

05 Lymphomes (biologie et clinique)

05-01 Étude multicentrique MFI30 : standardisation de l'expression du CD30 par cytométrie en flux dans les lymphomes non hodgkiniens

A. Debliquis^{*1}, L. Baseggio², MC. Jacob³, S. Bouyer⁴, H. Bennani⁵, N. Chapuis⁶, F. Garnache Ottou⁷, F. Genevieve⁸, J. Guy⁹, V. Harrivel¹⁰, R. Letestu¹¹, C. Mayeur Rousse¹², B. Drenou¹³

¹ Laboratoire d'hématologie, Groupe hospitalier de la région de Mulhouse Sud-Alsace, Mulhouse ; ² Laboratoire d'hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; ³ Efs, EFS Grenoble, La Tronche ; ⁴ Laboratoire d'hématologie, CHU de Poitiers, Poitiers ; ⁵ Laboratoire d'hématologie, Hôpital Foch, Suresnes ; ⁶ Hématologie biologique, Hôpital Cochin, Paris ; ⁷ Laboratoire Hématologie, UMR1098, EFS BFC, Université de Franche Comté, Besançon ; ⁸ Laboratoire d'hématologie, CHU - CHU Angers, Angers ; ⁹ Laboratoire d'hématologie, CHU Dijon, Dijon ; ¹⁰ Laboratoire d'hématologie, CHU Amiens-Picardie, Amiens ; ¹¹ Laboratoire d'hématologie, Hôpital Avicenne, Bobigny ; ¹² Laboratoire d'hématologie, CHRU Hôpitaux Universitaires Strasbourg, Strasbourg ; ¹³ Département d'hématologie, Groupe hospitalier de la région de Mulhouse Sud-Alsace, Mulhouse

Introduction. L'antigène CD30 est fortement exprimé dans le lymphome de Hodgkin (HL), le lymphome anaplasique (ALCL) et dans d'autres lymphomes non hodgkiniens (NHL). Le Brentuximab védotin (BV), un anticorps (Ac) monoclonal anti-CD30 conjugué à une toxine, est efficace dans les HL et les ALCL. Une corrélation entre la réponse au BV et l'expression du CD30 est difficile à établir par immunohistochimie (IHC) qui ne permet qu'un décompte de cellules fortement positives. La cytométrie en flux (CMF) permet la caractérisation multiparamétrique des cellules tumorales et la quantification des protéines à leur surface. L'objectif de cette étude multicentrique est de standardiser l'expression du CD30 dans les NHL par CMF.

Matériels et méthodes. 18 centres ont participé à la standardisation sur 3 lignées cellulaires (SUDHL4, K562 et L82) présentant des expressions différentes de CD30. Après validation (statistiques robustes), 12 de ces centres ont inclus des ALCL, des proliférations T malignes et des B-NHL à grandes cellules (www.mfi30.fr). Les cytomètres BD Biosciences (BD, n = 9) ou Beckman Coulter (BC, n = 9) sont utilisés avec la stratégie Euroflow et des Acs reconnaissant différents épitopes du CD30 : BerH83 (BD), HRS4 (BC) et AC10 (AnCELL) qui reconnaît le même épitope que le BV et si possible, BerH2 (Dako) en IHC. L'intensité moyenne de fluorescence (MFI) du CD30 est normalisée en % par rapport au CD4 (nMFI30). Si nMFI30 > 1 % avec l'Ac AnCELL, les autres Acs doivent être analysés.

Résultats. Sur les lignées, tous les centres obtiennent des résultats similaires (z score entre -2 et +2) et les moyennes de nMFI30 révèlent que l'Ac BC a une intensité plus forte que l'Ac BD : SUDHL4 0,6 % VS 0,1 % ; K562 229,9 % VS 69,8 % ; L82 2053,8 % VS 292,9 %. Sur les NHL, 137 cas sont inclus : 4 ALCL, 62 B-NHL (dont 57 DLBCL), 71 proliférations T (23 Sézary, 21 PTCL-NOS, 13 T-PLL, 6 AITL, 2 EATL, 6 T/NK-LGL) dans divers échantillons (66 sangs, 38 ganglions, 9 moelles, 24 autres). 4 groupes sont définis en CMF : un positif fort (n = 9) présentant une nMFI30 > 5 % avec tous les Acs testés ; un positif faible (n = 16) présentant une nMFI30 entre 1 et 5 % avec tous les Acs testés ; un discordant (n = 16) présentant une nMFI30 > 1 % avec l'Ac AnCELL et < 1 % avec un autre Ac ; un négatif (n = 96) présentant une nMFI30 < 1 % avec l'Ac AnCELL. L'Ac BD est majoritairement moins intense. L'IHC est toujours positive dans le groupe positif fort, 4 fois sur 7 dans le groupe positif faible et 7 fois sur 13 dans le groupe discordant. Dans le groupe négatif, l'IHC est positive 4 fois sur 41 avec une expression hétérogène explicable par la positivité du CD30 par des cellules réactionnelles (2 AITL, 1 PTCL-NOS et 1 DLBCL). 6/34 DLBCL sont positifs par IHC (18 %) et 21/57 (37 %) sont dans les groupes positifs ou discordants par CMF. Tous les T-PLL, les DLBCL-CNS et les LGL sont négatifs et tous les ALCL sont positifs par toutes les approches.

Conclusion. Cette étude retrouve les données publiées avec l'IHC : le CD30 est positif dans tous les ALCL, dans 20 % de DLBCL et rarement dans d'autres NHL. Elle révèle que la CMF détecte l'expression faible du CD30 notamment dans les DLBCL et que des résultats différents sont obtenus en fonction des Acs utilisés. La CMF a donc un intérêt dans la détermination et la quantification du CD30 dans les NHL et est réalisable en multicentrique. L'inclusion de la CMF avec des Acs pertinents dans les essais cliniques

utilisant le BV permettrait de mieux comprendre les résultats cliniques et permettrait d'étendre ce traitement à d'autres NHL.

05-02 Lymphome de Hodgkin en rechute/réfractaire traité par nivolumab avec et sans consolidation par allogreffe hématopoïétique : analyse de vie réelle à partir des données de l'ATU française

G. Manson^{*1}, JB. Mear², C. Herbaux³, JM. Schiano De Colella⁴, O. Casasnovas⁵, A. Stamatoullas⁶, B. Deau-Fisher⁷, S. Anna⁸, G. Garnier⁹, K. Bouabdallah¹⁰, MP. Moles-Moreau¹¹, H. Ghesquieres¹², A. Tempescul¹³, P. Brice¹⁴, R. Houot¹⁵

¹ Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire Pontchaillou, Rue Henri le Guilloux, Rennes, France, Rennes ; ² Hématologie clinique, CHU, Rennes ; ³ Service des maladies du sang, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; ⁴ Hématologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille ; ⁵ Hématologie, CHU Dijon, Dijon ; ⁶ Hématologie clinique, CENTRE HENRI BECQUEREL, Rouen ; ⁷ Hématologie clinique, Hôpital Cochin, Paris ; ⁸ Hématologie clinique, Institut Bergonié, Bordeaux ; ⁹ Médecine interne, CH Princesse Grace, Monaco, Monaco ; ¹⁰ Hématologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux ; ¹¹ Maladies du sang, CHU - CHU Angers, Angers ; ¹² Hématologie, CHU Lyon Sud, Lyon ; ¹³ Hématologie clinique, CHRU de Brest, hôpital Morvan, Brest ; ¹⁴ Hématologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; ¹⁵ Hématologie clinique, CHU de Rennes, Rennes

Introduction. L'efficacité à long terme des anticorps anti-PD1 et la nécessité ou non de réaliser une consolidation par allogreffe hématopoïétique chez les patients présentant un lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire (LH R/R) restent à ce jour mal définies.

Patients et méthodes. Nous avons analysé rétrospectivement 78 patients atteints de LH R/R traités par nivolumab dans le cadre de l'ATU française entre mars et août 2015. Nous avons comparé leur devenir selon que les patients aient reçu ou non une consolidation par allogreffe.

Résultats. Après un suivi médian de 34,3 mois, le meilleur taux de réponse global était de 65,8 % dont 38,2 % de réponses complètes (RC). La médiane de survie sans progression (SSP) était de 12,1 mois. Les patients ayant atteint une RC sous nivolumab avaient une SSP significativement plus longue que ceux en réponse partielle (RP) (médiane = non atteinte vs 9,3 mois, p < 0,001). Dans notre cohorte, 13 patients répondeurs (i.e. en RC ou en RP) au nivolumab ont eu une consolidation par allogreffe. Parmi les patients en réponse sous nivolumab (N = 50), aucun des 13 patients allogreffés n'a rechuté alors que 62,2 % des 37 patients non allogreffés ont rechuté (p < 0,001). Par ailleurs, 5 des 6 patients allogreffés en situation de maladie persistante (4 RP et 1 maladie progressive) ont complété leur réponse (i.e. obtention d'une RC) après l'allogreffe. Il n'y avait pas de différence entre ces deux groupes en termes de survie globale. Les patients allogreffés ont tous présenté une maladie du greffon contre l'hôte (GVH) dont 41 % de GVH aiguë de grade III ou IV.

Conclusion. Malgré un taux de réponse initial important, la plupart des patients présentant un LH R/R traités par nivolumab finissent par échapper au traitement, en particulier les patients qui n'obtiennent pas de RC. Les patients répondeurs consolidés par allogreffe ont une SSP plus importante que les patients non allogreffés, sans toutefois de différence en survie globale. Nos résultats suggèrent qu'une consolidation par allogreffe représente une option possible après traitement par nivolumab, notamment pour les patients qui n'atteignent pas la RC. L'indication doit toutefois tenir compte du rapport bénéfice/risque de l'allogreffe.

05-03 La survenue d'une hypercalcémie au cours d'un lymphome est associée à un mauvais pronostic : une étude cas contrôle monocentrique et une revue exhaustive des cas publiés

N. Vallet^{*1}, M. Ertault De La Bretonniere¹, JB. Delaye², T. Chalopin¹, A. Villate¹, L. Drieu La Rochelle¹, J. Lejeune¹, A. Foucault³, M. Eloit¹, C. Barin-Le Guellec², O. Heraul³, P. Colombat¹, E. Gyan¹

¹ Hématologie thérapie cellulaire, CHRU Hôpital de Tours, Tours ; ² Service de biochimie et biologie moléculaire, CHRU Hôpital de Tours, Tours ; ³ Service d'hématologie biologique, CHRU de Tours, Tours

Introduction. L'impact de la survenue d'une hypercalcémie sur le devenir des patients atteints de lymphomes repose sur des études de faibles effectifs sans groupe comparateur. Nous avons mené une étude cas contrôles monocentrique rétrospective afin de décrire les caractéristiques des patients atteints d'un lymphome compliqué d'une hypercalcémie et d'étudier son association au risque de rechute et de décès.

Patients et méthodes. Les patients ayant un diagnostic histologique de lymphome de n'importe quel sous-type entre 2000 et 2016 compliqués d'une hypercalcémie au diagnostic ou à la rechute ont été inclus. Ces patients ont été comparés à un groupe contrôle apparié pour l'histologie, les principaux facteurs pronostics et les lignes de traitement. Une cohorte de cas rapportés d'hypercalcémie associée à un lymphome a été constituée à partir de cas indexés dans MEDLINE.

Résultats. Parmi les 4305 dossiers de patients suivis pour un lymphome, 62 et 118 patients comparables pour les facteurs d'appariement et les traitements reçus ont été inclus dans la cohorte d'hypercalcémie et de contrôle, respectivement. L'hypercalcémie survenait principalement au diagnostic (71 %) chez des patients à haut risque : lymphome de haut grade (77 %), stade III/IV (92 %) avec un taux de LDH élevé (90 %). Les lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) et les lymphomes folliculaires ont été retrouvés chez 68 % et 11 % des patients, respectivement. Le suivi médian était de 15 (intervalle interquartile [IQR] : 2-52) et 45 (IQR : 12-78) mois. La survie sans progression (SSP) à 2 ans était plus courte dans la cohorte d'hypercalcémie [30 % (intervalle de confiance à 95 % [IC95%] : 18-42) contre 64 % (IC95% : 5-73), $p < 10^{-3}$]. La survie globale (SG) à 2 ans était de 41 % (IC95% : 28-53) et 78 % (IC95% : 70-85) dans les cohortes d'hypercalcémie et de contrôle, respectivement ($p < 10^{-3}$). En analyse multivariée, l'hypercalcémie était indépendamment associée à une augmentation du risque de rechute et de décès. Parmi les 54 patients éligibles à une intensification et autogreffe de cellules souches hématopoïétique, la SG à deux ans de la cohorte d'hypercalcémie était significativement inférieure [65 % (IC95% : 40-90) vs. 88 % (IC95% : 75-100), $p = 0,04$]. Enfin, parmi les 430 références identifiées après une recherche par les mots clefs « hypercalcemia lymphoma » dans MEDLINE, 76 cas rapportés ont été inclus. Les caractéristiques des cas rapportés étaient comparables à celles de notre cohorte : survenue au diagnostic (84,2 %), LBDGC (69,8 %), stade III/IV (92 %). La médiane de survie était de 9 (IC95% : 9-12) mois et la SG à 2 ans de 32 % (IC95% : 18-46).

Conclusion. L'hypercalcémie survient principalement au cours des lymphomes à haut risque et est indépendamment associée à une augmentation du risque de rechute et de décès. Les patients présentant une hypercalcémie pourraient être considérés pour des traitements d'emblée plus intensifs.

05-04 Le SUV_{max} préthérapeutique est associé à la prolifération des cellules tumorales et non au microenvironnement immunitaire et prédit la survie sans progression des patients avec un lymphome folliculaire

C. Rossi¹, P. Gravelle², M. Tosolini², S. Kanoun³, S. Pericart⁴, L. Oberic⁵, L. Ysebaert⁶, T. Filleron⁷, J. Gilhodes⁸, P. Bories⁹, DM. Franchini², O. Casasnovas¹⁰, JJ. Fournié¹⁰, C. Bezombes¹⁰, C. Laurent¹¹

¹ Hématologie, CHU Dijon, Dijon ; ² Crct, IUCT Oncopole, Toulouse ; ³ Médecine nucléaire, IUCT Oncopole, Toulouse ; ⁴ Anatomopathologie, CHU de Toulouse, Toulouse ; ⁵ Hématologie, IUCT Oncopole, Toulouse ; ⁶ Hématologie clinique, IUCT Oncopole, Toulouse ; ⁷ Biostatistique, IUCT Oncopole, Toulouse ; ⁸ Biostatistiques, IUCT Oncopole, Toulouse ; ⁹ Oncomip, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse ; ¹⁰ Inserm u 1037, CRCT, Toulouse ; ¹¹ Anatomopathologie, IUCT Oncopole, Toulouse

Introduction. Malgré l'amélioration du contrôle de la maladie avec l'immunochimiothérapie suivie du rituximab dans le traitement du lymphome folliculaire (LF), les résultats des patients restent hétérogènes. Plusieurs modèles prédisant un risque élevé d'échec du traitement ont été décrits mais ne sont pas facilement applicables en pratique courante. Pratiquement tous les LF sont avides de FDG et la TEP-FDG permet une classification précise de la maladie et peut aider à stratifier les patients LF. L'objectif innovant de cette étude était d'étudier les métriques TEP et les corrélations biologiques de l'imagerie TEP-FDG chez les patients LF au diagnostic et pouvoir prédire les patients de mauvais pronostic.

Patients et méthodes. 48 patients (IUCT, Toulouse) avec un LF de grade 1-3a et traités par rituximab (R) associé à une polychimiothérapie (CHOP ou CHVP) suivi d'un traitement d'entretien par rituximab pendant 2 ans ont été inclus rétrospectivement. Nous avons analysé la TEP-FDG préthérapeutique avec une relecture centralisée en déterminant le SUV du site de la biopsie et le SUV_{max} pour chaque patient. Nous avons déterminé un seuil optimal pour le SUV_{max} pour prédire la survie sans progression (SSP). Le seuil a été validé avec une cohorte indépendante de 80 patients traités au département d'hématologie de l'hôpital universitaire

de Dijon. Un ARN de qualité suffisante a été obtenu pour 33 cas et des puces Affymetrix U133 Plus 2,0 ont été utilisées pour le profil d'expression génique. Nous avons utilisé la méthode SES pour évaluer l'expression des gènes et la méthode CIEBERSORT pour évaluer les sous-types de cellules immunitaires. L'immunohistochimie a été utilisée à partir d'échantillons fixés au formol et inclus en paraffine. Pour l'analyse du séquençage de nouvelle génération (NGS) avec un lymphopanel de 43 gènes (IUCT), l'ADN tumoral a été extrait d'une coupe épaisse de 33 FL FFPE.

Résultats. Dans la cohorte initiale (n = 48 patients), parmi les métriques de la TEP, le SUV_{max} et le site étaient très hétérogènes avec des médianes respectives de 10,8 (2,5 à 34,6) et 6,9 (1-23,8). Le SUV_{max} supérieur à 14,5 en préthérapeutique était associé à un pronostic défavorable. Dans un modèle Cox multivarié pour la SSP, ce paramètre prédit de façon indépendante la progression (POD24) (ratio de risque (HR) du groupe SUV_{max} < 14,5 par rapport au groupe avec un SUV_{max} > 14,5 (HR = 0,25 ; $p = 0,0066$) et une performance supérieure à celle du FLIPI 1. Nous avons confirmé ces résultats avec le même seuil (14,5) en analysant le sous-ensemble de patients dont le site SUV et le SUV_{max} étaient similaires (données non présentées), ainsi que dans la cohorte de validation (n = 84) ($p = 0,0066$).

Alors que les analyses immunologiques ont révélé des profils homogènes non corrélés avec la SSP, les analyses à partir de données prolifératives sont corrélés avec le niveau de captation du FDG. En ce qui concerne le profil de mutation, tous les patients présentaient au moins une mutation et, ce qui est plus intéressant, des mutations du gène FOXO1 ont été observées exclusivement chez les patients présentant un SUV_{max} > 14,5.

Conclusion. Le SUV_{max} supérieur à 14,5 sur la TEP préthérapeutique est associé à un pronostic significativement défavorable et n'est pas lié à un microenvironnement immunitaire mais plutôt à la prolifération des cellules tumorales et au profil mutationnel.

05-05 Résultats d'une étude de phase Ib évaluant le tazemetostat (EPZ-6438) en association avec le rituximab-cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine-prednisone pour les lymphomes B diffus à grandes cellules de haut risque : une étude LYSA (NCT02889523)

C. Sarkozy¹, F. Morschhauser², JM. Michot³, L. Karlin⁴, S. Le Gouill⁵, C. Haioun⁶, B. Suttle⁷, F. Jardin⁸, H. Tilly⁹, C. Herbaux¹⁰, G. Salles¹¹, V. Ribrag¹²

¹ Hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; ² Département d'hématologie clinique, CHRU Lille, Lille ; ³ Hématologie, Gustave Roussy, Villejuif ; ⁴ Hématologie clinique, Hospices Civils de Lyon, Lyon ; ⁵ Hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes ; ⁶ Hématologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ⁷ Epizyme, États-Unis ; ⁸ Hématologie clinique, Centre Henri Becquerel, Rouen ; ⁹ Inserm U918, Centre Henri Becquerel, Rouen ; ¹⁰ Service des maladies du sang, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; ¹¹ Service d'hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; ¹² Hématologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Introduction. Des mutations gain de fonction de l'histone-méthyl transférase EZH2, sous-unité catalytique du complexe PRC2, ont été rapportées dans 20 % des cas de LBDGC issus du centre germinatif. Tazemetostat, inhibiteur sélectif oral d'EZH2, a un profil de toxicité favorable avec une activité observée en monothérapie dans les lymphomes B. Au sein des LBDGC, les sujets âgés ayant un score IPIa élevé (2-3) ont un pronostic particulièrement mauvais. Nous rapportons les données de toxicités de l'étude de phase Ib associant Tazemetostat et R-CHOP dans cette population de patients.

Patients et méthodes. Les patients ont été inclus selon un schéma d'escalade de dose « 3 + 3 » pour identifier la dose maximale tolérée (DMT) et la dose recommandée de phase 2 (DRP2) du Tazemetostat en association avec R-CHOP. Ils ont été traités selon un schéma comportant 8 cycles standards de R-CHOP (21 jours) en association avec le Tazemetostat per os (paliers avec escalade de dose de 400, 600 puis 800 mg ×2/j) en continu à partir du J2C1. Les toxicités limitant la dose (TLD) ont été évaluées durant C1-C2. Les patients n'ayant pas reçu 85 % de la dose de Tazemetostat ont été remplacés.

Résultats. Dix-sept patients (octobre 2016-mars-2018) ont été inclus (médiane d'âge 68 ans (61-78), 11 femmes (65 %)), et ont été traités par Tazemetostat-R-CHOP. Tous avaient un LBDGC disséminé (stade 4, 82 % ; stade 3, 18 %), des LDH > norme et un score aIPI à 2. Deux patients (palier 800 mg) n'étaient pas évaluables pour la toxicité (pour non-compliance dans un cas et cholestase liée au lymphome dans l'autre). Deux patients ont eu une DLT motivant l'arrêt du traitement. La première était due à une stase stercorale (grade 3) au palier 400 mg, la deuxième à une pneumocystose (grade 5) au palier 800 mg. Treize patients ont reçu les 8 cycles. Au cours des C1-C2, les effets secondaires (E2) non hématologiques survenant chez plus de 10 % des 17 patients étaient : gastro-intestinaux (GI, 94 %), infectieux (35 %), neurologiques (35 %), de l'asthénie (24 %), des douleurs musculaires (24 %), des céphalées (24 %), une perte de poids (29 %), une dysgueusie (12 %), une mucite (12 %) et

biologiques (cholestase et hypokaliémie, 12 %). Les toxicités de grade 3 ou + chez > 10 % des patients étaient GI (constipation 24 %, nausée 12 %) et biologiques (hypokaliémie, 12 %). En plus des deux TLD, 2 E2 ont été considérés comme sérieux : une neutropénie fébrile (grade 3), une hypokaliémie (grade 3). Aucune toxicité d'organe n'a vu son incidence augmentée (incidence/gravité) avec l'escalade de dose du Tazemetostat. Les résultats de pharmacocinétique (PK) de la doxorubicine (DOX), de son métabolite majeur la doxorubicinol (DOXol) et du cyclophosphamide (CP) ont été comparés en utilisant les ratio C2/C1 de l'AUC et Cmax. Le Tazemetostat n'avait pas d'impact significatif sur l'AUC de la DOX et DOXol, et bien que la Cmax C2 de la DOX soit légèrement plus basse dans la cohorte 800 mg (ratio 0,68 ; 90 %CI 0,47-0,99), celle de la DOXol était comparable. Les AUC du CP étaient similaires dans la cohorte 400 mg et légèrement plus basses à 800 mg (ratio 0,83 ; 90 % CI : 0,77-0,9) avec des Cmax comparables. A 800 mg, AUC et Cmax du Tazemetostat étaient similaires à celles observées en monothérapie (E7438-G000-101).

Conclusion. Tazemetostat-R-CHOP est bien toléré avec des profils de toxicités et de PK comparables à ceux du R-CHOP seul. La DRP2 est identique à celle du Tazemetostat en monothérapie chez l'adulte, 800 mg \times 2/jour.

05-06 Résultats actualisés de l'étude de phase III GALLIUM chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire non traité : obinutuzumab associé à une chimiothérapie améliore la survie sans progression et le time to next treatment par rapport au rituximab associé à une chimiothérapie

W. Townsend¹, C. Buske², G. Cartron³, D. Cunningham⁴, M. Dyer⁵, J. Gribben⁶, G. Hess⁷, T. Ishikawa⁸, U. Keller⁹, M. Kneba¹⁰, R. Malladi¹¹, J. Niedhart¹², C. Rusconi¹³, R. Marcus¹⁴, J. Zhu¹⁵

¹ Cancer Research UK and UCL Cancer Trials Centre, University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, Royaume Uni ; ² Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Allemagne ; ³ CHU de Montpellier, Montpellier ; ⁴ Royal Marsden Hospital, Sutton, Royaume Uni ; ⁵ University of Leicester, Leicester, Royaume Uni ; ⁶ Barts Cancer Institute, London, Royaume Uni ; ⁷ Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Allemagne ; ⁸ Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japon ; ⁹ Technische Universität München, Munich, Allemagne ; ¹⁰ University Medical Centre Schleswig-Holstein, Kiel, Allemagne ; ¹¹ University Hospitals Birmingham, Birmingham, Royaume Uni ; ¹² San Juan Regional Medical Center, New Mexico, États-Unis ; ¹³ Division of Hematology, Asst Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan, Italy ; ¹⁴ Kings college London, Londres, Royaume Uni ; ¹⁵ Beijing Cancer Hospital, Beijing, Chine

Introduction. En première ligne, l'anticorps monoclonal (Acm) de type I, R associé à une chimiothérapie (R-chimio), est le standard de traitement des patients (pts) atteints d'un FL non précédemment traité. La tolérance et l'efficacité du G, un Acm anti-CD20 de type II glyco-modifié, associé à une chimiothérapie (G-chimio) par rapport à R-chimio chez des patients FL non précédemment traités ont été étudiées dans l'étude de phase III GALLIUM (NCT01332968). Une amélioration significative de la PFS évaluée par l'investigateur (INV) avec G-chimio par rapport à R-chimio (suivi médian de 34,5 mois (m)) a été démontrée dans l'analyse principale (AP) dont nous présentons ici les résultats actualisés.

Patients et méthodes. Les pts étaient âgés de 18 ans ou plus et avaient un LF de stade III/IV, de grade 1-3a ou de stade II avec une maladie volumineuse, un ECOG PS 0-2, et nécessitaient un traitement selon les critères GELF.

Les patients étaient randomisés en 1:1 pour recevoir G 1 000 mg IV (J1, 8 et 15 du cycle 1 ; J1 de chaque cycle suivant) ou R 375 mg/m² IV (J1 de chaque cycle) avec CHOP, CVP ou bendamustine pendant 6 ou 8 cycles. Les patients ayant obtenu une RC/RP recevaient un traitement d'entretien tous les 2 m pendant 2 ans avec le même Acm. Cette analyse a été effectuée avec les données disponibles aux 12 février 2018.

Résultats. 1 202 pts (âge médian : 59 ans (a)) ont été recrutés (n = 601 par bras). Le suivi médian était de 57,3 m.

L'incidence des effets indésirables (EI) de tout grade était comparable dans les 2 bras de traitement (G-chimio, 99,8 % ; R-chimio, 99,5 %), de même que l'incidence des EI menant à l'arrêt du traitement (G-chimio, 16,3 % ; R 14,6 %). Les EI de grade 3-5 (79,2 % vs 71,2 %) et les EI graves (48,7 % vs 42,2 %) ont été observés plus fréquemment dans le bras G-chimio. Les seconds cancers de grade 3-5 (6,9 % vs 4,4 %), les infections de grade 3-5 (22,2 % contre 18,6 %) et les neutropénies de grade 3-5 (48,4 % contre 41,4 %) étaient plus élevées chez les patients recevant un traitement G-chimio, comme dans l'AP.

La PFS (INV) était significativement améliorée avec G-chimio vs R-chimio (PFS à 4 a : 78,1 % [IC95% : 74,4 %-81,3 %] vs 67,2 % [IC95% : 63,1 %-71,0 %] ; HR : 0,73 ; IC95% : 0,59-0,90 ; p = 0,0034).

L'OS était comparable entre G-chimio et R-chimio (OS à 4 a : 92,6 % [IC95% : 90,1 %-94,4 %] vs 90,3 % [IC95% : 87,6 %-92,5 %] ; HR : 0,88 ; 95 % IC : 0,61-1,27 ; p = 0,49) ; les données restent immatures. La mortalité était similaire dans les 2 bras de traitement (G-chimio, n = 54 [9,1 %] vs R-chimio, n = 61 [10,2 %]).

Les patients sous G-chimio ont montré une amélioration significative du TTNT par rapport à R-chimio (TTNT à 4 a : 84,2 % [IC95 : 80,9 %-86,9 %] vs 76,7 % [IC95% : 73,1 %-80,0 %] ; HR : 0,70 ; IC95% : 0,54-0,90 ; p = 0,0046).

Conclusion. Cette mise à jour de GALLIUM confirme l'efficacité de G-chimio chez les patients FL non précédemment traités, grâce à des réponses durables et cliniquement significatives par rapport à R-chimio.

05-07 Résultats actualisés d'une l'étude de phase Ib/II chez des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute/réfractaire traités par polatuzumab védotin plus bendamustine et rituximab ou obinutuzumab

F. Jardin¹, L. Sehn², AF. Herrera³, M. Matasar⁴, M. Kamdar⁵, S. Assouline⁶, M. Hertzberg⁷, TM. Kim⁸, W. Kim⁹, A. Mcmillan¹⁰, M. Ozcan¹¹, J. Hirata¹², E. Penuel¹³, J. Cheng¹³, CR. Flowers¹⁴

¹ Hématologie clinique, Centre Henri Becquerel, Rouen ; ² BC Cancer Agency And University Of British Columbia, Vancouver, Canada ; ³ City Hope, Duarte, États-Unis ; ⁴ Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, États-Unis ; ⁵ University of Colorado, Aurora, États-Unis ; ⁶ McGill University, Montreal, Canada ; ⁷ Prince Wales Hospital and UNSW, Sydney, Australie ; ⁸ Seoul National University Hospital, Séoul, République de Corée ; ⁹ Samsung Medical Center, Séoul, République de Corée ; ¹⁰ Nottingham City Hospital, Nottingham, Royaume Uni ; ¹¹ Ankara University, Ankara, Turquie ; ¹² Genentech, South San Francisco, États-Unis ; ¹³ RocheToronto, Canada ; ¹⁴ Emory Emory University School of Medicine, Atlanta, États-Unis

Introduction. Le Polatuzumab védotin (Pola) est un anticorps conjugué à la MMAE ciblant le CD79b. GO29365 est une étude de phase Ib/II multicentrique, ouverte testant l'association Pola+B, G, ou BR chez des patients atteints de LDGCB R/R non éligibles à une transplantation (ASCT) (NCT02257567).

Cette mise à jour présente les résultats d'efficacité et de tolérance à plus long terme et les résultats préliminaires par sous-groupes.

Patients et méthodes. Des patients LDGCB R/R non éligibles à l'ASCT ont été inclus dans la phase Ib d'évaluation de la tolérance (Pola+BR [N = 6]), dans la phase Ib/II d'expansion (Pola+BG [N = 27]) ou dans la phase II randomisée (Pola+BR [N = 40] vs BR [N = 40]).

Les patients ont été traités tous les 21 j pendant un maximum de 6 cycles par Pola (1,8 mg/kg) + B (90 mg/m²/j \times 2 jours) et R (375 mg/m²) ou G (1 000 mg). La cohorte randomisée a été stratifiée selon la durée de réponse (DoR) au dernier traitement : \leq vs > 12 mois (m). Les réponses ont été évaluées par un comité indépendant utilisant les critères de Lugano modifiés, avec une RC définie par une TEP négative et une BOM négative si la BOM au diagnostic était positive.

Les objectifs principaux comprenaient la tolérance (phase Ib) et l'efficacité de Pola+BR vs BR en fin de traitement. Les autres critères comprenaient la DoR, la PFS et l'OS. L'efficacité en fonction de la cellule d'origine (COO, méthode nanostring) et de la double expression MYC/BCL2 (DE) a également été évaluée.

Résultats. Le suivi médian des phases Ib Pola+BR, Ib/II Pola+BG et de la cohorte randomisée était de 37,6, 27 et 22,3 m, respectivement.

La tolérance à long terme était conforme à celle décrite précédemment. Dans la cohorte randomisée, chez patients recevant Pola+BR, le taux de RC était significativement plus élevé vs ceux recevant BR (40 % vs 18 % ; p = 0,026). Ces résultats se confirment en termes de DoR (10,3 vs 4,1 m ; HR : 0,44 ; p = 0,032), de PFS médiane (mPFS) (7,6 vs 2,0 m ; HR : 0,34 ; p < 0,0001) et d'OS médiane (mOS) (12,4 vs 4,7 m ; HR : 0,42 ; p = 0,0023). Les patients recevant Pola+BG avaient un taux de RC de 30 %, une DoR de 28,4 m, une mPFS de 5,4 m et une mOS de 10,8 m 13 patients présentaient des réponses d'une durée > 20 m (7 Pola+BR, 6 Pola+BG).

14 patients étaient ABC et 14 GCB dans le bras Pola+BR, vs 16 ABC et 13 GCB dans le bras BR. Parmi les patients ABC, la mPFS et la mOS étaient de 10,5 et 13,9 m avec Pola+BR vs 2,5 et 4,3 m avec BR. Pour les GCB, la mPFS et la mOS étaient de 4,7 et 9,3 m avec Pola+BR vs 1,5 et 3,2 m avec BR.

Dans le bras Pola+BR, 9 patients étaient DE 13 étaient non-DE, vs 6 DE et 13 non-DE dans le bras BR. La mPFS pour les DE était de 7,0 m avec Pola+BR vs 0,7 m avec BR, comparée à 6,3 vs 2,5 m pour les non-DE. Les mOS étaient de 12,9 vs 3,8 m pour les DE et 10,5 vs 3,8 m pour les non-DE, avec Pola+BR et BR, respectivement.

Conclusion. Ces mises à jour montrent que l'association Pola+BR améliore les réponses et l'OS comparé au BR seul. Pola+BR montre

un bénéfice vs BR dans tous les sous-groupes étudiés, incluant les ABC et DE.

