

# 13 Lymphomes

## **13-01** Mosunétuzumab induit des rémissions complètes chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien réfractaire ou en rechute après cellules T à récepteur antigénique chimérique et a démontré son efficacité lors de retraitement

S. Schuster<sup>1</sup>, N. Bartlett<sup>2</sup>, S. Assouline<sup>\*3</sup>, SS. Yoon<sup>4</sup>, F. Bosch<sup>5</sup>, L. Sehn<sup>6</sup>, CY. Cheah<sup>7</sup>, M. Shadman<sup>8</sup>, GP. Gregory<sup>9</sup>, M. Ku<sup>10</sup>, MC. Wei<sup>11</sup>, C. Yin<sup>11</sup>, A. Kwan<sup>11</sup>, K. Yousefi<sup>12</sup>, G. Hernandez<sup>11</sup>, CC. Li<sup>11</sup>, C. O'hear<sup>11</sup>, IE. Budde<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Lymphoma Program, Abramson Cancer Center, Philadelphia, États-Unis ; <sup>2</sup> Department : Medicine, Washington University School of Medicine and Siteman cancer Center, Saint-Louis, États-Unis ; <sup>3</sup> McGill University, McGill University, Montreal, Canada ; <sup>4</sup> Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, République de Corée ; <sup>5</sup> Hématologie, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelone, Espagne ; <sup>6</sup> Bc cancer Agency and University of British Columbia, BC Cancer Agency and University of British Columbia, Vancouver, Canada ; <sup>7</sup> Linear Clinical Research and Sir Charles Gairdner Hospital, Linear Clinical Research and Sir Charles Gairdner Hospital, Perth, Australie ; <sup>8</sup> Fred Hutchinson cancer research Center, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, États-Unis ; <sup>9</sup> Monash Health and School of Clinical sciences at monash Health, Monash Health and School of Clinical Sciences at Monash Health, Clayton, Australie ; <sup>10</sup> University of Melbourne, L'hôpital Saint-Vincent de Melbourne, Fitzroy, Australie ; <sup>11</sup> Genentech Inc, Genentech Inc, South San Francisco, États-Unis ; <sup>12</sup> Hoffmann-La Roche limited, Hoffmann-La Roche Limited, Mississauga, Canada ; <sup>13</sup> City of hope, City of Hope Comprehensive Cancer Center - Duarte, Duarte, États-Unis

**Introduction.** Les options thérapeutiques sont limitées chez les patients (pts) atteints de lymphome non hodgkinien (LNH) réfractaire ou en rechute (R/R), particulièrement pour ceux qui sont R/R après cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) ou qui nécessitent un traitement rapidement. L'anticorps bispécifique CD3/CD20 mosunétuzumab (M) a démontré un bénéfice clinique prometteur et un profil de tolérance acceptable dans l'étude de phase I/II (GO29781) chez des pts atteints de LNH R/R. Nous rapportons ici les résultats d'efficacité et de tolérance, notamment pour les pts R/R après CAR-T et ceux en rechute retraités par M.

**Patients et méthodes.** GO29781 est une étude multicentrique, ouverte, d'escalade et d'expansion de dose. Les pts ont reçu des doses croissantes de M au J1, 8 et 15 du C1, puis des doses fixes de M les cycles suivants (17 C de 21 J maximum). Le retraitement avec M était autorisé pour les pts ayant eu une RC en rechute. Le taux de meilleure réponse objective (BOR), la dose maximale tolérée (DMT) et la tolérance ont été évalués.

**Résultats.** Au 4 juin 2019, M a été administré à 218 pts (nombre médian de traitement antérieur : trois [intervalle : 1-14]), dont 72 pts avec LNH indolent (LNHi, principalement lymphome folliculaire [LF, n = 69]) et 141 pts avec LNH agressif (LNHa, principalement lymphome diffus à grandes cellules B [LDGCB, n = 87] ou LF transformé [LFtr, n = 29]). L'escalade de dose est en cours. Sur les 183 pts évaluable (64 LNHi ; 119 LNHa), les taux de BOR et rémissions complètes (RC) étaient de 64,1 % (41/64) et 42,2 % (27/64), respectivement pour les pts avec un LNHi, et de 34,7 % (41/119) et 18,6 % (22/119), respectivement pour les pts avec un LNHa. Les RC étaient durables, la plupart des pts restaient en rémission (LNHi : 25/27 [92,6 %], temps médian depuis la 1<sup>re</sup> RC : 5,8 mois [0,2-28,9] ; LNHa : 15/22 [68,2 %], temps médian depuis la 1<sup>re</sup> RC : 8,8 mois [0,0-25,4]). Pour les patients évaluable sur l'efficacité et ayant antérieurement reçu un CAR-T (16/23 ; sept LDGCB, cinq LFtr, quatre LF), les taux de BOR et de RC étaient de 43,8 % (7/16) et 25,0 % (4/16), deux LDGCB et deux LF, respectivement. Pour les quatre pts retraités par M, un RC (en cours, 31,4 jours de rémission secondaire) et deux réponses partielles (en cours) ont été rapportées. La DMT n'a pas été atteinte avec des doses de M de 1/2/60 mg à J1, 8 et 15 du C1. Le retrait du consentement dû à des effets indésirables était rare (12/218, 5,5 %). Un syndrome de relargage des cytokines (SRC) est survenu chez 28,4 % des pts (Grade [Gr] 1, 21,1 % ; Gr 2, 6,0 % ; Gr 3, 1,4 %), principalement au cours du C1. Le tocilizumab a été nécessaire pour traiter un SRC chez 3/218 pts (1,4 %), les trois événements ont été résolus sans séquelle. Des effets indésirables neurologiques (EIn) sont survenus chez 44 % des pts (Gr 1, 28,0 % ; Gr 2, 12,8 % ; Gr 3, 3,2 %), les plus fréquents étaient les céphalées (14,7 %), insomnies (10,1 %) et vertiges (9,2 %). Trois pts (1,4 %) pts ont eu un effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)-like potentiel

de Gr 1/2 associé à un état confusionnel aux C1 et 2. L'exposition à M n'a pas été corrélée à la fréquence des SRC et des EIn. Parmi les pts R/R après CAR-T, 5/23 (21,7 %) pts ont eu un SRC (Gr 1, 13,0 % ; Gr 2, 4,3 % ; Gr 3, 4,3 %) et 8/23 (34,8 %) des EIn (Gr 1, 17,4 % ; Gr 2, 13,0 % ; Gr 3, 4,3 %) (non ICANS). Un des quatre pts retraités avec M a eu des EIn (céphalées et insomnie de G1) ; il n'y a pas eu de SRC.

**Conclusion.** M a démontré une efficacité de longue durée dans le traitement des LNHi R/R, fortement prétraités, avec des RCs chez des patients R/R après CAR-T et une tolérance acceptable. Le retraitement avec M est possible en cas de rechute après une RC induite par M.

## **13-02** Le KTE-X19, une thérapie par cellules T avec récepteur antigénique chimérique anti-CD19, chez des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute : résultats de l'étude de phase 2 ZUMA-2

M. Wang<sup>1</sup>, J. Munoz<sup>2</sup>, A. Goy<sup>3</sup>, F. Locke<sup>4</sup>, C. Jacobson<sup>5</sup>, B. Hill<sup>6</sup>, J. Timmerman<sup>7</sup>, H. Holmes<sup>8</sup>, K. Bouabdallah<sup>9</sup>, S. Jaglowski<sup>10</sup>, I. Flinn<sup>11</sup>, P. Mcsweeney<sup>12</sup>, D. Miklos<sup>13</sup>, J. Pagel<sup>14</sup>, MJ. Kersten<sup>\*15</sup>, W. Peng<sup>16</sup>, L. Zheng<sup>16</sup>, J. Rossi<sup>16</sup>, R. Jain<sup>16</sup>, A. Rao<sup>16</sup>, P. Reagan<sup>17</sup>

<sup>1</sup> The University of Texas Md Anderson Cancer Center, Houston, Texas, États-Unis ; <sup>2</sup> Banner Md Anderson cancer Center, Gilbert, Arizona, États-Unis ; <sup>3</sup> John Theurer Cancer Center, Hackensack, New Jersey, États-Unis ; <sup>4</sup> Lee Moffitt Cancer Center, Tampa, Florida, États-Unis ; <sup>5</sup> Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, États-Unis ; <sup>6</sup> Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, États-Unis ; <sup>7</sup> David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, États-Unis ; <sup>8</sup> Texas Oncology, Dallas, Texas, États-Unis ; <sup>9</sup> Service d'hématologie et thérapie cellulaire, CHU de Bordeaux, Bordeaux ; <sup>10</sup> The Ohio State University comprehensive cancer Center, Columbus, Ohio, États-Unis ; <sup>11</sup> Sarah Cannon research Institute, Nashville, Tennessee, États-Unis ; <sup>12</sup> Colorado Blood Cancer Institute, Denver, Colorado, États-Unis ; <sup>13</sup> Stanford University School of Medicine, Stanford, California, États-Unis ; <sup>14</sup> Swedish Cancer Institute, Seattle, Washington, États-Unis ; <sup>15</sup> Academic Medical Center, University of Amsterdam, on Behalf of Hovon/LLPC (Lunenborg Lymphoma Phase I/II Consortium), Amsterdam, Pays-Bas ; <sup>16</sup> Kite, a Gilead Company, Santa Monica, California, États-Unis ; <sup>17</sup> University of Rochester School of Medicine, Rochester, New York, États-Unis

**Introduction.** Les schémas thérapeutiques de rattrapage administrés aux patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) qui progresse après un traitement à base d'inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (iBTK) entraînent des résultats médiocres. Ici, nous présentons les résultats d'efficacité et de tolérance intermédiaire de ZUMA-2, une étude de phase 2 évaluant la thérapie par cellules T avec récepteur antigénique chimérique (CAR T) autologues anti-CD19 KTE-X19 chez des patients atteints d'un LCM réfractaire ou en rechute (R/R).

**Patients et méthodes.** Les patients éligibles ( $\geq 18$  ans) atteints d'un LCM R/R, avaient un indice ECOG de 0 ou un et  $\leq 5$  traitements antérieurs, dont un iBTK. Les patients ont bénéficié d'une leucaphérèse et une chimiothérapie de lymphodéplétion, suivie d'une perfusion de KTE-X19 de  $2 \times 10^6$  cellules/kg. Un traitement d'attente était autorisé. Le critère d'évaluation principal consistait au taux de réponse objective (TRO) évalué par un comité d'examen indépendant selon les critères de Lugano [1]. Le critère d'évaluation intermédiaire de l'efficacité a été évalué par l'investigateur selon les critères de réponse de l'IWG révisés pour le lymphome malin [2]. Les critères d'évaluation secondaires étaient la durée de réponse (DDR), la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG), les taux d'événements indésirables (EI), les concentrations de CAR T cells et le niveau de cytokines. Soixante patients ont reçu du KTE-X19 ; sont présentés ici les résultats chez les patients ayant un suivi de  $\geq 1$  an (les résultats seront présentés pour tous les patients lors de la présentation).

**Résultats.** A la date du 30 mai 2018, 28 patients avaient reçu du KTE-X19 avec un suivi  $\geq 1$  an (médiane : 13,2 mois). L'âge médian était de 65 ans ; 43 % des patients avaient un indice de performance ECOG de un ; 21 % présentaient des formes blastoïdes ; 82 % étaient atteints d'une maladie de stade IV ; 50 % avaient un score MIPI à risque intermédiaire ou élevé ; 86 % avaient reçu, en médiane, quatre traitements antérieurs. Huit patients avaient reçu un traitement d'attente ; tous restaient atteints (maladie présente) après le traitement d'attente. Le TRO était de 86 % (IC à 95 %, 67-96), avec un taux de réponse complète (RC) de 57 % (IC à

95 %, 37-76) ; 75 % de patients répondeurs sont restés en réponse ; 64 % des patients traités avaient des réponses en cours. Les taux à un an de DDR, SSP et SG étaient respectivement de 83 % (IC à 95 %, 60-93), 71 % (IC à 95 %, 50-84), et 86 % (IC à 95 %, 66-94) ; aucune médiane n'était atteinte. Les EI fréquents de grade  $\geq 3$  étaient l'anémie (54 %), la diminution de la numération plaquettaire (39 %) et la neutropénie (36 %). Un syndrome de relargage des cytokines (CRS) et des effets neurologiques (EN) de grade 3/4 sont survenus chez respectivement 18 % et 46 % des patients, et se sont avérés généralement réversibles (pas de CRS ou d'EN de grade 5). Un EI de grade 5 est survenu : une pneumopathie organisée. Les concentrations maximales de CAR T cells étaient en médiane de 99 globules/ $\mu$ l (intervalle, 0,4-2 589), et les aires sous la courbe étaient de 1 542 globules/ $\mu$ l (intervalle, 5,5-27 239).

**Conclusion.** Le KTE-X19 a démontré un bénéfice clinique significatif et durable, avec un profil de tolérance globale gérable chez les patients atteints d'un LCM R/R et pour lesquels il n'existe pas actuellement d'alternatives thérapeutiques curatives.

### 13-03 Le volume tumoral métabolique total est corrélé à une progression précoce chez les patients traités par cellules T avec récepteur antigénique chimérique anti-CD19 pour un lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire (R/R) LDGCB)

S. Bernard\*<sup>1</sup>, L. Vercellino<sup>2</sup>, C. Bodet-Milin<sup>3</sup>, S. Chevret<sup>4</sup>, T. Gastinne<sup>5</sup>, R. Di Blasi<sup>1</sup>, H. Moatti<sup>1</sup>, F. Kraeber-Bodere<sup>6</sup>, B. Tessoulin<sup>7</sup>, E. Galli<sup>8</sup>, S. Le Guillou<sup>9</sup>, C. Thieblemont<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service d'hémo-oncologie, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris ; <sup>2</sup> AP-HP, hôpital saint louis, service de médecine nucléaire, paris, France, AP-HP, Paris ; <sup>3</sup> Médecine nucléaire, CHU Hôtel-Dieu, Place Alexis-Ricordeau, Nantes, France, Nantes ; <sup>4</sup> Service de biostatistique et information médicale, Hôpital Saint-Louis, Paris ; <sup>5</sup> Hématologie clinique, CHU Hôtel-Dieu, place Alexis-Ricordeau, Nantes, France, Nantes ; <sup>6</sup> Médecine nucléaire, Hôtel-Dieu, Nantes ; <sup>7</sup> Équipe 10 : Regulation of Bcl2 and p53 Networks in Multiple Myeloma and Mantle Cell Lymphoma, CRCINA - Institut de recherche en santé de l'université de Nantes, Nantes ; <sup>8</sup> Hématologie clinique, Hôpital Saint-Louis, Paris ; <sup>9</sup> Hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes

**Introduction.** Malgré de très bons résultats du traitement par anti-CD19 CART cells dans les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire (R/R), un certain nombre de patients présentent une progression précoce (PP) dans les trois mois suivant l'infusion de cellules T avec récepteur antigénique chimérique (CAR-T). Aussi, la recherche de biomarqueurs prédictifs de réponse apparaît importante. Le volume métabolique tumoral total (TMTV) mesuré sur la TEP/TDM au 18F-FDG (TEP FDG) réalisée en préthérapeutique (avant R-CHOP) est associé de manière significative au pronostic des patients présentant un LDGCB.

**Patients et méthodes.** Nous avons réalisé une analyse sur une cohorte de patients traités de manière consécutive pour des LDGCB R/R par CAR-T (axicabtagène ou tisagenlecleucel) sur deux centres français (Hôpital St Louis Paris et CHU Nantes), entre juin 2018 et décembre 2019, dans le cadre de l'ATU de cohorte puis de l'AMM. Le suivi médian des patients en post-infusion était de 155 jours (intervalle : 8-544). La mesure du TMTV était réalisée sur la TEP FDG pré-infusion grâce au logiciel gratuit semi-automatique Beth Israel Fiji20 (St Louis Paris) (<http://petctviewer.org>) et au logiciel Dosisoft (CHU de Nantes). Deux méthodes de détermination du TMTV ont été utilisées : la méthode de seuillage à 41 % du SUVmax (TMTV41 %) et un seuil fixe de SUV > 4 (TMTVSUV4). Les progressions très précoces (PTP) et PP étaient déterminées par les critères de Lugano avant 30 jours et avant 90 jours respectivement. L'incidence cumulée de rechutes précoces a été estimée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier en raison de l'absence de risque de décès compétitifs. Les facteurs prédictifs associés aux PP étaient évalués en univariés (niveau 10 %) puis en analyse multivariée selon le modèle de Cox. Toutes les mesures biologiques ont été transformées en log pour une distribution plus symétrique et un hazard ratio (HR) interprétable pour les PP selon la valeur du biomarqueur. Pour mesurer la précision prédictive du TMTV pour progression, des courbes ROC cumulative/dynamique ont été utilisées.

**Résultats.** Un total de 91 patients a reçu des anti-CD19 CART cells. L'âge médian était de 59 ans (intervalle 22-77) avec respectivement 76 patients présentant un LDGCB, six un lymphome primitif du médiastin et sept un lymphome folliculaire transformé (deux histologie non connues). 74 % des patients étaient réfractaires à leur dernière ligne de chimiothérapie et 27 % des patients avaient déjà bénéficié d'une autogreffe de cellules souches périphériques. Le score IPI était entre 3 et 5 pour 38 % des patients. Le TMTV médian pré-infusion était de 49,8 cm<sup>3</sup> (intervalle 1,4-3 247). Les PTP et PP ont eu lieu chez 18 et 29 patients respectivement, avec une médiane de survenue de 28 jours (intervalle 6-88), et huit patients supplémentaires ont rechuté entre le 90<sup>e</sup> et le 181<sup>e</sup> jour. Un IPI élevé ( $p < 0,001$ ), un IPlaa = 3 ( $p < 0,001$ ), une protéine C réactive élevée ( $p < 0,0001$ ), une ferritine élevée ( $p = 0,078$ ), une albumine basse

( $p < 0,0001$ ), des LDH élevées ( $p = 0,09$ ), un SUV max intense ( $p < 0,0001$ ) et un TMTV SUV4 ( $p < 0,0001$ ) étaient associés de manière significative avec des rechutes précoces en analyse univariée. En analyse multivariée, seuls le TMTVSUV4 (HR = 3,04 ; 95% CI [1,82 ; 5,08],  $p < 0,0001$ ) et IPlaa = 3 (HR = 4,73 ; 95% CI [1,92 ; 11,64],  $p = 0,0007$ ) étaient associés un risque de PP de manière indépendante. **Conclusion.** Le TMTV pré-infusion est associé de manière significative à la progression précoce chez les patients présentant un LDGCB R/R traités par CAR-T.

### 13-04 Impact pronostique des données dynamiques morphométaboliques de la tomographie par émission de positrons chez des patients présentant un lymphome B agressif traités par cellules T avec récepteur antigénique chimérique anti-CD19 à l'hôpital Lyon Sud

J. Tordo<sup>1</sup>, P. Sesques\*<sup>2</sup>, E. Ferrant<sup>2</sup>, V. Safar<sup>2</sup>, F. Wallet<sup>3</sup>, L. Karlin<sup>2</sup>, G. Brisou<sup>2</sup>, A. Dhoms<sup>1</sup>, M. Vercasson<sup>2</sup>, V. Schwiertz<sup>4</sup>, F. Ranchon<sup>4</sup>, C. Rioufol<sup>5</sup>, M. Choquet<sup>2</sup>, P. Sujobert<sup>6</sup>, D. Ghergus<sup>2</sup>, F. Bouafia-Sauvy<sup>7</sup>, C. Golfier<sup>2</sup>, H. Lequeu<sup>2</sup>, A. Lazareth<sup>2</sup>, P. Devic<sup>8</sup>, TG. Alexandra<sup>9</sup>, S. Viel<sup>10</sup>, F. Venet<sup>11</sup>, V. Mialou<sup>12</sup>, O. Hequet<sup>13</sup>, M. Janier<sup>1</sup>, H. Ghesquieres<sup>2</sup>, G. Salles<sup>2</sup>, E. Bachy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médecine nucléaire, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>2</sup> Hématologie clinique, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>3</sup> Service de réanimation, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>4</sup> URCC, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>5</sup> Pharmacie, Hospices Civils de Lyon, Lyon ; <sup>6</sup> Hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; <sup>7</sup> Service d'hématologie, CHU Lyon Sud, Lyon ; <sup>8</sup> Neurologie, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>9</sup> Hématologie, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite ; <sup>10</sup> Pharmacie et immunomonitorage, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>11</sup> Immunologie, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>12</sup> Banque de tissus et cellules, EFS Aura, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>13</sup> Efs, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite

**Introduction.** Les cellules T avec récepteur antigénique chimérique (CAR-T) anti-CD19 ont actuellement l'AMM en France dans le lymphome B diffus à grandes cellules (LDGCB) en deuxième rechute ou plus. Nous avons collecté rétrospectivement et analysé les données d'une cohorte de patients (pts) traités par CAR-T et ayant bénéficié d'imageries TEP séquentielles dans notre centre.

**Patients et méthodes.** Un recueil séquentiel des paramètres morphométaboliques suivants a été réalisé chez 43 pts traités hors essai clinique par CAR-T pour LDGCB ou lymphome indolent transformé : SUVmax, volume tumoral métabolique (MTV) (seuil à 41 % du SUV<sub>max</sub>), l'indice de glycolyse totale (TLG) et score de Deauville (DS). Ces paramètres ont été calculés pour chaque TEP effectuée avant la chimiothérapie de bridging, avant le traitement de lymphodéplétion puis à un mois (M1) après la réinfusion. Les analyses des paramètres préthérapeutiques (SUV<sub>max</sub>, MTV, TLG et DS avant lymphodéplétion ainsi que les ratios DSUV<sub>max</sub>, DMTV, DTLG entre bridge et lymphodéplétion) et les analyses des paramètres post-thérapeutiques (SUVmax, MTV, TLG et DS à M1 ainsi que les ratios DSUVmax, DMTV, DTLG entre lymphodéplétion et M1) ont été conduites séparément. L'estimation du cut-off optimal basé sur la statistique du logrank et la valeur exacte *P* associée calculée à partir d'une simulation de Monte-Carlo a été réalisée à l'aide du package maxstat sous R v3.6.1.

**Résultats.** Avant traitement de bridge, la médiane de MTV était de 47 cm<sup>3</sup> (range, 1-767), celle de SUVmax de 18,5 (4-39) et celle de TLG de 476 (5-5 442). Le délai médian entre TEP avant bridge et TEP avant lymphodéplétion était de 2,3 mois (1-6 mois). Pour la TEP avant lymphodéplétion, les médianes étaient : MTV = 69 cm<sup>3</sup> (0-2 173), SUVmax = 20 (1-54) et TLG = 640 (1-12 021). À M1, les médianes étaient : MTV = 7,5 cm<sup>3</sup> (0-518), SUVmax = 5,5 (1-27) et TLG = 45 (0-7 627).

L'analyse des paramètres pronostiques avant réinfusion montre que les ratios DSUVmax, DMTV et DTLG entre la TEP avant bridge et la TEP avant lymphodéplétion sont plus discriminants pour la survie sans progression (SSP) que la SUVmax, le MTV, la TLG et le DS évalués avant lymphodéplétion. En analyse univariée, la variable évaluée avant réinfusion la plus discriminante est le DTLG avec un seuil à +165 % (*i.e.* progression du TLG <  $v \geq 165$  % entre les deux examens) (SSP médiane de 6,8 mois vs 2,8 mois ;  $P = 0,002$ ). Les variables DMTV et DTLG présentant une forte corrélation ( $r = 0,98$ ), l'utilisation du DMTV avec un cut-off à +100 % est quasiment aussi discriminante ( $P = 0,007$ ). En analyse multivariée, en prenant en compte les autres variables clinico-biologiques significatives en univariée (seuil d'entrée à  $P = 0,2$ , modèle de Cox, stepwise) (cf abstract n°000209), le DTLG ( $\geq +165$  %), le nombre de lignes avant CAR T ( $\geq 4$ ) et la présence d'une masse > 5 cm sont associés à un pronostic péjoratif en SSP ( $P = 0,003$ ,  $P < 0,001$  et  $P = 0,004$ , respectivement).

L'analyse des paramètres pronostiques après réinfusion montre que la valeur du SUVmax à M1 avec un cut-off à 6 est le paramètre le plus discriminant (médiane de SSP en landmark à un mois de 6,5 v 1,8 mois,  $P < 0,001$ ) comparativement au TLG, au MTV, au DS à M1 ou aux ratios

DSUVmax, DMTV et DTLG entre le TEP à M1 et le TEP avant lymphodéplétion.

**Conclusion.** Ces résultats soulignent l'importance pronostique du contrôle de la maladie par la thérapie de bridging avant réfraction des CAR-T. Les cut-off optimaux ayant été déterminés sur cette cohorte d'entraînement, ces données doivent être confirmées sur une cohorte de validation.

### 13-05 Synergie antitumorale de l'association du TCB (anticorps bispécifique CD20-CD3) et de l'obinutuzumab dans le lymphome non hodgkinien à cellules B réfractaire ou en rechute

F. Morschhauser<sup>\*1</sup>, C. Carlo-Stella<sup>2</sup>, F. Offner<sup>3</sup>, G. Salles<sup>4</sup>, M. Hutchings<sup>5</sup>, G. Iacobini<sup>6</sup>, A. Sureda<sup>7</sup>, M. Crump<sup>8</sup>, J. Martinez<sup>9</sup>, D. Thomas<sup>10</sup>, P.N. Morcos<sup>10</sup>, C. Ferlini<sup>11</sup>, A. Keelara<sup>11</sup>, A.M.E. Bröske<sup>12</sup>, M. Bacac<sup>13</sup>, N. Dimier<sup>14</sup>, T. Moore<sup>15</sup>, M. Weisser<sup>12</sup>, M. Dickinson<sup>16</sup>

<sup>1</sup> Département d'hématologie clinique, CHRU Lille, Lille ; <sup>2</sup> Humanitas Cancer Center, Humanitas Cancer Center, Milan, Italie ; <sup>3</sup> Hematology, Universitair Ziekenhuis Gent, Gent, Belgique ; <sup>4</sup> Service d'hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; <sup>5</sup> Rigshospitalet, Hôpital national, København, Danemark ; <sup>6</sup> Hématologie, hôpital universitaire Vall d'Hebron, Barcelona, Espagne ; <sup>7</sup> Institut Català d'Oncologia Hospitalet, ICO Institut Català d'Oncologia, l'Hospitalet de Llobregat, Espagne ; <sup>8</sup> Canadian Cancer Trials Group at Queen's University, Ontario, Kingston, Canada ; <sup>9</sup> University Hospital 12 de octubre, University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Espagne ; <sup>10</sup> Roche Pharma Research and Early Development, Roche Innovation Center, New York, États-Unis ; <sup>11</sup> Hoffmann-la Roche, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Suisse ; <sup>12</sup> Roche pharma research and early development, Roche Innovation Center Munich, Penzberg, Allemagne ; <sup>13</sup> Roche pharma research and early development, Roche Innovation Center Zurich, Zurich, Suisse ; <sup>14</sup> F. Hoffmann-la Roche Ltd, Roche Products Limited, Shire Park, Royaume Uni ; <sup>15</sup> Hoffmann-la Roche, Roche, Basel, Suisse ; <sup>16</sup> Royal Melbourne Hospital and University of Melbourne, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australie

**Introduction.** Le CD20-TCB (RG6026) est un nouvel anticorps bispécifique, au format 2/1 se liant de manière bivalente au CD20 sur les lymphocytes B et monovalente au CD3 sur les lymphocytes T. Grâce à cette structure unique le CD 20 TCB offre un potentiel antitumoral plus important comparé aux autres bispécifiques. De plus, la possibilité d'une association avec un deuxième agent ciblant le CD20 comme l'obinutuzumab (G) permet de bénéficier des mécanismes effecteurs complémentaires de chacun des deux agents au site tumoral. L'étude en cours de phase I/II, multicentrique, d'escalade de dose (NCT03075696) évalue la tolérance, la pharmacocinétique, les biomarqueurs associés à la réponse et l'efficacité antitumorale de CD20-TCB dans les lymphomes non hodgkiniens (LNH) à cellules B, réfractaire ou en rechute (R/R). Nous présentons ici les données préliminaires du bras CD20-TCB + G.

**Patients et méthodes.** Les patients (pts) ont reçu des doses croissantes de CD20-TCB + une dose fixe de G à 1 000 mg administré le même jour que CD20-TCB à partir du cycle (C) 2 (C de 21 jours (J)). Une dose supplémentaire de G à 1 000 mg était administrée à J-7 du C1 du CD20-TCB afin d'atténuer le syndrome de relargage des cytokines (SRC). Les taux de réponse objective (ORR) et complète (RC) étaient évalués selon les critères de Lugano 2014.

**Résultats.** Au 22 mai 2019, 28 pts (âge médian 65 ans [34-81] dont 15 [54 %] hommes, 19 [68 %] réfractaires après une médiane de 2 HE[1-6]) lignes de traitement antérieures ont reçu huit à 12 C de l'association G + CD20-TCB (dose de 0,6 à 16 mg) ; 22 pts avaient un LNH agressif (a) (diffus à grandes cellules B/lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B/lymphome folliculaire [LF] transformé/lymphome du manteau/transformation de Richter) et six avaient un LF. 16 (57 %) pts ont présenté SRC (Grade [Gr] : Gr 1, cinq [18 %] ; Gr 2, neuf [32 %] ; Gr 3, un [4 %] ; Gr 4, un [4 %]), survenus au C1 pour 14/16 pts. Les autres effets indésirables les plus fréquents étaient l'anémie (tout Gr, six [21 %] ; Gr 3, trois [11 %]), la thrombocytopénie (tout Gr, six [21 %] ; Gr ≥ 3, trois [11 %] ; aucune hémorragie rapportée), la neutropénie (tout Gr, quatre [14 %] ; Gr ≥ 3, trois [11 %]), l'hyperthermie (tout Gr, quatre [14 %], tous de Gr 1-2) et l'hypokaliémie (tout Gr, quatre [14 %] ; Gr ≥ 3, un [4 %]). La neurotoxicité était rare (Gr 1, quatre [14 %] ; Gr 2, 2 [7 %] ; Gr 3, un [4 %]) et résolutive. Il n'y a pas eu de dose toxique limitante. Le profil de tolérance de CD20-TCB + G est compatible avec celui de chacune des deux molécules sans majoration ou nouveau signal de tolérance. Parmi les 21 pts évaluable pour l'efficacité, l'ORR était de 48 % (10/21 pts ; LNHa : 38 % [6/16] ; LF : 80 % [4/5]) et le taux de RC était de 43 % (9/21 pts ; LNHa : 31 % [5/16] ; LF : 100 % [5/5]). L'exposition au CD20-TCB et le taux d'occupation du récepteur augmentent de manière dose-dépendante. Pour les 10 pts de la cohorte 16 mg (70 % réfractaires ; médiane de quatre lignes de traitement antérieur), les taux d'ORR et de RC étaient de 90 % (9/10 pts) et 80 % (8/10), respectivement (LNHa : RC, 71 % [5/7] ; LF : RC, 100 % [3/3]). Au moment du cut-off les RC étaient toujours en cours.

**Conclusion.** Ces données préliminaires suggèrent que le format 2:1 du TCB permet son association à un anticorps monoclonal anti-CD20. La combinaison CD20-TCB+G a un profil de tolérance acceptable et une efficacité très prometteuse en accord avec la synergie observée en préclinique dans les LNH à cellules B en R/R lourdement prétraités.

### 13-06 Rituximab sous-cutané + miniCHOP versus rituximab sous-cutané + miniCHOP + lénalidomide chez des patients âgés de 80 ans ou plus présentant un lymphome B à grandes cellules, une étude de phase III du LYSA (étude SENIOR)

L. Oberic<sup>\*1</sup>, M. Puyade<sup>2</sup>, F. Peyrade<sup>3</sup>, H. Maisonneuve<sup>4</sup>, J. Abraham<sup>5</sup>, P. Feugier<sup>6</sup>, C. Thieblemont<sup>7</sup>, G. Salles<sup>8</sup>, F. Bijou<sup>9</sup>, P. Rumin<sup>10</sup>, P. Dartigues<sup>11</sup>, G.L. Damaj<sup>12</sup>, P. Gaulard<sup>13</sup>, J.F. Emile<sup>14</sup>, B. Fabiani<sup>15</sup>, H. Tilly<sup>16</sup>, C. Haiou<sup>17</sup>, F. Jardin<sup>18</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, IUCT Oncopole, Toulouse ; <sup>2</sup> Service d'Onco-Hématologie et Thérapie Cellulaire, CHU de Poitiers, Poitiers ; <sup>3</sup> Oncologie-hématologie, centre Antoine Lacassagne, Nice ; <sup>4</sup> Oncohématologie, CH Département - Hôpital La Roche-sur-Yon, La Roche-sur-Yon ; <sup>5</sup> CHU, Service Hématologie Clinique, Limoges ; <sup>6</sup> Hématologie, CHU de Nancy, Nancy ; <sup>7</sup> Hématologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris - Hôpital Saint-Louis, Paris ; <sup>8</sup> Service d'hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; <sup>9</sup> Hématologie, Institut Bergonié, Bordeaux ; <sup>10</sup> Inserm U918, centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>11</sup> Anatomopathologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif ; <sup>12</sup> Hématologie, CHU Amiens, Amiens Cedex ; <sup>13</sup> U955, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; <sup>14</sup> Anatomopathologie, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt ; <sup>15</sup> Anatomopathologie, CHU Saint-Antoine, Paris ; <sup>16</sup> Hématologie, Centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>17</sup> Hématologie, Hôpital Henri-Mondor, Créteil ; <sup>18</sup> Hématologie clinique, centre Henri Becquerel, Rouen

**Introduction.** La présence de co morbidités ne permet souvent pas un traitement optimal par chimiothérapie chez les patients âgés souffrant de lymphome B à grandes cellules (LBDGC) en raison d'un excès de toxicité, altérant ainsi le pronostic. Un traitement par CHOP à dose adaptée (miniCHOP) associé au rituximab est cependant efficace et bien toléré dans cette population. Par ailleurs, le lénalidomide est actif dans le sous-type ABC des LBDGC, dont l'incidence augmente avec l'âge, et présente un bon profil de tolérance en association avec le R-CHOP dans le LBDGC. L'étude SENIOR propose donc de comparer l'efficacité et la tolérance d'un schéma R-miniCHOP associé au lénalidomide au traitement standard R-miniCHOP chez des patients âgés de plus de 80 ans présentant un LBDGC nouvellement diagnostiqué.

**Matériels et méthodes.** L'étude SENIOR est une étude de phase III, multicentrique, prospective randomisée s'adressant à des patients âgés de 80 ans ou plus, présentant un LBDGC CD20+ nouvellement diagnostiqué, IPI ajusté à l'âge 0 à 3, stade II à IV. Les patients recevaient soit le traitement standard R-miniCHOP soit le traitement expérimental R2-miniCHOP, pour six cycles. Le rituximab était administré par voie intraveineuse au cycle un à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> au J1, puis par voie sous cutanée à la dose 1400 mg DT au J1 des cycles 2 à 6. Le lénalidomide était donné à la dose de 10 mg/jour du J1 au J14 de chaque cycle de 21 jours, sous couvert d'une prophylaxie anti-thrombotique. Tous les patients recevaient une préphase par vincristine (1 mg DT IV à J-7) et prednisone (60 mg/m<sup>2</sup> per os, J-7 à -1). L'objectif principal était l'amélioration de 15 % de la survie globale à deux ans (SG 2 ans) en faveur du bras expérimental (de 59 % à 74 %). Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression (SSP), la survie sans événement (SSE), la durée de réponse, la survie sans maladie, le taux de réponse, et l'impact pronostique d'échelles gériatriques évaluées au diagnostic.

**Résultats.** 249 patients ont été inclus d'août 2014 à septembre 2017, 127 dans le bras R-miniCHOP, 122 dans le bras R2-miniCHOP. L'âge médian était de 83 ans (80-96 ans). Les caractéristiques des patients étaient équilibrées entre les deux bras. Après un suivi médian de 25,1 mois, la SG 2 ans est identique dans le bras R-miniCHOP et dans le bras R2-miniCHOP (65,7 % et 66 % respectivement). Les SSP, SSE, SSM ne diffèrent pas statistiquement. La principale cause de décès dans les deux bras reste le lymphome (60 %). Quatre décès, deux dans chaque bras, sont reliés à une toxicité du traitement. Il y a eu plus d'événements indésirables (EI) de grade 3-4 dans le bras expérimental (81 % vs 53 %) dont neutropénie (17,7 % vs 32,5 %), infections (8,1 % vs 13,7 %), et embolie pulmonaire (0,8 % vs 6 %). 75 % des patients dans le bras expérimental ont reçu ≥ 75 % de la dose prévue de lénalidomide. 20 patients (17 %) ont eu une réduction de dose, principalement en raison d'un EI. Huit patients dans le bras R-miniCHOP et 11 patients dans le bras R2-miniCHOP ont souffert de deuxième cancer. Enfin, les scores MNA et IADL étaient corrélés à la SG et la SSP.

**Conclusion.** L'étude SENIOR est la première étude randomisée s'adressant à des patients âgés de plus de 80 ans présentant un LBDGC en première ligne. L'ajout du lénalidomide au protocole R-miniCHOP n'augmente pas la survie, et entraîne plus d'EI. Les échelles d'autonomie et

de nutrition sont corrélées à a SG. Des analyses supplémentaires sont en cours pour identifier les patients qui pourraient bénéficier du lénalidomide.

### 13-07 Essai de phase III évaluant lénalidomide/rituximab versus rituximab/placebo chez les patients atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaires : une efficacité supérieure indépendamment du statut POD24

C. Thieblemont<sup>1</sup>, J.P. Leonard<sup>2</sup>, M. Trněný<sup>3</sup>, K. Izutsu<sup>4</sup>, N.H. Fowler<sup>5</sup>, X. Hong<sup>6</sup>, H. Zhang<sup>7</sup>, F. Offner<sup>8</sup>, A. Scheliga<sup>9</sup>, G.S. Nowakowski<sup>10</sup>, A. Pinto<sup>11</sup>, F. Re<sup>12</sup>, L.M. Fogliatto<sup>13</sup>, P. Scheinberg<sup>14</sup>, I. Flinn<sup>15</sup>, C. Moreira<sup>16</sup>, M. Czuczman<sup>17</sup>, S. Kalamakos<sup>18</sup>, P. Fustier<sup>18</sup>, C. Wu<sup>19</sup>, J. Gribben<sup>20</sup>

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

**Introduction.** Un pronostic défavorable a été observé chez les patients atteints de LF qui rechutent dans les deux ans suivant l'immunochimiothérapie initiale (i.e. POD24). Les patients de l'étude AUGMENT ont été évalués quant à l'impact potentiel de la POD24 après un traitement par lénalidomide/rituximab (R<sup>2</sup>) par rapport à rituximab/placebo (R/placebo).

**Patients et méthodes.** L'étude de phase III randomisée en double aveugle, multicentrique AUGMENT a inclus des patients atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaires (R/R), de grade 1-3a, qui avaient reçu  $\geq 1$  traitement systémique antérieur (et étant non réfractaire au rituximab ; NCT01938001 ; EudraCT 2013-001245-14). Les patients dans le bras R<sup>2</sup> ont reçu du lénalidomide *per os* à 20 mg/j, J1-J21/28 j pendant 12 cycles, 375 mg/m<sup>2</sup> de rituximab IV J1,8,15,22 au cycle (C) un 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 PET. La POD24 a été définie en *post-hoc* comme une progression ou une rechute  $\leq 2$  ans au début du traitement.

**Résultats.** Au total, 295 patients de grade 1-3a de classe FL ont été randomisés de 1:1 à R<sup>2</sup> (n = 147) par rapport à R/placebo (n = 148) (date de recueil 22 juin 2018). Les patients avaient 62 ans en médiane (26-88 ans), 74 % avaient un stade d'Ann Arbor III/IV, 34 % avaient un score FLIPI  $\geq 3$ , 84 % avaient reçu auparavant du rituximab et 53 % un traitement antérieur [TC1] antilymphomateux  $\leq 2$  ans à compter de l'inclusion. Les patients inclus dans AUGMENT atteints de LF identifiés comme POD24 comprenaient 56 (38 %) des patients du bras R<sup>2</sup> et 57 (39 %) patients du bras R/placebo. Chez ces patients POD24, la SSP médiane était supérieure dans le groupe R<sup>2</sup> vs R/placebo, (30,4 vs 13,8 mois ; HR = 0,41 [IC 95 %, 0,24-0,68] respectivement), avec une tendance similaire observée chez les patients non-POD24 (39,4 mois pour le bras R<sup>2</sup> vs 13,9 mois pour le bras R/placebo ; HR = 0,43 [IC à 95 %, 0,28-0,65]). Les taux de réponse globale (RG) et de réponses complètes (RC) sont supérieurs dans le bras R<sup>2</sup> vs au bras R/placebo pour les patients POD24 : 80 % RG/30 % RC pour R<sup>2</sup> vs 51 % RG/18 % RC pour R/placebo. De même, les patients non-POD24 ont présenté des taux de 80 % RG/37 % de RC pour R<sup>2</sup> vs 58 % de RG/21 % de CR pour R/placebo. Des résultats comparables ont été observés chez les patients ayant rechuté dans les deux ans suivant leur diagnostic au lieu du traitement initial (données non présentées).

**Conclusion.** Bien que la présence du statut POD24 chez les patients atteints de FL soit associée à un pronostic plus sombre, R<sup>2</sup> a démontré une efficacité supérieure à celle de R/placebo, quel que soit le statut POD24 chez les patients atteints de LF de grade 1-3a.

### 13-08 Transformation histologique à la première progression après une première ligne d'immunochimiothérapie dans l'étude GALLIUM sur le lymphome folliculaire : facteurs de risque et résultats

E. Bachy<sup>1</sup>, C. Casulo<sup>2</sup>, M. Herold<sup>3</sup>, W. Hiddemann<sup>4</sup>, S. Iyengar<sup>5</sup>, R. Marcus<sup>6</sup>, J.F. Seymour<sup>7</sup>, A. Launonen<sup>8</sup>, A. Knapp<sup>8</sup>, T.G. Nielsen<sup>8</sup>, F. Mir<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique, CHU Lyon, Lyon ; <sup>2</sup> Hématologie, Université de Rochester, Rochester, États-Unis ; <sup>3</sup> Hématologie, Helios Klinikum Erfurt, Erfurt, Allemagne ; <sup>4</sup> Hématologie, Hospital of the University of Munich, München, Allemagne ; <sup>5</sup> Hématologie, The Royal Marsden Hospital, Londres, Royaume Uni ; <sup>6</sup> Kings College London, Kings College London, Londres, Royaume Uni ; <sup>7</sup> Peter maccallum cancer centre, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australie ; <sup>8</sup> Hoffmann-la roche, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Suisse ; <sup>9</sup> Royal Marsden Hospital, The Royal Marsden Hospital, Londres, Royaume Uni

**Introduction.** La transformation histologique (TH) du lymphome folliculaire (LF) à une forme plus agressive est associée à un mauvais pronostic. L'identification des facteurs de risque prédictifs de TH est difficile. L'incidence de la TH, ses facteurs de risque et leur impact sur les résultats cliniques ont été analysés à partir des données de l'étude de phase III GALLIUM dans le LF non précédemment traité.

**Patients et méthodes.** 1 202 patients (pts) ont reçu rituximab (R ; 375 mg/m<sup>2</sup> le jour [J] un de chaque cycle [C]) ou obinutuzumab (G ; 1 000 mg les J1, 8 et 15 du C1 et le J1 des C suivants) associé à la chimiothérapie (CHOP, CVP ou B). Les pts avec au moins une réponse partielle à la fin de l'induction étaient éligibles à un traitement de maintenance (même anticorps tous les deux mois, pour deux ans ou jusqu'à progression de la maladie). Des biopsies étaient réalisées en cas de suspicion clinique de TH. Le taux de TH évalué par le pathologiste au moment de la progression de la maladie/rechute était un critère exploratoire. Les facteurs de risque de TH ont été déterminés à l'aide d'un modèle de Cox multivarié.

