION**

#### **4.1. Critère d'évaluation principal et, le cas échéant, critères d'évaluation secondaires**

**Le critère d'évaluation principal** est la survie sans progression (PFS) à 36 mois post-inclusion. La PFS prend en compte 2 événements : le décès de toute cause, et la progression de la maladie. La réponse de la maladie, classifiée en réponse complète, réponse partielle, stabilité, ou progression, est

évaluée selon les critères internationaux ISCL/EORTC (25). Elle est basée sur la quantification des atteintes cutanée, sanguine, ganglionnaire et viscérale à chaque visite. Cette quantification est réalisée comme suit :

#### Quantification de l'atteinte cutanée

L'atteinte cutanée sera évaluée à l'aide du score cutané standardisé mSWAT (modified severity weighted assessment tool, **annexe 1**), qui est la méthode la plus utilisée pour la quantification de l'atteinte cutanée dans les essais cliniques sur les lymphomes T cutanés épidermotropes. Cette technique implique l'évaluation directe de la surface corporelle (BSA, body surface area) atteinte par chaque type de lésion de MF dans chacune des 12 zones du corps, la multiplication de la somme de la surface corporelle de chaque type de lésion par un facteur de pondération en fonction du type de lésion (patch = lésion cutanée non infiltrée = 1, plaque = lésion cutanée infiltrée = 2, et tumeur = 4). Une biopsie de la peau d'apparence normale ne sera pas nécessaire pour confirmer une réponse complète. Cependant, une biopsie de la peau sera nécessaire pour confirmer l'existence d'une maladie résiduelle en cas de lésion cutanée suspecte d'être une localisation spécifique de lymphome post-allogreffe.

#### Quantification de l'atteinte lymphatique et viscérale

A l'inclusion et pendant le suivi, toute adénopathie clinique ou détectée par le scanner sera caractérisée histologiquement par une biopsie ganglionnaire. Toute atteinte viscérale suspecte de localisation lymphomateuse spécifique avant ou après l'allogreffe sera confirmée histologiquement à l'exception des atteintes du foie et de la rate, qui peuvent être diagnostiquées par des études d'imagerie (25).

#### Quantification de l'atteinte hématologique

L'atteinte hématologique sera évaluée par un examen cytomorphologique d'un frottis de sang périphérique à la recherche de cellules de Sézary et phénotypage lymphocytaire T.

La réponse dans la peau (sur la base du mSWAT), les ganglions lymphatiques, les viscères et le sang sera évaluée selon les critères internationaux ISCL / EORTC pour réponse complète (CR), réponse partielle (PR), maladie stable (SD), maladie progressive (PD) (25) (**annexes 1, 2, 3, 4**).

#### Évaluation de la réponse globale

La réponse globale (CR, PR, SD, PD) évaluée en tenant compte de la peau, des ganglions lymphatiques, des viscères et du sang, sera évaluée par les critères ISCL / EORTC (25) (**annexe 5**).

**Les critères secondaires** sont la survie globale, prise de greffe, maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë et chronique, rechute, mortalité liée au traitement, qualité de vie, biomarqueurs sanguins.

#### **Critères secondaires comparatifs entre le groupe allogreffe et le groupe contrôle :**

- Incidence de la rechute ou progression de la maladie à trois ans après l'inclusion. La rechute ou progression dans la peau, le sang, les viscères ou les ganglions lymphatiques est définie selon les critères consensuels ISCL / EORTC pour l'évaluation des paramètres cliniques et des critères de réponse du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary (25) (**Annexes 1-5**).
- Incidence de la mortalité liée au traitement, définie comme un décès non imputable à la progression du lymphome
- Probabilité de survie globale à trois ans après l'inclusion
- Biomarqueurs à l'inclusion et 1 an après l'inclusion (voir "étude ancillaire", ci-dessous)
- Qualité de vie auto-évaluée par le patient en utilisant les versions françaises du Skindex 29 et l'EORTC-QLQ-C30 (**Annexe 6 et 7**)

#### **Critères secondaires évalués dans le groupe allogreffe seulement:**

- Incidence de prise de greffe (définie comme le premier jour après allogreffe où le taux sanguin de neutrophiles dépasse  $0.5 \times 10^9 / L$ , et le taux de plaquettes dépasse  $20 \times 10^9 / L$  sans transfusion) après la transplantation.

- Incidence et sévérité de la GVH aiguë (diagnostiquée et classée en fonction de critères standards).
- Incidence et sévérité de la GVH chronique (diagnostiquée et classée selon les critères du NIH (National Institutes of Health) (30)

### **Evaluation des biomarqueurs**

Le critère d'évaluation est la quantification des ARN messagers de TWIST1, PLS3, Tox, CD158k, NKp46 dans les lymphocytes T CD4 du sang périphérique chez des patients à l'inclusion (c'est à dire en réponse complète ou partielle clinique, car la réponse complète ou partielle est un critère d'inclusion dans l'étude) et à 1 an post-inclusion.

### **Techniques utilisées pour l'évaluation des biomarqueurs**

Les échantillons de sang (30 ml prélevés au cours d'une prise de sang réalisée dans le suivi habituel du patient) à l'inclusion et à 1 an post-inclusion seront envoyés au laboratoire INSERM UMRS 976, Hôpital Saint-Louis. Les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) seront isolées à partir de 30 ml de sang par centrifugation en gradient de densité. Les lymphocytes T CD4 seront purifiés en utilisant un kit de sélection positive Miltenyi, comme décrit précédemment (29). L'expression de T-plastine, Twist-1, TOX, KIR3DL2, NKp46 (sur les cellules T CD4 isolées, pour éviter la contamination par les cellules NK qui expriment constitutivement certains de ces récepteurs) sera quantifiée en utilisant des oligonucléotides spécifiques et SYBR PCR Core Green (ABI PRISM7300 REAL-Time PCR).

### **Résultats attendus**

Les résultats attendus sont une augmentation des biomarqueurs sanguins en cas de rechute de la maladie par rapport aux valeurs de départ (au moment de l'inclusion), et aucune augmentation en cas de rémission persistante ou de stabilité de la maladie à 1 an post-inclusion.

Cette étude ancillaire aidera à développer de nouveaux candidats biomarqueurs de réponse au traitement des LTCE de stade avancé. Les éventuels candidats biomarqueurs seront validés dans une étude prospective ultérieure sur une cohorte indépendante.

## **4.2. Population étudiée**

### **4.2.1. Recrutement de la population**

La population étudiée correspond à des patients atteints de lymphome T cutané épidermotrope (syndrome de Sézary et mycosis fongoïde de stade avancé). Ces patients sont habituellement pris en charge en secteur hospitalier spécialisé, dans les services de Dermatologie ou d'Hématologie. Le recrutement est donc hospitalier. Ces patients seront recrutés par leur dermatologue ou hématologue référent, investigateur référent ou associé de l'étude CUTALLO. L'évaluation des critères d'inclusion et de non-inclusion, l'information du patient et la recherche de son consentement, ainsi que le lancement de la recherche de donneur seront réalisés lors de la visite de sélection. L'inclusion définitive aura lieu 4 mois après cette visite de sélection.

### **4.2.2. Critères d'éligibilité (critères d'inclusion et de non inclusion)**

#### **Critères d'inclusion**

*Pour être admissibles, les patients doivent satisfaire aux six critères suivants:*

- Age  $\geq 18$  et  $\leq 70$  ans
- Diagnostic confirmé de lymphome T cutané épidermotrope selon les critères WHO-EORTC (2), de stade de IIB, III, IVA ou IVB selon les critères ISCL-EORTC (3)
- Réponse partielle ou complète du lymphome au moment de l'inclusion définitive
- Consentement éclairé signé par le patient
- Contraception chez les femmes en âge de procréer
- Recherche d'un donneur de cellules souches hématopoïétiques effectuée au moment de l'inclusion définitive

*Et au moins l'un des trois critères suivants:*

- Au moins un épisode de rechute précoce (dans l'année après le début du traitement) ou absence de réponse après au moins une ligne de chimiothérapie systémique (à l'exclusion des traitements suivants : méthotrexate, interféron- $\alpha$  sous cutané, rétinoïdes oraux)
- Transformation histologique précoce en lymphome à grandes cellules (dans les deux ans après le diagnostic de lymphome T cutané épidermotrope)
- Envahissement ganglionnaire N3 (critères ISCL-EORTC (3)) ou viscéral M1 par le lymphome