05-08 Caractéristiques des lymphomes non hodgkiniens associés au virus de l'hépatite B en zone non endémique

M. Lemaître¹, P. Brice², M. Frigeni³, L. Arcaini³, C. Thieblemont⁴, C. Besson*⁵

¹ Hématologie, CH de Versailles, Le Chesnay ; ² Hématologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; ³ Department of molecular medicine, Department of molecular medicine, Pavia, Italie ; ⁴ Hématologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris - Hôpital Saint-Louis, Paris ; ⁵ CH de Versailles, Le Chesnay

Introduction. Selon l'organisation mondiale de la santé, 257 millions de personnes sont atteintes d'une hépatite B active, les zones de forte prévalence étant l'Afrique et l'Asie du Sud Est. Le virus de l'hépatite B (VHB) est associé à un risque de développer une hépatite chronique et une cirrhose. Il est également oncogénique en augmentant le risque de carcinome hépatocellulaire et de lymphome non Hodgkinien B (LNHB) (Odd-ratio : 1,9-2,0). Alors que des études ont été réalisées en zone d'endémie, les connaissances sur les LNHB associés au VHB en occident sont méconnues. L'objectif de notre étude est de décrire les caractéristiques cliniques et la réponse hématologique de patients ayant une hépatite B active et un LNHB en zone non endémique.

Patients et méthodes. Trente-neuf patients ayant une hépatite B active (définie par la positivité de l'antigène Hbs (AgHbs) et/ou d'une PCR HBV sanguine) et un LNHB (diagnostiqué entre 2002 et 2017, en France ou en Italie) ont été analysés. Les patients co-infectés par les virus de l'hépatite C ou du VIH étaient exclus.

Résultats. La majorité des patients étaient des hommes (27/39), l'âge médian au diagnostic du LNHB était de 59 ans. Vingt-deux patients (57 %) étaient nés en Europe, 13 en Afrique (33 %), 4 en Asie (10 %). Trente-trois (85 %) étaient AgHbs positif et 31 (79 %) avaient une charge virale positive. Les sous-types histologiques étaient majoritairement des lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL) (24 (62 %)) puis des LNHB de bas grade (12 dont 3 lymphomes folliculaires, 3 lymphomes spléniques de la zone marginale, 3 autres lymphomes du MALT et 3 non spécifiés) et enfin, 2 lymphomes du manteau et un lymphome de Burkitt. Notons qu'aucun DLBCL n'avait de composant de bas grade. 27 patients avaient une atteinte extraganglionnaire (moelle osseuse (9), foie (7), tube digestif (4), et os (4)). Cinq patients avaient une immunoglobuline monoclonale sérique.

Tous les DLBCL ont été traités par R-CHOP/R-CHOP-like. Le traitement des LNHB de bas grade était divers : rituximab seul, immuno-chimiothérapie (R-CHOP, R-Chloraminophène, R-bendamustine), corticothérapie, éradication d'*Helicobacter pylori*, surveillance. Après la première ligne de traitement, 18 patients atteints de DLBCL (75 %) et 8 de LNHB de bas grade (67 %) ont été mis en rémission complète. 35 patients ont reçu un traitement antiviral. Neuf patients sont décédés, 6 de progression du lymphome, deux d'un carcinome hépatocellulaire et un d'une infection en cours de chimiothérapie. La survie médiane, de 42 mois, ne différait pas entre les DLBCL et les LNHB de bas grade.

Conclusion. Dans cette première étude décrivant les caractéristiques des LNHB associés au VHB dans une zone non endémique, plus de 40 % des patients analysés étaient nés en zone endémique. La forte prédominance des DLBCL (62 %) concorde avec les résultats d'études réalisées en zone endémique. Mais elle diffère fortement de celle des LNHB associés à l'hépatite C, suggérant des mécanismes physiopathologiques différents. Cependant, comme dans les LNHB associés à l'hépatite C, les atteintes hépatiques ou digestives sont fréquentes plaçant pour l'hypothèse de lymphoproliférations favorisées par l'inflammation locale ou par l'infection des lymphocytes B par ces virus. Cette étude montre aussi une évolution hématologique similaire à celle de patients sans hépatite quand ils sont traités par l'association R-CHOP et antiviraux.

05-09 Lymphome anaplasique à grandes cellules : expérience du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, hôpital 20-Août, Casablanca

W. Matrane*¹, N. Khoubila², S. Laajouri², S. Cherkaoui², M. Qachouh¹, M. Lamchahab³, M. Bendari², M. Rachid⁴, A. Madani², M. Harif², A. Quessar⁵

¹ Hématologie clinique et oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août, Casablanca, Maroc ; ² Service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août 1953, Casablanca, Maroc ; ³ Hématologie et oncologie pédiatrique, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc ; ⁴ Service d'hématologie clinique et oncologie pédiatrique, centre hospitalier universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc ; ⁵ Hématologie et Oncologie Pédiatrique -CHU Ibn Rochd, Faculté de médecine et de pharmacie -Casablanca, Casablanca, Maroc

Introduction. Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (ALCL) sont des lymphomes rares de haut grade de malignité qui touchent souvent les sujets jeunes. Ils représentent environ 3 % des LNHB de l'adulte et 10 à 20 % de ceux de l'enfant. Leur pronostic est meilleur que celui des autres lymphomes agressifs. Cette étude a été menée pour déterminer les caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients suivis pour ALCL dans notre service.

Matériels et méthodes. Étude longitudinale rétrospective menée entre 2012 et 2016. Ont été inclus les patients atteints d'ALCL quel que soit l'âge. Le diagnostic a été retenu selon les critères OMS (histopathologique et immunohistochimique). Les protocoles de chimiothérapie utilisaient : protocole ALCL 99 pour enfants, CHOP et CHOEP pour les adultes. Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients.

Résultats. Parmi les 28 patients inclus, 71,4 % des cas avaient un ALCL systémique et 28,6 % avaient une forme cutanée primitive. La population âgée de moins de 18 ans représentait 35,7 % de toute la série. Ils étaient tous ALK positif. 60 % de ces patients ont été classés haut risque et 40 % classés risque standard. La réponse au traitement était bonne en dehors de la survenue de deux décès. Les patients âgés de plus de 18 ans représentaient 64,3 % de la série, dont 83,3 % étaient ALK- et 16,7 % étaient ALK+. Le score IPI était élevé (3-5) chez le groupe ALK- (13,3 %). Un stade avancé d'Ann Arbor, une LDH élevée, un nombre de sites extranodaux > 1, une masse Bulky et des symptômes B, ont été observés dans les deux groupes. Le taux de réponse global au traitement de première ligne était meilleur chez les patients ALK+ que chez le groupe ALK-. La survie sans progression et la survie globale à 5 ans était respectivement de 67,5 % et 83,6 % pour l'ensemble des patients.

Conclusion. Nos résultats ont confirmé les caractéristiques de base significativement différentes des patients ALK positifs et négatifs. La principale limite de ce travail reste la taille peu représentative de l'échantillon. Ainsi cette étude devrait être élargie à d'autres centres d'hématologie dans notre pays en vue de caractériser le profil épidémiologique de ces patients et de définir une attitude de PEC consensuelle.

05-10 État des lieux des pratiques diagnostiques, thérapeutiques et pronostic des lymphomes B diffus à grandes cellules entre 2012 et 2015 en Côte d'Or

S. Girard*¹, J. Clivio¹, M. Mounier¹, S. Gauthier¹, S. Ramla², C. Rossi³, M. Maynadié¹

¹ Registre des hémopathies malignes de côte d'or, Inserm 1231, Université de Bourgogne, Dijon ; ² Laboratoire d'anatomopathologie, CHU, Dijon ; ³ Hématologie clinique, CHU, Dijon

Introduction. Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) est le lymphome non hodgkinien le plus fréquent et présente une multitude de variants morphologiques et biomoléculaires. L'algorithme de Hans permet depuis 2003 de faire la distinction entre deux sous-groupes moléculaires ayant des pronostics différents : les types « centre germinatif (GC) » et « non centre germinatif (NGC) ». Cette distinction a été intégrée dans la classification OMS de 2008. L'objectif de ce travail est d'étudier, à partir des données des comptes rendus anatomopathologiques, la prise en charge thérapeutique et la survie des LBDGC entre 2012 et 2015.

Matériels et méthodes. Les données sont issues de la base de RHEMCO et concernent tous les LBDGC diagnostiqués entre le 01-01-2012 et le 31-12-2015. Sont exclus les LBDGC ayant une localisation au niveau du système nerveux central, intravasculaire et du médiastin. À partir des données anatomopathologiques, ces LBDGC sont répartis en fonction de leur phénotype : GC, NGC et information inconnue (SAI). Les SAI ont ensuite été redéfinis avec l'algorithme de Hans. La survie nette a été estimée en utilisant l'estimateur non paramétrique proposé par Pohar-Perme ; les distributions de survie ont été comparées à l'aide du test de Graffeo et al. La date de point est au 30-06-2018. L'ensemble des analyses a été réalisé avec le logiciel Stata (V15) et R.

Résultats. Entre 2012 et 2015, 131 patients ont été diagnostiqués. Le sex-ratio est de 1,64 et reste similaire quel que soit le phénotype du LBDGC. 18 % des cas étaient de type GC, 27 % de type NGC et 56 % des cas restaient non identifiés. Parmi les SAI, l'algorithme de Hans a permis de réattribuer le phénotype dans 73 % des cas. Après correction, ces répartitions deviennent respectivement 33 %, 46 % et 21 %. La répartition des phénotypes montre une diminution du nombre de SAI entre 2012 et 2013, passant de 34 à 17 %, puis une stabilisation de ce chiffre ($p = 0,18$). Les phénotypes SAI touchent des patients plus âgés avec une médiane à 81 ans vs 70 et 76 ans pour les GC et NGC ($p = 0,06$). L'analyse des traitements ne montre pas de différence de prise en charge selon le phénotype. Le protocole R-CHOP est délivré respectivement dans 65 %, 70 % et 67 % pour les phénotypes GC, NGC et SAI.

L'étude de la survie nette à 5 ans montre une survie nette plus faible à 52 % [36-70] pour les NGC ($p = 0,49$) et similaire pour les phénotypes GC et SAI (63 % [45-81] et 67 % [42-92]).

Conclusion. La précision diagnostique s'est améliorée au cours du temps, alors que la prise en charge thérapeutique est hélas restée

identique. Il en résulte une moins bonne survie pour le type NGC. Connaître le type phénotypique du LBDGC est donc primordial afin d'offrir un parcours de soins personnalisé au patient avec l'intégration autant que possible dans des essais thérapeutiques proposant des nouvelles stratégies pour améliorer la survie des NGC.

05-11 Prise en charge et pronostic des patients atteints de lymphomes primitifs du système nerveux central

S. Gherras*, M. Allouda, N. Dali, H. Aftisse, K. Ait Seddik, D. Amirouche, H. Ait Ali

Service d'hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie

Introduction. Les LPSNC sont rares. Très peu de cohortes ont été rapportées dans la littérature.

Ils représentent 1 à 2 % des lymphomes extra-ganglionnaires et 3 à 4 % des tumeurs cérébrales. Le pronostic est sombre. La survie est améliorée par l'association de l'immunothérapie à la chimiothérapie comportant du méthotrexate et cytarabine à haute dose consolidé par la radiothérapie et l'autogreffe de cellules souches. L'objectif de ce travail est d'évaluer les résultats thérapeutiques en termes de réponse, et de survie globale (SG).

Patients et méthodes. L'étude est rétrospective, descriptive. Elle a concerné une série de patients (pts) pris en charge de janvier 2010 à décembre 2017 (8 ans). Les caractéristiques cliniques, radiologiques et thérapeutiques des patients avec LPSNC, diagnostiqués et pris en charge au service d'hématologie, ont été relevées.

Nous avons évalué les réponses aux différents traitements.

L'analyse de survie est faite selon la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats. Neuf patients ont été inclus. Leurs principales caractéristiques étaient les suivantes : âge médian 52 ans (39-75 ans) ; 4 Hommes et 5 femmes, sex-ratio : 0,8, un ECOG médian de 3 (0-4), Le diagnostic histologique de lymphome diffus à grandes cellules B chez l'ensemble des pts. L'atteinte oculaire : 1 pt ; Nous n'avons noté aucune atteinte du LCR ; Le diagnostic a été fait par : une biopsie stéréotaxique chez 3 pts (33 %), une résection tumorale : 6 pts (66 %). Le délai médian entre le premier symptôme et le début du traitement est de 5 mois (1-53 mois). Huit pts (88 %) ont reçu une chimiothérapie à base de méthotrexate à haute dose associé au rituximab chez 5 pts (55 %) et 3 (33 %) pts ont reçu la cytarabine à haute dose.

3 pts (33 %) étaient répondeurs à la chimiothérapie initiale et 1 pt à une chimiothérapie de rattrapage.

4 pts (44 %) ont reçu une consolidation par une radiothérapie sur l'encéphale en totalité.

La survie globale (SG) est de 41,7 % à 8 ans.

Conclusion. Les résultats de notre étude se rapprochent de la littérature. Les LPSNC sont rares puisque nous avons colligé 9 cas seulement en 8 ans. Nous avons noté le bénéfice de la radiothérapie puisque Les 4 patients vivants ont reçu : rituximab, Méthotrexate à haute dose et une radiothérapie de consolidation. IL manque cependant l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients jeunes.

05-12 Apport diagnostique de l'analyse du liquide céphalo-rachidien et des liquides de rinçage de trocart de biopsies cérébrales par cytométrie en flux dans le cadre de lymphomes cérébraux

C. Humbert*, D. Gérard, V. Latger-Cannard, JF. Lesesve

Service d'hématologie biologique, CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Vandoeuvre-les-Nancy

Introduction. Les lymphomes cérébraux primaires du système nerveux central sont des tumeurs très agressives. Actuellement, le délai diagnostique reste long : environ 1 à 1,5 mois en raison de l'absence de spécificité des lésions observées à l'IRM et du délai de réalisation des biopsies cérébrales après la consultation initiale. La technique de référence pour établir le diagnostic est l'analyse histologique de biopsies cérébrales. Cependant, les cellules présentes dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ou le liquide de rinçage de trocart de biopsie peuvent être étudiées par cytométrie en flux (CMF). Notre étude consiste à évaluer la sensibilité, spécificité et le délai de rendu des résultats d'analyse cytométrique de ces prélèvements par rapport à l'analyse histologique traditionnelle.

Patients et méthodes. Entre janvier 2017 et août 2018, 24 patients ayant bénéficié d'analyses conjointes par immunohistochimie sur biopsie cérébrale et CMF sur LCR ou liquide de rinçage de trocart de biopsie pour suspicion de lymphomes primitifs cérébraux ont été inclus rétrospectivement (9 hommes et 15 femmes âgés de 27 à 83 ans (65 ans en moyenne)).

Résultats. Les analyses des LCR en histologie et CMF sont non contributives pour tous les patients. 17 lymphomes B diffus à grandes cellules sont diagnostiqués par analyse histologique de la biopsie, 12 de ces cas sont concordants avec l'analyse par CMF des liquides de rinçage

(monotypie B détectée). Tous les cas positifs en CMF sont confirmés par l'histologie (valeur prédictive positive de 100 %). La concentration minimale nécessaire à la détection d'une monoclonalité est de 1,25 lymphocyte/mm³ (dont 0,19 lymphocyte B/mm³). La sensibilité et la spécificité d'analyse par CMF des liquides de rinçage sont respectivement de 63 % et 100 %. 5 faux négatifs sont reportés : pour 4 de ces cas, l'échantillon analysé présentait une concentration lymphocytaire inférieure à 3 lymphocytes/mm³ et inférieure à 0,2 lymphocyte B/mm³. L'absence d'harmonisation de la technique de prélèvement (lavage hâtif du trocart lors de la réalisation de la biopsie cérébrale) peut expliquer l'existence de ces discordances. Aucune monoclonalité n'est détectée pour les autres pathologies. 3 cas de discordances phénotypiques sont également observés entre CMF et immunohistochimie : 2 cas pour le CD10 et 1 pour le CD5, probablement liés à la difficulté de lecture des anticorps anti-CD5 et anti-CD10 utilisés en immunohistochimie. Le délai de rendu des résultats est raccourci, en moyenne 2 jours par CMF contre 11 jours pour l'histologie sur biopsie.

Conclusion. L'analyse des liquides de rinçage par CMF permet de raccourcir le délai diagnostique et d'initier plus précocement un traitement adapté. Du fait d'une sensibilité de 63 %, tout résultat négatif par CMF doit être confronté au résultat histologique avant d'écarter la possibilité d'un lymphome. Dans un souci d'amélioration de la qualité de prise en charge des patients, une harmonisation des techniques et une intégration de l'analyse par CMF des liquides de rinçage à la stratégie diagnostique des lymphomes cérébraux sont à envisager. L'analyse des LCR étant non contributive, l'avancement de la réalisation des biopsies doit être discuté (actuellement 2 à 4 semaines après la consultation initiale).

05-13 Le lymphome folliculaire aspects cliniques, évolutifs et résultats thérapeutiques

S. Gherras*, M. Allouda, K. Ait Seddik, N. Dali, H. Aftisse, H. Laga, H. Ait Ali

Service d'hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie

Introduction. Les lymphomes folliculaires sont des lymphomes non Hodgkiniens (LNH) de la lignée B. C'est les plus fréquents des LNH après les lymphomes B diffus à grandes cellules. Ils représentent 70 % des lymphomes indolents.

Matériels et méthodes. C'est une étude rétrospective, descriptive faite sur une série de patients (pts) pris en charge de janvier 2008 à décembre 2015. L'évaluation a été faite en février 2018.

Résultats. Dix-sept pts ont été colligés : 7 femmes et 10 hommes, le sex-ratio = 1,4. L'âge médian est de 61 ans [27-78 ans].

Le délai diagnostique moyen est de 5 mois [4-30 mois]. Sur le plan histologique, 6 pts (35 %) sont de grade 1, 3 pts (18 %) de grade 2, 4 pts (23 %) grade 3 a et 2 pts grade 3 b.

5 pts (29 %) ont présentés des symptômes B. Les adénopathies périphériques étaient présentes chez 14 pts (82 %). L'infiltration médullaire chez 1 pt. La forme Bulky a été notée chez 12 pts (71 %) et l'atteinte extranodale chez 6 pts (35 %). Onze pts (65 %) sont des stades étendus.

Un score pronostique FLIPI faible chez 5 pts (29 %), intermédiaire chez 8 pts (47 %) et haut risque chez 4 pts (23 %).

Sur le plan thérapeutique, 1 pt a reçu le protocole COP, 1 pt CHOP, 1 pt RCOP et 14 pts (82 %) ont reçu 6 à 8 R CHOP.

Une RC est obtenue chez 9 pts (53 %), RC incertaine : 3 pts (17 %), RP : 5 pts (29 %). Trois pts ont reçu une radiothérapie complémentaire. Cinq pts (29 %) ont bénéficié d'une maintenance par rituximab. Cinq pts ont rechuté après un délai moyen de 28 mois.

À 10 ans, la SSR est de 69 % et la SG est de 82, 4 %.

Conclusion. Les patients de notre série sont majoritairement jeunes, et les stades étendus sont plus nombreux. Nos résultats thérapeutiques sont satisfaisants grâce à l'association immunochimiothérapie.

Afin d'améliorer la survie de nos patients, la maintenance par rituximab est devenue systématique.

05-14 La bendamustine en monothérapie ou en association à la gemcitabine et vinorelbine dans le lymphome de Hodgkin réfractaire/rechute

F. Lamraoui¹, KM. Benlabiod¹, N. Rekab¹, S. Taoussi¹, S. Oukid¹, Y. Bouchakor Moussa¹, H. Brahimi¹, M. Mezroud², C. Guezlane¹, C. Boucherit¹, MT. Abad¹, M. Bradai¹

¹ Hématologie, CAC, Laboratoire de recherche sur hémopathies malignes et hémoglobinoopathies. Université Blida 1, Blida, Algérie ; ² Hématologie, CAC Centre anticancer, Blida, Algérie

Introduction. Bien que les protocoles de chimiothérapie actuellement en cours dans le lymphome de Hodgkin (LH) permettent une survie globale (SG) de plus de 80 %, 30 % des patients présentent une maladie réfractaire ou à rechute (R/R) dont la prise en charge reste problématique.

Dans ces cas, l'obtention d'une RC par une chimiothérapie de rattrapage est le facteur pronostique le plus important pour leur proposer une intensification thérapeutique. Dans ce contexte, des études ont démontré une efficacité prometteuse de la bendamustine en monothérapie ou en association à d'autres agents avec une réponse globale (RG : RC et RP) de 53 % (monothérapie) et de 83 % (en association).

Patients et méthodes. Depuis 2016, les patients présentant un LH R/R ayant reçu au moins 2 lignes thérapeutiques, ont été traités par de la bendamustine d'abord en monothérapie à la dose de 120 mg/m² J1 J2 à raison de 6 cures, puis depuis 2017 en association selon le protocole BeGeV : Gemcitabine 800 mg/m² à J1, J4, Vinorelbine 20 mg/m² à J1 et bendamustine 90 mg/m² à J2 J3 à raison de 4 cycles.

Résultats. De mars 2016 à mai 2018, 31 patients ont été colligés, 16 H/15 F, âge médian 32 ans (18-80), la bendamustine a été prescrite en 3^e ligne chez 18 pts et en 4^e ligne ou au-delà chez 13 pts. Treize pts (41,9 %) étaient réfractaires primaires et 18 (58 %) étaient en rechute. Évaluation de la réponse : 5 RC (métabolique), 17 RP (soit 22 RG : 70,9 %) et 9 échecs (29 %) ; la durée médiane de la réponse : 10 mois. Après un suivi médian de 13 mois (4 à 27), SG : 88,5 % et SSP : 59 %. Les toxicités les plus communes hématologiques : la neutropénie nécessitant la prescription de facteur de croissance granulocytaire systématique, la thrombopénie essentiellement grade 1 et 2 ayant nécessité une réduction de la dose de la bendamustine à 90 mg/m² lorsqu'elle est utilisée seule ; les toxicités non hématologiques étaient essentiellement de nature infectieuse : les broncho-pneumopathies, les infections cutanées et/ou les toxidermies.

Discussion. L'efficacité de la bendamustine en monothérapie ou associée à d'autres agents dans le traitement des LH R/R préalablement lourdement traités a été démontrée par différents groupes d'étude, qui ont également rapporté une très bonne action mobilisatrice et pas d'action péjorative sur la prise de greffe. Dans notre contexte, nous avons obtenu un taux non négligeable de réponses globales (70,9 %) ; la réponse à la bendamustine n'est pas influencée par le nombre de lignes de chimiothérapie reçues 14/18 si reçue en troisième ligne vs 8/13 si reçue en quatrième ligne ou au-delà $p = 0,2$ ni par le statut des patients : 7/13 réfractaires vs 15/18 rechutes $p = 0,16$.

Conclusion. Ce protocole nous offre l'opportunité d'obtenir un taux non négligeable de RG chez des patients réfractaires lourdement prétraités et la possibilité d'une intensification suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en attendant de disposer de Brentuximab Védotin pour améliorer davantage nos résultats en termes de réponse et surtout de durée de cette réponse.

05-15 Apport de l'autogreffe dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens : expérience de l'EHU 1^{er}-Novembre d'Oran

H. Ouldjeriouat, S. Osmani, M. Brahimi, K. Amani, B. Entasoltan, M.A. Mazari, A. Krim, L. Charef, S. Bouchama, N. Yafour, A. Arabi, R. Bouhass, A. Bekadja*

¹ Hématologie et thérapie cellulaire, Établissement Hospitalier Universitaire 1^{er}-Novembre, Oran, Algérie

Introduction. La chimiothérapie haute dose suivie d'une injection de CSP périphériques, demeure encore le traitement standard des formes réfractaires et les rechutes des LNH. Par ailleurs, cette procédure est recommandée en première intention dans les lymphomes du Manteau et dans les LDGC de mauvais pronostic.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'autogreffe de CSH au cours des LDGC et des LCM au niveau de l'EHU 1^{er}-Novembre d'Oran.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective, de mai 2011 au 31 décembre 2017, portant chez des patients âgés de plus de 15 ans et présentant un LDGC ou un LCM. Au total, 44 pts ont été colligés, d'âge médian 31,5 ans (17-61), dont 24 h avec un sex-ratio = 1,2. Sur le plan histologique, on note 29 LDGCB, 10 LDGCT et 5 LCM. Sur le plan clinique, on relève : 32 stades IV, 7 IIB et 5 IIIB. Selon le score IPI : on note 32 IPI élevé, 4 IPI intermédiaire 1 et 8 IPI intermédiaire 2. Le traitement a comporté du CHOP (n = 8), du CHEOP (n = 2), du R-CHOP (n = 28), R-C2H2OPA (n = 3) et du R-DHAP (n = 3). Le statut prégreffe montre : RC = 30, RP = 9 et échec = 5. Le délai moyen diagnostique-autogreffe est de 9 mois (4-86 mois). La mobilisation a été effectuée par du G-CSF seul à la dose de 15 µg/kg/j pendant 5 jours et les CSH ont été conservés au réfrigérateur à +4 °C durant 6 jours. Le taux médian de CD34+ est de $4,7 \times 10^6$ /kg de poids (1,97-9,53). Le suivi médian au 31 décembre 2017 est de 28 mois (10-81 mois). La date de point est le 30 octobre 2018. Les courbes de survies ont été calculées à l'aide du logiciel SPSS version 20.

Résultats. Du point de vue prise de greffe, la durée médiane d'aplasie est de 13 jours (8-21), avec un taux médian de CGR = 3 (0-7) et un taux médian de plaquettes = 3 (1-8). Deux patients sont décédés précocement (TRM = 4,5%). L'évaluation à J100 montre : RC = 37/42 (88%), RP = 3 (7%) et 2 rechutes (5 %). A la date du 30 octobre 2018, 30 pts (71 %) sont vivants dont 29 en RC persistante et 1 pt en rechute. La SG et la SSP à 7 ans sont respectivement de 68 % et 62 %. La SG à 7 ans des LDGCB est de

76 %, celle des LDGCT est de 44 % à 6,5 ans avec une médiane = 25 mois ($p = 0,045$). La SG à 7 ans selon le protocole de conditionnement EAM versus BEAM au cours des LDGCB est respectivement de 75 % et 67 % ($p = 0,87$). La SG à 7 ans chez les pts ayant subi une autogreffe de consolidation (n = 32) est de 69 %, alors que celle ayant été effectuée en cas de rechute ou dans les formes réfractaires (n = 10) montre une médiane de 7 mois ($p = 0,013$).

Conclusion. Il s'agit d'une étude rétrospective montrant une prise en charge des patients atteints de LNH dans la vraie vie. L'intensification en première intention des LNH de haut grade et de mauvais pronostic, montre des résultats très intéressants et devrait être une recommandation dans notre pratique locale. Le protocole de conditionnement de type EAM semble donner des résultats similaires à ceux du BEAM en termes de survie globale ($p = 0,87$).

05-16 Intensifications suivies d'autogreffe de cellules souches périphériques chez des patients âgés de moins de 65 ans présentant un lymphome non hodgkinien à grandes cellules B réalisées sur une période de 18 ans

N. Ait Amer*, R. Ahmed Nacer, S. Akhrouf, M. Benakli, F. Mehdid, R. Belhadj, I. Abderrahim, F. Harieche, RM. Hamladij

Hématologie greffe de moelle osseuse, Centre Pierre et Marie Curie, Sidi M'Hamed, Algérie

Introduction. L'intensification thérapeutique (HDT) avec autogreffe (ASCT) comme traitement de consolidation, permet une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale comparée à la seule chimiothérapie dans les lymphomes Non Hodgkiniens Diffus à Grandes Cellules B (DLBCL) de mauvais pronostic.

Patients et méthodes. De mai 1998 à décembre 2016, 235 LNH dont 150 DLBCL (63,8 %) dont 32 lymphomes médiastinaux (MLBCL) ont bénéficié d'une HDT. L'âge moyen des pts est de 38,9 ans (14-67) et sex-ratio (M/F) de 1,14 ; stades III-IV : 104 pts. Avant intensification, le traitement par chimiothérapie (CHOP/C2H2OPA) a été associé avec rituximab chez 100 pts (66,6 %) ; 49 pts (32,7 %) ont reçu ≥ 2 lignes de traitement ; 16 pts (10,7 %) ont bénéficié d'une radiothérapie complémentaire. Le statut maladie pré-intensification : 93 pts en rémission complète (RC), 55 pts en rémission incomplète (RIC) et 2 pts en échec ; le délai diagnostic-intensification est en moyenne de 11,7 mois (4-103). Les protocoles d'intensification utilisés sont : Tutshka : 87 pts, Tutshka+VP16 : 42 pts, BAM 12 (Busulfan+cytarabine+mélphalan) : 16 pts et BEAM : 5 pts. Tous les pts ont reçu des CSP après mobilisation par G-CSF seul (15 µg/kg/j) cryoconservées à l'azote liquide, taux médian de CD34 : $3,6 \times 10^6$ /kg (0,87 à 17,36). Le suivi médian au 31 décembre 2017 est de 67 mois (1-218).

Résultats. Pour tous les pts le délai médian de sortie d'aplasie (PN $> 0,5 \times 10^9$ /L) est de 13 jours (9-18).

Dix décès précoces dont 8 par infection (TRM : 6,6 %) et 3 en poussée évolutive avant 3 mois ont été observés. Après 3 mois sur 137 pts évaluable (30 MLBCL, 107 autres DLBCL), une RC postgreffe est obtenue chez 128 pts (93,4 %) et une RIC chez 9 pts (6,6 %). Une rechute a été observée chez 31 pts (22,6 %), elle est précoce dans un délai de 24 mois chez 15 pts (48 %). Les décès sont au nombre de 39/150 (26 %) dont MLBCL 8/32 pts (25 %) et autres DLBCL 31/118 pts (26,2 %). Une RC persistante est obtenue chez 112/137 pts (81,8 %) dont 23/30 pts (76,6 %) MLBCL et 89/107 pts (83,1 %) autres DLCL.

Les survies actuarielles globales (OS) et EFS à 10 ans sont respectivement de 68 % et 64 %. L'OS et l'EFS sont meilleurs chez les pts ayant reçu du rituximab dans le traitement initial : OS (79 % vs 54 %) et EFS (79 % vs 46 %).

Conclusion. Nos résultats de l'HDT dans les DLBCL sont satisfaisants et rejoignent ceux de la littérature. L'incorporation du rituximab dans le traitement d'induction améliore l'OS et l'EFS.

05-17 Lymphomes de la zone marginale : à propos de 50 cas

N. Ait Amer*¹, F. Tensaout¹, RM. Hamladij¹, R. Ahmed Nacer¹, L. Louanchi², C. Aboura², M. Belhani², N. Boudjerra², S. Oukid³, MT. Abad³, M. Bradai, L. Sahrouri⁴, SE. Belakehal⁴, M. Allouda⁵, H. Ait Ali⁵

¹ Hématologie Greffe de Moelle Osseuse, Centre Pierre et Marie Curie, Sidi M'Hamed, Algérie ; ² Service d'hématologie, CHU Beni Messous, Alger, Algérie ; ³ Hématologie, EHS ELCC CAC BLIDA, Blida, Algérie ; ⁴ Hématologie, Hôpital central de l'armée Dr Mohammed Seghir Nekkach, Alger, Algérie ; ⁵ Service d'hématologie, CHU NEDIR MOHAMED, Tizi Ouzou, Algérie

Introduction. Le lymphome de la zone marginale (LZM) représente 10 % de l'ensemble des lymphomes malins, leur évolution clinique est indolente. En raison de leur faible incidence et de leur reconnaissance histologique parfois difficile, la thérapeutique n'est pas standardisée. Nous rapportons

les résultats d'une étude multicentrique de la région centre, portant sur 50 cas de LZM.

Patients et méthodes. Sur une période de 7 ans, allant de janvier 2009 à décembre 2015, 50 cas de LZM ganglionnaires et spléniques ont été diagnostiqués dans un délai moyen de 7 ans (0-26). L'âge médian des patients (pts) est de 55 ans (26-84), sex-ratio 1,8 (32 H/18 F).

Sur les 50 pts, 39 ont été traités par différents protocoles : R-CHOP (29 pts), COP ± R (8 pts), Endoxan+ corticoïde (2 pts), avec un nombre moyen de cures de 5 (2-8). La splénectomie a été associée à la chimiothérapie chez 6 pts.

Résultats. Sur le plan clinique, 48 pts (96 %) ont un ECOG ≤ 2, on a retrouvé des signes généraux chez 24 pts (48 %), des adénopathies chez 28 pts (56 %) dont 6 (21 %) sont massives, une splénomégalie chez 29 pts (58 %) avec un débord splénique supérieur à 7 cm chez 13 pts (47 %). La forme splénique isolée chez 14 pts. Sur le plan biologique : taux moyen de GB de 43 G/L (2,4-16,3), taux de LDH supérieur à la normale chez 36 pts (72 %). Quarante pts (80 %) au stade IV dont 15 sont en conversion leucémiques (38 %).

Sur les 39 pts traités, 28 (72 %) réponses ont été obtenues dont 24 réponses complètes, 6 pts (15 %) sont en échec (3 décédés) et 5 pts (13 %) sont décédés en cours de traitement. Au 31 décembre 2017 le suivi médian est de 37 mois (1-102). Sur les 28 réponses, 5 pts (18 %) ont rechuté dans un délai moyen de 26 mois (20-35). Vingt pts (71 %) sont vivants en réponse persistante et 2 pts sont perdus de vue et 1 pt décédé en réponse.

À 9 ans, la survie globale (SG) et la survie sans événement (SSE) de tous les pts sont de 57 % et 53 % respectivement, mais pas de différence significative entre les pts avec une forme splénique et ceux avec une forme ganglionnaire : SG de 87 % vs 67 % ($p = 0,20$), la SSE de 48 % vs 49 % ($p = 0,50$).

Conclusion. Les résultats de cette série confirment bien que le LZM est indolent, bien qu'un tiers des pts soient en conversion leucémique.

05-18 Étude pilote pour la mise en place d'un registre des lymphomes : expérience du service d'hématologie de Casablanca

M. Dakkouné^{*1}, B.K. Ait², K. Bendahou³, S. Cherkaoui⁴, N. Khoubila⁴, M. Lamchahab⁴, Q. Meryem⁴, M. Rachid⁴, A. Madani⁴, M. Harif⁴, Q. Asmaa⁴

¹ Hématologie, CHU Ibn Rochd Casa, Casablanca, Maroc ; ² Laboratoire de génétique et pathologie moléculaire, CHU Ibn Rochd Casa, Casablanca, Maroc ; ³ Service d'épidémiologiste, CHU Ibn Rochd Casa, Casablanca, Maroc ; ⁴ Service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août 1953, Casablanca, Maroc

Introduction. Les lymphomes malins représentaient 5,8 % de tous les cas de cancer enregistrés dans le registre des cancers du grand Casablanca entre 2008 et 2012, cependant les données rapportées restent insuffisantes, considérant la particularité de cette pathologie et la provenance des malades de toutes les régions du Maroc.