**Résultats.** Après un suivi médian de 57,3 mois, 275/1202 (22,8 %) des pts ont eu une maladie progressive (MP ; temps médian jusqu'à progression : 25,3 mois) et 46/315 (14,6 %) pts ont eu une biopsie à la 1<sup>re</sup> progression pour suspicion de TH. 40 pts ont eu une TH confirmée par biopsie (3,3 % des pts ; 12,7 % des pts avec MP). La TH était plus fréquente chez les hommes et les pts avec atteinte de la moelle osseuse, un LF stade 3A, un taux bas d'hémoglobine (Hb), un risque élevé FLIPI, un taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH), de  $\beta$ -2-microglobuline et un volume tumoral élevés. Peu de TH ont été rapportées avec G-chimio (16/601, 2,66 % vs R-chemo 24/601, 3,99 %) et l'incidence des TH semblait plus élevée avec B comme chimiothérapie associée (26/686, 5,8 % vs CVP 5/117, 4,3 % et CHOP 9/399, 2,3 %). Globalement, 116 et 159 pts des bras G-chimio et R-chimio, respectivement, ont eu une rechute. Les facteurs de risque de TH ont inclus un taux élevé de LDH (hazard ratio [HR] : 4,27 [IC 95 % : 2,088,78] ; p < 0,0001), l'anémie (Hb < 12 g/dL ; HR : 2,01 [IC 95 % : 0,99 4,11] ; p = 0,0547) et le sexe masculin (HR : 2,36 [IC 95 % : 1,23 4,55] ; p = 0,0102). Le décès non lié à la MP et la rechute sans TH étaient des risques compétitifs. Le décès dans les deux ans de la rechute (pts avec MP) a été rapporté pour 16/40 pts avec et 37/275 pts avec rechute sans TH (taux de survie post-MP/rechute 56,0 % vs 83,1 %, respectivement). La survie globale (SG) a été défavorable pour les pts avec MP dans les 12 mois (POD12) avec ou sans TH ; le nombre de décès dans les deux ans de la rechute (taux de survie ; survie médiane post-MP) était de 28/56 (48,3 % ; 1,88 an) pour les pts POD12 sans TH et de 13/23 (41,0 % ; 0,94 an) pour les pts POD12 avec TH. Un total de 31/153 (20,3 %) pts avec MP dans les 24 mois (POD24) ont eu une TH ; 19/66 (28,8 %) des patients POD24 décédés ont eu une TH. Le pronostic était plus mauvais pour les pts POD24 avec TH : 16/31 des pts POD24 avec TH sont décédés dans les deux ans de la rechute (taux de survie : 46,8 %) vs 33/122 des patients LF POD24 en rechute (taux de survie : 72,2 %).

**Conclusion.** Le taux de TH sur cinq ans dans GALLIUM était relativement faible et la plupart des cas sont survenus au cours des 12 ou 24 premiers mois. Des taux élevés de LDH, l'anémie et le sexe masculin étaient des facteurs de risque potentiel. La SG était moins bonne pour les pts avec TH, particulièrement les pts POD24, comparés aux pts avec LF persistant en rechute. Pour les pts POD12, la SG était mauvaise avec ou sans TH.

### 13-09 Analyse épigénomique pangénomique par ATAC-sequencing des lymphoproliférations T matures

C. Golfier<sup>1</sup>, S. Mareschal<sup>2</sup>, A. Chebel<sup>1</sup>, S. Hadj-Hamou<sup>1</sup>, B. Tesson<sup>3</sup>, N. Bissay<sup>1</sup>, A. Verney<sup>1</sup>, C. Lours<sup>4</sup>, L. Payen<sup>5</sup>, D. Sanlaville<sup>6</sup>, L. Martin<sup>7</sup>, C. Rossi<sup>8</sup>, G. Cartron<sup>9</sup>, L. Kerri<sup>10</sup>, E. MOLLARET<sup>2</sup>, V. Szablewski<sup>11</sup>, M. Roussel<sup>12</sup>, R. Houot<sup>13</sup>, C. Laurent<sup>14</sup>, V. Asnafi<sup>15</sup>, T.G. Alexandra<sup>16</sup>, L. Ysebaert<sup>17</sup>, T. Guedon<sup>18</sup>, S. Carras<sup>19</sup>, T. Fesi<sup>20</sup>, A. Marçais<sup>21</sup>,

L. Baseggio<sup>22</sup>, P. Sujobert<sup>23</sup>, D. Maucourt-Boulch<sup>24</sup>, C. Bardel<sup>25</sup>, G. Salles<sup>26</sup>, L. De Leval<sup>27</sup>, P. Gaulard<sup>28</sup>, L. Genestier<sup>29</sup>, E. Bachy<sup>\*30</sup>

<sup>1</sup> Inserm U1052 CNRS UMR 5286, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL) Inserm U1052 - CNRS UMR5286, LYON ; <sup>2</sup> Inserm u918, Institut Carnot CALYM, Pierre-Bénite ; <sup>3</sup> Bio-Informatique, CALYM, Paris ; <sup>4</sup> Laboratoire d'hématologie, HCL - Hospices Civils de Lyon, Lyon ; <sup>5</sup> Inserm, CRCL, Lyon ; <sup>6</sup> Génétique, HCL - Hospices Civils de Lyon, Lyon ; <sup>7</sup> Faculté de médecine, URM1098 Inserm, Dijon ; <sup>8</sup> Hématologie clinique, CHU, Dijon ; <sup>9</sup> Hématologie clinique, CHRU Saint Eloi, Montpellier ; <sup>10</sup> Immunité et cancer, Inserm U1068 CRCM Institut Paoli-Calmettes, Marseille ; <sup>11</sup> Département d'anatomopathologie, Saint Eloi, Montpellier ; <sup>12</sup> Hématologie, CHU de Rennes, Rennes ; <sup>13</sup> Hématologie clinique, CHU de Rennes, Rennes ; <sup>14</sup> Anatomopathologie, IUCT Oncopole, Toulouse ; <sup>15</sup> Hématologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris ; <sup>16</sup> Anatomopathologie, Hôpital Lyon Sud, Lyon ; <sup>17</sup> Hématologie clinique, IUCT Oncopole, Toulouse ; <sup>18</sup> Biostatistiques, HCL - Hospices Civils de Lyon, Lyon ; <sup>19</sup> Clinique d'hématologie, CHU Grenoble, Boulevard de la Chantourne, La Tronche, France, La Tronche ; <sup>20</sup> Laboratoire d'hématologie, CHU Rennes - Hôpital Pontchaillou, Rennes ; <sup>21</sup> Service d'hématologie, APHP, Hôpital Necker, Paris ; <sup>22</sup> Laboratoire d'hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; <sup>23</sup> Laboratoire d'hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; <sup>24</sup> Biostatistique, CHU, Lyon ; <sup>25</sup> Bio-Informatique, Hospices Civils de Lyon, Lyon ; <sup>26</sup> Service d'hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; <sup>27</sup> Pathologie, CHUV | Institut universitaire de pathologie, Lausanne, Suisse ; <sup>28</sup> U955, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; <sup>29</sup> Inserm U1052 - CNRS UMR5286, Inserm U1052 Centre de Recherches en Cancérologie de Lyon, Lyon ; <sup>30</sup> Hématologie, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite

**Introduction.** Les lymphomes T (LT) sont des pathologies rares, hétérogènes et de classification complexe.

L'ATAC-seq (pour *assay for transposase-accessible chromatin with highthroughput sequencing*) est une technique récente permettant l'étude pangénomique de l'ouverture chromatinienne. Comparativement aux autres techniques épigénétiques, l'ATAC-seq est réalisable en un temps limité (moins de 2 h de temps technique et 24 h pour un rendu final après séquençage), nécessite un matériel réduit (5 000 cellules ou une coupe de tissu congelé de 50 µm) et représente un coût accessible (moins de 100€ le point actuellement). Nous avons étudié la capacité de l'ATAC-seq à aider à la classification et la compréhension physiopathologique des lymphoproliférations T matures.

**Matériels et méthodes.** Environ 5,000 cellules tumorales ont été triées sur un FACS Aria III. La réaction dite de « tagmentation » a ensuite été réalisée à l'aide du kit Nextera (Illumina<sup>®</sup>). Les fragments tagmentés ont été amplifiés et barcodés par PCR, puis séquencés sur NextSeq 500 (Illumina<sup>®</sup>). Un pipeline bio-informatique a été développé pour l'alignement des séquences et le peaks calling.

**Résultats.** Au total, 73 échantillons tumoraux purifiés (dont 17 réplicats biologiques ou techniques) ont été analysés par ATAC-seq comprenant les sous-types histologiques suivants : lymphome T angio-immunoblastique (LAI), lymphome T sans autre précision, mycosis fongoïdes (MF), syndrome de Sézary (SS), lymphome T anaplasique ALK+ et ALK-, lymphome T sur entéropathie, leucémie prolymphocytaire T (LPL-T), leucémie à cellules T de l'adulte, lymphome T hépatosplénique (LTHS), leucémie à grands lymphocytes à grains (LGL).

Le clustering non supervisé (distance euclidienne, méthode de Wald), a permis un regroupement quasi parfait de l'ensemble des sous-types histologiques et une reclassification probable de 10 échantillons avec un diagnostic erroné ou incertain (soit environ 5 % des échantillons hors réplicats).

Les profils épigénétiques des sous-types histologiques tumoraux ont été comparés à ceux de lymphocytes T normaux (n = 3 donneurs sains) de types CD4+ ou CD8+ naïfs, mémoires centraux, mémoires effecteurs, folliculaires helper (T<sub>fh</sub>) ou régulateurs (CD4 seulement), ou encore NK. Le clustering non supervisé confirme une origine T<sub>fh</sub> des LAI et semble montrer une origine T naïve pour les LPL-T, mémoire pour les SS et MF, CD8+ effecteur mémoire (et NK-like) pour les LGL et les LTHS.

L'analyse différentielle des régions chromatiniennes préférentiellement ouvertes ou fermées permet d'identifier des régions spécifiquement régulées selon le sous-type histologique, permettant d'entrevoir des possibilités inédites en termes de classification diagnostique. Par exemple, une région intronique du gène PAG1 (impliqué dans la régulation de la voie du TCR) est exclusivement ouverte dans les LPL-T comparativement à l'ensemble des autres entités de lymphoproliférations T matures.

**Conclusion.** L'ATAC-seq est une technique prometteuse pour aider au diagnostic d'hémopathies difficilement classables. La technique étant applicable sur échantillons tissulaires congelés, des analyses sont en cours pour évaluer l'intérêt de l'ATAC-seq sur des cellules tumorales non triées. Comme suggéré dans la littérature, l'intérêt d'une classification basée sur l'ATAC-seq pourrait résider dans la régulation épigénétique fine de l'expression génique via des régions différentes selon le sous-type histologique tumoral.

### 13-10 Brentuximab védotin et ifosfamide-carboplatine-étoposide chez des patients atteints d'un lymphome hodgkinien réfractaire ou en rechute, en seconde ligne et éligibles à une autogreffe : résultats de la phase II

A. Stamatoullas<sup>\*1</sup>, H. Ghesquieres<sup>2</sup>, L. Filliatre-Clément<sup>3</sup>, M. Andre<sup>4</sup>, F. Le Bras<sup>5</sup>, A.C. Gac<sup>6</sup>, C. Borel<sup>7</sup>, T. Gastinne<sup>8</sup>, P. Quittel<sup>9</sup>, F. Morschhauser<sup>10</sup>, V. Ribrag<sup>11</sup>, A. Berriolo Riedinger<sup>12</sup>, T. Vanderborgh<sup>13</sup>, V. Edeline<sup>14</sup>, P. Brice<sup>15</sup>, LYSA

<sup>1</sup> Hématologie clinique, centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>2</sup> Hématologie, CHU Lyon Sud, Lyon ; <sup>3</sup> Département d'hématologie, CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy ; <sup>4</sup> Hématologie clinique, ULC Mont Godinne, Namur, Belgique ; <sup>5</sup> Lymphoid malignancies unit, Groupe hospitalier Henri Mondor-Albert Chevalier, Créteil ; <sup>6</sup> Hématologie clinique, Institut d'hématologie de Basse-Normandie, Caen ; <sup>7</sup> Hématologie, CHU de Toulouse, Toulouse ; <sup>8</sup> Hématologie clinique, CHU Hôtel-Dieu, Place Alexis-Ricordeau, Nantes, France, Nantes ; <sup>9</sup> Hématologie clinique, CHRU Montpellier, Montpellier ; <sup>10</sup> Département d'hématologie clinique, CHRU Lille, Lille ; <sup>11</sup> Hématologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif ; <sup>12</sup> Médecine nucléaire, Centre Georges François Leclerc, Dijon ; <sup>13</sup> Médecine nucléaire, CHU UCL Namur - Site de Godinne, Yvoir, Belgique ; <sup>14</sup> Médecine nucléaire, Institut Curie, Paris ; <sup>15</sup> Hématologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris

**Introduction.** Dix à 15 % des patients porteurs d'un lymphome hodgkinien classique (cHL) localisé et 25 à 30 % des lymphomes hodgkiniens avancés ne répondront pas ou rechuteront après une première ligne de chimiothérapie. Pour ces patients, l'intensification et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) reste à ce jour le traitement standard et induit une amélioration de la survie sans maladie de l'ordre de ± 50 %. La réponse métabolique complète (RMC) avant l'intensification évaluée par PET-scan est le facteur le plus robuste pour prédire la survie à long terme. La chimiothérapie de type ifosfamide-carboplatine-étoposide (ICE) ainsi que le brentuximab védotin (BV) ont montré séparément leurs efficacités chez les patients cHL en rechute ou réfractaires (R/R). Il semblait intéressant de les combiner dans le but d'augmenter le taux de rémissions métaboliques complètes avant l'intensification thérapeutique.

**Matériels et méthodes.** L'essai BV-ICE s'est déroulé en deux phases. La phase I a permis de déterminer la dose de BV (1,8 mg/kg à J1 de chaque cycle, quatre injections) à associer à l'ICE (trois cycles). La phase II avait pour but de juger de l'efficacité et de la toxicité de cette association. L'objectif principal de la phase II, était de déterminer le % de patients en RMC après deux cures de BV-ICE. Seuls les patients en RMC continuaient le traitement.

Support financier de Millenium et soutien logistic du Lysarc.

**Résultats.** Quarante-deux patients ont pu être analysés pour la toxicité et 39 patients pour l'efficacité.

Les caractéristiques cliniques à l'inclusion étaient les suivantes : âge médian : 30 ans (18-65), sex-ratio (M/F) : 27/15, maladies avancées (stade III/IV) : 67 %, rechutes : 30 patients. Le traitement de première ligne avait été : BEACOPPesc (n = 21), ABVD (n = 17), OEPA/copdac (n = 2), PVAB (n = 1), CHOP (n = 1). Tous les patients ont reçu les deux premiers cycles de traitement. Une réduction de dose de BV ou un report de traitement d'au moins une cure a été rapportée pour 19 patients (45 %). 35 patients (83 %) ont présenté une toxicité de grade III-IV : hématologique (71 %), infection (21 %), gastro-intestinal (10 %). Nous n'avons pas observé de toxicité neurologie ou de décès. Vingt-sept (69 %) patients étaient en RMC après deux cycles de BV-ICE et 10 patients en RMP (25,6 %). Vingt patients ont pu être autogreffés. Un recueil de CSP a pu être réalisé chez 31 patients (79 %) avec un taux médian de cellules CD34 + de  $7,2 \times 10^6$ /kg. Avec un suivi médian de 13 mois, la PFS à un an est de 69 % [95 % CI : 53 %-81 %].

**Conclusion.** L'association BV-ICE est un traitement efficace qui induit un taux de RMC de 69 % et permet une intensification et ASCT avec une toxicité acceptable, principalement hématologie et infectieuse.

### 13-11 Les lymphomes de Hodgkin avec Stades IIB de très haut risque bénéficient du BEACOPP escaladé !

C. Rossi<sup>\*1</sup>, M. Andre<sup>2</sup>, C. Joubert<sup>3</sup>, P. Brice<sup>4</sup>, B. Deau-Fisher<sup>5</sup>, H. Ghesquieres<sup>6</sup>, IM. Fornecker<sup>7</sup>, A.C. Gac<sup>8</sup>, J. Lazarovici<sup>9</sup>, A. Stamatoullas<sup>10</sup>, M. Federico<sup>11</sup>, J. Raemaekers<sup>12</sup>, M. Maerevoet<sup>13</sup>, S. Bailly<sup>14</sup>, S. Kanoun<sup>15</sup>, M. Meignan<sup>16</sup>, AS. Cottreau<sup>17</sup>, C. Fortpied<sup>18</sup>, O. Casanovas<sup>19</sup>

<sup>1</sup> Département d'hématologie, CHU Bocage, Dijon ; <sup>2</sup> Hématologie clinique, ULC MONT Godinne, Namur, Belgique ; <sup>3</sup> Biostatistiques, Lysarc, The Lymphoma Academic Research Organisation, Pierre-Bénite ; <sup>4</sup> Hématologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; <sup>5</sup> Hématologie clinique, Hôpital Cochin, Paris ; <sup>6</sup> Hématologie, CHU Lyon Sud, Lyon ; <sup>7</sup> Service d'hématologie, CHU de Strasbourg, Strasbourg ; <sup>8</sup> Hématologie clinique,

Institut d'hématologie de Basse-Normandie, Caen ; <sup>9</sup> Hématologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif ; <sup>10</sup> Hématologie clinique, centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>11</sup> Département Chimomo, Université de Modène et de Reggio d'Émilie, Modène, Italie ; <sup>12</sup> Département d'hématologie, Centre médical de l'Université Radboud de Nimègue, Nijmegen, Pays-Bas ; <sup>13</sup> Hématologie, Institute Jules Bordet, Bruxelles, Belgique ; <sup>14</sup> Hématologie, CHRU Lille - Hôpital Huriez, Lille ; <sup>15</sup> Médecine nucléaire, IUCT Oncopole, Toulouse ; <sup>16</sup> Médecine nucléaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; <sup>17</sup> Médecine nucléaire, centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>18</sup> Biostatistiques, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Bruxelles, Belgique ; <sup>19</sup> Hématologie, CHU Dijon, Dijon

**Introduction.** Cette étude (la 1<sup>re</sup> consacrée à cette population) concerne la question du traitement des patients présentant un lymphome de Hodgkin IIB de haut risque (définis par un rapport médiastino-thoracique > 0,33 et/ou une atteinte extranodale de contiguïté) doivent-ils être traités par ABVD ou BEACOPP ? Or, au cours des dernières années, deux études de phase III (H10 et AHL2011) ont été publiées et reflètent les deux alternatives de prise en charge actuelle de cette population de patients : soit un traitement comme une maladie localisée, calqué sur l'essai H10 (ABVD ± BEACOPP ± radiothérapie INRT), soit un traitement comme une maladie avancée calqué sur l'essai AHL2011 (BEACOPP esc ± ABVD). L'objectif a été de comparer le devenir des patients traités selon ces deux stratégies et de déterminer les facteurs pronostiques pouvant guider le choix thérapeutique.

**Patients et méthodes.** Cette étude a consisté à identifier rétrospectivement les patients répondant à plusieurs critères :

- patients en 1<sup>re</sup> ligne de traitement dont le diagnostic de lymphome de Hodgkin classique a été confirmé par une relecture centralisée,
- inclus dans l'essai H10 ou AHL2011,
- dont le stade était IIB avec une masse médiastinale bulky (M/T > 0,33) et dont les images TEP préthérapeutique et après 2 cycles étaient disponibles avec une relecture centralisée.

**Résultats.** Les patients de l'essai H10 avaient des caractéristiques plus favorables avec un IPS faible risque (0-2) plus fréquent et un volume métabolique total (VMT) médian plus bas expliquant un plus faible taux de TEP2 positive dans H10 (9 %) comparé à AHL2011 (17 %) malgré un traitement par ABVD moins intense. Avec un suivi médian de 4,1 ans la survie sans progression et la survie globale étaient similaires dans les deux études (SSP à quatre ans : 89,2 % vs 87 % et survie globale à quatre ans : 93,8 % vs 98 % dans H10 et AHL2011 respectivement). Un IPS ≥ 3 (HR = 2,88) et un VMT ≥ 155 mL (HR = 3,37) impactent négativement la SSP sur l'ensemble de la cohorte. Alors qu'aucun des 44 patients ayant un IPS = 0-2 et un VMT < 155 mL n'ont rechuté qu'ils aient été traités dans H10 (n = 16) ou dans AHL2011 (n = 28), deux des trois patients (66 %) ayant à la fois un IPS ≥ 3 et un VMT ≥ 155 mL dans H10 ont rechuté dans l'année contre seulement quatre rechutes sur 23 patients (17 %) dans AHL2011. Dans l'analyse multivariée, la réponse à la TEP 2 et le TMTVO étaient des facteurs pronostiques indépendants qui impactaient la PFS.

**Conclusion.** L'ensemble de ces données montrent que les SSP et survie globale des patients ayant un lymphome de Hodgkin stade IIB avec facteur de risque sont similaires dans H10 et AHL2011, en dépit de l'inclusion dans AHL2011 d'une population à plus haut risque. Ainsi pour les patients à très haut risque défini par IPS ≥ 3 et VMT ≥ 155 mL, il faut privilégier une stratégie de traitement de maladie avancée débutant par du BEACOPP escaladé. Enfin le risque de rechute peut être estimé par le TMTVO, l'IPS et la réponse à la TEP2.

### 13-12 Séquençage ciblé de l'ADN tumoral circulant plasmatique chez des patients atteints de lymphome de Hodgkin classique nouvellement diagnostiqués : résultats d'une étude prospective

V. Camus<sup>\*1</sup>, M. Viennot<sup>2</sup>, J. Lequesne<sup>3</sup>, P.J. Vially<sup>2</sup>, E. Bohers<sup>2</sup>, L. Bessi<sup>2</sup>, B. Marcq<sup>1</sup>, P. Etancelin<sup>2</sup>, S. Dubois<sup>2</sup>, J.M. Picquenot<sup>4</sup>, E.L. Veresezan<sup>4</sup>, M. Cornic<sup>4</sup>, L. Burel<sup>3</sup>, J. Lorei<sup>3</sup>, S. Becker<sup>5</sup>, P. Decazes<sup>5</sup>, P. Lenain<sup>1</sup>, E. Lemasle<sup>1</sup>, H. Lanic<sup>1</sup>, A.L. Menard<sup>1</sup>, N. Contentin<sup>1</sup>, H. Tilly<sup>2</sup>, A. Stamatoullas<sup>1</sup>, F. Jardin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>2</sup> Inserm U1245, centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>3</sup> Unité de recherche clinique, Centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>4</sup> Service d'anatomopathologie, centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>5</sup> Quantif Litis - département de médecine nucléaire, centre Henri Becquerel, Rouen

**Introduction.** Le séquençage de l'ADN tumoral circulant (ctDNA) plasmatique est un nouvel outil non invasif de biologie moléculaire permettant une analyse des anomalies moléculaires somatiques chez les patients atteints de cancer. Nous avons réalisé une étude prospective afin d'évaluer l'intérêt de l'analyse du ctDNA par séquençage haut débit (NGS) d'un panel ciblé de neuf gènes chez des patients atteints de lymphome de Hodgkin classique (LHC).

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude prospective biologique non interventionnelle monocentrique (NCT02815137) qui a inclus 60 patients

pris en charge pour un LHC nouvellement diagnostiqué de tous stades et traités par chimiothérapie exclusive ou association chimiothérapie-radiothérapie avec des prélèvements sanguins sériés au diagnostic et après deux cycles de chimiothérapie (C2). Nous avons réalisé un séquençage NGS (technologie Ampliseq, ThermoFisher<sup>®</sup>) sur les biopsies et plasmas des patients à l'aide d'un panel de neuf gènes fréquemment mutés dans les LHC.

**Résultats.** La médiane d'âge des patients était de 33,5 ans (20-86). Les traitements de 1<sup>re</sup> ligne reçus étaient les suivants : ABVD (73,5 %), BEACOPP renforcé (21,3 %), autres (5,2 %). Au total, des variants somatiques ont été mis en évidence chez 42 patients (70 %) dans la biopsie et/ou le ctDNA à l'aide du panel NGS. Dans le détail, des mutations de *NFKBIE*, *TNFAIP3*, *STAT6*, *PTPN1*, *B2M*, *XPO1*, *ITPKB*, *GNA13* et *SOCS1* ont été retrouvées respectivement chez 13,3 %, 31,7 %, 23,3 %, 5 %, 33,3 %, 10 %, 23,3 %, 13,3 % et 50 % des patients, avec une médiane de quatre [1-12] variants par patient. Les taux plasmatiques de ctDNA et le génotype des patients étaient corrélés avec les caractéristiques cliniques des patients et les facteurs pronostiques classiques. En particulier, des taux élevés de ctDNA étaient associés avec les caractéristiques défavorables suivantes : VS ≥ 50 mm, albumine < 40 g/L, stade III-IV, lymphocytes < 0,6 G/L, présence de symptômes B, Score d'Hasenclever ≥ 3, nombre d'aires ganglionnaires atteintes ≥ 4, hémoglobine < 10,5 g/dL et LDH élevées.

La concordance entre les profils génétiques révélés par l'analyse des paires biopsie/ctDNA était parfaite pour 25/30 patients (83,3 %), avec notamment 61 variants retrouvés à l'identique dans les deux types d'échantillon. Nous avons observé une corrélation entre le volume métabolique tumoral (MTV) et la concentration plasmatique de ctDNA ( $p = 0,47$ ,  $p < 0,001$ ) ainsi qu'entre le MTV la charge mutationnelle allélique (VAF) au niveau du ctDNA ( $p = 0,57$ ,  $p < 0,001$ ) pour les 41 échantillons de ctDNA présentant des mutations détectables au diagnostic. Concernant la réponse thérapeutique précoce, 45 patients (83 %, NA = 6) avaient un examen TEP-TDM négatif (Deauville ≤ 3) après C2 et neuf présentaient une réponse métabolique partielle (Deauville 4). La moyenne du delta SUVmax après C2 était de -78,8 %. Nous avons pu analyser le ctDNA après C2 pour 54 patients (90 %) et tous présentaient une absence de mutation détectable dans leur plasma après C2, en faveur d'une excellente réponse thérapeutique.

**Conclusion.** L'analyse de l'ADN tumoral circulant plasmatique par panel NGS ciblé permet de caractériser les variants somatiques au diagnostic chez les patients atteints de lymphome de Hodgkin classique et contribue à l'évaluation de la réponse thérapeutique précoce en complément du TEP-TDM après C2.

### 13-13 Évaluation spatiale multiplex du microenvironnement du lymphome de Hodgkin par digital spatial profiling : implications physiopathologiques et pronostiques

G. Aussedat<sup>\*1</sup>, T. Guedon<sup>2</sup>, T.G. Alexandra<sup>3</sup>, P. Desormaux<sup>4</sup>, E. Nicolas-Virelizier<sup>5</sup>, C. Chassagne-Clément<sup>6</sup>, D. Maucourt-Boulch<sup>2</sup>, J. Lopez<sup>4</sup>, H. Ghelquiers<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CHU Lyon Sud, Lyon ; <sup>2</sup> Biostatistiques, HCL - Hospices Civils de Lyon, Lyon ; <sup>3</sup> Anatomopathologie, CHU Lyon Sud, Lyon ; <sup>4</sup> Biochimie/biologie moléculaire, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>5</sup> Hématologie, Centre Léon Bérard, Lyon ; <sup>6</sup> Anatomopathologie, Centre Léon Bérard, Lyon

**Introduction.** Le lymphome de Hodgkin classique (LHC) est caractérisé par une très large prédominance du microenvironnement tumoral (MET) (composé notamment de lymphocytes T et de macrophages) représentant plus de 95 % de la tumeur et d'un faible contingent de cellules tumorales, les cellules de Hodgkin-Reed-Sternberg (HRS). La compréhension du rôle du microenvironnement dans la biologie du LHC a permis l'intégration dans l'arsenal thérapeutique des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (nivolumab, pembrolizumab) dont l'activité clinique est majeure chez des patients lourdement prétraités. Le concept de niche immunologique s'est développé, avec l'hypothèse d'une répartition spatiale de macrophages associés aux tumeurs (MAT) exprimant le marqueur PDL1 (*programmed cell death ligand 1*) et de lymphocytes T exprimant CTLA4 dans le voisinage immédiat des cellules de HRS, traduisant l'intensité des signaux de mise en veille immunitaire du MET par les cellules HRS.

**Matériels et méthodes.** Pour évaluer l'expression protéique du MET avec une résolution topographique, nous avons utilisé la plateforme multiplex de quantification protéique GeoMx Digital Spatial Profiling (DSP<sup>®</sup>) (NanoString Technologies), sur une cohorte de 25 patients présentant un LHC scléronodulaire non lié à EBV, dont 14 répondeurs au traitement de première ligne (pas de rechute), et 11 patients en rechute ou primoréfractaires. Le DSP permet la détection d'un panel de protéines (39 anticorps, associant notamment les marqueurs de la synapse immunologique comme CTLA4, PDL1, LAG3, VISTA), sur des cibles choisies sur une lame d'anatomopathologie en paraffine, par identification de codes-

barres (technologie Nanostring). L'étude protéomique du MET a porté sur les cellules CD3+ et CD68+, marquées en immunofluorescence, avec une distinction des zones (de dimension 100 µm par 100 µm) riches et pauvres en cellules HRS. Une méthode de régression linéaire a permis d'interpréter les différences d'expression.

**Résultats.** L'étude comparative des cohortes a montré que le profil de pronostic péjoratif était associé à une expression augmentée dans le segment CD68+ (macrophages) des marqueurs de la synapse immunologique (CD127, Tim-3, B7H3) ( $p < 0,01$ ) et du stroma (fibronectine) ( $p < 0,01$ ). La précision était supérieure à 0,90 dans un modèle prédictif. Dans le segment CD3+ (lymphocytes), la surexpression de marqueurs de la synapse immunologique (CD127 ( $p = 0,01$ ), Tim-3 ( $p = 0,02$ ), B7-H3 ( $p = 0,02$ ), CD80 ( $p = 0,06$ ), de la  $\beta$ -2-microglobuline ( $p = 0,09$ ), du stroma (fibronectine) ( $p < 0,01$ ) était associé à un profil péjoratif ; l'expression du Ki67 n'était pas associée à un pronostic péjoratif. La comparaison entre les zones riches et pauvres en cellules HRS n'a pas identifié de différence d'expression : l'indice de précision sur l'ensemble des marqueurs, était de 0,52.

**Conclusion.** A notre connaissance, il s'agit de la première l'évaluation du MET du LHC par une technologie multiplex protéomique donnant des pistes de réflexion sur sa composition dynamique et sa répartition topologique. Une expression différentielle a pu être corrélée au pronostic des patients (absence de rechute versus rechute/réfractaire). Ces données exploratoires devront être validées sur une série indépendante de plus grande taille. Par contre, nous n'avons pas mis en évidence d'expression différentielle entre les zones riches et pauvres en cellules de HRS avec le panel protéomique et les régions d'intérêt utilisés.

### 13-14 L'emploi d'un algorithme d'utilisation du méthotrexate, quelle que soit la fonction rénale, permet de changer radicalement le pronostic des lymphomes cérébraux post-transplantation

S. Choquet<sup>\*1</sup>, A. Lavaud<sup>2</sup>, I. Boussen<sup>3</sup>, D. Roos-Weil<sup>1</sup>, V. Morel<sup>4</sup>, V. Leblond<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris ; <sup>2</sup> Département d'hématologie, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Paris ; <sup>3</sup> Maladies infectieuses, Hôpital Saint-Louis, Paris ; <sup>4</sup> Hôpital Pitié Salpêtrière, Service d'hématologie, Paris

**Introduction.** Alors que les lymphoproliférations post-transplantation (LPT) systémiques sont de bon pronostic, avec une survie médiane de plus de six ans, les LPT cérébrales (LPTC) sont de pronostic sombre avec un taux de RC de 38 % et une survie globale de 43 % à trois ans. Le critère pronostic principal étant la réponse à la première ligne (Ref) nous avons émis l'hypothèse que la majorité des échecs de traitement étaient dus à l'absence ou à la sous-utilisation de la drogue majeure dans la prise en charge des LNH cérébraux, à savoir le méthotrexate (Mtx), en raison du taux élevé d'insuffisances rénales dans LPTC.

**Patients et méthodes.** Depuis avril 2017, les LPT cérébrales prises en charge à la Pitié Salpêtrière ont été systématiquement traitées par une association méthotrexate à j1, Cytarabine j2 et j3, tous les 15 j pendant six cures. La cytarabine est donnée à 2 g/m<sup>2</sup>/j lorsque la clairance de la créatinine (cc) est > 50 mL/min, 1 g/m<sup>2</sup>/j au-dessous. La dose de Mtx de la première cure est de 100 mg/m<sup>2</sup> en cas de dialyse ou de cc < 30 mL/min, entre 100 et 500 mg/m<sup>2</sup> pour cc entre 30 et 50 mL/min, entre 500 et 1 000 mg/m<sup>2</sup> entre 50 et 60 mL/min et/ou une albuminémie < 35 g/L et/ou > 65 ans, 3 000 mg/m<sup>2</sup> dans les autres cas. La dose de Mtx lors des cures suivantes dépend du dosage à 24 h du Mtx : en dessous de 1 µM la dose suivante est augmentée, au-dessus de 5 µM elle est diminuée sinon elle reste identique. Les résultats sont comparés à ceux des LPTC traitées avant avril 2017.

**Résultats.** Sur les 161 LPT prises en charge depuis 1990 à la Pitié Salpêtrière, 44 sont des LPTC, dont 10 traitées avec le nouvel algorithme, depuis avril 2017.

L'âge médian est de 58 ans, sept patients sont greffés rénaux ou repancréas, un de cœur et un de foie, tous sont des LPT de type B diffus à grandes cellules EBV positives et le diagnostic est fait en médiane 50 mois après la greffe. La cc est en médiane de 44 mL/min. Sur ces 10 patients, seulement deux avaient une cc > 60 mL/min, et un seul a pu recevoir 3 000 mg/m<sup>2</sup> de Mtx. Les autres patients ont reçu entre 200 et 1 000 mg/m<sup>2</sup> à la première cure, cinq ont pu avoir une dose augmentée lors des cures suivantes. Aucune aggravation de la fonction rénale ni surdosage de Mtx n'ont été notés. Sur les 10 patients neuf ont obtenu une rémission complète (90 %), un est décédé de progression au décours de la première cure et un a rechuté dans les trois mois. La survie globale (SG) médiane n'est pas atteinte (228 j+). En comparaison, sur les 33 LPTC traitées avant avril 2017, 10 ont obtenu une RC (30 %), six une RP et la SG médiane est de 314 jours, quant aux neuf LPTC traitées sans Mtx, une seule a obtenu une RC, une une RP et leur SG n'est que de 180 jours.

**Conclusion.** Contrairement aux idées reçues, le méthotrexate peut être utilisé quelle que soit la fonction rénale en adaptant sa dose à la cc puis

aux dosages à H24. Ce nouvel algorithme a permis de passer d'un taux de RC de 30 % à 90 %. En cas de confirmation sur de plus amples séries, cette nouvelle attitude devrait révolutionner la prise en charge des LPTC... mais également des autres LNH cérébraux en cas d'insuffisance rénale.

### 13-15 Étude de phase 2, en ouvert, évaluant le blinatumomab après une première ligne de chimiothérapie et rituximab chez des adultes ayant un lymphome diffus à grandes cellules B de haut risque nouvellement diagnostiqué

C. Thieblemont<sup>\*1</sup>, D. Katz<sup>2</sup>, M. Chu<sup>3</sup>, K. David<sup>4</sup>, N. Morley<sup>5</sup>, S. Khan<sup>6</sup>, Y. Chen<sup>7</sup>, J. Kalabus<sup>8</sup>, J. Morris<sup>9</sup>, A. Anderson<sup>10</sup>, A. Avilion<sup>11</sup>, E. Gonzales-Barca<sup>12</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris - Hôpital Saint-Louis, Paris ; <sup>2</sup> Oncology, Rush University Medical Center, Chicago, États-Unis ; <sup>3</sup> Oncology, Cross Cancer Institute, Edmonton, Canada ; <sup>4</sup> Oncology, Rutgers Cancer Institute of New Jersey, New Brunswick, États-Unis ; <sup>5</sup> Hematology, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, Royaume Uni ; <sup>6</sup> Hematology, Bon Secours St. Francis Hospital, Charleston, États-Unis ; <sup>7</sup> Biostatistics, Amgen, Thousand Oaks, États-Unis ; <sup>8</sup> Clinical pharmacology, Amgen, San Francisco, États-Unis ; <sup>9</sup> Global development, Amgen, Thousand Oaks, États-Unis ; <sup>10</sup> Clinical biomarkers, Amgen, Thousand Oaks, États-Unis ; <sup>11</sup> Clinical biomarkers, Amgen, San Francisco, États-Unis ; <sup>12</sup> Hematology, ICO Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Espagne

**Introduction.** L'association rituximab et chimiothérapie (R-chimio) est le traitement (ttt) de première ligne (1L) de référence du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB). Malgré l'efficacité de R-chimio, 30 % à 50 % des patients (pts) avec LDGCB de risque élevé rechutent avec un mauvais pronostic si la rechute est dans l'année du diagnostic. L'efficacité du ttt de rattrapage est inconstante, il y a un besoin de nouvelles options en 1L. Blinatumomab (blin) est un anticorps BiTE qui active les lymphocytes T cytotoxiques pour induire une lyse des cellules B exprimant le CD19. Cette étude de phase 2 multicentrique, évalue l'efficacité et la tolérance du blin après une 1L de R-chimio pour les pts avec LDGCB de haut risque nouvellement diagnostiqué.

**Patients et méthodes.** Pts ( $\geq 18$  ans) avec LDGCB à risque élevé (indice pronostic international (IPI) 3-5 et double/triple hit ou double expression MYC/BCL2) et ECOG  $\leq 2$ . Pour être éligibles au ttt par blin, les pts devaient avoir obtenu une réponse métabolique complète (RMC), partielle (RMP) ou stable, évaluée par TEP/TDM après période de pré-inclusion de six cycles de R-chimio. Blin administré en perfusion IV continue : C1 unique de 84 jrs (7 jrs : 9 µg/j, 7 jrs : 28 µg/j, 42 jrs : 112 µg/j, puis 28 jrs sans ttt), C2 facultatif de 28 jrs (7 jrs : 9 µg/j, 7 jrs : 28 µg/j et 14 jrs : 112 µg/j) et proposé uniquement aux pts sans progression métabolique (PM). Critère principal : incidence et sévérité des événements indésirables (EI). Autres critères : taux de réponse objective (TRO[RMC+RMP]) évalué selon critères de Lugano, maladie résiduelle (MRD) évaluée par l'ADN tumoral circulant dans le plasma et survie globale.

**Résultats.** 47 pts inclus : 17 (36 %) ont arrêté durant la phase de R-chimio (critères du protocole, n = 6 ; demande du pt, n = 5 ; progression de la maladie, n = 3 ; inéligibilité, n = 1 ; EI, n = 1 ; décès, n = 1), 30 (64%) ont terminé période pré-inclusion mais deux pts n'ont pas reçu blin. Parmi 28 pts traités par blin, 26 (93 %) ont un IPI haut ou haut-intermédiaire ; huit (29 %) sont double/triple hit et 10 (36 %) double expresseur. 26 (93 %) pts ont terminé C1, 10 pts/11 (91 %) ont terminé C2. Après la phase de R-chimio préalable à l'instauration du blin, 24 pts ont obtenu RM objectives et quatre non-réponse métabolique (NRM). Après ttt par blin, TRO (12 semaines après début du blin) : 89 % (25/28 pts ; IC95 %, 72-98). Quatre pts avec NRM avant blin ont obtenu des réponses objectives après ttt. Trois pts avec réponses objectives avant blin ont rechuté après le début du ttt. 26 (93 %) pts en vie après suivi un médian de 8,6 mois ; deux décès (progression de la maladie ; n = 1 ; infection sans lien avec ttt, n = 1). Neuf pts/13 (69 %) MRD positifs pendant la phase de R-chimio, tous devenus MRD négatifs après ttt par blin. Après ttt par blin, 17 pts/18 (94 %) sont MRD négatifs ; le pt MRD positif présente une PM. Pendant ttt par blin, 11 (39 %) pts ont eu EI de grade  $\geq 3$ , cinq (18 %) EI de grade  $\geq 4$ . Deux (7 %) pts ont arrêté ttt pour EI (neurotoxicité de grade 3 ; neutropénie de grade 4). Les événements neurologiques (EN) ont été décrits chez 17 (61 %) pts, dont trois (11 %) EN de grade 3 et un EN entraînant arrêt du ttt (données concordantes avec celles d'autres rapports sur le blin). Aucun pt avec syndrome de relargage de cytokines de grade  $\geq 3$ . Autres événements d'intérêt de grade  $\geq 3$  : neutropénie et neutropénie fébrile (n = 4;14%), infection (n = 3;11%).

**Conclusion.** L'administration d'une monothérapie par blin chez des pts ayant un LDGCB de haut risque nouvellement diagnostiqué après une 1L de R-chimio a permis d'obtenir un TRO de 89 %. Les données de tolérance concordent avec celles d'autres études menées sur le LDGCB. Blin est une option thérapeutique à envisager pour les DLBCL à haut risque de rechute précoce.

### 13-16 Utilisation précoce des corticostéroïdes avec l'axicabtagène ciloleucel chez des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute

M. Topp<sup>1</sup>, T. Van Meerten<sup>2</sup>, R. Houot<sup>3</sup>, M. Minnema<sup>4</sup>, N. Milpied<sup>5</sup>, P. Lugtenburg<sup>6</sup>, C. Thieblemont<sup>7</sup>, M. Wermke<sup>8</sup>, K. Song<sup>9</sup>, I. Avivi<sup>10</sup>, J. Kuruvilla<sup>11</sup>, U. Dührsen<sup>12</sup>, R. Chu<sup>13</sup>, L. Zheng<sup>13</sup>, V. Plaks<sup>13</sup>, A. Kerber<sup>13</sup>, M.J. Kersten<sup>14</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Allemagne ; <sup>2</sup> University Medical Center Groningen, on Behalf of Hovon/LLPC (Lunenbourg Lymphoma Phase I/II Consortium), Groningen, Pays-Bas ; <sup>3</sup> CHU Rennes, Univ Rennes, Inserm & EFS, Rennes ; <sup>4</sup> University Medical Center Utrecht, Utrecht, Pays Bas, on Behalf of Hovon/LLPC (Lunenbourg Lymphoma Phase I/II Consortium), Utrecht, Pays-Bas ; <sup>5</sup> CHU Bordeaux, Service d'hématologie et thérapie Cellulaire, F-33000, Bordeaux ; <sup>6</sup> Erasmus MC, Lunenburg lymphoma phase I/II Consortium - Hovon/llpc, on behalf of Hovon/LLPC (Lunenbourg Lymphoma Phase I/II Consortium), Rotterdam, Pays-Bas ; <sup>7</sup> Hémato-oncologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris - Hôpital Saint-Louis, Paris ; <sup>8</sup> NCT/UCC early Clinical trial unit, University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Allemagne ; <sup>9</sup> The University of British Columbia, Division of Hematology, Vancouver, Canada ; <sup>10</sup> Sourasky Medical Center, Department of Hematology, Tel-Aviv, Israël ; <sup>11</sup> Princess Margaret cancer centre, University of Toronto, Toronto, Canada ; <sup>12</sup> University Hospital Essen, Klinik für Hämatologie, Essen, Allemagne ; <sup>13</sup> Kite, a gilead company, Santa Monica, California, États-Unis ; <sup>14</sup> Academic Medical Center, University of Amsterdam, on behalf of Hovon/LLPC (Lunenbourg Lymphoma Phase I/II Consortium), Amsterdam, Pays-Bas

**Introduction.** Dans l'étude ZUMA-1, qui a évalué l'axicabtagène ciloleucel (axi-cel) (traitement autologue CAR-T anti-CD19), 11 % et 32 % des patients (pts) des cohortes 1 et 2 (C1+2 ; n = 101) ont présenté un syndrome de relargage de cytokines (CRS) et des effets neurologiques (EN) de grade  $\geq 3$  [1]. Le suivi médian était de 39,1 mois, la survie globale (SG) médiane de 25,8 mois, et le taux de SG à trois ans à 47 % [2]. Une cohorte d'expansion (Cohorte 4 [C4]) a permis d'évaluer l'impact d'un usage plus précoce de corticostéroïdes (CS) sur les effets indésirables (EI). Nous présentons ici l'analyse principale de la C4.

**Patients et méthodes.** Les pts éligibles pouvaient recevoir une chimiothérapie d'attente (non autorisée dans les C1+2), et ont reçu un traitement de lymphodéplétion avant la perfusion d'axi-cel à  $2 \times 10^6$  cell/kg. Les pts de la C4 ont reçu des CS lors d'EN ou de SRC de grade un après trois jours de traitements symptomatiques. Les critères d'évaluation principaux de l'étude étaient l'incidence et la gravité des EN et des CRS. Les critères secondaires étaient l'efficacité et des analyses de biomarqueurs.