### Critères de non inclusion

- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure ou autre néoplasie.
- Maladie psychotique évolutive
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50%
- Insuffisance respiratoire sévère obstructive ou restrictive définie par VEMS < 30% ou CPT < 30% ou capacité de diffusion du monoxyde de carbone < 30% des valeurs théoriques
- Clairance de la créatinine < 50 ml / min,
- SGPT > 2x N, ou bilirubine sérique > 2 x N en l'absence d'envahissement hépatique par le lymphome
- Absence d'affiliation au régime de la Sécurité Sociale
- Femme enceinte ou allaitante
- Patient sous tutelle ou curatelle
- Lymphome HTLV-1

## 4.3. Déroulement de la recherche

### 4.3.1. Suivi de la population

La fréquence des évaluations est prévue comme suit :

Évaluation clinique de l'atteinte cutanée (mSWAT, **annexe 1**), des ganglions lymphatiques (palpation des aires ganglionnaires) et viscérale (examen clinique): lors de la sélection, l'inclusion et 1, 2, 3, 6, 12, 24, 36 mois post-inclusion et à tout moment en cas de suspicion clinique de rechute de la maladie

Évaluation radiologique de l'atteinte ganglionnaire et viscérale (TDM): lors de la sélection, l'inclusion et 3, 6, 12, 24, 36 mois après l'inclusion, et à tout moment en cas de suspicion clinique de rechute de la maladie

Évaluation de l'atteinte hématologique (examen cytomorphologique des frottis de sang périphérique et phénotype lymphocytaire T): lors de la sélection, l'inclusion et 1, 2, 3, 6, 12, 24, 36 mois après l'inclusion et à tout moment en cas de suspicion clinique de rechute de la maladie

Chronologiquement, le plan expérimental est le suivant :

#### A. Visite de sélection

La visite de sélection a lieu quatre mois avant la visite d'inclusion définitive.

Cette visite sera effectuée par l'investigateur référent en consultation avec le patient. Si nécessaire, l'investigateur référent peut déléguer son / ses fonctions à un collègue investigateur associé.

**Il est souhaitable que l'évaluation de l'atteinte cutanée par le score mSWAT soit réalisée par le même investigateur dermatologue tout au long de l'étude pour un même patient, pour pallier au manque de reproductibilité inter-observateurs du test.**

#### Clinique :

- Recueil des antécédents et de l'histoire de la maladie
- Performance status
- Examen clinique complet comprenant l'évaluation de l'atteinte cutanée par le lymphome en utilisant le score mSWAT (modified severity weighted assessment tool, **Annexe 1**), la palpation des aires ganglionnaires et la recherche d'une hépatosplénomégalie

#### Biologie :

- Typage HLA et recherche de donneur
- Test de grossesse chez les femmes en âge de procréer

Protocole CUTALLO, version 2.0 du 10/04/2018

-Numération-formule sanguine, clairance de la créatinine, bilan hépatique complet, recherche de cellules de Sézary (examen cytomorphologique du frottis de sang périphérique et phénotype lymphocytaire T)

**Examens radiologiques et autres :**

-Radiographie pulmonaire et épreuves fonctionnelles respiratoires avec mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO)  
-Electrocardiogramme (ECG) et échocardiographie  
-Scanner thoracoabdominal

**Autres:**

-Information orale et écrite du patient sur l'étude  
-Signature du formulaire de consentement

**B. Visite d'inclusion (D0)**

Cette visite sera effectuée par l'investigateur référent en consultation avec le patient. Si nécessaire, l'investigateur peut déléguer son / ses fonctions à un collègue investigateur associé. La visite d'inclusion définitive doit avoir lieu quatre mois environ après la visite de sélection.

**Il est hautement souhaitable que l'évaluation de l'atteinte cutanée par le score mSWAT soit réalisée par le même investigateur dermatologue tout au long de l'étude pour un même patient.**

**Clinique :**

-Performance status  
-Examen clinique complet comprenant l'évaluation de l'atteinte cutanée par le lymphome en utilisant le score mSWAT (modified severity weighted assessment tool, **Annexe 1**), la palpation des aires ganglionnaires et la recherche d'une hépatosplénomégalie

**Biologie :**

-Test de grossesse chez les femmes en âge de procréer  
-Numération-formule sanguine, clairance de la créatinine, bilan hépatique complet, recherche de cellules de Sézary (examen cytomorphologique du frottis de sang périphérique et phénotype lymphocytaire T)  
-30 ml de sang périphérique seront envoyés au Dr Laurence Michel, laboratoire INSERM UMRS976, Hôpital Saint-Louis, Pavillon Bazin, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 PARIS pour l'évaluation des biomarqueurs sanguins

**Examens radiologiques :**

TDM thoracoabdominal

**Autres :**

Scores de qualité de vie auto-évaluée par le patient (QLQ-C30 et Skindex-29, **annexes 6 et 7**)

Pour être définitivement inclus dans l'étude,

-l'investigateur doit vérifier que le patient répond aux critères d'inclusion et ne présente aucun critère de non-inclusion  
-le patient et l'investigateur doivent avoir signé le formulaire de consentement  
-le patient doit être en réponse complète ou partielle du lymphome à la dernière visite d'inclusion.

**C. Conditionnement et allogreffe**

Les modalités de conditionnement et d'allogreffe pour les atteints de lymphome T cutané épidermotrope, pour lesquelles il y a le plus de données dans la littérature (cf chapitre 2.3), sont les suivantes :

Pour les patients ayant un donneur génodentique ou phénoïdentique 10/10 ou haploïdentique disponible, un conditionnement d'intensité réduite est utilisé pour l'allogreffe.

Protocole CUTALLO, version 2.0 du 10/04/2018

La sélection des donneurs est effectuée sur la base d'une détermination allélique HLA-A, -B et -C et d'une détermination moléculaire résolution 4 digits pour HLA-DQ et -DR. Les patients avec un donneur génoidentique disponible reçoivent les cellules souches du sang périphérique de ce donneur génoidentique. Les patients sans donneur génoidentique disponible mais avec un donneur non apparenté 10/10 HLA compatible reçoivent les cellules souches du sang périphérique de ce donneur non apparenté. Les patients sans donneur génoidentique ou phénoïdentique 10/10 peuvent recevoir une allogreffe haploïdentique. La sélection finale du donateur le plus approprié est à la discrétion du médecin transplantateur. Les greffes sont transfusées sans aucune manipulation. La déplétion lymphocytaire T et la sélection CD34 + ne sont pas recommandées. La transplantation est effectuée dans les quatre heures de décongélation des cellules souches.

Le conditionnement d'allogreffe recommandé pour les atteints de lymphome T cutané épidermotrope, pour lequel il y a le plus de données dans la littérature (14, 18, 19) comprend :

- Fludarabine IV (30 mg / m<sup>2</sup> / jour pendant trois jours) (de jour à jour -4 -2)
- Melphalan IV (140 mg / m<sup>2</sup> / jour pendant une journée) (Jour -2)

⇒ Schéma d'administration:

- Fludarabine:

30 mg / m<sup>2</sup> / jour dans 250 ml de NaCl 0,9% de chlorure de sodium administrée pendant au moins une heure par injection par voie intraveineuse chaque jour pendant trois jours, du jour J-4 à J-2 avant allogreffe.

- Melphalan:

140 mg / m<sup>2</sup> / jour dans 250 ml de NaCl 0,9% administré pendant au moins une heure par injection intraveineuse à J-2 avant allogreffe (administration complète dans les 60 minutes suivant la reconstitution).

En alternative à ce protocole, il sera possible d'utiliser un autre conditionnement réduit par :

-**FLUDARABINE** : 150 mg/m<sup>2</sup> en 5 jours de J-5 à J-1

-**BUSULFAN** : 6.4 mg/kg en 2 jours de J-4 à J-3

Compte tenu de l'augmentation significative des rechutes post-allogreffe chez les patients ayant reçu une déplétion lymphocytaire T in vivo dans cette maladie dans 2 études rétrospectives (14,18), et de la diminution non significative de la survie globale post-allogreffe chez ces patients dans ces 2 mêmes études, l'usage d'une déplétion lymphocytaire T in vivo n'est pas recommandée.

Traitements concomitants recommandés

⇒ la prophylaxie de GVHD recommandée associée :

- **Ciclosporine A** : 3 mg / kg / jour à partir du jour J-1 avant allogreffe en perfusion continue, avec relais per os par la suite. Les taux sériques résiduels 12 heures après la dernière administration par voie orale devraient être compris entre 100 et 300 ng / ml.

- **Méthotrexate** 15 mg / m<sup>2</sup> IV le jour J+1 après allogreffe et 10 mg / m<sup>2</sup> IV les jours J+3, 6 et 11. En règle générale, l'immunosuppression peut être diminuée après la transplantation, à partir du jour J+90 (-10% par semaine), si aucun signe de GVHD n'est présent.