Objectif du travail. Élaborer un registre spécifique des lymphomes malins au sein du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique en utilisant le logiciel CanReg 5, adapté à la particularité de cette maladie.

Patients et méthodes. Étude rétrospective descriptive monocentrique sur une année, incluant tous les nouveaux patients diagnostiqués en 2015 pour lymphome malin quel que soit l'âge. Les patients exclus sont les leucémies aiguës lymphoblastiques et le myélome multiple. Le diagnostic a été retenu selon les critères OMS 2008 (Étude histopathologique et immunohistochimique). Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients à l'aide d'une fiche d'exploitation contenant les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et pronostiques. La saisie et l'analyse de données ont été réalisées en utilisant le logiciel CanReg5.

Résultats. 343 patients étaient suivis pour lymphome durant cette période, il s'agissait de 262 cas (76 %) de lymphome non hodgkinien (LNH) et 81 cas (24 %) de lymphome hodgkinien (LH). L'âge médian était de 54 ans pour LNH et 33 ans pour LH, avec un sex-ratio H/F de 1,3. Le délai médian au diagnostic était de 16 semaines. La localisation ganglionnaire était prédominante (69 %).

Parmi les 262 cas de LNH, nous avons colligé 169 LNH agressifs (64,5 %), 85 LNH indolents (32,5 %) et chez 8 malades (3 %) non précisés. Selon leur répartition histologique, nous avons trouvé : 127 cas de DLBCL (48,4 %), 41 LLC (16 %), 29 LNH T (11 %), 17 lymphomes de Malt (6,4 %), 14 lymphomes folliculaires (5,3 %), 15 Burkitt (5,7 %), 9 lymphomes du manteau (3,4 %) et 10 autres (3,8 %). Pour le LH le sous-type histologique scléronodulaire était prédominant avec 65,4 % des cas.

Conclusion. Le profil épidémiologique des lymphomes est caractérisé par le jeune âge de la population, le retard diagnostique, la prédominance de DLBCL avec rareté des lymphomes folliculaire et la prédominance du type scléronodulaire pour le LH. La validation de ce registre en utilisant le logiciel CanReg5, va nous permettre de compléter l'étude pour l'ensemble

des hémopathies malignes dans un premier temps, puis de généraliser le projet vers un registre régional voir national ultérieurement.

05-19 Immunothérapie par anti-PD1 dans les lymphomes NK/T réfractaires ou en rechute

S. Chaubard¹, L. Couronné^{*2}, J. Bruneau³, C. Laurent⁴, J. Rossignol⁵, F. Suarez⁶, A. Moignet Autrel⁷, A. Clavert⁸, R. Duléry⁹, M. Alexis¹⁰, F. Lemonnier¹¹, N. Robin¹², S. Tardy¹³, P. Gaulard¹⁴, V. Fataccioli¹⁵, K. Kataoka¹⁶, H. Ghesquieres¹⁷, G. Salles¹⁸, E. Bachy¹⁹, O. Hermine⁵, A. Jaccard²⁰

¹ Service d'hématologie clinique, CHU de Limoges, Limoges ; ² U1163, Institut Imagine, Paris ; ³ Anatomopathologie, Hôpital Necker, Paris ; ⁴ Bio-informatique, Calym-Lysarc, Paris ; ⁵ Hématologie, Hôpital Necker, Paris ; ⁶ Service d'hématologie, Hôpital Universitaire Necker, Université René Descartes, Institut Imagine, Paris ; ⁷ Hématologie clinique, CHU de Rennes, Rennes ; ⁸ Maladies du sang, CHU - CHU Angers, Angers ; ⁹ Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; ¹⁰ Hématologie, CH Départemental Georges Daumezon, Fleury-les-Aubrais ; ¹¹ Hématologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ¹² Hématologie, Institut Paoli Calmettes, Marseille ; ¹³ Hématologie, CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, Vandœuvre-lès-Nancy, France, Vandœuvre-lès-Nancy ; ¹⁴ U955, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ¹⁵ U955 équipe 9, IMRB-TENOMIC, Créteil ; ¹⁶ Department of pathology and tumor biology, Kyoto University, Kyoto, Japon ; ¹⁷ Hématologie, CHU Lyon Sud, Lyon ; ¹⁸ Service d'hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; ¹⁹ Hématologie clinique, CHU Lyon, Lyon ; ²⁰ Hématologie clinique, CHU Limoges, Limoges

Introduction. Les lymphomes NK/T de type nasal sont des hémopathies agressives et rares, représentant moins de 1 % des lymphomes non hodgkiniens. La prise en charge thérapeutique de ces lymphomes repose actuellement sur l'utilisation de l'asparaginase, qui peut être combinée à la radiothérapie en cas de forme localisée, ou à d'autres chimiothérapies en cas de forme disséminée. Néanmoins, certains patients rechutent précocement ou sont réfractaires à l'asparaginase ; leur survie est alors particulièrement courte. Le lymphomogène NK/T se caractérise par une résistance à la réponse immunitaire antitumorale. L'utilisation d'inhibiteurs de check-points immunitaires tels que les anti-PD1 apparaît donc comme une approche thérapeutique intéressante dans ce contexte et a déjà montré son efficacité chez quelques cas (1-3).

Patients et méthodes. Nous rapportons ici le devenir de 13 patients atteints de lymphome NK/T en rechute ou réfractaire traités par anti-PD1 entre mars 2017 et août 2018. Quatre de ces patients ont été traités dans le cadre du programme Acsé. Pour tous les patients, aucune autre alternative thérapeutique efficace n'était envisageable.

Résultats. La médiane d'âge au diagnostic était de 44 ans (20-73) et le sex-ratio (H/F) était de 1,6. Cinq patients présentaient une forme localisée au diagnostic, 8 patients une forme disséminée. Le score PINK était bas pour 2 patients, intermédiaire pour 7 et élevé chez 4 patients. Tous les patients avaient reçu au moins une ligne de traitement comportant de l'asparaginase. L'anti-PD1 administré était du pembrolizumab dans la très grande majorité des cas (12/13) et la médiane de cures reçues était de 5 (1-14). Quatre patients (31 %) sont toujours actuellement en réponse (3 réponses complètes et 1 réponse partielle) avec un suivi médian de 12,5 mois (7,7-18). Un patient a répondu partiellement puis rechuté, 7 ont progressé (53 %) et un patient n'était pas évaluable. Les survies globale et sans progression à 18 mois sont respectivement de 45 % et 42 %. Aucun effet secondaire de grade ≥ 2 n'a été rapporté.

L'expression de PD-L1 par les cellules tumorales était évaluable en immunohistochimie chez 4 des 13 patients (1 réponse complète, 1 réponse partielle et 2 progressions). PD-L1 n'était exprimé chez aucun des 4 patients, suggérant l'absence de corrélation entre l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales et la réponse aux anti-PD1. L'analyse moléculaire de PD-L1 (recherche de variants ponctuels et d'amplifications) a été réalisée chez 3 patients (3 progressions) et n'a détecté aucune anomalie.

Conclusion. L'immunothérapie par inhibiteurs de check-points représente donc une option thérapeutique intéressante chez une fraction de patients ayant un lymphome NK/T en rechute ou réfractaire. Néanmoins, des études complémentaires anatomopathologiques évaluant en particulier le micro-environnement tumoral et/ou des analyses moléculaires extensives semblent nécessaires afin d'identifier les biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement et ainsi pouvoir mieux sélectionner les patients.

05-20 Transformation en lymphome B diffus à grandes cellules des macroglobulinémies de Waldenström : score pronostique prédictif de la survie globale

E. Durot^{*1}, L. Kanagaratnam², S. D'sa³, C. Tomowiak⁴, B. Hivert⁵, E. Toussaint⁶, T. Guerrero-Garcia⁷, G. Itchaki⁷, J. Vos⁸, A.S. Michallet⁹, S. Godel¹, J. Bomsztyk³, P. Morel¹⁰, V. Leblond¹¹, S.P. Treon⁷, A. Delmer¹, J.J. Castillo⁷

¹ Hématologie clinique, CHU de Reims, Reims ; ² Unité d'aide méthodologique, CHU de Reims, Reims ; ³ University college london hospitals (uclh), NHS Foundation Trust, London, Royaume Uni ; ⁴ Hématologie clinique, CHU de Poitiers, Poitiers ; ⁵ Hématologie clinique, CH de Lens, Lens ; ⁶ Service d'oncologie, CHRU Hôpitalaux Universitaires Strasbourg, Strasbourg ; ⁷ Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, États-Unis ; ⁸ Hematology, Academic Medical Center, Amsterdam, Pays-Bas ; ⁹ Hématologie clinique, Centre Léon Bérard, Lyon ; ¹⁰ Hématologie Clinique et thérapie cellulaire, CHU d'Amiens, Amiens ; ¹¹ Hématologie clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Introduction. Les transformations des MW en LBDGC sont une complication rare, généralement associée à un pronostic péjoratif mais hétérogène. Les facteurs pronostiques prédictifs de la survie globale (SG) au moment de la transformation n'ont pas été identifiés. L'objectif de cette étude était de développer un index pronostique chez les patients (pts) atteints de MW transformée.

Patients et méthodes. Nous avons développé un score pronostique à partir des données de 133 pts avec MW transformée suivis dans des centres français (n = 80), américain (n = 36), anglais (n = 13) et hollandais (n = 4). Nous avons réalisé une analyse univariée et des analyses multivariées intégrant 15 paramètres (âge, sexe, nombre de lignes de traitement pour la MW, exposition au rituximab pour la MW, délai de transformation, PS, présence de symptômes B, atteinte extraganglionnaire, stade, taux de leucocytes, d'hémoglobine et de plaquettes, LDH, B2 microglobuline et taux d'albumine), en prenant comme critère de jugement la SG à 2 ans. Une pondération a été donnée à chaque facteur inclus dans le modèle final. La valeur discriminante du modèle a été déterminée par la C-statistique (test de Harrell) et une validation interne du modèle (Bootstrap) était réalisée.

Résultats. L'âge médian à la transformation était de 68 ans (33-89 ans) et le délai médian entre le diagnostic de MW et la transformation de 4,3 ans (IC95%, 1,1-8,7 ans). Le nombre médian de lignes de traitement pour la MW était de 1 (0-9) et la moitié des patients avaient reçu du rituximab. Au diagnostic de LBDGC, 45 % des patients avaient un état général altéré (PS ≥ 2) et des signes généraux. Une atteinte extraganglionnaire était présente dans 86 % des cas et les LDH étaient élevées dans 72 % des cas. Le nombre médian de lignes de traitement reçues après la transformation était de 1 (0-5). Il s'agissait dans 80 % des cas d'une immunochimiothérapie de type R-CHOP. La médiane de SG après la transformation était de 19 mois (IC95%, 12-31 mois). En analyse univariée, les paramètres associés à une SG ≥ 2 ans plus courte étaient le nombre de lignes de traitement pour la MW ($p = 0,02$), l'exposition antérieure au rituximab ($p = 0,01$), le délai de transformation ($p = 0,006$), la présence de symptômes B ($p = 0,02$), des LDH élevées ($p = 0,003$) et un taux de plaquettes < 100 G/L ($p = 0,007$). En analyse multivariée, les 3 facteurs pronostiques indépendants identifiés étaient le taux de LDH (élevé vs normal) ($p = 0,003$; HR 3,6, IC95%, 1,53-8,5), le taux de plaquettes (< 100 G/L vs > 100 G/L) ($p = 0,03$; HR 1,8, IC95%, 1,04-3,19) et le nombre de lignes de traitement pour la MW (0 vs ≥ 1 ligne) ($p = 0,04$; HR 2, IC95%, 1,04-3,94). En utilisant un nombre de points pondéré pour chaque facteur, un index pronostique a été établi permettant de stratifier les patients en 3 groupes de risque avec une SG ≥ 2 ans significativement différente : faible (0 ou 1 point, 24 % des patients, SG 80,8 %), intermédiaire (2 ou 3 points, 59 % des patients, SG 46,9 %) et risque élevé (4 points, 17 % des patients, SG 21,1 %) [log-rank test comparant la SG entre les 3 groupes $p < 0,0001$, C-statistique, $c = 0,75$ (IC95%, 0,65-0,84)].

Conclusion. Ce score pronostique qui repose sur des données clinico-biologiques simples peut permettre d'identifier des groupes de patients avec MW transformée ayant des survies très différentes et d'ajuster le traitement en fonction de la catégorie de risque. Une cohorte de validation externe est en cours de constitution.

05-21 Lymphome à cellules du manteau : à propos de 60 cas

N. Ait Amer^{*1}, F. Tensaout¹, RM. Hamdaji¹, R. Ahmed Nacer¹, L. Louanchi², C. Aboura², N. Boudjerra², S. Oukid³, MT. Abad³, M. Bradai, L. Sahraoui⁴, SE. Belakehal⁴, M. Allouda⁵, H. Ait Ali⁵, N. Lakhdari⁶

¹ Hématologie Greffe de Moelle Osseuse, Centre Pierre et Marie Curie, Sidi M'Hamed, Algérie ; ² Service d'hématologie, CHU Beni Messous, Alger, Algérie ; ³ Hématologie, EHS ELCC CAC Blida, Blida, Algérie ; ⁴ Hématologie, Hôpital central de l'armée Dr Mohammed Seghir Nekkach, Alger, Algérie ; ⁵ Service d'hématologie, CHU Nedir Mohamed, Tizi Ouzou, Algérie ; ⁶ Hématologie. Faculté de médecine, Université Abderrahmane Mira de Béjaïa - Aboudaou, Béjaïa, Algérie

Introduction. Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une forme rare et agressive de lymphome non Hodgkinien, marquée par la survenue de rechutes successives malgré un standard thérapeutique bien établi au cours de ces dernières années.

Nous rapportons les résultats d'une étude multicentrique de la région centre, portant sur 60 cas de LCM.

Patients et méthodes. Sur une période de 7 ans, allant de janvier 2009 à décembre 2015, nous avons colligé 60 cas de LCM. L'âge médian des patients (pts) est de 61 ans (29-87), sex-ratio 2,1 (41 H/19 F). Le diagnostic a été posé par l'étude histologique et immunomarquage (sont exclus de l'étude les pts atteints LCM diagnostiqués par CMF) avec un délai médian diagnostique de 5 mois (0-36). La cycline D1 n'a été recherchée que chez 39 pts (65 %). Cinquante pts ont été traités par différents protocoles : R-CHOP (23 pts), R-DHAP (9 pts), alternance R-CHOP/R-DHAP (15 pts) et R-COP (3 pts), avec un nombre moyen de cures de 5 (1-8).

Résultats. Sur le plan clinique, 54 pts (90 %) ont un ECOG ≤ 2 , on a retrouvé des signes généraux chez 33 pts (55 %), des adénopathies chez 52 pts (87 %), massives chez 10 pts (19 %), une splénomégalie chez 30 pts (50 %) et une atteinte extra ganglionnaire chez 26 pts (43 %), 54 pts (90 %) sont au stade étendu. Selon les groupes pronostiques (MIPI), 14 pts (23 %) sont à risque élevé, 24 pts (40 %) à risque intermédiaire et 22 pts (37 %) à risque faible.

Sur le plan thérapeutique : parmi les 50 pts traités, une réponse a été obtenue chez 34 pts (68 % ; RC : 22 et RP : 12), un échec chez 6 pts (12 %). Dix (20 %) sont décédés en cours de traitement.

Au 31 décembre 2017, le suivi médian est de 34 mois (1-108). Sur les 34 pts en réponse, 19 pts (56 %) sont vivants en réponse persistante, 11 pts (32 %) ont rechuté après un délai moyen de 17 mois (3-40) et 4 pts en réponse sont décédés de causes non liées à la rechute. A 8 ans la survie globale et la survie sans événement sont 46 % et 34 % respectivement.

Conclusion. Dans cette série, n'ont été étudiés que les cas diagnostiqués par histo-immunomarquage. Le traitement a été hétérogène, ne permettant de tirer des conclusions. Cependant l'observation de rechute chez un tiers des cas soulève l'importance d'adapter le traitement selon un consensus.

05-22 Conditionnement à base de bendamustine versus carmustine-étoposide-cytarabine-melphalan chez les patients atteints de lymphome B à grandes cellules : une étude du LYSA et LWP-EBMT

B. Delapierre¹, A. Boumendil², C. Creveuil³, S. Garciaz⁴, F. Peyrade⁵, S. Malak⁶, LM. Fornecker⁷, N. Fegueur⁸, S. Le Guillou⁹, R. Houot¹⁰, C. Thiebaut¹¹, I. Yakoub-Agha¹², K. Bouabdallah¹³, S. Montoto¹⁴, GL. Damaj^{*1}

¹ Institut d'hématologie, CHU de Caen, Caen ; ² Hôpital Saint-Antoine, European Society for Blood and Marrow Transplantation Lymphoma Working Party Paris Office, Paris ; ³ Biostatistic and Clinical Research unit, CHU Caen, Caen ; ⁴ Hématologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille ; ⁵ Oncohématologie, Centre Antoine Lacassagne, Nice ; ⁶ Hématologie, René Huguenin, Institut Curie, Saint-Cloud ; ⁷ Service d'hématologie, CHU de Strasbourg, Strasbourg ; ⁸ Département d'hématologie clinique, Saint Eloi, Montpellier ; ⁹ Hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes ; ¹⁰ Hématologie clinique, CHU de Rennes, Rennes ; ¹¹ Hémato-oncologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris - Hôpital Saint-Louis, Paris ; ¹² Hématologie, CHU, Lille ; ¹³ Hématologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux ; ¹⁴ Haemato-oncology, St Bartholomew's Hospital, Barts Health NHS Trust, London, Royaume Uni

Introduction. Les conditionnements contenant de la bendamustine ont déjà été largement utilisés avant autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) pour les lymphomes. Nous avons récemment rapporté l'expérience Française du BeEAM (bendamustine, étoposide, aracytine, melphalan) chez 474 patients mais l'efficacité de ce conditionnement par rapport au BEAM n'a jamais été étudiée.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du BeEAM en comparaison au BEAM, chez des patients atteints de lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL), en termes de survie globale (OS), survie sans lymphome (LFS), incidence de rechute (CIR), mortalité non liée à la rechute (NRM).

Patients et méthodes. 131 patients avec DLBCL, suivis dans les centres LYSA, ont été appariés avec 230 patients de la base PROMISE de l'EBMT. Les critères d'inclusion étaient DLBCL, recevant une première ASCT entre 2012 et 2016 après un conditionnement par BeEAM ou BEAM. Les critères d'appariements étaient l'âge à la greffe, le sexe, le stade Ann Arbor au diagnostic, le nombre de lignes antérieures, le statut de la maladie à la greffe et la date de la greffe. Les hazard ratios pour l'OS et la LFS étaient estimées selon un modèle de régression de Cox, stratifié sur les critères d'appariements. Les modèles de régression de Fine et Gray avec stratification ont été utilisés pour la NRM et la CIR.

Résultats. Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le Tableau 1. Le temps médian avant l'obtention d'un taux de neutrophiles $> 0,5$ G/L et de plaquettes > 50 G/L étaient respectivement de 10 (4-24) et de 10 (1-124) jours pour BeEAM et de 12 (1-34) et 12 (9-50) jours pour BEAM. Vingt-neuf patients (22 %) dans le groupe BeEAM et 35 (15 %) dans le groupe BEAM ont rechuté. Les délais médians entre l'ASCT et la rechute étaient respectivement de 6 et 9 mois. Après un suivi moyen de 33

mois, 54 patients (15 %) sont décédés, 24 (18 %) dans le groupe BeEAM, 30 (13 %) dans le groupe BEAM. Les principales causes de décès étaient le lymphome pour 31 patients ; (BeEAM : 13, BEAM 18), les infections pour 16 patients (BeEAM : 7, BEAM : 9) et un second cancer pour 2 patients (BeEAM).

Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe BeEAM et BEAM en de OS : HR = 1,02 [[0,55-1,86], p = 0,96], LFS : HR = 1,27 [[0,79-2,06], p = 0,32], ou NRM : HR = 0,55 [[0,21-1,43], p = 0,22]. Cependant, l'incidence de rechute était légèrement plus élevée dans le groupe BeEAM HR : 1,71 [[1,01-2,86], p = 0,045].

Conclusion. Dans cette analyse avec appariement, BeEAM et BEAM ont des résultats équivalents en termes de NRM, LFS et OS, suggérant que les deux conditionnements peuvent raisonnablement être utilisés chez les patients atteints de DLBCL. Le taux de rechute plus élevé dans le groupe BeEAM reste à explorer. Une étude prospective randomisée sera nécessaire pour confirmer l'équivalence des deux conditionnements.

05-23 Traitement des lymphomes T angio-immunoblastiques avec une combinaison de lénalidomide et de cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine-prednisone : analyse finale des données cliniques et moléculaires d'une étude de phase 2 du LYSA

V. Safar¹, F. Lemonnier^{2*}, L. De Leval³, AS. Cottreau⁴, L. Pelletier⁵, E. Bachy⁶, G. Cartron⁷, MP. Moles-Moreau⁸, A. Delmer⁹, K. Bouabdallah¹⁰, L. Voillat¹¹, M. Parrens¹², O. Casasnovas¹³, V. Cacheux¹⁴, R. Gressin¹⁵, H. Tilly¹⁶, MH. Delfau-Larue¹⁷, M. Meignan¹⁸, P. Gaulard⁵, C. Haioun¹⁹

¹ Hématologie, Centre Léon Bérard, Lyon ; ² Hématologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ³ Pathologie, CHUV | Institut universitaire de pathologie, Lausanne, Suisse ; ⁴ Médecine nucléaire, Centre Henri Becquerel, Rouen ; ⁵ U955, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ⁶ Hématologie clinique, CHU Lyon, Lyon ; ⁷ Hématologie clinique, CHRU Saint Eloi, Montpellier ; ⁸ Maladies du sang, CHU - CHU Angers, Angers ; ⁹ Hématologie, CHU De Reims, Reims ; ¹⁰ Hématologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux ; ¹¹ Hématologie, CH William Morey, Chalons-sur-Saône ; ¹² Département de pathologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux ; ¹³ Hématologie, CHU Dijon, Dijon ; ¹⁴ Hématologie, CHU Estaing, Clermont-Ferrand ; ¹⁵ Hématologie, CHU de Grenoble, Grenoble ; ¹⁶ Inserm U918, Centre Henri Becquerel, Rouen ; ¹⁷ Immunologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ¹⁸ Médecine nucléaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ¹⁹ Hématologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Introduction. Les lymphomes T angio-immunoblastiques (LTAI) sont les plus fréquents des lymphomes T périphériques et ont un pronostic sombre. Ils résultent de la transformation maligne de lymphocytes T TFH, dues à des mutations fréquentes de *TET2*, *IDH2*, *DNMT3A* et *RHOA*, et par un microenvironnement prééminent dont le rôle dans l'oncogenèse n'est pas clair. Dans le but de cibler ce microenvironnement, et au vu des données préliminaires d'efficacité du lénalidomide (Len) dans les LTAI en rechute ou réfractaire (PMID : 23731832), nous avons réalisé un essai multicentrique de phase 2 (NCT01553786), évaluant l'association de Len et CHOP chez les patients (pts) âgés atteints de LTAI en première ligne.

Patients et méthodes. Les pts de plus de 60 ans étaient traités par 8 cycles de CHOP associé à du Len 25 mg/J de J1 à J14. Une thromboprophylaxie par HBPM était réalisée. Les TEP scanner au diagnostic et en fin de traitement ont été relu de façon centralisée. Le critère principal était le taux de réponse métabolique complète selon la classification de Lugano 2014. Les objectifs secondaires étaient la tolérance, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). Les mutations de *TET2*, *IDH2*, *DNMT3A*, *RHOA*, *PLCG1*, *CD28*, *STAT3* et *STAT5B* étaient évaluées par séquençage à haut débit avec une profondeur de 1 000x, et le statut mutationnel a été corrélé aux données histologiques, phénotypiques et cliniques.

Résultats. Entre novembre 2011 et mars 2017, 80 pts ont été inclus, et 78 ont été évaluables. Le diagnostic de LTAI a pu être confirmé par la relecture centralisée chez 72 (92 %) pts. L'âge médian était de 69 (59-80) ans, 59 % étaient de sexe féminin, 68 % avaient un performance status de 0 ou 1, 94 % un stade \geq III et 82 % un IPI \geq 3. 44 (55 %) pts ont complété les 8 cycles de l'étude (médiane de cycles reçus de 5,9) et ont été évalués, 9 pts étant sortis de l'étude pour progression, 12 pour toxicité, 3 pour décès et 10 pour d'autres causes. La médiane de Len reçue a été 81 % de la dose théorique. La toxicité hématologique était similaire à celle observée dans les traitements par CHOP (neutropénie et thrombopénie de grade 3-4 = 80% et 46 % respectivement). Une réponse métabolique complète était observée chez 34 (43,6 %) (90 % CI = [34,0 % ; 53,5 %]) pts, une réponse métabolique partielle chez 3 pts (3,8 %) soit un taux de réponse globale de 47,4 %. Avec un suivi médian de 31,5 mois (95 % CI = [23,0 ; 43,7]), la SSP à 2 ans était de 42,3 % (95 % CI = [30,9 % ; 53,2 %]) et la SG à 2 ans de 60,1 % (95 % CI = [47,4 % ; 70,7 %]). Le statut mutationnel a pu être déterminé chez 64 pts avec un diagnostic confirmé de LTAI. Les mutations de *TET2* étaient détectées chez 49 pts

(77 %), les mutations de *RHOA* chez 34 pts (53 %), de *DNMT3A* chez 20 (31 %) pts, dont 6 avec le variant *DNMT3A*R882X et *IDH2* chez 14 (22 %) pts. Les mutations de *CD28*, *PLCG1* et *STAT3* étaient détectées chez moins de 10 % des pts. Les mutations de *TET2* étaient associées à un âge > 65 ans (p = 0,006), et un IPI 3-5 (p = 0,007), et les mutations de *DNMT3A* à un taux de réponse diminué (p = 0,003). Aucune mutation n'impactait directement la SG.

Conclusion. La combinaison de Len 25 mg/J au CHOP donne une toxicité acceptable. Cependant, le taux de réponse ne semble pas amélioré par rapport aux études antérieures. Nous avons également confirmé dans cette étude prospective le paysage mutationnel des LTAI et clarifié leur impact pronostique.

05-24 AUGMENT : essai de phase III multicentrique randomisé en double aveugle, évaluant lénalidomide plus rituximab versus rituximab plus placebo chez les patients atteints de lymphomes non hodgkiniens indolents en rechute ou réfractaires

C. Thiebement^{1*}, JP. Leonard², M. Trněný³, K. Izutsu⁴, NH. Fowler⁵, X. Hong⁶, J. Zhu⁷, H. Zhang⁸, F. Offner⁹, A. Scheliga¹⁰, GS. Nowakowski¹¹, A. Pinto¹², F. Re¹³, LM. Fogliatto¹⁴, P. Scheinberg¹⁵, I. Flinn¹⁶, C. Moreira¹⁷, D. Liu¹⁸, S. Kalambakas¹⁹, P. Fustier²⁰, C. Wu¹⁹, J. Gribben²¹

¹ Hématologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris - Hôpital Saint-Louis, Paris ; ² Hematology, Meyer Cancer Center, Weill Cornell Medicine and New York Presbyterian Hospital, New York, États-Unis ; ³ Hematology, Charles University Hospital, Prague, République Tchèque ; ⁴ Department of Hematology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japon ; ⁵ Hematology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston TX, États-Unis ; ⁶ Hematology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, Chine ; ⁷ Beijing Cancer Hospital, Beijing, Chine ; ⁸ Hematology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin, Chine ; ⁹ Hematology, Universitair Ziekenhuis Gent, Gent, Belgique ; ¹⁰ Hematology, Instituto Nacional De Cancer, Rio de Janeiro, Brésil ; ¹¹ Division of hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN, États-Unis ; ¹² Hematology, Istituto Nazionale Per Lo Studio E La Cura Dei Tumori Fondazione Giovanni, Naples, Italie ; ¹³ Hematology, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma, Italie ; ¹⁴ Serviço Hematologia Transplante de Medula Ossea, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brésil ; ¹⁵ Division of Hematology, Hospital A Beneficência Portuguesa, Sao Paulo, Brésil ; ¹⁶ Hematologic Malignancies Research Program, Sarah Cannon Research Institute, Nashville, États-Unis ; ¹⁷ Hematology, Instituto Portugues de Oncologia do Porto Francisco Gentil Epe, Porto, Portugal ; ¹⁸ Celgene, Celgene corporation, Summit, États-Unis ; ¹⁹ Celgene, Celgene corporation, Summit NJ, États-Unis ; ²⁰ Celgene, Celgene corporation, Summit NJ, États-Unis ; ²¹ Centre of haematology, Cancer Research UK Clinical Centre, Barts Cancer Institute, St Bartholomew's Hospital, London, Royaume Uni

Introduction. Les patients (pts) avec un LNHi répondent à une immunochimiothérapie initiale, mais la rechute est inéluctable. Lénalidomide est un immunomodulateur ayant démontré une activité préclinique et clinique antilymphomateuse seul ou associé au rituximab (agent approuvé par la FDA dans les LNHi). AUGMENT est un essai de phase III, multicentrique randomisé en double aveugle, comparant R² vs rituximab/placebo chez les pts avec un lymphome folliculaire (LF) de grade 1-3a ou avec un lymphome de la zone marginale (LZM) en R/R.

Patients et méthodes. Les pts avaient préalablement reçu \geq 1 traitement systémique, mais n'étaient pas réfractaires au rituximab (le caractère réfractaire a été défini par une réponse < partielle au rituximab ou rituximab-chimiothérapie OU une progression de la maladie dans les 6 mois). Les pts étaient randomisés en 1:1 R² ou bras contrôle, pour 1 an maximum, et stratifiés selon s'ils avaient reçu rituximab précédemment (oui vs non), l'intervalle de temps depuis le dernier traitement (≤ 2 vs > 2 ans) et LF ou LZM. Les pts dans le bras R² ont reçu du lénalidomide à 20 mg/j, j1-21/28 j pendant 12 cycles, 375 mg/m² de rituximab IV hebdomadaires au cycle (C) 1 puis au j1 de C2 à C5 (schéma identique pour le bras contrôle). Le critère principal était la survie sans progression (SSP) selon les critères IWG 2007 sans TEP, évalué par un Comité de Revue Indépendant (CRI). Les critères secondaires étaient : le taux de réponse globale (RG), le taux de réponse complète (RC), la durée de la réponse (DOR), le temps jusqu'au traitement antilymphomateux suivant (TTNLT), la survie globale (SG) et la tolérance.

Résultats. 358 pts ont été randomisés (n = 178 R²; n = 180 bras contrôle). L'âge médian était de 63 ans (26-88). 34 % avaient un score FLIPI ≥ 3 , dont 82 % LF et 18 % de LZM. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 1 (1-12), 84 % ayant reçu du rituximab. Au suivi médian de 28,3 mois, la SSP médiane était de 39,4 mois pour R² atteignant ainsi le critère principal, vs 14,1 mois bras contrôle (HR = 0,46 [IC95%, 0,34-0,62 ; p < 0,0001]). Le taux de RG (RC) évalué par CRI pour R² était de

78 % (34 %) vs 53 % (18 %) pour le bras contrôle (RG : $p < 0,0001$; RC : $p = 0,001$). La DOR et le TTNTL médians ont été significativement améliorés. La SG n'était pas mature : 16 décès dans le bras R² vs 26 dans le bras contrôle (HR = 0,61 [IC95%, 0,33-1,13]). 71 % des pts du bras R² vs 61 % du bras contrôle ont reçu les 12 cycles prévus. Les événements indésirables (EI) de grade 3/4 étaient plus fréquents dans le groupe R² vs bras contrôle, principalement attribuables à une augmentation des neutropénies (50 % vs 13 %) et des leucopénies (7 % vs 2 %). 2 pts dans chaque bras ont eu un EI de grade 5. Des EI ayant entraîné un arrêt du lénalidomide sont survenus chez 9 % du bras R² vs 5 % du bras contrôle ; la neutropénie était le seul EI conduisant à l'arrêt du lénalidomide chez 5 pts. La progression de la maladie était la principale raison de l'arrêt du traitement par lénalidomide ou placebo ($n = 21$ R², $n = 54$ bras contrôle).

Conclusion. AUGMENT a atteint son critère principal, R² a démontré une efficacité supérieure vs rituximab/placebo en terme de SSP chez les pts en R/R LF de grade 1-3a et LZM. En dépit d'une toxicité hématologique supplémentaire, une meilleure efficacité de R² (avec moins de progressions précoces) a permis à davantage de pts de terminer le traitement prévu et a retardé la nécessité d'un traitement ultérieur. R² représente une nouvelle option importante de traitement chez les pts atteints de LHN déjà traités.