**Résultats.** À la date du 6 mai 2019, 41 pts avaient reçu de l'axi-cel, avec un suivi médian de 8,7 mois. Les pts ayant reçu un traitement d'attente (68 %) montraient tous encore des signes de maladie après la fin de celui-ci. L'âge médian était de 61 ans ; 63 % présentaient un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ; 49 % avaient un indice ECOG de un ; 70 % avaient une maladie de stade III/IV ; 68 % étaient réfractaires au traitement de  $\geq 2^{\circ}$  ligne ; 63 % avaient déjà reçu  $\geq 3$  traitements antérieurs ; et 20 % avaient rechuté après une autogreffe. Les pts de la C4 présentaient une charge tumorale (CT) moindre (somme des plus grands diamètres [SPD] ; C4 :  $2\ 100\ \text{mm}^2$  C1+2 :  $3\ 723\ \text{mm}^2$ ). Une plus grande proportion de pts de la C4 a reçu une dose de CS ou du tocilizumab comparés aux C1+2 (73 % et 76 %, contre 27 % et 43 %). Au sein de la C4, moins de pts ont présenté un CRS (2 %) et d'EN (17 %) de grade  $\geq 3$ , comparés aux pts des C1+2. Le taux de réponse objectif dans la C4 était de 73 % (RC : 51 %). Avec un suivi de  $\geq 6$  mois, la réponse était en cours chez 54 % des pts de la C4, contre 44 % des pts des C1+2. Bien que la plupart des pts de la C4 aient présenté des CT moins élevées qu'au sein des C1+2, les réponses étaient comparables même après correction de la CT. La durée médiane de réponse était de 8,9 mois, très proche de celle des C1+2 (8,1 mois ; Locke, AACR2017). La survie sans progression médiane était de 11,7 mois ; la SG médiane n'a pas été atteinte. Les concentrations maximales des CAR T cells étaient de 42 cellules/ $\mu\text{l}$  dans les C1+2, contre 59 cellules/ $\mu\text{l}$  pour la C4. L'aire sous la courbe des CAR T cells dans les C1+2 était de 462 cellules/ $\mu\text{l} \times \text{jours}$ , contre 512 cellules/ $\mu\text{l}$  dans la C4. L'expansion des cellules CAR T en fonction de la CT était comparable entre les cohortes. À noter, les niveaux de biomarqueurs généralement associés aux EN, y compris la ferritine (avant et après le traitement) et l'IL-2 (après traitement) étaient plus faibles dans la C4 que dans les C1+2.

**Conclusion.** Une utilisation plus précoce des CS semble réduire la gravité des CRS et des EN liés au traitement par CAR T cells, sans affecter l'efficacité. Les conclusions sont limitées par l'absence de randomisation, et par les différences dans les tailles de population ainsi que les caractéristiques initiales entre les cohortes. Optimiser la prise en charge des EI est important pour améliorer le profil bénéfice-risque du traitement par CAR T cells.

### 13-17 Perfusion courte d'obinutuzumab chez des patients atteints de lymphome folliculaire avancé non précédemment traités : l'étude GAZELLE

MA. Canales<sup>1</sup>, TA. Buchholz<sup>2</sup>, JR. Mason<sup>3</sup>, JM. Parreira<sup>4</sup>, MS. Tomiczek<sup>4</sup>, K. Hübel<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, University Hospital La Paz, Madrid, Espagne ; <sup>2</sup> Hématologie, Scripps MD Anderson Cancer Center, John J. Hopkins Drive, San Diego, États-Unis ; <sup>3</sup> Hématologie, Scripps Health, La Jolla, États-Unis ; <sup>4</sup> Hématologie, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Suisse ; <sup>5</sup> Hématologie, Uniklinik Köln, Cologne, Allemagne

**Introduction.** Si des traitements plus efficaces du lymphome folliculaire (LF) sont aujourd'hui recherchés, des traitements offrant une meilleure facilité d'utilisation sont également attendus par les patients (pts) et le personnel soignant. Obinutuzumab (G) + chimiothérapie (chimio) a démontré sa supériorité en termes de SSP avec un profil de tolérance comparable à rituximab (R)-chimio chez des pts atteints de LF non précédemment traités dans l'étude de phase III GALLIUM (Marcus *et al.* NEJM 2017). Tout comme de nombreux traitements anticancéreux intraveineux, G est associé à des réactions liées à la perfusion (IRRs). La plupart des IRRs avec G apparaissent à la 1<sup>re</sup> perfusion, et diminuent lors des perfusions suivantes (Marcus *et al.* NEJM 2017). Afin de diminuer le risque d'IRRs, G est administré en perfusion longue (4 h). Un moyen de simplifier le traitement du LF serait de réduire les temps de perfusion. Le gain de temps d'une perfusion plus courte apporterait un bénéfice aux pts et aux hôpitaux de jour, augmentant la disponibilité des fauteuils de perfusion et l'efficacité du personnel soignant. R peut être administré en perfusion courte (PC) de 90 minutes si la 1<sup>re</sup> dose de R est bien tolérée. La tolérance de G administré en PC de 90 minutes après le premier cycle (C) a été démontrée chez des pts atteints de lymphome diffus à grandes cellules B non prétraités (étude GATHER ; Sharman *et al.* Leuk Lymphoma 2018), et chez des pts japonais atteints de lymphome non hodgkinien (étude GATS ; Ohmachi *et al.* Jpn J Clin Oncol 2018). Nous rapportons les détails d'une étude de phase IV en cours évaluant une administration en PC de G chez des pts atteints de LF non précédemment traités.

**Patients et méthodes.** GAZELLE (MO40597) est une étude multicentrique, ouverte, évaluant la tolérance de G-chimio, avec G administré en PC à partir du C2 chez des pts atteints de LF CD20+ non précédemment traités (stade III/IV ou II bulky [critères d'initiation du traitement du Groupe d'étude des lymphomes folliculaires], ECOG de 0-2, espérance de vie  $\geq 12$  mois).

**Résultats.** Les pts reçoivent G (1 000 mg) en intraveineux au jour (J) 1, J8, et J15 du C1, et à J1 des cycles ultérieurs + chimiothérapie (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone [CHOP], cyclophosphamide, vincristine, et prednisone [CVP], ou B selon le choix de l'investigateur). G sera administré à la vitesse de perfusion classique au C1 (résumé des caractéristiques du produit G, 2017) et en PC (~90 minutes) à partir du C2 pour les pts n'ayant pas eu d'IRR de Gr  $\geq 3$  au C1. La définition d'une IRR est un événement indésirable (EI) apparaissant pendant ou  $\leq 24$  h de la fin de la perfusion de G et jugé par l'investigateur comme lié à la perfusion. Les pts recevront les doses ultérieures de G à la vitesse de perfusion classique s'ils ont eu une IRR de Gr  $\geq 3$  pendant ou après le C1 ; la décision de reprendre une PC étant laissée à l'investigateur. Le critère principal est l'incidence d'IRRs de Gr  $\geq 3$  au C2 chez les pts traités par G en perfusion standard au C1 sans IRR de Gr  $\geq 3$ . Les critères secondaires incluent : Els, temps jusqu'à IRR, nature et durée des IRRs de Gr  $\geq 3$  et durée d'administration de G par cycle (tolérance), et taux de réponse globale (investigateur) à la fin de l'induction, SSP et survie globale à la fin de l'étude, et taux de réponse complète à 30 mois (efficacité).

**Conclusion.** L'étude est en cours et doit durer environ quatre ans (temps entre premier pt inclus et fin de l'étude) et inclura au total 112 pts.

### 13-18 AMAFRICA, un programme patient-navigateur pour accompagner les patients atteints de lymphome sous chimiothérapie en Côte d'Ivoire : une étude prospective randomisée

DA. Silue<sup>\*1</sup>, KG. Koffi<sup>1</sup>, C. Laurent<sup>2</sup>, K. Boidy<sup>3</sup>, S. Kouis<sup>4</sup>, K. Ismael<sup>3</sup>, G. Compaci<sup>5</sup>, ZH. Adebaba<sup>3</sup>, RP. Botti<sup>3</sup>, S. Bognini<sup>3</sup>, DC. Nanho<sup>3</sup>, I. Sanogo<sup>3</sup>, F. Despas<sup>6</sup>, G. Laurent<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique, université Félix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire ; <sup>2</sup> Anatomopathologie, CHU Toulouse - Casselardit Ancely, Toulouse ; <sup>3</sup> Hématologie, Centre Hospitalo-Universitaire de Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire ; <sup>4</sup> Hématologie clinique, université Félix Houphouët Boigny, Abidjan ; <sup>5</sup> Hématologie clinique, IUCT Oncopole, Toulouse ; <sup>6</sup> Pharmacologie, CHU Toulouse, Institut Universitaire du Cancer, Toulouse ; <sup>7</sup> Hématologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse

**Introduction.** Des études antérieures ont indiqué que l'assistance des patients atteints de cancer et de niveau socioéconomique faible à travers

les procédures patient-navigateur (PN) ou dérivées améliorent leur prise en charge et favorisent leur adhésion à la chimiothérapie. Dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI), le refus et l'abandon de la chimiothérapie ont été documentés comme des facteurs défavorables majeurs pour le traitement du cancer. Nous avons pensé que l'AMA (assistance médicale ambulatoire) qui a été diffusée en oncologie puis en oncologie à Toulouse puis à l'échelle nationale, et en plus de sa simplicité, elle y a fait la preuve de son efficacité en améliorant la compliance, l'efficacité et la sécurité des soins. Nous nous proposons d'évaluer l'AMA dans le contexte d'un hôpital universitaire africain. L'étude a été appelée AMAFRICA. L'objectif est que AMAFRICA pourrait améliorer la prise en charge des Lymphomes Malins (LM) sous chimiothérapie dans les PRFI.

**Patients et méthodes.** C'était une étude prospective de 24 mois, mise en place au CHU de Yopougon d'Abidjan (Côte d'Ivoire) avec et inspirée par Oncopole/Toulouse avec l'appui financier de la Fondation Pierre Fabre. Cent patients africains ont été randomisés : un bras dit AMAFRICA bénéficiant d'une assistance financière et des appels téléphoniques à domicile et à un bras contrôle dit non AMAFRICA qui bénéficiait d'un suivi standard. Les principaux critères de jugement étaient le refus et l'abandon de la chimiothérapie. Le diagnostic reposait sur une double lecture à ABIDJAN (réfèrent pathologiste) et à TOULOUSE (expertise immunohisto-chimique).

**Résultats.** La plupart de nos patients étaient de jeunes adultes sans comorbidité, employés et vivant en couple, 13 % avaient entre 10 et 30 ans. Près de 60 % vivaient à Abidjan ou dans les environs, tandis qu'un 1/3 environ vivait à l'extérieur et parfois très loin. 77 % avaient un revenu inférieur à 100 USD. Les profils sociodémographiques étaient similaires entre les groupes AMAFRICA et non AMAFRICA. Le taux de discordance entre l'Histologie et IHC était de 58,8 % et concernait le plus, les LCM, LZM, Lymphome lymphoblastique. Dans le groupe AMAFRICA, l'infirmière coordonnatrice a effectué 364 appels téléphoniques, dont 19 % d'appels manqués. Ceux-ci étaient plus fréquents chez les patients vivants en dehors d'Abidjan, âgés de plus de 50 ans et à faible revenu. Les taux de refus et d'abandon atteignaient respectivement 43 % et 17 %. Le groupe AMA a affiché des taux de refus et d'abandon significativement inférieurs à ceux des témoins ( $P = 0,04$ ). De plus, seulement 29 patients ont terminé le traitement, parmi lesquels neuf (31 %) ont été traités avec une réduction de plus de 25 % de la dose totale (non adhérent). Enfin, seuls 20 patients ont reçu des doses complètes de chimiothérapie (adhérent). Le taux de réponse complète (RC) est faible et similaire dans les deux groupes (environ 16 %). Les raisons principales du refus étaient : décision personnelle par rapport au manque de soutien financier (46 %), opposition familiale (qui pouvait inclure des raisons financières) (15 %), interférence avec la médecine traditionnelle (11 %), obstacles liés au transport (7 %) découragement (7 %) ou diverses autres raisons (14 %). La survie globale (OS) médiane était de six mois. Cependant, appliquée aux patients qui ont reçu la pleine dose (20 %), la RC était meilleure d'environ 50 % et l'OS médiane supérieure à un an. (Log rank = 0,355 [NS]).

**Conclusion.** Cette étude a montré que la PN réduit le refus et l'abandon du traitement. Cependant, en raison d'une couverture insuffisante des soins, son impact final sur l'OS reste limité.

### 13-19 Impact de la chimiothérapie de première ligne chez les patients avec un lymphome B de haut grade et un réarrangement de Myc (isolé ou associé à un réarrangement de Bcl2 et/ou Bcl6)

S. Favre<sup>1</sup>, C. Botella-Garcia<sup>1</sup>, M. Parrons<sup>2</sup>, F. Bijou<sup>3</sup>, B. Deau-Fisher<sup>4</sup>, H. De-Courson<sup>5</sup>, N. Milpied<sup>6</sup>, K. Bouabdallah\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux ; <sup>2</sup> Département de pathologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux ; <sup>3</sup> Hématologie, Institut Bergonié, Bordeaux ; <sup>4</sup> Hématologie clinique, Hôpital Cochin, Paris ; <sup>5</sup> Neuroréanimation, CHU de Bordeaux, Bordeaux ; <sup>6</sup> Service d'hématologie, CHU de Bordeaux-Pessac, Pessac

**Introduction.** Le réarrangement de Myc (MycR) joue un rôle essentiel dans les lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) et est souvent associé à des réarrangements de Bcl2 et/ou Bcl6. Ces lymphomes de haut grade sont de mauvais pronostic avec des résultats décevants après les traitements standards alors que des traitements plus intensifs semblent donner de meilleurs résultats, mais il n'y a pas de consensus. Nous avons évalué l'impact du traitement de 1re ligne sur les survies des patients présentant un LBDGC MycR isolé ou associé à des réarrangements de Bcl2 et/ou Bcl6.

**Patients et méthodes.** Cette étude rétrospective et multicentrique porte sur des patients atteints de LBDGC MycR, traités entre 2012 et 2017. Ils ont reçu différents schémas d'induction avec ou sans greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en 1re ligne. Nous avons analysé leurs caractéristiques initiales, les différents schémas d'induction, les réponses et les survies. Tous ont eu une TEP-CT au diagnostic et en fin de traitement.

**Résultats.** Soixante-treize patients ont été inclus. L'âge médian était de 57,5 ans (18,5-91,2) avec 71 % d'hommes. Myc était associé à Bcl2

(43 %), Bcl6 (18 %) ou les deux (9 %). Le stade AA était  $\geq 3$  pour 82,2 % des patients et 75 % avaient un IPI  $\geq 2$ . Les chimiothérapies étaient du R-CHOP (49 pts) ou une chimiothérapie intensive (24 pts). Dix patients ont bénéficié d'une greffe de CSH (huit auto et 2 allo). Le taux de réponse globale (RG) (réponse complète et partielle) après l'induction était de 74 % (RC = 52 %) ; 29 pts étaient réfractaires. Après R-CHOP, le taux de RG était de 79,6 %. Après chimiothérapie intensive le taux de RG était de 62,5 %. Après un suivi médian de 25 mois (13-40), la survie sans progression et la survie globale étaient de 48 et 68 mois, avec une SSP et une SG à deux ans de 53,7 % et 70,4 % respectivement. La SSP et la SG à deux ans étaient respectivement de 47 % et 74 % après R-CHOP et de 60 % et 66,7 % après une chimiothérapie intensive. L'obtention d'une RC à l'issue de l'induction est fondamentale pour la survie ( $p < 0,0001$ ). L'autogreffe n'apporte pas de bénéfice en termes de survie chez les patients en réponse complète après induction (RC1).

**Conclusion.** Ces résultats ne semblent pas démontrer de bénéfice d'une chimiothérapie intensive par rapport au R-CHOP chez les patients avec un LBDGC qui ont un MycR isolé ou associé à Bcl2/Bcl6. En revanche, l'obtention d'une RC1 impacte fortement le pronostic. Ces résultats restent cependant à pondérer dans le contexte d'une étude rétrospective.

### 13-20 Comparaison des résultats obtenus à deux ans entre les études ZUMA-1 (axicabtagène ciloleucl) et SCHOLAR-1 chez des patients atteints de lymphome à grandes cellules B réfractaire

S. Neelapu<sup>1</sup>, F. Locke<sup>2</sup>, N. Bartlett<sup>3</sup>, L. Lekkakis<sup>4</sup>, P. Reagan<sup>5</sup>, D. Miklos<sup>6</sup>, C. Jacobson<sup>7</sup>, I. Braunschweig<sup>8</sup>, O. Oluwole<sup>9</sup>, T. Siddiqi<sup>10</sup>, Y. Lin<sup>11</sup>, M. Crump<sup>12</sup>, J. Kuruvilla<sup>13</sup>, E. Van Den Neste<sup>14</sup>, U. Farooq<sup>15</sup>, L. Navale<sup>16</sup>, V. Depuy<sup>16</sup>, J. Kim<sup>16</sup>, C. Gisselbrecht\*<sup>17</sup>

<sup>1</sup> The University of Texas MD Anderson cancer Center, Houston, Texas, États-Unis ; <sup>2</sup> Lee Moffitt cancer Center, Tampa, Florida, États-Unis ; <sup>3</sup> Washington University Medical School, St Louis, Missouri, États-Unis ; <sup>4</sup> University of Miami Health System, Sylvester Comprehensive Care Center, Miami, Florida, États-Unis ; <sup>5</sup> University of Rochester School of Medicine, Rochester, New York, États-Unis ; <sup>6</sup> Stanford University School of Medicine, Stanford, California, États-Unis ; <sup>7</sup> Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, États-Unis ; <sup>8</sup> Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, États-Unis ; <sup>9</sup> Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, États-Unis ; <sup>10</sup> City of Hope National Medical Center, Duarte, California, États-Unis ; <sup>11</sup> Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, États-Unis ; <sup>12</sup> Canadian Cancer Trials Group at Queen's University, Ontario, Kingston, Canada ; <sup>13</sup> Princess Margaret cancer centre, Toronto, Ontario, Canada ; <sup>14</sup> Hématologie clinique, cliniques universitaires UCL Saint-Luc, Bruxelles, Belgique ; <sup>15</sup> University of Iowa, Iowa City, Iowa, États-Unis ; <sup>16</sup> Kite, a Gilead Company, Santa Monica, California, États-Unis ; <sup>17</sup> Hémato-oncologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris - Hôpital Saint-Louis, Paris

**Introduction.** Lors de l'analyse rétrospective SCHOLAR-1 de patients atteints de lymphome à grandes cellules B (LGCB) réfractaire, le taux de réponse globale (TRG), qui était de 26 % (taux de réponse complète [RC] de 7 %) [1], a servi de comparateur pour de nouveaux traitements. Dans l'étude pivot ZUMA-1 de phase 1/2 évaluant l'axicabtagène ciloleucl (axi-cel), ou traitement autologue CAR-T anti-CD19, sur des patients atteints de LGCB réfractaire, le TRG était de 83 % (taux de RC : 58 %) [2]. Avec un suivi médian de 39,1 mois, la SG médiane était de 25,8 mois, et le taux de SG à trois ans était de 47 %. L'objectif ici est de comparer les résultats de ZUMA-1 et de SCHOLAR-1 après ajustement pour prendre en compte le statut réfractaire.

**Patients et méthodes.** Dans chaque étude, les patients présentaient une maladie stable depuis  $\leq 6$  mois avec  $\geq 4$  cycles d'un traitement de première intention ou  $\geq 2$  cycles d'un traitement ultérieur, une maladie progressive comme meilleure réponse, ou une rechute  $\leq 12$  mois après une autogreffe (GCS). Pour compenser de potentiels déséquilibres entre les études, des analyses standardisées ont pondéré de façon égale les proportions de patients selon leur statut réfractaire (réfractaires primaires, réfractaires au traitement de  $\geq 2^e$  ligne, ou rechute après la GCS) et GCS post-réfractaire. Des tests stratifiés Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) et des modèles de Cox ont été utilisés afin de comparer les odds ratio pour la réponse et les hazard ratio) pour la survie entre les études (valeurs de  $P$  descriptive et non ajustées pour la multiplicité).

**Résultats.** Dans l'étude SCHOLAR-1, 508 et 497 patients étaient respectivement évaluable pour la réponse et la survie. La durée médiane du suivi lors de la phase 2 de ZUMA-1 ( $N = 101$ ) était de 2,3 ans tandis que le suivi moyen pour SCHOLAR-1 allait de 7,6 à 14,8 ans parmi les cohortes. Une proportion plus élevée de patients ont reçu, dans ZUMA-1,  $\geq 3$  lignes de traitement (69 % contre 23 %) et étaient réfractaires au traitement de deuxième ligne ou plus (76 % contre 62 %) que dans SCHOLAR-1. Moins de patients, dans ZUMA-1 (26 %) par rapport à SCHOLAR-1 (45 %) ont été classés comme réfractaires primaires ; les taux de rechute dans l'année suivant la GCS étaient semblables d'une étude à

l'autre (21 % contre 18 %). Les taux de RG et de RC normalisés étaient respectivement de 72 % et 54 % dans ZUMA-1 contre 22 % et 7 %, dans SCHOLAR-1. Les odds ratio pour les taux de RG et de RC étaient respectivement 7,2 fois et 11,5 fois plus élevés, pour ZUMA-1 que pour SCHOLAR-1 (test CMH ;  $P < 0,0001$  pour les taux de RG et de RC). Le taux de survie standardisé à 2 ans était de 50 % (IC à 95 %, 40-59) pour ZUMA-1 et de 12 % (IC à 95 %, 9-15) pour SCHOLAR-1, ce qui correspond à une réduction du risque de décès de 73 % (Hazard Ratio = 0,27 ;  $P < 0,0001$ ).

**Conclusion.** Cette analyse standardisée des études ZUMA-1 et SCHOLAR-1 indique que le traitement par axi-cel, administré à une population sélectionnée, augmente les chances d'obtenir une réponse et réduit le risque de décès, en comparaison des schémas thérapeutiques standards dans une population non sélectionnée. Bien que ces résultats soient limités par l'évaluation rétrospective et des comparaisons interétudes, ils montrent que axi-cel constitue un traitement efficace pour les patients atteints de LGCB réfractaire.

### 13-21 Données de vie réelle des patients présentant un lymphome B agressif traités par cellules T à récepteur antigénique chimérique anti-CD19 à l'hôpital Lyon Sud

P. Sesques<sup>\*1</sup>, E. Ferrant<sup>1</sup>, V. Safar<sup>1</sup>, F. Wallet<sup>2</sup>, J. Tordo<sup>3</sup>, L. Karlin<sup>1</sup>, G. Brisou<sup>1</sup>, M. Vercasson<sup>1</sup>, V. Schwiertz<sup>4</sup>, F. Ranchon<sup>4</sup>, C. Rioufol<sup>5</sup>, M. Choquet<sup>1</sup>, P. Suijbert<sup>6</sup>, D. Ghergus<sup>1</sup>, F. Bouafia-Sauvy<sup>7</sup>, C. Golfier<sup>1</sup>, H. Lequeu<sup>1</sup>, A. Lazareth<sup>1</sup>, P. Devic<sup>8</sup>, TG. Alexandra<sup>9</sup>, S. Viel<sup>10</sup>, F. Venet<sup>11</sup>, V. Mialou<sup>12</sup>, O. Hequet<sup>13</sup>, H. Ghesquieres<sup>1</sup>, G. Salles<sup>1</sup>, E. Bachy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>2</sup> Service de réanimation, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>3</sup> Médecine nucléaire, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>4</sup> Urc, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>5</sup> Pharmacie, Hospices Civils de Lyon, Lyon ; <sup>6</sup> Hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; <sup>7</sup> Service d'hématologie, CHU Lyon Sud, Lyon ; <sup>8</sup> Neurologie, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>9</sup> Hématologie, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite ; <sup>10</sup> Pharmacie et immunomonitorage, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>11</sup> Immunologie, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>12</sup> Banque de tissus et cellules, efs aura, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>13</sup> EFS, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite

**Introduction.** Deux CAR-T anti-CD19 (axi-cel (axicabtagène ciloleucel (axi-cel) et tisa-cel (tisa-cel)) ont actuellement l'AMM en France dans le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) en deuxième rechute ou plus. Alors que les données en vie réelle recueillies aux États-Unis rapportent une efficacité superposable à celles observées dans les essais cliniques, les premiers résultats rapportés au Royaume-Uni sont inférieurs. (1-2).

**Patients et méthodes.** Les données de 76 patients (pts) ayant reçu une ( $n = 74$ ) ou deux ( $n = 2$ ) réinjections de CAR T entre janvier 2017 et décembre 2019 ont été collectées. Parmi ces 76 pts, les données de 54 pts avec un lymphome B diffus à grandes cellules ( $n = 36$ ), un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMP) ( $n = 4$ ), un lymphome folliculaire transformé (fFL) ( $n = 12$ ), ou un autre lymphome indolent transformé en LDGCB ( $n = 2$ ) traités hors essai clinique et avec un suivi minimal de un mois, ont été analysées et sont rapportées.

**Résultats.** L'âge médian de cette cohorte de 54 pts est de 59 ans (27-75). L'ECOG est  $\geq 2$  chez 26 % des pts. Le nombre de lignes de traitements médian avant la leucophrèse est de trois (2-6). Cinquante-deux pts (96 %) ont bénéficié d'une chimiothérapie de bridging et le délai médian entre la leucophrèse et la réinfusion est de 42 jours (17-131).

Avec un suivi médian de six mois (1-13), la médiane de survie sans progression (SSP) est de 3,0 mois (IC à 95 %, 2,3-4,7) et la médiane de survie globale (SG) de 7,5 mois (6,0-12,7). Les taux de réponse globale (RG) à un mois et à trois mois sont respectivement de 63 % et de 35 % dont 50 % et 32 % de rémission complète (RC). Le taux de meilleure RG est de 66 %. Quarante-six pts (85 %) ont présenté un syndrome de relargage cytokinique (SRC) (tous grades) dont seulement cinq (9 %) de grade  $\geq 3$ . Trente-huit pts ont reçu du Tocilizumab (70 %). Seize pts (30 %) ont présenté une neurotoxicité (NT) (tous grades) dont six (11 %) de grade  $\geq 3$ . Vingt pts ont reçu de la dexaméthasone (37 %).

En analyse univariée ( $P < 0,05$ ), les facteurs prédictifs d'une SSP péjorative sont le nombre de lignes de traitement antérieures  $\geq 4$  ( $P = 0,001$ ) et une CRP  $> 50$  mg/L lors de la lymphodéplétion ( $P = 0,003$ ). Pour la SG, sont prédictifs le nombre de lignes de traitement antérieures  $\geq 4$  ( $P = 0,019$ ) et un SRC de grade  $\geq 3$  ( $P = 0,020$ ).

En analyse multivariée (modèle de Cox, stepwise, seuil d'entrée fixé à  $P = 0,2$ ), les facteurs prédictifs pour la SSP sont le nombre de lignes de traitement antérieures  $\geq 4$  et un taux de LDH  $> 2N$  lors de la lymphodéplétion.

Aucune différence significative d'efficacité ou de toxicité n'est retrouvée entre axi-cel ( $n = 25$  pts) et tisa-cel ( $n = 29$  pts) hormis une utilisation plus fréquente de dexaméthasone avec axi-cel (52 % v 24 %,  $P = 0,034$ ).

**Conclusion.** Par rapport aux données des essais cliniques, ces premiers résultats en vie réelle semblent superposables en termes de réponse

précoce complète au mois 1. En revanche le maintien de la réponse dans le temps et la SG semblent inférieurs aux données obtenues dans les essais cliniques et les données de vie réelle aux USA. Bien que les méthodes d'évaluation des effets indésirables varient entre les études, nos données confirment le meilleur contrôle du SRC et de la NT sévères en vie réelle. Ces données nécessitent d'être consolidées par un suivi à plus long terme.

### 13-22 Données de vie réelle dans les lymphomes de la zone marginale, splénique et ganglionnaire, à partir des trois registres spécialisés

S. Gauthier<sup>\*1</sup>, E. Cornet<sup>2</sup>, S. Orazio<sup>3</sup>, JM. Poncet<sup>2</sup>, H. Rachou<sup>3</sup>, M. Mounier<sup>1</sup>, C. Bommier<sup>4</sup>, A. Monnerieu<sup>3</sup>, X. Troussard<sup>2</sup>, C. Thieblemont<sup>4</sup>, M. Maynadie<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Registre des hémopathies malignes de côte d'or, Inserm 1231, Université de Bourgogne, Dijon ; <sup>2</sup> Registre régional des hémopathies malignes de Basse-Normandie, CHU de Caen, Caen ; <sup>3</sup> Registre des hémopathies malignes de la Gironde, Institut Bergonié, Bordeaux ; <sup>4</sup> Hématologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris - Hôpital Saint-Louis, Paris

**Introduction.** En France métropolitaine, l'incidence des Lymphomes de la Zone Marginale (LZM) en 2018 (standardisée sur la population européenne) est estimée à 3,3/100 000 personnes-année (p-a) chez l'homme et 2,4/100 000 p-a chez la femme. Cela représente 2790 nouveaux cas en 2018 (52 % d'hommes) avec un âge médian au diagnostic de 69 ans chez l'homme et de 72 ans chez la femme. La survie nette à cinq ans des LZM diagnostiqués en France entre 2005 et 2010 est de 86 % [83-89].

**Patients et méthodes.** Les LZM comportent trois sous-entités histologiques : le LZM de type extra-ganglionnaire, le LZM ganglionnaire ou Nodal (LZMN) et le LZM Splénique (LZMS). Ces deux dernières formes de présentation clinique disséminée, représentent respectivement 10 % et 20 % des LZM. Actuellement, peu de données épidémiologiques concernant ces deux entités sont disponibles dans la littérature. Nous avons ainsi cherché à décrire leurs caractéristiques épidémiologiques à partir de cas enregistrés dans les bases des trois registres français spécialisés en hématologie (Basse Normandie, Côte-d'Or et Gironde), les critères d'inclusion pour les LZMS étant les suivants : immunophénotypage compatible et splénomégalie ou histologie splénique. Les cas sans syndrome tumoral ont été exclus.

**Résultats.** Entre 2002 et 2014, 626 cas ont été diagnostiqués dans les trois zones registres, dont 284 LZMN (45 %) et 342 LZMS (55 %). La médiane de suivi est de sept ans à la date de point du 1<sup>er</sup> janvier 2018. L'incidence standardisée sur la population européenne est de 0,44/100 000 p-a pour les LZMS et 0,54/100 000 p-a pour les LZMN ( $p = 0,02$ ). Il n'y a pas de différence significative entre les deux entités en ce qui concerne l'âge médian (72 ans ; min : 22 ; max : 94), le sexe (322 cas chez les H ; 304 cas chez les F) (sex-ratio : 1,45) et la notion d'antécédent personnel d'un autre cancer dans 18 % des cas. En dehors de la présence d'une splénomégalie caractéristique, les LZMS ont un stade Ann-Arbor plus fréquemment avancé avec 81 % de stade IV que les LZMN (55 %,  $p < 0,001$ ), une anémie également plus fréquente (hémoglobine à 11,5 g/dl (6,1-16,2) vs 13,2 (4,7-17,7) ;  $p < 0,001$ ) et un nombre de plaquettes au diagnostic inférieur avec 131 000 plaquettes/mm<sup>3</sup> (4 000-739 000) vs 228 000 (8 000-2 380 000) ( $p < 0,001$ ). Les LZMS sont plus souvent traités juste après le diagnostic que les LZMN (60 % versus 42 % ;  $p < 0,001$ ). Dans 43 % des cas, les LZMS sont traités par splénectomie seule en première intention et reçoivent moins de chimiothérapie associée au rituximab que les LZMN (26 % vs 46 % ;  $p < 0,001$ ). Les LZMS ont un pronostic plus défavorable (34 % des patients décédés à cinq ans vs 27 %,  $p = 0,04$ ). La survie nette à cinq ans des LZMS est de 74 % et des LZMN de 83 % ( $p = 0,02$ ). Les LZMS se transforment dans 9 % des cas contre 12 % pour les LZMN, sans différence significative.

**Conclusion.** Les données d'incidence et de survie seront analysées en fonction de différents paramètres comme l'âge, le sexe, la zone géographique ou la prise en charge thérapeutique.

### 13-23 Impact pronostique du premier séjour en réanimation dans une cohorte de patients atteints de lymphomes B diffus à grandes cellules nouvellement diagnostiqués traités par rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone

A. Zduniak<sup>\*1</sup>, J. Lequesne<sup>2</sup>, SD. Mihailescu<sup>2</sup>, P. Lenain<sup>1</sup>, N. Contentin<sup>1</sup>, LF. Pepin<sup>1</sup>, AL. Menard<sup>1</sup>, S. Lepretre<sup>1</sup>, E. Lemasle<sup>1</sup>, H. Lanic<sup>1</sup>, A. Stamatoullas<sup>1</sup>, H. Tilly<sup>1</sup>, F. Tamion<sup>3</sup>, F. Jardin<sup>1</sup>, V. Camus<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique, Centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>2</sup> Unité de recherche clinique, Centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>3</sup> Service de médecine intensive réanimation, CHU Charles-Nicolle, Rouen

**Introduction.** Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) est le sous-type de lymphome le plus fréquent. Environ 5 % des nouveaux cas de LBDGC requièrent habituellement un transfert en réanimation avant le

deuxième cycle de chimiothérapie. Malgré les progrès des techniques de réanimation et des soins de support, le taux de mortalité en réanimation demeure élevé, de l'ordre de 34 à 68 % suivant les séries. Il n'existe que peu de données publiées concernant les facteurs impactant le pronostic des patients atteints de LBDGC suite à une admission en réanimation lors de la première ligne de traitement.

**Patients et méthodes.** Nous avons réalisé une étude cas-témoins rétrospective monocentrique incluant les patients adultes atteints d'un LBDGC en première ligne de traitement (R-CHOP/R-CHOP-like) entre 2008 et 2018. L'objectif principal était de comparer la survie globale à deux ans à partir du diagnostic des patients ayant séjourné en réanimation par rapport à une cohorte de patients témoins n'ayant jamais requis de transfert en réanimation à l'aide d'un appariement 1:2 sur l'âge et le score IPI. Les objectifs secondaires étaient de déterminer la survie sans progression à deux ans ainsi que les facteurs pronostiques de mortalité en réanimation. L'analyse statistique a été effectuée avec une correction de Hochberg pour tests multiples.

**Résultats.** Au total, 828 LBDGC ont été diagnostiqués entre 2008 et 2018 dans notre centre et 51 (6,2 %) patients ont été admis en réanimation lors de leur première ligne de traitement. L'âge médian des cas à l'admission en réanimation était de 62 ans [54-72], les patients étaient majoritairement atteints d'un LBDGC de stade III-IV (98 %), avec des symptômes B (60,8 %) et un score IPI élevé 3-5 (80,4 %). Le premier motif d'admission était la détresse respiratoire aiguë (39,2 %). Le délai médian entre le diagnostic et l'admission en réanimation était de 38 jours [20-83]. 15 patients (29,4 %) sont décédés durant leur séjour en réanimation. Le taux de survie globale à deux ans était inférieur chez les patients ayant été admis en réanimation : 34,8 % (IC 95 % : 23,5-51,6 %) vs 66,2 % (IC 95 % : 57,2-76,5 % ;  $p < 0,0001$ ). Le taux de survie sans progression à deux ans était également inférieur chez les patients ayant séjourné en réanimation : 28,3 % (IC 95 % : 18,15-44,2) vs 58,3 % (IC 95 % : 49,3-69 % ;  $p < 0,0001$ ) chez les patients témoins. En analyse univariée, les variables associées au décès en réanimation étaient : l'âge au diagnostic (67 vs 59 ans ;  $p = 0,045$ ), un taux de lactates élevé au jour 1 (J1) de l'admission (médiane 3,51 vs 1,69 mmol/L ;  $p = 0,026$ ), le recours à la ventilation mécanique ( $p = 0,039$ ), la nécessité d'utiliser les amines vasopressives ( $p = 0,005$ ), le score IGSII élevé à J1 (moyenne 79 vs 47,6 ;  $p < 0,001$ ), le score SOFA élevé à J3 (médiane 11 vs 5 ;  $p = 0,013$ ). Après correction de Hochberg, les facteurs impactant défavorablement la survie en réanimation en analyse bivariée sont la nécessité d'un recours aux amines vasopressives et le score IGSII élevé à l'admission.

**Conclusion.** Environ 6 % des LBDGC en première ligne de traitement standard par R-CHOP nécessitent un transfert en réanimation et le taux de mortalité en réanimation est proche de 30 %. Le pronostic vital en réanimation est davantage lié au degré de gravité initiale du patient à l'admission qu'aux facteurs pronostiques propres au lymphome (IPI). L'admission en réanimation est un événement impactant fortement la survie globale et la survie sans progression à deux ans des patients atteints de LBDGC.

### 13-24 Lymphomes survenant sous immunosuppresseurs : étude monocentrique de 45 cas

G. Kalmi<sup>1</sup>, Q. Riller<sup>1</sup>, S. Bernard<sup>1</sup>, S. Amorim<sup>1</sup>, O. Ravdan<sup>1</sup>, V. Meignin<sup>2</sup>, E. De Kerviler<sup>3</sup>, JM. Zini<sup>1</sup>, D. Sene<sup>4</sup>, P. Brice<sup>1</sup>, C. Thieblemont<sup>1</sup>, L. Gilardin<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, Hôpital Saint-Louis (AP-HP), Paris ; <sup>2</sup> Laboratoire de pathologie, Hôpital Saint-Louis, Paris ; <sup>3</sup> Pôle de radiologie, Hôpital Saint-Louis, Paris ; <sup>4</sup> Médecine interne, Hôpital Lariboisière (AP-HP), Paris Cedex 10

**Introduction.** Les maladies auto-immunes (MAI) et leurs traitements immunosuppresseurs (IS) sont des facteurs de risque connus de survenue de lymphomes. Cependant, peu d'informations sont disponibles concernant leur prise en charge dans ce contexte.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique concernant les patients traités pour un lymphome entre 2004 et 2018 alors qu'ils étaient sous IS pour une MAI. Les informations cliniques, biologiques et radiologiques ont été relevées à partir des dossiers médicaux.

**Résultats.** Sur 45 patients inclus, 30 (67 %) sont des hommes, l'âge médian au diagnostic était de 57 ans (26-77). Les MAI concernées étaient : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI,  $n = 10$ ), dont six Maladies de Crohn), polyarthrite rhumatoïde (PR,  $n = 14$ ), Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS,  $n = 4$ ), psoriasis ( $n = 5$ , dont trois avec rhumatisme psoriasique), sclérose en plaques (SEP,  $n = 2$ ), spondylarthropathie ankylosante (SPA,  $n = 3$ ), lupus systémique ( $n = 2$ ), Maladie de Behçet ( $n = 2$ ), périartérite noueuse (PAN,  $n = 1$ ), sclérodémie limitée (CREST,  $n = 1$ ) et hépatite auto-immune type 2 (HA1,  $n = 1$ ). Lors de la survenue de l'hémopathie, la durée d'évolution médiane de la MAI était de 136 mois (5-414), soit 7/31 depuis moins de trois ans.

Lors du diagnostic de lymphome, les IS utilisés étaient du Méthotrexate (MTX) dans 22 cas (seul ( $n = 9$ ) ou en association ( $n = 13$ )), de l'Azathioprine (AZA) dans 12 cas (seul,  $n = 4$ ), des anti-TNF $\alpha$  dans 12 cas (seuls,  $n = 2$ ), ou divers (Interféron, hydroxychloroquine, rituximab (R), mycophénolate mofétil, ustékinumab, cyclophosphamide) pour les 10 cas restants. Les corticoïdes étaient employés dans huit cas, toujours en association avec les IS. Seuls deux patients sur 43 avaient une MAI active au diagnostic de lymphome, malgré les IS.

Les hémopathies rencontrées étaient : lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL,  $n = 13$ ), lymphome folliculaire (LF,  $n = 10$ ), lymphome de la zone marginale (LZM,  $n = 10$ ), lymphome de Hodgkin (LH,  $n = 3$ ), lymphome lymphocytaire/leucémie lymphoïde chronique (LLC,  $n = 4$ ), lymphome T ( $n = 3$ ), un lymphome lymphoplasmocytaire et une lymphoprolifération EBV induite CD20-. Les patients étaient diagnostiqués majoritairement à des stades avancés (III/IV) pour les DLBCL ( $n = 8$ ) et les LF ( $n = 6$ ) et localisés (I/II) pour les LZM ( $n = 8$ ) et les LH ( $n = 3$ ).

Le traitement de première ligne comprenait une polychimiothérapie à base d'anthracyclines pour 23 cas (CHOP/R-CHOP :  $n = 16$  ; R-ACVBP :  $n = 4$  ; ABVD :  $n = 3$ ), les autres traitements étaient : chloraminophène  $\pm$  rituximab ( $n = 5$ ), R-CVP ( $n = 4$ ), polychimiothérapie à base d'Aracytine ( $n = 2$ ), RFC ( $n = 2$ ), rituximab seul ( $n = 3$ ), chirurgie seule ( $n = 3$ ) et radiothérapie seule ( $n = 1$ ), ces quatre derniers cas étant des LZM. Trois patients ont bénéficié d'une intensification thérapeutique suivie d'une autogreffe (aucune allogreffe).

Les IS étaient arrêtés dans 40 cas et dans deux cas (un LF et un LZM localisés), une surveillance seule du lymphome était entreprise, persistante après plus de trois ans de suivi. L'arrêt des IS ne s'est accompagné d'une reprise évolutive de la MAI que dans deux cas. Lors des traitements des lymphomes, 14 patients ont présenté une toxicité de grade  $\geq 3$ , les chimiothérapies ont dû être modifiées dans sept cas. Après un suivi médian de 21 mois (2-123), cinq patients (9 %) sont décédés dont quatre des suites de leur hémopathie lymphoïde.

**Conclusion.** La prise en charge de ces pathologies est complexe, elle pose de nombreuses questions mais il ne semble pas y avoir d'excès de mortalité ou de toxicité particulière à redouter.

### 13-25 Un nouveau modèle pronostique et prédictif pour les lymphomes diffus à grandes cellules basé sur *international prognostic index* et PET-scan

V. Rebriere<sup>\*1</sup>, M. Maajem<sup>2</sup>, R. Abgrall<sup>2</sup>, F. Coutraud<sup>3</sup>, C. Berthou<sup>4</sup>, J.R. Eveillard<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hématologie Clinique, CHRU de Brest, Avenue Foch, Brest, France, Brest ; <sup>2</sup> Médecine nucléaire, CHRU de Brest, Avenue Foch, Brest, France, Brest ; <sup>3</sup> Médecine interne et pneumologie - ea3878, université de Bretagne occidentale, CHU Brest, Brest ; <sup>4</sup> Hématologie clinique, CHRU de Brest, hôpital Morvan, Brest

**Introduction.** La littérature médicale regorge de facteurs pronostiques et prédictifs développés pour les lymphomes B diffus à grandes cellules en 1<sup>re</sup> ligne mais finalement peu d'entre eux présentent un intérêt réel en pratique quotidienne. De nouveaux paramètres toujours plus complexes sont publiés, notamment les nouvelles classifications pronostiques issues de la biologie moléculaire en 2018 publiées dans le *New England Journal of Medicine* et *Nature*. Le but de ce travail est de proposer un nouveau score prédictif intégrant des données de l'*international prognostic index* (IPI) et du PET-scan.

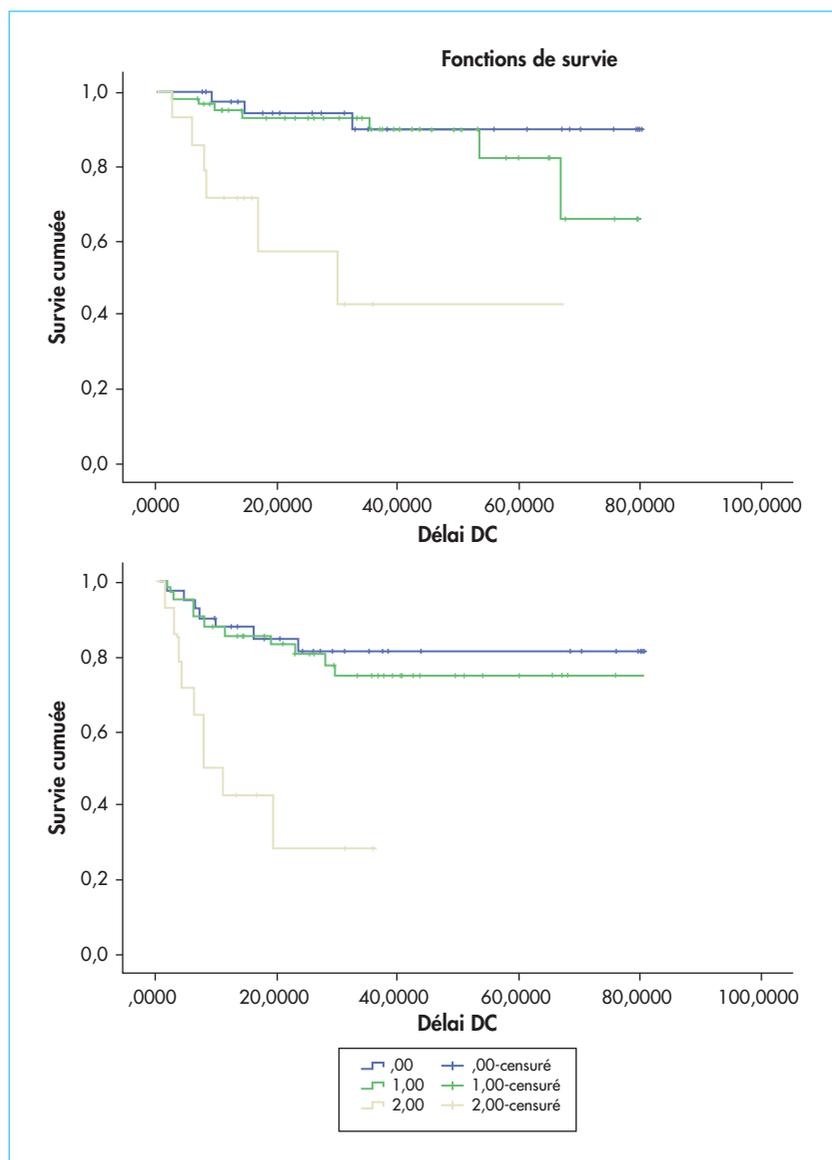
**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective basée sur l'analyse de la cohorte hospitalière de Bretagne Occidentale en hématologie, incluant des patients traités pour lymphome diffus à grandes cellules B entre janvier 2010 et décembre 2017 par R-CHOP. 120 patients ont été inclus.