Chez les patients n'ayant pas de donneur génoidentique ou phénoïdentique 10/10, compte tenu des résultats prometteurs récemment publiés de l'allogreffe haploïdentique dans les lymphomes non-hodgkiniens (taux de rechute et survie globale similaires avec incidence moindre de GVH(32,33)), une allogreffe phénoïdentique après conditionnement atténué pourra être proposée.

Le conditionnement proposé (34) est le suivant :

-Thiotepa 5 mg/kg à J -6 (dose totale 5 mg/kg),

-Fludarabine 50 mg/m<sup>2</sup> J-4, J-3, and J-2 (dose totale 150 mg/m<sup>2</sup>),

-Busulfan 3.2 mg/kg i.v. J -4, -3, and -2 (dose totale 9.6 mg/kg).

-Cyclophosphamide post-transplantation, 50 mg/kg J+3 et J+5

Protocole CUTALLO, version 2.0 du 10/04/2018

⇒ Prophylaxie de la GVH par ciclosporine et mycophénolate mofetil après allogreffe haploidentique.

⇒ Perfusion du greffon au jour J0 de l'allogreffe et pré-médication selon la pratique locale.

⇒ Les soins de support seront effectués conformément à la pratique habituelle de chaque centre participant. Comme dans les protocoles standards de greffe, les patients sont suivis quotidiennement à partir du jour de la transplantation jusqu'au dernier jour de l'hospitalisation. Par la suite, la fréquence de suivi sera adaptée au cas par cas (en dehors des visites obligatoires de suivi liées au protocole à M1, M2, M3, M6, M12, M24, M36 post-inclusion).

⇒ Administration d'autres traitements

Tous les autres médicaments concomitants (par exemple antiémétiques) sont administrés selon les procédures habituelles de chaque centre.

#### **D. Visites de suivi**

Ces visites seront effectuées par l'investigateur référent pendant le séjour hospitalier du patient ou en consultation à l'hôpital. Si nécessaire, l'enquêteur peut déléguer son / ses fonctions à un collègue investigateur associé

#### **Évaluation spécifique à un, deux, trois mois après allogreffe dans le groupe allogreffe**

Ces visites seront effectuées par l'investigateur pendant le séjour du patient à l'hôpital. Étant donné que ces données relatives à l'allogreffe font déjà l'objet d'un recueil spécifique par le biais de la base de données Promise qui sera utilisée pour les besoins de l'étude CUTALLO (questionnaire MED-A en annexe du protocole), elles ne font pas l'objet d'un recueil dans le CRF de l'étude CUTALLO.

- Jour de prise de greffe pour les neutrophiles (premier jour avec neutrophiles > 500 /  $\mu$ l) et les plaquettes (premier jour de trois jours consécutifs avec > 20 G / L sans transfusion)

- Performance status

- Infections (Bactériémie, fongémie, infection fongique invasive, réactivation ou infection CMV, autre réactivation ou infection virale),

- GVHD aigüe

- Évaluation de la reconstitution immunitaire et chimérisme au jour 90 après la transplantation

#### **Évaluation pendant le suivi, dans le groupe allogreffe et le groupe témoin à 1, 2, 3, 6, 12, 24 et 36 mois post-inclusion**

Ces visites seront effectuées par l'investigateur pendant le séjour du patient ou en consultation à l'hôpital.

L'évaluation comprendra:

- Performance status

- Évaluation de l'atteinte cutanée (mSWAT), palpation des aires ganglionnaires et palpation abdominale

- TDM thoracoabdominal à 3, 6, 12, 24 et 36 mois

- Examen cytomorphologique des frottis de sang périphérique (cellules de Sézary et phénotype lymphocytaire T) à 1, 2, 3, 6, 12, 24 et 36 mois

- Auto-évaluation de la qualité de vie par le patient (Skindex 29 et EORTC QLQ C30) à 3, 12, 24 et 36 mois

- Grade de GVHD aigüe ou chronique (groupe allogreffe)

- Date de l'arrêt du traitement immunosuppresseur (groupe allogreffe)

#### **Évaluation à tout moment pendant le suivi en cas de suspicion clinique de rechute en dehors des visites de suivi**

- Évaluation de l'atteinte cutanée (mSWAT), ganglionnaire et viscérale par l'examen clinique
- Examen histologique d'une biopsie de toute nouvelle lésion cutanée ou de tout envahissement lymphatique suspecté par le lymphome
- TDM thoracoabdominal et examen cytomorphologique des frottis de sang périphérique (cellules de Sézary et phénotype lymphocytaire T)



Flow chart	Sélection  M-4	Inclusion <15 jours avant le début du conditionnement <b>JOUR 0</b>	M1	M2	M3	M6	M12	M24	M36	Progression
Typage HLA et recherche de donneur	x									
Consentement éclairé	x									
Antécédents et histoire de la maladie	x									
Examen clinique	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Test de grossesse	x									
Numération formule sanguine, fonction rénale et bilan hépatique	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Radiographie pulmonaire et épreuves fonctionnelles respiratoires (groupe allogreffe)	x									
ECG et échographie cardiaque (groupe allogreffe)	x									
Validation des critères de sélection		x								
CRF	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Score cutané (mSWAT)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Qualité de vie (EORTC QLQ C30 et Skindex-29)		x			x		x	x	x	
Scanner thoracoabdominal	x	x			x	x	x	x	x	x
Cellules de Sézary et phénotype lymphocytaire T	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Chimérisme (groupe allogreffe)					x					x
Reconstitution immunitaire (groupe allogreffe)					x					
Biomarqueurs sanguins		x <sup>a</sup>					x <sup>a</sup>			

<sup>a</sup> : seuls actes et procédures ajoutés par la recherche et qui seront réalisés au cours d'un prélèvement sanguin réalisé dans le cadre du soin.

#### 4.3.2. Collection :

##### 4.3.2.1. Lieu et condition de stockage

30 ml de sang périphérique prélevés à l'inclusion et 1 an après inclusion, soit 60 ml au total, au cours d'une prise de sang réalisée dans le suivi habituel du patient seront destinés à la recherche en envoyés au Dr Laurence MICHEL, INSERM UMRS 976, Pavillon Bazin, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 PARIS.

##### 4.3.2.2. Traitement des prélèvements

Les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) et le sérum seront isolés à partir des échantillons de sang à l'inclusion dans l'étude et 1 an après inclusion, et stoc

La collection (s) sera enregistrée au laboratoire INSERM UMRS 976 (Hôpital Saint-Louis - Pavillon Bazin - 1 avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris) sous la supervision du Dr Laurence MICHEL.

Les PBMC seront stockées congelées à une concentration de 5 à  $10 \times 10^6$  cellules / ml dans des ampoules à congélation en SVF (sérum de veau foetal) DMSO (diméthylsulfoxyde) 10%, étiquetées et conservées à -80 ° C dans l'azote liquide. Le sérum sera conservé congelé en aliquots à 20°C, étiquetés.

##### 4.3.2.3. Devenir des échantillons

A la fin de la recherche, les échantillons seront conservés. La collection sera déclarée au ministre responsable de la recherche et au directeur de l'autorité régionale de la santé ayant compétence locale (article L. 1243-3 du CSP (Code français de la santé publique))

Les échantillons peuvent être utilisés avec l'accord explicite de la personne sur le formulaire de consentement pour d'autres analyses non incluses dans le protocole et qui pourraient être utiles à l'avancement des connaissances scientifiques sur les lymphomes cutanés épidermotropes ou l'allogreffe.

### 4.4. Durée de la recherche

Inclusion : 5 ans

Période de sélection pour chaque patient (entre la visite de sélection et la visite d'inclusion définitive) : 4 mois

Période de suivi pour chaque patient : 3 ans

Durée totale de la recherche : 8 ans et 4 mois

## **5. RISQUES (SI PRELEVEMENTS)**

Le prélèvement sanguin peut entraîner une sensation désagréable ou un hématome au point de ponction. Les prélèvements réalisés pour les besoins de l'étude seront réalisés au cours d'une prise de sang réalisée dans le cadre de la prise en charge habituelle du patient.

## **6. ASPECTS STATISTIQUES**

### **6.1. Justification statistique de la taille de l'échantillon**

En considérant les résultats de la littérature (9) et de notre groupe (18), l'hypothèse pour le critère principal est l'amélioration de la PFS à trois ans après l'inclusion de 20% à 50%.