05-25 La progression de la maladie dans les 2 ans est un facteur prédictif péjoratif pour les patients atteints de lymphome folliculaire

C. Sortais*¹, A. Lok¹, T. Gastinne¹, B. Mahé¹, V. Dubruille¹, N. Blin¹, B. Tessoulin¹, C. Touzeau¹, S. Howlett², A. Tabah², P. Arnaud², A. Moreau³, C. Bossard³, P. Moreau¹, C. Leux⁴, S. Le Guillou⁵

¹ Hématologie clinique, CHU Hôtel-Dieu, Place Alexis-Ricordeau, Nantes ;

² Lymphoma Department, Celgene corporation, Summit, États-Unis ;

³ Anatomie et cytologie pathologiques, CHU Hôtel Dieu, Place Alexis-Ricordeau, Nantes ; ⁴ Service d'information médicale, CHU Hôtel-Dieu, Place Alexis-Ricordeau, Nantes ; ⁵ CRCINA, Inserm, CNRS - Université de Nantes, Nantes

Introduction. Le lymphome folliculaire (LF) est le lymphome indolent le plus fréquent avec une survie globale proche de la population générale mais restant toutefois hétérogène. Casulo *et al.* (JCO, 2015) ont montré que la progression de la maladie dans les 24 mois (POD24, pour *progression of disease within 24 months*) suivant le diagnostic de lymphome folliculaire, chez les patients traités par R-CHOP, est associée à un risque de décès plus élevé. Des études complémentaires sont cependant nécessaires pour confirmer l'usage de ce facteur pour l'évaluation de l'efficacité des traitements, notamment dans les essais cliniques. Nous avons donc évalué la valeur pronostique de la POD24 chez les patients atteints de LF traités au CHU de Nantes, tous traitements de première ligne confondus.

Matériels et méthodes. Les patients traités depuis 2007 pour un LF de grade 1, 2 ou 3A ont été enregistrés dans la base de données du service d'hématologie (approuvée par le CNIL) et inclus dans cette étude rétrospective et monocentrique, avec une mise à jour concernant le devenir des patients. Le diagnostic de LF était validé par les anatomo-pathologistes du CHU de Nantes (membres du groupe national de pathologie du LYSA). La POD24+ est définie par la progression ou le décès en lien avec la progression survenue dans les 24 mois suivant le diagnostic du LF.

Résultats. Entre 2007 et 2016, 317 patients avec un diagnostic de LF ont été inclus. Au diagnostic : 24 patients (7,5 %) n'ont reçu aucun traitement (*wait and watch*), 259 (81,7 %) ont reçu du rituximab (dont 97 (30,5 %) en monothérapie), 143 (45 %) ont reçu un schéma à base d'anthracycline (principalement R-CHOP), 5 (1,5 %) ont reçu un schéma à base de bendamustine, 9 (2,8 %) ont reçu de la radiothérapie seule et un autre type de chimiothérapie dans 36 cas (11 %) (principalement R-COP). 151 patients ont bénéficié d'une deuxième ligne thérapeutique avec de la chimiothérapie dans 91 cas, du rituximab seul dans 37 cas. Après la première ligne de traitement, 61 patients ont progressé dans les 2 ans (POD24+), 99 patients au-delà de 2 ans dont 21 transformations, et 154 patients n'ont pas progressé ni ne sont décédés (perdus de vue = 3). Le suivi médian était de 5 ans et la PFS médiane de 58,2 mois. L'OS à 1, 3 et 5 ans étaient de 98,4 % [97,0-99,8], 95,1 % [92,6-97,6] et 92,5 % [89,3-95,9] respectivement. L'OS à 5 ans était statistiquement moins bonne chez les patients POD24+ [82 % [71,9-93,5]] que pour les patients non-POD24 [93,3 % [88,98-97,8]] ($p = 0,00001$). En analyse multivariée, la transformation était prédictive de la survie globale et le *performance status* ≥ 1 prédictif de la POD24.

Conclusion. Nous confirmons que la POD24 est prédictive d'une moins bonne survie globale, tous traitements de première ligne confondus, et peut être recommandée comme marqueur de substitution pour les essais cliniques.

05-26 L'apport de la cytométrie en flux dans le diagnostic des lymphomes non hodgkiniens indolents

S. Oukid*, S. Taoussi, F. Lamraoui, N. Rekab, H. Brahimi, KM. Benlabiod, Y. Bouchakor Moussa, MT. Abad, M. Bradai

Hématologie, CAC, Laboratoire de recherche sur les Hémopathies Malignes et les Hémoglobinoopathies. Université, Blida 1, Algérie

Introduction. Le diagnostic des lymphomes non hodgkiniens indolents (LNHI) repose sur l'analyse cytogénétique, l'immunophénotypage par CMF, une étude histopathologique et dans certains cas sur une analyse cytogénétique. Nous présentons les résultats de l'étude par CMF et la répartition de 300 cas de LNHI.

Matériels et méthodes. Cette étude a concerné 201 hommes et 99 femmes ; sex-ratio (H/F) = 2,03. Age moyen = 62,8 ans (29-93). L'étude cytogénétique avait évoqué le diagnostic de LLC dans 83 cas (27,7 %), et de LNHI dans 217 cas (72,3 %). L'immunophénotypage par CMF est réalisé sur un prélèvement sanguin : 263 cas (87,7 %), médullaire : 13 cas (4,3 %), suc ganglionnaire : 24 cas (8 %), liquide pleural : 6 cas et sur liquide céphalo-rachidien : un cas.

Résultats. La CMF a permis de classer ces cas en : LNHI B ($n = 269$ (89,7 %) et en LNHI T ($n = 31$) (10,3 %).

Caractéristiques immunophénotypiques principales des 300 cas :

Premier groupe (sang et MO) : LNHI B : 245 cas : score de Matutes : 0/5 : 20 cas (8,2 %), 1/5 : 71 cas (28,9 %), 2/5 : 101 cas (41,3 %), 3/5 : 45 cas (18,3 %), 4/5 : 6 cas (2,5 %) et dans 2 cas, le score est de 5/5 dans les LNHI lymphocytaire leucémisés (initialement atteinte ganglionnaire isolée). Prédominance de l'expression de la chaîne kappa : 49 %, Lambda : 36 % et elle est non exprimée : 14 %.

L'immunophénotypage par CMF a conclu à un LNHI de manteau : 100 cas (40,8 %), zone marginale : 60 cas (24,5 %), villeux : 30 cas (12,3 %), folliculaire : 14 cas (5,7 %), leucémie prolifératoire : 6 cas (2,5 %), SLPC B : 32 cas (13 %) et LNHI lymphocytaire : 3 cas (1,2 %).

Deuxième groupe : sucs ganglionnaires : 24 cas : lymphocytaire : 6 cas, folliculaire : 5 cas, Zone Marginale : 6 cas, Manteau : 3 cas, leucémie prolifératoire : 2 cas et LNHI à petites cellules B : 2 cas.

Troisième groupe : LNHI T : 31 cas : SLPC T : 15 cas ; syndrome de Sézary : 7 cas ; LGL CD8+ : 5 cas ; LPL T : 2 cas ; LNHI T $\alpha\beta$: 1 cas et LNHI T $\gamma\delta$: 1 cas.

Quatrième groupe : LCR et liquide pleural : la CMF a conclu à une localisation méningée dans un cas de LNHI du manteau en rechute, et à une localisation pleurale dans 3 cas (manteau, folliculaire, zone marginale).

Discussion. La CMF, examen sensible et fiable a précisé l'appartenance à la lignée lymphoïde B ou T dans l'ensemble des cas. Dans 21 % des cas, le classement en variété n'a pas été établi, le classement de certains de ces cas a été possible par l'approche cytogénétique. Nous avons comparé nos résultats à trois études algériennes qui ont noté la prédominance des SLPC B 96 % [CPMC (2)], 87 % [HCA (1)] et 94 % [Oran. (3)]. On note une prédominance de l'expression de la chaîne légère Kappa qui rejoint l'étude de l'HCA. (1). Pour les LNHI du Manteau, la fréquence que nous avons présentée doit être évaluée par l'analyse de la CCND1 et la rechercher la t(11;14) (étude en cours).

Conclusion. La CMF a été contributive pour le diagnostic des LNHI, en précisant le caractère monoclonal lymphoïde des populations typées dans la totalité des cas. L'immunophénotypage par CMF doit être systématique devant tout LNHI, lorsque les conditions le permettent, car il a un impact diagnostique certain.

05-27 RT-MiS : un nouvel outil diagnostique pan-lymphomes

V. Bobee*, A. Abdel Sater, V. Marchand, F. Drieux, P.J. Viailly, MD. Lanic, EL. Veresezan, E. Bohers, M. Viennot, JM. Picquenot, H. Tilly, F. Jardin, P. Ruminy

Inserm U1245, université de Normandie, Centre Henri Becquerel, Rouen

Introduction. Aujourd'hui, le diagnostic d'un lymphome repose principalement sur l'évaluation histologique et immunohistochimique d'une biopsie tumorale, parfois complétée par des techniques de génétique moléculaire (clonalité, recherche de translocations, analyse NGS d'un panel de gènes...), de cytogénétique (conventionnelle et/ou FISH) et de cytométrie. Récemment, des techniques permettant d'analyser des profils d'expression géniques (GEP) à partir de prélèvements fixés et inclus en paraffine ont également été proposées (RTMLPA, Nanostring...), qui peuvent aider les pathologistes dans leur démarche diagnostique.

Les principales limites de ces tests sont le faible nombre de gènes analysés (une vingtaine), le coût et la nécessité de disposer d'une plateforme spécifique (Nanostring), et la portée (tests spécifiques aux lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC), aux lymphomes folliculaires (LF), aux lymphomes T...).

Matériels et méthodes. Pour s'affranchir de ces restrictions, nous avons développé un nouveau test (RTMLPA MiSeq, RT-MiS), qui combine le principe de la RT-MLPA à une détection par séquençage haut débit. À l'aide d'outils bio-informatiques dédiés (*UMI Data Processing*), ce test évalue l'expression de plus de 130 marqueurs diagnostiques, pronostiques (BCL2, BCL6, MYC...), de cibles thérapeutiques (Cereblon, CD30, CD20, CD19...), du micro-environnement (CD45RO, PD1, LAG3, CD8...), ainsi que plusieurs mutations (*MYD88^{L265P}*, *RHOA^{G17V}*, *BRAF^{V600E}*...).

Plus de 400 lymphomes B de différentes histologies ont été analysés par cette méthode, incluant des LBDGC, LF, lymphocytiques (SLL), lymphoplasmocytaires (LPL), du manteau (MCL) ou des zones marginales.

Résultats. La comparaison du niveau d'expression des marqueurs avec les résultats d'IHC et de GEP (Nanostring) a montré une excellente corrélation dans les 2 cas.

Les données obtenues ont permis de retrouver de nombreux résultats attendus (forte surexpression de CCND1 dans les MCL, de CD5 et CD23 dans les SLL, mutation *BRAFV600E* et surexpression de ANXA1 dans les leucémies à tricholeucocytes, mutations *MYD88* dans les LPL...) ainsi que les principales signatures des LBDGC (ABC, GCB, PMBL). De nombreuses autres corrélations ont également été observées, concernant notamment l'activation de la commutation isotypique dans les LF ou l'expression d'AID et la présence d'une signature macrophagique forte dans les LBDGC.

Ces données nous ont finalement permis d'entraîner un algorithme de classification « pan-LNH-B » à 7 classes de type Random Forest, concordant à plus de 90 % avec le diagnostic histopathologique dans une série indépendante de validation.

Conclusion. Nous avons mis au point un test fiable d'étude et de classification des LNHB qui présente les mêmes avantages que la RTMLPA classique (simplicité du protocole, sensibilité, reproductibilité, applicabilité sur tissus fixés) et qui pourrait être mis en place dans tout laboratoire disposant d'un séquenceur de type illumina. Il pourrait contribuer à améliorer la prise en charge des patients en déterminant le type de lymphome et en permettant une détection concomitante de marqueurs pronostiques et thérapeutiques pouvant servir de biomarqueurs. Afin d'évaluer la pertinence de ce test et son applicabilité au diagnostic, une étude prospective a été initiée localement, confrontant les résultats de l'algorithme de classification à ceux des techniques classiques.

05-28 Les lymphomes non hodgkiniens de type T : caractéristiques cliniques, pronostiques et thérapeutiques

H. Aftisse*, M. Allouda, S. Gherras, N. Dali, D. Amirouche, N. Boulaziz, H. Ait Ali

Service d'hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie

Introduction. Les lymphomes non hodgkiniens de type T (LNHT) représentent 10 à 15 % de tous les lymphomes. Entités hétérogènes regroupant de nombreuses formes anatomocliniques, posant un problème diagnostique et surtout thérapeutique. Leur pronostic est plus péjoratif que les LNHB. Le but de ce travail est d'évaluer la prise en charge du LNHT.

Patients et méthodes. Étude rétrospective allant de 2007 à 2018 ayant colligé 47 pts atteints d'un LNHT. La source d'information est représentée par les dossiers médicaux et les fiches de consultation des patients. Le diagnostic a été posé après biopsie d'un ganglion ou d'une masse tumorale suivie d'une étude anatomopathologique et immunohisto-chimique. Le TRT a consisté en une polychimiothérapie seule ou associée à la radiothérapie.

Résultats. Il s'agit de 34 H et 13 F (sex-ratio H/F = 2,6), l'âge médian : 46 ans (17-87). Les types histologiques sont : Lymphoblastique T : 5 cas (11 %) ; T périphériques NOS : 28 cas (60 %), Anaplasique à GC : 4 cas (9 %), T ALB : 7 cas (15 %), T/NK NASAL : 2 cas (4 %), T intestinal : 1 cas (2 %). La présentation ganglionnaire est la plus fréquente chez 74 % des cas. L'atteinte extranodale : 1/3 des cas ; Selon la classification Ann-Arbor : Stade étendu : 62 % des cas. Les symptômes B : 70 % des cas. L'atteinte médullaire chez 17 % des cas. La répartition selon les facteurs PC IPI est : **F** : 11 (23 %), **FI** : 14 (30 %), **HI** : 17 (36 %), **H** : 4 (8 %). Le KI67 > 80 % est retrouvé dans 45 % des cas. Sur le plan thérapeutique, on a évalué les pts de janvier 2007 à décembre 2017 : 5 (13 %) Pts non évaluable car décédés avant TRT. Les protocoles utilisés sont : **CHOP** (54 %) : (10 E, 5 RC, 3 RP) ; **COP** (18 %) : (4 E, 1 RC) ; **ACVBP** (12 %) : (2 E, 2 RP) ; **GRAALL** (6 %) : (1 E, 1 RP) ; **LINKER** (6 %) : (1 E, 1 RP) ; **CHOEP** (3 %) : (1 E) ; **CHOP-CISP** (3 %) : (1 RC). On déplore 50 % de décès. 20 % PDV, et 30 % sont VV. La médiane de SG est de 18 mois (1-39 mois) (SG à 4 ans : 41,2 %), et la médiane de SSE est de 3 mois (1-5,5 mois) (SSE à 4 ans : 21,4 %).

Conclusion. Nos résultats sont très insuffisants vu la fréquence des formes réfractaires primaires (décès précoces et échecs) et les rechutes précoces. Intérêt d'améliorer les moyens diagnostiques en vue de thérapeutiques ciblées (Brentuximab, asparaginase, etc.) et d'encourager la réalisation d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour approfondir les réponses, et prolonger la survie.

05-29 Comparaison ajustée de l'efficacité de l'association ibrutinib + rituximab par rapport aux traitements en vie réelle de la base Lyon Sud chez les patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström

L. Karlin¹, H. Besson², C. Tappich³, J. Garside⁴, G. Salles⁵*

¹ Hématologie clinique, Hospices Civils de Lyon, Lyon ; ² Hemar statistics & modelling, Janssen EMEA, Beerse, Belgique ; ³ Emea medical affairs, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Allemagne ; ⁴ Hemar, Janssen EMEA, High Wycombe, Royaume Uni ; ⁵ Service d'hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite

Introduction. L'ibrutinib est un inhibiteur oral covalent de la tyrosine kinase de Bruton, premier de sa classe et approuvé dans plusieurs pays en monothérapie chez les patients atteints de MW. Dans l'essai de phase 3 iNNOVATE (NCT02165397), l'ajout d'ibrutinib au rituximab (IR) a conduit à une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (SSP) par rapport à l'association placebo + rituximab chez les patients naïfs de traitement (NT) et en rechute/réfractaires (R/R). Cette analyse a exploré l'effet relatif du traitement par IR par rapport aux traitements de vie réelle chez des patients atteints de MW NT et RR. Une comparaison ajustée a été réalisée en utilisant les données relatives au patient (DRP) issues de l'étude iNNOVATE et de la base de données de vie réelle Lyon-Sud.

Patients et méthodes. La base Lyon-Sud contient les dossiers médicaux de patients atteints de MW diagnostiqués entre 1980 et 2017 au CH Lyon-Sud. Les résultats de SSP et de survie globale (SG) ont été comparés entre le bras IR de iNNOVATE et le choix de traitement du médecin (CDM) dans la pratique réelle du CH Lyon-Sud (à l'exclusion de l'ibrutinib utilisé en vie réelle). Un modèle de Cox multivarié a été appliqué aux DRP regroupées des deux sources afin d'estimer les risques relatifs (RR) pour l'effet d'IR sur la SSP et la SG par rapport aux covariables : traitement utilisé en vie réelle, âge, sexe et ligne de traitement. L'unité d'observation en vie réelle était la ligne de traitement ; les patients recevant de multiples lignes de traitement ont conduit à de multiples observations.

Résultats. Au total, 242 lignes de traitement ont été identifiées dans la base Lyon-Sud et 224 analysées. Les caractéristiques initiales étaient comparables entre le bras IR iNNOVATE (n = 75) et la cohorte de vie réelle ; le suivi médian était respectivement de 26,7 et 68,5 mois. Les schémas CDM sans ibrutinib dans la cohorte de vie réelle comprenaient : rituximab (n = 51 lignes de traitement), chimiothérapie (n = 66 ; y compris du chlorambucil, n = 31), rituximab-cyclophosphamide-dexaméthasone (n = 35), rituximab-CHOP/analogue à CHOP (n = 21), rituximab-chlorambucil (n = 15), fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (n = 14), bendamustine-rituximab (n = 10), autre chimio-immunothérapie contenant du rituximab (n = 10), et rituximab-agent ciblé (n = 2). Pour RI par rapport au traitement CDM en vie réelle, pour tous les patients MW analysés (traitement de première ligne ou de ligne ultérieure [1 L+]), les RR non ajustés étaient de 0,32 (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,19-0,55) pour la SSP et de 0,38 (IC95, 0,13-1,09) pour la SG. Après ajustement sur les caractéristiques des patients, les RR (1 L+) étaient de 0,28 (IC95, 0,16-0,48 ; p < 0,001) pour la SSP et 0,29 (IC95, 0,09-0,93 ; p = 0,037) pour la SG. En 1 L uniquement (Lyon-Sud n = 109 ; iNNOVATE n = 34), les RR ajustés étaient de 0,25 (IC95, 0,09-0,70 ; p < 0,009) pour la SSP et de 0,20 (IC95, 0,02-2,00 ; p = 0,170) pour la SG ; les RR non ajustés respectifs étaient de 0,31 (IC95, 0,12-0,78) et de 0,30 (IC95, 0,04-2,34). En deuxième ligne et plus (Lyon-Sud n = 115 ; iNNOVATE n = 41), les RR ajustés étaient de 0,28 (IC95, 0,15-0,56 ; p < 0,001) pour la SSP et de 0,34 (IC95, 0,08-1,35 ; p = 0,126) pour la SG ; les RR non ajustés respectifs étaient de 0,31 (IC95, 0,16-0,61) et de 0,39 (IC95, 0,12-1,31).

Conclusion. Les comparaisons entre l'essai clinique et le CDM de vie réelle suggèrent que l'association IR améliore significativement la SSP et la SG par rapport aux schémas CDM de vie réelle en 1 L+.

05-30 Évaluation du traitement de rattrapage des lymphomes par les protocoles DHAP/DHAC

I. Ben Amor*, R. Mallek, I. Frikha, A. Derbel, H. Bellaaj, O. Kassab, F. Kallel, M. Ghorbel, M. Mdhaffar, M. Charfi, S. Hdiji, M. Elloumi

Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction. Les sels de platine sont des agents alkylants qui sont à la base de certains protocoles de chimiothérapie utilisés au cours du traitement de rattrapage des lymphomes. L'effet indésirable majeur de ces molécules est la néphrotoxicité. Nous proposons dans notre étude de comparer l'efficacité et la toxicité rénale de deux molécules de sels de platine : le cisplatine et la carboplatine utilisés dans les protocoles DHAP/DHAC.

Matériels et méthodes. C'est une étude rétrospective qui a concerné les patients suivis pour un lymphome en échec ou en rechute entre 2005 et 2016 traités par 2 protocoles DHAP/DHAC.

Le protocole DHAP comporte : rituximab 375 mg/m²/j à j1, cisplatine 100 mg/m²/j en PIV de 24 h, cytarabine 2 g/m² *2/j à J2, et

dexaméthasone 40 mg/j de j1 à j4. Le protocole DHAC comporte les mêmes molécules avec comme sel de platine la carboplatine à la dose de 400 mg/m² en PIV de 3 h. Une créatininémie avec calcul de la clairance a été réalisée avant chaque cycle avec une réduction des doses si la clairance < 60 mL/min et une contre indication de l'administration des sels de platine si la clairance < 40 mL/min. L'insuffisance rénale est classée en 5 stades selon les recommandations américaines. Une hyperhydratation saline de 3 L/24 h est débutée la veille et qui se poursuit 24 h après la fin de la perfusion des sels de platine. La réponse au traitement a été faite selon les critères OMS.

Résultats. Nous avons colligé 38 patients âgés entre 18 et 67 ans, avec un sex-ratio de 2,2. Il s'agit de 19 cas de lymphome B à grandes cellules, 17 cas de lymphome de Hodgkin et 2 cas de lymphome T anaplasique. Les patients ont été répartis de façon égale entre les 2 protocoles. La réponse globale avec le protocole DHAP était de 58 % (6 RC et 5 RP) avec 4 cas de stabilité et 4 cas de progression. Avec le protocole DHAC la réponse globale était de 68 % (5 RC et 8 RP) avec 3 cas de stabilité et 3 cas de progression. Les cas de rechute étaient plus fréquents au cours du protocole DHAC : 5 cas VS 2 cas avec le DHAP. Concernant la toxicité rénale, on a noté 42 % d'insuffisance rénale avec le DHAP avec 2 cas d'insuffisance rénale stade 2, 4 cas stade 3 nécessitant la réduction des doses de cisplatine et 2 cas stade 4 amenant à l'arrêt du cisplatine avec un passage définitif en IRC pour 50 % des patients. Avec le DHAC on a noté seulement 2 cas (10 %) d'insuffisance rénale stade 1.

Conclusion. Dans notre série on a constaté des taux comparables des réponses avec les 2 protocoles, mais la littérature a rapporté des résultats meilleurs avec le protocole DHAP.

Cependant, pour nos patients, on a plus de rechute avec le DHAC. La fréquence de la toxicité rénale avec le DHAP dans notre série était de 42 %, ce qui pourrait être expliqué en partie par la non-réalisation d'une hydratation adéquate lors de la perfusion de cette molécule, ce taux est beaucoup plus élevé que dans la littérature qui se situe autour de 25 %. Pour cette raison, nous adoptons dans notre service depuis 2013 à l'utilisation de la carboplatine.

05-31 Les lymphomes non hodgkiniens diffus à grandes cellules B stades étendus

D. Amirouche, M. Allouda, H. Aftisse*, S. Gherras, N. Dali, H. Ait Ali

Service d'hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie

Introduction. Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB/CD20+) est un lymphome fréquent et agressif. En Algérie il représente 50 à 60 % des LNH. L'apport du rituximab a nettement amélioré le pronostic.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective sur 8 ans allant de 01/2009 à 12/2016 ; 108 pts atteints de LGCB CD20+ stade étendu ont été enregistrés ; le diagnostic est retenu sur étude anatomopathologique avec étude IHC d'un ganglion ou d'une masse tumorale, le support des données cliniques et biologiques était les dossiers et les FC des pts. Le TRT était de type immunochimiothérapie. Le but de notre travail est l'évaluation thérapeutique de ce groupe de lymphome.

Résultats. 53 patients soit 49,1 % sont classés stades III, 55 patients soit 50,9 % sont classés stade IV. L'âge médian est de 55 ans (17-87 ans). Le sex-ratio M/F = 1. L'ECOG ≥ 2 chez 31 pts soit 28,7 %. 77 pts (71,3 %) sont classés B. La forme bulky (masse tumorale > 7 cm) enregistrée chez 65 pts (60,2 %). Une SPMG est retrouvée chez 33 pts (30,6 %), une HPMG chez 7 pts (6,5 %), une atteinte extra-nodale ≥ 3 sites retrouvée chez 8 pts (7,4 %) ; 2 sites chez 15 pts (13,9 %) et 1 site chez 36 pts (33,3 %). Selon IPI : 5 pts ont un risque faible (4,6 %) ; 40 pts risque Int faible (37 %) ; 44 pts (40,7 %) % Int élevé et 19 pts (17,6 %) sont à risque élevé. Les patients ont reçu en moyenne 7 cures R-chimiothérapie (2 à 8 cures). 3 patients ont bénéficié d'une RT complémentaire. Une RC est obtenue chez 52 pts (48,1 %), une RP chez 29 pts (26,9 %), 11 pts (10,1 %) sont décédés dont 5 (4,6 %) avant TRT. 16 pts (14,8 %) sont en échec thérapeutique. 20 pts (18,5 %) ont rechuté. 48 pts (44,4 %) sont vivants dont 43 (39,8 %) sont en RC ; 3 en RP et 2 en échec. 9 pts (8,3 %) PDV et 51 (47,2 %) sont DCD. A 9 ans ; la SSE est de 40 % et la SG est de 48 %.

Conclusion. Nos résultats rejoignent les données de la littérature et confirment que l'introduction du rituximab en association avec une polychimiothérapie a amélioré le pronostic et la survie mais il reste insuffisant chez les patients jeunes ayant un risque élevé ; nécessitant une intensification thérapeutique en deuxième ligne.

05-32 Les lymphomes à grandes cellules B à localisation ORL : à propos de 19 cas

N. Belkasmaoui*¹, S. Abderrahmani.², S. Hadji¹, T. Yachkour¹, M. Aberkane³, A. Bachiri⁴

¹ Hématologie, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran, Oran, Algérie ; ² Hématologie., Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran, Oran, Algérie ; ³ Hématologie, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran, Oran, Algérie ; ⁴ Hématologie, HMRUOran, Oran, Algérie

Introduction. Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) de la sphère ORL sont des affections rares : ils représentent 5 % de l'ensemble des tumeurs malignes de la tête et du cou. 25 % des LMNH ont un développement extra-ganglionnaire et on les retrouve dans 60 % des cas au niveau de la région ORL dont la localisation amygdalienne semble être un site de prédilection.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective de janvier 2010 à décembre 2017. Durant cette période, 19 cas de LNH à grandes cellules B à localisation ORL ont été colligés à partir de dossiers médicaux au niveau du service d'Hématologie de l'Hôpital militaire d'Oran. Tous les patients ont bénéficié en plus du bilan diagnostique d'un bilan d'extension complet.

Résultats. L'âge moyen de nos patients était de 57 ans. Le sexe masculin était touché dans 53,8 %. Leurs localisations étaient principalement les amygdales palatines (53 %), la parotide (26 %), le cavum (16 %) et le larynx (5 %). Le délai diagnostique moyen était de 3 mois (1-12 mois). La moitié des patients avaient un performance status supérieur ou égal à 2. Les signes B étaient présents pour 70 % des patients. La biopsie s'est faite dans tous les cas au niveau de l'organe atteint. L'étude immunohistologique a révélé un LGCB avec CD 20+. La classification d'Ann Arbor retrouvait un stade localisé pour 85 % des patients avec un IPI à risque faible ou intermédiaire faible à 77 %. Les patients avec stade localisé ont reçu 4 à 6 cures R CHOP suivi de radiothérapie sauf un seul patient qui était mis sous protocole CVP en raison d'une défaillance cardiaque, les stades étendus ont reçu 8 cures R CHOP. La rémission complète est obtenue pour 15 patients dont 11 localisations amygdaliennes, un patient bonne rémission partielle et 3 patients sont décédés suite à une progression de la maladie. La durée moyenne de suivi était de 44 mois (7-84 mois) et la survie moyenne à 5 ans était de 84 %.

Conclusion. Le LNH en ORL est une pathologie le plus souvent du sujet âgé. Elle se présente généralement, sous formes localisées (stade I et stade II). Le pronostic semble être influencé par le stade de la maladie. La chimiothérapie associée à la radiothérapie semble être le traitement de choix pour obtenir des rémissions durables dans les stades localisés.

05-33 Corrélations entre expression de P16 et profil génomique dans le lymphome à cellules du manteau. Impact sur la survie des patients

Y. Le Bris*¹, D. Canioni², MH. Delfau-Larue³, A. Moreau⁴, F. Magrangeas⁵, D. Chiron⁶, B. Burroni⁷, C. Thieblemont⁸, L. Oberic⁹, K. Bouabdallah¹⁰, E. Gyan¹¹, C. Pellat-Deceunynck¹², M. Callanan¹³, S. Minvielle⁶, MC. Béné¹, O. Hermine¹⁴, S. Le Gouill¹⁵

¹ Hématologie biologique, CHU, Nantes ; ² Service de cytologie et anatomie pathologiques, Hôpital Necker, Paris ; ³ Immunologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ⁴ Anatomopathologie, UFR Médecine, Nantes ; ⁵ UMR Inserm 892 - CNRS 6299, Centre de Recherche en Cancérologie de Nantes-Angers, Nantes ; ⁶ Crcina, Inserm, CNRS, Université de Nantes, Nantes ; ⁷ Laboratoire de pathologie, Hôpital Cochin, Paris ; ⁸ Hématologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris - Hôpital Saint-Louis, Paris ; ⁹ Hématologie, IUCT Oncopole, Toulouse ; ¹⁰ Hématologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux ; ¹¹ Service d'hématologie, CHU de Tours, TOURS ; ¹² Inserm 892 CNRS 6299, CRCNA, Nantes ; ¹³ Hématologie, Institut Albert Bonniot - Inserm U823, La Tronche ; ¹⁴ Hématologie, Hôpital Necker, Paris ; ¹⁵ Hématologie clinique, CHU, Nantes

Introduction. Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une pathologie hétérogène avec un paysage génomique complexe. Des altérations de plusieurs gènes constituent des facteurs pronostiques, comme celles de *CDKN2A*, codant pour la protéine p16INK4A, ou de *TP53*. Nous avons comparé le niveau d'expression de p16INK4A et de p53 en immunohistochimie (IHC) avec le profil génomique des gènes correspondants (*copy number alterations*, CNA) sur des prélèvements ganglionnaires diagnostiques de patients atteints de LCM. Les résultats ont été corrélés avec l'évolution des patients.

Patients et méthodes. Tous les échantillons (n = 86) utilisés provenaient de patients de moins de 60 ans, non traités, au moment de leur inclusion dans un essai clinique associant immunochimiothérapie et autogreffe. L'IHC a été effectué sur des coupes de ganglions fixés inclus en paraffine et incorporés dans une puce tissulaire (). Les seuils définissant une surexpression p16INK4A ou de p53 étaient respectivement de 10 % et 30 %. Les CNA ont été recherchés de façon pangénomique à l'aide de la méthode OncoScan SNP-array sur de l'ADN extrait des mêmes échantillons. Les résultats ont été comparés à l'aide de tests de Chi-carré. La survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) ont été étudiées.

Résultats. Une surexpression de p16INK4A a été observée chez 11 % des patients et n'était associée à aucun CNA de *CDKN2A*. Une association significative a par contre été observée entre la surexpression de p16INK4A et une délétion monoallélique de *TP53* (38 % vs 7 % ; p < 0,05). Des pertes mono- et bi-alléliques de *CDKN2A* ont été observées chez 19 % et 8 % des patients respectivement. Comme attendu, la perte bi-allélique de *CDKN2A* (n = 7) était associée à une expression faible de

p16INK4A (<5%, $p < 10^{-6}$). Cependant, une expression similaire de p16INK4A a été observée entre les patients présentant une *tissu micro arrays* perte monoallélique ($n = 16$) et ceux ayant conservé deux copies *CDKN2A* ($n = 65$) ($p = NS$). Les gains en 3q26 (*BCL6*; $n = 32$) étaient aussi associés à une plus forte expression de p16INK4A (70 % vs 33 % ; $p = 0,04$). Une surexpression de p53, observée pour 55 % des patients, était négativement corrélée à une *del(15q11)* (4 % versus 29 % ; $p = 0,005$) et positivement corrélée à la *del(1q23)* (22 % vs 4 % ; $p = 0,04$).

En ce qui concerne l'évolution des patients, des rechutes précoces ou une progression dans l'année ont été retrouvées associées à une *del(TP53)* (HR = 5,8; 95%CI 1,0-33,4) ou de *CDKN2A* (HR = 4,0; 95%CI 0,8-22,5), ainsi qu'à une surexpression de p53 (HR = 7,6; 95%CI 0,9-35,4) et de p16INK4A (HR = 9,0; 95%CI 1,4-56,9) ($p < 0,05$). Cette dernière ($p = 0,009$), de même que la délétion de *TP53* ($p = 0,05$) était associée à une moindre SG. Seule la surexpression de p16INK4A avait un impact indépendant sur la SG dans une analyse multivariée incluant les *del(TP53)* et de *CDKN2A* ainsi que l'expression de p16 et de p53 ($p = 0,03$; HR = 4,3; CI95 % : 1,2-15,0). Les patients avec une surexpression de p16INK4A ou une double délétion de *CDKN2A* avaient une SSP ($p = 0,05$; HR = 2,7; 95%CI 0,8-8,6) et une SG ($p = 0,02$; HR = 2,7; 95%CI 0,8-8,6) moindres.

Conclusion. Cette étude montre que l'expression de p16INK4A est corrélée à la *del(TP53)* et au gain de *BCL6* gain. La surexpression de p16INK4A ou la double délétion de *CDKN2A* pourraient être utilisées comme marqueurs prédictifs de la réponse à la première ligne de traitement dans le LCM.