**Résultats (figure 1).** Trois groupes distincts de patients sont identifiés sur la base du score IPI ( $< 3$  ou  $\geq 3$ ) et des données précoces de PET-scan post-2 cycles de chimiothérapie ( $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} 0-2 \geq 66\%$  ou  $< 66\%$ ).

La PFS-24 mois dans le groupe le plus défavorable soit deux facteurs de risque : IPI  $\geq 3$  et  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} 0-2 < 66\%$  est de 36,4 % et l'OS-24 mois de 72,7 %. Concernant le groupe intermédiaire, (un facteur de risque : IPI  $\geq 3$  or  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} 0-2 < 66\%$ ), la PFS-24 mois est de 82,8 % et l'OS-24 mois de 93 %. Concernant les patients les moins à risque soit IPI  $< 3$  et  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} 0-2 \geq 66\%$ , la PFS-24 est de 84 % et l'OS-24 mois de 96,7 %.

La combinaison IPI  $\geq 3$  and  $\Delta\text{SUV} 0-2 < 66\%$  est donc prédictive d'un risque de rechute multiplié par un facteur 10 (exactement 9,9). La combinaison IPI  $\geq 3$  et  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} 0-2 < 66\%$  est prédictive d'un risque de décès par six (exactement 6,1). Avoir un seul des facteurs de risques (IPI ou PET-scan) confère un risque de rechute augmenté de 1,24 soit relativement faible comparé au poids pronostique des facteurs combinés.

**Discussion.** Dans notre étude, les données d'immunohistochimie telles que le statut GCB ou ABC ne ressortait pas de manière significative, au contraire des statuts double exprimeur et double hit qui ressortaient de manière très significative et écrasaient le poids des données IPI



clinicobiologiques d'où leurs non-intégrations dans ce score pensé pour des patients traités par R-CHOP.

**Conclusion.** Ce score pronostique simple semble être un outil robuste et valide pour l'identification en pratique courante des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B d'évolution défavorable sous R-CHOP nécessitant des approches thérapeutiques alternatives.

### 13-23 Apport de la cytométrie en flux dans le diagnostic des lymphomes non hodgkiniens de phénotype T

S. Oukid<sup>\*1</sup>, S. Taoussi<sup>1</sup>, F. Lamraoui<sup>1</sup>, Y. Bouchakor Moussa<sup>1</sup>, KM. Benlabiod<sup>1</sup>, N. Rekab<sup>1</sup>, A. Ziani.<sup>2</sup>, A. Rebouh.<sup>2</sup>, C. Guezlane<sup>1</sup>, MT. Abad<sup>1</sup>, M. Bradai<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service hématologie, EHS ELCC cac. université Blida 1, laboratoire de recherche sur les, Hémopathies malignes et les hémoglobinoopathies, faculté de médecine, b.p 270, route, Soumaa, Blida, Algérie ; <sup>2</sup> Service hématologie, EHS ELCC CAC, Blida, Algérie

**Introduction.** La cytométrie en flux (CMF) aide à caractériser au mieux les hémopathies malignes, parfois elle permet de compléter ou de corriger un diagnostic cytologique et/ou histologique. Les résultats que nous présentons portent sur la caractérisation de 63 cas de lymphomes non hodgkiniens (LNH) de phénotype T par l'analyse des résultats de la CMF qui seront confrontés avec la cytologie et l'histologie dans certains cas.

**Patients et méthodes.** Sexe : 43 hommes et 20 femmes ; sex-ratio : 2,15. Age moyen est de 53 ans (3-86). L'étude des LNH est basée sur la cytologie, l'histopathologie et la cytométrie en flux. La CMF est effectuée

sur sang : 41 cas (66 %), moelle : deux cas, suc ganglionnaire : 17 cas (27 %) (ponction (GP) : 11 cas et trituration (GGT) : six cas), liquide pleural (LP) : trois cas. L'immunophénotypage a été réalisé à l'aide d'un panel ciblant les populations lymphoïdes T, B et NK.

**Résultats. LNH Lymphoblastique T :** 14 cas, 11 hommes et trois femmes. Age moyen de 28 ans (3-63). Manipulation sur GP : sept cas, GGT : quatre cas, LP : 3. Résultats de la CMF : Lymphoblastiques (T : sept cas, Cortical : quatre cas et immature : trois cas). L'étude histologique a retrouvé : un LNH Lymphoblastique : trois cas, LNH à petites cellules B : deux cas dont la relecture à confirmer le Lymphoblastique T. **LNHT :** six hommes avec un âge moyen de 64 ans (53-76). Manipulation sur GP : quatre cas, GGT : deux cas. Résultats de la CMF : LNHT : six cas et l'étude histologique a retrouvé un centroblastique : un cas, à grandes cellules : trois cas, Centroblastique Centrocytique : un cas et un LAI : un cas. **Sézary :** six cas, cinq hommes et une femme. Age moyen de 45 ans (30-66). Manipulation sur le sang : six cas. Résultats de la CMF : Sézary : six cas avec un trou phénotypique CD7 et inversion du rapport CD4/CD8 et expression que du CD4 dans les six cas. **LNH LGL CD8+ :** 12 cas, six hommes et six femmes. Age moyen de 62 ans (44-81). Manipulation sur le sang : 11 cas et MO : un cas. Cytologie : SLPC : huit cas et une LLC : quatre cas. Résultats de la CMF : LGL CD8+ : 12 cas avec un trou phénotypique dans sept cas et inversion du rapport CD4/CD8 avec expression que du CD8 dans les 12 cas. **SLPC T :** 18 cas, 11 hommes et sept femmes. Age moyen de 65 ans (39-86). Manipulation sur le sang : 18 cas. Cytologie : SLPC : 18 cas. Résultats de la CMF : SLPC T : 18 cas avec un trou phénotypique : huit cas et une inversion du rapport CD4/CD8 dans les 18 cas. **LNH TAB :** quatre cas, deux hommes et deux femmes. Age moyen de 60 ans (43-78). Manipulation sur le sang : quatre cas.

Cytologie : SLPC : quatre cas. Résultats de la CMF : LNHTAB : quatre cas avec un trou phénotypique : trois cas et inversion du rapport CD4/CD8 avec expression que du CD4 : trois cas. **Les autres LNHT** : trois cas, deux hommes et une femme. Âge moyen de 65 ans (37-80). Manipulation sur le sang : deux cas et moelle : un cas. Cytologie : SLPC : trois cas. Résultats de la CMF : LNHT GD : un cas, LNHT NK : un cas et Prolymphocytaire T : un cas. Un trou phénotypique du CD5 : un cas et inversion du rapport CD4/CD8 avec expression que du CD4 : deux cas.

**Discussion.** Dans notre série, l'anomalie la plus fréquente est l'absence d'expression du CD7 et du CD5 ainsi que l'inversion du rapport CD4/CD8 ce qui rejoint les données de la littérature.

**Conclusion.** Même si l'étude histopathologique demeure la référence diagnostique dans les LNHT, la CMF a été contributive pour déterminer le phénotype précis des LNHT. A ce titre, la classification actuelle de l'OMS intègre l'immunomarquage dans l'arsenal diagnostique pour définir les différents profils de LNHT et dont l'impact est de dégager des groupes pronostiques.

### 13-27 Intérêt de la vitesse de sédimentation dans le lymphome de Hodgkin en 2019

M. Schwarz<sup>\*1</sup>, A. Bachelot<sup>2</sup>, F. Genevieve<sup>2</sup>, C. Orvain<sup>1</sup>, A. Giltat<sup>1</sup>, C. Bescond<sup>1</sup>, J.B. Robin<sup>1</sup>, J. Paillassa<sup>1</sup>, M.P. Moles-Moreau<sup>1</sup>, A. Clavert<sup>1</sup>, V. Ugo<sup>2</sup>, M. Hunault-Berger<sup>1</sup>, A. Schmidt<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Maladies du sang, CHU D'Angers, Angers ; <sup>2</sup> Laboratoire d'hématologie, CHU D'Angers, Angers

**Introduction.** La VS est un marqueur pronostique dans le lymphome de Hodgkin corrélé au risque de rechute. Les études qui ont démontré ce caractère pronostique ont été réalisées dans les années 1990. A l'heure actuelle, la VS n'a quasiment plus d'indication en médecine hormis pour l'exploration du lymphome de Hodgkin. Se pose la question du maintien de cette analyse dans les laboratoires. Sa réalisation nécessite un automate et une procédure dédiée devant être accrédité Cofrac. La CRP est un marqueur de l'inflammation d'indication plus répandue ne pourrait-elle pas remplacer la VS dans l'exploration du lymphome de Hodgkin ?

**Patients et méthodes.** Étude rétrospective sur cinq ans au CHU d'Angers de tous les patients traités pour un lymphome de Hodgkin entre 2013 et 2018. La VS est considérée comme augmentée lorsqu'elle est > 30 mm/h selon les recommandations de l'ESMO pour le lymphome de Hodgkin. La CRP est augmentée lorsqu'elle est supérieure à 6 mg/L. Les analyses de survie sont réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier.

**Résultats.** 121 patients sont inclus, âge médian 40 ans (17-84). 10 % des patients sont de stade I (12), 43 % de stade II (52), 20 % de stade III (25) et 25 % de stade IV (31). 35 patients (29 %) ont un pronostic favorable, 29 (23 %) intermédiaire et 57 (47 %) défavorable. 5 % ont une masse bulky (> 10 cm), 39 % ont des signes généraux au diagnostic. 14 % vont rechuter au cours du suivi, suivi médian de 37 mois (1-77). La survie à trois ans est de 91 %, elle est de 98 % pour les patients ayant un pronostic favorable, de 100 % pour les pronostics intermédiaires et de 83 % pour les pronostics défavorables. 110 patients sur 121 (90 %) ont eu un dosage de CRP, qui est augmentée chez 81 patients (67 %) avec un taux médian de 45 mg/L (7-292). 78 patients (64 %) ont eu une VS mesurée, elle est augmentée chez 43 patients (35 %) avec un taux médian de 34 mm/h (31-141). Parmi ces 78 patients, l'augmentation de la VS n'a pas influencé la décision thérapeutique. Pour deux patients de stade IIAb, le critère b est retenu par sur une CRP augmentée. L'un d'eux n'a pas de dosage de VS et l'autre a une VS à 5 mm/h. Ces deux patients sont traités par une chimiothérapie de type BEACOPP devant une masse bulky > 10 cm. Sur les 51 patients de stade défavorable (stade III ou IV), 26 patients ont une VS augmentée (moyenne 76,6 [31-141]) et 41 patients ont une CRP augmentée (moyenne 97,2 [9-292]). Concernant la concordance des deux tests, 40 patients ont une VS augmentée, moyenne de 70,5 (31-141) et une CRP augmentée, moyenne de 84,2 (14-292). En revanche, 16 patients ont une CRP augmentée moindre, moyenne de 27,6 (9-72) avec une VS normale. Parmi ces 16 patients il est retrouvé un patient de stade I, 11 de stades II, deux de stades III et deux de stades IV. Cinq ont des signes généraux et cinq présentent une masse bulky. La valeur moyenne de la CRP est clairement différente entre le groupe CRP augmentée et VS augmentée versus le groupe ayant une VS normale avec une CRP augmentée. Dans une seule situation un patient de stade III a une CRP négative avec une VS augmentée, il a reçu six cycles d'ABVD. Il n'y a pas de différence significative de survie lorsque nous comparons les patients ayant une VS augmentée aux patients ayant une CRP augmentée p = 0,76.

**Conclusion.** Dans notre étude, les résultats de la VS n'ont pas été décisionnels dans nos prises de décisions thérapeutiques sur cinq ans. La CRP pourrait être un marqueur pronostique aussi performant que la VS dans le lymphome de Hodgkin, cependant le seuil restera à définir.

### 13-28 Lymphome de Hodgkin et monde du travail : une étude observationnelle auprès de patients

G. Bouguet<sup>1</sup>, C. Pozuelos<sup>\*2</sup>, C. Bienenfeld<sup>3</sup>, V. Gabriel-Des-Bordes<sup>3</sup>, P. Brice<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Président, France Lymphome Espoir, Paris ; <sup>2</sup> Coordinateur national, France Lymphome Espoir, Paris ; <sup>3</sup> Healthcare division, IFOP, PARIS ; <sup>4</sup> Hématologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris

**Introduction.** Avec un âge médian au diagnostic de 35 ans, le lymphome de Hodgkin (LH) impacte un nombre croissant de patients en formation ou au début de leur vie professionnelle. L'objectif de l'enquête IMPAQT est de recueillir la perception des patients quant à l'impact de la maladie sur leur parcours de vie. Peu de données sont disponibles sur ce sujet.

**Patients et méthodes.** Cette enquête observationnelle nationale a été réalisée du 15 mars au 31 octobre 2019 auprès de 273 patients atteints de LH, et qui au moment du diagnostic se trouvaient soit en formation, soit en situation d'activité professionnelle. Le recrutement des patients a été réalisé en recourant à différents canaux (affichage dans les hôpitaux, site de l'association France Lymphome Espoir, information par les médecins). Les patients ont rempli un autoquestionnaire, soit en version numérique, soit en version papier.

**Résultats.** L'âge médian des 273 patients répondants à l'enquête était de 37 ans, 192 (70 %) des répondants étaient des femmes. En moyenne le diagnostic datait de 4,4 ans.

Au moment de l'enquête, 223 patients (82 %) des patients étaient rémission, 45 (16 %) en phase de traitement. Les quatre symptômes les plus fréquemment déclarés étaient une forte fatigue ou manque d'énergie pour 200 patients (74 %), des problèmes cognitifs et de concentration pour 157 patients (58 %), des douleurs musculaires ou articulaires pour 150 patients (55 %) et une fragilité nerveuse pour 145 patients (53 %). En termes de parcours professionnel, 179 (65 %) exerçaient une activité professionnelle au moment de l'enquête, 40 (15 %) poursuivaient leurs études ou leur formation, et 51 (22 %) étaient dans une autre situation. Parmi les 178 répondants en poste au moment de l'enquête, 120 (67 %) travaillaient à temps complet. Des 68 (33 %) répondants employés à temps partiel, plus de la moitié a diminué leur temps de travail pour des raisons de santé.

70 (33 %) patients en situation professionnelle et 19 (29 %) patients en parcours études indiquent avoir changé d'orientation ou de choix de carrière en raison du lymphome. Un patient sur quatre en activité constate un effet négatif de la maladie sur sa vie professionnelle. 63 patients (36 %) ont connu un arrêt au cours des 30 derniers jours. Pour 29 patients (17 %), cet arrêt était de plus de 10 jours.

En termes de satisfaction avec la situation professionnelle, une note moyenne (sur une échelle de 0 à 10) de 7,1 couvre des disparités importantes, avec 21 patients (12 %) pas du tout satisfaits (note de 0 à 4) et 45 (25 %) très satisfaits (note de 9 à 10) par rapport à 15 % de très satisfaits sur ce même critère selon une étude sur la population nationale. Respectivement 74 (43 %) et 92 patients (54 %) ont exprimé une insatisfaction avec les dimensions « possibilités d'évolution professionnelle » et « ressources spécifiques en lien avec la gestion de votre maladie ».

Une grande majorité des patients (170, soit 80 %) considèrent qu'ils ont eu peu ou pas d'information concernant leurs droits en entreprise. Si presque neuf patients sur 10 ont parlé du lymphome dans leur environnement professionnel, deux sur 10 regrettent de l'avoir fait.

**Conclusion.** Cette étude observationnelle souligne l'importance de prendre en compte l'impact de la maladie de Hodgkin sur la vie professionnelle, de communiquer aux patients leurs droits et d'informer l'entourage sur les symptômes et leurs conséquences.

### 13-29 Les caractéristiques cliniques, radiologiques et biologiques de la maladie de Hodgkin avec une masse bulky

W. Rhandour<sup>1</sup>, A. Ouderhiri<sup>1</sup>, L. Hamri<sup>1</sup>, S. Atik<sup>1</sup>, I. Khoussar<sup>\*2</sup>, R. Felk<sup>3</sup>, S. Saoudi<sup>1</sup>, K. Meliani<sup>1</sup>, L. Abarkan<sup>4</sup>, S. Bouchenafati<sup>2</sup>, M. Bouzaid<sup>1</sup>, N. Al-Saddiq<sup>1</sup>, N. Oubelkacem<sup>1</sup>, N. Alami<sup>1</sup>, M. Ouazzani<sup>1</sup>, Z. Khammar<sup>1</sup>, R. Berrady<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médecine interne, CHU Hassan II, Fès, Maroc ; <sup>2</sup> Médecine interne, CHU Hassan 2, Fès, Maroc ; <sup>3</sup> médecine interne, CHU Hassan II Fès, Fès, Maroc ; <sup>4</sup> Médecine interne, CHU Hassan II. Fès, Fès, Maroc

**Introduction.** La maladie de Hodgkin est une hémopathie lymphoïde de pronostic généralement favorable. Néanmoins, dans une minorité de cas, elle se présente sous une forme réfractaire. La présence d'une masse bulky est un facteur de mauvais pronostic au cours de la maladie de Hodgkin. Plusieurs moyens thérapeutiques sont mis à disposition pour améliorer le pronostic de celle-ci. Les objectifs de cette étude sont de développer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des patients atteints d'une maladie de Hodgkin avec une masse bulky, ainsi que la réponse thérapeutique.

**Matériels et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective, de janvier 2012 au décembre 2019, de type descriptif, analytique, incluant 301 patients. Parmi ces patients, 84 patients présentent une masse *bulky*.

**Résultats.** Nous avons étudié 84 cas, ce qui représente 27 % de l'ensemble des patients atteints d'une maladie de Hodgkin. L'âge moyen de nos patients était de 30 ans  $\pm$  11,78. Le sex-ratio H/F était de 0,84. Le syndrome tumoral était présent chez tous les patients et 62,4 % avaient des signes généraux. Au bilan d'extension, 55,9 % des cas étaient à un stade avancé (III ou IV d'Ann Arbor), la localisation médiastinale de la masse *bulky* était présente chez 76,5 % contre 14,1 % de localisation cervicale. Le type histologique de la maladie de Hodgkin le plus fréquent est le scléronodulaire retrouvé chez 82,4 % des cas, pour le type mixte retrouvé chez 10,6 % des cas, 3,6 % pour le type riche en lymphocyte T et 1,2 % des cas pour le type nodulaire avec prédominance lymphocytaire. Sur le plan biologique, Une anémie a été objectivée chez 37,6 % des cas, 11,8 % des patients avaient une lymphopénie et 45 % des patients avaient un syndrome inflammatoire. L'index pronostique international était supérieur ou égal à trois dans 38,5 % des cas. Sur le plan thérapeutique 71 patients ont été mis sous protocole BEACOPP (83,5 %) comme chimiothérapie de première ligne, contre 12 patients sous protocole ABVD (14 %). La réponse thérapeutique après la première lignée est la suivante : 48,5 % ont une rémission complète, une rémission partielle chez 30 % contre une progression chez 21,5 % des patients. L'évolution après plusieurs lignes a été marquée par une rémission complète chez 67,3 %, une rémission partielle chez 9,6 % contre une progression chez 30 %, Reste 19 patients sont en cours de réévaluation.

**Conclusion.** Les résultats auxquels nous sommes parvenus sont comparables à certaines études. Les patients porteurs de maladie de Hodgkin avec masse *bulky* ont maintenant une faible mortalité imputable directement à la maladie mais plutôt des effets secondaires et la toxicité postchimiothérapie. L'enjeu actuel est de développer des protocoles thérapeutiques moins toxiques mais tout aussi efficaces.

### 13-30 Les thromboses associées aux lymphomes

M. Ben Hmida, S. Zriba\*, H. Stambouli, H. Ghedira, F. Msaddek

Hématologie clinique, Hôpital Militaire Principal d'instruction de Tunis, Tunis, Tunisie

**Introduction.** L'incidence des événements thromboemboliques (ETE) chez les patients atteints de lymphome varie de 6,4 % à 10 % selon le type de lymphome. Les facteurs prédictifs des ETE ainsi que leur impact sur la survie des patients atteints de lymphome ne sont pas bien définis. Le but de notre étude est d'évaluer l'incidence, les facteurs prédictifs et l'évolution des ETE.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique. Nous avons relevé les données des dossiers de patients pris en charge pour lymphome au service d'hématologie clinique entre janvier 2006 et décembre 2016.

On a considéré comme ETE toute thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire ou l'association des deux.

**Résultats.** Deux cent neuf cas de lymphome ont été colligés : 88 cas de LNH agressifs (42,1 %), 83 cas de LH (39,7 %) et 38 cas de LNH indolents (18,2 %). Trente-cinq patients ont présenté un ETE dans un délai médian de 40 jours [0-180], soit une incidence de 16,8 %. Cinquante-sept pour cent des ETE étaient survenus au cours du traitement, dont 75 % au cours des trois premiers cycles de chimiothérapie.

À l'étude multivariée, les facteurs prédictifs de thrombose étaient : l'antécédent d'ETE ( $p = 0,04$ ), le cathétérisme veineux central ( $p = 0,03$ ) et le traitement de deuxième ligne ( $p = 0,038$ ). Le recul médian était de 27 mois [2-135]. La survenue d'ETE semble influencer négativement la réponse au traitement (56,7 % versus 70 %) avec une différence statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ). Les survies sans événement et globale des patients présentant un ETE étaient inférieures à celles observées chez les patients sans thrombose sans qu'il y ait une différence statistiquement significative (67,6 % versus 87,6 % et 69 % versus 76 %, respectivement,  $p = 0,429$  et  $p = 0,34$  respectivement).

**Conclusion.** L'incidence des ETE dans notre série est supérieure aux données de la littérature. Les lymphomes constituent une population à risque d'ETE. Des études à grande échelle permettront de mieux définir les facteurs de risque d'ETE et d'établir un score prédictif propre à cette population.

### 13-31 Une collection unique de cellules viables humaines cryopréservées de patients atteints de lymphomes, une initiative pour accélérer l'innovation et son transfert dans le domaine du lymphome

E. Mollaret<sup>1</sup>, E. Gomez<sup>1</sup>, B. Nadel<sup>1</sup>, L. Baseggio<sup>2</sup>, E. Blasco<sup>2</sup>, C. Bret<sup>3</sup>, G. Brisou<sup>4</sup>, G. Cartron<sup>5</sup>, V. C-Clayette<sup>6</sup>, P. Dartigues<sup>7</sup>, J. Dupuis<sup>8</sup>, C. Pangault<sup>9</sup>, P. Gaulard<sup>10</sup>, P. Gravelle<sup>11</sup>, R. Houat<sup>12</sup>, O. Karmouz Gadacha<sup>13</sup>, C. Laurent<sup>11</sup>, J. Moreaux<sup>14</sup>, V. Ribrag<sup>15</sup>, G. Salles<sup>16</sup>, V. Thouault<sup>9</sup>, V. Vergé<sup>17</sup>, L. Ysebaert<sup>18</sup>, T. Fest<sup>19</sup>

<sup>1</sup> Département R&D, Institut Carnot CALYM, Pierre-Bénite ; <sup>2</sup> Laboratoire d'hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; <sup>3</sup> Département d'hématologie biologique, CHU Montpellier, Montpellier ; <sup>4</sup> Hématologie clinique, Hôpital Lyon Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>5</sup> Hématologie clinique, CHRU Saint Eloi, Montpellier ; <sup>6</sup> Laboratoire de recherche translationnelle d'hématologie, Gustave Roussy, Villejuif ; <sup>7</sup> Anatomopathologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif ; <sup>8</sup> Hématologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; <sup>9</sup> Inserm u917 - laboratoire d'hématologie, CHU de Rennes, Rennes ; <sup>10</sup> U955, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; <sup>11</sup> CRCT, IUCT Oncopole, Toulouse ; <sup>12</sup> Hématologie clinique, CHU de Rennes, Rennes ; <sup>13</sup> Département d'hématologie biologique, Saint Eloi, Montpellier ; <sup>14</sup> Laboratoire Suivi des Thérapies Innovantes, Université de Montpellier I, Montpellier ; <sup>15</sup> Hématologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif ; <sup>16</sup> Service d'hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; <sup>17</sup> Laboratoire d'hématologie, Gustave Roussy, Villejuif ; <sup>18</sup> Hématologie clinique, IUCT Oncopole, Toulouse ; <sup>19</sup> Laboratoire d'hématologie, CHU de Rennes, Rennes

**Introduction.** Les lymphomes font partie des maladies les plus hétérogènes. Plus de 80 sous-types ont été définis sur la base de critères cliniques, morphologiques, phénotypiques, génétiques et moléculaires. Aujourd'hui, la caractérisation fonctionnelle fine des tumeurs au sein de leur microenvironnement semble hautement recommandée, mais reste mal prise en compte en raison du manque de collections de cellules viables complètes. Nous rapportons ici la génération d'une collection unique et pertinente de cellules viables à partir de plus de 2000 échantillons de patients cliniquement annotés.

**Matériels et méthodes.** La collection s'articule autour de six plateformes soutenues par leurs Centres de Ressources Biologiques. Le traitement et le stockage des échantillons sont tous deux normalisés et certifiés NF S96-900, la gestion de la collection est certifiée ISO 9001. Le consentement éclairé, validé par le Comité de Protection des Personnes, est disponible pour chaque cas.

Les demandes d'échantillons sont évaluées par un comité scientifique et accordées en fonction de l'intérêt scientifique et de la rareté des échantillons.

**Résultats.** Depuis 2013, le réseau a collecté plus de 1 550 patients représentant plus de 2000 échantillons (> 7 800 tubes) de ganglions lymphatiques (LN), de sang périphérique (PBMC), de moelle osseuse (BM) et d'autres sites de prolifération de lymphomes (e.g., rate, ascites, etc.). Plus de 1 500 patients avec 1 900 prélèvements sont actuellement disponibles (> 7 200 tubes). La collecte en routine reflète la représentativité des sous-groupes histologiques majeurs : des plus classiques aux plus rares.

La collection comprend une médiane de cellules viables à 10 millions de cellules par tube (SD = 4,2), avec une médiane de quatre tubes/cas et une viabilité à la décongélation entre 30 et 60 % selon les différents sous-types. Des culots secs et des plasmas associés sont disponibles pour respectivement 70 % et 12 % des cas. 180 ganglions lymphatiques sont associés aux PBMC  $\pm$  BM. Des paires provenant de suivis longitudinaux sont également disponibles.

Les cas sont annotés cliniquement et biologiquement dans leurs bases de données structurées.

Plus de 450 tubes et 200 culots secs, des ADN et des ARN ont été mis à disposition depuis 2014 pour des projets de recherche et des partenariats industriels.

**Conclusion.** La génération d'une collection complète de cellules viables de lymphomes est faisable. La collection comprend un nombre critique d'échantillons avec un flux d'entrées/sorties constant qui a déjà permis de nouer des partenariats académiques et industriels, et de générer des publications. C'est une activité importante pour l'attractivité du groupe à l'échelle internationale pour la recherche translationnelle et les tests fonctionnels.

La base de données est connectée à d'autres bases : cliniques, vie réelle, etc., et sera bientôt liée à des projets d'intelligence artificielle. La collection va également s'ouvrir en 2020 aux cas de patients traités par CAR-T cells.

### 13-32 Prise en charge en France des patients avec un lymphome de Hodgkin en rechute après une greffe de cellules souches autologue et après réponse au brentuximab védotin : analyse à partir des données du programme de médicalisation des systèmes d'information

P. Brice<sup>1</sup>, S. Branchoux<sup>2</sup>, L. Prévost<sup>3</sup>, R. Jolivel<sup>4</sup>, B. Jouaneton<sup>4</sup>, V. Moreau-Malle<sup>5</sup>, AF. Gaudin<sup>2</sup>, FE. Cotté<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service d'hématologie, Hôpital Saint-Louis, Paris ; <sup>2</sup> Département médico-économie et santé publique, Bristol-Myers Squibb, Rueil-Malmaison ;

<sup>3</sup> Département accès au marché, Bristol-Myers Squibb, rueil-Malmaison ;

<sup>4</sup> Heva, Heva, Lyon ; <sup>5</sup> Département médical, Bristol-Myers Squibb, Rueil-Malmaison

**Introduction.** Peu de données sont disponibles dans la littérature pour documenter la prise en charge des patients avec un lymphome de Hodgkin

(LH) en rechute après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et après réponse au brentuximab védotin (BV). L'objectif de cette étude était de décrire cette prise en charge thérapeutique de manière exhaustive au niveau national afin de connaître les traitements utilisés dans ce contexte en l'absence de recommandations.

**Matériels et méthodes.** Une cohorte rétrospective de patients adultes a été constituée à partir du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Sur une période d'inclusion s'étendant du 1<sup>er</sup> juillet 2013 au 30 juin 2017, les patients sélectionnés présentaient : 1) un séjour hospitalier avec un code de LH (codes CIM-10 : C81\*) ; 2) une GCSA avant ou après un traitement par BV et 3) une rechute après avoir obtenu une réponse objective au BV. La réponse au traitement n'étant pas disponible dans le PMSI, un algorithme d'identification de la réponse a été développé puis validé à partir de données de la littérature : les patients, pour être répondeurs au BV, devaient avoir reçu au minimum quatre cycles de BV puis, soit 1) avoir une période de minimum trois mois sans traitement du LH, soit 2) avoir une hospitalisation pour motif de greffe (allo ou autogreffe) dans les trois mois après l'arrêt de BV, ou 3) avoir une radiothérapie dans les trois mois après l'arrêt de BV. La période d'étude s'étendait du 1<sup>er</sup> juillet 2013 au 31 décembre 2017.

**Résultats.** Parmi les 195 patients avec un LH en rechute après une GCSA et après réponse au BV identifiés par l'algorithme, 53 % ont rechuté et reçu un traitement ultérieur du LH (N = 104). L'âge moyen de ces patients était de 35 ans ( $\pm$  13), 60 % d'entre eux étaient des hommes. Le délai médian entre le diagnostic de LH et la première dose de BV reçue était de 455 jours (Q1 : 222 ; Q3 : 1 070). Chez les patients avec une réponse au BV puis ayant rechuté (N = 104), les principaux traitements identifiés pour cette rechute étaient : un retraitement par BV seul ou en association (44 %, N = 46/104), une chimiothérapie (24 %, N = 25/104), une deuxième autogreffe (11 %, N = 11) ou un traitement par nivolumab (7 %, N = 7). Au total, en tenant compte de toutes les lignes de traitement utilisées après la rechute, 53 % des patients ont reçu un retraitement par BV seul ou en association (N = 55/104) et 16 % ont reçu du nivolumab (N = 17/104).

**Conclusion.** En France, le retraitement par BV, seul ou en association, était la prise en charge la plus fréquente chez les patients avec un LH en rechute après une GCSA et après réponse au BV. La faible utilisation de nivolumab est probablement due à sa disponibilité uniquement dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative dans cette indication durant cette période.

### 13-33 Détermination moléculaire des profils de cellule d'origine des lymphomes diffus à grandes cellules B : intérêt de l'approche lymphoma subtyping test Nanostring™ dans une cohorte non protocolaire

G. Decool<sup>1</sup>, R. Dubois<sup>2</sup>, K. Wattedled<sup>3</sup>, M. De Charette De La Contrie<sup>4</sup>, A. Caillaud<sup>5</sup>, N. Helevaut<sup>6</sup>, S. Manier<sup>4</sup>, MC. Copin<sup>7</sup>, P. Morel<sup>8</sup>, O. Munch<sup>8</sup>, F. Morschhauser<sup>9</sup>, C. Preudhomme<sup>10</sup>, S. Poulain<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire d'hématologie, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; <sup>2</sup> Service d'anatomopathologie, Centre de Biologie - Pathologie, Lille ; <sup>3</sup> Service des maladies du sang, CHU de Lille, Lille ; <sup>4</sup> Service des maladies du sang, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; <sup>5</sup> Laboratoire d'hématologie, Centre de Biologie - Pathologie, Lille ; <sup>6</sup> Centre de biologie pathologie - laboratoire hématologie, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; <sup>7</sup> Institut de pathologie, CHRU Lille, Lille ; <sup>8</sup> Biotechnologies, Nanostring™, Paris ; <sup>9</sup> Hématologie clinique, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; <sup>10</sup> Laboratoire d'hématologie, CHU Lille, Lille ; <sup>11</sup> Laboratoire d'Hématologie, CHU de Lille, Lille

**Introduction.** La classification OMS 2016 identifiée par la classification de cellule d'origine (COO) les lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL) de profils GCB (cellule B du centre germinatif) des ABC (cellule B activée/non GC) de pronostic péjoratif. Le score immunohistochimique de Hans (SH), basé sur l'expression du CD10/Bcl-6/MUM-1 était utilisé en pratique clinique pour établir le profil GC/non GC. L'établissement du profil COO est désormais recommandé par expression génique. L'objectif de notre étude est de mettre en place et d'évaluer l'intérêt du profil d'expression génique de la COO par approche LST (pour lymphoma subtyping test) Nanostring™ dans une cohorte de DLBCL non protocolaire.

**Patients et méthodes.** Notre étude rétrospective (2010 à 2019) a inclus 120 patients (âge médian 66 ans ; ratio H/F 1,23) atteints de DLBCL de novo avec un infiltrat tumoral  $\geq$  60 % et un SH disponible. Les échantillons étudiés sont des macrodissections sur lames selon le workflow préconisé par Nanostring™ et des coupes FFPE. Deux types d'extraction d'ARN ont été évalués : High Pure FFPE RNA Isolation Kit Roche™(RO) et Relyaprep™ miniprep Proméga™ (PM). La qualité des ARN était évaluée en PCR en temps réel par quantification du nombre de copie d'ABL. Le kit LST Nanostring™(LST), basé sur l'hybridation d'ARN sur 15 transcrits cibles et cinq gènes de référence, a été utilisé, les résultats interprétés par le logiciel nSolver™ Analysis Software (Nanostring™, USA). Un panel de séquençage à haut débit (NGS) incluant 29 gènes dont MYD88, CD79A/B, EZH2 et KMT2D a été réalisé (Ampliseq, ThermoFisher™).

**Résultats.** Sur les 120 échantillons, 23 (19 %) n'ont pas pu être analysés avec le kit LST : deux échecs (2 %) et 21 (17 %) de mauvaise qualité d'ARN (nombre de copies d'ABL < 20) dont 15 ont été exclus de l'analyse LST. La qualité des ARN de la période 2010-2015 était significativement inférieure à celle de la période 2016-2019 (nombre de copies d'ABL moyen : 814 vs 2 816 respectivement ;  $p < 10^{-3}$ ). L'extraction d'ARN sur 31 coupes FFPE a montré un rendement significativement plus élevé avec kit PM Proméga™ par rapport au kit Roche™ (moyenne : 2231 vs 146 copies d'ABL respectivement ;  $p < 10^{-3}$ ). Une comparaison macrodissection/kit Roche™ et coupe FFPE/kit Proméga™ a été menée sur 23 cas. Un profil concordant a été identifié dans 22 échantillons (95 %) : 16 ABC, un inclassable et cinq GCB. Le cas discordant était ABC en FFPE et inclassable en macrodissection. L'étude de 97 échantillons par analyse LST a identifié 51 % profil ABC, 9 % inclassables et 40 % GCB. Une concordance entre le profil LST et le score de Hans a été observée dans 74 % des cas. Aucune différence significative n'a été observée selon le pourcentage d'infiltration tumorale (60-80 %/> 80%). Les profils ABC en Nanostring™ étaient classés GCB par le SH dans 20 % (10/49) des cas. Le séquençage de ces cas discordants LST/SH a identifié des mutations concordantes avec le profil ABC : MYD88 L265P et/ou CD79A/B dans 56 % (5/9) des cas. Les GCB en Nanostring™ étaient classés Non GC/ABC ou inclassable dans 18 % (7/39) des cas par le SH. Des mutations associées au profil GC EZH2 et/ou KMT2D étaient détectées dans 40 % (2/5) de ces cas discordants.

**Conclusion.** Notre étude montre la faisabilité d'une étude du profil COO par LST Nanostring™ avec workflow simplifié sur coupes FFPE. La qualification des ARN extraits constitue une étape préanalytique importante. L'analyse intégrative du profil mutationnel en NGS permet d'affiner le classement de la signature moléculaire COO. L'impact pronostique clinique de la signature moléculaire LST Nanostring™ est en cours dans notre cohorte non protocolaire.

### 13-34 Résultats actualisés de l'étude randomisée de phase Ib/II évaluant polatuzumab védotin plus bendamustine et rituximab dans le lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire/en rechute

L. Sehn<sup>1</sup>, M. Matasar<sup>2</sup>, C. Flowers<sup>3</sup>, M. Kamdar<sup>4</sup>, A. Mcmillan<sup>5</sup>, M. Hertzberg<sup>6</sup>, S. Assouline<sup>7</sup>, TM. Kim<sup>8</sup>, WS. Kim<sup>9</sup>, M. Ozcan<sup>10</sup>, B. Croff<sup>11</sup>, J. Hirata<sup>12</sup>, G. Ku<sup>11</sup>, AF. Herrera<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Bc cancer Agency and University of British Columbia, BC Cancer Agency and University of British Columbia, Vancouver, Canada ; <sup>2</sup> Memorial Sloan Kettering cancer Center, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, États-Unis ; <sup>3</sup> Department of Hematology and Medical Oncology, Winship Cancer Institute of Emory University, Atlanta, États-Unis ; <sup>4</sup> University of Colorado, University of Colorado, Aurora, États-Unis ; <sup>5</sup> Nottingham city Hospital, Nottingham City Hospital, Nottingham, Royaume Uni ; <sup>6</sup> Prince of Wales Hospital and UNSW, Prince of Wales Hospital and UNSW, Sydney, Australie ; <sup>7</sup> McGill University, McGill University, Montreal, Canada ; <sup>8</sup> Seoul national University Hospital, Seoul National University Hospital Medical Research and Innovation Center, Séoul, République de Corée ; <sup>9</sup> Sungkyunkwan University School of Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Séoul, République de Corée ; <sup>10</sup> Ankara University, Ankara University, Ankara, Turquie ; <sup>11</sup> Genentech Inc, South San Francisco, États-Unis ; <sup>12</sup> Genentech, Genentech, South San Francisco, États-Unis ; <sup>13</sup> City of hope, City of Hope, Duarte, États-Unis

**Introduction.** Polatuzumab védotin (Pola) est un anticorps conjugué à la MMAE ciblant CD79b exprimé sur les lymphocytes B. Dans l'analyse primaire de GO29365 (NCT02257567) Pola-BR a montré une efficacité supérieure vs BR chez des patients (pts) atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire/en rechute (R/R) inéligibles à la greffe. Les résultats actualisés de tolérance et d'efficacité des cohortes LDGCB sont ici présentés.

**Patients et méthodes.** La tolérance à long terme a été évaluée dans le bras Pola-BR (Phlb + Phll randomisée [N = 45]) vs le bras bendamustine (B) et rituximab (R) randomisé (N = 39) incluant les neuropathies périphériques (NP, El typiquement associé à Pola) et les cancers secondaires. Les données d'efficacité, dont la SSP évaluée par l'investigateur (INV), la SG et la durée de réponse (DdR) pour les pts ayant maintenu une RC ou RP pour deux évaluations consécutives (i.e. deux réponses consécutives complètes ou partielles [RC, RP ; INV]) sont rapportées pour les bras randomisés.

**Résultats.** Au 15 mars 2019, le suivi médian pour la Ph Ib (N = 6) et Ph II (Pola-BR [N = 40] ; BR [N = 40]) était de 46 et 30 mois, respectivement. Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires dans les bras randomisés (Pola-BR vs BR) : 75 % vs 85 % de pts réfractaires au dernier traitement ; 28 % vs 30 % des pts ayant reçu une ligne de traitement ; 28 % vs 23 % deux lignes ; 45 % vs 48 %  $\geq$  3 lignes ; le nombre médian de lignes de traitement antérieur était de deux dans les deux bras. 40 % (18/45) des pts Pola-BR ont eu une NP ; toutes de grade (Gr)  $\leq$  2. Le temps médian jusqu'à résolution de la NP était d'environ huit jours

(intervalle 0-69) ; 56% (10/18) des pts avec résolution complète de la NP au moment de l'analyse. Pour les pts avec NP non résolue, quatre pts n'ont pas eu de suivi jusqu'à résolution (arrêt précoce dû au décès lié à la progression ou EI), trois avec NP non résolue de Gr 1, un avec amélioration à une NP de Gr 1. Des cancers secondaires sont survenus chez 4 % (2/45) des pts Pola-BR et 5 % (2/39) des pts BR. La SSP médiane (INV, [IC 95 %] ; Pola-BR vs BR) était de 7,5 (4,9-17,0) vs 2,0 (1,5-3,7) mois (HR : 0,33 ; IC 95 % : 0,20-0,56) ; la SG médiane (IC 95 %) était de 12,4 (9,0-32,0) vs 4,7 (3,7-8,3) mois (HR : 0,41 ; IC 95 % : 0,24-0,71), respectivement. Le temps médian jusqu'à la 1<sup>re</sup> réponse était de deux mois (intervalle 1,8-5,3). Pour tous les pts répondeurs Pola-BR (N = 28) vs BR (N = 13), la DdR médiane (IC 95 %) était de 12,7 (5,8-27,9) vs 4,1 (2,6-12,7) mois (HR : 0,42 ; IC 95 % : 0,19-0,91). Pour les pts ayant maintenu une RC ou RP pour deux évaluations consécutives avec Pola-BR (N = 19) vs BR (N = 7), la DdR médiane (IC 95 %) était de 27,9 (10,3-non estimable [NE]) vs 12,7 (7,7-NE) mois (HR : 0,44 ; IC 95 % : 0,14-1,32). 47 % (9/19) des pts Pola-BR avec réponse durable étaient sans événement au moment de l'analyse (huit pts RC et un pt RP [dévalué RC selon les critères modifiés de Lugano dû à une biopsie de moelle osseuse manquante]). La DdR de 8/9 pts allait de 22+ à 34+ mois (un pt consolidé par greffe allogénique), un pt étant sorti de l'étude après une DOR de 14,5 mois. Deux patients BR ont une réponse durable sans événement ; tous deux ont reçu un traitement de consolidation (une radiothérapie, un greffe allogénique).

**Conclusion.** Dans cette analyse actualisée, aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié. Les NP étaient de bas grade, gérables et généralement réversibles. Le risque de cancer secondaire n'était pas augmenté avec Pola-BR vs BR. Le temps jusqu'à événement n'a pas changé significativement depuis l'analyse primaire. Le suivi prolongé a montré une durabilité notable de la réponse avec Pola-BR. Pola-BR représente une nouvelle option thérapeutique prometteuse dans le LDGCB/R inéligible à la greffe.

### 1335 Résultats finaux de l'étude GADOLIN chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien indolent réfractaire au rituximab : bénéfice durable de la survie globale en faveur d'obinutuzumab plus bendamustine suivi d'obinutuzumab en maintenance comparé à la bendamustine seule

L. Sehn<sup>1</sup>, M. Trnešny<sup>2</sup>, K. Bouabdallah<sup>3</sup>, G. Dueck<sup>4</sup>, J. Gribben<sup>5</sup>, P. Lugtenburg<sup>6</sup>, G. Salles<sup>7</sup>, A. Knapp<sup>8</sup>, T.G. Nielsen<sup>9</sup>, W. Liu<sup>9</sup>, B. Cheson<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Bc cancer Agency and University of British Columbia, BC Cancer Agency and University of British Columbia, Vancouver, Canada ; <sup>2</sup> Hematology, Charles University Hospital, Prague, République Tchèque ; <sup>3</sup> Hématologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux ; <sup>4</sup> Hématologie, University of British Columbia, Kelowna, Canada ; <sup>5</sup> Centre of haemato-oncology, Cancer Research UK Clinical Centre, Barts Cancer Institute, St Bartholomew's Hospital, Créteil ; <sup>6</sup> Erasmus University, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, Pays-Bas ; <sup>7</sup> Service d'hématologie, CH Lyon Sud, Pierre-Bénite ; <sup>8</sup> Hoffmann-la roche, F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Suisse ; <sup>9</sup> Hoffmann-la roche limited, Roche Pharma Development, Shanghai, Chine ; <sup>10</sup> Hematology, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University Hospital, Washington, États-Unis

**Introduction.** Les patients (pts) atteints de lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) réfractaire au rituximab ont peu d'options thérapeutiques et un mauvais pronostic. Dans l'analyse primaire de l'étude de phase III GADOLIN (NCT01059630) dans le LNHi réfractaire au rituximab (n = 396, au 1<sup>er</sup> septembre 2014), l'induction avec obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) suivi de G en maintenance était associée à une survie sans progression (SSP) significativement prolongée (évaluation centralisée, critère principal) comparé à l'induction avec B (traitement de référence). En effet, la SSP médiane n'était pas atteinte dans le bras G-B+G (NA) vs B (14,9 mois) ; hazard ratio (HR) : 0,55 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,40-0,74 ; p = 0,0001. Le profil de tolérance de G-B était acceptable. Les résultats finaux de cette étude (efficacité et tolérance) au 30 novembre 2018 sont présentés ici.