Avec un taux d'erreur de type I de 5% et pour une puissance de 80%, le nombre de patients à inclure est d'au moins 39 dans chaque groupe. Dans le cadre de cette étude contrôlée non randomisée, l'inférence causale à propos de l'impact du traitement (HSCT vs chimiothérapie) sur la PFS nécessite la prise en compte des facteurs de confusion potentiels entre les bras de l'étude. Un score de propension sera utilisé. Afin d'assurer un appariement optimal (au moins un patient contrôle apparié à un patient dans le groupe allogreffe), tous les patients éligibles consécutifs répondant aux critères d'inclusion au cours de la période d'inclusion de l'étude seront inclus ( $\geq 39$  patients dans le bras de contrôle). En tout, au moins 78 patients seront inclus l'étude.

### **6.2. Description des méthodes statistiques prévues y compris le calendrier des analyses intermédiaires prévues**

Chaque patient inclus dans l'étude sera pris en compte dans l'analyse finale en intention de traiter.

Une analyse descriptive sera effectuée en utilisant les paramètres suivants:

- Les caractéristiques des patients et des contrôles
- Le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires
- Statistiques descriptives

Les données qualitatives sont décrites en fréquence et en pourcentage et seront représentées en utilisant des histogrammes de distribution ou des schémas. Les données quantitatives seront décrites en utilisant la médiane et l'*interquartile range*. Les probabilités de survie et survie sans progression seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Les incidences cumulatives de rechute / progression, GVHD et les incidences de mortalité non liées à la rechute seront évaluées avec leurs intervalles de confiance à 95% correspondants.

- Estimation de l'effet de l'intervention

Pour évaluer l'effet de l'allogreffe sur les paramètres de jugement et prendre en compte un éventuel facteur de confusion dans ce contexte d'étude non-randomisée, un score de propension (PS) sera utilisé. Le PS est la probabilité individuelle de recevoir l'intervention en fonction des caractéristiques de base des patients (30). L'approche du PS permet de mimer le gold standard de l'étude randomisée dans laquelle les 2 groupes ne diffèrent que par la nature de l'intervention sans facteur de confusion possible. Le PS sera estimé en utilisant un modèle de régression logistique multivariée. Sa qualité d'appariement sera évaluée en comparant la situation avant et après appariement pour vérifier s'il reste des différences après appariement sur le score de propension sur la base de différences normalisées qui devraient toutes rester en dessous de 0,10 (35). L'appariement sur le PS sera ensuite effectué en utilisant une méthode 1-1 en utilisant le voisin le plus proche avec l'algorithme de remplacement, ce qui permet des liens. Puisque l'appariement avec remplacement permet de diminuer les biais par rapport à l'appariement sans remplacement (36), chaque sujet traité sera choisi au hasard et sera apparié au sujet non traité le plus proche sur la base des écart de largeur de 0,2 de l'écart type du log du PS, comme recommandé (35).

L'effet moyen du traitement sera calculé sur chaque paramètre, et l'estimateur de variance proposé par Abadie-Imbens (37) qui tient compte de l'incertitude liée à la procédure d'appariement, sera utilisé. Le package R correspondant sera utilisé.

Tous les tests seront *two-sided*, avec un niveau de signification de 0,05.

### **Étude ancillaire: analyses statistiques**

A chaque biomarqueur sera associé l'état clinique du malade à 1 an post allogreffe (stabilité ou rémission versus progression de la maladie, par rapport à l'évaluation faite à l'inclusion) Le critère principal d'évaluation sera déterminé par l'estimation de l'aire sous la courbe (area under curve, AUC) de chaque biomarqueur et son IC à 95%. Une courbe ROC (receiver operating characteristics) sera établie pour chaque biomarqueur. Le seuil pour chaque biomarqueur sera déterminé en utilisant le point le plus proche de la meilleure méthode de prédiction possible qui serait un point dans le coin supérieur gauche ou de coordonnées (0,1) de l'espace ROC, représentant 100% de sensibilité (pas de faux négatifs) et spécificité de 100% (pas de faux positifs). La sensibilité et la spécificité obtenues pour ce seuil et leur intervalle de confiance à 95% seront calculées.

## **6.3.Méthode de prise en compte des données manquantes ou non valides**

Tous les efforts seront mis en œuvre pour maintenir le nombre de valeurs manquantes pour tous les paramètres au minimum. Les données manquantes sur la survie globale sont supposées être nulles et sur la PFS être en dessous de 10%, étant donné le suivi rapproché des patients atteints de LTCE de stade avancé. Sinon, la méthode d'imputation multiple, qui a été préconisée et développée comme l'approche la plus appropriée, souple et pratique pour traiter les données manquantes (38) sera utilisée.

## **7. GESTION DES DONNEES**

### **7.1.Modalités de recueil des données**

Lors de leur recueil, les informations concernant les patients participant à cette étude seront anonymisées et porteront un numéro d'inclusion défini de la manière suivante : n° du centre (3 digit s) / numéro d'inclusion dans le centre (4 digits) / initiale du nom / initiale du prénom, selon les recommandations établit par la CNIL. L'investigateur référent ou associé recueillera les données au moment des visites de sélection, inclusion et suivi dans le l'eCRF auquel il aura accès via un nom d'utilisateur et un mot de passe. L'investigateur référent est responsable de l'exactitude et de l'exhaustivité du recueil des données.

### **7.2.Circuit des données**

Les données seront saisies par chaque centre dans un eCRF.

L'attaché de recherche clinique vérifie l'exactitude et l'exhaustivité des données recueillies par l'investigateur. Le technicien d'études cliniques (TEC) réalise la saisie des données sous la responsabilité de l'investigateur, qui seront ensuite stockées et analysées au Service de Biostatistique et Information Médicale (SBIM) de l'Hôpital Saint-Louis.

Concernant les données spécifiques à l'allogreffe (cf 4.3 Déroulement de la recherche), celles-ci sont déjà saisies dans la base de données Promise de la SFGM-TC (Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire) et ne sont pas recueillies dans l'eCRF de l'étude CUTALLO. Des extractions de la base de données Promise seront donc réalisées pour les besoins de l'étude.

### **7.3.Droits d'accès aux données des sujets et documents sources**

Les personnes ayant un accès direct aux données des sujets prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité de ces données.

Conformément aux dispositions de loi relatives à l'informatique aux fichiers et aux libertés, le patient dispose d'un droit d'accès et de rectification. Il dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Il peut également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de son choix à l'ensemble de ses données médicales en application des

dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin investigateur dans le cadre de la recherche.

## **7.4.Conservation des documents et des données**

A la fin de la recherche, l'ensemble des documents (différentes versions du protocole, cahiers d'observation, classeur investigateur, consentements, correspondances,...) figurant sur support papier seront archivés puis conservés, dans chaque centre, et chez le promoteur, durant 15 ans.

Une fois le rapport final de la recherche réalisé ou publié et, au maximum dans un délai de 5 ans après la fin de la recherche, les données figurant sur support informatique seront archivées sur CD/disque dur/clé USB et conservés pendant 15 ans dans une armoire fermée à clé du service concerné.

## **8. CONTROLE DE LA QUALITE**

### **8.1.Qualification des intervenants**

L'investigateur coordonnateur ou le responsable scientifique s'assure que les intervenants de la recherche sont qualifiés pour les tâches qui leur incombent. Cette qualification est documentée dans leur CV et dans la présentation qui leur est faite de la recherche.

### **8.2.Qualité des données (si monitoring)**

Le contrôle de la qualité des données des cahiers d'observation consiste à vérifier que les données sont complètes, cohérentes et plausibles. En cas d'anomalie, il sera demandé à l'investigateur de corriger. Si une vérification est nécessaire dans un document-source, elle ne pourra être effectuée que par un membre de l'équipe médicale encadrant le sujet.

Aucun contrôle des données n'est prévu au moment de la saisie. Le *data-management* sera réalisé avant l'analyse statistique de façon succincte et automatique pour les contrôles de bornes relatives (données à vérifier) et absolues (données aberrantes) et les données manquantes. Des demandes de correction seront établies par variable (avec la liste des patients). En fonction du cahier des charges, une validation des données sera éventuellement réalisée pour l'analyse statistique, et des demandes de correction seront émises à l'investigateur ou au TEC de l'étude, qui s'engage à compléter et corriger les données en conséquence.

## **9. ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX**

### **9.1.Rôle du gestionnaire**

L'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris est le gestionnaire de cette recherche. Le DRCD en est son représentant.

### **9.2.Modalités d'information des sujets et le cas échéant, de consentement**

Les sujets sont informés des objectifs de l'étude, de son déroulement et de la réalisation d'une collection biologique par l'investigateur au moment de la visite de sélection. Une information orale et écrite leur est remise au moment de cette visite. Leur consentement signé est recueilli au moment de cette visite de sélection.

L'information donnée au sujet sera notifiée dans son dossier médical.

L'absence d'opposition à la participation du sujet sera notifiée dans son dossier médical par l'investigateur qui la recueille.