05-34 Sites de biopsie révélant un lymphome malin non hodgkinien : expérience du service de médecine interne et d'oncologie du CHU Hassan II de FES. A propos de 397 cas

R. Felk¹, I. Khoussar², S. Atik¹, L. Hamri¹, W. Rhandour¹, B. Bennani¹, K. Boutaina¹, S. Saoudi¹, K. Meliani¹, N. Oubelkacem¹, N. Alami¹, Z. Khammar¹, M. Ouazzani¹, R. Berrady¹

¹ Médecine interne, CHU Hassan II, Fès, Maroc ; ² Médecine interne, CHU Hassan 2, Fès, Maroc

Introduction. Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) regroupent des maladies tumorales lymphoïdes atteignant les organes lymphoïdes, notamment les ganglions, mais aussi les organes non lymphoïdes. La complexité de l'histogénèse des lymphomes est liée aux nombreuses étapes caractérisant la différenciation des populations lymphoïdes, qui ne se résume pas en la simple division en lymphocytes B et T. Elle se traduit dans la diversité morphologique, biologique, clinique et évolutive des LNH que reflète l'apparente complexité des classifications histopathologiques modernes. Celles-ci constituent néanmoins des outils indispensables au clinicien, permettant de définir des entités anatomo-cliniques, de prédire l'évolutivité et de guider le choix thérapeutique.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique sur une période de 7 ans entre janvier 2012 et décembre 2018, incluant 397 patients.

Le but de ce travail était de décrire les aspects épidémiologiques et les différents sites de biopsie révélant un LNH au service de médecine interne et d'oncologie du CHU Hassan II de FES.

Résultats. Trois cent quatre-vingt-dix-sept malades ayant un LNH ont été colligés de janvier 2012 à décembre 2018. L'âge moyen de nos patients était de 54,4 ans \pm 17,89 avec des âges extrêmes allant de 16 à 92 ans avec un sex-ratio (H/F) de 1,37. Le diagnostic de LNH était basé sur la biopsie ganglionnaire avec étude anatomopathologique et immunohistochimique dans 51,8 % des cas suivis de la biopsie gastrique dans 18,1 % des cas. Une biopsie pleurale a été réalisée chez 16 patients soit 4,03 % des cas, une biopsie du cavum chez 4,03 % des cas et la biopsie amygdalienne dans 4,03 %. La biopsie osseuse a été également réalisée chez 4,03 % des cas. Une biopsie ostéoméduleuse a été pratiquée chez 3,27 % des cas. Une biopsie stéréotaxique a été effectuée chez 6 patients. Les autres sites biopsiés révélant un LNH sont : la peau 2,7 %, biopsie bronchique 1,25 %, colique 1,25 %, la rate chez 3 patients, biopsie orbitaire chez 2 patients, biopsie du sinus chez 1 seul patient. Une biopsie de la glande chez 2 patients et celle de la parotide chez 1 seul patient. Concernant le type histologique ; le LNH agressif était majoritairement dominant chez 309 soit 77 % des cas de LNH, la grande majorité des cellules tumorales exprimaient le CD20, confirmant la prédominance des lymphomes de phénotype B, et ce chez, 80,5 % des cas. Le lymphome indolent a été diagnostiqué chez 88 patients soit 23 % répartis entre les lymphomes folliculaires, du manteau, MALT et le lymphome à petites cellules.

Conclusion. La reconnaissance de ces entités anatomo-cliniques intégrant aspect morphologique, profil immunologique, anomalies moléculaires et comportement clinique, est essentielle à la prise en charge thérapeutique. Elle ouvre des perspectives quant à la possibilité de générer des traitements adaptés, sinon spécifiques de chaque entité.

05-35 Le lymphome non hodgkinien chez la population gériatrique : quelles particularités cliniques, biologiques et évolutives ? Expérience de service de médecine interne et oncohématologie (à propos de 114 cas)

I. Khoussar¹, N. Oubelkacem, L. Hamri, S. Atik, W. Rhandour, K. Boutaina, B. Bennani², R. Felk, K. Meliani, S. Saoudi, N. Alami, Z. Khammar, M. Ouazzani, R. Berrady

Médecine interne, CHU Hassan 2, Fès, Maroc

Introduction. L'expansion de la population âgée est associée à une incidence accrue des pathologies malignes. Le lymphome non hodgkinien (LNH) se classe désormais au cinquième rang. Les patients âgés sont souvent jugés trop fragiles pour recevoir un traitement curatif. Cependant, les changements liés à l'âge se produisent différemment pour chaque individu, et ne reflètent pas l'âge chronologique. En oncohématologie, le LNH est une pathologie potentiellement curable quel que soit l'âge.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur l'ensemble des patients dépistés LNH de janvier 2012 au juin 2018. Les critères d'exclusion sont les patients chez qui le diagnostic de LNH a été posé mais n'ont pas reçu de chimiothérapie. L'objectif est d'évaluer les caractéristiques clinico-biologiques et évolutives des lymphomes non hodgkiniens des sujets âgés de plus de 65 ans.

Résultats. Nous avons colligé 114 patients parmi 362 cas, 62 hommes avec un sex-ratio H/F 1,19. L'âge moyen était de 73,85 ans [65 ; 92]. Les signes généraux étaient présents chez 61,40 % des cas, 27,1 % des malades étaient hypertendus, 12,2 % étaient diabétiques, 6 patients avaient une cardiopathie et 2 malades soit (1,7 %) avaient un ATCD de carcinome basocellulaire traité. Un score OMS supérieur à 2 chez 72,8 % des cas. Le mode de révélation des LNH est ganglionnaire chez 84,21 % des cas. Sur le plan biologique une anémie a été objectivée chez 36 % des patients. 75,5 % des malades avaient un stade 3 ou 4 de Ann-Arbor, Les LNH agressifs type B à grande cellule étaient dominants chez 58,77 % des cas, le lymphome lymphocytaire était le type histologique indolent le plus présent chez 11 % des patients, aucun malade n'avait le lymphome de Burkitt, le lymphome lymphoblastique était présent chez 0,87 % des cas (1 malade) et le lymphome anaplasique chez 2,63 % des cas (3 malades). Sur le plan thérapeutique le protocole R-minichop ou R-CHOP était le plus utilisé chez 85,9 % des malades. Une rémission complète a été obtenue chez 42,9 % des patients cependant la mortalité était de 15. La médiane de suivi est de 25,65 mois [1 ; 72]. Des complications post-chimiothérapie sont survenues chez 58 malades soit (50,8 %) réparties comme suit : Une aplasie post-chimiothérapie chez 20 malades, une insuffisance rénale aiguë chez 9 patients, une cardiomyopathie dilatée toxique chez 4 cas et une thrombose veineuse profonde chez 5 cas.

Conclusion. Les résultats auxquels nous sommes parvenus sont comparables à certaines études. Les patients âgés sont plus souvent atteints de lymphome B à grande cellule (79,46 %) ainsi que de lymphomes indolents du type lymphocytaire. Au contraire, les lymphomes anaplasiques, lymphoblastiques et de Burkitt, trois entités très agressives à cinétique rapide, sont rares. La toxicité cardiaque, rénale, hématologique de la chimiothérapie et la présence des comorbidités restent les principales préoccupations du clinicien.

05-36 Aspects épidémiologiques, cliniques, histologiques, pronostiques et thérapeutiques des lymphomes folliculaires chez l'adulte : expérience du service de médecine interne et d'oncohématologie du CHU Hassan II de Fès

R. Felk¹, I. Khoussar², L. Hamri¹, S. Atik¹, B. Bennani¹, W. Rhandour¹, B. Kachhour¹, S. Saoudi¹, K. Meliani¹, N. Oubelkacem¹, N. Alami¹, Z. Khammar¹, M. Ouazzani¹, R. Berrady¹

¹ Médecine interne, CHU Hassan II, Fès, Maroc ; ² Médecine interne, CHU Hassan 2, Fès, Maroc

Introduction. Les lymphomes folliculaires sont des lymphomes non hodgkiniens de la lignée lymphoïde B dérivés des cellules du centre germinatif du ganglion : centrocytes et centroblastes. Ils restent considérés comme des pathologies néoplasiques incurables, évoluant par poussées. Les nouvelles approches thérapeutiques, notamment l'introduction des anticorps anti-CD 20, ont permis une amélioration importante du pronostic avec une médiane de survie estimée actuellement entre 12 et 15 ans.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive sur une période de 7 ans entre janvier 2012 et décembre 2018, incluant 21 patients.

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques, pronostiques et thérapeutiques des lymphomes folliculaires chez les patients diagnostiqués au centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès.

Résultats. Sur 397 cas de LMNH répertoriés au service de médecine interne et oncohématologie du CHU Hassan II de Fès entre 2012 et 2018, 21 patients avaient un lymphome folliculaire. L'âge moyen de nos patients

était de 61,4 ans \pm 6,36 [32, 82], avec un sex-ratio (H/F) de 2,5. Les symptômes B étaient présents dans 57,14 % des cas. Le syndrome tumoral était la manifestation clinique dominante avec des polyadénopathies dans 90 % des cas. Une anémie a été objectivée chez 19 % des cas. La vitesse de sédimentation était accélérée chez 47 % des cas. Les lactates déshydrogénases (LDH) étaient supérieurs à la normale dans 57,14 % des cas. Une hyper- β 2-microglobulinémie a été notée chez 47 % des cas. Dans notre série, le ganglion constituait le site le plus biopsié, et ce, chez 13 patients soit 62 % des cas suivi du cavum dans 9,5 % des cas. Le reste des sites biopsiés était dominé par les biopsies cutanées (9,5 %). Tous nos patients ont bénéficié d'une imagerie initiale pour pouvoir les classer : 76 % des patients avaient un stade Ann-Arbor III ou IV. Le FLIPI retrouve : FLIPI0 : 6 cas (28,5 %), FLIPI1 : 5 cas (23,8 %), FLIPI2 : 3 cas (14,28 %), FLIPI3 : 7 cas (33,5 %). Sur le plan thérapeutique, 17 soit 81 % des patients ont initialement reçu une polychimiothérapie type R-CHOP comme première lignée, 4 patients soit 19 % ont été traités par le rituximab hebdomadaire avec une rémission complète à la première lignée dans 57,14 % des cas. Un passage vers la deuxième lignée avec un large choix de protocoles thérapeutiques a été nécessaire dans 23,8 % des cas (2 patients mis sous ICE, 2 sous ESHAP et 1 sous DHAOX) avec rémission complète chez 60 % des cas. La rémission complète globale était obtenue chez 82,35 % des patients. Quatre patients sont perdus de vue. Un seul patient est décédé. Deux patients sont toujours sous traitement.

Conclusion. Ces dernières années ont vu une nette amélioration des stratégies thérapeutiques, notamment avec le développement des anticorps anti-CD 20, se traduisant par une amélioration de la survie globale des patients. Néanmoins, le lymphome folliculaire reste considéré comme incurable.

05-37 Prise en charge des lymphomes diffus à grandes cellules B : expérience du service de médecine interne et d'oncologie du CHU Hassan II de Fès. À propos de 250 cas

R. Felk¹, I. Khoussar², S. Atik¹, L. Hamri^{1*}, W. Rhandour¹, B. Kachchour¹, B. Bennani¹, S. Saoudi¹, K. Meliani¹, N. Oubelkacem¹, N. Alami¹, Z. Khammar¹, M. Ouazzani¹, R. Berrady¹

¹ Médecine interne, CHU Hassan II, Fès, Maroc ; ² Médecine interne, CHU Hassan 2, Fès, Maroc

Introduction. Les lymphomes malins non hodgkiniens sont des néoplasies qui se développent à partir des cellules lymphocytaires B ou T rarement N/K à l'origine d'hypertrophies des organes lymphoïdes et même les organes non lymphoïdes, certains ont une évolutivité clinique faible (indolents) d'autres élevée (agressifs) dont le plus fréquent reste le lymphome diffus à grandes cellules B.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive sur une période de 7 ans entre janvier 2012 et décembre 2018, incluant 250 patients.

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques, pronostiques et thérapeutiques des lymphomes diffus à grandes cellules B chez les patients diagnostiqués au centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès.

Résultats. L'âge moyen de nos patients était de 54,72 \pm 17,25 [17 ; 90] avec un sex-ratio H/F de 1,25. Les symptômes B étaient présents dans 55,6 % des cas. Le syndrome tumoral prédominait avec essentiellement des polyadénopathies dans 71,6 % des cas. Une anémie a été objectivée chez 30,8 % des cas, une neutropénie a été notée chez 5,2 % des cas. Les lactates déshydrogénases (LDH) étaient supérieurs à la normale dans 66,4 % des cas. La β 2-microglobuline était augmentée chez 66,4 % des cas. Dans notre série, le ganglion constituait le site le plus biopsié, et ceci chez 41,6 % des cas suivis de la biopsie gastrique dans 22,8 % des cas. La biopsie osseuse a été faite dans 6 % des cas, 5,2 % biopsie amygdalienne et 4,4 % une biopsie du cavum. Tous nos patients ont bénéficié d'une imagerie pour pouvoir les classer : 67,6 % des patients avaient un stade Ann-Arbor III ou IV. Le score IPI était faible dans 31,2 %, faible intermédiaire dans 34 %, élevé intermédiaire dans 24,8 %, et élevé dans 10 %. Sur le plan thérapeutique, R-CHOP était la première polychimiothérapie utilisée en première lignée chez 243 soit 97,2 % des patients, 1,6 % était sous CHOP, 0,8 % sous RDEAPOCH et 0,4 % sous 2 R-COPADM+ 2 R-CYM. Et la réponse thérapeutique était la suivante : 63 % ont eu une rémission complète, alors que 37 % n'ont pas répondu et 16 % des malades sont toujours sous chimiothérapie. Quarante-cinq patients sont passés en deuxième lignée : 37 % des malades étaient mis sous RICE, 23 % sous RESHAP, 40 % sous RDHAOX. On a obtenu une rémission complète chez 41 % des patients mis sous deuxième lignée. Une rémission complète globale a été déclarée chez 66,06 % des patients, 2,4 % des malades ont gardé la même évolution, 6 % des patients ont progressé et 19,2 % sont perdus de vue. 14,8 % des patients sont toujours en cours de réévaluation. Quatorze pour cent des malades sont décédés.

Conclusion. Le lymphome diffus à grandes cellules B est le lymphome le plus fréquent. Des avancées extrêmement importantes ont été obtenues

dans l'identification des caractéristiques dotées d'une valeur pronostique. L'arsenal thérapeutique est devenu actuellement plus riche vu le développement des anticorps monoclonaux qui ont amélioré le pronostic de l'affection.

05-38 Les aspects cliniques, radiologiques et thérapeutiques du lymphome de Burkitt : expérience du service de médecine interne et oncohématologie du CHU Hassan II, Fès. À propos de 13 cas

S. Saoudi¹, I. Khoussar², L. Hamri^{1*}, S. Atik¹, B. Kachchour¹, B. Bennani¹, W. Rhandour¹, K. Meliani¹, R. Felk¹, N. Oubelkacem¹, N. Alami¹, Z. Khammar¹, M. Ouazzani¹, R. Berrady¹

¹ Médecine interne, CHU Hassan II, Fès, Maroc ; ² Médecine interne, CHU Hassan 2, Fès, Maroc

Introduction. Le lymphome de Burkitt est une hémopathie maligne développée aux dépens du tissu lymphoïde. Elle est caractérisée par la prolifération lymphoblastique de cellules B particulières appelées cellules de Burkitt. Le diagnostic positif repose sur l'analyse anatomopathologique d'une biopsie d'adénopathie ou, à défaut, d'un organe atteint. Le phénotype est essentiel ainsi que la recherche d'un réarrangement de c-myc en cytogénétique ou biologie moléculaire.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, ayant porté sur l'ensemble des patients diagnostiqués et suivis dans notre service sur une période de 7 ans allant de janvier 2012 à décembre 2018.

Les objectifs de cette étude sont de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et l'évolution sous traitement des patients atteints du lymphome de Burkitt au sein du service de Médecine Interne et Oncologie du CHU Hassan II de Fès.

Résultats. Nous avons colligé 13 cas, 7 hommes avec un sex-ratio H/F de 1,16. L'âge moyen de nos patients était de 53 ans, avec un écart-type de 18,68. Le syndrome tumoral était présent chez 12 patients et 6 patients avaient des signes généraux.

Au bilan d'extension, 9 patients étaient classés groupe 1, le groupe n'a pas pu être déterminé chez 3 patients, et un seul patient est en cours de stadification.

Sur le plan thérapeutique 11 patients ont été mis sous protocole COP-RCOPADEM-CYVE (84 %) comme chimiothérapie de première ligne, contre un seul sous protocole R-CHOP (7 %), et un patient (7 %) n'a pas encore démarré sa chimiothérapie.

La réponse thérapeutique après la première ligne est la suivante : une rémission complète chez 2 patients et un état stationnaire chez un patient. 2 malades sont décédés et 1 patient a été perdu de vue. Reste 7 patients en cours de réévaluation.

Conclusion. Le lymphome de Burkitt est une tumeur rare, ce qui justifie le nombre limité de cas colligés durant notre étude, mais il reste classé parmi les tumeurs à haut risque, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et d'un suivi à court et à long terme.

05-39 Évaluation thérapeutique du lymphome folliculaire dans le Centre algérien

M. Allouda^{1*}, S. Gherras¹, H. H. Laga¹, H. Aftisse¹, H. Ait Ali¹, F. Belhadri², F. Tansaout³, N. Ait Ameer³, R. Ahmed Nacer³, RM. Hamladji³, L. Louanchi⁴, N. Boudjerra⁴, S. Oukid⁵, M. Bradai⁵, L. Sahraoui⁶, D. Khadidja⁶, Z. Brahimi⁷, N. Lakhdari⁷

¹ Service d'hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie ; ² Service d'hématologie et greffe de moelle osseuse, Centre Pierre et Marie Curie d'Alger, Alger, Algérie ; ³ Service d'hématologie et greffe de moelle osseuse, Centre Pierre et Marie Curie d'Alger, Alger, Algérie ; ⁴ Service d'hématologie, CHU Beni Messous, Alger, Algérie ; ⁵ Hématologie, EHS ELCC CAC BLIDA, Blida, Algérie ; ⁶ Hématologie, Hôpital central de l'armée Dr Mohammed Seghir Nekkach, Alger, Algérie ; ⁷ Hématologie, CHU Béjaïa, Béjaïa, Algérie

Introduction. Le lymphome folliculaire (LF) représente 22 % des lymphomes non hodgkiniens. Son évolution est plus ou moins longue marquée par la survenue de rechutes répétées de moins en moins sensibles à une thérapeutique avec le risque de transformation histologique.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer le traitement du LF en termes de survie sans événements (SSE) et les objectifs secondaires sont la réponse et la survie globale.

Patients et méthodes. C'est une étude rétrospective multicentrique, sur une période de 6 ans (janvier 2009 à décembre 2015). Six services d'hématologie de la région centre ont participé à cette étude, l'évaluation a été réalisée en février 2018.

Résultats. 126 patients présentant un LF sont colligés. 67 patients (56,7 %) sont pris en charge au CPMC, 17 patients (13,5 %) au CHU Beni

Messous, 15 (12 %) au CHU Tizi Ouzou, 14 (11 %) au CAC de Blida, 10 pts à l'HCA et 3 pts au CHU Bejaia. L'âge médian est de 61 ans. Le sex-ratio H/F est de 1,6. 31 pts (24,5 %) avaient un score ECOG > 1 et 63 pts (50 %) ont présenté des symptômes B. 86 pts (68 %) étaient des stades étendus, la forme bulky (masse tumorale > 7 cm) a été retrouvée chez 51 pts (40,5 %). Sur le plan biologique, un taux de LDH élevé a été retrouvé chez 61 pts (48,5 %) des patients. Le grade histologique n'a pas été précisé chez 24 pts, le grade 1 et 2 est retrouvé chez 60 pts et le grade 3a chez 42 pts. Selon les groupes de risque (FLIPI), 30 % sont classés faible, 21,5 % intermédiaire et 48,5 % sont à risque élevé.

Sur le plan thérapeutique, 88 pts ont été traités par l'association rituximab-CHOP, 17 pts ont reçu R CVP, 4 pts CHOP, 2 pts RFC et une abstention a été indiquée chez 11 pts. Une radiothérapie complémentaire a été réalisée chez 10 pts. Parmi les 126 patients, 11 ne sont pas évaluable (3 décès avant traitement, 6 au cours du traitement et 2 patients sont perdus de vue). Une RC/RCI est obtenue chez 67 pts (64,5 %) une RP chez 20 pts (19 %) et un échec a été observé chez 17 pts (16 %). Un traitement d'entretien a été effectué chez 61 patients (58,5 %).

25 pts (24 %) ont rechuté dans un délai médian de 16 mois. Le suivi médian est de 46 mois. La SSE à 8 ans est de 51 % et la survie globale (SG) à 8 ans est de 60 %. La SSE à 8 ans est de 62 % chez les patients ayant reçu une maintenance vs 40 % dans le groupe sans maintenance (**p = 0,001**). Une différence significative a été également retrouvée dans la SG selon la maintenance ou non 70 % vs 50 % respectivement, (**p = 0,0001**).

Conclusion. Le lymphome folliculaire est sensible aux thérapeutiques administrées, mais la rechute est généralement inévitable. Le traitement de première ligne le plus utilisé dans notre série est l'association R CHOP (70 % des patients), puis le RCVP chez les patients âgés ou *unfit*, la bendamustine n'étant pas disponible durant la période de l'étude. La maintenance n'a été effectuée que chez 58,5 % de nos patients. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature, sauf pour le bénéfice de la maintenance dans la survie globale, qui nécessite un recul suffisant.

05-40 Évaluation de l'efficacité d'une radiochimiothérapie par méthotrexate, gemcitabine, L-asparaginase et dexaméthasone dans le lymphome NK/T localisé en première ligne

S. Chaubard¹, L. Couronné*², J. Bruneau³, C. Laurent⁴, J. Rossignol⁵, A. Moignet Autrel⁶, A. Clavert⁷, O. Dolléans⁸, A. Chauchet⁹, F. Lemonnier¹⁰, R. Gressin¹¹, S. Park¹², K. Le Du¹³, E. Bachy¹⁴, P. Carassou¹⁵, G. Cartron¹⁶, L. Filliatre¹⁷, S. Le Gouill¹⁸, A. Waultier¹⁹, M. Alexis²⁰, J.F. Benoist²¹, V. Fataccioli²², P. Gaulard²³, O. Hermine⁵, A. Jaccard²⁴

¹ Service d'hématologie clinique, CHU de Limoges, Limoges ; ² U1163, Institut Imagine, Paris ; ³ Anatomopathologie, Hôpital Necker, Paris ; ⁴ Bio-informatique, Calym-Lysarc, Paris ; ⁵ Hématologie, Hôpital Necker, Paris ; ⁶ Hématologie clinique, CHU de Rennes, Rennes ; ⁷ Maladies du sang, CHU - CHU Angers, Angers ; ⁸ Hématologie, CH de Blois, Blois ; ⁹ Hématologie, CHRU Jean Minjot Besançon, Besançon ; ¹⁰ Hématologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ¹¹ Hématologie, CHU de Grenoble, Grenoble ; ¹² Hématologie, Hôpital Couple Enfant, La Tronche ; ¹³ Hématologie, Centre Jean Bernard Le Mans, Le Mans ; ¹⁴ Hématologie clinique, CHU Lyon, Lyon ; ¹⁵ Hématologie, CH Régional Metz-Thionville CHR-Hôpital Félix Maréchal, Metz ; ¹⁶ Hématologie clinique, CHRU Saint Eloi, Montpellier ; ¹⁷ Hématologie, CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, Vandœuvre-lès-Nancy, France, Vandœuvre-lès-Nancy ; ¹⁸ Hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes ; ¹⁹ Service d'hématologie clinique, CHU de Nîmes, fédération hospitalo-universitaire d'hématologie Montpellier-Nîmes, Nîmes ; ²⁰ Hématologie, CH Départemental Georges Daumezon, Fleury-les-Aubrais ; ²¹ Biochimie-hormonologie, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Paris ; ²² U955 équipe 9, IMRB-Tenomic, Créteil ; ²³ U955, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ²⁴ Hématologie clinique, CHU Limoges, Limoges

Introduction. Les lymphomes NK/T sont des entités rares de lymphomes T périphériques associés au virus d'Epstein Barr. Leur pronostic reste sombre avec une survie globale à 5 ans inférieure à 50 %. Pour les formes localisées essentiellement ORL, une irradiation locale précoce est impérative mais elle reste insuffisante puisque 50 % des patients rechutent en l'absence de traitement complémentaire. Le développement de protocoles à base d'asparaginase a considérablement amélioré le pronostic, avec une efficacité démontrée à la fois dans les formes localisées et disséminées. Le schéma actuellement recommandé pour les formes localisées repose donc en France sur une radiochimiothérapie en sandwich associant deux cures de méthotrexate, gemcitabine, L-asparaginase et dexaméthasone (MGAD) et une irradiation précoce à 50 Grays ou 40 Grays avec radiosensibilisation par sels de platine. Notre travail a eu pour but d'étudier l'efficacité de ce schéma thérapeutique en première ligne chez des patients présentant une forme localisée de lymphome NK/T.

Patients et méthodes. Au total, 34 patients traités selon ce protocole entre mai 2013 et juillet 2018 ont été identifiés grâce à la base nationale des lymphomes NK/T. Le suivi médian est de 17,5 mois (0,6-64).

Résultats. Le taux global de réponse observé est de 94 % (32/34). Sept des 32 patients en rémission complète (22 %) ont rechuté dans un délai médian de 15 mois et cinq d'entre eux sont décédés d'une progression de leur lymphome. Les survies globales à 24 et 50 mois pour la cohorte totale sont respectivement de 81 % et 50 %. Les survies sans progression à 24 et 50 mois sont respectivement de 75 % et 52 %. L'analyse univariée n'a identifié aucun facteur pronostique parmi les items suivants : sexe, origine ethnique, âge au diagnostic, score PINK, score IPI, ECOG, taux de LDH, stade, présence de signes généraux.

La tolérance de cette stratégie thérapeutique est plutôt bonne avec peu d'effets secondaires de grade ≥ 3 .

L'immunisation anti-asparaginase semble être une cause fréquente d'inefficacité des schémas à base d'asparaginase. Le dosage de l'activité asparaginase était disponible chez 11 patients qui présentaient tous une réponse complète au traitement. Sept patients avaient une activité asparaginase basse témoignant d'une immunisation anti-asparaginase. Les deux seules rechutes sont survenues chez des patients qui présentaient une activité asparaginase effondrée, indiquant un possible lien entre durée de réponse et activité asparaginase.

Le mécanisme d'action de l'asparaginase consiste en une déplétion cellulaire en asparagine, un acide aminé essentiel à la synthèse protéique. Une hyperexpression de l'asparagine synthétase (ASNS) pourrait ainsi être associée à une résistance à l'asparaginase. L'analyse du niveau d'expression d'ASNS a donc été réalisée en immunohistochimie chez 18 patients. Le marquage était positif chez quatre patients (22 %), qui avaient tous répondu de manière durable au traitement. Ces données préliminaires suggèrent que le niveau d'expression d'ASNS n'est pas corrélé à la réponse au traitement.

Conclusion. En conclusion, le traitement par radiochimiothérapie selon le protocole MGAD est donc une option thérapeutique intéressante en première ligne dans les lymphomes NK/T localisés. Un monitoring de l'activité asparaginase semble néanmoins indispensable afin d'optimiser l'efficacité et de réduire les effets secondaires du traitement.

05-41 L'inactivation de TET2 induit une hyperplasie du centre germinatif, altère la différenciation plasmocytaire et favorise le développement de lymphome B

PM. Dominguez¹, H. GHAMLOUCH*², W. Rosikiewicz³, P. Kumar³, W. Beguelin¹, L. Fontan¹, M. Rivas¹, P. Pawlikowska⁴, M. Armand², E. Mouly², M. Torres-Martin⁵, AS. Doane¹, MT. Calvo Fernandez¹, M. Durant¹, V. Della-Valle², M. Teater¹, L. Cimmino⁶, N. Droin², S. Tadros⁷, S. Motanagh⁸, A. Shih⁹, MA. Rubin⁶, W. Tam¹⁰, I. Aifantis¹¹, RL. Levine⁹, O. Elemento¹², G. Inghirami¹, MR. Green¹³, ME. Figueroa⁵, OA. Bernard², S. Aoufouchi⁴, S. Li³, R. Shakhovich¹, A. Melnick¹

¹ Division of hematology and medical oncology, Weill Cornell medicine, New York, États-Unis ; ² Inserm U1170, Gustave Roussy - Inserm U1170, Villejuif ; ³ The Jackson laboratory for genomic medicine, The Jackson laboratory for genomic medicine, Farmington, États-Unis ; ⁴ CNRS UMR8200, Gustave Roussy, Villejuif ; ⁵ Sylvester comprehensive cancer center, Department of Human Genetics, Miami, États-Unis ; ⁶ Weill Cornell medicine, Department of Pathology and Laboratory Medicine, New York, États-Unis ; ⁷ Department of Lymphoma/Myeloma and Department of Genomic Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, États-Unis ; ⁸ Department of Pathology and Laboratory Medicine, Weill Cornell Medicine, New York, États-Unis ; ⁹ Center for epigenetics research, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, États-Unis ; ¹⁰ Pathology and Laboratory Medicine Department, Weill Cornell Medicine, New York, États-Unis ; ¹¹ Department of Pathology, Laura and Isaac Perlmutter Cancer Center, and the Helen L. and Martin S. NYU School of Medicine, New York, États-Unis ; ¹² Institute for Computational Biomedicine, Weill Cornell Medicine Lower Manhattan Cancer Center, New York, États-Unis ; ¹³ Department of Lymphoma/Myeloma and Department of Genomic Medicine, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, États-Unis

Introduction. Le gène *TET2* code une dioxygénase capable d'hydroxyler les cytosines méthylées en hydroxyméthylcytosines (hmC), participant ainsi à la déméthylation de l'ADN. Les hmC sont associées aux éléments cis-régulateur de la transcription et à une transcription active. Des mutations acquises inactivant *TET2* sont souvent observées dans des cellules souches hématopoiétiques. Elles confèrent un avantage de prolifération aux progéniteurs mutés, par rapport aux cellules sauvages. Les mutations de *TET2* sont associées aux hématopoièses clonales (CHIP) et à diverses pathologies tumorales, de type myéloïdes ou lymphoïdes. Elles sont décrites en particulier dans 6-13 % des lymphomes B diffus à grandes cellules (DLBCL). Dans les DLCLB, la présence de ces mutations peut être due à l'avantage de prolifération qu'elles confèrent aux progéniteurs

hématopoïétiques, ou à un rôle spécifique de TET2 au cours de la différenciation lymphoïde.

Pour répondre à cette question, nous avons analysé le rôle de TET2 dans la réaction du centre germinatif (CG), une étape essentielle à la maturation des lymphocytes B (LB) au cours de la réponse humorale et à la transformation des LB matures.

Résultats. Nous avons utilisé un modèle de CG *in vitro* et plusieurs modèles de souris conditionnelles pour inactiver Tet2 que nous avons immunisées par des globules rouges de mouton ou par un antigène spécifique (NP-CGG). Nos résultats montrent que les souris inactivées pour Tet2 (Tet2-KO) et immunisées présentent une hyperplasie des CGs, associée à une augmentation du pourcentage et du nombre absolu des LB du CG, ainsi qu'un blocage de la différenciation plasmocytaire. L'immunisation des souris avec l'antigène spécifique (NP-CGG) révèle une diminution du taux des IgG1 de haute et de faible affinité dans le sérum. L'analyse de l'expression des immunoglobulines membranaires montre une baisse de la commutation isotopique vers l'IgG1 chez les LB Tet2-KO. L'analyse par ELISPOT confirme une forte baisse de la production et de la sécrétion d'anticorps spécifiques. Un blocage comparable de la maturation B en contexte Tet2-KO est observé dans un modèle de CG *in vitro* confirmant le caractère intrinsèque du défaut et le rôle essentiel de Tet2 dans la différenciation lymphoïde B terminale. L'étude des profils transcriptionnels des LB du CG Tet2-KO montre une répression des gènes impliqués dans la sortie du CG, comme le facteur de transcription Prdm1 (BLIMP1). La répression transcriptionnelle induite par l'absence de Tet2 est associée à la perte focale d'hydroxyméthylation au niveau des enhancers des gènes impliqués dans la sortie du CG, ainsi qu'à une diminution du niveau d'H3K27Ac, marque d'activation transcriptionnelle déposée par l'histone acétyltransférase CREBBP. Les enhancers et les gènes réprimés par la perte de Tet2 le sont également lorsque CREBBP est inactivée, dans des modèles murins ou dans des lymphomes B humains. Dans ces derniers, les mutations CREBBP et TET2 sont mutuellement exclusives, suggérant que ces deux protéines ont des fonctions chevauchantes dans la réaction du CG. Enfin, nous avons montré que la perte de Tet2 accélère le développement du lymphome dans le modèle de souris μ Bcl2 montrant pour la première fois que TET2 est un gène suppresseur de tumeur dans les lymphomes B.

Conclusion. En conclusion, nos résultats montrent que TET2 joue un rôle spécifique et essentiel dans la différenciation plasmocytaire des LB du CG. Sa perte de fonction prédispose au développement d'hémopathies lymphoïdes B matures.