**Patients et méthodes.** Les 396 pts (âge ≥ 18 ans ; LNHi réfractaire au rituximab, score ECOG 0-2) étaient randomisés pour recevoir G 1 000 mg en intraveineux (IV) (Jours [J] 1, huit et 15 du Cycle [C] 1 de 28 jours, et J1 de C2-6) plus B 90 mg/m<sup>2</sup>/j IV (J1 et 2 de C1-6) suivis, pour les patients en RC ou RP, d'une maintenance (1 000 mg IV tous les deux mois pour deux ans ou progression de la maladie) ou B en monothérapie (120 mg/m<sup>2</sup>/j IV, J1 et 2 de C1-6). La SSP évaluée par l'investigateur (INV), la survie globale (SG), le temps jusqu'au nouveau traitement antilymphomateux (TTNT) et la tolérance ont été évalués. Les pts ayant reçu ≥ 1 dose de traitement de l'étude étaient inclus dans la population de la tolérance (deux pts avec cross-over vers G-B pendant la maintenance ont été exclus).

**Résultats.** 431 pts atteints d'un LNHi [G-B, 204 ; B, 209] dont 335 [G-B, 164 ; B, 171] pts atteints d'un lymphome folliculaire [LF] ont eu un suivi additionnel de 27,6 mois (G-B) ou 35,6 mois (B) depuis l'analyse primaire (suivi médian [intervalle] : G-B 57,5 [0,4-97,6] mois, B 47,9 [0-100,9] mois). Il y a eu moins de décès parmi les patients LNHi dans le bras G-B (G-B

84/204 [41,2 %] vs B 100/203 [49,3 %]). Comparé à B, G-B a été associé à amélioration de la SSP médiane (INV) [LNHi : 25,8 vs 14,1 mois [HR : 0,57 ; IC à 95 % : 0,45-0,73 ; p < 0,0001] ; LF : 24,1 vs 13,7 mois [HR : 0,51 ; IC 95 % : 0,39-0,67 ; p < 0,0001]), la SG (LNHi : 88,3 vs 65,6 mois [HR : 0,77 ; IC 95 % : 0,57-1,03 ; p = 0,0810 ; 23 % de réduction du risque] ; LF : NA vs 60,3 mois [HR : 0,71 ; IC 95 % : 0,51-0,98 ; p = 0,0343]) et du TTNT (LNHi : 38,2 vs 18,9 mois [HR : 0,60 ; IC 95 % : 0,47-0,76] ; LF : 33,6 vs 18,0 mois [HR : 0,56 ; IC 95 % : 0,43-0,73]). Des effets indésirables (EI) de grade ≥ 3 ont été rapportés par 149/204 (73,0 %) des pts G-B et 134/203 (66,0 %) des patients B : (G-B vs B) neutropénie 37,3 % vs 30,0 % ; infections 22,5 % vs 19,2 % ; réactions liées à la perfusion 11,3 % vs 5,4 % ; thrombopénie 10,8 % vs 15,8 % ; cancers secondaires 7,8 % vs 5,9 % ; anémie 7,4 % vs 10,8 %. L'incidence des Els graves était de 44,6 % (91/204, G-B) et 37,4 % (76/203, B) et celle des Els de grade 5 était de 9,8 % (20/204, G-B) et 7,4 % (15/203, B). Les infections (six pts [G-B], sept pts [B]) et les cancers secondaires (huit pts [G-B], quatre pts [B]) étaient les Els de grade 5 les plus fréquents.

**Conclusion.** Ce suivi prolongé confirme les résultats de l'analyse primaire. Avec une réduction de risque de progression ou de décès ainsi qu'un bénéfice clinique durable et important (LNHi = 43%, LF = 49% pour la SSP et SG respectivement) G-B démontre sa supériorité vs B. Avec ce suivi prolongé, aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

### 1336 Performances analytiques diagnostiques de l'examen cytologique ganglionnaire et d'empreintes de biopsie d'organe

M. Haas\*, A. Desmares, S. Bouzy, M. Roussel, T. Fest, B. Ly-Sunnaram, J. Goustille

Laboratoire d'hématologie, CHU Rennes - Hôpital Pontchaillou, Rennes

**Introduction.** Le diagnostic de lymphome repose sur l'examen histologique ; néanmoins de nombreux examens complémentaires sont nécessaires pour déterminer précisément l'entité nosologique selon la classification OMS de 2016. L'examen cytologique ganglionnaire ou d'empreintes de biopsie d'organe permet une orientation diagnostique rapide. Cette analyse réputée délicate est généralement réservée aux cytologistes expérimentés.

Un travail conjoint du Groupe Francophone Hématologie Cellulaire et de l'association de Cytométrie en Hématologie est en cours pour établir des recommandations concernant la réalisation des adenogrammes pour le diagnostic des syndromes lymphoprolifératifs malins.

**Matériels et méthodes.** Au CHU de Rennes et avec l'aide du réseau BREHAT, toute pièce opératoire ou biopsie suspecte de lymphome donne lieu à une étude cytologique sur lame après coloration MGG, et à un examen cytométrique.

Nous avons étudié rétrospectivement, sur la période 2017-2019, les performances diagnostiques de la cytologie (associée ou non à la cytométrie en flux) dans différentes situations cliniques en prenant le diagnostic histopathologique comme référence. L'examen cytologique nécessite une réalisation technique de qualité ainsi qu'une expertise médicale et cytologique. L'objectif de ce travail est de comprendre plus précisément les limites de cet examen afin d'établir ses indications aux côtés de l'arsenal diagnostique actuel.

Pour cette étude, 350 dossiers ont été colligés comprenant 310 cas de patients adultes et 39 cas pédiatriques. Au total, notre analyse portait sur 196 adenogrammes et 153 empreintes de biopsie d'organe. Les diagnostics retenus sur la base de l'histologie incluaient 192 (55 %) hémopathies dont 139 (72 %) lymphomes non hodgkiniens (LMNH) et 40 (22 %) lymphome de Hodgkin (LH), ainsi que 38 (11 %) tumeurs solides et 94 (27 %) cas de lésions réactionnelles (adénites inflammatoires ou infectieuses).

**Résultats.** Ce travail a permis de mettre en évidence une très bonne corrélation entre la cytologie et l'histologie pour discriminer les hémopathies des autres diagnostics non hématologiques (tumeurs solides et contextes réactionnels). En particulier, nous avons constaté une concordance de 88 % pour les LMNH et de 97,5 % pour les LH. Notre étude a aussi mis en évidence une bonne valeur prédictive positive (VPP) (99 %) et une bonne spécificité (99 %) de l'examen cytologique dans le diagnostic des syndromes lymphoprolifératifs malins.

La population pédiatrique, qui portait notamment sur des diagnostics de LH (26 %), de lymphomes de Burkitt (15 %), et de lymphomes lymphoblastiques T (8 %), a montré une concordance de 95 % avec une VPP de 100 %. Concernant les tumeurs solides, la faible concordance relevée (46 %) a été en partie attribuée à la difficulté d'interprétation des échantillons, nécrotiques ou paucicellulaires.

Ces résultats seront complétés par l'analyse de la période 2015-2016.

**Conclusion.** Conformément aux données de la littérature, ce travail montre les très bonnes performances analytiques de l'examen cytologique ganglionnaire ou d'empreintes de biopsie d'organe. Ce dernier présente également l'avantage d'apporter un résultat rapide notamment dans les situations d'urgence. Il garde donc toute sa place aux côtés de l'examen histologique de référence. Néanmoins, cette analyse nécessite des colorations MGG de qualité et l'expertise de biologistes confirmés au sein d'un centre spécialisé dans le diagnostic des lymphomes.

### 13-37 Co-infections par les virus des hépatites B et C et risque de lymphomes chez les patients infectés par le VIH : une analyse combinée des cohortes Lymphovir-CO16 et FHDH-CO de l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales

C. Besson<sup>\*1</sup>, N. Noel<sup>2</sup>, R. Lancar<sup>3</sup>, S. Prevot<sup>4</sup>, M. Algarte-Genin<sup>3</sup>, L. Oberic<sup>5</sup>, F. Boue<sup>6</sup>, R. Costello<sup>7</sup>, P. Coppo<sup>8</sup>, N. Mounier<sup>9</sup>, D. Costagliola<sup>3</sup>

<sup>1</sup> CH de Versailles, Le Chesnay ; <sup>2</sup> Médecine interne, AP-HP, Paris ; <sup>3</sup> Inserm, Paris ; <sup>4</sup> Anatomie pathologique, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart ; <sup>5</sup> Hématologie, IUCT Oncopole, Toulouse ; <sup>6</sup> Médecine interne, Hôpital Antoine-Béclère (AP-HP), Clamart ; <sup>7</sup> Hématologie & Thérapie Cellulaire, Pharmacie CHU La Conception APHM, Marseille ; <sup>8</sup> Hématologie clinique, CHU Saint-Antoine, Paris ; <sup>9</sup> Hématologie clinique, Hôpital l'Archet 2, Nice

**Introduction.** L'infection par le VIH est liée à un surrisque de lymphome non hodgkinien (LNH) et de lymphome de Hodgkin (LH). Dans la population générale, les infections par les virus des hépatites B (VHB) et C (VHC) sont aussi associées à un risque accru de LNH. De rares données suggèrent aussi une association entre LH et une infection chronique par le VHB. Les co-infections par les VHC et VHB sont fréquentes chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). L'impact des infections par le VHC et le VHB sur les lymphomes associés au VIH à l'ère des thérapies antirétrovirales combinées (cART) mérite d'être évalué.

**Patients et méthodes.** Nous avons 1) comparé la prévalence des co-infections VHB et VHC entre les PVVIH atteintes d'un lymphome enrôlées dans la cohorte Lymphovir (n = 179) et les PVVIH inscrites dans la Base de Données Hospitalière Française du VIH (FHDH) (n = 48 186) et 2) analysé les caractéristiques et l'évolution des lymphomes chez les patients co-infectés.

**Résultats.** Entre 2008 et 2015, 179 patients atteints de lymphomes liés au VIH ont été recrutés, dont 110 ayant un LNH (61 %) et 69, un LH (39 %). La sérologie VHC, disponible pour tous les patients, était positive dans 38 cas (29 LNH et neuf LH). La séroprévalence du VHC était de 26 % chez les patients atteints de LNH, significativement plus élevée que dans la cohorte FHDH (14 %) (odds-ratio (OR) : 2,15 [1,35-3,32]). Par contre, il n'y avait pas d'association entre le VHC et le LH (prévalence de 13 %, OR : 0,90 [0,39-1,82]).

La répartition des sous-types de LNH chez les 29 patients infectés par le VHC était : DLBCL (n = 17), MZL (n = 3), autres (n = 9). Le VHC était associé de façon très significative au DLBCL (prévalence de 33 %, OR : 2,91 [1,53-5,34]). Parmi les patients atteints de DLBCL, 13 avaient au moins une atteinte extranodale ; quatre ont reçu un traitement anti-VHC après le traitement de leur lymphome, consistant en IFN/ribavirine (n = 1) et/ou agents antiviraux directs (n = 3). Une réponse virologique soutenue a été obtenue dans chaque cas. Au cours du suivi, 10 décès sont survenus chez des patients atteints de LNH et porteurs du VHC en raison de la progression du lymphome (n = 8) ou de la survenue de tumeurs solides (n = 2). Avec un suivi médian de 43 mois, la survie globale des patients atteints de LNH tendait à être plus faible chez les patients atteints du VHC (hazard-ratio : 2,14 [0,95-4,84]).

Le statut VHB était disponible pour 177 des 179 patients atteints de lymphome, 15 avaient une infection chronique à VHB en raison d'une positivité de l'Ag HBs (n = 13) ou de l'ADN VHB (n = 2). Cinq patients parmi eux avaient un LNH et 10, un LH. La prévalence du VHB était de 5 % parmi les patients atteints de LNH, ce qui ne différait pas de la FHDH (7 %) (OR : 0,60 [0,19-1,45]). Par contre, la prévalence de l'infection chronique par le VHB était plus élevée chez les patients atteints de LH que dans la FHDH (14 % ; OR : 2,16 [0,98-4,27]).

**Conclusion.** La co-infection par le VHC est associée à un risque augmenté de LNH, en particulier de DLBCL, et, de façon limite, à un moins bon pronostic. Bien qu'aucune augmentation du risque de LNH n'ait été observée chez les patients co-infectés par le VHB, l'infection chronique par le VHB semble associée à un risque accru de LH. Nos résultats suggèrent que l'immunostimulation chronique induite par le VHC ou le VHB contribue à la lymphomagenèse chez les patients infectés par le VIH.

### 13-38 Cinq années d'expérience d'une réunion de concertation multidisciplinaire « moléculaire » dans la prise en charge des lymphomes B diffus à grandes cellules

P. Lebreton<sup>\*1</sup>, P.J. Viallet<sup>2</sup>, V. Marchand<sup>3</sup>, J. Lequesne<sup>4</sup>, E.L. Veresezan<sup>5</sup>, E. Bohers<sup>3</sup>, M. Viennot<sup>3</sup>, V. Camus<sup>6</sup>, S. Dubois<sup>3</sup>, S. Lepretre<sup>7</sup>, N. Contentin<sup>7</sup>, A. Stamatoullas<sup>7</sup>, P. Lenain<sup>7</sup>, E. Lemasle<sup>8</sup>, H. Lanic<sup>9</sup>, A.L. Menard<sup>7</sup>, D. Penhert<sup>10</sup>, J.M. Picquenot<sup>5</sup>, P. Ruminy<sup>3</sup>, H. Tilly<sup>3</sup>, F. Jardin<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>2</sup> Inserm U1245, centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>3</sup> Inserm u918, centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>4</sup> Unité de recherche clinique, Centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>5</sup> Service d'anatomopathologie, centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>6</sup> Hématologie, Centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>7</sup> Hématologie clinique, centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>8</sup> Département d'hématologie, Hôpital Henri Becquerel,

Rouen ; <sup>9</sup> Service d'hématologie clinique, centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>10</sup> Génétique oncologique, centre Henri Becquerel, Rouen

**Introduction.** Le diagnostic de lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) repose actuellement sur les données histologiques et de FISH. De nouvelles classifications moléculaires sont actuellement proposées (Schmitz et al. NEJM 2018 ; Chapuy et al. Nature 2019) sur la base de mutations somatiques (MS) récurrentes et d'altération du nombre de copies (CNV), permettant d'envisager à terme une médecine personnalisée. Son utilisation en pratique quotidienne demeure toutefois limitée, de par la complexité/coût des techniques ou encore l'interprétation des données de séquençage haut débit (NGS). Nous rapportons ici cinq années d'expérience locale de caractérisation moléculaire de LBDGC en routine au travers d'une réunion dédiée de concertation multidisciplinaire (RCP « CAMÉLÉON »).

**Matériels et méthodes.** Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique analysant 88 profils moléculaires de LBDGC inclus dans la RCP entre 2014 et 2019. Le séquençage haut débit a été réalisé à l'aide d'un « lymphopanel » de 39 gènes sur séquenceurs PGM (Ion torrent – Life technologies<sup>®</sup>) ou MiSeq (Illumina<sup>®</sup>) (Dubois et al. CCR 2015) à partir de biopsies tumorales. Les MS et CNV ont été comparées entre les patients en rémission ou en rechute. Nous avons en outre évalué la valeur théranostique du résultat CAMÉLÉON selon la thérapie ciblée appliquée. Le phénotype GC/ABC était déterminé par RT-MLPA (Bobée et al. JMD 2017). Les formes de haut grade (High grade B-cell lymphoma, HGBCL) étaient définies par la co-occurrence d'un réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6 détecté par FISH.

**Résultats.** Trois cent six variants ont été détectés parmi 86 LBDGC (97 %) d'âge médian de 64 ans (extrêmes : 20-93) et présentant un score IPI élevé ( $\geq 2$  : 63 %). Les traitements de première ligne reçus étaient soit du R-CHOP (68,1 %), R-ACVBP (27,2 %) ou autres (4,7 %). Parmi les 88 patients analysés, 44 étaient en rémission complète à deux ans (groupe RC) et 44 en rechute ou réfractaire (RR). Les formes ABC étaient prédominantes dans le groupe RR (59,1 % versus 38,6 % dans le groupe RC). Les MS de TNFAIP3 étaient plus fréquentes dans le groupe RC (29,5 % vs 2,3 %,  $p < 0,001$ ). Inversement, les MS de CREBBP étaient plus fréquemment associées au groupe RR (58,3 vs 16,6 %,  $p = 0,016$ ). Les 350 CNV détectées intéressaient 56 sujets (63 %). Les del(TP53) étaient plus fréquentes dans le groupe RR ( $p = 0,04$ ). A contrario, les pertes ou gains de copies de TNFRSF14 étaient associés à la rémission au sein des LBDGC de type ABC ( $p = 0,03$ ). Les thérapies ciblées appliquées selon les MS étaient les suivantes : le tazemetostat (EZH2), le vénétoclax (BCL2), le sélénexor (XPO1), l'ibrutinib (BTK) et le CUDC-907 (HDAC) chez respectivement cinq (5,6 %), trois (3,4 %), cinq (5,6 % dont deux avec la mutation hot-spot XPO1<sup>E571K</sup>), sept (7,9 %) et un (1,1 %) sujets. Deux cas de HGBCL ont été identifiés dans le groupe RR, avec des MS de MYC et TCF3 chez un patient.

**Conclusion.** Nous montrons dans notre expérience monocentrique la faisabilité du profilage moléculaire des LBDGC en routine. Dans un contexte de classification de plus en plus complexe, du faible nombre de facteurs théranostiques bien établis et du coût des analyses, le profilage moléculaire doit être réalisé préférentiellement chez les patients éligibles à un essai clinique et évaluer de manière prospective. C'est l'un des objectifs de l'essai RT3 actuellement promu par le LYSA.

### 13-39 Évaluation comparative de l'expression des protéines P16, c-Myc, SOX11, P53, Ki67 et CD71 des variantes morphologiques agressive et classique des lymphomes à cellules du manteau traités dans différents essais cliniques du Lymphoma Study Association

B. Burroni<sup>\*1</sup>, A. Moreau<sup>2</sup>, M. Baldacini<sup>3</sup>, A. Martin<sup>4</sup>, S. Le Guillou<sup>5</sup>, V. Ribrag<sup>6</sup>, R. Gressin<sup>7</sup>, M.H. Dreyling<sup>8</sup>, Y. Le Bris<sup>9</sup>, M. Cheminant<sup>10</sup>, J.C. Kluin-Nelemans<sup>11</sup>, O. Hermine<sup>12</sup>, L.M. Fornecker<sup>13</sup>, T.G. Alexandra<sup>14</sup>, D. Canioni<sup>15</sup>

<sup>1</sup> Service de pathologie, Hôpital Cochin, Paris ; <sup>2</sup> Anatomopathologie, UFR Médecine, Nantes ; <sup>3</sup> Service d'hématologie clinique, CHU Strasbourg, Strasbourg ; <sup>4</sup> Service d'anatomie et cytologie pathologiques, Hôpital Avicenne, Rue de Stalingrad, Bobigny, France, Bobigny ; <sup>5</sup> Hématologie clinique, Hôtel-Dieu, Nantes ; <sup>6</sup> Hématologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif ; <sup>7</sup> Hématologie, CHU de Grenoble, Grenoble ; <sup>8</sup> Department of Medicine III, University Hospital Ludwig Maximilians, Munich, Allemagne ; <sup>9</sup> Laboratoire hématologie biologique, Hôtel-Dieu, Nantes ; <sup>10</sup> Hématologie adulte, Hôpital Necker, Paris ; <sup>11</sup> Service d'hématologie clinique, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningue, Pays-Bas ; <sup>12</sup> Hématologie adulte, Hôpital Necker, Paris ; <sup>13</sup> Service d'hématologie, CHU de Strasbourg, Strasbourg ; <sup>14</sup> Anatomopathologie, Hôpital Lyon Sud, Lyon ; <sup>15</sup> Laboratoire de Pathologie, Hôpital Necker, Paris

**Introduction.** La variante morphologiquement agressive (blastique et pléomorphe) du lymphome à cellules du manteau (A-MCL), est un sous-type rare de MCL dont la fréquence varie de 10 à 15 % au diagnostic. Selon la

classification 2017 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le diagnostic de A-MCL est basé sur la morphologie. Le but de la présente étude rétrospective est d'évaluer si l'expression des marqueurs CD71, C-Myc, SOX11, P53, Ki67 et P16 évaluées par immunohistochimie (IHC) peut ou non aider à distinguer l'A-MCL de la variante classique (C-MCL). L'ensemble des cas de MCL étudiés ont été inclus et traités dans des protocoles du groupe LYSA (Lymphoma Study Association) permettant d'évaluer de façon fiable l'impact pronostique de ces marqueurs.

**Matériels et méthodes.** Nous avons inclus dans cette étude tous les patients atteints de MCL présentant un A-MCL (n = 110) au moment du diagnostic et inclus dans six essais cliniques prospectifs. Pour la présente étude, nous avons effectué une relecture histopathologie supplémentaire selon la classification 2017 de l'OMS par un panel de cinq hématopathologistes experts du groupe LYSA (BB, DC, AMA, AMO, ATG). Nous avons comparé les caractéristiques clinico-biologiques des A-MCL et des C-MCL. Une étude de l'expression de P16, c-Myc, SOX11, P53, Ki67 et CD71 par immunohistochimie (IHC) sur TMA (n = 487) a été réalisée. L'indice de prolifération a été évalué avec une détermination classique du Ki67 et par comptage en grille. 365 patients étaient disponibles pour l'analyse de survie.

**Résultats.** La relecture a permis d'identifier 73 cas de A-MCL (sept variantes blastiques et 66 variantes pleomorphes) sur les 110 classés initialement comme agressifs. À l'inclusion, les A-MCL étaient similaires aux C-MCL en termes de caractéristiques démographiques (âge, localisation et sexe). L'expression de la protéine P53 était significativement plus élevée chez les patients A-MCL que chez les C-MCL (p < 0,001) comme P16 (p = 0,002), C-Myc (p < 0,001), CD71 (p < 0,001) et Ki67 (évaluation classique et par grille) (p < 0,001). Dans l'analyse de la survie (A-MCL = 51 et C-MCL = 314) en univariée, les expressions élevées de P16 (> 10%), c-Myc (> 30%) et Ki67 (> 40%) étaient associées à une OS et une SSP inférieure. En revanche, l'expression de P53 (> 30%) n'avait pas d'impact significatif sur la SSP et l'OS. Dans l'analyse multivariée stratifiée par essai, l'évaluation du Ki67 par grille > 40% (HR = 2,303 [1,479-3,585]; p = 0,0002) et C-Myc > 30% (HR = 1,865 [1,060-3,279] p = 0,0305) étaient prédictifs pour OS alors que seule la valeur du Ki67 par grille > 40% (HR = 2,055 [1,434, 2,944], p < 0,0001) était un facteur pronostique significatif pour la PFS.

**Conclusion.** Les niveaux d'expression de CD71, c-Myc, P53 et P16 évalués par IHC sont plus élevés dans les A-MCL que dans les C-MCL. Ces marqueurs pourraient donc être recommandés dans la pratique courante pour faire la distinction entre A-MCL et C-MCL. Les patients avec un Ki67 par grille > 40% avaient une SSP et une OS significativement inférieure et les patients avec un c-Myc > 30% avaient une OS significativement inférieure. L'expression c-Myc et de Ki67 par IHC pourrait être un test utile pour l'évaluation du pronostic des A-MCL au diagnostic.

### 13-40 L'évaluation de la contamination sanguine par cytométrie en flux avec l'anticorps antiglycophorine A permet de confirmer la localisation méningée de l'infiltration lymphomateuse

A. Deblieux<sup>1</sup>, G. Ahle<sup>2</sup>, I. Harzallah<sup>1</sup>, A. Raissi<sup>1</sup>, L. Bender<sup>2</sup>, R. Hurstel<sup>3</sup>, H. Jaddi<sup>4</sup>, A. Mejr<sup>4</sup>, B. Drénou<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire d'hématologie, GHRMSA, Mulhouse ; <sup>2</sup> Service de neurologie, Hôpitaux civils de Colmar, Colmar ; <sup>3</sup> Laboratoire d'hématologie, Hôpitaux civils de Colmar, Colmar ; <sup>4</sup> Service d'hématologie, GHRMSA, Mulhouse ; <sup>5</sup> Laboratoire et service d'hématologie, GHRMSA, Mulhouse

**Introduction.** L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) par cytométrie en flux (CMF) permet d'objectiver une infiltration méningée lymphomateuse dans plus de 30% des patients atteints de lymphome cérébral. Cependant lorsque des cellules lymphomateuses sont détectées, une contamination sanguine, même minoritaire, doit faire exclure une localisation systémique plutôt que méningée. Ce travail propose une méthode pour affirmer en CMF la localisation méningée d'un lymphome en ajoutant au tube de dépistage un anticorps antiglycophorine A (CD235a).

**Matériels et méthodes.** Le LCR non fixé prélevé avec des aiguilles atraumatiques de 22G de 35 patients présentant une suspicion de lymphome cérébral est analysé : une numération en Malassez des globules rouges (GR) et des globules blancs (GB), une cytologie et une analyse par CMF sur un volume moyen de 7 mL sont réalisées. Les cellules lymphomateuses sont recherchées par l'analyse du tube Franceflow (Kappa FITC/Lambda PE, CD8 FITC, CD56 PE, CD5 PerCPCy5.5, CD19 PECy7, CD10 APC, CD3 APCH7, CD4 HV450, CD20 HV450, CD45 HV500), sans et avec CD235a (FITC), sur un FACSCanto II en modifiant la taille/structure pour déterminer le nombre de GR (CD235a+) et de GB (CD45+). Les ratios GR/GB en Malassez et en CMF sont comparés. La numération sanguine du jour permet de calculer les GB contaminants du sang dans le LCR : GBcont = (GBSang/GRSang) \* GR LCR CMF.

**Résultats.** Dans 12 cas, la corrélation des rapports GR/GB est impossible : en Malassez les GR et/ou les GB sont indétectables alors que la CMF, plus sensible, rend toujours un ratio (< 0,6). Dans sept cas, les résultats sont aberrants : quatre cas ont été analysés tardivement (> 2 h) et

trois présentent un taux de GR > 90/mm<sup>3</sup> (limite de quantification en Malassez probable). Un cas est exclu pour contamination médullaire. Dans les 15 cas restants, une corrélation est obtenue entre le ratio GR/GB en Malassez et en CMF (y = 0,91x + 0,09 avec R2 = 0,99) ce qui valide l'utilisation des GR LCR CMF pour déterminer les GB contaminants. Sur les 35 LCR, le phénotypage est identique avec et sans CD235a et dans deux cas, des cellules lymphomateuses sont détectées. Le calcul du GBcont permet de confirmer l'atteinte méningée dans un cas sur deux. Le premier cas présentant 23 cellules lymphomateuses et GBcont étant inférieur (< 1), la localisation méningée est donc confirmée. L'autre cas présentant 15 cellules lymphomateuses et GBcont étant supérieur (151), la localisation méningée ne peut être confirmée et un phénotypage révéla la présence de cellules lymphomateuses dans le sang.

**Discussion.** Réalisée sur un grand volume de LCR, la CMF détecte les cellules lymphomateuses avec une grande sensibilité. Cependant une contamination sanguine en cas de lymphocytose B monoclonale peut engendrer une mauvaise interprétation. Cette méthode permet de confirmer l'infiltration méningée à condition qu'une numération sanguine soit réalisée, que le LCR soit analysé dans un délai court et que la cytologie ait exclu une contamination médullaire. Si le nombre de GB contaminants du sang dans le LCR est supérieur au nombre de cellules lymphomateuses, un phénotypage sanguin doit être réalisé.

**Conclusion.** Cette nouvelle stratégie permet le diagnostic d'infiltration méningée lymphomateuse avec une haute spécificité. Proposée au groupe CytHem-LOC, elle pourra être validée sur une plus grande série de cas.

### 13-41 Monothérapie par lénalidomide en rechute postallogreffe de lymphome non hodgkinien : étude rétrospective d'une série de cas

M. Lecuit<sup>1</sup>, S. Bernard<sup>2</sup>, F. Sicre De Fontbrune<sup>3</sup>, RP. Tordjeman<sup>4</sup>, M. Robin<sup>5</sup>, P. Brice<sup>6</sup>, G. Socie<sup>7</sup>, C. Thiebaut<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris ; <sup>2</sup> Hématologie clinique, Hôpital Saint-Louis, Paris ; <sup>3</sup> Service d'hématologie greffe, Hôpital Saint-Louis (AP-HP), Paris ; <sup>4</sup> Pharmacie, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris ; <sup>5</sup> Service d'hématologie greffe, Hôpital Saint-Louis, Paris, France, Paris ; <sup>6</sup> Service d'hématologie, Hôpital Saint-Louis, Paris ; <sup>7</sup> Hématologie et transplantation, Inserm UMR1160, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; <sup>8</sup> Hématologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris - Hôpital Saint-Louis, Paris

**Introduction.** L'allogreffe de CSH est une option thérapeutique curative chez les patients *fit* atteints de lymphome non hodgkinien (LNH) en rechute ou réfractaire ; la rechute post-allogreffe est un événement grave sans stratégie thérapeutique définie.

Le lénalidomide est un immunomodulateur possédant une activité antitumorale directe notamment via le cœblon et la voie NFκB, et indirecte par le biais d'interactions avec le microenvironnement tumoral. Nous décrivons ici pour la 1<sup>re</sup> fois une série de patients suivis pour un LNH en rechute post-allogreffe, traités par lénalidomide en monothérapie.

**Patients et méthodes.** Étude rétrospective des 103 dossiers de patients allogreffés pour un LNH entre 09/2011 et 12/2019 dans notre centre, et identification parmi les rechutes post-allogreffe de patients traités par lénalidomide post-greffe. Après consentement signé par l'ensemble des patients, leurs caractéristiques, celles du LNH et des traitements reçus en pré, per et post-allogreffe ont été recueillies, ainsi que la réponse sous lénalidomide et sa tolérance.

**Résultats.** Cinq patients ayant reçu du lénalidomide en monothérapie pour une rechute de LNH en post-allogreffe ont été identifiés. Majorité d'hommes (quatre sur 5), et âge médian au diagnostic de 39 ans (36-44). Trois présentaient un lymphome B diffus à grandes cellules, avec un immunophénotypage en faveur d'une origine centrogerminative chez l'un, non centrogerminative chez les deux autres ; le quatrième présentait un lymphome B primitif du médiastin. L'IPaa au diagnostic était à un (deux patients) ou à deux (deux patients). Tous ont été autogreffés à l'issue du traitement de leur 1<sup>re</sup> rechute. Ils ont reçu une médiane de 4,5 lignes avant allogreffe (3-5), avec obtention d'une très bonne RP (un cas) ou d'une RC pré-allogreffe (trois cas). Le cinquième patient présentait un lymphome Tγδ cutané primitif. Il avait reçu trois lignes de traitement avant allogreffe en RP avec persistance d'un nodule cutané. Tous ont bénéficié d'un conditionnement d'intensité réduite, avant greffe de CSP pour quatre patients (un géno- et 3 phéno-identiques 10/10), et de sang placentaire pour le cinquième. Le délai entre l'allogreffe et la rechute était en moyenne de neuf mois (0,75-65), avec instauration du lénalidomide à des doses comprises entre 10 mg et 25 mg/j (21 j/28) au plus tard deux mois après le diagnostic histologiquement documenté de la rechute de leur lymphome. Aucun patient n'a reçu de DLI du fait d'antécédents de GVH.

Après trois mois sous lénalidomide, trois patients étaient en RP, un était en RC, le cinquième était en progression, et est par la suite décédé de son lymphome. Les quatre autres ont obtenu une RC avec un délai médian de sept mois (3-16), persistante dans le temps (médiane de suivi de 15,5 mois, (8-58)), permettant une diminution de posologie chez tous, et l'arrêt du lénalidomide chez l'un, sans rechute depuis (recul de trois ans). Aucune

toxicité grade > 2 n'a été rapportée. Une GVH aiguë cutanée de stade 2 a été constatée à l'introduction du légalidomide (à J30 de l'allogreffe).

**Conclusion.** En conclusion, le légalidomide en monothérapie semble être un traitement prometteur chez les patients présentant une rechute précoce ou tardive de LNH post-allogreffe. Une immunomodulation du greffon avec renforcement de l'effet greffon contre le lymphome pourrait être en jeu, possiblement médiée par les lymphocytes NK, mais aussi une cytotoxicité directe du légalidomide, via l'inhibition de la voie NFκB. Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer ces résultats et améliorer leur compréhension.

### 13-42 Devenir des patients atteints de lymphome du manteau non éligibles à l'autogreffe et traités en première ligne par immunochimiothérapies à base de cytarabine : étude de vie réelle

MC. Laroque<sup>\*1</sup>, J. Abraham<sup>1</sup>, A. Olivier<sup>2</sup>, S. Girault<sup>1</sup>, D. Rizzo<sup>3</sup>, N. Dmytruk<sup>1</sup>, A. Bernard<sup>1</sup>, JB. Fargeas<sup>1</sup>, J. Feuillard<sup>3</sup>, A. Jaccard<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique et thérapie cellulaire, CHU Limoges Hôpital Dupuytren, Limoges ; <sup>2</sup> Hématologie, CHU Limoges Hôpital Dupuytren, Limoges ; <sup>3</sup> Hématologie biologique, CHU Limoges, Limoges

**Introduction.** La prise en charge des lymphomes du manteau (LCM) chez les patients âgés n'est pas codifiée. Dans notre centre, le choix s'est porté sur des traitements d'induction à base de cytarabine (R-COP-AraC puis R-BAC). Nous avons évalué le devenir des patients âgés de plus de 65 ans ou non éligibles à un traitement intensif atteints de LCM et traités en première ligne par immunochimiothérapie à base de cytarabine.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique qui a inclus tous les patients de plus de 65 ans ou non éligibles à une intensification, en 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique d'un LCM. Le traitement devait comporter soit R-COP-AraC soit R-BAC. L'objectif principal était la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). Les objectifs secondaires étaient le taux de réponse, la mise en évidence de facteurs pronostiques et l'évaluation de la tolérance des deux traitements à travers le nombre de cures reçues, la réduction des doses et le nombre de supports transfusionnels.

**Résultats.** Entre 2002 et 2018, 42 patients ont été traités soit par R-COP-AraC (n = 31) soit par R-BAC (n = 11). L'âge médian était de 77,5 ans. Trente-trois patients (78,9 %) présentaient un *performance status* (PS) < 2. Le score MIPI calculé indiquait pour 73,8 % un risque élevé. Avec un suivi médian de 30,5 mois, la SSP et la SG à deux ans sont de 53,6 % et 66,7 %. La médiane de SSP est de 25 mois. Pour les patients traités par R-COP-AraC, la SG et la SSP à deux ans sont de 64,2 % et 47,8 %. Pour les patients traités par R-BAC, la SG à deux ans est de 77,8 %. La médiane de SSP n'est pas atteinte. Le taux de réponse globale (RG) est de 90,5 % dont 76,2 % de réponse complète (RC) (71 % dans R-COP-AraC et 90,9 % dans R-BAC). En analyse multivariée, les facteurs de risque de décès sont le PS élevé, l'évolutivité *on therapy* et le sexe féminin. Les facteurs de risque de progression sont le PS élevé et le sexe féminin. Les patients traités par R-BAC ont reçu plus de réduction de dose (63,6 % vs 9,7 %), d'arrêt de cure pour cause toxique (18,1 % vs 6,5 %) ainsi que de support transfusionnel (64 % de patients transfusés vs 32 %).

**Discussion.** Dans notre série, la SSP médiane est comparable aux résultats obtenus avec le R-CHOP sans entretien, la SG est moins bonne en raison notamment de l'âge avancé des patients dans notre série, et de l'absence de traitement de rattrapage par inhibiteur de BTK avant 2014. Le taux de RC est important ce qui laisse suggérer l'efficacité de la cytarabine dans cette hémopathie. Ces réponses pourraient être consolidées par le rituximab en entretien. Le schéma R-BAC confère une toxicité hématologique plus importante que le schéma R-COP-AraC.

**Conclusion.** Notre étude conforte l'idée que la cytarabine en induction de traitement pour LCM chez les patients âgés donne de bons résultats, notamment en termes de RC. Le R-COP-AraC qui est bien toléré pourrait être proposé aux patients très âgés ou comorbides en discutant d'un traitement d'entretien par rituximab. Le R-BAC, beaucoup plus toxique, pourrait être proposé aux patients plus jeunes, suivi d'un traitement d'entretien par rituximab.

### 13-43 Le lymphome digestif de bas grade du chat : un modèle animal spontané unique de lymphoprolifération T indolente du tractus gastro-intestinal

V. FREICHE<sup>1</sup>, N. Cordonnier<sup>2</sup>, MV. Paulin<sup>1</sup>, H. Huet<sup>2</sup>, ME. Turba<sup>3</sup>, E. Macintyre<sup>4</sup>, G. Malamut<sup>5</sup>, N. Cerf-Bensussan<sup>6</sup>, T. Molina<sup>7</sup>, O. Hermine<sup>8</sup>, J. Bruneau<sup>7</sup>, L. Couronné<sup>\*9</sup>

<sup>1</sup> Service de médecine interne, École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort ; <sup>2</sup> Service d'anatomie pathologique, École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort ; <sup>3</sup> Laboratorio genefast, Laboratorio Genefast, Forlù, Italie ; <sup>4</sup> Hématologie, Hôpital Necker, Paris ; <sup>5</sup> Gastro-entérologie, Hôpital Cochin, Paris ; <sup>6</sup> Laboratory of intestinal immunity,

Inserm UMR1163, Imagine Institute, Paris ; <sup>7</sup> Service d'anatomie et cytogénétique pathologiques, Hôpital Necker, Paris ; <sup>8</sup> Hématologie, Hôpital Necker, Paris ; <sup>9</sup> Service de cytogénétique, Hôpital Necker, Inserm U 1163, Institut Imagine, Paris

**Introduction.** Les lymphoproliférations T indolentes primitives du tractus digestif (GI-TLPD) constituent chez l'homme une entité rare, mal définie, et de diagnostic complexe, dont les caractéristiques ont récemment été intégrées à la dernière classification révisée des tumeurs lymphoïdes de la World Health Organisation de 2016. Par ailleurs, une néoplasie émergente dans l'espèce féline, dénommée lymphome digestif de bas grade (LDBG), semble présenter des similitudes cliniques et phénotypiques avec les GI-TLPD humaines. Le but de cette étude a été de proposer une caractérisation extensive du LDBG félin, dans l'objectif de valider à terme cette entité du chat domestique comme un modèle animal spontané d'intérêt pour les GI-TLPDs de l'homme.

**Matériels et méthodes.** Nous avons donc analysé de manière prospective entre 2016 et 2019 les données cliniques, paracliniques et les biopsies intestinales transpariétales issues de 22 chats pour lesquels un diagnostic de LDBG a été établi. L'intégralité des échantillons prélevés a fait l'objet d'une caractérisation extensive incluant des analyses histologiques, immunohistochimiques et de clonalité ainsi qu'une étude du profil microbien.

**Résultats.** Le LDBG affecte le chat âgé sans aucune spécificité clinique ni paraclinique hormis une hypocobalaminémie. La survie médiane était de 324 jours, confirmant le caractère indolent de la maladie dans cette espèce dont l'espérance de vie est de 14 ans. Les lésions sont majoritairement localisées au sein du jéjunum (82 % des cas). La *lamina propria* de l'intestin grêle était diffusément infiltrée par des petits lymphocytes CD3+ présentant un profil d'expression hétérogène pour le CD4 et le CD8 (CD4+CD8- (36 %), CD4-CD8+ (27%), et CD4-CD8- (36 %)). La lymphocytose intra-épithéliale était constante mais de degré variable. Sur le plan immunohistochimique, l'expression de Ki67 par les lymphocytes était modérée, respectivement de 30 % et 20 % au sein de la *lamina propria* et de l'épithélium. La grande majorité des LDBG n'exprimaient pas le CD56. Une monoclonalité du TCRγ a été confirmée dans 86 % des cas. Tous étaient négatifs pour phosphoSTAT3 mais positifs pour phosphoSTAT5. Le microbiome était identique à celui observé chez des chats porteurs d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) mais différent de celui de chats témoins.

**Discussion.** De façon intéressante, il était observé chez certains cas des aspects évocateurs d'une MICI concomitante. Ces données suggèrent un nouveau modèle de lymphomagenèse basé sur un *continuum* entre une entéropathie chronique inflammatoire et l'émergence de clones néoplasiques T phosphoSTAT5+ au sein de la muqueuse intestinale.

**Conclusion.** L'ensemble des données cliniques et histopathologiques du LDBG félin sont communes à celles des GI-TLPDs de l'homme. Le LDBG pourrait donc représenter un modèle spontané pertinent en oncologie comparée. En raison du caractère fortement émergent de l'entité féline, l'approfondissement des connaissances du LDBG pourrait constituer une approche d'intérêt majeur pour mieux caractériser l'entité humaine pour laquelle aucun consensus thérapeutique n'a encore été établi. Ce modèle serait en particulier très intéressant pour tester des inhibiteurs de l'axe JAK/STAT. Dans la suite de ce travail, un séquençage du virome ainsi qu'une analyse pangénomique et pantranscriptomique sont en cours afin d'identifier les altérations oncogéniques impliquées dans la pathogenèse des LDBG.

### 13-44 Les altérations génétiques dans les modificateurs de l'épigénétique et la signalisation JAK-STAT sont fréquentes dans les lymphomes anaplasiques associés aux implants mammaires

C. Laurent<sup>\*1</sup>, A. Nicolae<sup>2</sup>, C. Laurent<sup>3</sup>, F. Le Bras<sup>4</sup>, C. Haioun<sup>5</sup>, V. Fataccioli<sup>6</sup>, N. Amara<sup>7</sup>, A. José<sup>8</sup>, A. Guille<sup>8</sup>, JM. Schiano De Colella<sup>9</sup>, B. Tesson<sup>10</sup>, TG. Alexandra<sup>11</sup>, MP. Chenard<sup>12</sup>, L. Mescam<sup>13</sup>, A. Moreau<sup>14</sup>, C. Chassagne-Clément<sup>15</sup>, F. Escudie<sup>16</sup>, M. Andre<sup>17</sup>, N. Martin<sup>18</sup>, F. Lemonnier<sup>19</sup>, AS. Hamy-Petit<sup>20</sup>, F. Reyrol<sup>21</sup>, M. Bannier<sup>22</sup>, L. Oberic<sup>23</sup>, N. Prade<sup>24</sup>, FX. Frénois<sup>16</sup>, A. Beldi-Ferchiou<sup>25</sup>, MH. Delfau<sup>25</sup>, R. Bouabdallah<sup>9</sup>, D. Birnbaum<sup>26</sup>, P. Brousseau<sup>27</sup>, L. Xerri<sup>28</sup>, P. Gaulard<sup>29</sup>

<sup>1</sup> Anatomopathologie, CRCT Inserm U1037, CHU Toulouse - IUCT Oncopole, Toulouse ; <sup>2</sup> Anatomopathologie, Hôpital de Haute-pierre - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg ; <sup>3</sup> Bio-Informatique, CALYMLYSARC, Paris ; <sup>4</sup> Hématologie, Hôpital Henri-Mondor AP-HP, Créteil ; <sup>5</sup> Hématologie, Inserm U955, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; <sup>6</sup> U955 équipe 9, IMRB-TENOMIC, Créteil ; <sup>7</sup> Anatomopathologie, CHU Toulouse-IUCT Oncopole, Toulouse ; <sup>8</sup> Département d'oncologie moléculaire, CRCM-Inserm U1068 ; Institut Paoli-Calmettes ; Aix-Marseille Université UM 105 ; CNRS UMR7258, Marseille ; <sup>9</sup> Hématologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille ; <sup>10</sup> Bio-Informatique, CALYM, Paris ; <sup>11</sup> Anatomopathologie, Hôpital Lyon Sud, Lyon ; <sup>12</sup> Anatomopathologie, CHU Strasbourg, Strasbourg ; <sup>13</sup> Anatomopathologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille ; <sup>14</sup> Anatomopathologie, UFR Médecine, Nantes ;

<sup>15</sup> Anatomopathologie, Centre Léon Bérard Lyon, Lyon ;  
<sup>16</sup> Anatomopathologie, CHU Toulouse - IUCT Oncopole, Toulouse ;  
<sup>17</sup> Hématologie clinique, ULC MONT Godinne, Namur, Belgique ;  
<sup>18</sup> Département de pathologie, U955, Hôpital Henri Mondor, Créteil ;  
<sup>19</sup> Hématologie, Inserm U955, Hôpital Henri Mondor, Créteil ;  
<sup>20</sup> Residual tumour & response to treatment laboratory, Inserm u932, Institut Curie, Paris ;  
<sup>21</sup> Department of surgery, Institut Curie, Paris ;  
<sup>22</sup> Department of surgery, Institut Paoli-Calmettes, Marseille ;  
<sup>23</sup> Hématologie, IUCT Oncopole, Toulouse ;  
<sup>24</sup> Laboratoire d'hématologie, CHU Toulouse - IUCT Oncopole, Toulouse ;  
<sup>25</sup> Laboratoire d'immunologie et d'hématologie, Hôpital Henri-Mondor AP-HP, Créteil ;  
<sup>26</sup> Oncologie moléculaire, CRCM-Inserm, U1068 ; Institut Paoli-Calmettes ; Aix-Marseille Université, UM 105 ; CNRS, UMR7258, Marseille ;  
<sup>27</sup> Anatomopathologie, crct Inserm U1037, CHU Toulouse - IUCT Oncopole, Toulouse ;  
<sup>28</sup> Immunité et cancer, Inserm, U1068, CRCM, Institut Paoli-Calmettes, Département de Biopathologie, Aix-Marseille Université, Marseille ;  
<sup>29</sup> Anatomopathologie, Inserm U955, Hôpital Henri Mondor, Créteil

**Introduction.** Depuis 2018, l'ANSM déconseille aux chirurgiens d'avoir recours aux implants mammaires à enveloppe texturée car ces matériaux ont été associés au développement de lymphomes anaplasiques à grandes cellules, un lymphome rare et agressif reconnu dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé depuis 2017. En 2019, les prothèses macrotexturées de la marque Allergan ou recouvertes de polyuréthane ont été retirées du marché en France. En 2016, la première série française de patientes atteintes de BI-ALCL a permis de caractériser deux sous-types histopathologiques de BI-ALCL (*in situ* et de type tumoral) corrélés à la présentation clinique : dans la forme *in situ*, la plupart des patientes présentent un épanchement isolé et adjacent à l'implant et ont une évolution clinique indolente mais dans 20 % des cas, des patientes développent une masse tumorale (BI-ALCL de type tumoral) pouvant disséminer et étant associée à un plus mauvais pronostic. Sur le plan moléculaire, en dehors des anomalies de la voie JAK/STAT récemment incriminées dans de petites séries de cas, notre étude actuelle s'est attachée à caractériser le paysage mutationnel de ce lymphome dans une large cohorte de 54 patientes.