### **9.3.Assurance (le cas échéant)**

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris a pris une assurance auprès de la compagnie HDI-GERLING par l'intermédiaire de BIOMEDIC-INSURE, garantissant sa responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant [médecin ou personnel impliqué dans pour l'acte de prélèvement qui est réalisé uniquement dans le cadre de la recherche (Art. L 1221-8-1 du CSP)].

### **9.4.Avis du Comité de Protection des Personnes**

Cette recherche répondant à la définition du 1° de l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique, un avis éthique sur le protocole, la note d'information et de consentement sera demandé à l'un des Comités de Protection des Personnes Paris Ile de France par le gestionnaire de l'étude.

### **9.5.Traitement des données à caractère personnel – Déclaration CNIL**

Cette recherche est soumise à la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et son décret d'application n° 2005-1309 du 20 oct. 2005.

De ce fait, tout traitement de données à caractère personnel est subordonné à l'avis du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) puis à l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

L'obtention de cet avis et de cette autorisation est un préalable au commencement de la recherche.

Une convention sur la confidentialité, la propriété des données et leur utilisation sera établie avec la SFGM-TC pour l'utilisation des données relatives à l'allogreffe extraites de la base de données Promise pour les 39 patients allogreffés.

### **9.6.Collection d'échantillons biologiques (le cas échéant)**

Via la DIRC Ile de France, l'activité de constitution et d'utilisation d'une collection d'échantillons biologiques humains fait l'objet d'une déclaration au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, à l'Agence Régionale de la Santé et au Comité de Protection des Personnes territorialement compétent.

### **9.7.Responsabilités vis-à-vis du gestionnaire**

L'investigateur coordonnateur s'engage à fournir au gestionnaire les informations relatives aux inclusions des sujets dans la recherche.

Toute modification du protocole de la recherche devra être soumise au gestionnaire.

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons administratives.

### **9.8.Rapport final de la recherche**

Le rapport sera établi dans les 12 mois qui suivent le dernier suivi du dernier sujet.

## **10. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION**

L'AP-HP, en tant que gestionnaire, est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

Protocole CUTALLO, version 2.0 du 10/04/2018

Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole et son déroulement ainsi qu'à la rédaction des résultats.

Tous les investigateurs référents et associés ayant inclus des patients seront associés à la publication, l'ordre dépendant du nombre de patients inclus dans chaque centre.

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris doit être mentionnée comme étant le gestionnaire de la recherche et les termes « Assistance Publique- Hôpitaux de Paris » doivent apparaître dans l'adresse des auteurs.

## 11. BIBLIOGRAPHIE

1. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 21 mai 2009;113(21):5064-73.
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 15 mai 2005;105(10):3768-85.
3. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 15 sept 2007;110(6):1713-22.
4. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2010;28(31):4730-9.
5. Dummer R, Quaglino P, Becker JC, Hasan B, Karrasch M, Whittaker S, et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monochemotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 nov 2012;30(33):4091-7.
6. Foss FM, Ihde DC, Breneman DL, Phelps RM, Fischmann AB, Schechter GP, et al. Phase II study of pentostatin and intermittent high-dose recombinant interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. déc 1992;10(12):1907-13.
7. Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Ståhl E, Fredén S, Juliusson G, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood*. 1 juin 2003;101(11):4267-72.
8. de Masson A, Guitera P, Brice P, Moulouguet I, Mouly F, Bouaziz J-D, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*. mars 2014;170(3):720-4.
9. Pellegrini C, Stefoni V, Casadei B, Maglie R, Argani L, Zinzani PL. Long-term outcome of patients with advanced-stage cutaneous T cell lymphoma treated with gemcitabine. *Ann Hematol*. 8 juin 2014;
10. Ingen-Housz-Oro S, Bachelez H, Verola O, Lebbé C, Marolleau JP, Hennequin C, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in relapsing cutaneous lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. mars 2004;33(6):629-34.
11. Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. avr 2008;41(7):597-604.
12. Demierre M-F, Gan S, Jones J, Miller DR. Significant impact of cutaneous T-cell lymphoma on patients' quality of life: results of a 2005 National Cutaneous Lymphoma Foundation Survey. *Cancer*. 15 nov 2006;107(10):2504-11.
13. Koepfel MC, Stoppa AM, Resbeut M, Blaise D, Coignet M, Coulier L, et al. Mycosis fungoides and allogeneic bone marrow transplantation. *Acta Derm Venereol*. juill 1994;74(4):331-2.
14. Duarte RF, Canals C, Onida F, Gabriel IH, Arranz R, Arcese W, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 oct 2010;28(29):4492-9.
15. Duvic M, Donato M, Dabaja B, Richmond H, Singh L, Wei W, et al. Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2010;28(14):2365-72.

16. Molina A, Zain J, Arber DA, Angelopolou M, O'Donnell M, Murata-Collins J, et al. Durable clinical, cytogenetic, and molecular remissions after allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory Sezary syndrome and mycosis fungoides. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2005;23(25):6163-71.
17. Duarte RF, Boumendil A, Onida F, Gabriel I, Arranz R, Arcese W, et al. Long-term outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a European society for blood and marrow transplantation lymphoma working party extended analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 oct 2014;32(29):3347-8.
18. de Masson A, Beylot-Barry M, Bouaziz J-D, Peffault de Latour R, Aubin F, Garciaz S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematologica*. mars 2014;99(3):527-34.
19. Duvic M, Donato M, Dabaja B, Richmond H, Singh L, Wei W, et al. Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2010;28(14):2365-72.
20. Storb R, Gyurkocza B, Storer BE, Sorror ML, Blume K, Niederwieser D, et al. Graft-Versus-Host Disease and Graft-Versus-Tumor Effects After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 11 mars 2013;
21. Wu PA, Kim YH, Lavori PW, Hoppe RT, Stockerl-Goldstein KE. A meta-analysis of patients receiving allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplant in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. août 2009;15(8):982-90.
22. Schlaak M, Theurich S, Pickenhain J, Skoetz N, Kurschat P, von Bergwelt-Baildon M. Allogeneic stem cell transplantation for advanced primary cutaneous T-cell lymphoma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. janv 2013;85(1):21-31.
23. Scarisbrick JJ, Kim YH, Whittaker SJ, Wood GS, Vermeer MH, Prince HM, et al. Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sézary syndrome: where are we now? *Br J Dermatol*. juin 2014;170(6):1226-36.
24. de Masson A, Peffault de Latour R, Brice P, Socié G, Bagot M. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et lymphomes T cutanés primitifs. *Correspondances en Oncohématologie*. 2015<sup>e</sup> éd.
25. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2011;29(18):2598-607.
26. Bagot M, Nikolova M, Schirm-Chabanette F, Wechsler J, Boumsell L, Bensussan A. Crosstalk between tumor T lymphocytes and reactive T lymphocytes in cutaneous T cell lymphomas. *Ann N Y Acad Sci*. sept 2001;941:31-8.
27. Bouaziz J-D, Remtoula N, Bensussan A, Marie-Cardine A, Bagot M. Absolute CD3+ CD158k+ lymphocyte count is reliable and more sensitive than cytomorphology to evaluate blood tumour burden in Sézary syndrome. *Br J Dermatol*. janv 2010;162(1):123-8.
28. Weng W-K, Armstrong R, Arai S, Desmarais C, Hoppe R, Kim YH. Minimal residual disease monitoring with high-throughput sequencing of T cell receptors in cutaneous T cell lymphoma. *Sci Transl Med*. 4 déc 2013;5(214):214ra171.
29. Michel L, Jean-Louis F, Begue E, Bensussan A, Bagot M. Use of PLS3, Twist, CD158k/KIR3DL2, and NKp46 gene expression combination for reliable Sézary syndrome diagnosis. *Blood*. 21 févr 2013;121(8):1477-8.
30. Goswami M, Duvic M, Dougherty A, Ni X. Increased Twist expression in advanced stage of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Cutan Pathol*. mai 2012;39(5):500-7.
31. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. déc 2005;11(12):945-56.
32. Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, Ahn KW, DiGilio A, Beitinjaneh A, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood*. 18 févr 2016;127(7):938-47.
33. Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN, et al. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for



International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2016;34(26):3141-9.

34. Raiola AM, Dominiotto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. janv 2013;19(1):117-22.

35. Austin PC. Some methods of propensity-score matching had superior performance to others: results of an empirical investigation and Monte Carlo simulations. *Biom J Biom Z*. févr 2009;51(1):171-84.

36. Austin PC. A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003. *Stat Med*. 30 mai 2008;27(12):2037-49.

37. Abadie A, Imbens G. Large Sample Properties of Matching Estimators for Average Treatment Effects. In: *Econometrica*. 74<sup>e</sup> éd. Wiley online library; 2006. p. 235-67.