05-42 Lymphome cérébral primitif après 80 ans : une analyse rétrospective de 110 patients du réseau français des lymphomes oculocérébraux

A. Maarek¹, D. Maucourt-Boulch², C. Houillier³, O. Chinot⁴, F. Bijou⁵, L. Taillandier⁶, P. Agape⁷, R. Houot⁸, E. Boyle⁹, C. Moulouçon-Chabrot¹⁰, P. Rey¹¹, S. Choquet¹², J. Tamburini¹³, A. Jaccard¹⁴, G. Ahle¹⁵, M. Fabbro¹⁶, AC. Gac¹⁷, JC. Ménié¹⁸, MF. Le Coz¹⁹, E. Gyan²⁰, K. Hoang-Xuan³, C. Soussain²¹, H. Ghesquieres²²

¹ Hémopathies lymphoïdes, Hôpital Henri-Mondor AP-HP, Créteil ; ² Biostatistique, CHU, Lyon ; ³ Neuro-oncologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; ⁴ Neuro-oncologie, Hôpital de la Timone, Marseille ; ⁵ Hématologie, Institut Bergonié, Bordeaux ; ⁶ Neuro-oncologie, CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy ; ⁷ Hématologie, ICO René Gauduchaud, Saint-Herblain ; ⁸ Hématologie clinique, CHU de Rennes, Rennes ; ⁹ Service des maladies du sang, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; ¹⁰ Hématologie, CHU Estaim, Clermont-Ferrand ; ¹¹ Hématologie, Centre Léon Bérard, Lyon ; ¹² Hématologie clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; ¹³ Cochin, INSERM, Paris ; ¹⁴ Hématologie clinique, CHU Limoges, Limoges ; ¹⁵ Service de neurologie, Hôpitaux civils de COLMAR, Colmar ; ¹⁶ Oncologie, Clinique du Val d'Aurelle, Montpellier ; ¹⁷ Hématologie clinique, Institut d'hématologie de Basse-Normandie, Caen ; ¹⁸ Pôle de cancérologie hématologie urologie, CHU de Fort de France, Fort-de-France, Martinique ; ¹⁹ Hématologie, Groupe Hospitalier Bretagne Sud - Hôpital du Scorff, Lorient ; ²⁰ Service d'hématologie, CHU de Tours, TOURS ; ²¹ Hématologie, René Huguenin, Institut Curie, Saint-Cloud ; ²² Hématologie, CHU Lyon Sud, Lyon

Introduction. La médiane d'âge des patients porteurs d'un lymphome cérébral primitif (LCP) s'élève à 70 ans. Un registre américain des patients âgés de plus de 65 ans et porteurs d'un LCP montre que 14 % d'entre eux ont plus de 80 ans. Les données sur ces patients sont pauvres.

Résultats. 110 patients porteurs d'un LCP de type lymphome B diffus à grandes cellules diagnostiqué entre janvier 2011 et janvier 2018 ont été identifiés. Ils représentaient 8 % des patients du réseau LOC dont les données étaient disponibles. Les données initiales s'inscrivaient comme tel : 63 % de femmes, âge médian 83 ans (80-92), performance ≥ 3 , 55 % des patients. 24 % des patients présentaient un score > 3 dans au moins une catégorie du score CIRS-G. Au moment du diagnostic, 79/110 (72 %) des patients présentaient un envahissement

des structures cérébrales profondes. La clairance (CKD-EPI) médiane était de 70 mL/min (24-102). La première ligne de traitement consistait en une polychimiothérapie à base de Méthotrexate (MTX HD) chez 85 patients (77 %) ou sans Méthotrexate chez 13 patients (12 %), un traitement palliatif chez 12 patients (11 %). Il n'y avait pas de différence significative sur les principales données clinico-biologiques (âge médian, performance status, symptômes initiaux, localisation tumorale, albuminémie, clairance de la créatinine) entre ces trois groupes. Le nombre médian de cycles de chimiothérapie était 3 (1-11) avec une dose médiane de MTX HD à 3 000 mg/m² (500-5000). Le rituximab était utilisé en association avec la chimiothérapie chez 53/98 (54 %) patients. Les taux de réponse à la première ligne de chimiothérapie avec MTX HD chez 85 patients évaluable étaient : 37 % de réponse complète, 9 % de réponse partielle, 54 % de progression. 27 patients (32 %) ont reçu un traitement de consolidation par de fortes doses de cytarabine après le MTX HD. 351 injections de MTX HD ont été administrées chez 85 patients. Les toxicités de grade 3-4 étaient : 46 % d'événements au total, 15 % de sepsis, 13 % de cytopénies, 11 % d'insuffisance rénale aiguë, 8 % d'élévation des transaminases. 13 % des patients sont décédés de cause toxique. Les médianes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) étaient de 3,9 et 7 mois, respectivement. Les patients ayant reçu un traitement comportant du MTX HD présentaient une survie sans progression (SSP) et une survie globale (SG) significativement plus longues que les patients ayant reçu un traitement sans MTX HD (SG 3,5 mois) ou une prise en charge palliative exclusive (SG < 1 mois). L'analyse univariée réalisée parmi les 85 patients traités par MTX HD n'a pas mis en évidence de facteur influençant la SSP ou la SG. La dose de MTX HD reçue au premier cycle n'avait pas de valeur pronostique mais l'utilisation du rituximab en première ligne améliorait la SSP et la SG de manière significative.

Conclusion. À notre connaissance, il s'agit de la plus grande cohorte de LCP de type lymphome B diffus à grandes cellules chez des patients de plus de 80 ans issus d'une base de données prospective nationale. Notre étude montre que le pronostic est péjoratif et les toxicités majeures avec le traitement conventionnel. Aucun élément clinico-biologique n'est apparu comme pronostic mais l'administration de MTX HD et de rituximab était associée à une amélioration de la SG. Le développement de thérapies ciblées est nécessaire pour une meilleure prise en charge de cette population qui représentait 8 % de la base de données nationale.

05-43 Résultats thérapeutiques des lymphomes diffus à grandes cellules B de bon pronostique

M. Allouda*, S. Gherras, H. Aftisse, H. Laga, K. Ait Seddik, N. Dali, D. Amirouche, F. Ait Ahmed, N. Boulaziz, A. Graine, H. Ait Ali
Service d'hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie

Introduction. Les formes de bon pronostique des lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) représentent 35 à 45 % des cas. Les patients présentant un LDGCB à risque faible (aucun facteur de risque) et à risque intermédiaire faible (un facteur de risque) selon index pronostique international ajusté à l'âge (IPI-aa) sont jugés de bon pronostic et se distinguent des patients avec un mauvais pronostic (risque intermédiaire-élevé et élevé), présentant deux ou trois facteurs de risque selon IPI-aa. L'objectif de notre travail est d'évaluer le traitement par immunochimiothérapie des LDGCB stades localisés I et II avec ou sans bulky et 0 ou 1 facteur de risque selon IPI-aa.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive entre janvier 2009 et décembre 2016, chez des patients de 17 à 80 ans présentant un LDGCB de bon pronostic. Ils sont exclus de cette étude les LDGCB digestifs, les LGCB Cérébraux primitifs, LGCB primitif du médiastin, LDGC stade III et IV avec plus d'un facteur de risque. L'évaluation a été réalisée en septembre 2018.

Résultats. 105 patients sont répertoriés. L'âge médian est de 53 ans (17-80 ans). 69 pts (65,7 %) ont moins de 60 ans. Le sex-ratio H/F est de 1,4. Selon la classification d'Ann-Arbor, 49 (46 %) pts sont des stades I et 56 (53 %) sont des stades II. 100 (95 %) pts avaient un score ECOG de 0 et 1 et 40 % des pts ont présenté des symptômes B. 56 (53 %) avaient une atteinte extranodale. La localisation extranodale la plus fréquente dans notre série est la sphère ORL chez 41 pts (73 %). La forme bulky ≥ 10 cm est retrouvée chez 22 pts (21 %). 51 % des pts avaient un taux de LDH élevé. Selon l'IPI-aa, 48,5 % sont classés faibles, 51,5 % intermédiaires faibles. Parmi les 105 pts, 40 (38 %) ont reçu une immunochimiothérapie R-CHOP associée à une radiothérapie (RT) complémentaire et 63 pts ont été traités par R-CHOP seul. Cinq patients n'étaient pas évaluable. Une RC/RCI a été obtenue chez 77 pts (73 %), une RP chez 15 pts (41 %) et un échec ou une progression ont été observés chez 7 pts (7,8 %). La survie globale (SG) à 8 ans est de 78,7 %. La survie sans événements (SSE) à 8 ans est de 74 % ; IC à 95 % [63 %-84 %]. Une différence significative a été retrouvée dans la SG selon les stades cliniques I et II (92 % vs 67 % respectivement, $p = 0,005$), selon IPI-aa (94 % pour 0 facteur de risque, vs 70 % pour 1 facteur, $p < 0,0001$). La SG à 8 ans des patients traités avec R-CHOP sans RT est de **70 %** [46,4 %-80 %] vs **92 %** [89 %-100 %] pour le groupe R-chimiothérapie associée à la RT, **$p = 0,010$** . La SSE à 8

ans pour les patients ayant reçu R-CHOP associé à la RT est de **92,4 %**, IC à 95 % [84 % 100 %] vs **65 %** pour les patients sans RT, **p = 0,003**.

Conclusion. Nos taux de survies dans les formes de bon pronostic des LDGCB rejoignent ceux de la majorité des études internationales mais des incertitudes persistent encore sur le rôle de la radiothérapie (RT) dans le traitement des LDGCB localisés. Les résultats des études sur le bénéfice de la RT sont controversés. Dans notre étude la RT a été utilisée le plus souvent dans les formes bulky et nos résultats rejoignent ceux de l'essai MabThera International Trial (MINT) Group.

05-44 La signature transcriptomique de la maladie de Waldenström se décompose en une composante NF- κ B régulée directement par MYD88^{L265P} et une composante de différenciation plasmocytaire indépendante de MYD88^{L265P}

C. Vincent-Fabert¹, L. Roland¹, N. Gachard², C. Ouk³, M. Deveza², N. Faumont¹, J. Feuillard^{*2}

¹ Laboratoire Cribl UMR CNRS 7276 Inserm 1262, Centre de Biologie et de Recherche en Santé, Limoges ; ² Hématologie biologique, CHU Limoges, Limoges ; ³ Faculté de médecine, UMR CNRS 7276 CRIBL, Limoges

Introduction. La maladie de Waldenström (MW) est un lymphome B indolent lymphoplasmocytaire avec pic IgM et infiltration de la moelle osseuse (MO). Les mutations activatrices de MYD88 (MYD88^{L265P} étant la plus fréquente) sont retrouvées dans 90 % des cas, posant la question de son rôle direct dans l'émergence du clone tumoral.

Matériels et méthodes. Pour mieux comprendre la part de MYD88 dans la MW, nous avons tout d'abord établi la signature transcriptomique de la MW à partir ganglions lymphatiques infiltrés de 19 patients porteurs de la MW, 19 atteints de LLC, 12 de lymphome de la zone marginale ganglionnaire et 5 de lymphome lymphoplasmocytaire. Tous les cas de MW étaient porteurs de la mutation MYD88^{L265P}. Pour tous les autres, le gène MYD88 était non muté. Puis nous avons généré un modèle d'expression de la mutation MYD88^{L265P} *in vitro* inducible à la tétracycline dans la lignée cellulaire B EREB2,5, lignée cellulaire B humaine dont la prolifération dépend de l'ajout d'œstradiol. Nous avons alors établi la signature directe de MYD88^{L265P} dans ce modèle cellulaire en l'absence d'œstradiol (cellules en repos) puis l'avons comparée à la signature transcriptomique de la MW obtenue des patients.

Résultats. À partir des patients, il est possible de définir une signature transcriptomique spécifique distinguant sans ambiguïté la MW avec mutation MYD88^{L265P}. Dans notre modèle cellulaire *in vitro*, la signature transcriptomique de MYD88^{L265P} est associée à une signature NF- κ B (ainsi qu'à la protection contre l'apoptose et la prolifération cellulaire. Ceci a été vérifié au plan fonctionnel. Cette signature transcriptomique MYD88^{L265P} *in vitro* a ensuite été comparée à celle des patients avec MW porteurs de la mutation MYD88^{L265P}. Les résultats montrent deux groupes de gènes, ceux directement régulés par MYD88^{L265P} et ceux qui semblent indépendants. Les deux groupes de gènes « clusterisent » aussi bien les patients MW. Les gènes dérégulés dans la MW et dans les lignées inductibles pour MYD88^{L265P} incluent la signature NF- κ B (EBI3 et FAS notamment) ainsi que CXCR4. Les gènes dérégulés dans la MW indépendamment de MYD88^{L265P} évoquent la signature de différenciation plasmocytaire (tels IL6 et BLIMP) ainsi que de contrôle de la réponse immunitaire (tel TNFSFR9).

Conclusion. Ainsi, la confrontation des données transcriptomiques à partir des tissus humains et des lignées inductibles pour Myd88 L265P suggère clairement que les gènes dérégulés dans la MW se répartissent en deux groupes : Ceux régulés directement par MYD88^{L265P}, responsable de la signature NF- κ B, et les autres, responsables de la différenciation plasmocytaire et peut être de l'échappement immunitaire. Se pose donc la question des autres anomalies géniques responsables de la composante indépendante de MYD88^{L265P} de la signature transcriptomique de la MW.

05-45 Développement d'un modèle murin de maladie de Waldenström : la mutation MYD88 est suffisante pour induire un lymphome lymphoplasmocytaire indolent avec sécrétion d'une immunoglobuline M monoclonale

C. Vincent-Fabert¹, L. Roland¹, C. Ouk², M. Deveza³, N. Gachard³, N. Faumont¹, J. Feuillard^{*3}

¹ Laboratoire Cribl UMR CNRS 7276 Inserm 1262, Centre de Biologie et de Recherche en Santé, Limoges ; ² Faculté de médecine, UMR CNRS 7276 Cribl, Limoges ; ³ Hématologie biologique, CHU Limoges, Limoges

Introduction. La maladie de Waldenström (MW) est un lymphome B lymphoplasmocytaire indolent avec sécrétion d'une IgM monoclonale retrouvée dans le sérum. La mutation MYD88^{L265P} activant la voie NF- κ B est retrouvée chez 80-90 % des patients atteints de MW. De nombreuses molécules, seules ou en combinaison sont proposées, incluant les anti-CD20, les inhibiteurs du protéasome, les alkylants comme la bendamus-

tine, ou encore les inhibiteurs de BTK, Pi3K ou AKT ou même Bcl2. Mais en fait, la plupart des options thérapeutiques proposées dans la MW sont issues de la recherche dans les autres lymphomes B ou dans le myélome, et la maladie demeure incurable. De fait, la recherche sur la MW est handicapée par l'absence de modèle préclinique pertinent permettant de comprendre le rôle de l'activation constitutive de MYD88.

Matériels et méthodes. Nous avons créé un modèle murin dans lequel l'expression B-spécifique du variant Myd88 L252P (orthologue murin de Myd88 L265P) est obtenue. Le transgène MYD88^{L265P} couplé à la séquence YFP précédé d'un codon stop flanqué de sites LoxP est intégré dans le locus Rosa 26. L'expression du transgène se fait après croisement avec les souris CD19-Cre pour une expression de MYD88^{L265P} B spécifique. Dix souris ont déjà été analysées.

Résultats. L'induction *ex vivo* par la TAT-CRE de l'expression de MYD88^{L265P} dans des cellules B spléniques purifiées engendre une activation de la prolifération et une protection contre la mort cellulaire. *In vivo*, l'expression B spécifique de MYD88^{L265P} chez des souris CD19-CRE/LoxP MYD88^{L265P} âgées de 3,5 mois entraîne une splénomégalie légère avec un compartiment de cellules B élargi et un phénotype B activé. En parallèle, la présence de cellules CD138 positives qui ressemblent cytologiquement à des lymphoplasmocytes a été observée. Chez des souris âgées d'un an, nous avons observé une augmentation du nombre de globules blancs dans le sang, avec à nouveau la présence de cellules CD138 positives. Des études sérologiques ont révélé la présence d'un pic IgM monoclonal chez les souris mutantes associée à une diminution des taux d'IgG circulantes. Chez ces souris, la splénomégalie majeure est liée à l'infiltration de lymphocytes B tumoraux clonaux ou oligoclonaux présentant un aspect lymphoplasmocytaire net, tant au niveau cytogénétique qu'histopathologique. Par rapport aux témoins, l'indice de prolifération est modérément augmenté, allant de 10 à 20 % et l'apoptose spontanée est diminuée.

Conclusion. Ces résultats démontrent que l'activation constitutive de MYD88 est capable à elle seule de promouvoir l'émergence de lymphomes B indolents ressemblant à la maladie de Waldenström avec une augmentation modérée de la prolifération, une protection contre l'apoptose et un engagement vers la différenciation plasmocytaire avec hypersécrétion d'une IgM monoclonale. Notre modèle préclinique est une opportunité unique pour à la fois comprendre comment MYD88 induit une MW et identifier de nouvelles thérapeutiques.

05-46 Protocole OROCIPE : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone oral pour les sujets âgés présentant un lymphome diffus à grandes cellules B

S. Guidez^{*1}, C. Tomowiak¹, A. Machel¹, I. Prince², B. Dreyfus¹, C. Motard³, A. Corby⁴, J. Barrier⁵, C. Debias⁶, X. Leleu¹, J. Guilhot⁷, V. Delwail¹

¹ Hématologie et thérapie cellulaire, CHU de Poitiers, Poitiers ; ² Pharmacie, CHU La Milétrie, Poitiers ; ³ Médecine interne, CH de Niort, Niort ; ⁴ Service de médecine, CH, La Rochelle ; ⁵ Service de médecine, CH, Châtellerauld ; ⁶ Anatomopathologie, CHU de Poitiers, Poitiers ; ⁷ Inserm 1402, CHU de Poitiers, Poitiers

Introduction. Depuis bientôt 20 ans, R-CHOP est le traitement de référence des LNH de haut grade B, CD20+. L'existence d'une forme orale d'idarubicin nous a permis de développer un équivalent potentiel du CHOP administré uniquement *per os*. Notre but est de faciliter l'accès et l'administration du traitement, en particulier pour les malades âgés.

Patients et méthodes. Nous avons mené une phase 1-2 avec escalade de doses d'idarubicin pour déterminer la dose maximale tolérée d'idarubicin en association avec des doses fixes d'étoposide, d'Endoxan de corticoïdes. L'idarubicin était donnée au J1 à la dose initiale de 20 mg/m², une augmentation de dose était prévue de 10 mg/m² par palier, 3 paliers étaient prévus.

Résultats. Vingt-six malades ont été inclus. La médiane d'âge était de 71 ans (extrêmes de 62 à 80 ans). Tous les malades ont présenté une toxicité limitante au palier 3 (40 mg/m²), 14 malades ont donc été traités à la RP2D de 30 mg/m² pour la phase 2. Les principales toxicités hématologiques étaient une thrombopénie de grade 3 ou 4 (3,3 %) et une neutropénie de grade 3 ou 4 (26 %). Une toxicité infectieuse de grade 3 ou 4 était observée dans 5 % des cas. Aucun décès toxique n'était à déplorer.

Le taux de réponse global était de 85 % dont 77 % de rémission complète. Le taux de survie globale et le taux de survie sans maladie à 5 ans étaient égaux : 65 % (95 % CI 41 ; 81).

Conclusion. Notre étude montre que l'idarubicin à la dose de 30 mg/m² est tolérée et efficace pour le traitement des malades âgés souffrant d'un LNH de haut grade. Nos résultats, notamment en terme de survie, semblent superposables à ceux observés avec le R-CHOP classique. Le développement d'une administration sous-cutanée de l'anti-CD20 devrait majorer l'attractivité de notre traitement par voie orale. Ces données sont à confirmer par une étude plus large comportant une analyse pharmacoeconomique et une analyse de qualité de vie.

05-47 Évaluation des facteurs pronostiques durant l'évolution de la maladie de Waldenström (MW) : la survenue d'une progression est un facteur pronostique de la survie après l'initiation du premier traitement

S. Guidez¹, J. Labreuche², E. Drumez², L. Ysebaert³, J. Bakala⁴, C. Delette⁵, B. Hivert⁴, C. Protin³, JP. Marolleau⁵, A. Duhamel², P. Morel⁵

¹ Hématologie et thérapie cellulaire, CHU de Poitiers, Poitiers ; ² Unité biostatistiques, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; ³ Hématologie clinique, IUCT Oncopole, Toulouse ; ⁴ Hématologie, CH de Lens, Lens ; ⁵ Hématologie clinique et thérapie cellulaire, CHU, Amiens

Introduction. Peu d'études ont évalué le pronostic au cours du suivi des patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) symptomatique. Notre but était d'évaluer le rôle pronostique de l'index pronostique international (IPSSWM) (1) et des événements observés durant l'évolution de la MW (réponse, progression et reprise d'un nouveau traitement) sur la survie globale et les deux risques compétitifs de décès liés non liés à la MW.

Patients et méthodes. 121 patients traités à Lens ou Amiens entre 1993 et 2016 (âge médian : 70, IQR : 61-80, M/F = 2, risque IPSSWM élevé : 42 %, immunochimiothérapie : 33 %). La série de validation comporte 119 patients (âge médian : 71, IQR : 65-77, M/F = 2,4, risque IPSSWM élevé : 56 %) traités par immunochimiothérapie, entre 2005 et 2015.

Résultats. Nous confirmons la valeur pronostique d'un risque IPSSWM élevé sur la survie après initiation du premier traitement (SAIT, $p = 0,001$, hazard ratio [HR] : 2,30, 95CI [1,36-3,89]) néanmoins les index de concordance Dxy obtenus par analyses en Landmark diminuent de 0,24 à 0,08 lors des 6 premières années, traduisant le non-respect de l'hypothèse des risques proportionnels (HRP). Dans les modèles de Cox temps-dépendant, la survenue d'une réponse (quel que soit le niveau) n'a aucune valeur pronostique. Au contraire, la survenue d'une progression (HR = 2,94, $p = 0,02$) et l'initiation du deuxième traitement (HR = 2,56, $p = 0,006$) sont associées à SAIT. Ce résultat est retrouvé dans un modèle de Cox ajusté à l'IPSSWM afin de prendre en compte le non-respect de l'HRP. La survenue d'une progression (cause-spécifique HR [CSHR] = 3,12, $p = 0,02$) et l'initiation d'un deuxième traitement (CSHR = 1,42, $p = 0,0021$) sont également associés au risque de décès liés à la MW, mais non à celui de décès sans relation. Le délai de survenue de progression après premier traitement et celui de mise en route d'un deuxième traitement n'ont aucune valeur pronostique pour la survie ultérieure. Ces résultats sont confirmés sur la série de validation indépendante. Finalement après la deuxième et la troisième ligne de traitement, la survenue de progression a une signification pronostique sur le risque ultérieur de décès liés à la MW (CSHR = 3,07, $p = 0,02$ et CSHR = 35,8, $p = 0,0003$ respectivement).

Conclusion. En prenant en compte l'IPSSWM et la survenue tardive de réponse lors de la MW, seules la survenue de progression et l'initiation d'un deuxième traitement, apportent une information pronostique pour la SAIT et le risque de décès liés à la maladie. La survenue d'une progression après une deuxième ou une troisième ligne de traitement est un facteur pronostique pour le risque de décès liés à la MW.

05-48 Aspects cliniques et résultats thérapeutiques des lymphomes non hodgkiniens primitifs de la sphère ORL

H. Laga¹, M. Allouad², S. Gherras¹, AS. Kamel³, N. Dali¹, H. Ait Ali¹

¹ Service d'hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie ; ² Hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie ; ³ Hématologie, CHU Nedir Mohamed, Tizi Ouzou, Algérie

Introduction. Parmi les lymphomes non hodgkiniens (LNH) extraganglionnaires, les lymphomes de la sphère ORL viennent en deuxième position après les lymphomes digestifs, les principales localisations se situent au niveau de l'anneau de Waldeyer et les fosses nasales. Le but de notre travail est de décrire les aspects cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques des LNH ORL.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive faite au service d'hématologie de Chu Tizi ouzou sur une période de 8 ans allant de janvier 2009 à décembre 2016. L'évaluation a été faite en décembre 2017 avec un recul minimal de 14 mois et maximal de 98 mois.

Résultats. Quarante huit patients (pts) ont été colligés, 25 (51 %) femme et 23 (48 %) homme avec un sex-ratio H/F = 0,92, l'âge médian est de (52 ans) avec les extrêmes [24-88 ans], le délai diagnostique est de 5 mois [1-12 mois], les circonstances de découvertes sont marquées par : une dysphagie (27 %), une dysphonie (7 %), une obstruction nasale (18 %), hypertrophie amygdalienne (26 %), hypertrophie parotidienne (5 %), dyspnée laryngée (2 %), adénopathies (15 %). Sur le plan histologique il s'agit d'un lymphome B diffus à grandes cellules dans 40 (83 %) cas, LNH à petites cellules Malt dans 2 (5 %) cas, LNH T dans 5 (10 %) cas, folliculaire chez 1 (2 %) cas. Les principales localisations sont l'amygdale

23 (48 %) cas, cavum 14 (30 %) cas, les fosses nasales 4 (8 %) cas, la base de la langue est retrouvé chez 2 (5 %) cas, larynx 2 (5 %) cas, les cordes vocales chez 1 (2 %) cas, maxillaire 1 (2 %) cas. La majorité des pts ont un ECOG < 2 (42 pts) soit 88 %, un taux de LDH > N (9 cas soit 19 %). Le bilan d'extension retrouve les stades localisés (IE, IIE) chez 43 pts soit 89 %, les stades étendus chez 5 pts (10 %), 30 pts (63 %) avaient un IPI faible. Sur le plan thérapeutique 46 pts ont bénéficié d'une polychimiothérapie type CHOP21 associé ou non au rituximab suivi d'une radiothérapie (RT) locale 36 à 40 Gy. Sur les 46 pts traités par CHOP± R, 19 pts ont bénéficié d'une RT complémentaire. Pour les 27 pts traités par CT seule, on a obtenu 19 (70 %) réponse globale et 2 soit 7 % en échec, 5 pts (18 %) décédés et 1 pts (4 %) a progressé. Parmi les répondeurs, 16 pts (85 %) sont vivant en rémission persistante, 3 pts (15 %) sont décédés. Pour les 19 pts traités par CT-RT, on a obtenu, 2 pts (11 %) en échec et 17 pts (89 %) en réponse dont 14 pts (82 %) en RC persistante et 3 pts sont décédés. La survie globale est de 75 % à 8 ans.

Discussion. L'âge médian dans notre série est de 52 ans ce qui rejoint la littérature, le pic de fréquence est < 50 ans (la littérature le pic est entre 50 et 60 ans) une légère prédominance féminine dans notre série alors qu'il ya une prédominance masculine. Comme dans la littérature. Dans notre série les stades localisés sont prédominants (89 %) et les LDGCB sont majoritaires (82 %) ce qui rejoint la littérature. La réponse globale est meilleure dans le groupe CT-RT.

Conclusion. Les LNH primitifs de la sphère ORL représente 10 % de l'ensemble des lymphomes, cette étude confirme la fréquence des lymphomes ORL à grandes cellules B. Les localisations amygdalienne et cavaire sont les plus fréquentes. Nos résultats thérapeutiques se rapprochent de la littérature en terme de réponse et de survie globale.

05-49 Évaluation du traitement des lymphomes diffus à grandes cellules B par rituximab-cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine-prednisone 21 en fonction de l'IPI : étude monocentrique d'une série de 88 patients

A. Bekache*, F. Kacha, S. Refis, M. Aiche, D. Belaid, A. Ghodbane, N. Bouabdellah, M. Saidi

Hématologie et thérapie cellulaire, CLCC, Batna, Algérie

Introduction. Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) sont la forme la plus fréquente des lymphomes malins non hodgkiniens (40 %). Il s'agit d'un groupe hétérogène sur tous les aspects en particulier : biologique, clinique et évolutive. Les LDGCB sont des formes agressives, caractérisés à la fois par une évolution spontanée rapide et sévère mais une possibilité de guérison après traitement intensif, dont le gold standard est l'association immuno chimiothérapie R-CHOP espacé de 21 jours. Le traitement de première ligne est fonction de l'âge du patient et de l'Index Pronostic International.

Nous rapportons dans ce travail une série de LDGCB traité par R-CHOP 21 selon les recommandations du groupe de travail national des lymphomes de l'adulte : GEAL.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective sur 9 ans [janvier 2009-décembre 2017] durant laquelle 248 patients (pts) présentant un LNH sont diagnostiqués, dont 117 sont des LDGCB (47 %). Le diagnostic est posé sur l'étude anatomopathologique et immunohistochimique de biopsie ganglionnaire chez 51 pts ou extra nodal, le bilan d'extension est classique incluant la biopsie médullaire, un TDM thoraco-abdominopelvien et l'examen du cavum. Le traitement par le protocole R-CHOP est effectué tous les 21 jours 6 à 8 cycles selon les stades localisés ou étendus, l'IPI et l'âge.

L'évaluation de la réponse se fait selon les critères de l'IWG ou de Cheson 1999, puisque la réponse métabolique par Pet Scan n'est pas encore réalisable chez tous les pts.

Résultats. Seuls 88 pts sont traités par R-CHOP 21 et évaluables. L'âge médian au diagnostic est de 51 ans [20-84] et 53 pts ont moins de 60 ans (60 %), le sex-ratio est de 1,3 (H/F : 51/37). Le délai diagnostique est de 6 mois (1-24 mois). Selon la classification Ann-Arbor : 37 pts sont des stades localisés (II) et 49 pts des stades étendus (III et IV) dont 18 pts ont plus de 2 localisations extraganglionnaires et 56 pts classés B. L'IPI était faible chez 33 pts (37,5 %), intermédiaire-faible chez 22 pts (25 %), intermédiaire-élevé chez 16 pts (18,18 %) et élevé chez 15 pts (17 %). La réponse globale est de 83 %, RC et RCu obtenue pour 57 pts (67 %) et réponse partielle chez 14 pts (16 %), échec chez 15 pts (17 %). La réponse selon l'IPI est de 90,9 % pour les pts classés IPI faible, 86,36 % pour le groupe intermédiaire-faible, intermédiaire-élevé 68,75 %, élevé 66,66 %. La survie sans événements (EFS) à 2 ans est 60 %. La survie globale (OS) à 2 ans est de 70 % (51/73 pts) et en fonction de l'IPI : faible 81 %, intermédiaire-faible 80 % ; intermédiaire-élevé 46 % et élevé 40 %.

Conclusion. Les LDGCB sont les plus fréquents des LNH partout dans le monde, notre pays n'est pas en reste, par contre le profil de notre série est différent par la jeunesse des pts : âge médian 51 ans versus 69 ans en Europe. Les résultats thérapeutiques sont en dessous des résultats publiés dans les pays de la CEE où la survie globale à 3 ans est de 91 % (Dans notre série 81 %) pour les patients faible risque et 60 % pour les patients

haut risque (40 % dans la notre). Nos résultats peuvent être améliorés en intensifiant le traitement chez les sujets jeunes et les patients à haut risque.

05-50 Intérêt de la cytométrie en flux des liquides bronchoalvéolaires dans la détection des localisations pulmonaires des lymphomes non hodgkinien

M. Basley*¹, E. Maitre¹, V. Salaun¹, E. Cornet¹, E. Bergot², X. Troussard¹

¹ Laboratoire hématologie biologique, CHU de Caen Normandie, Caen ;

² Service de pneumologie, CHU de Caen Normandie, Caen

Introduction. Devant une imagerie suspecte, une atteinte pulmonaire par un lymphome non hodgkinien (LNH) peut être évoquée. Afin d'orienter le diagnostic et de par sa très bonne sensibilité, la cytométrie en flux (CMF) est un outil de choix pour compléter l'analyse du LBA et détecter des localisations pulmonaires des hémopathies.

Matériels et méthodes. Une étude rétrospective de l'immunophénotypage des LBA au CHU de Caen, a été menée sur une période de 9 ans (2008-2017). Les cellules ont été incubées avec différents panels d'anticorps selon la suspicion diagnostique. L'analyse a été réalisée sur les cytomètres FACS CANTO II et FACSCALIBUR (BD) avec le logiciel DIVA 8 (BD). Une confrontation aux résultats de l'anatomopathologie a été effectuée.

Résultats. 156 prélèvements de LBA consécutifs avec un dossier clinique complet ont été analysés. Parmi ces prélèvements, 136 (87,2 %) n'avaient pas de populations lymphoïdes anormales B, T ou NK détectées. Parallèlement, aucun LNH pulmonaire n'a été diagnostiqué chez ces patients, la valeur prédictive négative de la CMF sur LBA était donc de 100 %.

La CMF a mis en évidence une population anormale dans 20 cas (12,8 %). Parmi ces derniers, le diagnostic de localisation pulmonaire d'un LNH a été posé dans 13 cas (65 %). Il s'agissait de lymphomes disséminés avec une localisation pulmonaire dans 9 cas (3 LNH la zone marginale (MZL), 2 lymphomes B diffus à grande cellule (DLBCL), un lymphome folliculaire, une leucémie à tricholeucocytes variante, une maladie de Waldenström, un LNH de Sézary) et de 4 cas de LNH B associés aux muqueuses. Dans cette étude, l'analyse cytotypique du LBA n'a été réellement informative que dans 2/13 cas (15,4 %).

Sept patients avaient une CMF anormale sans localisation pulmonaire de LNH. Parmi eux, cinq patients avaient un LNH en phase leucémique avec LBA hémorragique, ne permettant pas d'exclure une contamination sanguine. Il s'agissait de 3 leucémies lymphoïdes chroniques, 1 MZL et un patient ayant une population T anormale CD3 faible/CD4+/CD7-réactionnelle à un DLBCL stade IV. Un autre patient présentait deux populations B atypiques avec des chaînes légères ininterprétables ne permettant pas de conclure à une atteinte lymphomateuse, patient chez lequel le diagnostic de sarcoïdose a été posé. Enfin, le dernier patient avait un déséquilibre du ratio kappa/lambda sans atypie phénotypique associée ; il a finalement été diagnostiqué un carcinome pulmonaire. Chez ces deux derniers patients, les populations B atypiques peuvent être reliées à un phénomène réactionnel inflammatoire.

Au total, la sensibilité de la technique par CMF était de 100 % (13/13), avec une spécificité de 95,1 % (136/143).

Conclusion. La CMF sur les LBA a donc une place de choix dans la recherche de localisations pulmonaires des hémopathies. La poursuite et l'application en routine systématique de cette pratique pourraient permettre, en synergie avec l'examen anatomopathologique et l'imagerie, une prise en charge plus optimale des patients.