**Patients et méthodes.** 54 patientes BI-ALCL ont été diagnostiquées via le réseau Lymphopath et enregistrées dans le registre du LYSA (la Lymphoma Study Association) de 2010 à 2018. Au total, 34 échantillons BI-ALCL ont été analysés par séquençage de l'exome entier (WES) (n = 22 ADN tumeur/ADN non tumoral) et/ou séquençage de nouvelle génération (NGS) ciblant 406 gènes (n = 24 dont 12 cas additionnels).

**Résultats.** Notre séquençage a identifié des mutations récurrentes des modificateurs de l'épigénétique dans 74 % des cas, impliquant notamment *KMT2C* (26 %), *KMT2D* (9 %), *CHD2* (15 %) et *CREBBP* (15 %). Les mutations *KMT2D* et *KMT2C* étaient corrélées avec une perte de mono- et triméthylation de H3K4 par immunohistochimie. Vingt cas (59 %) présentaient des mutations activatrices de la voie JAK/STAT telles que les mutations *STAT3* (38 %), *JAK1* (18 %) et *STAT5B* (3 %) et/ou des mutations régulant négativement la voie JAK/STAT [*SOCS3* (6 %), *SOCS1* (3 %), *PTPN1* (3 %)]. Ces mutations étaient plus fréquentes dans les formes tumorales que dans les formes *in situ* (p = 0,038). Tous les BI-ALCL exprimaient pSTAT3, quel que soit le statut mutationnel des gènes impliqués dans la voie JAK/STAT. Des mutations récurrentes de gènes impliqués soit dans le développement des lymphocytes comme *EOMES* (12 %), soit dans la voie PI3K-AKT/mTOR (6 %) ou encore des mutations perte de fonction de *TP53* (12 %) ont également été identifiées. L'analyse des aberrations du nombre de copies d'ADN (CNA) a identifié des altérations récurrentes, y compris des gains sur les chromosomes 2, 9p, 12p et 21 et des pertes sur 4q, 8p, 15, 16 et 20. Ces régions englobaient également certains gènes impliqués dans la voie JAK/STAT et les régulateurs des mécanismes épigénétiques.

**Conclusion.** Nos résultats montrent que le profil génomique BI-ALCL est non seulement caractérisé par des mutations activatrices JAK/STAT mais également par de fréquentes mutations dans les gènes de remodelage de la chromatine soulignant l'importance de l'épigénome dans l'oncogenèse des BI-ALCL.

### 13-45 Évaluation de la prévalence de l'utilisation des médicaments psychotropes dans la phase de l'après cancer chez les patients atteints de lymphome : une étude de population

C. Conte<sup>\*1</sup>, G. Laurent<sup>2</sup>, F. Despas<sup>1</sup>, M. Lapeyre-Mestre<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pharmacologie clinique et médicale, CHU Toulouse, UMR 1027 Inserm, Université Paul Sabatier, Inserm CIC 1436, Toulouse ; <sup>2</sup> Hématologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole, Toulouse

**Introduction.** Les troubles psychologiques sont fréquents chez les patients atteints de lymphome. Ainsi, 30 % des patients commencent un traitement par médicaments psychotropes après le diagnostic avec une

durée d'utilisation au-delà des recommandations pour 20 % des patients pendant la chimiothérapie. Cependant, la prévalence de l'utilisation de ces médicaments après le traitement du lymphome est inconnue. Or une utilisation chronique inappropriée pourrait refléter des troubles psychologiques chroniques ou un mésusage de ces médicaments. Notre objectif était de mesurer la prévalence d'utilisation des médicaments psychotropes dans la phase de l'après cancer chez des patients atteints de lymphome et de déterminer les facteurs associés à une utilisation au-delà des recommandations d'usage.

**Matériels et méthodes.** Une étude observationnelle de cohorte a été menée à partir des données échantillonnées du Système National des données de Santé : l'EGB (échantillon généraliste des bénéficiaires) entre janvier 2009 et décembre 2014. Notre étude a porté sur les patients âgés de plus de 18 ans et nouvellement atteints de lymphome au décours de cette période. Un modèle de régression logistique multivarié a été utilisé afin de déterminer les facteurs associés à une utilisation prolongée de psychotropes dans la phase « après cancer ».

**Résultats.** Parmi les 615 806 bénéficiaires de l'EGB, 747 patients atteints de lymphome ont été identifiés. La prévalence de l'utilisation des psychotropes était de 43,8 % dans la phase de l'après cancer avec une durée d'utilisation au-delà des recommandations pour un patient sur cinq. Les psychotropes les plus prescrits étaient les anxiolytiques et les hypnotiques. Après ajustement, les facteurs significativement associés à une utilisation prolongée d'anxiolytiques et d'hypnotiques étaient l'âge avancé, les antécédents de prise de ces médicaments avant la rémission, la présence de comorbidités et la déprivation sociale.

**Conclusion.** Nos résultats traduisent la persistance et la récurrence de troubles anxieux et du sommeil chez les patients en rémission après un lymphome, non résolus par les médicaments prescrits et le suivi des patients lorsqu'il est réalisé. La prise en charge des troubles anxieux chez les patients atteints de lymphome reste donc un enjeu crucial pour l'amélioration de la qualité de vie des patients mais également pour limiter l'exposition répétée ou prolongée des patients à ces médicaments.

### 13-46 Analyse par séquençage de nouvelle génération du profil mutationnel des lymphomes folliculaires en rechute/réfractaire traités par idélalisib

P. Robert<sup>\*1</sup>, C. Rossi<sup>1</sup>, R. Aucagne<sup>1</sup>, C. Chapusot<sup>1</sup>, S. Ramlal<sup>1</sup>, N. Robin<sup>2</sup>, R. Bouabdallah<sup>2</sup>, M. Avenin<sup>2</sup>, L. Xerri<sup>2</sup>, E. Toussaint<sup>3</sup>, C. Marie-Pierre<sup>3</sup>, LM. Fornecker<sup>3</sup>, A. Chauchet<sup>4</sup>, I. Bedgedjian<sup>4</sup>, A. Quinquenel<sup>5</sup>, S. Nasri<sup>5</sup>, A. Marchal<sup>5</sup>, A. Delmer<sup>5</sup>, J. Bouteloup<sup>6</sup>, JN. Bastie<sup>1</sup>, M. Callanan<sup>1</sup>, L. Martin<sup>1</sup>, O. Casasnovas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) François Mitterand, Dijon ; <sup>2</sup> Hématologie, Institut Paoli Calmettes, Marseille ;

<sup>3</sup> Service d'oncohématologie, CHRU Hôpitaux Universitaires Strasbourg, Strasbourg ; <sup>4</sup> Hématologie, CHRU Jean Minjoz Besançon, Besançon ;

<sup>5</sup> Service d'hématologie, CHU de Reims, Hôpital Robert-Debré, Reims ;

<sup>6</sup> Hématologie clinique, CH Chalon sur Saône William Morey, Chalon-sur-Saône

**Introduction.** L'idélalisib est un inhibiteur sélectif du phosphatidylinositol 3-kinase  $\delta$  (PI3K $\delta$ ) qui bloque la cascade de signalisation PI3K $\delta$ -AKT et qui favorise l'apoptose. Il est autorisé pour les patients (pts) avec un LF en rechute ou réfractaire (R/R) ayant reçu  $\geq 2$  lignes de traitements antérieurs. Des études ont montré que les mutations somatiques identifiées à la rechute du LF pouvaient prédire la réponse aux thérapies ciblées (Bartlett N *et al.*, Blood 2018). L'objectif de cette étude est d'analyser le profil mutationnel des LF R/R traités par idélalisib afin d'identifier la valeur pronostique des mutations somatiques.

**Matériels et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique de pts avec un LF R/R ayant reçu l'idélalisib oralement (150 mg 2 fois/jour) jusqu'à progression ou toxicité. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) a été réalisé sur 51 gènes au diagnostic du LF et/ou à la rechute avant idélalisib. L'objectif principal était d'analyser la corrélation entre le statut mutationnel et la durée de réponse (DDR) à l'idélalisib. En fonction de la DDR, les patients ont été classés en trois groupes : réfractaire (< 1 mois), court-répondeur ( $1 \leq DDR \leq 12$  mois) et long-répondeur (> 12 mois).

**Résultats.** 24 pts avec un LF R/R ont été inclus avec un âge médian de 68,5 ans (51-86). Les pts avaient reçu une médiane de trois traitements antérieurs (2-7). Le LF était réfractaire au rituximab chez 16 pts (67 %), aux agents alkylants chez 11 pts (46 %) et à  $\geq 2$  traitements antérieurs chez 11 pts (46 %). 12 (50 %) étaient réfractaires au dernier traitement reçu avant l'idélalisib. Les pts ont reçu l'idélalisib pendant 5,5 mois en médiane (0,5-31). Le taux de RG était de 83 % (n = 20) avec trois (15 %) RC et 17 (85 %) RP. La DDR médiane était de 9,5 mois (0-28). 11 pts (46 %) étaient des court-répondeurs, neuf (37 %) des long-répondeurs et quatre pts (17 %) étaient réfractaires à l'idélalisib. Les SSP et SG médianes étaient de 11,5 (1-30) et de 24 (1-56) mois avec un suivi médian de 22 mois (1-56). 21 pts (87,5 %) ont stoppé le traitement, à cause d'une progression du LF (n = 14) ou d'un événement indésirable (n = 5). Tous les patients avaient

au moins une mutation détectable parmi les gènes ciblés à la fois au diagnostic (n = 17 échantillons) et à la rechute (n = 20) avec un nombre médian de mutations de sept au diagnostic (2-11) et de six à la rechute (3-28). Le profil mutationnel au diagnostic a principalement montré des mutations des gènes de l'épigénétique, *KMT2D* (n = 16 ; 94%), *EP300* (n = 9 ; 52%), *ARID1A* (n = 6 ; 35%), *KMT2A* (n = 5 ; 29%) et *CREBBP* (n = 4 ; 23%). Le score m7-FLIPI (Pastore A *et al.*, Lancet Oncol. 2015) au diagnostic a permis d'identifier un groupe de pts de faible risque (n = 12 ; 71%) et un de haut risque (n = 5 ; 29%) d'échec de traitement par idélalisib. Le profil mutationnel à la rechute a montré une fréquence importante de mutations des gènes interagissant avec la voie inhibitrice de NF- $\kappa$ B, tels que *TNFAIP3* (n = 7 ; 35%) et *NFKBIE* (n = 4 ; 20%), ainsi que des gènes codant pour des facteurs de transcription, tels que *TP53* (n = 10 ; 50%), *MEF2B* (n = 5 ; 25%), *FOXO1*, *STAT6* et *IRF4* (n = 4 ; 20%). Les gènes les plus fréquemment mutés chez les pts réfractaires étaient : *EP300* (n = 3/4 ; 75%), *B2M* (n = 2/4 ; 50%), *FBXW7* (n = 2/4 ; 50%), *CARD11*, *CXCR4* et *MYD88* (n = 1/4 ; 25%).

**Conclusion.** Le score m7FLIPI au diagnostic identifie les pts à haut risque d'échec du traitement par idélalisib parmi les LF R/R. Les pts réfractaires à l'idélalisib ont une plus grande fréquence de mutations des gènes *EP300*, *B2M* et *FBXW7*, en lien avec la résistance à l'idélalisib.

### 13-47 Survie à long terme après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le lymphome du manteau

M. Belhadji<sup>1</sup>, R. Delarue<sup>2</sup>, C. Haioun<sup>3</sup>, M. Cheminant<sup>4</sup>, V. Ribrag<sup>5</sup>, N. Khalife-Saleh<sup>6</sup>, P. Brice<sup>6</sup>, A. Delmer<sup>7</sup>, A. Vekhoff<sup>8</sup>, H. Tilly<sup>9</sup>, G. Salles<sup>10</sup>, A. Van Hoof<sup>11</sup>, S. Snauwaert<sup>12</sup>, O. Casasnovas<sup>13</sup>, N. Brousse<sup>14</sup>, F. Lefrère<sup>15</sup>, O. Hermine<sup>15</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique, Hôpital Necker AP-HP, Paris ; <sup>2</sup> Hématologie, Hôpital Necker, Paris ; <sup>3</sup> Hématologie, Hôpital Henri-Mondor, Créteil ;

<sup>4</sup> Hématologie adulte, Hôpital Necker, Paris ; <sup>5</sup> Hématologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif ; <sup>6</sup> Hématologie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; <sup>7</sup> Service d'hématologie clinique, CHU de Reims, Reims ;

<sup>8</sup> Hématologie clinique et thérapie cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, Paris ;

<sup>9</sup> Hématologie, Centre Henri Becquerel, Rouen ; <sup>10</sup> Hématologie, CH Lyon-Sud - HCL, Pierre-Bénite ; <sup>11</sup> Hématologie, Hôpital Saint-Jean, Bruges, Belgique ;

<sup>12</sup> Hématologie, AZ Sint-Jan, Brugge, Belgique ; <sup>13</sup> Hématologie, CHU Dijon, Dijon ; <sup>14</sup> Anatomopathologie, Hôpital Necker, Paris ;

<sup>15</sup> Hématologie, Hôpital Necker, Paris

**Introduction.** Le lymphome du manteau (LM) est une hémopathie maligne rare qui représente environ 5 % des lymphomes non hodgkiniens. Le traitement de première ligne recommandé chez les patients de moins de 65 ans repose sur une immunochimiothérapie d'induction contenant du rituximab et de la cytarabine, suivie par une chimiothérapie de consolidation associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) puis par du rituximab en entretien.

Afin de mieux caractériser l'espérance de vie et les causes de décès (CD) des patients jeunes atteints de LM traités par immunochimiothérapie standard, nous avons étudié la survie à long terme d'une cohorte de patients inclus dans l'étude pilote de phase II GELA (Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte) six ans après la publication de ses résultats.

**Patients et méthodes.** Il s'agissait d'un essai ouvert, simple bras, multicentrique qui évaluait l'efficacité d'un traitement par CHOP puis DHAP associé à du rituximab, suivi d'une autogreffe, conditionnée par BEAM ou TAM 6, chez des patients atteints de LM en première ligne mais sans rituximab d'entretien.

**Résultats.** Dans cette étude, nous nous sommes concentrés sur les 49 patients sur 60 qui ont pu être autogreffés après avoir reçu trois cures de R-CHOP puis trois cures de R-DHAP comme prévu par le protocole. Dix-sept patients (35 %) ont été perdus de vue. Dix-neuf patients (39 %) ont rechuté, dont 20 % des patients avec un score MIPI faible, 36 % des MIPI intermédiaire et 67 % des MIPI élevés. Le temps médian avant la rechute était de 68 mois (9-149) avec seulement trois cas de rechutes (16 %) dans les deux premières années de suivi.

Concernant les toxicités à long terme, nous avons observé 23 cas de seconds cancers chez 22 patients (45 % avec 49 % dans le groupe TAM 6, 29 % dans le groupe BEAM). Le cancer du rein était le plus fréquent et représentait 26 % des cas.

Enfin, nous avons évalué la survie à long terme et les CD. La médiane de survie sans événement était de 96 mois (9-NA = non atteint, avec un événement défini comme la survenue d'une rechute, d'un second cancer, du décès ou de la perte de vue). Elle était de 104 mois pour les patients ayant reçu un conditionnement par TAM6 contre 34 mois pour le conditionnement par BEAM. La survie globale (SG) médiane était de 122 mois (7-NA, 134 mois pour le groupe TAM 6 contre 54 mois pour le groupe BEAM) avec une SG à 15 ans de 29 %. Concernant les CD, le LM était la plus fréquente (32 %), suivi par les seconds cancers (27 %), les infections (18 %), autres causes (9 %, toutes liées à des complications post-allogreffe). La CD était inconnue dans 14 % des cas.

**Conclusion.** En conclusion, l'induction par immunochimiothérapie intensive suivie par une ACSH est un traitement efficace et potentiellement curatif pour les patients jeunes atteints de LM, surtout avec un MIPI bas. De nouvelles études sont nécessaires pour déterminer quel groupe de patients pourrait bénéficier de ce type de traitement et si l'entretien par rituximab ou l'utilisation de thérapies ciblées en première ligne peut permettre d'améliorer ces résultats en particulier la fréquence des cancers secondaires (ou associés).

### 13-48 Aspects diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte au service d'hématologie clinique du Centre national de transfusion sanguine de Dakar

M. Seck<sup>1</sup>, A. Guéye<sup>2</sup>, SM. Guéye<sup>2</sup>, BF. Faye<sup>2</sup>, SA. Toure<sup>2</sup>, N. Dieng<sup>2</sup>, M. Keita<sup>2</sup>, ES. Bouso<sup>2</sup>, A. Sall<sup>2</sup>, M. Gadjji<sup>3</sup>, FAO. Touré<sup>2</sup>, S. Diop<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal ;

<sup>2</sup> Hématologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal ;

<sup>3</sup> Hématologie, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Dakar

**Introduction.** Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) représentent la plus fréquente des hémopathies malignes avec une hétérogénéité remarquable sur tous les aspects. En Afrique et au Sénégal en particulier, il existe une rareté des données de la littérature portant sur les LNH de l'adulte d'où l'objectif de cette étude qui était d'évaluer les aspects diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs des LNH au service d'Hématologie Clinique du CNTS de Dakar.

**Matériels et méthodes.** Il s'agissait d'une étude rétrospective d'une durée de 45 mois (janvier 2015 à septembre 2018) portant sur 22 patients suivis pour un LNH diagnostiqué par l'étude anatomopathologique d'une pièce de biopsie ganglionnaire ou tissulaire associée ou non à l'immunohistochimie. A travers les dossiers médicaux des patients, nous avons évalué les aspects sociodémographiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs des LNH. Toutes ces données ont été analysées sur le logiciel Sphinx plus 2 (Version 5).

**Résultats.** L'âge moyen des patients était de 45 ans (17-83 ans). Le sexe-ratio était de 2,14. Au diagnostic, le syndrome tumoral était retrouvé chez 95,4 % des patients, dominé par les adénopathies (86,3 %), le délai diagnostique moyen était de 5,3 mois, 85,7 % des patients étaient aux stades III ou IV d'Ann-Arbor, l'hémogramme était normal chez 54,5 % et l'immunohistochimie était réalisée chez 61,2 %. Selon l'histologie, les LNH diffus à grandes cellules étaient plus fréquents (54,5 %) dominés par les LNH B diffus à grandes cellules (22,7 %). Les formes exclusivement ganglionnaires représentaient 59,1 %, les formes extraganglionnaires (13,6 %) et les formes mixtes (27,2 %). Selon le pronostic, le score IPI moyen était de 2,1 (28,6 % avaient un IPI  $\geq$  3). La chimiothérapie a été instaurée chez 86,3 % des patients : 68,4 % avaient reçu le protocole CHOP et 10,6 % le R-CHOP. Selon l'évolution, le taux de rémission complète était de 9,1 %, l'absence de rémission était notée chez 22,7 %, la mortalité était estimée à 31,8 % et 27,3 % des patients étaient perdus de vue.

**Conclusion.** Cette étude a permis de constater un taux de mortalité élevé des LNH probablement liée au retard diagnostique et aux difficultés d'accès au traitement car seuls 10,6 % des patients avaient bénéficié du traitement R-CHOP. Le nombre élevé de patients perdus de vue nous suggère une meilleure sensibilisation et une éducation adéquate de ces patients au diagnostic. Par ailleurs, la barrière économique dans nos pays constitue un obstacle majeur au suivi de ces patients selon les recommandations internationales.

### 13-49 Lymphomes primitifs du tube digestif au CHN Dalal Jamm

FS. Ndiaye<sup>1</sup>, S. Fall<sup>2</sup>, D. Fatma<sup>1</sup>, C. Lolita<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique, CHU Dalal Jamm, Dakar ; <sup>2</sup> Hématologie, CHU Aristide Le Dantec, Dakar, Sénégal

**Introduction.** Le lymphome primitif du tube digestif (LPTD) est la forme extraganglionnaire la plus fréquente des lymphomes non hodgkiniens (LNH), rarement décrite en Afrique.

**Patients et méthodes.** Une étude descriptive a inclus les observations de LPTD à localisation gastroentérologique dans une cohorte de 27 cas de LNH suivis (janvier 2017-juin 2019) dans un service d'hématologie clinique. Les aspects diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs ont été analysés.

**Résultats.** Nous rapportons cinq observations de LPTD chez des malades de sexe masculin qui avaient un âge moyen de 26,5 ans [16-45 ans]. Ils avaient consulté pour une altération de l'état général (quatre cas), une douleur abdominale (quatre cas), des vomissements (trois cas), des troubles du transit (trois cas) et un syndrome tumoral (deux cas).

Il s'agissait de 1 cas de LNH gastrique B de bas grade FLIPI 1, traité par gastrectomie partielle suivie de chimiothérapie ; de 1 cas de lymphome de MALT à localisation gastrique *Helicobacter pylori* (Hp) positif, MUSSHOFIE qui a reçu un traitement éradicateur d'Hp ; de 1 cas de lymphome de

MALT iléo-cæcal, MUSSHOF IV, traité par immunochimiothérapie ; d'1 cas de lymphome B diffus à grandes cellules non-centre germinatif, aalP10, traité par immunochimiothérapie suivi de gastrectomie totale et de 1 cas de lymphome lymphoblastique T intestinal IPI reçu dans un tableau de péritonite. L'évolution était souvent favorable avec une rémission complète dans quatre cas et un décès dans un tableau de choc septique compliquant le lymphome lymphoblastique intestinal.

**Conclusion.** Il ressort de notre étude que les lymphomes digestifs sont peu fréquents, hétérogènes dans leur localisation dominée par l'atteinte gastrique. La polychimiothérapie associée ou non à l'immunothérapie reste un traitement efficace.

### 13-50 Prise en charge des lymphomes non hodgkiniens de type T étude régionale de l'Ouest algérien

N. Siali\*<sup>1</sup>, S. Benichou<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CHU Hassani Abdelkader, Sidi Bel Abbès, Algérie ;

<sup>2</sup> Hématologie, CHU Hassani Abdelkader, Sidi Bel Abbès, Sidi Bel Abbès, Algérie, Sidi Bel Abbès, Algérie

**Introduction.** Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) T sont des proliférations monoclonales se développant à partir des cellules T du système immunitaire. Ils constituent un groupe de maladies hétérogènes liées aux nombreux sous types histologiques à l'existence des formes cliniques localisées ou diffusées et à l'existence des facteurs pronostiques.

**Matériels et méthodes.** C'est une étude rétrospective multicentrique incluant les patients atteints de LNH T ganglionnaires (GG) de plus de 15 ans. Six centres de l'Ouest algérien ont participé. L'évaluation des réponses aux traitements (RC définie par la disparition complète du syndrome tumoral, RCu définie par la réduction de plus de 75 % du syndrome tumoral, RP définie par la réduction de 50 % du syndrome tumoral, échec).

L'analyse de la survie globale (SG) et celle de la survie sans progression (SSP) sont calculées selon la méthode de Kaplan et Meier en analyse univariée (test de Log Rank) et multivariée (modèle de Cox).

**Résultats.** De janvier 2007 à décembre 2018, 107 pts sont pris en charge soit 55 % de l'ensemble des LNH T, l'âge médian est de 44 ans (min : 16, max : 86), le sex-ratio est de 2,18 (H = 73, F = 34).

28 pts (25 %) présentent des comorbidités ; HTA (8 %), diabète (8 %) cardiopathie (2 %), TBC (2 %), insuffisance rénale (2 %) 18 pts (17 %) ont un PS > 2, 5 % n'ont pas de syndrome tumoral et le diagnostic est posé sur la CMF, sur le plan histologique :

LNH a grandes cellules n = 13 pts (12 %), LNH T périphérique (PTLC) n = 50 pts (46 %), anaplasique n = 12 pts (12 %), LNH à petites cellules n = 5 pts (4 %), LNH angio-immunoblastique n = sept pts (6 %) LNH lymphoblastique n = 5 pts (5 %) LNH hépatosplénique n = 1 pts (1 %) LNH immature n = 1 (1 %) LNH TNOS n = 1 (1 %), LNH non précisé n = 2 (2 %), LNH leucémisé n = 10 (10%).

Selon l'immunohistochimie : CD3+CD20-CD30- n = 76 pts (73 %) CD3+CD20-CD30+ (± ALK) n = 19 pts (18 %) CD4+CD5+CD8+CD3+ (CMF) n = 9 pts (8 %) Ki67 recherché chez deux pts.

La classification d'Ann-Arbor a permis de distinguer : 23 pts (23 %) stade I, 10 pts (10 %) stade II, 18 pts (16 %) stade III, 51 pts (51 %) stade IV (hépatique pulmonaire médullaire).

L'envahissement périphérique est présent dans n = 10 pts soit 10 %

20 pts (20 %) ont un IPI 0 faible 40 pts (37 %) ont un IPI un interm faible 30 pts (27 %) ont un IPI 2 interm élevé 17 pts (16 %) ont un IPI 3 et + élevé, Sur le plan thérapeutique : 93 pts sont évaluables, CHOP est utilisé dans n = 45 pts (42 %), CHOEP n = 28 pts (26 %), CVP n = 9 pts (8 %), CEOP n = 4 pts (4 %) ACVBP n = 2 pts (2 %), HYPERCVAD n = 3 pts (3 %), MTX DEXA n = 3 pts (3 %), ASPARA-DEXA n = 2 pts (2 %), EPOCH n = 2 pts (2 %), BGEV n = 1 pts (1 %), LINKER n = 1 (1 %), RC = 45%(n = 42), RP = 14% (n = 13), échec = 41% (n = 38), 19 pts ont rechuté (21 %), ils ont été rattrapés par des protocoles (DHAC, CHOEP) Au 31 décembre 2018 ; 34 pts (34 %) sont vivants, 19 pts (22 %) sont PDV et 40 pts (44 %) sont décédés principalement par échec ou progression 70 %, La médiane de survie est de 11 mois et la survie globale à cinq ans est de 36 %.

**Conclusion.** Les lymphomes T restent jusqu'à ce jour une affection de pronostic redoutable et péjoratif par rapport aux lymphomes B. L'apport de l'immunothérapie en cours de développement pourrait mieux contrôler la maladie en améliorant la réponse aux traitements et la survie.

### 13-51 Trois cas de lymphomes médiastinaux primitifs B traités par le protocole rituximab, étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide et doxorubicine avec ajustement de dose

H. Belhadef\*<sup>1</sup>, N. Nadiasarihassoune<sup>2</sup>, N. Mesli<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CHU Dr Tidjani Damerdjij, Tlemcen, Algérie ; <sup>2</sup> Hématologie, CHU Tlemcen faculté de médecine Tlemcen, Tlemcen, Algérie ;

<sup>3</sup> Hématologie, CHU Dr Tidjani Damerdjij, Tlemcen, Algérie

**Introduction.** Le lymphome médiastinal primitif de type B est un lymphome non commun mais non rare, considéré comme entité à part dans

la WHO 2016, ce lymphome se localise le plus souvent au niveau du médiastin avec un envahissement loco régional, son origine est la zone médullaire thymique (la cellule B thymique).

**Patients et méthodes.** Trois patientes suivies pour lymphome médiastinal primitif de type B traitées par le protocole rituximab, étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide et doxorubicine avec ajustement de dose (DA-R-EPOCH).

**Résultats. Cas n° 1.** La patiente MW âgée de 21 ans, qui nous a été orienté le 25 février 2019 pour la prise en charge d'un syndrome hémorragique, un hémogramme a été fait révélant une thrombopénie sévère, au cours de son hospitalisation une radiographie thoracique a été faite, mettant en évidence un élargissement médiastinal, le diagnostic a été posé sur biopsie scannoguidée du médiastin. Le bilan de la maladie retrouve une maladie localisée au niveau du médiastin avec un nodule pulmonaire de 4,7 mm aspécifique avec un IPI : 2 IPI AA : 2 élevé interm R-IPI : 2 interm PmBcl score (ps un et LDH élevés) : haut risque, la patiente a été mise sous protocole R-EPOCH-DA, la thrombopénie a été traitée par des corticoïdes 1 mg/kg pd trois semaines puis dégression, en post-C4 RC métabolique avec Autogreffe en RC1 faite, statut actuel RC. **Cas n° 2.** La patiente BM âgée de 57 ans aux antécédents de rhumatisme, cardiopathie non documentée et HTA sous bisoprolol et cholécystectomie en 2017 qui nous a été orienté le 28/10/2018 pour la prise en charge d'un lymphome médiastinal primitif de type B diagnostic posé par biopsie médiastinale scanno guidée, à l'occasion d'une dyspnée qui a fait découvrir une masse médiastinale à l'imagerie dont la biopsie scanno guidée du médiastin est revenue en faveur d'un lymphome médiastinal primitif B, **le bilan d'extension** met en évidence un médiastin de 160 × 72 mm étendue sur 105 mm, le pronostic de risque faible Intermédiaire selon IPI, élevé intermédiaire selon IPI AA, intermédiaire selon R-IPI et haut risque selon le PmBcl score, décision de traiter la patiente par le protocole R-EPOCH-DA. Réponse complète, deux autres cures ont été ajoutées en attendant l'autogreffe. **Cas n° 3.** La patiente SF âgée de 52 ans, sans ATCD particuliers, connue du service depuis octobre 2018 pour la PEC d'un LMNH B médiastinal stade IV pulmonaire diagnostiqué à l'occasion de l'exploration d'une dyspnée révélant une masse médiastinale dont la biopsie scanno guidée. TDM thoracique : masse tissulaire latérale gauche à centre nécrosé occupant le médiastin sup et moyen, antérieur et moyen de 14 × 10 × 11 cm avec nodules pulmonaires. PmBCL score haut. Décision de mettre la patiente sous protocole R-EPOCH(DA) quatre cures avec quatre PL triples, en post-c4 échec puis deux cures RDHAC soldées par un échec ensuite deux cures ICÉ soldées par un échec puis gemox palliatif. La patiente est décédée 8 août 2019 par détresse respiratoire aiguë.

**Conclusion.** Les lymphomes B primitifs du médiastin ont longtemps été considérés comme une variante des formes classiques de lymphomes B diffus à grandes cellules.

### 13-52 Lymphome et infection à VIH : expérience du service de médecine interne et hématologie clinique de l'hôpital Ibn Sina de Rabat

M. Bouaouad\*, H. Khibri, M. Maamare, M. Erghouni, R. Douibi, Y. Chehah, W. Ammouri, H. Harmouche, M. Adnaoui, Z. Tazi Mezalek

**Introduction.** La survenue de lymphome non hodgkinien est accrue chez les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les lymphomes les plus fréquents chez ces derniers sont le lymphome diffus à grandes cellules (LNHB) et le lymphome de Burkitt qui surviennent au stade de syndrome d'immunodéficience acquise SIDA, la chimiothérapie est démarrée aussitôt que possible indépendamment du taux de CD4.

L'objectif de notre travail est de rapporter l'expérience de notre service dans le traitement du lymphome non hodgkinien chez les personnes vivant avec le VIH.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective, qui s'étale sur quatre ans incluant 13 patients porteurs d'une infection à VIH admis pour la prise en charge d'un lymphome non hodgkinien, ce travail rapporte le profil de nos patients, la conduite à tenir thérapeutique, la tolérance ainsi que la réponse à la chimiothérapie.

**Résultats.** 13 patients ont été inclus dans ce travail, l'âge moyen est de 33,15 ans (27-54 ans), avec une prédominance masculine (10 Hommes pour trois Femmes).

Le diagnostic du lymphome a été retenu au cours du suivi du traitement pour VIH chez neuf patients (62,23 %), par ailleurs chez quatre patients (30,76 %) la découverte du VIH a été fortuite au cours du bilan préthérapeutique du lymphome en question ; tous les patients ont été sous traitement antirétroviral 12 patients (92,3 %) sous trithérapie par efavirenz, emtricitabine et ténofovir et une seule malade (7,69 %) a été mise sous dolutegravir, emtricitabine et ténofovir.

Le diagnostic de certitude du lymphome a été porté sur l'examen clinique, la biopsie d'une masse tumorale, et le bilan d'extension s'est basé sur l'imagerie par scanner.

Concernant le type histologique du lymphome, nous rapportons cinq lymphomes plasmablastiques de la sphère otho-rino-laryngée (ORL) soit

(38,46 %), quatre lymphomes diffus à grandes cellules (30,76 %) ; deux lymphomes de Burkitt (15,38 %), deux lymphomes T (15,38 %).

Sur le plan thérapeutique, 11 de nos patients (84,61) ont été mis sous traitement par chimiothérapie adaptée au type histologique du lymphome avec surveillance de la charge virale, les deux autres patients n'ont pas pu démarrer le traitement du lymphome car l'état clinique ne le permettait pas et qui sont décédés avant de démarrer la chimiothérapie.

L'évolution chez 11 patients traités par chimiothérapie a été marquée par une rémission complète chez trois d'entre eux (27,27 %), une absence de réponse chez un patient et qui est actuellement sous traitement de rattrapage, neuf décès (73,33 %) au cours du traitement du lymphome ; chez la majorité des patients décédés, ces décès ont été reliés à la toxicité de chimiothérapie.

**Conclusion.** L'association du lymphome à l'infection à VIH aggrave le pronostic de cette dernière, Le choix de protocoles de chimiothérapie des lymphomes chez les personnes vivant avec le VIH n'est pas clairement codifié, la chimiothérapie associée aux anticorps monoclonaux type rituximab a amélioré le pronostic des patients, si le CD20 est positif, les résultats demeurent moins favorables que chez le sujet immunocompétent avec un taux de décès plus important ; dans notre série tous les patients porteurs de lymphomes CD20+ ont été traités par rituximab plus chimiothérapie, le traitement du lymphome a permis une rémission complète de 27,27 % et un taux de décès dans 62,23 %.

### 13-53 Le protocole rituximab, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, bléomycine et prednisone dans le traitement du lymphome B diffus à grandes cellules

N. Belkasmaoui<sup>1</sup>, S. Abderrahmani<sup>2</sup>, S. Hadji<sup>1</sup>, M. Aberkane<sup>3</sup>, T. Yachkour<sup>1</sup>, A. Bachiri<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran, Oran, Algérie ; <sup>2</sup> Hématologie, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran, Oran, Algérie ; <sup>3</sup> Hématologie, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran, Oran, Algérie ; <sup>4</sup> Hématologie, HMRU Oran, Oran, Algérie

**Introduction.** L'introduction de l'immunothérapie a amélioré considérablement la prise en charge des lymphomes B diffus à grandes cellules (LDGCB) surtout avec le protocole R-CHOP qui reste la référence de traitement de ces types des lymphomes. Cependant certaines études menées ont démontré la supériorité chez le sujet jeune du protocole intensif rituximab, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, bléomycine et prednisone (R-ACVBP) sur le protocole rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone (R-CHOP) dans le traitement des LDGCB de mauvais pronostic en matière de survie globale et de survie sans progression, néanmoins cette efficacité est associée à une toxicité hématologique accrue.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective (janvier 2012-septembre 2018) incluant les patients entre 18 et 59 ans avec LDGCB suivis au service d'hématologie (HMRUO), le diagnostic est posé par une étude anatomopathologique complétée par une immunohistochimie, les malades sont classés selon les stades Ann-Arbor et le pronostic est évalué selon l'IIPI aa. Le protocole R-ACVBP est composé de quatre cycles d'induction administrés toutes les deux semaines : rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> : j1), doxorubicine (75 mg/m<sup>2</sup> : j1), cyclophosphamide (1 200 mg/m<sup>2</sup> : j1), vincristine (1 mg/m<sup>2</sup> : j1 et j5), bléomycine (10 mg : j1 et j5), prednisone (60 mg/m<sup>2</sup> : j1 à j5), méthotrexate intratécal (IT) 15 mg à j2, et les G-CSF de j6 à j13. Les patients ont ensuite reçu une thérapie séquentielle de consolidation : deux cycles de méthotrexate (3 g/m<sup>2</sup>) suivi d'un sauvetage folinique, quatre cycles de rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> : j1), étoposide (30 mg/m<sup>2</sup> : j1) et ifosfamide (1 500 mg/m<sup>2</sup> : j1) et deux cycles de cytosine-arabinoside (100 mg/m<sup>2</sup> en SC) pendant quatre jours, chaque cycle de consolidation étant administré à un intervalle de 14 jours. Le traitement fait suivi d'une évaluation, et la toxicité a été appréciée selon la cotation OMS.

**Résultats.** Nous avons colligé neuf patients : huit hommes et une femme avec un âge moyen de 33,8 ans, tous les malades ont présenté un LDGCB ganglionnaire avec cinq malades stade IV, un malade stade III et trois malades stade II. La forme *bulky* a été trouvée chez six malades soit 66 % des malades. Le PS > 3 est trouvé chez quatre malades. Huit malades ont présenté un taux de LDH élevé associé avec des signes généraux. Dans tous les cas la moelle osseuse n'était pas infiltrée. L'IIPIaa était en faveur d'un risque faible pour un malade, risque intermédiaire pour quatre malades et risque élevé pour quatre malades. Le protocole R-ACVBP est mis en première ligne pour six malades. La toxicité hématologique est observée chez huit malades avec une anémie grade 2 à 3 et une leucopénie grade 2 à 3, la toxicité cardiaque grade 3 est trouvé chez deux malades et la toxicité digestive chez six malades avec une diarrhée grade 3 et une mucite grade 2. La réponse au traitement : rémission complète pour cinq malades, échec thérapeutique pour deux malades, un arrêt du protocole en raison d'une toxicité et un décès au cours du traitement pour les deux derniers malades. La survie globale à cinq ans est estimée à 72,9 %.

**Conclusion.** Le R-ACVBP est un traitement intensif efficace pour le LDGCB, mais sa toxicité est certes supérieure aux autres traitements

standards nécessitant une étroite surveillance clinicobiologique et l'usage systématique des facteurs de croissance.

### 13-54 Aspects diagnostiques et thérapeutiques du lymphome du manteau du Sud tunisien

F. Kallel<sup>1</sup>, I. Frikha<sup>2</sup>, Y. Fakhfakh<sup>1</sup>, A. Koubaa<sup>1</sup>, M. Charfi<sup>2</sup>, M. Ghorbel<sup>1</sup>, I. Ben Amor<sup>1</sup>, L. Khalifa<sup>3</sup>, O. Kassar<sup>2</sup>, M. Medhaffar<sup>1</sup>, H. Bellaïq<sup>4</sup>, S. Hdi<sup>4</sup>, M. Elloumi<sup>4</sup>

<sup>1</sup> hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; <sup>2</sup> Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; <sup>3</sup> Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker مستشفى الهادي الجامعي المستشفى, Sfax, Tunisie ; <sup>4</sup> Service d'hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

**Introduction.** Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une forme rare de lymphome malin non hodgkinien (6 %). Malgré les avancées thérapeutiques, son pronostic reste sombre. L'objectif de notre étude est de faire une analyse épidémiologique, d'étudier les aspects cliniques, d'évaluer la réponse thérapeutique de ces lymphomes.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les cas de LCM diagnostiqués et suivis au service d'hématologie du CHU Hédi Chaker de Sfax sur une période de neuf ans (du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2018). Le traitement s'est basé sur l'association rituximab polychimiothérapie suivie d'une autogreffe chez les patients éligibles. La chimiothérapie a consisté à des cures DHAC-CHOP alternés ou six cures DHAC, les sujets unifiés ou âgés ont reçu du mini-CHOP. L'autogreffe de moelle osseuse a été faite dans le centre national de moelle osseuse de Tunis.

**Résultats.** Nous avons colligé 20 cas de LCM : 12 hommes et huit femmes (sex-ratio = 1,5). L'âge médian était de 66 ans dont 95 % étaient âgés de plus de 50 ans. Le syndrome tumoral était la circonstance de découverte la plus fréquente (11 patients soit 55 %) suivie par les troubles digestifs chez cinq patients. La plupart des patients se présentaient d'emblée avec une maladie disséminée (stade IV dans 80 % des cas). Les sites extra-ganglionnaires les plus couramment envahis étaient la moelle hématopoïétique (60 %) suivis par le tractus gastro-intestinal (20 %). Deux tiers des patients avaient une anémie et le taux de LDH était élevé chez 10 patients (50 %). Huit patients (40 %) avaient un score MIPI intermédiaire, sept (35 %) un score faible et 25 % un score élevé. La cycline D1 était positive chez tous les patients. Deux patients sont décédés avant l'initiation du traitement. Pour les 18 patients traités : neuf ont été traités par des cures CHOP-DHAC alternées, deux patients ont reçu des cures CHOP, un patient a reçu des cures mini-CHOP et six patients ont reçu des cures DHAC. Neuf patients (50 %) ont reçu le rituximab en association avec la chimiothérapie et trois patients (17 %) seulement comme traitement d'entretien. Trois patients ont reçu un traitement de consolidation par autogreffe. À la fin du traitement, sept patients (39 %) étaient en RC, deux patients étaient en TBRP, deux patients étaient en RP et deux malades étaient en progression. Quatre malades sont décédés au cours du traitement. Six patients, soit la moitié des patients répondeurs, ont présenté une rechute. La survie globale tous malades confondus était de 50 % à 12 mois et de 39 % à cinq ans.

**Conclusion.** Le LCM est un lymphome agressif avec une survie limitée. Les sites extra-ganglionnaires, médullaires et digestifs, sont plus fréquemment rencontrés dans notre série ainsi que dans la littérature. Le traitement hétérogène, le rituximab disponible dans 50 % des cas ainsi que le nombre d'autogreffe réalisée était inférieur par rapport à ceux de la littérature. Tous ces facteurs étaient les explications du taux de survie. En effet, la survie à cinq ans chez nos patients était inférieure à la littérature (52 %-55 %). La réalisation de l'autogreffe dans notre centre pourrait certes améliorer nos résultats.

### 13-55 Lymphome T/NK extraganglionnaire de type nasal : aspects cliniques et résultats thérapeutiques à propos de huit cas

A. Ghodbane<sup>1</sup>, N. Bouabdellah<sup>2</sup>, A. Bekache<sup>1</sup>, S. Refis<sup>3</sup>, M. Saidi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hématologie et thérapie cellulaire, CLCC Batna, Batna, Algérie ; <sup>2</sup> Hématologie et thérapie cellulaire, CLCC, Batna, Algérie ; <sup>3</sup> Hématologie, Centre Anti-Cancer (CAC), Batna, Algérie

**Introduction.** Le lymphome T/NK de type nasal est une entité rare mais très agressive, représente 10 % des lymphomes T périphériques (LTP), plus fréquents en Asie qu'en Europe et USA.

Il est toujours associé au virus d'Epstein Barr (EBV).

L'âge médian de survenue est de 50 ans avec une prédominance masculine.

Les LNHT/NK extraganglionnaire de type nasal se présentent sous deux formes cliniques : la forme nasale est la plus fréquente (75 %) et la forme extranasale (25 %).

Le traitement se base sur la chimiothérapie et radiothérapie pour les stades localisés et chimiothérapie exclusive pour les stades étendus.

C'est en Chine et au Japon que les premières publications de l'utilisation de la L. asparaginase ont démontré l'intérêt de cette drogue qui a permis de transformer le pronostic des LNHTNK.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive sur une période de 10 ans (janvier 2009-décembre 2018). Ce travail rapporte les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et évolutives ainsi que les armes thérapeutiques de nos patients.