38. White IR, Carlin JB. Bias and efficiency of multiple imputation compared with complete-case analysis for missing covariate values. *Stat Med*. 10 déc 2010;29(28):2920-31.

## 12. ANNEXES

### Annexe 1. Evaluation de l'atteinte cutanée (25)

#### Modified Severity Weighted Assessment Tool (mSWAT) scoring system

Body Region	% BSA in Body Region	Assessment of Involvement in Patient's Skin		
		Patch	Plaque	Tumor
Head	7			
Neck	2			
Anterior trunk	13			
Arms	8			
Forearms	6			
Hands	5			
Posterior trunk	13			
Buttocks	5			
Thighs	19			
Legs	14			
Feet	7			
Groin	1			
Subtotal of lesion BSA				
Weighting factor		×1	×2	×4
Subtotal lesion BSA × weighting factor				

*mSWAT score equals summation of each column line. Abbreviations: BSA, body surface area. Patch: any size lesion without induration or significant elevation above the surrounding uninvolved skin; poikiloderma may be present. Plaque: Any size lesion that is elevated or indurated; crusting, ulceration, or poikiloderma may be present. Tumor: Any solid or nodular lesion ≥ 1 cm in diameter with evidence of deep infiltration in the skin and/or vertical growth.*

#### Classification de la réponse dans la peau

Response	Definition
Complete response	100% clearance of skin lesions
Partial response	50% -99% clearance of skin disease from baseline without new tumors (T <sub>3</sub> ) in patients with T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> or T <sub>4</sub> only skin disease
Stable disease	< 25% increase to < 50% clearance in skin disease from baseline without new tumors (T <sub>3</sub> ) in patients with T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , or T <sub>4</sub> only skin disease
Progressive disease	≥ 25% increase in skin disease from baseline or
	New tumors (T <sub>3</sub> ) in patients with T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> or T <sub>4</sub> only skin disease or
	Loss of response: in those with complete or partial response, increase of skin score of greater than the sum of nadir plus 50% baseline score
Relapse	Any disease recurrence in those with complete response

## Annexe 2. Evaluation de la réponse concernant l'atteinte ganglionnaire (25)

Response	Definition
CR	All lymph nodes are now $\leq 1.5$ cm in greatest transverse (long axis) diameter by method used to assess lymph nodes at baseline or biopsy negative for lymphoma; in addition, lymph nodes that were N <sub>3</sub> classification and $\leq 1.5$ cm in their long axis and $> 1$ cm in their short axis at baseline, must now be $\leq 1$ cm in their short axis or biopsy negative for lymphoma
PR	Cumulative reduction $\geq 50\%$ of the SPD of each abnormal lymph node at baseline and no new lymph node $> 1.5$ cm in the diameter of the long axis or $> 1.0$ cm in the diameter of the short axis if the long axis is 1-1.5 cm diameter
SD	Fails to attain the criteria for CR, PR, and PD
PD	$\geq 50\%$ increase in SPD from baseline of lymph nodes or
	Any new node $> 1.5$ cm in the long axis or $> 1$ cm in the short axis if 1-1.5 cm in the long axis that is proven to be N <sub>3</sub> histologically or
	Loss of response: $> 50\%$ increase from nadir in SPD of lymph nodes in those with PR
Relapse	Any new lymph node $> 1.5$ cm in the long axis in those with CR proven to be N <sub>3</sub> histologically

Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; SPD, sum of the maximum linear dimension (major axis)  $\times$  longest perpendicular dimension (minor axis); SD, stable disease; PD, progressive disease.

## Annexe 3. Evaluation de la réponse concernant l'atteinte viscérale (25)

Response	Definition
CR	Liver or spleen or any organ considered involved at baseline should not be enlarged on physical exam and should be considered normal by imaging; no nodules should be present on imaging of liver or spleen; any post treatment mass must be determined by biopsy to be negative for lymphoma
PR	$\geq 50\%$ regression in any splenic or liver nodules, or in measureable disease (SPD) in any organs abnormal at baseline; no increase in size of liver or spleen and no new sites of involvement
SD	Fails to attain the criteria for CR, PR, or PD
PD	$> 50\%$ increase in size (SPD) of any organs involved at baseline or
	New organ involvement or
	Loss of response: $> 50\%$ increase from nadir in the size (SPD) of any previous organ involvement in those with PR
Relapse	New organ involvement in those with CR

Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; SPD, sum of the maximum linear dimension (major axis)  $\times$  longest perpendicular dimension (minor axis); SD, stable disease; PD, progressive disease.

Protocole CUTALLO, version 2.0 du 10/04/2018

#### Annexe 4. Evaluation de la réponse concernant l'atteinte hématologique (25)

Response	Definition
CR	B <sub>0</sub>
PR	> 50% decrease in quantitative measurements of blood tumor burden from baseline in those with high tumor burden at baseline (B <sub>2</sub> )
SD	Fails to attain criteria for CR, PR, or PD
PD	B <sub>0</sub> to B <sub>2</sub> or > 50% increase from baseline and at least 5,000 neoplastic cells/ $\mu$ L or Loss of response: in those with PR who were originally B <sub>2</sub> at baseline, > 50% increase from nadir and at least 5,000 neoplastic cells/ $\mu$ L
Relapse	Increase of neoplastic blood lymphocytes to $\geq$ B <sub>1</sub> in those with CR

Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease

#### Annexe 5. Evaluation de la réponse globale (25)

Global Score	Definition	Skin	Nodes	Blood	Viscera
CR	Complete disappearance of all clinical evidence of disease	CR	All categories have CR/NI		
PR	Regression of measurable disease	CR	All categories do not have a CR/NI and no category has a PD		
		PR	No category has a PD and if any category involved at baseline, at least one has a CR or PR		
SD	Failure to attain CR, PR, or PD representative of all disease	PR	No category has a PD and if any category involved at baseline, no CR or PR in any		
		SD	CR/NI, PR, SD in any category and no category has a PD		
PD	Progressive disease		PD in any category		
Relapse	Recurrence disease in prior CR		Relapse in any category		

## Annexe 6. Skindex-29

Avec quelle fréquence, au cours des 7 derniers jours, les phrases suivantes s'appliquent-elles à votre cas ?	Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Tout le temps
1. Ma peau me fait mal.	1	2	3	4	5
2. Mon problème de peau perturbe mon sommeil.	1	2	3	4	5
3. Je crains que mon problème de peau soit grave.	1	2	3	4	5
4. J'ai du mal à travailler ou à avoir des activités à cause de mon problème de peau.	1	2	3	4	5
5. Mon problème de peau influence ma vie sociale.	1	2	3	4	5
6. Mon problème de peau me déprime.	1	2	3	4	5
7. Mon problème de peau me cause des sensations de brûlures ou de picotements.	1	2	3	4	5
8. J'ai tendance à rester chez moi à cause de mon problème de peau.	1	2	3	4	5
9. J'ai peur d'avoir des cicatrices à cause de mon problème de peau.	1	2	3	4	5
10. Ma peau me démange.	1	2	3	4	5
11. Mon problème de peau modifie mes contacts avec les gens que j'aime.	1	2	3	4	5
12. J'ai honte de mon problème de peau.	1	2	3	4	5
13. J'ai peur que mon problème de peau s'aggrave.	1	2	3	4	5
14. J'ai tendance à faire les choses tout(e) seul(e) à cause de mon problème de peau.	1	2	3	4	5
15. Mon problème de peau me met en colère.	1	2	3	4	5
16. Le contact avec l'eau est gênant physiquement pour mon problème de peau (me doucher ou me laver les mains).	1	2	3	4	5
17. L'état de ma peau rend les démonstrations d'affection difficiles.	1	2	3	4	5
18. Je suis inquiet(e) au sujet des effets secondaires des traitements/médicaments pour ma peau.	1	2	3	4	5
19. Ma peau est irritée.	1	2	3	4	5
20. Mon problème de peau perturbe mes relations avec les autres.	1	2	3	4	5
21. Je suis gêné(e) par mon problème de peau.	1	2	3	4	5
22. L'état de ma peau est un problème pour les gens que j'aime.	1	2	3	4	5
23. Je me sens frustré(e) à cause de mon problème de peau.	1	2	3	4	5
24. J'ai la peau sensible.	1	2	3	4	5
25. Mon problème de peau modifie mon désir d'être avec les gens.	1	2	3	4	5
26. Je me sens humilié(e) par mon problème de peau.	1	2	3	4	5
27. Mon problème de peau me cause des saignements.	1	2	3	4	5
28. Je suis ennuyé(e) par mon problème de peau.	1	2	3	4	5
29. Mon problème de peau perturbe ma vie sexuelle.	1	2	3	4	5
30. Je suis fatigué(e) à cause de mon problème de peau.	1	2	3	4	5

## QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE EORTC QLQ-C30 version 3

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Vos initiales : .....