05-51 Étude rétrospective monocentrique de l'efficacité et de la tolérance de la chimiothérapie par étoposide-prednisone-vincristine-cyclophosphamide-doxorubicine-rituximab chez les patients atteints d'un lymphome agressif

M. Schwarz*¹, O. Coentint², J. Farhi³, JB. Robin¹, A. Giltat³, MP. Moles-Moreau³, A. Clavert³, MC. Rousselet⁴, M. Hunault-Berger⁵, A. Schmidt-Tanguy³

¹ hématologie, CHU d'Angers, Angers ; ² Hématologie, CHU d'Angers,

Angers ; ³ Maladies du sang, CHU - CHU Angers, Angers ;

⁴ Anatomopathologie, CHU - CHU Angers, Angers ; ⁵ Service des maladies du sang, CHU - CHU Angers, Angers

Introduction. La chimiothérapie par R-CHOP est le traitement de référence des lymphomes non hodgkiniens (LNH) B diffus à grandes cellules. Il est insuffisant en cas de maladie agressive notamment lors des LNH double HIT dont le pronostic après traitement par R-CHOP est péjoratif avec une survie globale à 2 ans de 59 % (Landsburg 2016). Une chimiothérapie par R-DAEPOCH plus intensive a donc été testée (Dunleavy 2018). Cette chimiothérapie est aussi utilisée pour des LNH de Burkitt chez les sujets jugés trop fragiles pour recevoir la chimiothérapie de référence (Dunleavy 2012) et au cours des LNH primitifs du médiastin. Cette chimiothérapie permettrait de diminuer le recours à la radiothérapie

(Dunleavy 2013). Cependant R-DAEPOCH est une chimiothérapie intensive nécessitant 5 jours d'hospitalisation avec surveillance médicale accrue entraînant une augmentation de la durée et du coût de l'hospitalisation.

Patients et méthodes. Nous avons réalisé une étude rétrospective de tous les patients traités par R-DAEPOCH au CHU d'Angers afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de cette chimiothérapie quelle que soit l'histologie du lymphome.

Résultats. 21 patients ont été inclus dans cette cohorte d'âge médian de 59 ans (25-77), majoritairement des hommes (67 %), score IPI ≥ 3 dans 70 % des cas. Les motifs d'administration de ce schéma de chimiothérapie sont : 10 patients atteints d'un LNH B diffus à grandes cellules avec une histologie défavorable double expression et/ou double HIT, 4 patients atteints d'un LNH primitif du médiastin, 3 patients avec difficultés diagnostiques entre LNH B diffus à grandes cellules et LNH de Burkitt, 2 patients avec un LNH de Burkitt jugés trop fragiles pour recevoir un traitement plus intensif de type R-COPADEM et 2 patients présentent un lymphome plasmablastique et lymphome de type grey zone.

Les patients ont reçu en moyenne 5 cycles de chimiothérapie (1-6) sur les 6 cycles initialement prévus. Il y a 4 arrêts prématurés de traitement devant une progression, un effet indésirable de grade 4 motivant un switch de traitement (diarrhée nécessitant admission en réanimation) et 2 décès (atteinte méningée du LNH et état de mal épileptique dans un contexte d'aplasie fébrile). Enfin 2 patients ont reçu un traitement par un à deux cycles de R-CHOP puis R-DAEPOCH pour un total de 6 cycles. Concernant l'escalade de dose, 4 patients ont atteint le troisième palier. Le taux de réponse globale est de 85 % (15 patients (70 %) en RC et 3 patients (15 %) en RP) après 3 cycles. Sur le TEP final réalisé chez 17 patients, 5 patients progressent et 1 est en réponse partielle.

La survie globale à un an est de 79 % et à deux ans de 62 %. Au cours du suivi 7 décès sont observés, 6 en lien avec une progression dont un par atteinte neuroméningée secondaire du LNH et un en lien avec un AVC ischémique. Concernant la tolérance, il est observé 2 épisodes infectieux de grade 4 conduisant à une admission en réanimation, dont une diarrhée à *Campylobacter jejuni* et une colite à *Pseudomonas aeruginosa*. Sur les 106 cycles observés, il est constaté 5 épisodes de neutropénies fébriles pris en charge par une antibiothérapie probabiliste ambulatoire ne nécessitant pas d'hospitalisation.

Conclusion. Cette chimiothérapie intensive semble être efficace avec une tolérance acceptable au cours des LNH agressifs. Il serait donc intéressant de valider ces résultats encourageants dans un essai prospectif randomisé.

05-52 Canomad : étude clinique, biologique, électrophysiologique et réponse thérapeutique chez 43 patients. Une étude rétrospective du FILO

M. Le Cann*¹, L. Simon², F. Bouhour³, K. Viala⁴, C. Tard⁵, R. Cedric⁶, G. Morel⁷, E. Lagrange⁸, L. Magy⁹, E. Delmont¹⁰, M. Michaud¹¹, J. Franques¹², A. Echaniz-Laguna¹³, JC. Antoine¹⁴, B. Arnulf¹⁵, AR. Puma¹⁶, A. Créange¹⁷, V. Leblond¹⁸, D. Roos-Weil¹⁹

¹ Hôpital Saint-Louis, PARIS ; ² Hématologie clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Boulevard de l'Hôpital, Paris, France, Paris ; ³ Explorations fonctionnelles, Hospices Civils de Lyon - HCL, Lyon ; ⁴ Neurologie, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Paris ; ⁵ Neurologie, CHU de Lille, Lille ; ⁶ Hématologie clinique, CHU DIJON, Dijon ; ⁷ Hématologie clinique, Chu Strasbourg, Strasbourg ; ⁸ Neurologie, CHU Grenoble Alpes, La Tronche ; ⁹ Neurologie, CHU Limoges Hôpital Dupuytren, Limoges ; ¹⁰ Neurologie, Assistance Publique-Hôpitaux Marseille, Marseille ; ¹¹ Neurologie, CHRU Nancy, Nancy ; ¹² Neurologie, Hôpital Privé La Casamance, Aubagne ; ¹³ Neurologie, AP-HP, Paris ; ¹⁴ Neurologie, CHU, Saint-Étienne ; ¹⁵ Hématologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; ¹⁶ Neurologie, CHU De Nice, Nice ; ¹⁷ Neurologie, Hôpital Henri-Mondor AP-HP, Créteil ; ¹⁸ Hématologie clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; ¹⁹ Hématologie, Pitié-Salpêtrière, Paris

Introduction. Le syndrome Canomad (*chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, IgM paraprotein, cold agglutinins and disialosyl antibodies*) est un syndrome rare caractérisé par une neuropathie sensitive chronique ataxiante, une ophthalmoplogie et une atteinte bulbaire, en présence d'un pic IgM avec réactivité antigangliosides disialylés. D'autres neuropathies ataxiantes chroniques avec anticorps antigangliosides disialylés (CANDA) ont été décrites, ne rassemblant pas l'intégralité des critères Canomad. L'association à des maladies hématologiques et les approches thérapeutiques dans les Canomad/CANDA sont peu décrites dans la littérature.

Patients et méthodes. Nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique, nationale incluant des patients avec un tableau neurologique évocateur, un pic IgM et une positivité de 2 anticorps antigangliosides. 43 patients (pts) ont été inclus entre 2002 et 2018.

Résultats. La médiane d'âge au diagnostic était de 62 ans (46-81). Le délai entre les premiers signes cliniques et le diagnostic était de 54 mois (2-234). Les signes cliniques principaux étaient sensitifs (ataxie, paresthésies

et hypoesthésie, n = 42, 98%), moteurs (n = 17, 40%) avec un déficit prédominant aux membres inférieurs, une ophtalmoplégie (n = 18, 45%) et des symptômes bulbaires (n = 5, 12%). Au diagnostic, 21 pts (49 %) avaient une atteinte sévère (Rankin 3-5). L'atteinte électroneurographie (ENMG) était démyélinisante dans 60 % des cas. Une hémopathie maligne était identifiée chez 13 (30 %) pts : macroglobulinémie de Waldenström (MW, n = 9, 20%), LLC (n = 1), lymphome à cellules du manteau (n = 1), lymphome B diffus à grandes cellules (n = 1), lymphome B de bas grade non classé (n = 2). Les 30 pts restants présentaient une gammopathie monoclonale IgM de signification indéterminée. Le taux médian de l'IgM était de 2,8 g/L (pic non quantifiable -40 g/L). L'association d'anticorps anti-gangliosides la plus fréquente était GD1b+ GQ1b+ GT1b+ GD3+ (20 pts, 46 %). Une agglutinine froide était présente dans 35 % des cas. Dans notre série, le tableau clinique répondant à la description complète du Canomad n'était retrouvé que dans 35 % des cas (15/43). La médiane de survie de l'ensemble de la cohorte était de 14,9 ans. Parmi les 38 pts ayant reçu un traitement, celui de première ligne consistait en des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) (n = 19, 50%), des corticoïdes (CTC, n = 10, 25%), du chlorambucil (n = 3, 7%), des échanges plasmatiques (EP, n = 2, 5%), de l'azathioprine (n = 1, 3%) ou du rituximab (R, n = 1, 3%). Quel que soit le traitement de première ligne, le taux de réponse clinique globale (complète ou partielle) était de 40 %. Il était de 58 % (11/19) pour les IgIV et de seulement 10 % (1/10) pour les CTC. Le nombre total médian de lignes de traitement était de 2,9 (0-9). Les IgIV et le R ont été utilisés respectivement 59 et 25 fois, toutes lignes de traitement confondues. Le taux de réponse clinique globale aux IgIV et au R était respectivement de 56 % (23/41) et 40 % (10/25), alors qu'il était inférieur à 15 % pour les autres thérapies (CTC, azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine).

Conclusion. Les syndromes Canomad/CANDA sont des pathologies rares, de diagnostic difficile et associées dans un tiers des cas à une hémopathie maligne, principalement la MW. Les IgIV et le rituximab semblent efficaces mais ces données restent à confirmer dans le cadre d'études prospectives.

05-53 Quel est le choix le plus efficient d'utilisation du rituximab en hôpital de jour ?

C. Gary^{*1}, K. Bouabdallah², T. Deljehier¹, F. Xuereb¹, A. Pigneux², D. Breilh¹, N. Milpied²

¹ Pharmacie, CHU de Bordeaux, Bordeaux ; ² Hématologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux

Introduction. Des études de temps actifs des professionnels de santé comparant le rituximab intraveineux (RIV) avec le rituximab sous cutanée (RSC) ont montré le gain potentiel de temps généré par l'utilisation du RSC entraînant un gain économique. Le référencement récent du biosimilaire du rituximab intraveineux (BioRIV), moins cher, entraîne un delta de coût du produit qui augmente entre le RIV et RSC. Or, le coût du produit non pris en compte dans ces études, pourrait devenir un critère de choix majeur. En effet, le choix de la voie d'administration dépend non seulement des critères d'efficacité et de tolérance (équivalents dans les études), mais aussi de critères économiques et de préférence du patient.

Les objectifs de cette étude sont de définir les choix les plus efficient quant à l'utilisation du rituximab (R) en déterminant : la différence de temps actifs des professionnels de santé liée à l'utilisation de l'IV ou du SC, l'impact économique basé sur le coût du produit sous la forme SC ou IV, et les gains économiques liés à l'utilisation du biosimilaire.

Patients et méthodes. Les patients inclus sont atteints de LNH (folliculaire ou B diffus à grandes cellules) traités par R-chimiothérapie. Toutes les données sont extraites de la pratique quotidienne en hôpital de jour. Le calcul de certaines données est extrapolé au nombre de patients nouvellement pris en charge sur une année, soit 62 patients [35 LBDGC et 27 LF], recevant chacun 5 à 7 cures de R-chimiothérapie selon l'indication. Le temps actif total des professionnels de santé a été mesuré en chronométrant chaque étape. Ces étapes sont : temps de préparation, temps de préparation et d'administration de la prémédication, temps de pose de la voie d'abord, temps d'administration, temps de branchement/débranchement. Le coût horaire du personnel a été calculé selon le guide de la tarification de 2018 (IDE ISGS de grade 1 30,67 €/heure et préparateur en pharmacie hospitalière 30,19 €/heure). Le calcul du coût du produit est basé sur le prix d'achat par l'établissement en 2018 et les consommations imputées au service. Les gains potentiels générés sur le biosimilaire reposent sur le calcul de la différence du coût du produit de référence et le biosimilaire pour chaque patient.

Résultats. Le temps actif des professionnels de santé était respectivement de 20,2 min soit 10,1 € (n = 19) et 48,5 mn soit 24,7 € (n = 38) pour le SC et l'IV. En extrapolant ces données comme décrit dans la méthode, le surcoût en ressources humaines lié à l'utilisation du RIV s'élève à 5942,2 € soit 14 €/patient/cure.

Également pour 62 patients, le coût d'un traitement complet basé sur le RSC est de 605 616 € et le coût moyen basé sur le RIV est de 340 049 €. L'utilisation de la forme IV générerait une économie potentielle de 650 €/patient/cure.

Devant ces résultats, tous les nouveaux patients initiant un traitement par R-chimiothérapie dans les indications définies ont reçu du BioRIV.

Sur la période étudiée de 6 mois, 31 nouveaux patients ont été pris en charge (25 LBDGC et 6 LF). La consommation du service en BioRIV s'élève à 180 000 € au lieu de 314 000 € pour la forme SC. **Ce choix a permis d'économiser 134 000 € dont 35 500 € grâce à l'utilisation du biosimilaire.**

Conclusion. Une analyse économique plus fine prenant en compte d'autres paramètres est en cours. Ici le référencement des biosimilaires a permis une réévaluation des pratiques en tirant bénéfice de l'utilisation des biosimilaires.

05-54 Infiltration du sang périphérique dans les stades avancés du lymphome folliculaire : caractéristiques clinicobiologiques et impact pronostic

N. Sari Hassoun^{*1}, N. Bemoussat², H. H. Belhade³, N. Mesli⁴

¹ CHU Tlemcen, Tlemcen, Algérie ; ² Hématologie clinique, CHU Dr Tidjani Damerdjij, Tlemcen, Algérie ; ³ Hématologie clinique, CHU Dr Tidjani Damerdjij, Tlemcen, Algérie ; ⁴ Hématologie, CHU Dr Tidjani Damerdjij, Tlemcen, Algérie

Introduction. Les lymphomes folliculaires (FL) sont des lymphomes non hodgkiniens indolents type B, cliniquement hétérogènes. Leur évolution est marquée par de nombreuses rechutes, sous forme de lymphome folliculaire ou de transformation en lymphome plus agressif, plus fréquemment en lymphome diffus à grandes cellules B. Bien que les maladies disséminées et l'infiltration médullaire soient fréquentes, seul un faible pourcentage de patients a une infiltration du sang périphérique. Le but de notre travail est de décrire les caractéristiques clinicobiologiques des lymphomes folliculaires et déterminer leur réponse au traitement.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique qui a inclus tous les patients diagnostiqués et suivis pour un lymphome folliculaire sur une période de 5 ans. La saisie des données est faite sur Excel 2010 à partir des fiches d'enquête pré établie.

Résultats. Notre cohorte a comporté 19 patients. 21 % avaient l'expression PB (PB +) définie par la présence de cellules folliculaires circulantes sur la morphologie et confirmée par immunophénotypage. Les patients atteints de PB + avaient un âge moyen de 68,5 ans avec une nette prédominance masculine. Une anémie, un taux des LDH élevé ainsi que le score pronostic FLIPI élevé ont été plus fréquemment observés chez les patients PB+. Aucune différence n'a été notée dans les deux groupes de patients en termes d'atteinte splénique, le type de traitement proposé ou le taux de réponse global (75 % PB+ contre 83 % PB-). Un quart des patients a rechuté dans les deux groupes. Aussi, aucune différence n'est enregistrée entre les deux groupes concernant le taux de décès qui représente 25 %. Enfin, il n'y avait pas de différence dans le risque de transformation histologique ou de malignités secondaires.

Conclusion. L'infiltration du sang périphérique dans le lymphome folliculaire est associée à des caractéristiques clinicobiologiques particulières avec un index FLIPI plus élevé sauf que cela n'a pas d'impact sur la réponse au traitement.

05-55 Expérience du service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire de Rabat dans le traitement du lymphome du manteau

K. Zine Filali^{*}, S. Haidouri, M. Ababou, EM. Mahtat, S. Jennane, MH. El, M. Mikdame, K. Doghmi

Hématologie clinique, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, Rabat, Maroc

Introduction. Le lymphome à cellules du manteau (MCL) est une forme rare et agressive du lymphome non hodgkinien qui affecte généralement les personnes âgées.

Le pronostic du lymphome du manteau est particulièrement défavorable, et la probabilité de guérison avec les traitements actuels reste très faible.

L'objectif de notre travail est de définir les différents régimes thérapeutiques utilisés, ainsi que les résultats obtenus chez les patients suivis pour lymphome du manteau au sein de notre service.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les patients pris en charge pour MCL dans le Service d'Hématologie Clinique de l'Hôpital Militaire Mohamed V de Rabat entre février 2011 et décembre 2017. 23 dossiers ont été étudiés, 3 ont été exclus. On a pu recueillir les données cliniques, biologiques, histologiques, radiologiques et thérapeutiques des 20 patients inclus.

Résultats. L'âge médian de nos patients était de 63 ans [86 ; 27]. Le sexe masculin était prédominant.

35 % de nos patients avaient comme antécédents un tabagisme chronique, la présentation clinique était marquée par l'apparition d'adénopathies périphériques et ou profondes chez 80 % des patients, l'atteinte extraganglionnaire était présente chez 55 % avec une localisation orbitaire chez 3 patients, viscérale chez 7 patients et médullaire chez 5 patients.

50 % des patients étaient classés stade IV d'Ann-Arbor et 30 % se sont présentés avec des signes généraux, la performance status était à 1 chez 50 % des cas et le LDH était normal chez 60 % des cas.

La biopsie et l'immunohistochimie ont été en faveur d'un lymphome à petites cellules de type manteau CD20+, CD5+, Cycline D1+, CD23+, Bcl2+ dans la majorité des cas, 1 patient avait une forme blastoïde et deux patients avaient un CD5 faible. Le Ki67 était ≥ 50 % chez 55 % des cas. 50 % de nos patients étaient classés haut risque selon le score pronostic MIPI.

Le choix thérapeutique de nos patients était basé sur l'âge et les comorbidités. 70 % des patients colligés étaient éligibles à la greffe. Le traitement était basé sur l'alternance de 3 cures du protocole R-CHOP et 3 cures du protocole RDHAP ou RDHAOX.

Chez les patients qui ont obtenu une rémission complète (75 % des patients éligibles à la greffe) ou une rémission partielle de 75 % (16 % des patients éligibles à la greffe) le traitement était complété par une intensification thérapeutique par le protocole BEAM et l'autogreffe. 100 % des patients autogreffés avaient une Rémission complète incertaine (RCu) après l'autogreffe.

Pour les patients non éligibles à la greffe le traitement était basé sur le protocole R-CHOP pour ceux qui étaient Fit à un traitement par les anthracyclines (2 patients) et le RVCAP pour ceux qui étaient In fit (2 patients). Sur un délai de suivi de 4 ans, 40 % des patients sont encore en vie. La survie médiane sans progression est de 42 mois.

Conclusion. Malgré le nombre restreint de l'effectif de notre série, il a été noté des résultats cliniques et thérapeutiques identiques à ceux retrouvés dans la littérature cependant les régimes basés sur la cytarabine haute dose suivi d'autogreffe reste le gold standard pour le sujet jeune et les protocoles basés sur le R-CHOP et le R-CAP + bortézomib peuvent donner de bons résultats chez les sujets les plus âgés.

05-56 Sérologie de l'hépatite et immunothérapie

K. Kacem*¹, R. Mansouri¹, D. Jabeur¹, E. Berred¹, S. Bouallegue², Z. Mannai³, M. Bchir¹, S. Kefi¹, H. Ben Neji¹, Y. Ben Abdennabi¹, M. Achour¹, L. Aissaoui¹, R. Ben Lakhal¹, B. Meddeb¹

¹ Hématologie clinique, Hôpital AZIZA OTHMANA, Tunis, Tunisie ;

² hématologie clinique, hôpital régional de Zaghovan, Zaghovan, Tunisie ;

³ Laboratoire d'hématologie, CHU La Rabta, Tunis, Tunisie

Introduction. L'utilisation d'un anticorps anti-CD20 dans le traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules a rendu obligatoire le screening du profil viral surtout hépatitique des patients vu le risque de réactivation observé avec cette molécule.

L'objectif de ce travail est d'étudier les résultats de l'approche adoptée dans notre service vis-à-vis du profil sérologique. Dans le cadre du bilan préthérapeutique une sérologie HIV, HCV, ainsi qu'une recherche d'une hépatite B occulte sont réalisées de façon systématique. Le traitement antiviral est toujours prescrit par les spécialistes en hépatologie.

Patients et méthodes. Entre 2013 et 2016, 120 analyses ont été recueillies.

Tous les patients avaient une sérologie VIH négative et 8 patients étaient infectés par le VHC.

Résultats. La recherche d'une hépatite B occulte était négative pour 100 patients et 20 patients avaient un profil d'une hépatite B guérie. Parmi eux 2 patients ont présenté une réactivation d'une hépatite B après respectivement 2 et 3 cures CHOP et ils ont eu le traitement antiviral à visée curative. Un patient avait une hépatite B active mais pour une difficulté d'approvisionnement du traitement antiviral il n'a pas eu du rituximab. Concernant les patients ayant un contact ancien avec le VHB, le taux des AC anti-HBS était jugé non immunisant chez 7 patients qui ont pu bénéficier du traitement antiviral préemptif (2 semaines avant et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement spécifique) et du rituximab. 3 autres patients avec un profil d'une hépatite B guérie ont eu l'immunothérapie sans traitement antiviral préalable et sans complications majeures.

Cinq patients parmi 8 avec une hépatite C ont eu des cures type R CHOP sans incidents.

Dans cette série de patients ayant une hépatite, deux patients seulement ont pu avoir ce traitement à la première cure de chimiothérapie. Ceci est lié au délai pris par les explorations biologiques (sérologies et PCR) et la demande du médicament antiviral.

Conclusion. Pour pallier à ces insuffisances, il est nécessaire d'une part d'avoir une collaboration entre les différents intervenants (hématologues, biologistes, hépatologues) et d'autre part l'établissement d'un consensus prenant en considération ce problème.

05-57 Prise en charge du lymphome hodgkinien au Maroc : étude rétrospective monocentrique

M. Ababou*, EM. Mahtat, M. El Haddad, S. Haidouri, K. Zine Filali, S. Jennane, H. El Maaroufi, M. Mikdame, K. Doghmi

Hématologie clinique, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V, Rabat, Maroc

Introduction. Le lymphome de Hodgkin (LH) représente 10 % des lymphomes. Sa prise en charge est constamment modifiée à la vue des nouvelles molécules et stratégies thérapeutiques. Peu de données sont retrouvées dans la littérature concernant l'épidémiologie et la prise en charge de ce lymphome au Maroc. Notre travail consiste alors à décrire les caractéristiques des patients atteints d'un LH et d'évaluer l'efficacité et la tolérance des thérapeutiques utilisées dans le Service d'Hématologie Clinique de l'Hôpital Militaire Mohamed V de Rabat.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective ayant colligé tous les dossiers des patients suivis pour LH au niveau du service d'Hématologie clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat du 1^{er} janvier 2010 au 1^{er} octobre 2018. Le recueil des données et l'analyse ont été centrés sur la description des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques ainsi que l'évaluation de l'efficacité et la tolérance des thérapeutiques utilisées.

Résultats. 94 dossiers ont été analysés, 18 ont été exclus par manque d'informations. La médiane d'âge au diagnostic était de 39 ans (15-59). Le sex-ratio était de 1,88. Le délai médian de consultation était de 23,5 semaines (2-102). Les adénopathies périphériques ont été le motif de consultation le plus fréquent (84 %). Le diagnostic histologique a été porté sur une biopsie ganglionnaire dans 87 % des cas. Le type scléronodulaire a été le plus fréquent 77 %, la TDM C-TAP initiale a été réalisée chez 100 % alors que le TEP-Scanner initial chez 52 % et la BOM chez 46 %. 52 % des patients ont été classés stade localisé dont 2,5 % stade IB, 22 % stade IIA et 27,5 % stade IIB. Alors que 48 % des malades ont été classés stade avancé dont 2,5 % stade IIIA, 15 % stade IIIB, 2,5 % stade IVA et 28 % stade IVB. Les stades localisés ont été stadifiés selon le score pronostique EROTIC avec 76,2 % de formes défavorables et 23,8 % favorables. Tandis que les stades avancés ont été classés selon le score pronostic international (IPS) : 5,5 % étaient classés favorables, 51,5 % intermédiaires et 43 % étaient de haut risque. Sur le plan thérapeutique 68 % des malades ont reçu une chimiothérapie initiale par BEACOPP renforcé, 32 % ont été traités initialement par ABVD. Le nombre de cures et le switch de chimiothérapie étaient dépendants de l'évolution de chaque malade. Une irradiation a été préconisée chez 60 % des patients de stade localisé et chez 2 patients de stade avancé sur une masse résiduelle, les doses délivrées étaient de 30 Gy, 20 Gy et 36 Gy. Une réponse complète a été obtenue chez 77,5 % des patients, 5 % ont pu obtenir une réponse partielle. 16 malades étaient réfractaires primaires soit 21 %, 9 ont reçu une deuxième ligne par DHAOX/DHAP, 4 par ICE et 3 par GINN, 9 malades ont nécessité une troisième voire une quatrième ligne. Ceci était aux dépens d'une toxicité hématologique chez 51 % des patients, infectieuse chez 56 %, pulmonaire chez 14 % et neurologique chez 3 patients. Nous avons suivi nos malades avec un recul médian de 38 mois et demi, la survie globale à 5 ans était de 92 % alors que la survie sans rechute était de 82 %. Aux dates de dernières nouvelles 87 % de nos malades sont toujours vivants.

Conclusion. Malgré son faible effectif, notre série a permis d'identifier le profil épidémiologique, clinique, pronostic et thérapeutique des patients suivis dans notre service pour un lymphome de Hodgkin. La prise en charge des patients colligés dans cette étude est hétérogène, ceci était essentiellement dû à la non-disponibilité du TEP-scanner avant 2012, ainsi qu'à l'introduction récente des stratégies de désescalade ou d'escalade thérapeutiques guidées par cet examen.

05-58 Le lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin

H. Mansour*¹, L. Sahraoui², SE. Belakehal³, FZ. Ardjoun⁴, K. Djouadi⁵

¹ Hématologie, Ain Naadja, Alger Centre, Algérie ; ² Hématologie, Hôpital central de l'armée Dr Mohammed Seghir Nekkache, Alger, Algérie ;

³ Hématologie, HCA Dr Mohamed Seguir Nekkache, Alger, Algérie ;

⁴ Hématologie, Hôpital Mohamed Seghir Nekkache, Alger, Algérie ;

⁵ Hématologie, HCA, Alger, Algérie

Introduction. Le lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin (LBPM) est un lymphome survenant dans le médiastin antérieur, il s'agit d'une entité rare, il représente moins de 3 % des lymphomes non hodgkiniens et 5 % des lymphomes agressifs de l'adulte. Il a des particularités tant sur le plan épidémiologique, clinique, anatomopathologique et immunohistochimique.

Matériels et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective sur 7 ans (Jan 2010-Déc 2017), le diagnostic est posé sur biopsie transthoracique ou thoracotomie ou biopsie ganglionnaire chez 1 cas. Tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique, un hémogramme, LDH, une PBO, un

téléthorax, une TDM toraco-abdomino-pelvienne. Le TEP-FDG initial chez 3 patients et à la fin du traitement chez 3 patients. Sur le plan thérapeutique, les patients sont traités par une polychimiothérapie contenant des anthracyclines : R-CHOP, RACVBP, ± radiothérapie (RT), 2 patients sont traités dans un autre hôpital.

Résultats. Nous avons colligé 13 patients, 5 (38 %) hommes et 8 (61,5 %) femmes, avec un sex-ratio = 0,6.

L'âge moyen est de 31 ans (22-48 ans), le délai diagnostique moyen est de 5 mois (1-14 mois). Le diagnostic est posé sur biopsie transthoracique chez 61,5 % (8 cas), sur thoracotomie chez 23 % (3 cas) et sur biopsie ganglionnaire chez 15 % (2 cas). Les symptômes initiaux rapportés sont la dyspnée dans 53,8 % (7 cas), la toux sèche dans 46,1 % (6 cas), la douleur thoracique dans 38,4 % (5 cas), une CVC dans 7,6 % (1 cas), des adénopathies cervicales chez 7,6 % (1 cas). Les LDH sont élevées chez 92,3 % (12 cas). La masse médiastinale antérieure est > 10 cm chez 92,3 % (12 cas) avec une taille moyenne : 135 mm (89-174 mm), l'imagerie thoracique montre des adénopathies médiastinales chez 46,1 % (6 cas), un épanchement pleural chez 46,1 % (6 cas), un épanchement péricardique chez 38,4 % (5 cas), une atteinte pulmonaire chez 15,3 % (2 cas), une atteinte hépatique chez 7,6 % (1 cas), une atteinte osseuse chez 7,6 % (1 cas), adénopathie cervicale 7,6 % (1 cas), une atteinte surrénalienne chez 7,6 % (1 cas). Un stade localisé est retrouvé dans 69,3 % (9 cas) et un stade étendu dans 30,7 % (4 cas). Un IPI à faible risque est retrouvé dans 38,4 % (5 cas). Sur le plan thérapeutique, 4 patients sont traités par le protocole R-CHOP, une rémission complète est obtenue dans 50 % (2 cas), dont 1 avec une masse résiduelle de 4 cm qui a bénéficié d'un complément de radiothérapie et le deuxième patient avec une masse résiduelle Deauville 1 sans complément de RT. Un échec thérapeutique est retrouvé dans 50 % (2 cas). 7 patients sont traités par RACVBP, une rémission complète est obtenue dans 85,7 % (6 cas) dont 3 avec une masse résiduelle, le premier avec une masse résiduelle Deauville 4 et il a bénéficié d'un complément de RT, le deuxième patient n'a pas bénéficié de TEP-FDG donc il a bénéficié de RT, le troisième patient avec une masse résiduelle Deauville 3 donc pas de complément de RT. Un échec est retrouvé dans 14,3 % (1 cas).

Conclusion. Le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B est un lymphome agressif touchant les sujets jeunes, ce qui rend nécessaire des études randomisées prospectives pour mettre en place des protocoles visant à améliorer la survie, tout en minimisant les effets secondaires à long terme.

05-59 Une étude de phase II du Lysa de l'obinutuzumab combiné au lénalidomide dans les lymphomes folliculaires avancés non traités requérant un traitement systémique

S. Bailly¹, G. Salles², O. Casasnovas³, P. Feugier⁴, R. Bouabdallah⁵, G. Cartron⁶, K. Bouabdallah⁷, E. Nicolas-Virelizier⁸, M. Maerevoet⁹, S. Snaauwaert¹⁰, C. Fruchart¹¹, S. Le Gouill¹², C. Moluçon-Chabrot¹³, C. Delette¹⁴, L. Molina¹⁵, H. Tilly¹⁶, C. Thieblemont¹⁷, F. Bijou¹⁸, B. Fabiani¹⁹, C. Haioun²⁰, R. Houot²¹, F. Morschhauser²²

¹ Hématologie, UCL, Woluwe-Saint-Lambert, Belgique ; ² Service d'hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; ³ Hématologie, CHU Dijon, Dijon ; ⁴ Hématologie, CHU de Nancy, Nancy ; ⁵ Hématologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille ; ⁶ Hématologie clinique, CHRU Saint Eloi, Montpellier ; ⁷ Hématologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux ; ⁸ Hématologie, Centre Léon Bérard, Lyon ; ⁹ Hématologie, Institute Jules Bordet, Bruxelles, Belgique ; ¹⁰ Hématologie, AZ Sint-Jan, Brugge, Belgique ; ¹¹ Hématologie clinique, Centre Régional de Lutte contre le Cancer François Baclesse, Caen ; ¹² Hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes ; ¹³ Hématologie, CHU Estaing, Clermont-Ferrand ; ¹⁴ Inserm U1016, Institut Cochin, Paris ; ¹⁵ Hématologie, CHU Nord de Grenoble - Hôpital Albert Michallon, La Tronche ; ¹⁶ Inserm U918, CENTRE HENRI BECQUEREL, Rouen ; ¹⁷ Hémato-oncologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris - Hôpital Saint-Louis, Paris ; ¹⁸ Hématologie, Institut Bergonié, Bordeaux ; ¹⁹ Anatomopathologie, CHU Saint-Antoine, Paris ; ²⁰ Hématologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ²¹ Hématologie clinique, CHU de Rennes, Rennes ; ²² Département d'hématologie clinique, CHRU Lille, Lille

Introduction. L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 de type II induisant une cytotoxicité anticorps dépendante, une phagocytose cellulaire anticorps dépendante et une mort cellulaire directe plus intense que le rituximab. Au vu des résultats prometteurs de l'association lénalidomide et rituximab dans le lymphome folliculaire (FL), nous avons évalué l'efficacité et la tolérance du schéma GALEN associant lénalidomide et obinutuzumab en phase II chez des patients (pts) présentant un LF de novo nécessitant un traitement systémique.

Patients et méthodes. Étaient éligibles les pts avec LF de grade 1-3a requérant un traitement selon les critères GELF. Le traitement d'inclusion consistait en lénalidomide (LEN) 20 mg J1-21/28 au cycle 1, puis du J2-22 pour les cycles 2 à 6. L'obinutuzumab (GA) 1 000 mg était administré en IV au J8, 15 et 22 du cycle 1, puis au J1 des cycles 2 à 6. Les pts répondants recevaient ensuite une maintenance par LEN 10 mg J2-22 tous

les 28 J pour 12 cycles, et GA 1 000 mg toutes les 8 semaines pour 12 cycles jusqu'à progression ou toxicité. Le premier objectif était le taux de réponse complète (RC)/RC non confirmée (RCu) en fin d'induction selon les critères IWG 1999. Les objectifs secondaires incluaient le taux de réponse globale, le taux de réponse complète IWG 2007, le taux de survie sans progression, la durée de réponse, la survie globale et la tolérance.