**Résultats.** Durant cette période huit cas de Lymphomes T/NK extraganglionnaire de type nasal sont diagnostiqués parmi 337 LNHTNK (2,3 %), et représentent 21 % des 37 cas de LNHTNK.

Ils s'agit de sept hommes et une femme, d'âge moyen 49 ans (17 à 81 ans). Le délai-diagnostic est de six mois (1-12 mois). Le motif de consultation le plus fréquent est l'obstruction nasale chez six (75 %) patients (pts) ; des adénopathies chez un pt et un nodule du sein associé à une large ulcération cutanée chez la seule patiente de la série. Des signes B sont présents chez sept pts (87 %).

Le diagnostic est posé sur biopsie nasale pour six pts, une biopsie ganglionnaire chez un patient et du nodule du sein. L'étude immunohistochimique est faite pour tous les patients, le CD3+ retrouvé dans 100 % des prélèvements, le CD56 est positif dans les deux cas où il est recherché. Selon la présentation clinique : la forme nasale est majoritaire : 75 %. La classification d'Ann Arbor groupe cinq patients en stade localisé (II-III) et trois patients stade étendu (III-IV).

Selon la classification pronostique des LNHTNK, IPI : deux pts sont score faible, quatre intermédiaire-faible et deux intermédiaire-élevé et selon le PINK (index pronostique des LNHTNK) deux pts sont de bas risque, quatre pts sont de risque intermédiaire et deux de haut risque.

Les résultats du traitement de 1re ligne sont décevants puisque aucune réponse n'est obtenue pour les six pts traités par CHOP ou CHOP-like. Le traitement de deuxième ligne a comporté de la L-asparaginase associée au MTX pour les six pts. Ce protocole a permis d'obtenir quatre réponses (66 %), dont deux RC toujours vivants (un patient allogreffé) les deux autres patients sont décédés en échec.

**Conclusion.** Les résultats de notre étude rejoignent ceux de la littérature en termes de données épidémiologiques, clinique et pronostic. Le diagnostic pourrait être amélioré avec la collaboration des pathologistes, la pratique de la virémie plasmatique en raison de sa valeur pronostique. Des recommandations nationales mieux codifiées et des études prospectives devraient améliorer les résultats.

### 13-56 Optimiser la stratégie thérapeutique du lymphome de Hodgkin de haut risque (escalade/désescalade) guidée par la tomographie par émission de positrons

F. Lamraoui<sup>1</sup>, N. Rekab<sup>1</sup>, KM. Benlabiod<sup>1</sup>, S. Taoussi<sup>1</sup>, S. Oukid<sup>1</sup>, A. Rebouh<sup>2</sup>, AA. Ziani<sup>2</sup>, Y. Bouchakor Moussa<sup>1</sup>, H. Brahimi<sup>1</sup>, M. Mezroud<sup>2</sup>, B. Cherifa<sup>1</sup>, C. Guezlane<sup>1</sup>, MT. Abad<sup>1</sup>, M. Bradai<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, CAC, Laboratoire de recherche sur hémopathies malignes et hémoglobinopathies. Université Blida 1, Blida, Algérie ; <sup>2</sup> Hématologie, EH5 ELCC, CAC, Blida, Algérie

**Introduction.** La stratégie de traitement de première ligne du Lymphome de Hodgkin (LH) repose sur une chimiothérapie ± une radiothérapie. La définition des groupes pronostiques reposant sur l'identification des facteurs de risques pertinents constitue une étape indispensable permettant de mieux adapter l'indication thérapeutique et ceci dans l'objectif de guérir le maximum de patients avec le minimum de complications. Récemment ont été développées des stratégies thérapeutiques guidées par la réponse précoce au traitement évaluée par TEP scan intermédiaire dans le LH haut risque : escalade vers BEACOPP renforcé en cas de TEP intermédiaire positive après deux ABVD, désescalade vers l'ABVD si TEP intermédiaire négative après deux BEACOPP renforcé.

**Patients et méthodes.** Depuis 2017, nous avons adopté la stratégie d'une escalade vers le BEACOPP renforcé et de désescalade vers l'ABVD en fonction des résultats de la TEP intermédiaire dans la prise en charge des patients (pts) atteints d'un LH de haut risque : Stades II avec bulky et stades avancés haut risque.

**Résultats.** De janvier 2017 à avril 2019, 32 pts ont été colligés ; l'âge médian 29,5 ans (16-61), sex-ratio H/F 0,88, 12 pts (37,5 %) étaient classés stades localisés défavorables et 20 (62,5 %) aux stades étendus. Le protocole ABVD a été institué en première ligne chez 11 pts alors que le BEACOPPesc l'a été chez 21 pts ; une évaluation précoce après deux cures a été réalisée chez tous les pts indiquant une escalade vers le protocole BEACOPP chez tous les pts sous ABVD et une désescalade vers l'ABVD chez 16 pts (76 %). Parmi nos pts, une RC a été obtenue chez 25 pts (78,1 %), sept (21,8 %) étaient réfractaires primaires dont cinq sont en RC au décours d'une chimiothérapie de rattrapage, deux pts ont rechuté dans un délai de six et 12 mois. Après un suivi médian de 20,5 mois (29-6), 29 pts (90 %) sont vivants en RC et trois vivants sous chimiothérapie de rattrapage.

**Discussion.** Le traitement du LH avancé est basé sur la chimiothérapie (CT) seule, l'ABVD et le BEACOPP sont les deux régimes de choix ; différentes études ont montré un meilleur contrôle de la maladie par le BEACOPP mais au prix d'une toxicité immédiate (hématologique)

significativement supérieure par rapport à l'ABVD mais également tardive (infertilité, leucémies aiguës). Dans l'objectif de réduire cette toxicité, des stratégies guidées par la TEP ont été évaluées qui reposent sur la désescalade thérapeutique chez les bons répondeurs. Dans notre contexte, nous avons adopté cette stratégie qui nous a permis de réduire l'intensité de la CT chez 76 % des pts avec un taux de RC de 90 %. Ces résultats sont qualifiés d'encourageants, cependant nous n'avons pas assez de recul pour préciser l'efficacité de cette approche.

**Conclusion.** Cette stratégie nous permet d'identifier précocement les pts bons répondeurs candidats à une désescalade thérapeutique mais aussi les mauvais répondeurs candidats à une intensification thérapeutique et ceci dans l'objectif d'optimiser les résultats de la prise en charge des pts atteints d'un LH haut risque tout en minimisant les effets secondaires à court et à long terme.

### 13-57 Lymphomes cutanés primitifs à propos de 13 cas

I. Ben Amor<sup>1</sup>, M. Charfi<sup>1</sup>, M. Ghorbel<sup>1</sup>, I. Frikhi<sup>1</sup>, A. Masmoudi<sup>2</sup>, F. Kallel<sup>1</sup>, O. Kassab<sup>1</sup>, M. Mdhafer<sup>1</sup>, S. Hdiji<sup>1</sup>, M. Elloumi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; <sup>2</sup> Dermatologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

**Introduction.** Les lymphomes cutanés constituent un groupe hétérogène, par leurs caractéristiques cliniques, histologiques et pronostiques. Ils sont le plus souvent de phénotype T. La classification OMS/EORTC et le système de staging TNM permettent de classer ces lymphomes et d'en déterminer leur pronostic clinique. Dans ce travail nous présentons l'expérience du service d'hématologie de Sfax dans la prise en charge des lymphomes cutanés primitifs.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective menée entre 2011 et 2018 ayant concerné 13 patients suivis pour un lymphome cutané primitif. Les éléments étudiés sont : les données épidémiologiques, les caractéristiques cliniques, histologiques, la classification OMS/TNM, l'aspect thérapeutique et évolutif.

**Résultats.** Neuf hommes et quatre femmes ont été recrutés avec un sex-ratio de 2,2. L'âge moyen a été de 47 ans (29-71 ans). 70 % des patients présentaient un lymphome cutané de type T avec cinq cas de mycosis fongoïde (MF) dont trois MF transformés, deux cas de lymphome cutané à grandes cellules anaplasique CD30+, un cas de syndrome de Sézary et un cas de lymphome T cutané à cellules NK de type nasale.

Quatre cas avaient un lymphome de type B avec un cas de lymphome folliculaire et trois cas de lymphome B à grandes cellules. Au moment du diagnostic les patients atteints de MF se présentaient au stade T2 et T3 avec une classification TNM : IIb chez deux patients et IVb chez trois patients.

Deux patients ont reçu des dermocorticoides avec photothérapie en première ligne avec réponse transitoire puis tous les patients atteints de MF ont reçu une chimiothérapie type CHOP ou CHOEP avec bonne évolution pour deux patients. Pour les autres types de lymphome T : le patient suivi pour syndrome de Sézary est décédé après la 1re cure de chimiothérapie, un patient atteint de lymphome anaplasique est décédé après trois cures CHOP par évolutivité de la maladie et l'autre a eu une radiothérapie sur une lésion localisée avec une bonne évolution. Le patient atteint de lymphome cutané NK de type nasale est décédé après quatre cures de chimiothérapie. Pour les lymphomes B, les lésions cutanées étaient des nodules chez trois patients et des plaques avec perte étendue de substance chez un patient. Deux patients ont une chimiothérapie type R-CHOP avec bonne évolution chez un patient et les deux autres patients ont bénéficié d'un traitement local à type d'exérèse chirurgicale dans un cas et de radiothérapie chez l'autre avec rémission complète. Actuellement seulement 30 % des patients suivis pour lymphome T sont vivants en rémission, versus 75 % des patients suivis pour un lymphome B.

**Conclusion.** Notre série est hétérogène avec un faible effectif de patients. Elle est caractérisée par une prédominance masculine et du lymphome de type T comme les données de la littérature.

Pendant nous constatons un âge plus jeune dans notre série. Pour le MF le diagnostic est parfois tardif pouvant être expliqué par l'évolution lente et indolente de la maladie. Le traitement n'est pas bien codifié, la polychimiothérapie a été proposée pour les stades étendus avec une réponse médiocre témoignant du mauvais pronostic à ce stade. Comme dans la littérature, le pronostic de nos patients suivis pour un lymphome cutané B est plus favorable que celui du type T et ceci est expliqué par le caractère souvent localisé et la faible dissémination extracutanée.

### 13-58 Le lymphome de Burkitt : à propos de 22 enfants (expérience du service d'hématologie clinique de l'hôpital Aziza Othmana)

M. Bahri\*, F. Essid, Y. Ben Abdennebi, D. Jabr, R. Mansouri, S. Kefi, H. Ben Neji, M. Bchir, E. Berred, M. Achour, R. Kharrat, K. Kacem, R. Ben Lakkhal, B. Meddeb, L. Aissaoui

Hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie

**Introduction.** Le lymphome de Burkitt est une hémopathie maligne rare. Il s'agit d'un lymphome B non hodgkinien à très haut grade de malignité

mais associé à un très bon pronostic. Trois formes sont individualisées : la forme endémique africaine, la plus fréquente, notamment chez les enfants, la forme sporadique et la forme associée au VIH. Le traitement repose sur une polychimiothérapie intensive.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur 13 ans (janvier 2005-décembre 2017) au service d'hématologie clinique de l'hôpital Aziza Othmana. Le diagnostic de lymphome de Burkitt a été porté chez 22 enfants et adolescents (âge < 18 ans).

**Résultats.** Trente-quatre patients atteints de lymphome de Burkitt ont été traités dans notre service dont 22 enfants et adolescents (64,7 %). Dans notre série pédiatrique, l'âge médian au diagnostic était de huit ans [2-17]. Le sex-ratio était à 2,1 (15 H/7 F). Le délai moyen de diagnostic de huit jours [1-33]. Le motif de consultation était des douleurs abdominales chez huit patients (36,4 %), une masse buccale chez six patients (27,3 %), une exophtalmie chez trois patients (13,7 %), des douleurs osseuses chez deux patients (9 %), une convulsion chez deux patients (9 %), une tumeur testiculaire chez un seul patient (4,6 %). Selon la classification de Murphy, il y avait deux patients en stade I, cinq patients en stade II, trois patients en stade III et 12 patients en stade IV. Une atteinte de la moelle osseuse et du système nerveux central ont été notées respectivement chez huit patients (36,4 % des cas) et six patients (27,3 % des cas). Le caryotype a été pratiqué chez 16 patients (73 %). La t(8;14) a été retrouvée seulement chez deux patients. Le caryotype était normal chez 13 patients. Une absence de pousse chez 1 seul patient. Un syndrome de lyse tumorale clinique spontanée a été noté chez trois patients (13,7 %). On n'a pas noté de syndrome de lyse tumorale provoqué par la chimiothérapie. 10 patients ont reçu du fasturtec de façon préventive. Tous les patients ont été traités selon le protocole LMB 2001 modifié en 2003. Dix patients ont été inclus dans le groupe B traités selon le bras B4. 12 patients ont été inclus dans le groupe C dont cinq traités selon le bras C3 et sept patients selon le bras C3. La réponse post-COP était bonne (> 20%) chez tous les patients. De ce fait, tous les patients ont gardé le même bras de traitement. L'évaluation post-COPADEM2 a montré que 21 patients (95,5 %) étaient en réponse hormis un seul patient qui est décédé dans les suites d'une méningite bactérienne à J10 du COPADEM 2. Deux patients (9,5 %) ont présenté une progression de la maladie à quatre mois du début de traitement (après le COPADEM2) suivi de leur décès malgré un traitement de rattrapage. L'évaluation en fin de traitement a montré que 19 patients (86 %) présentaient une réponse complète maintenue. Après un suivi médian de 92 mois (quatre mois-177 mois), la SG est de 86 %.

**Conclusion.** Malgré son caractère agressif, le lymphome de Burkitt reste très chimiosensible. Le pronostic est conditionné par plusieurs facteurs essentiellement le délai de prise en charge, le respect de l'effet dose-intensité et le contrôle des complications infectieuses. L'échappement au traitement constitue un facteur très péjoratif.

### 13-59 Caractéristiques cliniques, histologiques et évolutives des lymphomes T périphériques : étude monocentrique à propos de 37 cas

S. Refis<sup>\*1</sup>, A. Bekache<sup>1</sup>, A. Ghodbane<sup>2</sup>, N. Bouabdellah<sup>1</sup>, M. Aiche<sup>1</sup>, M. Saidi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, Centre Anti-Cancer (CAC), Batna, Algérie ; <sup>2</sup> Hématologie et thérapie cellulaire, CLCC Batna, Batna, Algérie

**Introduction.** Les lymphomes T périphériques (LTP) sont des hémopathies malignes lymphoïdes rares, représentent 10-15 % (\*) des LNH. Ils touchent les sujets âgés de plus de 60 ans, avec une prédominance masculine. Les LTP sont d'une grande hétérogénéité tant clinique qu'histologique.

Sur le plan histologique, selon la dernière classification OMS 2016 des hémopathies malignes, les types les plus fréquents sont les types : angio-immunoblastiques, anaplasiques, T/NK extraganglionnaire nasal. L'approche thérapeutique actuelle est identique quel que soit le sous-type histologique, et les résultats sont décevants.

**Patients et méthodes.** C'est une étude rétrospective descriptive sur dossiers de patients atteints de LTP diagnostiqués en 10 ans de janvier 2009 à décembre 2018.

Le diagnostic est posé par l'étude histologique et immunohistochimique, Les pts sont classés selon Ann-Arbor et par l'IPI. Le traitement spécifique fait appel au protocole CHOP ou CHOEP en 1<sup>re</sup> ligne.

Elle analyse les caractéristiques épidémiologiques, histologiques et évolutives des patients.

**Résultats.** Pendant cette période, 337 LNH sont diagnostiqués dont 37 cas de LTP (11 %) et représentent 16 % des LNH agressifs. Le sex-ratio est de 2 (26 H/11 F) et l'âge moyen de 55 ans (16 à 82 ans).

Dans notre série, ils sont répartis cliniquement en : forme ganglionnaire dans 24 cas (65 %), extraganglionnaires 13 cas (35 %).

Selon le type histologique : anaplasique 11 cas (30 %), type T/NK nasal huit cas (22 %) ; T périphérique NOS sept cas (19 %) ;

T angio-immunoblastique cinq cas (14 %) ; quatre LTP cutané (11 %) et trois cas d'autres types.

La classification d'Ann-Arbor distingue : 19 stades localisés et 18 étendus.

Selon l'IPI : 22 patients (59 %) sont de risque faible et intermédiaire faible et 15 (42 %) de risque intermédiaire élevé et élevé.

Sur le plan thérapeutique, seuls 22 pts sont évaluables après un traitement de type CHOP ou CHOEP en 1<sup>re</sup> ligne (en dehors de type cutané) avec 55 % de réponse globale (neuf RC et trois RP).

En décembre 2018 : 20 patients sont vivants (54 %).

**Discussion.** Dans notre série, les LTP représentent 10 % des LNH diagnostiqués en 10 ans, pour les 37 pts : la prédominance masculine, la forme ganglionnaire prépondérante correspondent aux données de la littérature, en dehors de l'âge de nos patients, plus jeunes que les séries occidentales. La répartition histologique retrouve une majorité du type anaplasique 10 cas (28 %) ; alors que l'angio-immunoblastique représente 14 %, forme la plus fréquente en France (35 %), les LTP NOS 10 %, mais ceci peut également être expliqué par la disparité histologique dans le monde.

L'évolution sous traitement CHOEP, est décevant puisque 45 % échecs.

**Conclusion.** Les LTP, sont des lymphomes rares, les résultats thérapeutiques décevants, qui pourraient être améliorés par l'utilisation de l'anti-CD30 dans les LNH anaplasiques et d'autres nouvelles molécules non disponibles dans notre pays, d'où l'intérêt de l'intensification thérapeutique dans nos conditions locales.

### 13-60 Maladie de Hodgkin de l'enfant : étude monocentrique

M. Ghorbel<sup>1</sup>, Y. Fakhfakh<sup>1</sup>, L. Ghorbel<sup>2</sup>, M. Charfi<sup>3</sup>, F. Kallel<sup>\*1</sup>, M. Medhaffar<sup>1</sup>, I. Frikha<sup>3</sup>, I. Ben Amor<sup>1</sup>, O. Kassar<sup>3</sup>, L. Khalifa<sup>4</sup>, H. Bellaq<sup>5</sup>, T. Nabil<sup>6</sup>, H. Ben Salah<sup>7</sup>, S. Hdi<sup>5</sup>, J. Daoud<sup>2</sup>, M. Elloumi<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; <sup>2</sup> Service de radiothérapie, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie ; <sup>3</sup> Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; <sup>4</sup> Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; <sup>5</sup> Service d'hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ; <sup>6</sup> Carcinologie, Hôpital Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie ; <sup>7</sup> Radiothérapie, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

**Introduction.** La prise en charge des enfants atteints d'une maladie de Hodgkin a nettement évolué ces dernières années. Ces résultats ont pu être atteints grâce à une identification des facteurs pronostiques qui ont permis une adaptation de protocoles thérapeutiques efficaces et peu toxiques. L'objectif de notre étude est de décrire les données épidémiologiques, cliniques et de préciser les particularités thérapeutiques de la maladie de Hodgkin chez l'enfant dans le sud Tunisien.

**Patients et méthodes.** Notre étude est rétrospective. Elle a concerné des patients atteints d'une maladie de Hodgkin, âgés de moins de 16 ans, diagnostiqués et suivis au service d'hématologie du CHU Hédi Chaker de Sfax durant la période de janvier 2016 à juin 2019. Le bilan d'extension repose sur la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien et de biopsie ostéomédullaire dans tous les cas. Par ailleurs le PET-scan est non réalisable dans notre série pour un problème de disponibilité. Le traitement repose sur l'association de polychimiothérapie selon un protocole inspiré de l'Euronet. La radiothérapie a été réalisée dans le service de radiothérapie du CHU Habib Bourguiba de Sfax.

**Résultats.** Nous avons colligé 12 cas. L'âge médian était de 12 ans (4-15 ans) et le sex-ratio était de 2. Le délai médian entre le début de la symptomatologie et le diagnostic était de cinq mois (15 jours-9 mois). Le type histologique le plus fréquent était scléronodulaire, retrouvé dans 55 % des cas et sur le plan immunohistochimie le CD15 et le CD 30 étaient positifs dans 100 % des cas. 50 % de nos patients avaient un stade étendu (stade III-IV). La répartition de nos cas selon les groupes du traitement : sept (58 %) ont été classés selon le groupe TG2 et cinq (42 %) selon le groupe TG3. Quatre patients (33 %) étaient en rémission complète après deux cures OEPA. 92 % de nos patients ont reçu une radiothérapie des sites initialement atteints à la dose de 19,8 Gy. Après un recul moyen de 22 mois, aucune rechute n'a été détectée.

**Conclusion.** Les données épidémiologiques et cliniques de notre série sont comparables par rapport aux différentes données de la littérature à part la répartition en stades et en fonction des groupes thérapeutiques. En effet nous avons plus de stades étendus, (pas de TG1) ce qui peut être expliqué par le retard diagnostique.

### 13-61 Lymphomes T anaplasiques : étude épidémiologique, facteurs pronostiques et résultats thérapeutiques (à propos de 33 cas)

M. Sayadi<sup>\*1</sup>, K. Kacem<sup>2</sup>, R. Mansouri<sup>2</sup>, D. Jabr<sup>2</sup>, S. Kefi<sup>2</sup>, M. Achour<sup>3</sup>, R. Belakhal<sup>4</sup>, B. Meddeb<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique, hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie ; <sup>2</sup> Hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie ; <sup>3</sup> Service d'hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie ; <sup>4</sup> Hématologie, hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie ; <sup>5</sup> Hématologie clinique, Aziza Othmana, Tunis, Tunisie

**Introduction.** Les lymphomes T périphériques (LTP) représentent un groupe hétérogène d'hémopathies lymphoïdes rares et d'évolution

agressive. Le sous-type anaplasique est le plus fréquent. Le pronostic de ces lymphomes diffère selon l'expression ou non de la protéine ALK. Le but de notre travail était de décrire les caractéristiques épidémiologiques et cliniques, les facteurs pronostiques et les résultats thérapeutiques de cette entité.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 33 cas de lymphome périphérique type T anaplasique, diagnostiqués entre janvier 2001 et décembre 2017.

**Résultats.** L'âge médian était de 51 ans [9-85]. Une nette prédominance masculine a été notée (sex-ratio 3,12).

La présentation initiale était caractérisée par la présence de signes généraux chez 54,5 % des patients, une forte masse tumorale chez 18,2 %, un taux de LDH élevé dans 60,6 % des cas et un stade étendu chez 66,7 % des patients. La protéine ALK était exprimée chez 30,3 % des patients. La moelle était infiltrée dans 15 % des cas. Un score IPI  $\geq 3$ , IPI ajusté à l'âge  $\geq 3$ , PIT  $\geq 2$  et un score IPTCL  $\geq 2$  était observé chez respectivement 27,3 %, 42,4 %, 18,2 % et 18,2 % patients. Le traitement d'induction n'était pas standardisé, basé sur une poly chimiothérapie de type CHOP. Le taux de réponse globale à l'induction était de 69,6 %.

L'autogreffe de CSP a été réalisée chez cinq patients en traitement de consolidation et chez un patient en traitement de rattrapage d'une forme réfractaire.

Dans 36 % des cas, les malades ont progressé au cours du traitement de consolidation.

Le taux de rechute était de 15 %. Le traitement de rattrapage des rechutes a entraîné une réponse globale (complète et partielle) chez le tiers des patients.

L'allogreffe de moelle osseuse a permis le maintien de la réponse chez deux patients en RC2.

La survie globale à deux ans était de 35 % et la survie sans événements à deux ans était de 40 %. Dans notre série, nous n'avons pas retrouvé de différence significative pour la survie globale des patients ALK positif VS ALK négatif.

**Conclusion.** En l'absence de consensus thérapeutiques, les scores pronostiques ne semblent pas avoir un grand intérêt dans le choix du traitement. La consolidation par une autogreffe ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques semblent être des alternatives à prescrire en RC1 pour améliorer le pronostic en attendant l'immunothérapie.

### 13-62 Lymphomes T/NK nasal : étude monocentrique (à propos de neuf cas)

M. Sayadi<sup>1</sup>, K. Kacem<sup>2</sup>, D. Jabr<sup>2</sup>, R. Mansouri<sup>2</sup>, S. Kefi<sup>2</sup>, R. Belakhal<sup>3</sup>, B. Meddeb<sup>4</sup>

<sup>1</sup> hématologie clinique, hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie ;

<sup>2</sup> Hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie ;

<sup>3</sup> Hématologie, hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie ; <sup>4</sup> Hématologie clinique, Aziza Othmana, Tunis, Tunisie

**Introduction.** Le lymphome T/NK nasal est rare dans les pays occidentaux contrairement aux pays asiatiques. Le but de notre travail était de décrire les caractéristiques épidémiologiques et cliniques, les facteurs pronostiques et les résultats thérapeutiques de cette entité.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective des cas de lymphome périphérique type T/NK nasal, diagnostiqués entre janvier 2001 et décembre 2017.

**Résultats.** Neuf cas de lymphome T/NK nasal ont été colligés. L'âge médian était de 34 ans [17-64]. Une nette prédominance masculine a été notée (sex-ratio 3,5). Le délai médian entre l'apparition des signes et le diagnostic positif était de 1,5 mois. Tous les patients ont eu une biopsie de la sphère ORL.

La présentation était caractérisée par la présence de signes généraux chez trois patients, une hépatosplénomégalie chez un seul patient, un taux de LDH élevé ( $> 1$  nle) dans six cas et un stade étendu chez six patients. Les viscères atteints étaient le poulmon, le rein, le foie, l'intestin et la moelle osseuse. Un score IPI  $\geq 3$  était observé chez trois patients, Un score PIT  $\geq 2$  chez deux patients et un score IPTCL  $\geq 2$  chez deux patients.

Quatre patients ont été traités selon le protocole SMILE, deux étaient réfractaires et deux sont vivants en rémission complète après un suivi de 24 mois et 18 mois. Deux patients ont reçu des cures ACVBP et ils étaient réfractaires. Un patient a eu le protocole Méthotrexate+ L'Asparaginase et radiothérapie et a présenté une rechute précoce. Il a été allogreffé et il est décédé par BOOP. Un autre patient a été traité par méthotrexate + asparaginase et radiothérapie qui est vivant en RC de 23 mois. Un patient a été traité par des cures de Méthotrexate et de la radiothérapie avec une rechute précoce. L'autogreffe de CSP n'a été réalisée chez aucun de nos patients.

**Conclusion.** Les lymphomes T/NK nasal sont rares expliquant l'absence de consensus thérapeutique. Ces lymphomes sont agressifs, leur pronostic est généralement mauvais pouvant indiquer une intensification thérapeutique par une auto/allo en première ligne.

### 13-63 Lymphome cérébral primitif : étude épidémiologique, aspect clinique et paraclinique, et résultats thérapeutiques

N. Elmaachi

Hématologie clinique, hôpital militaire d'instruction Mohamed V, Rabat, Maroc

**Introduction.** Les lymphomes cérébraux primitifs (LCP) sont des affections rares. La majorité est représentée par des lymphomes B diffus à grandes cellules. Le traitement est basé sur chimiothérapie comportant du Méthotrexate à haute dose et/ou une radiothérapie. L'objectif de notre travail est d'étudier le profil clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif des patients atteints de LCP.

**Matériels et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique descriptive et analytique portant sur une période de 10 ans de janvier 2010 à décembre 2019. Nous avons inclus tous les patients ayant des LCP avec une preuve histologique. Douze patients atteints de LCP ont été colligés au sein du service d'hématologie clinique. Deux patients avaient un lymphome systémique ont été exclus.

**Résultats.** Dix patients présentant un LCP ont été étudiés. L'âge moyen au diagnostic était de 42,3 (18 à 66 ans). le sex-ratio : 1,2 (cinq hommes et quatre femmes). Le délai moyen de la consultation était de 2,7 mois. 70 % des patients avaient un statut de performance (PS) entre 1 et 2. Les troubles des fonctions supérieures dominent le tableau clinique (60 %) suivi de déficit sensitivo-moteur et le syndrome d'HTIC (40 %). La présence des troubles endocriniens était observée chez un seul patient. L'examen ophtalmologique a montré chez deux patients un œdème papillaire bilatéral. Des lésions intracrâniennes multiples périphériques et centrales étaient présentes chez 70 % des patients à l'IRM. L'infiltration du LCR était positive chez un patient. La biopsie stéréotaxique a été réalisée chez tous les patients. 95 % des cas de LCP étaient de type lymphome B diffus à grandes cellules et un seul patient avait un lymphome de la zone marginale. Sur le plan thérapeutique : la majorité des patients (n = 9) sont traités par MVP  $\pm$  R (méthotrexate, vincristine, et procarbazine avec ou sans rituximab) en première ligne thérapeutique. La toxicité liée à HDMTX était de type hépatique chez quatre patients, hématologique chez deux patients et rénale chez un patient. Un seul patient a reçu HDMTX-ARAC en première ligne. Une consolidation par radiothérapie encéphalique suivie de cures d'aracytine-HD était mise chez quatre patients, et une consolidation par autogreffe chez un seul patient. Un traitement anticonvulsivant prophylactique a été instauré chez tous les patients. L'évolution était marquée par une rémission complète chez cinq patients et une rémission partielle chez trois patients. Quatre patients sont décédés suite à la progression du lymphome cérébral.

**Conclusion.** Le lymphome cérébral primitif est un lymphome agressif rare. Le lymphome B diffus à grandes cellules étant le sous-type prédominant. Le traitement moderne consiste en de fortes doses de méthotrexate suivi d'une consolidation par radiothérapie ou par autogreffe, a amélioré la survie mais qui reste médiocre.

### 13-64 Résultats thérapeutiques des lymphomes non hodgkiniens T périphériques sans autre précision

H. Laga<sup>\*1</sup>, M. Allouda<sup>2</sup>, S. Gherras<sup>1</sup>, D. Amirouche<sup>3</sup>, L. Ferhah<sup>3</sup>, K. Ait Seddik<sup>4</sup>, N. Dali<sup>5</sup>, H. H. Aitali<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Service d'hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie ; <sup>2</sup> Service hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie ; <sup>3</sup> Hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie ; <sup>4</sup> Hématologie, CHU Nedir Mohamed. Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie ; <sup>5</sup> Hématologie, CHU Nedir Mohamed. Porte B Sortie, Tizi Ouzou, Algérie

**Introduction.** Les lymphomes T périphériques sans autre précision (NOS) sont des proliférations clonales dérivées de population lymphocytaires T matures et NK, ils forment une entité hétérogène de lymphomes T ganglionnaire et extraganglionnaire et ils représentent 40 % des lymphomes T périphériques, leur diagnostic n'est pas aisé, leur pronostic est sombre du fait d'une évolution le plus souvent agressive et les traitements actuels restent encore relativement peu efficaces. Le but de notre travail est d'évaluer la réponse au traitement des lymphomes T périphériques NOS.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et monocentrique de 58 patients atteints de lymphome T colligés dans notre service d'hématologie sur une période de 10 ans allant de janvier 2009 à décembre 2018 dont 30 pts (51 %) sont des lymphomes T périphériques NOS.

**Résultats.** L'âge moyen au diagnostic était de 54 ans [30-83 ans], on note une prédominance masculine avec un sex-ratio H/F = 2 (20 hommes, 10 femmes). Le délai moyen diagnostic était de six mois [1-24 mois]. Le syndrome tumoral a été retrouvé chez 60 % pts, associé à une splénomégalie dans 47 %, à des signes généraux chez 73 % pts. L'atteinte extranodale a été observée chez 47 % pts : ORL chez 10 pts, os chez deux pts, poulmon un pts, foie un pts, MO un pts. Le taux moyen de GB

était de  $9\,700/\text{mm}^3$  ( $1\,600\text{-}49\,000/\text{mm}^3$ ). Une anémie : Hb < 10 g/dL a été observée chez 10 pts (33 %) avec un taux moyen d'Hb de 11 g/dL ( $5,3\text{-}16\text{ g/dL}$ ). Le taux de LDH était > à la normale chez neuf pts (30 %). Selon la classification Ann-Arbor : 40 % de stades localisés I, II et 60 % de stades étendus III, IV. Selon le score pronostic PIT, 20 % sont classés faible risque, 35 % intermédiaire faible, 28 % intermédiaire élevé et 6 % sont à risque élevé. Sur le plan thérapeutique, cinq pts (17 %) ne sont pas évaluables car décédés avant TRT, 25 pts (83 %) ont bénéficié d'une polychimiothérapie, 21 pts ont reçu CHOP (six RC, cinq RP), 3 pts ACVBP (deux RP, 1 échec), 1 pt à reçu CHOEP (échec). Une RG a été obtenue chez 52 % pts, et un échec a été observé chez 48 % pts. Cinq pts (38,5 %) ont rechuté dans un délai moyen de six mois. Après un suivi moyen de 18 mois ; sept pts (23 %) sont toujours vivants en rémission, 20 pts (67 %) sont décédés et trois pts (10 %) sont PDV.

**Conclusion.** Les lymphomes T périphériques NOS sont de mauvais pronostic du fait de leur évolution agressive. Nos résultats thérapeutiques sont mauvais ceci s'explique par la fréquence des décès précoces et les échecs d'une part et d'autre part aucun de nos patients n'a bénéficié de l'intensification par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

### 13-65 Résultats thérapeutiques des lymphomes non hodgkiniens de type T

H. Laga<sup>\*1</sup>, M. Allouda<sup>2</sup>, S. Gherras<sup>1</sup>, D. Amirouche<sup>3</sup>, L. Ferhah<sup>3</sup>, K. Ait Seddik<sup>4</sup>, A. Hamane<sup>5</sup>, M. Zoulim<sup>5</sup>, N. Dali<sup>6</sup>, H. H. Aitali<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Service d'hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie ;  
<sup>2</sup> Laboratoire d'hémobiologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie ;  
<sup>3</sup> Hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie ; <sup>4</sup> Hématologie, CHU Nedir Mohamed, Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie ; <sup>5</sup> Hématologie, CHU Nedir Mohammed, Tizi Ouzou, Algérie ; <sup>6</sup> Hématologie, CHU Nedir Mohamed, Porte B «sortie», Tizi Ouzou, Algérie

**Introduction.** Les lymphomes non hodgkiniens de type T sont des affections rares, ils représentent 10 à 15 % de tous les lymphomes. Ils constituent des entités très hétérogènes et regroupent de nombreuses formes anatomo cliniques, ils posent un problème diagnostique et surtout thérapeutique, et de pronostic plus péjoratif que les LNH B. Le but de notre travail est de décrire les aspects cliniques, histologiques et thérapeutiques des LNH T.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive faite au service d'hématologie CHU Tizi Ouzou sur une période de 10 ans allant de janvier 2009 à décembre 2018. L'évaluation a été faite en mai 2019.

**Résultats.** Cinquante-huit patients (pts) ont été colligés, sex-ratio H/F = 2 (18 F, 40 H). L'âge moyen est de 51 ans avec des extrêmes (17 ans-87 ans). Le délai moyen diagnostique est de cinq mois [1 mois-24 mois]. L'indice de performance (ECOG > 1) a été noté chez 19 % (11 pts). 67 % (39 pts) ont présentés des symptômes B. Les localisations ganglionnaires sont les plus fréquentes chez 56 % (33 pts), l'atteinte extra nodale chez 30 % (17 pts) et 14 % (huit pts) sont des formes leucémisées. Sur le plan histologique, il s'agit de lymphome angio-immunoblastique chez 10 %, T/NK NASAL chez 5 % pts, Anaplasique à GCT chez 16 %, T périphériques NOS chez 51 % et lymphoblastiques chez 14 %, T intestinal : 2 % pts, hépatique : 2 % pts. Selon la classification Ann-Arbor : 35 % sont classés stade I, II, 62 % stades étendus III, IV. Les formes bulky sont retrouvés chez 17 % (10 pts), un taux des LDH élevés chez 22 pts (38 %). Un score pronostic IPI faible a été noté chez 13 pts (22 %), intermédiaire faible chez 17 pts (29 %), intermédiaire élevé chez 16 pts (28 %), risque élevé chez cinq pts (8 %). Sur le plan thérapeutique, 10 pts (17 %) ne sont pas évaluables car décédés avant TRT, 48 pts (83 %) ont bénéficié d'une polychimiothérapie ; CHOP : 28 pts (neuf RC, sept RP), ACVBP : six pts (deux RP), SMILE : un pts (RC), CHOEP : trois pts (1 RP), Linker : cinq pts (un RC, un RP), GRAAL : trois pts (un RC), Gem + Dexa : un pt (échec), E+C : un pt (RC). Au total : 28 % sont toujours vivant en rémission, 62 % sont décédés, 10 % sont PDV. La médiane de survie globale est de 18 mois [1-39 mois].

**Conclusion.** Les LNH T restent une entité rare parmi les LNH et ils sont de mauvais pronostic. Nos résultats thérapeutiques sont insuffisants et cela s'explique par la fréquence des formes réfractaires et les rechutes. Il est indispensable de revoir les stratégies thérapeutiques dans le but d'introduire les thérapies ciblées, et encourager l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour prolonger la survie.

### 13-66 Aspects clinique, biologique et évolutif de Lymphome lymphoblastique T : A propos de huit cas

F. Ait Ahmed \*, M. Allouda, N. Dali, S. Gherras, N. Boulaziz, K. Ait Seddik, H. Aftisse, H. H. Aitali

Hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie

**Introduction.** Le lymphome lymphoblastique T est un type rare des lymphomes agressifs issu de précurseurs immatures (lymphoblastes des lignées cellulaire T) il représente environ 2 % de tous les LNH de l'adulte, il

est fréquent chez l'adolescent, il représente 85 à 90 % de tous les lymphomes lymphoblastiques et il est de meilleur pronostic que le B, Le but de notre travail est de décrire les aspects cliniques, évolutifs et thérapeutiques des lymphomes lymphoblastique T.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive étalée sur une période de 10 ans allant de janvier 2009 à décembre 2018, réalisée dans le service d'hématologie de CHU Tizi Ouzou, le diagnostic de lymphome lymphoblastique a été confirmé par une étude anatomopathologique et immunohistochimique d'une biopsie ganglionnaire, après l'examen clinique et le bilan d'extension les pts ont été classés selon la classification Ann-Arbor et en groupes pronostiques, puis traité par une chimiothérapie type linker 42 jours ou GRAAL.

**Résultats.** Huit patients (pts) atteints d'un lymphome lymphoblastique T ont été colligés sur cette période parmi 58 pts atteints d'un LNH T, tous nos pts sont de sexe masculin, l'âge moyen au diagnostic est de 37 ans (17-43 ans), le délai de diagnostic moyen est de trois mois, à l'IHC le Ki67 est > 80 %, le CD3 est positif chez tous les pts. 50 % des pts ont des signes généraux, un syndrome tumoral périphérique est retrouvé chez deux pts, une atteinte médiastinale est présente avec un IMT élevé chez cinq pts, trois pts ont une localisation abdominale, cinq pts ont un bulky avec des signes de compression, cinq pts ont un épanchement pleural et/ou péricardique, un pt a une infiltration sanguine, 1 pt a une infiltration amygdalienne, un pt a des nodules pulmonaires, un pt a une localisation pleurale, une atteinte osseuse chez 1 pt, aucune infiltration neuroméningée n'est retrouvée. Le taux d'hémoglobine moyenne est de 12,8 g/dL (10,5-14,8), le taux de GB moyen est de  $9\,587\text{ e}/\text{mm}^3$  (4 800-18 400), le taux des plaquettes moyen est de 205 625 (84 000-381 000), le taux des LDH est élevé chez quatre pts. Selon la classification Ann-Arbor sept pts sont classés stade IV dont quatre pts sont de haut risque intermédiaire, un pt est classé stade I. Cinq pts ont bénéficié une chimiothérapie type Linker, les autres ont reçu le GRAAL, une rémission complète est obtenue chez quatre pts, et un échec thérapeutique chez quatre pts qui sont décédés par toxicité médicamenteuse (deux pts par choc septique suite à une neutropénie, un pt par insuffisance hépatocellulaire et par syndrome de lyse), la durée de survie moyenne est de 15 mois (1-55 mois).

**Discussion.** Sur le plan clinique le LLT se manifeste le plus souvent par une symptomatologie médiastinale (toux, dyspnée, syndrome cave supérieur, épanchement pleural), ADP cervicale isolée ou associée à d'autres localisations, tumeur ORL, ceci a été confirmé par notre étude, dans une étude réalisée par Bouregeron : 88 % des pts sont classés III et IV (dans notre étude 87,5 % des pts sont de stade IV), dans cette étude 85 % des pts sont en rémission complète (dans notre étude on a 50 % de rémission complète), ceci probablement dû au nombre réduit de notre série.

**Conclusion.** La survie du lymphome lymphoblastique T est supérieure à 75 %, malheureusement le traitement est difficile, prolongé et à une grande toxicité. Un diagnostic précoce, une bonne observance du traitement peuvent rendre le pronostic meilleur.

### 13-67 Résultats thérapeutiques dans des lymphomes T ganglionnaires : à propos de 27 cas

F. Tensaout, N. Ait Amer\*, F. Belhadri, H. Moussaoui, N. Abdennebi, F. Boukhamia, S. Akhrouf, I. Abderrahim, F. Louar, R. Hamladji, R. Ahmed Nacer

Hématologie greffe de moelle osseuse, CPMC, Alger, Algérie

**Introduction.** Le lymphome T périphérique ganglionnaire (lymphome anaplasique T, lymphome T angio-immunoblastique, lymphome T périphérique sans spécificité ou NOS) est une entité bien individualisée par la classification OMS 2016 parmi les autres lymphomes T ou NK.

**Patients et méthodes.** Sur une période de 11 ans allant de janvier 2008 à décembre 2018, 49 cas de lymphome T ont été diagnostiqués dont 27 cas de lymphomes ganglionnaires (55 %), dont l'âge médian est de 48 ans (20-73), le sex-ratio est de 1,36 (15 H/12 F). Le délai diagnostique moyen est de cinq mois (1-13). Les types histologiques retrouvés sont le type anaplasique dans 14 cas (52 %), le type angio-immunoblastique dans deux cas et le type NOS dans 11 cas (41 %). Les localisations extraganglionnaires sont retrouvées chez 21 pts (78 %), les stades étendus d'Ann-Arbor représentent 63 % (17 cas). Treize pts (48 %) sont dans les groupes pronostiques (IPI-lymphome T) à risque élevé et intermédiaire élevé.

Parmi les 27 pts, 26 pts ont reçu une chimiothérapie (CHOP-platine : 10 cas, CHOP : neuf cas, CHOEP : sept cas) suivie d'une intensification avec autogreffe de cellules souches périphériques chez six pts, d'une radiothérapie (RT) chez cinq cas. Un pt a reçu une RT seule. Au 30 avril 2019, le recul minimum est de deux mois et maximum de 84 mois.

**Résultats.** Cinq pts (19 %) sont décédés au cours du traitement, sept pts (25 %) sont non répondeurs (six pts sont décédés, un pt vivant sous traitement de rattrapage). Une réponse a été obtenue chez 15 pts (56 %) dont 10 rémissions complètes (RC), cinq réponses partielles (RP). Sur les 15 pts en réponse, quatre pts ont rechuté dans un délai moyen de cinq mois (trois pts sont décédés, un pt sous traitement), deux pts sont

décédés en réponse de cause indéterminée à deux et 20 mois respectivement. Neuf pts (33 %) sont vivants en réponse persistante avec un suivi médian de 53 mois (6-116) : six lymphomes anaplasiques et trois lymphomes non anaplasiques, parmi lesquels trois pts ont bénéficié d'une intensification suivie d'autogreffe.

La survie globale (SG) et la survie sans événement (SSE) à cinq ans sont respectivement de 34 % et 29 %. Les SG et SSE à cinq ans sont similaires pour les lymphomes anaplasiques et non anaplasiques respectivement 37 % vs 36 % ( $p = 0,4$ ) et 34 % vs 23 % ( $p = 0,4$ ).

**Conclusion.** Nos résultats confirment que les lymphomes T ganglionnaires sont de mauvais pronostic puisque seulement 1/3 des pts sont vivants à cinq ans.

### 13-68 Résultats thérapeutiques dans les lymphomes T/NK : À propos de 15 cas

F. Tensaout, N. Ait Amer\*, F. Belhadri, H. Moussaoui, N. Abdennebi, F. Boukhamia, S. Akhrouf, I. Abderrahim, F. Louar, R. Hamladji, R. Ahmed Nacer

Hématologie greffe de moelle osseuse, CPMC, Alger, Algérie

**Introduction.** Le lymphome T/NK est une entité clinique rare réalisant dans la majorité des cas une nécrose qui débute préférentiellement dans les cavités nasales et le nasopharynx pour s'étendre aux structures osseuses centrofaciales dont l'évolution spontanée reste fatale. Le traitement repose sur la chimiothérapie et la radiothérapie.

**Patients et méthodes.** Sur une période de 11 ans allant de janvier 2008 à décembre 2018, 49 cas de lymphome T ont été diagnostiqués, dont 15 cas (31 %) de lymphome T/NK dont l'âge médian des patients (pts) est de 46 ans (31-56), le sex-ratio est de 2,75 (11 H/4 F). Le délai moyen diagnostique est de 10 mois (2-28). Douze cas (80 %) sont de localisation nasale (stade localisé : 10 cas, stade étendu : deux cas), et trois cas de localisation extra-nasale (cutanée : un cas, pulmonaire et plèvre : un cas et localisations multiples : un cas). La majorité des pts (12 cas soit 80 %) sont dans le groupe de mauvais pronostic (IPI-lymphome T intermédiaire élevé et élevé).