Année de naissance : .....

La date d'aujourd'hui : .....

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
6. Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4

14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomé ?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipée ?	1	2	3	4
<b>Au cours de la semaine passée</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
18. Etiez-vous fatiguée ?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous sentie tendue ?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous sentie irritée ?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous sentie déprimée ?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans votre vie FAMILIALE ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans vos activités SOCIALES (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma...)	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

POUR LES QUESTIONS SUIVANTES, VEUILLEZ REpondre EN ENTOURANT LE CHIFFRE ENTRE 1 ET 7 QUI S'APPLIQUE LE MIEUX A VOTRE SITUATION.

29. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre ETAT PHYSIQUE au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre QUALITE DE VIE au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent

## 12.1. Liste des Investigateurs

<b>Équipe</b> <i>Team</i>	<b>Nom</b> <i>Name</i>	<b>Spécialité</b> <i>Specialty</i>	<b>Établissement de santé</b> <i>Health institution</i>	<b>Téléphone / e-mail</b> <i>Phone / e-mail</i>
<b>Équipe 1</b> <b>(équipe de coordination)</b> <i>Team 1 Head</i>	<b>PEFFAULT DE LATOUR Régis</b>	Hematology	Hôpital Saint-Louis	01 42 49 96 39 regis.peffaultdelatour@sls.aphp.fr
<b>Equipe 1</b> <i>Other</i>	<b>SOCIE Gérard</b>	Hematology	Hôpital Saint-Louis	01 42 49 96 39 gerard.socie@univ-paris-diderot.fr
<b>Equipe 1</b> <i>Other</i>	<b>BAGOT Martine</b>	Dermatology	Hôpital Saint-Louis	01 53 72 20 93 martine.bagot@sls.aphp.fr
<b>Equipe 1</b> <i>Other</i>	<b>AMORIM Sandy</b>	Hematology	Hôpital Saint-Louis	01 42 49 91 40 sandy.amorin@sls.aphp.fr
<b>Equipe 1</b> <i>Other</i>	<b>RAM-WOLFF Caroline</b>	Dermatology	Hôpital Saint-Louis	01 42 49 91 40 caroline.ram-wolff@sls.aphp.fr
<b>Équipe 2</b> <i>Team 2 Head</i>	<b>FORCADE Edouard</b>	Hematology	CHU Haut-Lévêque	05 57 65 65 11 <a href="mailto:edouard.forcade@chu-bordeaux.fr">edouard.forcade@chu-bordeaux.fr</a>
<b>Equipe 2</b> <i>Other</i>	<b>BEYLOT-BARRY Marie</b>	Dermatology	CHU Haut-Lévêque	05 57 62 32 28 marie.beylot-barry@chu-bordeaux.fr
<b>Équipe 3</b> <i>Team 3 Head</i>	<b>JARDIN Fabrice</b>	Hematology	Centre Henri Becquerel	02 32 08 29 09 fabrice.jardin@chb.unicancer.fr
<b>Equipe 3</b> <i>Other</i>	<b>JOLY Pascal</b>	Dermatology	Hôpital Charles Nicolle	02 32 88 68 41 pascal.joly@chu-rouen.fr
<b>Équipe 4</b> <i>Team 4 Head</i>	<b>SALLES Gille</b>	Hematology	CHU Lyon Sud	04.78.86.43.02 gilles.salles@chu-lyon.fr
<b>Equipe 4</b> <i>Other</i>	<b>DALLE Stéphane</b>	Dermatology	CHU Lyon Sud	04 78 86 13 29 stephane.dalle@chu-lyon.fr
<b>Equipe 5</b> <i>Team 5 Head</i>	<b>MORTIER Laurent</b>	Dermatology	CHRU Lille	03 20 44 41 93 laurent.mortier@chru-lille.fr



<b>Équipe 5</b> <i>Other</i>	<b>YAKOUB-AGHA</b> <b>Ibrahim</b>	Hematology	CHRU Lille	03 20 44 55 51 i-yakoub-agma@orange.fr
<b>Équipe 6</b> <i>Team 6</i> <i>Head</i>	<b>BAY</b> <b>Jacques-Olivier</b>	Hematology	CHU Estaing	04 73 75 00 65 jobay@chu-clermontferrand.fr
<b>Equipe 6</b> <i>Other</i>	<b>D'INCAN</b> <b>Michel</b>	Dermatology	CHU Estaing	04 73 750 551 mdincan@chu-clermontferrand.fr
<b>Équipe 7</b> <i>Team 7</i> <i>Head</i>	<b>SUAREZ</b> <b>Felipe</b>	Hematology	CHU Necker	01 44 49 53 68 felipe.suarez@nck.aphp.fr
<b>Equipe 7</b> <i>Other</i>	<b>BOCCARA</b> <b>Olivia</b>	Dermatology	CHU Necker	01 44 49 46 63 olivia.boccara@nck.aphp.fr
<b>Equipe 8</b> <i>Team 8</i> <i>Head</i>	<b>BARETE</b> <b>Stéphane</b>	Dermatology	CHU Pitié Salpêtrière	01 42 17 82 43 stephane.barete@psl.aphp.fr
<b>Équipe 8</b> <i>Other</i>	<b>NGUYEN</b> <b>Stéphanie</b>	Hematology	CHU Pitié Salpêtrière	01 42 16 28 23 stephanie.nguyen-quoc@psl.aphp.fr stephanienguyenquoc@hotmail.com
<b>Equipe 9</b> <i>Other</i>	<b>OPLETALOVA</b> <b>Kristina</b>	Dermatology	CHU Bichat	01 40 25 73 00 kristina.opletalova@bch.aphp.fr
<b>Equipe 10</b> <i>Team 10</i> <i>Head</i>	<b>FRANCK</b> <b>Nathalie</b>	Dermatology	CHU Cochin	01 58 41 18 43 nathalie.franck@cch.aphp.fr
<b>Equipe 11</b> <i>Team 11</i> <i>Head</i>	<b>SAIAG</b> <b>Philippe</b>	Dermatology	CHU Ambroise Paré	01 49 09 56 73 philippe.saiag@apr.aphp.fr philippe.saiag@uvsq.fr
<b>Equipe 12</b> <i>Team 12</i> <i>Head</i>	<b>LAROCHE</b> <b>Liliane</b>	Dermatology	CHU Avicenne	01 48 95 51 89 liliane.laroche@avc.aphp.fr
<b>Equipe 13</b> <i>Team 13</i> <i>Head</i>	<b>DALAC</b> <b>Sophie</b>	Dermatology	CHU de Dijon	03 80 29 33 36 sophie.dalac@chu-dijon.fr
<b>Equipe 14</b> <i>Team 14</i> <i>Head</i>	<b>BOULINGUEZ</b> <b>Serge</b>	Dermatology	CHU Toulouse	05 67 77 81 29 boulinguez.s@chu-toulouse.fr
<b>Equipe 14</b> <i>Other</i>	<b>HUYNH</b> <b>Anne</b>	Hematology	CHU Toulouse	05 31 15 63 54 huynh.anne@iuct-oncopole.fr
<b>Equipe 15</b> <i>Team 15</i> <i>Head</i>	<b>MAURY</b> <b>Sébastien</b>	Hematology	CHU Mondor	01 49 81 20 57 sebastien.maury@hmn.aphp.fr
<b>Equipe 15</b> <i>Other</i>	<b>ORO</b> <b>Saskia</b>	Dermatology	CHU Mondor	01 49 81 25 36 saskia.oro@hmn.aphp.fr