Résultats. 100 pts avec un LF de grade 1-2 (91 %) et 3a (9 %) ont été inclus entre octobre 2015 et février 2017. L'âge médian était de 60,5 ans (intervalle, 32-89), 43 % avaient un score FLIPI \geq 3, 89 % un stade III/IV et 31 % une maladie bulky (>7 cm). Tous les pts étaient évaluables en termes de tolérance et d'efficacité. Après un suivi médian de 2,1 ans, 96 pts (96 %) avaient terminé l'induction et 41 la maintenance, 36 étaient en cours de maintenance et 23 avaient stoppé prématurément le traitement pour progression (n = 12), toxicité (n = 6), maladie concomitante (n = 3), retrait du consentement (n = 1), ou autre cause (n = 1). À la fin de l'induction, 61 pts avaient une régression de plus de 75 % de la somme des produits des deux plus grands diamètres (SPD) des lésions cibles et 83/97 (85,6 %) évalués par TEP étaient TEP négatifs (critères Juweid) incluant 79/93 (84,9 %) avec un SPS score (échelle de Deauville) de 1-3. Seize pts avec régression de la SPD > 75 % et 25 pts avec un TEP négatif en fin d'induction ont été rétrogradés en réponse partielle (RP) à cause de l'absence d'évaluation ostéomédullaire, menant respectivement à un taux de 47 % de RC/RCu (IWG 1999) et 59 % de RC (IWG 2007) en fin d'induction. La survie sans progression à 2 ans était de 85 % (75,9-90,9, 95 % CI). Les principaux événements indésirables (>10% des pts) observés durant l'induction (% tous grades/% grades 3/4) ont été : neutropénie (43/42), asthénie (35/2), constipation (32/0), réactions liées à la perfusion (23/3), diarrhées (21/2), éruption cutanée (21/2), toux (18/0), nausées (13/0), prurit (12/1), amaigrissement (12/0), bronchite (11/0), crampes (11/1) et pyrexie (11/0). Deux (2 %) pts ont présenté une neutropénie fébrile et 8 un second cancer. Trois (3 %) pts sont décédés.

Conclusion. Le schéma immunomodulateur GALEN est très efficace et bien toléré chez les pts avec LF de novo nécessitant un traitement systémique et semble en mesure de challenger l'immunochimiothérapie.

05-60 Étude observationnelle prospective ODICE, brentuximab védotin en pratique clinique : analyse intermédiaire des cohortes 2015, 2016 et 2017

D. Sibon¹, P. Quittet², C. Borel³, A. Stamatoullas⁴, P. Franchi-Rezgoui⁵, H. Ghesquieres⁶, R. Duléry⁷, O. Benbrahim⁸, M. Hammoud⁹, E. Durot¹⁰, S. De Guibert¹¹, C. Coulibaly¹², O. Casasnovas¹³, R. Bouabdallah¹⁴, P. Brice¹⁵

¹ Hématologie adulte, Hôpital Necker, Paris ; ² Hématologie clinique, CHRU Montpellier, Montpellier ; ³ Hématologie, CHU de Toulouse, Toulouse ; ⁴ Hématologie clinique, CENTRE HENRI BECQUEREL, Rouen ; ⁵ Hématologie, Hôpital Cochin, Paris ; ⁶ Hématologie, CHU Lyon Sud, Lyon ; ⁷ Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; ⁸ Hématologie clinique, Nouvel Hôpital d'Orléans NHO, Orléans ; ⁹ Hématologie, Hôpital Henri-Mondor AP-HP, Créteil ; ¹⁰ Hématologie, Hôpital Robert Debré, Reims ; ¹¹ Service d'hématologie clinique, Centre Hospitalier Pontchaillou, Rennes ; ¹² Oncologie, Takeda France, Puteaux ; ¹³ Service d'hématologie, CHU DIJON, Dijon ; ¹⁴ Hématologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille ; ¹⁵ Hématologie, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris

Introduction. L'utilisation du brentuximab védotin (BV) en routine, c'est-à-dire hors essais cliniques et hors ATU, a été très peu décrite.

Patients et méthodes. ODICE est une étude prospective nationale dont l'objectif est de décrire l'utilisation du BV en vie réelle. Les patients traités par BV sont inclus dans les centres participants depuis 2015 et jusqu'en 2019, au sein de cohortes annuelles indépendantes.

Résultats. Les données des cohortes 2015, 2016 et 2017 sont présentées ici. De janvier 2015 à décembre 2017, 405 patients ont été inclus dans 45 centres français. Parmi les 396 patients évaluable, 265 patients (67 %) avaient un lymphome de Hodgkin (LH), 127 (32 %) un lymphome non hodgkinien et 4 (1 %) une autre pathologie.

Le LH a été diagnostiqué en médiane 1 an avant le traitement par BV. Les patients avaient antérieurement reçu de l'ABVD et du BEACOPP dans 61 % et 27 % des cas, respectivement. Le BV était administré après une médiane de 2 lignes antérieures de traitement (0-9) : 72 patients (27 %) ont eu du BV en deuxième ligne, 131 (49 %) en troisième ligne et 56 (21 %) au-delà de la troisième ligne. Six patients (2 %) avec comorbidités ont reçu du BV en première ligne. À l'initiation du traitement par BV, l'âge médian était de 39 ans (18-90), 62 patients (23 %) avaient \geq 60 ans, 63 % étaient des hommes, 65 % avaient un stade III-IV, 89 % avaient un PS à 0-1, 26 % avaient des symptômes B.

L'indication principale du BV (83 %) était l'échec du dernier traitement, avec intention de greffe après BV chez 171 (65 %) patients (autogreffe chez 141 patients et allogreffe chez 30 patients). Le BV était utilisé en monothérapie chez 34 % des patients ou en association avec la

chimiothérapie chez 66 % (principalement la bendamustine ou l'association GVD). Le nombre médian de cycles de BV était de 4 pour l'ensemble des patients (IQR 3-6) et de 5 en cas d'association avec la chimiothérapie (IQR 3-6). Le taux de réponse globale était de 59 % pour l'ensemble des patients, et 115 (43 %) patients ont pu être greffés (autogreffe chez 99 patients et allogreffe chez 16 patients). Le BV était utilisé en consolidation dans 7 % des cas. 104 des 265 patients (39 %) ont arrêté le traitement par BV après un délai de 3 mois en cas d'autogreffe, 4 mois en cas d'allogreffe, d'événements indésirables ou de progression, et 8 mois dans les autres cas.

Conclusion. Dans l'analyse poolée des cohortes 2015, 2016 et 2017 de l'étude prospective ODICE, le BV était majoritairement utilisé dans le lymphome de Hodgkin après une médiane de 2 lignes antérieures de traitement, principalement en association avec la chimiothérapie, en vue d'une greffe chez les patients éligibles.

05-61 Lymphome T angio-immunoblastique

S. Bouallegue^{*1}, K. Kacem², R. Mansouri², I. Bouanene³, D. Jabeur², E. Berred², M. Bchir², S. Kefi², H. Ben Neji², Y. Ben Abdennebi², L. Aissaoui², R. Belakhal², B. Meddeb²

¹ hématologie clinique, hôpital régional de Zaghouan, Zaghouan, Tunisie ;

² Hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie ;

³ Médecine communautaire, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

Introduction. Le lymphome T angio-immunoblastique (LAI-T) est une entité distincte des lymphomes T périphériques. Il représente 15 à 20 % de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens de phénotype T. Il affecte surtout les patients âgés. L'évolution est variable sous chimiothérapie avec des rechutes fréquentes. La survie moyenne est inférieure à 36 mois (1). Nous proposons d'étudier les caractéristiques épidémiologiques et thérapeutiques des LAI sur une période de 10 ans.

Patients et méthodes. Une étude rétrospective a été menée et nous avons colligé 16 Cas de lymphome LAI-T traités entre 2009 et 2018, à l'Hôpital Aziza Othmana.

Résultats. L'âge médian était de 57 ans (33-81 ans) avec un sex-ratio (H/F) : 1,3. Un patient avait un psoriasis. Le syndrome tumoral comportait de polyadénopathies dans tous les cas. Elles étaient associées dans 85,7 % des cas à des signes généraux, à un prurit dans 14,3 % des cas, à une splénomégalie dans 57,1 % et à une hépatomégalie dans 28,6 % des cas. Un patient avait une ichtyose cutanée paranéoplasique. Le taux médian de GB était de 10 635/mm³ (2 800-29 700/mm³). Une lymphopénie a été notée dans 2 cas. Une anémie hémolytique auto-immune a été observée chez 2 parmi les 5 patients anémiques. Le taux des LDH était > à 1 normale dans 10 cas. Un pic monoclonal IgG a été noté dans 4 cas. Le diagnostic de LAI-T a été porté sur des biopsies ganglionnaires dans 15 cas. Le CD10 était exprimé dans 5 cas, la chémokine CXCL13 dans 3 cas. La BOM était infiltrée dans 5 cas. 13 patients étaient classés en stade étendu Ann-Arbor III-IV, et 10 patients avaient un score pronostique IPI > 2. 3 patients avaient reçu de l'ACVBP suivi de l'autogreffe, 4 patients ont eu du CHOEP, 6 patients ont eu du CHOP suivi autogreffe de CSP (2 parmi les 6) et 3 patients ont été traités par des cures mini CHOP. Une réponse partielle et/ou complète a été observée dans 10 cas. Parmi eux, 5 patients ont rechuté dans un délai médian de 18 mois (2-77 mois). 2 patients ont reçu une chimiothérapie de deuxième ligne suivie d'allogreffe dans un cas et 5 patients ont reçu une chimiothérapie palliative. La survie globale médiane était de 63 mois. La survie à 12 mois était de 73 %. 5 décès ont survécu : liés à la maladie dans 4 cas et suite à une pneumopathie infectieuse dans un cas. 3 patients sont encore vivants. Les analyses multi variées n'ont pas été réalisées vue le faible effectif de notre série.

Conclusion. Le lymphome LAI-T est une entité rare des LN. Le pronostic rejoint celui des LN T NOS. Les rechutes sont fréquentes. De nouvelles molécules agissant par des mécanismes d'anti-angiogénèse et d'immunomodulation sont indispensables pour améliorer le pronostic.

05-62 Faut-il continuer à traiter les lymphomes B de haut grade avec réarrangement MYC et BCL2 ± BCL6 comme les autres lymphomes B diffus à grandes cellules ?

P. STEPHAN^{*1}, F. Subtil², A. Karabajakian¹, L. Jauffret¹, E. Nicolas-Virelizier¹, P. Rey¹, A. Belhabri¹, S. Assaad¹, Y. Guillermin³, L. Gilis¹, M. Michallet⁴, FE. Nicolini¹, AS. Michallet¹, L. Lebras¹

¹ Hématologie, Centre Léon Bérard, Lyon ; ² Université Lyon 1 service de biostatistiques des hcl, Équipe Biostatistique Santé – LBBE -, Lyon ; ³ Service d'hématologie, CHU Lyon Sud, Lyon ; ⁴ Hématologie, Centre Léon Bérard, Lyon

Introduction. Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) est désormais divisé en de multiples entités du fait de son hétérogénéité moléculaire. L'un des réarrangements moléculaires fréquents concerne le

gène MYC. Présent dans environ 10 % des LBDGC, il est souvent associé au réarrangement du gène BCL2 et/ou BCL6 définissant ainsi le lymphome B de haut grade avec réarrangement MYC et BCL2 et/ou BCL6 selon la classification OMS 2016 communément appelé lymphome double hit (DH) ou triple hit (TH).

Patients et méthodes. Nous présentons ici les données d'une étude rétrospective, monocentrique, incluant les patients atteints de LBDGC DH ou TH, de 1999 à 2018, visant à décrire les caractéristiques cliniques de ces patients et d'évaluer la réponse en fonction de l'intensité du traitement choisi.

Résultats. Vingt-deux patients ont été inclus entre le 1^{er} janvier 1999 et le 30 juin 2018. L'âge médian est de 55,5 ans [32-81], 14 (63,6 %) patients ont moins de 60 ans et 6 (27,2 %) plus de 65 ans, dont la majorité sont des hommes (13/22 soit 59 %). Plus de 95 % (21 patients) présentent un stade disséminé (stade III-IV).

La totalité des patients présente un LBDGC de type GC, dont 14 (63,6 %) présentent un réarrangement BCL2 et MYC, 2 (9,1 %) un réarrangement MYC et BCL6 et 6 (27,3 %) un réarrangement MYC, BCL2 et BCL6 de type TH. La présence d'un lymphome indolent sous-jacent est décrite dans 41 % des cas.

La durée moyenne de suivi des patients est de 2,55 ans [1,14-5,01].

Sur les 19 patients ayant bénéficié d'une évaluation de fin de traitement à l'issue de la première ligne, 16 (84,2 %) sont en réponse complète (RC), 1 (5,3 %) est en réponse partielle (RP) et 2 (10,5 %) sont en progression. 12 patients (54,5 %) ont bénéficié d'une autogreffe en première ligne, 9 (75 %) sont en RC. 7 (70 %) dès 10 patients n'ayant pas bénéficié d'autogreffe sont en RC.

En première ligne, 7 patients (31 %) ont bénéficié d'un traitement de type R-CHOP like, 4 (57 %) d'entre eux sont en RC. 10 patients (45 %) ont bénéficié d'un traitement de type R-ACVBP et 9 (90 %) d'entre eux sont en RC. 5 patients (23 %) ont bénéficié de protocole de chimiothérapie plus intensive (R-COPADEM, R-MCOPA ou R-DA-EPOCH), et 3 (60 %) d'entre eux sont en RC.

Au total, 8 patients (36 %) sont en progression ou ont rechuté après la première ligne de traitement et 7 (31,8 %) sont décédés. La survie globale à 5 ans est de 72 % (IC95% [0,552-0,938]). La survie sans progression (SSP) à 2 ans est de 72 % (IC95% [0,552-0,938]) et à 5 ans de 58,2 % (IC95% [0,391-0,866]).

Conclusion. Cette étude rétrospective sur plus de 20 ans permet de caractériser cette population de patients DH ou TH au sein des LBDGC. Cette population jeune reste de pronostic sombre (SSP 58 % à 5 ans). Les réponses au traitement semblent meilleures en cas de chimiothérapie plus intensive que les protocoles de type R-CHOP like (90 % de RC en cas de R-ACVBP vs 57 % en cas de R-CHOP like). Les effectifs de chaque groupe de traitement sont restreints, mais concorde avec d'autres séries de taille similaire. L'ensemble de ces résultats rend licite une exploration de l'intensité de la chimiothérapie dans le cadre d'essai prospectif approprié.

05-63 Autorisation temporaire d'utilisation des cellules T à récepteur antigénique chimérique anti-CD19 : aspects organisationnels et données en vie réelle pour les patients traités en France pour un lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute

C. Thieblemont^{*1}, S. Le Gouill², G. Cartron³, F. Morschhauser⁴, S. Bernard⁵, N. Fegueux⁶, S. Manier⁷, E. Bachy⁸, R. Houot⁹, C. Haioun¹⁰, H. Tilly¹¹, G. Salles¹²

¹ Hématologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris - Hôpital Saint-Louis, Paris ; ² Hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes ; ³ Hématologie clinique, CHRU Saint Eloi, Montpellier ; ⁴ Hématologie clinique, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; ⁵ Hématologie clinique, Hôpital Saint-Louis, Paris ; ⁶ Département d'hématologie clinique, Saint Eloi, Montpellier ; ⁷ Service des maladies du sang, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; ⁸ Hématologie clinique, CHU Lyon, Lyon ; ⁹ Hématologie clinique, CHU de Rennes, Rennes ; ¹⁰ Hématologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; ¹¹ Inserm U918, Centre Henri Becquerel, Rouen ; ¹² Service d'hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite

Introduction. Les patients présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ont un pronostic péjoratif. Trois études pivots évaluant dans cette population une immunothérapie par CAR-T cells anti-CD19 ont montré un bénéfice en survie (ZUMA-1, Neelapu et al. *NEJM* 2017 ; JULIET, Schuster et al. *NEJM* 2017, et TRANSCEND, Abramson et al. *ASH* 2017, abst 577), conduisant à une AMM aux États-Unis en 2017 et en France en 2018 pour tisagenlecleucel (Kymriah[®]) et axicabtagène ciloleucel (Yescarta[®]). Ces deux produits ont bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative en avril 2018 puis une ATU de cohorte en juillet 2018.

Patients et méthodes. L'objectif de cette étude était de décrire l'organisation de la prise en charge des patients traités en France dans le cadre de ces ATU dans 5 centres agréés (hôpital Saint-Louis Paris, CHU

Montpellier, CHU Nantes, CHU Pierre-Bénite, CHU Lille). L'éligibilité des patients était confirmée en réunion de concertation pluridisciplinaire sur les critères d'histologie (LDGCB, lymphome B primitif du médiastin (PMBL) ou un lymphome folliculaire transformé (tFL)), de rechute à au moins 2 lignes de traitements systémiques, de performance status (PS 0 ou 1), d'absence de contre-indications (second cancer < 3 ans, maladie neurologique évolutive, maladie auto-immune, infection active, lymphome SNC+, FEVG > 45 %, absence de péricardite et absence d'anomalie significative sur l'ECG, clairance > 60 mL/min, ALT/AST ≤ 2,5 N, bilirubine totale < 1,5 mg/dL, absence d'épanchement pleural, SpO₂ > 92 % en air ambiant, lymphocytes > 100/μL).

Résultats. Entre avril et décembre 2018, 40 patients ont été sélectionnés pour un traitement par Yescarta (26) ou Kymriah (14). 62,5 % étaient référés d'un autre centre. L'âge médian était de 50 ans [18-77]. 62,5 % étaient des hommes. 28 avaient un DLBCL, 7 un PMBL et 5 un tFL. 79 % étaient réfractaires primaires. Un patient présentait une hépatite B non répliquative. Le nombre de lignes antérieures était de 2 à 8 lignes (médiane 3). 11 patients avaient été traités par un traitement intensif avec autogreffe. Une seule séance d'aphérèse a été nécessaire, sauf pour 2 patients nécessitant 2 aphareses en raison d'un problème de production. À ce jour, 31 patients ont été réinjectés. 1 patient a progressé et est décédé avant la réinjection. Le délai entre l'accord d'ATU et la réception des cellules était de 30 à 129 jours, avec une médiane de 45 jours. Durant ce temps d'attente, tous les patients sauf 2 ont reçu un traitement par rituximab (3), brentuximab védotin (1), pembrolizumab (2), revlimid ou rituximab-revlimid (2), ou par immuno-chimiothérapie (R-HLX-VP16, R-MIV, R-PIV, BV-bendamustine, GVD-BV, R-GEMOX/Velbe + corticoïdes, BV-ICE, R-BV-DHAC/Velbé + corticoïdes) (21). Trois patients ont reçu 2 lignes de traitement d'attente. Le délai entre la réception du produit cellulaire et sa réinjection était de 1 à 20 jours, avec une médiane à 7 jours.

Conclusion. Cette étude analyse la faisabilité en France de ce nouveau traitement par CAR T cells. Face aux enjeux liés à ces traitements, une organisation régionale permettant l'identification des patients justifiant d'un tel traitement doit être structurée et la constitution d'une bio-banque paraît importante pour relever le défi d'une amélioration des connaissances.

05-64 Les lymphomes osseux : à propos de 25 cas

K. Zahra^{*1}, A. Nedia¹, G. Monia¹, B. Emna¹, Z. Monia¹, I. Ouahchi², B. Achour¹, R. Haifa¹, BY. Yosra¹, K. Abderrahim¹

¹ Hématologie clinique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie ; ² Laboratoire de cytogénétique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Introduction. Les lymphomes osseux primitifs représentent 1 à 3 % des lymphomes non hodgkiniens, 5 % des lymphomes non hodgkiniens extraganglionnaires et 3 % des tumeurs osseuses primitives. L'objectif de notre travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des lymphomes osseux primitifs et d'évaluer les résultats thérapeutiques.

Patients et méthodes. Notre travail a inclus 25 patients atteints de lymphome osseux primitif suivis et traités au service d'Hématologie et de Cancérologie de l'hôpital Farhat Hached de Sousse.

Résultats. L'âge médian de nos 25 patients a été de 50 ans (23-80 ans). Le sex-ratio a été de 0,78. La localisation tumorale a été unique dans 18 cas et multiple dans 7 cas. La douleur a été constante chez tous les patients associée à une fracture dans 7 cas, d'une tuméfaction osseuse dans 10 cas et d'une compression radiculaire dans 8 cas. Tous les patients ont été atteints d'un lymphome B à grandes cellules. Le taux de LDH a été normal chez 15 patients. Le stade d'Ann-Arbor a été Ie à Ie chez 15 patients et IV chez 10 patients. Tous les patients ont reçu une polychimiothérapie avec obtention d'une rémission complète dans 18 cas. La chimiothérapie a été suivie d'une radiothérapie chez 20 patients. Après un suivi de 3 ans, la rechute est survenue chez 10 patients.

Conclusion. Le lymphome osseux primitif est rare et doit être évoqué devant des lésions ostéolytiques sans autre pathologie évidente. La chimiothérapie suivie de radiothérapie permet une amélioration de la survie sans rechute par rapport à une seule modalité.

05-65 L'évolution de la prise en charge des lymphomes B à grandes cellules sur 20 ans : étude monocentrique de l'hôpital Aziza Othmana

R. Mansouri*, K. Kacem, D. Jabeur, M. Bchir, E. Berred, S. Kefi, M. Achour, H. Ben Neji, Y. Ben Abdennebi, R. Ben Lakhal, L. Aissaoui, B. Meddeb

Hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie

Introduction. La prise en charge des lymphomes B diffus à grandes cellules (DLBCL) en Tunisie a évolué sur 20 ans. Cette évolution est obtenue grâce à une stratification pronostique selon l'IPI aa et l'âge et grâce à

l'introduction du rituximab et de l'autogreffe ce qui a permis d'élaborer, par le groupe d'étude des lymphomes (GELT), 4 versions successives de protocole national de prise en charge des lymphomes non Hodgkiniens (LNH). L'objectif de ce travail est de montrer les résultats thérapeutiques des DLBCL et de les comparer aux versions précédentes.

Patients et méthodes. Étude rétrospective menée au service d'hématologie clinique de l'hôpital Aziza Othmana entre janvier 2013-décembre 2016 et qui a inclus 93 patients suivis et traités pour DLBCL. Ces patients ont été traités selon le protocole national de prise en charge des LNH, répartis en 4 groupes thérapeutiques selon l'IPI et l'âge :

Groupe 1 : Pour les patients âgés de moins de 60 ans et dont un IPI = 0, le traitement consiste à 6 cures RCHOP21.

Groupe 2 A : Pour les patients âgés de moins de 60 ans et dont l'IPI = 1, ils recevaient 8 cures RCHOP21 et 4 PL.

Groupe 2B : Pour les patients âgés de moins de 60 ans et dont l'IPI > 1, le traitement consistait à 4 cures RCHOP14+4PL et Autogreffe.

Groupe 3 : Pour les patients âgés de plus de 61 ans et moins de 75 ans, 8 cures RCHOP21 sont de mise.

Groupe 4 : Pour les patients âgés de plus de 75 ans, 4 cures R mini-CHOP.

Résultats. Les caractéristiques des patients (tableau 1) :

	N = 93	%
Age médian	53 ans	[20-82 ans]
Sexe H/F	45/48	
PS < 2	71	76
≥ 2	22	24
LDH Nle	12	13
> Nle	81	87
Stade I-II	38	40
III-IV	55	60
aaIPI < 2	35	54
≥ 2	30	46

Le taux de réponse globale RG est de 92,5 % (50 % de RCu, 50 % RP). Le taux d'échec est 7,5 %. L'autogreffe a été réalisée dans 88 % des cas. Le taux de décès toxique est de 2,1 %. Le recul médian : 49,5 mois [39-101 mois]. La SG, la SSE et la SSR à 4 ans sont de 70 %, 60 % et de 71 %. La médiane n'a pas été atteinte dans les 3 cas.

Discussion. La SG est passée tout groupe thérapeutique confondu de 45 % (GELT97) à 58 % (GELT02) à 70 % (GELT08-GELT13). Ceci est dû à l'introduction de l'autogreffe dans le traitement des LNH (GELT02) et l'association du rituximab à la chimiothérapie (GELT08-GELT13).

Conclusion. Néanmoins, une stratification pronostique basée sur le PEG et l'utilisation de la TEP dans l'évaluation thérapeutique permettront d'améliorer cette prise en charge.

05-66 Les lymphomes B indolents et anémie hémolytique auto-immune

R. Mansouri*, K. Kacem, D. Jabeur, M. Bchir, E. Berred, S. Kefi, M. Achour, H. Ben Neji, Y. Ben Abdennebi, R. Ben Lakhal, L. Aissaoui, B. Meddeb

Hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie

Introduction. L'anémie hémolytique auto-immune (AHA) est une complication assez fréquente au cours des lymphomes indolents. Ce travail rétrospectif vise à étudier la fréquence des AHA au cours des lymphomes indolents et leur aspect évolutif.

Patients et méthodes. Parmi les 151 patients suivis et traités au service d'hématologie de l'Hôpital Aziza Othmana entre 2006-2016, 19 cas d'AHA ont été notés soit 12,5 %.

Résultats. La médiane d'âge était de 58 ans [45-70 ans]. 11 patients avaient un LZM (58 %), 2 patients avaient un LCM (10,5 %) et 6 patients avaient un LF (31,5 %). Le TCD était positif chez 13 patients (68 %). Il s'agit des anticorps chauds dans tous les cas (Ig G). Tous ces patients avaient eu de la chimiothérapie associée au rituximab avec la corticothérapie. Seize patients étaient répondeurs au bout d'une durée médiane de 4 semaines [3-10 semaines]. Aucune rechute de l'AHA n'a été notée à l'arrêt de la corticothérapie.

Conclusion. Cette évolution favorable de l'AHA au cours des lymphomes indolents sous corticothérapie et rituximab nous laisse insister

sur la place du rituximab aussi bien dans le traitement des AHA1 que dans les lymphomes indolents.

05-67 Le score de Khorana est-il d'une grande aide dans l'instauration d'une thromboprophylaxie en cas de lymphome ?

M. Sassi*¹, O. Kraïem², L. Khefacha¹, S. Chouchene³, B. Sarra⁴, L. Adnene⁵, M. Hassine³, H. Babba¹

¹ Laboratoire de biologie, EPS Fattouma Bourguiba, Centre de Maternité et de Néonatalogie, Monastir, Tunisie ; ² Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; ³ laboratoire d'hématologie et banque du sang, CHU Fattouma Bourguiba Monastir, Monastir, Tunisie ; ⁴ Hématologie clinique, EPS Fattouma Bourguiba Monastir, Monastir, Tunisie ; ⁵ Service hématologie, CHU Monastir, Monastir, Tunisie

Introduction. La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est relativement fréquente chez les patients atteints de lymphome avec une incidence de 6 à 8 %. L'utilisation de modèle d'évaluation de risque (MER) pour la stratification des patients selon le risque de développement d'une MTEV est une approche nouvelle et prometteuse pour l'identification des patients éligibles à un traitement anticoagulant prophylactique.

Patients et méthodes. On a colligé sur une période de 3 mois 36 patients ayant un lymphome suivis dans l'hôpital du jour d'hématologie clinique où ils ont reçu de la chimiothérapie. Le premier MER de prédiction de la MTEV symptomatique chez les patients cancéreux a été proposé et validé par Pr Khorana en 2008. Ce score est basé sur des variables cliniques et biologiques simples déterminés en préchimiothérapie : le site initial du cancer, numération plaquettaire > 350 000/mm³, un taux d'hémoglobine < 10 g/dL et/ou l'utilisation d'agents stimulant l'érythropoïèse, numération leucocytaire en préchimiothérapie > 10 000/mm³ et indice de masse corporelle > 35 kg/m². Un score ≥ 3 exprime un haut risque thrombotique et inciterait à l'instauration d'une thromboprophylaxie.

Résultats. L'âge moyen des patients était de 48 ans avec des extrêmes allant de 13 à 75 ans, sex-ratio H/F est égal à 1,4. Les lymphomes se répartissent comme suit : 15 cas de lymphome de Hodgkin et 21 cas de lymphome non Hodgkinien dont 13 cas de lymphome B à grandes cellules, 3 cas de lymphome T, 3 cas de lymphome de Manteau, 1 cas de lymphome folliculaire et 1 cas de lymphome anaplasique. Le score de Khorana a varié de 1 à 4 : 36 % des patients avaient un score égal à 1 ; 2,16 % des patients avaient un score égal à 3 et 5 patients soit 12 % avaient un score égal à 4. Aucun patient n'a présenté un score égal à 5, cela peut être expliqué par le fait que la majorité des patients présentent des signes généraux de type B dont l'amaigrissement donc c'est difficile de garder une IMC supérieure à 35 kg/m². On a noté la présence d'une thrombose de la veine cave supérieure au diagnostic chez deux patients. La première est une fille de 16 ans diagnostiquée pour un lymphome B à grandes cellules qui s'est présentée initialement avec un syndrome cave supérieur et au scanner une thrombose de cette veine par envahissement tumoral, cette fille avait un score égal à 2. Le deuxième patient est un homme âgé de 38 ans diagnostiqué pour un lymphome de Hodgkin avec la même présentation clinique que la première patiente. Ce patient avait un score égal à 1.

Conclusion. Le score de Khorana n'a pas prouvé son intérêt dans cette série mais cela peut être expliqué par le recul limité et le faible effectif mais aussi de son plus grand intérêt dans les cancers solides plus que les lymphomes.

05-68 Évolution longitudinale et impact pronostique de l'architecture mutationnelle des lymphoproliférations T liées au human T cell leukemia/lymphoma virus type 1

A. Marçais*¹, L. Lhermitte², M. Artesi³, C. Laurent⁴, K. Durkin³, V. Hahaut³, V. Avettand-Fenoel⁵, J. Bruneau⁶, C. Pique⁷, A. Van Den Broeke³, V. Asnafi², O. Hermine¹

¹ Service d'hématologie adultes, Hôpital Necker -Enfants malades AP-HP, Paris ; ² Laboratoire d'oncohématologie, Hôpital Necker -Enfants malades AP-HP, Paris ; ³ Unit of genomic animal, GIGA-R, Université de Liège, Liège, Belgique ; ⁴ Bio-informatique, Calym-Lysarc, Paris ; ⁵ Laboratoire de virologie, Hôpital Necker -Enfants malades AP-HP, Paris ; ⁶ Anatomopathologie, Hôpital Necker, Paris ; ⁷ Inserm U1016, CNRS UMR 8104, Institut Cochin, Paris

Introduction. Les lymphoproliférations liées au virus HTLV-1 (pour *adult T-cell leukemia/lymphoma* ou ATL) sont des hémopathies malignes T matures dont on distingue différentes formes cliniques. La médiane de survie est inférieure à un an dans les formes agressives. Le pronostic est également péjoratif dans les formes indolentes avec une médiane de survie inférieure à 3 ans principalement liée à une évolution vers une forme agressive.

Nous avons cherché à caractériser le profil mutationnel des ATL au diagnostic et à identifier des marqueurs pronostiques des formes indolentes.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude génomique d'une cohorte rétrospective de 61 patients atteints d'un ATL et d'origine ethnique principalement afro-caribéenne. Elle a été réalisée par séquençage à haut débit incluant séquençage ciblé d'exome et étude de l'intégration virale. Nous avons également analysé des prélèvements séquentiels de patients qui avaient, soit rechuté, soit évolué d'une forme indolente vers une forme agressive.

Résultats. 61 ATL ont été analysés au diagnostic : 15 formes indolentes et 46 formes agressives. 248 mutations somatiques dans 48 gènes ont été identifiées. Les gènes les plus fréquemment mutés étaient : *CCR4* (n = 23, 38 %), *PLCG1* (n = 18, 29%), *PRKCB* (n = 13, 21%), *CARD11* (n = 13, 21%), *TBL1XR1* (n = 11, 18%), *TP53* (n = 11, 18%), *FAS* (n = 10, 16%), *GATA3* (n = 10, 16%), *NOTCH1* (n = 9, 15%), *CSNK2B* (n = 9, 15%), *STAT3* (n = 8, 13%), *RHOA* (n = 7, 12%) et *VAV1* (n = 7, 12%). Les mutations étaient regroupées en 4 principales voies de signalisation : voie TCR/NF-κB (n = 45, 73%), trafic cellulaire T (n = 28, 46%), échappement au système immunitaire (n = 18, 29%), contrôle du cycle cellulaire (n = 16, 26%).

Le nombre moyen de mutations par ATL était plus élevé dans les ATL agressifs comparé aux ATL indolents (4,8, IC95% = 4,0-5,5 contre 1,8, IC95% = 0,9-2,7). Cette différence était liée à un nombre plus élevé de mutations sur la voie TCR/NF-κB dans les ATL agressifs (n = 40/46, 85%) par rapport aux ATL indolents (n = 5/15, 33%, p = 0,00015).

L'analyse de prélèvements séquentiels de patients qui ont rechuté a retrouvé deux cas de figures : (i) rechute avec le même clone viral mais avec la présence de mutations additionnelles principalement dans deux voies (échappement au système immunitaire et TCR/NF-κB) et (ii) rechute avec un clone viral différent et une architecture mutationnelle somatique différente avec acquisition systématique d'une mutation du gène *TP53*.

L'analyse de prélèvements séquentiels de patients qui ont progressé d'une forme indolente vers une forme agressive a identifié l'acquisition de mutations sur deux principales voies : TCR/NF-κB et cycle cellulaire. L'analyse par séquençage profond a mis en évidence que les mutations acquises à la progression et situées sur la voie TCR/NF-κB étaient déjà présentes au diagnostic à un niveau sous clonal avec une fréquence allélique inférieure à 5 %.

Enfin, la présence d'une mutation activatrice sur la voie TCR/NF-κB à un niveau clonal ou sous clonal dans les formes indolentes est associée à un temps de progression plus rapide vers une forme agressive (médiane de 18 mois *versus* non atteinte, p = 0,0004) et une survie plus courte (médiane de 25 mois *versus* non atteinte, p = 0,0005).

Conclusion. Cette étude définit le paysage mutationnel de la lymphomagenèse T induite par le virus HTLV-1 dans la population afro-caribéenne. L'analyse longitudinale a identifié un sous-groupe d'ATLs indolents à haut risque de progression vers une forme agressive.