<b>Équipe 16</b> <i>Team 16</i> <i>Head</i>	<b>FEGUEUX</b> <b>Nathalie</b>	Hematology	CHU Montpellier	04 67 33 83 54 n-fegueux@chu-montpellier.fr
<b>Equipe 16</b> <i>Other</i>	<b>CEBALLOS</b> <b>Patrice</b>	Hematology	CHU Montpellier	04 67 33 80 79 p-ceballos@chu-montpellier.fr
<b>Equipe 16</b> <i>Other</i>	<b>HICHERI</b> <b>Yors</b>	Hematology	CHU Montpellier	04 67 33 80 79 y-hicheri@chu-montpellier.fr
<b>Equipe 16</b> <i>Other</i>	<b>QUITTET</b> <b>Philippe</b>	Hematology	CHU Montpellier	04 67 33 80 79 p-quentet@chu-montpellier.fr
<b>Equipe 16</b> <i>Other</i>	<b>VINCENT</b> <b>Laure</b>	Hematology	CHU Montpellier	04 67 33 80 79 l-vincent@chu-montpellier.fr
<b>Equipe 16</b> <i>Other</i>	<b>CARTRON</b> <b>Guillaume</b>	Hematology	CHU Montpellier	04 67 33 80 79 g-cartron@chu-montpellier.fr
<b>Equipe 16</b> <i>Other</i>	<b>DEREURE</b> <b>Olivier</b>	Dermatology	CHU Montpellier	04 67 33 69 06 o-dereure@chu-montpellier.fr
<b>Equipe 17</b> <i>Team 17</i> <i>Head</i>	<b>TEMPLIER</b> <b>Isabelle</b>	Dermatology	CHU Grenoble	04 76 76 55 08 itemplier@chu-grenoble.fr
<b>Équipe 17</b> <i>Other</i>	<b>CARRE</b> <b>Martin</b>	Hematology	CHU Grenoble	04 76 530483 MCarre1@chu-grenoble.fr
Équipe 17 <i>Other</i>	<b>CAHN</b> <b>Jean-Yves</b>	Hematology	CHU Grenoble	04 76 530483 JYCahn@chu-grenoble.fr
<b>Equipe 18</b> <i>Team 18</i> <i>Head</i>	<b>LE CORRE</b> <b>Yannick</b>	Dermatology	CHU d'Angers	02 41 35 34 19 yalecorre@chu-angers.fr
<b>Équipe 18</b> <i>Other</i>	<b>FRANCOIS</b> <b>Sylvie</b>	Hematology	CHU d'Angers	02 41 35 44 82 syfrancois@chu-angers.fr
<b>Equipe 19</b> <i>Team 19</i> <i>Head</i>	<b>ADAMSKI</b> <b>Henri</b>	Dermatology	CHU de Rennes	02 99 28 43 49 henri.adamski@chu-rennes.fr
<b>Équipe 19</b> <i>Team 19</i> <i>Head</i>	<b>BERNARD</b> <b>Marc</b>	Hematology	CHU de Rennes	02 99 28 42 91 marc.bernard@chu-rennes.fr
<b>Equipe 20</b> <i>Team 20</i> <i>Head</i>	<b>QUEREUX</b> <b>Gaëlle</b>	Dermatology	CHU de Nantes	02 40 08 31 18 gaelle.quereux@chu-nantes.fr

<b>Équipe 20</b> <i>Other</i>	<b>CHEVALLIER</b> Patrice	Hematology	CHU de Nantes	02 40 08 39 94 patrice.chevallier@chu-nantes.fr
<b>Équipe 21</b> <i>Team 21</i> <i>Head</i>	<b>LISSANDRE</b> Séverine	Hematology	CHU de Tours	02 47 47 3811 s.lissandre@chu-tours.fr
<b>Equipe 21</b> <i>Other</i>	<b>MACHET</b> Laurent	Dermatology	CHU de Tours	02 47 47 87 73 mchet@univ-tours.fr
<b>Equipe 22</b> <i>Team 22</i> <i>Head</i>	<b>HAINAUT</b> Ewa	Dermatology	CHU de Poitiers	05 49 44 45 31 ewa.hainaut@chu-poitiers.fr
<b>Équipe 22</b> <i>Other</i>	<b>MAILLARD</b> Natacha	Hematology	CHU de Poitiers	05 49 44 48 07 natacha.maillard@chu-poitiers.fr
<b>Équipe 23</b> <i>Team 23</i> <i>Head</i>	<b>CHARBONNIER</b> Amandine	Hematology	CHU d'Amiens	03 22 45 59 16/03 22 45 54 23 Charbonnier.Amandine@chu-amiens.fr
<b>Equipe 23</b> <i>Other</i>	<b>CHABY</b> Guillaume	Dermatology	CHU d'Amiens	03 22 45 57 94 chaby.guillaume@chu-amiens.fr
<b>Équipe 24</b> <i>Team 24</i> <i>Head</i>	<b>BLAISE</b> Didier	Hematology	Institut Paoli Calmette	04 91 22 37 54 blaised@marseille.fnclcc.fr
<b>Equipe 24</b> <i>Other</i>	<b>BONNET</b> Nathalie	Dermatology	CHU Marseille- Hôpital Nord	04 91 22 38 66 bonnetn@ipc.unicancer.fr
<b>Equipe 25</b> <i>Team 25</i> <i>Head</i>	<b>AUBIN</b> François	Dermatology	CHU de Besançon	03 81 21 81 02 faubin@chu-besancon.fr
<b>Équipe 25</b> <i>Other</i>	<b>DECONINCK</b> Eric	Hematology	CHU de Besançon	03 81 66 84 04/82 32 edeconinck@chu- besancon.fr
<b>Équipe 26</b> <i>Team 26</i> <i>Head</i>	<b>ROHRLICH</b> Pierre-Simon	Hematology	CHU de Nice	04 92 03 93 44 rohrlich.ps@chu-nice.fr
<b>Équipe 26</b> <i>Other</i>	<b>MANNONE</b> Lionel	Hematology	CHU de Nice	04 92 03 58 41 mannone.l@chu-nice.fr
<b>Équipe 26</b> <i>Other</i>	<b>LACOUR</b> Jean-Philippe	Dermatology	CHU de Nice Hôpital Archet 2	04 92 03 92 11 Lacour.jp@chu-nice.fr
<b>Équipe 26</b> <i>Other</i>	<b>MONTAUDIE</b> Henri	Dermatology	CHU de Nice Hôpital Archet 2	04 92 03 60 83 montaudie.h@chu-nice.fr
<b>Équipe 27</b> <i>Other</i>	<b>REMAN</b> Oumedaly	Hematology	CHU de Caen	02 31 27 25 39 reman-o@chu-caen.fr

<b>Équipe 27</b> <i>Team 27</i> <i>Head</i>	<b>CHANTEPIE</b> Sylvain	Hematology	CHU de Caen	02 31 27 20 73 Chantepie-s@chu-caen.fr
<b>Equipe 27</b> Other	<b>VERNEUIL</b> Laurence	Dermatology	CHU de Caen	02 31 27 25 06 verneuil-l@chu-caen.fr
<b>Équipe 28</b> Other	<b>FORNECKER</b> Luc-Matthieu	Hematology	CHRU de Strasbourg	03 88 12 76 94 luc-matthieu.fornecker@chru- strasbourg.fr
<b>Equipe 28</b> <i>Team 28</i> <i>Head</i>	<b>LIOURE</b> Bruno	Hematology	CHRU de Strasbourg	03 88 12 76 76 bruno.lioure@chru-strasbourg.fr
<b>Equipe 28</b> Other	<b>BILGER</b> Karin	Hematology	CHRU de Strasbourg	03 88 12 76 75 karin.bilger@chru-strasbourg.fr
<b>Equipe 28</b> Other	<b>MITCOV</b> Mona	Dermatology	CHRU de Strasbourg	03 88 11 66 27 mona.MITCOV@chru-strasbourg.fr
<b>Equipe 29</b> <i>Team 29</i> <i>Head</i>	<b>GRANGE</b> Florent	Dermatology	CHU de Reims	03 26 78 45 85 fgrange@chu-reims.fr
<b>Équipe 29</b> <i>Other</i>	<b>DELMER</b> Alain	Hematology	CHU de Reims	03 26 78 36 44 adelmer@chu-reims.fr
<b>Equipe 30</b> <i>Team 30</i> <i>Head</i>	<b>TURLURE</b> Pascal	Hematology	CHU de Limoges	05 55 05 66 42 pascal.turlure@chu-limoges.fr
<b>Equipe 30</b> <i>Other</i>	<b>BORDESSOULE</b> Dominique	Hematology	CHU de Limoges	05 55 05 66 42 dominique.bordessoule@unilim.fr
<b>Equipe 30</b> <i>Other</i>	<b>JACCARD</b> Arnaud	Hematology	CHU de Limoges	05 55 05 66 42 arnaud.jaccard@chu-limoges.fr
<b>Equipe 30</b> <i>Other</i>	<b>BEDANE</b> Christophe	Dermatology	CHU de Limoges	05 55 05 66 42 christophe.bedane@chu-limoges.fr
<b>Equipe 31</b> <i>Team 31</i> <i>Head</i>	<b>CORNILLON</b> Jérôme	Hematology	Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth St-Etienne	04 77 91 70 60 Jerome.CORNILLON@icloire.fr
<b>Equipe 32</b> <i>Team 31</i> <i>Head</i>	<b>RUBIO</b> Marie-Therese	Hematology	CHRU de Nancy	03 83 15 32 82 mt_rubio@hotmail.com