Tous les pts ont reçu une chimiothérapie (CT) = GELOX : six pts, MTX-asparaginase-dexaméthasone (MAD) : cinq pts, CHOEP : deux pts, CHOP-platine : un pt, CHOP : un pt. Le nombre moyen de cures/pt est de quatre (2-7). La radiothérapie à une dose moyenne de 48 grays (20-54) a été pratiquée en sandwich de la CT chez huit pts atteints de lymphome T/NK nasal localisé (GELOX : cinq pts, MTX-asparaginase : deux pts, CHOP : un pt). Au 30 avril 2019, le recul minimum est de trois mois et maximum de 120 mois.

#### Résultats.

Parmi les 10 cas de lymphome nasal localisé : un pt est non évaluable car il est en cours de traitement ; un pt a été traité par CT seule chez qui une rémission complète incertaine (RCu) est obtenue et qui a rechuté à 10 mois avant son décès ; parmi les 8 pts traités par CT/RT : une réponse est obtenue chez tous les pts (100 %) dont 4 RC, 2 RCu et 2 RP. Parmi ces 8 pts en réponse, 6 pts sont en réponse persistante (4 RC, 2 RCu) avec un suivi médian de 41 mois (16-54), un pt a rechuté à 5 mois avant son décès et un pt PDV en réponse partielle après un suivi de 30 mois. Parmi les 6 pts en réponse persistante 5/6 pts avaient reçu le protocole GELOX et un pt le MAD.

– Les 2 pts aux stades étendus avec localisation nasale sont décédés au cours du traitement.

– Pour les 3 pts de localisation extra-nasale : 2 pts sont décédés (1 pt en échec, un pt en cours de traitement) et un pt a été mis en RC et qui est sous traitement de rechute à 21 mois.

Les survies globales et sans événement à deux ans sont respectivement de 55 % et 42 %.

**Conclusion.** Le protocole GELOX associé à une radiothérapie semble une alternative thérapeutique intéressante dans les lymphomes T/NK de localisation nasale.

### 13-69 Le lymphome lymphocytaire : à propos de 17 cas

F. Ait Ahmed \*, M. Allouda, N. Dali, S. Gherras, N. Boulaziz, H. Aftisse, K. Ait Seddik, H. H. Aitali

Hématologie, CHU Tizi Ouzou, Tizi Ouzou, Algérie

**Introduction.** Le lymphome lymphocytaire (LL) est un lymphome diffus à petites cellules de bas grade de malignité, considéré comme une localisation ganglionnaire de leucémie lymphoïde chronique, il représente 4 % des LNH.

**Patients et méthodes.** C'est une étude rétrospective, descriptive faite sur une période de huit ans (2007 à 2015). Le diagnostic positif du LL a été posé sur une étude anatomopathologique et immunohistochimique (CD20+, CD5+, CD23+) d'une biopsie ganglionnaire. L'évaluation a été réalisée en janvier 2018.

**Résultats.** 17 pts atteints d'un LL ont été répertoriés. Il s'agit de neuf hommes et huit femmes avec un sex-ratio de 1,1. L'âge médian est de 71

ans (51-80 ans). Quatre pts (23,5 %) avaient un ECOG à un et 13 pts (76,5 %) avaient un ECOG à 0. Le nombre d'aires ganglionnaires atteintes varie entre trois et 4. Une SPMG est retrouvée chez sept pts (41,2 %) et une HPMG chez un pt. La forme *bulky* a été constatée chez sept pts (41 %), deux pts avaient une localisation cavitaire. Le taux médian d'Hb était 11 g/dL, GB : 6 000 e/mm<sup>3</sup> et le taux médian de plaquette était de 162 000 e/mm<sup>3</sup>. Huit pts (47 %) ont présenté une infiltration de la MO. Selon la classification d'Ann-Arbor : neuf pts (53 %) étaient classés IV et huit pts (47 %) étaient classés III.

Le traitement de 1<sup>re</sup> ligne était : R-CHOP neuf pts (53 %) ; RCOP (deux pts) à cause d'une cardiopathie, R-bendamustine (deux pts), Chloraminophène (deux pts), deux pts sont perdus de vue avant d'être traités. Parmi les pts traités, un seul a reçu une maintenance. Une RC a été obtenue chez neuf pts (53 %), une RP chez six pts (35,3 %). Sept pts (46,6 %) ont rechuté dont quatre pts en LNH à GCB. Un patient traité par le Chloraminophène a évolué en un syndrome myélodysplasique. La survie globale est de 46 % à six ans et la médiane de survie est de 55 mois.

**Conclusion.** Le LL est une hémopathie chronique sensible au traitement initial, cependant il peut se transformer en une forme plus agressive. Le traitement de référence des patients jeunes ou *fit* est l'association RFC.

### 13-70 Prise en charge du lymphome de Hodgkin en Algérie Étude monocentrique à propos de 229 cas

N. Boudjerra, L. Metidji, C. Aboura\*, H. Remila, I. Kada, Z. Kaci

Service d'hématologie, CHU Beni Messous, Alger, Algérie

**Introduction.** Le lymphome de Hodgkin (LH) est une hémopathie lymphoïde curable à condition que le diagnostic soit précoce et le traitement bien conduit. Des progrès ont été réalisés ces dernières années avec l'introduction de nouvelles molécules et une meilleure stratégie thérapeutique.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, réalisée sur une période de cinq ans (2014-2018), qui a concerné une population adulte (âge  $\geq 15$  ans). Le diagnostic a été posé sur un examen histologique, complété par une immunohistochimie, les cas difficiles ont été revus par un comité de lecture des lames.

La majorité des patients ont été traités par le protocole ABVD. Tous les patients âgés de moins de 65 ans avec un stade localisé ont reçu de la radiothérapie. Les patients ont été classés selon les stades Ann-Arbor en formes localisés (I-III) ou étendus (III-IV), les patients aux stades localisés ont été classés selon le score pronostique EORTC et les stades étendus selon le score IPS.

**Résultats.** 229 patients ont été diagnostiqués sur une période de cinq ans, soit une moyenne de 46 nouveaux cas par an. Sex-ratio H/F 1,2. Le type histologique le plus souvent rencontré est le type 2 (scléronodulaire) dans 75,5 % des cas.

Dans 75 % des cas les patients consultent pour une adénopathie. Le délai diagnostique moyen est de huit mois (7 j-50 mois). Les stades étendus sont retrouvés dans 50 % des cas. L'atteinte extranodale est retrouvée dans 38 % des cas, pour les atteintes extranodales l'atteinte pulmonaire est la plus fréquente. Les formes *bulky* sont retrouvées dans 36,63 % des cas, un *bulky* médiastinal est retrouvé dans 32,36 % des cas au diagnostic. La majorité des patients sont de pronostic défavorable : 76,5 % pour les stades localisés (selon EORTC) et 81,3 % pour les stades étendus (selon IPS). Le traitement des stades localisés a comporté trois à quatre cycles d'ABVD, associés à une radiothérapie de 36 Grays.

Au terme du traitement de première ligne, on note un taux de RC de 85,5 % dans les stades localisés et 70,3 % dans les stades étendus. Le taux de pts réfractaires primaires est de 15,3 % dans les stades localisés vs 27,9 % dans les stades étendus. 12,2 % des patients ont rechuté. Les résultats finaux : 81,9 % sont vivants en RC dans les stades localisés et 60,2 % dans les stades étendus, 4,8 % sont vivants sous traitement et 16,6 % de nos patients sont décédés.

**Conclusion.** Cette étude nous a permis d'étudier le profil des patients suivis pour un LH dans notre service et d'analyser les résultats à court terme. L'analyse sera poursuivie afin d'étudier le devenir des patients à moyen et long terme.

### 13-71 Le lymphome anaplasique à grandes cellules chez l'adulte : profil clinicobiologique et thérapeutique

S. Laajouri\*, M. Rachid<sup>1</sup>, W. Matrane<sup>1</sup>, S. Cherkaoui<sup>1</sup>, N. Khoubila<sup>1</sup>, M. Lamchahab<sup>1</sup>, M. Qachouh<sup>1</sup>, A. Madani<sup>1</sup>, A. Quessar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août 1953, Casablanca, Maroc ; <sup>2</sup> Service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique, Faculté de médecine et de pharmacie -Casablanca, Casablanca, Maroc

**Introduction.** Le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) est un lymphome non hodgkinien (LNH) T périphérique rare et de haut grade de malignité, il représente 2 % de l'ensemble des LNH et environ 2 % des

LNH de l'adulte. Il peut être porteur d'une translocation impliquant le gène ALK doté d'une grande valeur pronostique. Son pronostic est meilleur que celui des autres lymphomes agressifs.

Notre objectif est de déterminer les caractéristiques clinicobiologiques et thérapeutiques des patients adultes suivis pour LAGC dans notre formation.

**Matériels et méthodes.** Étude rétrospective menée entre 2012 et 2018 au sein du service d'hématologie de Casablanca incluant tous les patients de plus de 18 ans suivis pour LAGC, dont le diagnostic avait été retenu selon les critères de la classification d'OMS 2008. Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients à l'aide d'une fiche d'exploitation. Les patients étaient stratifiés selon la classification d'ANN Arbor, l'indice pronostique international (IPI). Le choix thérapeutique CHOP/CHOEP et COEP.

**Résultats.** 32 patients ont été inclus, l'âge médian était de 50 ans [19-80 ans] avec un sex-ratio H/F de 1,6. Le délai médian de diagnostic était de 5,5 mois. La forme clinique était systémique chez 71,9 % des patients et cutanée primitive chez neuf patients. 75 % des patients étaient ALK- et 25 % ALK+. Selon la classification Ann-Arbor, 62,5 % patients ont été divisés en stades III tandis que 60 % des patients étaient de faible risque selon le score IPI. 75 % des patients ont reçu le protocole CHOP et 12,5 % le CHOEP, 65,6 % des patients ont obtenu une RC. La survie sans progression à cinq ans était de 67,8 % pour l'ensemble des patients, 84 % dans les ALK+ vs 50 % chez les patients ALK- et l'OS à cinq ans était de 84 % pour l'ensemble, 82 % dans les ALK+ vs 83,7 % dans les ALK-.

**Conclusion.** Nos résultats ont confirmé les caractéristiques de base significativement différentes des patients ALK positifs et négatifs : nos patients ALK+ étaient plus jeunes et avaient un pronostic plus favorable par rapport aux ALK-. La principale limite de notre étude reste la taille peu représentative de l'échantillon. Ainsi plus d'études avec un suivi à long terme devraient être menées pour affiner le pronostic des patients et identifier les facteurs pronostic qui pourraient être utiles pour améliorer leur prise en charge et qui pourraient également aider à stratifier les patients dans des essais prospectifs, en particulier à l'ère des nouveaux traitements (les anti-CD30).

### 13-72 Profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des lymphomes à localisation nasopharyngée : service d'hématologie et oncologie pédiatrique de Casablanca (Maroc)

D. Dassouli<sup>1</sup>, M. Qachouh<sup>2</sup>, M. Rachid<sup>3</sup>, M. Lamchahab<sup>4</sup>, S. Cherkaoui<sup>5</sup>, N. Khoubila<sup>6</sup>, M. Abdellah<sup>2</sup>, A. Quessar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hématologie oncologie pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc, Casablanca, Maroc ; <sup>2</sup> Hématologie et oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août, Casablanca, Maroc ; <sup>3</sup> Service d'hématologie clinique et oncologie pédiatrique, centre hospitalier universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc ; <sup>4</sup> Hématologie et oncologie pédiatrique, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc ; <sup>5</sup> Hématologie et oncologie pédiatrique, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc ; <sup>6</sup> Service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août 1953, Casablanca, Maroc

**Introduction.** La localisation extra-ganglionnaire des lymphomes non hodgkiniens (LNH) est peu fréquente et le lymphome nasopharyngé représente la deuxième localisation la plus fréquente du LNH de la tête et du cou. Cette localisation est justifiée par la richesse de la sphère ORL par les structures lymphoïdes avec des sous-groupes de lymphomes très variés. Le traitement repose sur la chimiothérapie seule, la radiothérapie seule, ou bien la combinaison entre les deux.

**Patients et méthodes.** Étude rétrospective sur dossier, sur une période de cinq ans, pour une évaluation épidémiologique, clinique et thérapeutique des lymphomes nasopharyngés. Données collectées sur Excel avec étude de survie globale (OS) et survie sans événement (EFS) sur SPSS.

**Résultats.** Sur la période allant de janvier 2014 à décembre 2018, 41 patients ont été colligés. L'âge médian était de 61 ans [22-90 ans] et 60 % des patients avaient plus de 60 ans. Le sex-ratio était de 1,15. Le délai médian avant la consultation était de quatre mois [2-36 mois]. La symptomatologie était dominée par des adénopathies (51 %), la dysphagie (34 %), l'hypertrophie amygdalienne (22 %) et la dysphonie (22 %) avec la présence de signes B dans 57 % des cas. L'atteinte amygdalienne était la plus fréquente (51 %) suivie du cavum (24 %). Le diagnostic était retenu sur biopsie et étude immunohistochimique chez tous les patients. Le lymphome B à grandes cellules était retrouvé dans 66 % des cas, suivi du lymphome NK/T dans 10 % puis du Burkitt dans 7 % des cas. Selon la classification d'Ann-Arbor, les patients étaient classés stade I et II dans 30 % pour chacun des deux, stade III dans 15 % et stade IV dans 19 %. La chimiothérapie reçue était essentiellement le CHOP (cyclophosphamide, Adriblastine, Oncovin et prednisone) associée ou non au rituximab avec une chimiothérapie intrathécale. La rémission complète était obtenue chez plus de la moitié des patients (24 patients), deux patients étaient en échec de traitement, un en rechute et un en réponse

partielle. Les décès étaient en nombre de six (17 %) dont trois patients lymphome NK/T, et six patients étaient perdus de vue avant la fin ou l'évaluation de traitement. La radiothérapie a été administrée chez un seul patient. La survie globale à trois et cinq ans était de 58 % et 48 % respectivement.

**Conclusion.** Le LNH nasopharyngé est un lymphome peu fréquent dont le traitement à un stade précoce permet d'augmenter le taux de survie des patients. Sa localisation entraîne des retards de diagnostic du fait de son expression similaire à celle de pathologies bénignes. Les types histologiques sont très variés et le lymphome NK/T représente une entité de très mauvais pronostic de ce LNH.

### 13-73 Le pronostic des lymphomes B à grandes cellules primitifs gastriques

N. Oubelkacem<sup>\*1</sup>, M. Ouazzani<sup>1</sup>, I. Khoussar<sup>1</sup>, R. Felk<sup>2</sup>, N. Alami<sup>1</sup>, Z. Khammar<sup>1</sup>, R. Berrady<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médecine interne, CHU Hassan II, Fès, Maroc ; <sup>2</sup> Médecine interne, CHU Hassan II Fès, Fès, Maroc

**Introduction.** Les lymphomes B à grandes cellules primitifs gastriques représentent la forme la plus fréquente des lymphomes non hodgkiniens primitifs de l'estomac. Malgré leur relative rareté, ils suscitent un intérêt constant dans la littérature et leur prise en charge optimale reste controversée.

**Matériels et méthodes.** Étude rétrospective, de type descriptive et analytique, menée au service de médecine interne et oncohématologie de CHU Hassan II de Fès, sur une durée de sept ans (2012-2018).

**Résultats.** Nous avons colligé 15 cas de lymphome B à grandes cellules gastriques, l'âge moyen est de 60 ans ( $\pm$  16,7), [23-81], sex-ratio 1,5 (neuf H/6 F). Les symptômes B étaient présents chez 40 % des patients. Un seul patient avait un PS à 4. La stadification des patients en groupe de risque selon l'IPI : un seul patient était de faible risque (IPI à 0), six patients étaient de risque intermédiaire (IPI à 1), et sept patients étaient de haut risque (IPI  $\geq$  1).

Tous les patients ont été traités par une immunochimiothérapie R-CHOP, sans Adriblastine chez les sujets âgés, 77 % des patients sont en rémission, un cas était réfractaire et malheureusement nous déplorons un cas de décès. Le patient réfractaire était mis sous traitement de rattrapage par du R-DHAOX sans réponse, puis sous R-ESHAP, la réévaluation actuelle est en cours. La survie globale à cinq ans est 88 %. Vu l'effectif réduit de notre échantillon, aucun autre facteur pronostic de réponse au traitement ou de survie n'a pu être déterminé.

**Conclusion.** Les résultats de notre étude montrent un pronostic relativement bon des lymphomes B diffus à grandes cellules gastriques, et sont comparables à ceux de la littérature.

### 13-74 Résultats thérapeutiques des lymphomes lymphoblastiques traités selon le protocole pédiatrique EORTC 58951 : à propos de 35 cas dans le service d'hématologie clinique de l'hôpital Aziza Othmana

L. Aissaoui, R. Ouerghi\*, M. Bahri, R. Mansouri, S. Kefi, D. Jabeur, H. Ben Neji, M. Bchir, M. Achour, E. Barred, R. Kharrat, R. Benlakhel, K. Kacem, B. Meddeb, Y. Ben Abdennebi

Hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie

**Introduction.** Le lymphome lymphoblastique (LL) est une entité anatomoclinique particulière, relativement fréquente chez l'enfant, extrêmement rare chez l'adulte. Cette pathologie a actuellement un meilleur pronostic du fait de l'utilisation des protocoles de chimiothérapie intensive des leucémies aiguës lymphoblastiques.

**Patients et méthodes.** Notre étude était rétrospective concernant 35 patients atteints de LL, traités selon le protocole pédiatrique EORTC 58951 au service d'hématologie clinique de l'hôpital Aziza Othmana entre janvier 2005 et décembre 2017.

**Résultats.** L'âge médian des malades était de 16 ans (05-26), le sex-ratio de 2,9.

La présentation clinique était hétérogène avec une nette prédominance de l'atteinte médiastinale (68,6 %) : 70,4 % pour les LL-T vs 62,5 % pour les LL-B. Tous les patients avaient eu une biopsie ganglionnaire avec étude immunohistochimique, il s'agissait d'un LL-T chez 27 patients (77,1 %) et de LL-B chez huit malades (22,9 %).

La classification utilisée dans notre étude était celle d'Ann-Arbor : 28,57 % (10/35) étaient des stades localisés et 71,42 % (25/35) étaient des stades étendus. Un envahissement médullaire au diagnostic avait été noté chez 11 patients (31,4 %) et une atteinte initiale du système nerveux central chez quatre (11,4 %). Tous les patients ont été traités selon le protocole EORTC : un patient (2 %) selon le bras VLR, trois patients (8 %) selon le bras RM1, 24 patients (69 %) selon le bras RM2 et sept (20 %) selon le bras VHR. Après une cure d'induction, trente patients avaient une réponse supérieure à 75 % soit un taux de réponse à 85,7 %.

Deux patients sont décédés en induction (5,71 %).

Trois patients (8,57 %) étaient en échec après la cure d'induction et chez qui une réponse après les deux phases lb' n'a été obtenue que chez un patient faisant croire le taux de réponse à 88,5 % (31/35). Deux patients étaient chimiorésistants.

Sept patients (22,5 %) ont rechuté dans un délai médian de 21 mois (trois mois-4 ans). Un seul des patients qui ont rechuté a pu être rattrapé il est actuellement sous chimiothérapie avec bonne réponse hématologique. Après un suivi médian de 36 mois, la survie globale (SG) était de 75 %. La survie sans événements (SSE) était de 73 %, pour toute la population. Pour le LLT la SSE à 36 mois est de 73 % tandis que pour le LLB elle est de 87 %.

**Conclusion.** Les lymphomes lymphoblastiques sont des lymphomes agressifs représentant 1/3 des LMNH de l'enfant, le pronostic autrefois sombre de cette hémopathie maligne s'est considérablement amélioré en utilisant les protocoles de chimiothérapie intensive type LAL. Ainsi nos résultats en termes de survie sans événements et de survie globale se sont nettement améliorés et sont devenus comparables aux données de la littérature.

### 13-75 Lymphomes extra-ganglionnaires de la tête et du cou : à propos de 22 cas

S. Boukhris<sup>1</sup>, B. Laabidi<sup>1</sup>, W. Boufrikha<sup>1</sup>, S. Nader<sup>2</sup>, R. R.<sup>3</sup>, W. Guetari<sup>2</sup>, L. Khefacha<sup>4</sup>, R. Mezrigui<sup>5</sup>, S. Chouchène<sup>6</sup>, M. Sassi<sup>4</sup>, MA. Laatiri<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hématologie, Hôpital Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie ;

<sup>2</sup> Hématologie clinique, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie ;

<sup>3</sup> Hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie ;

<sup>4</sup> Laboratoire de biologie, EPS Fattouma Bourguiba, Centre de Maternité et de Néonatalogie, Monastir, Tunisie ; <sup>5</sup> laboratoire d'hématologie, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie ; <sup>6</sup> Laboratoire d'hématologie, CHU Fattouma Bourguiba Monastir, Monastir, Tunisie

**Introduction.** Les Lymphomes de la sphère otorhinolaryngologique (ORL) se traduisent par une diversité clinique, morphologique et biologique reflétant la complexité des classifications histopathologiques modernes.

Les manifestations extra-ganglionnaires représentent 23 % des lymphomes non hodgkiniens et 4 % des lymphomes hodgkiniens de la tête et du cou.

**Patients et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective qui a concerné les patients atteints de lymphome extraganglionnaire (LEG) suivis au service d'ORL et CCF et d'Hématologie de l'hôpital universitaire Fattouma Bourguiba de Monastir durant la période étendue entre janvier 2000 et décembre 2016.

**Résultats.** L'âge médian de nos patients était de 56 ans avec des extrêmes allant de 12 à 87 ans. Le mode de révélation de cette pathologie est peu spécifique.

Le délai de consultation était de quatre mois dans notre série. Les signes d'appel les plus fréquents étaient la découverte d'une masse cervicale isolée.

Le diagnostic positif de lymphome malin repose sur l'examen histologique de la biopsie tissulaire réalisée à partir de la lésion responsable des symptômes de la maladie.

Le LN<sub>H</sub> de type B était le type histologique plus fréquent dans notre série (16 patients/22) dont la majorité étaient des lymphomes B à grandes cellules.

Tous les patients étaient classés selon la classification histologique d'Ann Arbor et le score d'IPI.

Le traitement consistait à une chimiothérapie chez les 22 patients. Une rémission complète a été obtenue chez la majorité de nos patients, et un échec thérapeutique a été observé chez trois malades.

**Conclusion.** Les LEGTC sont une pathologie rare dont la présentation clinique est très polymorphe en fonction de la localisation et du type histologique. L'ORL doit savoir évoquer le diagnostic quelle que soit la région anatomique afin d'organiser au mieux la prise en charge diagnostique.

### 13-76 Analyse des localisations extra-nodales primitives des lymphomes non hodgkiniens

N. Oubelkacem<sup>1</sup>, M. Ouazzani<sup>1</sup>, R. Felk<sup>2</sup>, I. Khoussar<sup>1</sup>, N. Alami<sup>1</sup>, Z. Khammar<sup>1</sup>, R. Berrady<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médecine interne, CHU Hassan II, Fès, Maroc ; <sup>2</sup> Médecine interne, CHU Hassan II Fès, Fès, Maroc

**Introduction.** La localisation extra-ganglionnaire des lymphomes non hodgkiniens est rare, prenant des aspects cliniques particuliers. Le diagnostic est porté sur l'analyse histologique d'une biopsie de la masse tumorale et le traitement repose sur la polychimiothérapie couplée à une immunothérapie, ce qui a amélioré le pronostic de la maladie et la survie des patients.

**Patients et méthodes.** Étude rétrospective, de type descriptive, menée au service de médecine interne et oncohématologie de CHU Hassan II de Fès, sur une durée de sept ans (2012-2018).

**Résultats.** Nous avons colligé 34 cas de lymphome non hodgkinien de localisation extra-ganglionnaire, avec une prévalence de 8 % (34/398 cas de lymphome), l'âge moyen est de 56 ans ( $\pm 15,7$ ), [23-81], sex-ratio 1,4 (19 H/13 F). Il s'agit d'une atteinte digestive dans la moitié des cas, ORL dans 21 % des cas (cavum 6 %, oropharynx 15 %), les autres localisations étaient réparties comme suit : osseuse 10 %, cérébrale 10 %, pulmonaire 3 %, hépatique 3 %, et rénale 3 %. Le premier symptôme était variable selon l'atteinte (douleurs abdominales, vomissements, dysphagie, dysphonie, masse palpable, céphalées et troubles neurologiques).

La stadification des patients en groupe de risque selon l'IPI : 15 % des patients étaient de faible risque (IPI à 0), 45 % des patients étaient de risque intermédiaire (IPI à 1), et 40 % des patients étaient de haut risque (IPI  $\geq 1$ ).

Tous les patients ont reçu une immunochimiothérapie, 90 % R-CHOP, 10 % R-COP-COPADEM, la prophylaxie neuroméningée était systématique en cas de localisation ORL. 50 % sont en rémission complète, 34 % en rémission partielle. Et malheureusement nous déplorons quatre cas de décès (trois cas de localisation cérébrale et un cas de localisation gastrique).

**Conclusion.** L'incidence des lymphomes primitifs de localisation extra-nodale rejoint celle de la littérature avec une présentation clinique polymorphe, majorée par les localisations digestives et ORL.

### 13-77 Le pronostic de lymphome de Hodgkin chez l'adulte jeune

A. Oudrhiri<sup>1</sup>, N. Oubelkacem<sup>2</sup>, W. Rhandour<sup>2</sup>, L. Hamri<sup>2</sup>, S. Atik<sup>2</sup>, I. Khoussar<sup>3</sup>, R. Felk<sup>4</sup>, S. Saoudi<sup>2</sup>, K. Meliani<sup>2</sup>, L. Abarkan<sup>5</sup>, N. Al-Saddiq<sup>2</sup>, S. Bouchenafati<sup>3</sup>, M. Bouzaid<sup>2</sup>, N. Alami<sup>2</sup>, M. Ouazzani<sup>2</sup>, Z. Khammar<sup>2</sup>, R. Berrady<sup>2</sup>

<sup>1</sup> médecine interne et oncohématologie, CHU Hassan 2, Fès, Maroc ;

<sup>2</sup> Médecine interne, CHU Hassan II, Fès, Maroc ; <sup>3</sup> Médecine interne,

CHU Hassan 2, Fès, Maroc ; <sup>4</sup> Médecine interne, CHU Hassan II Fès, Fès,

Maroc ; <sup>5</sup> Médecine interne, CHU Hassan II. Fès, Fès, Maroc

**Introduction.** Les lymphomes hodgkiniens représentent les hémopathies les plus fréquentes chez les adolescents et jeunes adultes. Une guérison est obtenue dans plus de 90 % des lymphomes hodgkiniens. Les apports des protocoles adultes et pédiatriques ont permis de réduire les toxicités gonadiques, cardiovasculaires et les cancers secondaires, grâce à la diminution des doses de chimiothérapie, en particulier les alkylants, et à la réduction des doses de radiothérapie.

**Matériels et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, monocentrique d'une durée de huit ans (2012-2019), réalisée au service de médecine interne et d'oncohématologie au CHU Hassan II de Fès. Le but de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique des patients suivis pour Lymphome de Hodgkin et dont l'âge est compris entre 16 et 25 ans, ainsi que leur réponse thérapeutique, et de les comparer à la population adulte de plus de 25 ans.

**Résultats.** Nous avons colligé 106 cas de patients âgés entre 16 et 25 ans, on note une légère prédominance féminine avec un sex-ratio H/F de 0,82. La stadification d'Ann Arbor a objectivé les résultats suivants : Stade I chez 3 % de la série (trois cas), stade II chez 38 % de notre série (40 patients), stade III chez 13 % (14 cas), et enfin le stade IV chez 46 % de la série (49 patients), la localisation la plus fréquente était tant pulmonaire que splénique (12 cas chacune), osseuse (quatre patients), hépatique chez (trois patients), mammaire chez une seule patiente, et enfin, les localisations multiples (17 cas). La masse BULKY était présente chez 41 patients soit 38 % de la série, avec une prédominance médiastinale chez 80 % des malades (33 cas), cervicale chez 15 % des patients (six cas), abdominale chez 2,5 % (un cas), et multiple chez 2,5 % (un patient).

Tous nos patients ont reçu une chimiothérapie de 1<sup>re</sup> lignée à base de BEACOPP chez 55 % de nos patients, et l'ABVD chez 45 %. La complication la plus fréquente observée dans notre série était une cytopénie (un ou les trois lignées) chez 37 patients : Dont 45 % de neutropénies, 42,5 % de pancytopenies et 12,5 % d'anémies. Nous avons obtenu une rémission chez 81 % de nos patients versus 53 % chez la population adulte, tandis que la progression a été observée chez 14 % versus 39 %, et enfin 5 % de nos malades sont décédés contre 8 %. Pour la réponse finale à l'ensemble des lignées, la rémission a été obtenue chez 65 % des malades versus 54 % chez la population adulte, une progression chez 18 % des patients versus 23 %, et le décès chez 17 % de la série versus 23 %. Les causes de décès étaient représentées essentiellement par un choc septique chez 10 patients, une embolie pulmonaire chez deux malades, et enfin, une CIVD chez un patient.

**Conclusion.** Selon notre série, on note un pronostic légèrement meilleur chez le sujet jeune comparé à l'adulte de plus de 25 ans avec un taux de rémission à 65 % versus 54 %.

### 13-73 Le traitement du lymphome à cellules du manteau : étude rétrospective monocentrique

S. Loubnan\*, A. Hammani, M. El Haddad, H. El Maaroufi, EM. Mahtat, S. Ahouch, I. Ait el Filali, M. Ababou, 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, malgré l'avènement de nombreux traitements ciblés.

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

**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 septembre 2019. 26 dossiers ont été étudiés, trois ont été exclus (données manquantes).

**Résultats.** L'âge médian de nos patients était de 60 ans [27, 86]. Le sexe masculin était prédominant avec 21 hommes pour deux femmes.

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 quatre patients, viscérale chez sept patients et médullaire chez six patients.

52 % des patients étaient classés stade IV d'Ann-Arbor et seulement 30 % se sont présentés avec des signes généraux, 50 % des cas avaient un score OMS à un 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, un patient avait une forme blastoïde et trois patients avaient un CD5 faible. 50 % des cas avaient un Ki67  $\geq$  50 %. 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 étaient éligibles à la greffe.

Le traitement était basé sur l'alternance de trois cures du protocole R-CHOP et trois 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 (deux patients) et le RVCAP pour ceux qui étaient unfit (deux patients).

Sur un délai de suivi de cinq ans, 56 % des patients sont encore en vie. La survie médiane sans progression est de 46 mois.

**Conclusion.** Malgré le faible effectif de notre série, nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature. Les régimes basés sur l'Aracytine haute dose suivi d'autogreffe restent le *gold standard* pour le sujet jeune, cependant et les protocoles basés sur le R-CHOP et le R-CAP+bortézomib peuvent donner de bons résultats chez les sujets les plus âgés.

### 13-79 La lymphohistiocytose hémophagocytaire associée au lymphome de Hodgkin

I. Benyaiche, S. Zriba\*, M. Ben Hmida, H. Ghedira, H. Stambouli, F. Msaddek

Hématologie clinique, Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis, Tunis, Tunisie

**Introduction.** Les lymphomes associés à la lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) sont plus souvent de phénotype Tou NK. La coexistence d'un lymphome de Hodgkin (LH) et d'une LHH est un événement rare. L'objectif de notre étude était d'étudier les caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives de la LHH associée au LH.

**Patients et méthodes.** Nous avons étudié rétrospectivement tous les cas de LHH chez les patients atteints de LH entre 2000 et 2019. Le diagnostic de LHH a été retenu selon les critères de Hunter établis en 2004 et révisés par Filipovich en 2009.

**Résultats.** Nous avons pu colliger huit cas de LHH parmi 120 cas de LH. L'âge médian au moment du diagnostic de la LHH était de 45 ans [16-74], 62,5 % des patients étaient âgés de plus de 45 ans. Une prédominance masculine était notée avec un sex-ratio à 7. Tous les patients avaient un

stade avancé (stade III-IV) au diagnostic. L'atteinte médullaire, hépatique, et pulmonaire était notée respectivement chez 5, 3, et un patients. Tous les patients avaient un score pronostique international (SPI)  $\geq$  3 et ils étaient Bb. La LHH était concomitante au LH chez sept patients et elle est survenue au cours du traitement chez un patient. La fièvre et l'hyperferritinémie étaient constantes pour tous les patients. Six patients avaient une splénomégalie et des cytopénies. Seul un patient avait des images d'hémophagocytose à la cytologie médullaire. Un traitement spécifique du LH (chimiothérapie) a été prescrit dans tous les cas. Cinq patients ont reçu un traitement spécifique de LHH. L'évolution a été favorable chez sept patients sans récurrence de LHH.

**Conclusion.** Cette étude montre que la présentation clinique des LH associés à la LHH est différente. La survenue d'une LHH impose la recherche d'un LH et l'amélioration du pronostic passe par un diagnostic rapide et un traitement spécifique précoce.

### 13-80 Les lymphomes : une cause à ne pas méconnaître au cours des fièvres prolongées

M. Abdeljelil\*, I. Kooli, W. Marrakchi, A. Aouam, H. Ben Brahim, C. Louassaief, A. Toumi, M. Chakroun

Service des maladies infectieuses, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

**Introduction.** Une fièvre prolongée, est une manifestation fréquente des lymphomes. Elle est parfois révélatrice.

L'objectif de notre travail est de décrire les caractéristiques clinico-biologiques des cas de lymphomes découverts à l'occasion d'une fièvre prolongée.

**Patients et méthodes.** Étude rétrospective portant sur les patients hospitalisés pour fièvre prolongée ( $\geq$  15 jours) liée à une lymphopathie au service des Maladies Infectieuses de l'EPS Fattouma Bourguiba de Monastir-Tunisie durant la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 31 décembre 2017. Les données étaient analysées à l'aide du logiciel SPSS version 20.

**Résultats.** Parmi les 210 patients hospitalisés pour fièvre prolongée, 25 avaient un lymphome (12 %). Le sex-ratio était de 0,92 et l'âge moyen était de 38,3 ans [17-70].

La fièvre était associée à une altération de l'état général dans 21 cas (84 %), à un syndrome tumoral dans sept cas (28 %) et un ictere cutanéomuqueux dans quatre cas (16 %). Plus de la moitié des patients (64 %) avaient une adénopathie palpable et suspecte lors de l'examen clinique initial ( $n = 16$ ). Au plan biologique, une pancytopenie était présente dans quatre cas (16 %), une bicytopenie dans trois (12 %) et une augmentation des lactates déshydrogénases (LDH) dans 10 cas (40 %). Après hospitalisation, le délai diagnostic moyen était de 15 jours  $\pm$  7,8. Le diagnostic de lymphome était posé grâce à un prélèvement par biopsie ganglionnaire dans 20 cas (80 %) et grâce à une biopsie ostéoméduleuse dans quatre cas (16 %). Il s'agissait d'un lymphome hodgkinien dans 16 cas (64 %), de lymphome non hodgkinien B à grandes cellules dans cinq cas (20 %) et de lymphome non hodgkinien de type T dans trois cas (12 %).

**Conclusion.** Dans notre série, les lymphomes représentent une cause fréquente de fièvre prolongée. Ainsi il faut s'acharner à les rechercher et élargir l'indication des biopsies ostéoméduleuses.

### 13-81 Lymphome de Burkitt sporadique de l'adulte

D. Jabr\*, A. E.<sup>1</sup>, S. Kefi<sup>1</sup>, H. Ben Neji<sup>1</sup>, R. Mansouri<sup>1</sup>, M. Bchir<sup>1</sup>, S. Abdennebi<sup>2</sup>, M. Bahri<sup>1</sup>, E. Berred<sup>1</sup>, L. Aissaoui<sup>1</sup>, B. Meddeb<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie ; <sup>2</sup> Service d'hématologie, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie ; <sup>3</sup> Service d'hématologie clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie

**Introduction.** Le lymphome de Burkitt est un lymphome rare. Il représente 40 % des lymphomes non hodgkiniens (LNH) de l'enfant et seulement un à 2 % des lymphomes de l'adulte. Il présente des particularités cliniques, histologiques et cytogénétiques qui les différencient des autres lymphomes. Le traitement repose sur une polychimiothérapie très intensive de courte durée permettant d'obtenir des survies prolongées de l'ordre de 80 % chez l'adulte. L'objectif de notre travail est de rapporter les résultats thérapeutiques d'une série de patients atteints de lymphome de Burkitt dans sa forme sporadique.

**Patients et méthodes.** C'est une étude rétrospective concernant 12 patients adultes atteints de lymphome de Burkitt sporadique traités entre janvier 2004 et janvier 2017. Cinq patients ont été traités selon le protocole LMB02A, six patients selon LMB01 et un patient selon LMB95.

**Résultats.** L'âge médian est de 28 ans (23-59 ans). Le sex-ratio est de 1,4 avec une prédominance masculine. Six patients ont une atteinte médullaire initiale. Six patients ont présenté au diagnostic des localisations extraganglionnaires dont la plus fréquente est la localisation abdominale (33 %). Un taux de LDH élevé est retrouvé dans 58 % des cas. Selon la

classification de Murphy, trois patients ont un stade localisé et neuf patients ont un stade étendu. 83 % des patients sont répondeurs à la cure COP. Le taux de RC en fin de traitement est de 75 %. Deux décès toxiques ont été notés en rapport avec un syndrome de lyse tumoral et un sepsis sévère. Deux patients ont reçu du rituximab. Aucune rechute n'a été notée.

**Conclusion.** Malgré le faible effectif, nos résultats thérapeutiques en termes de réponse au traitement sont satisfaisants et se rapprochent des données de la littérature. Les résultats pourraient être améliorés par l'adjonction du rituximab.

### 13-82 Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutifs de la maladie de Hodgkin sur une période de six ans

S. Laajouri\*, H. Mouayad, M. Qachouh, S. Cherkaoui, N. Khoubila, M. Lamchahab, M. Rachid, A. Madani, A. Quessar

Service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août 1953, Casablanca, Maroc

**Introduction.** La maladie de Hodgkin (MH) ou lymphome hodgkiniens (LH) est un lymphome malin qui se différencie des lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) par une présentation clinique le plus souvent localisée, une diffusion avant tout lymphatique et une évolution lente, représente 12 % des lymphomes malins.

L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et l'évolution sous traitement des patients atteints de la maladie de Hodgkin au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Casablanca.

**Matériels et méthodes.** Une étude rétrospective concernant tous les patients diagnostiqués et suivis dans notre service sur une période de six ans (du janvier 2013 au décembre 2018). Le diagnostic positif du LH reposait sur l'étude anatomopathologique et immunohistochimique. La classification anatomopathologique est faite selon la classification de Lukes-Rye. Un bilan d'extension comportait un examen clinique complet, la recherche des signes d'évolutivité, les examens radiologiques (la radiographie thoracique, scanner thoraco-abdomino-pelvien) et/ou un PET scanner et une biopsie ostéoméduleuse. Au terme de ce bilan nos patients sont classés selon la classification d'Ann-Arbor.

**Résultats.** Nous avons colligé 290 cas, 159 hommes et 131 femmes (sex-ratio : 1,2). L'âge médian de nos patients était de 32 ans [18-90]. Le tabac était retrouvé chez 48 patients (16 %) et la tuberculose chez 20 patients (7 %), notion de LH familial chez trois patients (1 %). Le délai médian du diagnostic était de six mois [1-84 mois]. Les circonstances de découverte sont dominées par l'apparition d'une adénopathie périphérique, retrouvée chez 217 patients (75 %). Les signes généraux étaient présents dans 190 patients (65 %). Le type histologique classique était le plus prédominant, objectif chez 288 patients 99 %, dont 68 % étaient scléronodulaires. Sur le plan biologique, l'anémie était trouvée chez 128 patients (46 %), l'hyperleucocytose chez 106 patients (39 %). Au bilan d'extension, selon la classification d'Ann-Arbor 169 patients (60 %) étaient à un stade avancé (III et IV), les localisations métastatiques étaient 28 % pleuropulmonaires, 16 % ostéoméduleuses, 20 % hépatiques et 18 % osseuse. Une masse de bulky médiastinale était présente chez 37 patients (13 %).

Sur le plan thérapeutique 283 (99 %) patients ont été mis sous chimiothérapie, trois (1 %) sont décédés au diagnostic. Le protocole ABVD a été utilisé comme chimiothérapie de première ligne chez 273 patients (95 %), La réponse thérapeutique après la 1re ligne est la suivante : une rémission complète chez 194 patients (68 %), l'échec chez 47 patients 17 %, une réponse partielle chez sept patients (3 %). 16 (5 %) patients sont décédés et 22 patients (7 %) ont été perdus de vue. Après une durée médiane de suivi de mois 10 % patients ont perdu la rémission. La survie globale à cinq ans est de 83 %

**Conclusion.** Notre série a permis d'identifier les profils des patients suivis maladie de Hodgkin dans notre service sur le plan clinique, paraclinique et thérapeutique.

### 13-83 Profil clinicobiologique et pronostique des patients suivis pour lymphomes indolents au service d'hématologie clinique et oncologie pédiatrique de Casablanca

M. Camara\*<sup>1</sup>, M. Qachouh<sup>2</sup>, R. Mohamed<sup>3</sup>, M. Lamchahab<sup>4</sup>, S. Cherkaoui<sup>5</sup>, N. Khoubila<sup>5</sup>, M. Abdellah<sup>2</sup>, A. Quessar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hématologie clinique et Oncologie pédiatrique, CHU Ibn Rochd Casa, Casablanca, Maroc ; <sup>2</sup> Hématologie et oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août, Casablanca, Maroc ; <sup>3</sup> Hématologie et oncologie pédiatrique, Hôtel Mediouna, Casablanca, Maroc ; <sup>4</sup> Hématologie et oncologie pédiatrique, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc ; <sup>5</sup> Service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août 1953, Casablanca, Maroc

**Introduction.** Les lymphomes indolents sont caractérisés par une évolution lente pouvant conduire parfois au retard diagnostique. Ainsi

la maîtrise des facteurs pronostiques pourrait permettre au choix thérapeutique afin d'allonger la survie chez ces patients. Ces lymphomes représentent 40 % de tous les lymphomes non hodgkiniens. Au Maroc, le registre des Cancers du grand Casablanca 2008-2012 retrouve une incidence brute de 5,1 pour 100 000 habitants (4,0 pour 100 000 chez les femmes contre 6,3 pour 100 000 chez les hommes). L'objectif de notre travail est de décrire le profil épidémiologique, clinicobiologique et pronostique les lymphomes indolents suivis au service au SHOP. Les lymphomes indolents sont caractérisés par une évolution lente pouvant conduire parfois au retard diagnostique. Ainsi la maîtrise des facteurs pronostiques pourrait permettre au choix thérapeutique afin d'allonger la survie chez ces patients. Ces lymphomes représentent 40 % de tous les lymphomes non hodgkiniens. Au Maroc, le registre des Cancers du grand Casablanca 2008-2012 retrouve une incidence brute de 5,1 pour 100 000 habitants (4,0 pour 100 000 chez les femmes contre 6,3 pour 100 000 chez les hommes). L'objectif de notre travail est de décrire le profil épidémiologique, clinicobiologique et pronostique les lymphomes indolents suivis au service au SHOP.

**Matériels et méthodes.** Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective monocentrique menée de janvier 2012 à juillet 2018 incluant tous les patients suivis pour LNH indolents selon la classification OMS. Le diagnostic avait été retenu selon les critères histopathologiques et immunohistochimiques de l'OMS. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux à l'aide d'une fiche d'exploitation. L'analyse des données avait été faite à l'aide du logiciel SPSS 18.1 et Excel 2007.

**Résultats.** Ont été colligés 241 LNH indolents avec un taux médian de recrutement annuel de 54 cas. L'âge médian des patients était de 55 ans (28-91) avec un sex-ratio à 1,5. Les antécédents notés sont le tabagisme dans 40 % des cas, l'HTA et le diabète dans 20 % des cas. Le mode de découverte était fortuit dans 15 % des cas, par un syndrome tumoral (Adénopathies) dans 55 % des cas et la présence de Signes B chez 30 % des patients. Il a été colligé 35 pour lymphome folliculaire soit 9,4 %, 27 pour lymphome du manteau soit 7,2 % et 46 pour le lymphome de la zone marginale (LZM) soit 12,4 % dont 30 patients suivis pour un MALT soit 65 % des LZM. L'index FLIPI calculé chez les patients suivis pour lymphome folliculaire était de risque faible chez 12 patients, risque intermédiaire chez 10 patients et risque élevé chez 10 patients. Le siège primitif était ganglionnaire dans 26 % des cas, 2 % au niveau splénique. Une infiltration médullaire était retrouvée dans 15 % des cas avec 20 % de Stade IV Ann-Arbor, 9 % étaient de stade 3 et 10,5 % Stade un et 2. Les patients étaient mis en rémission complète à la première ligne thérapeutique dans 25 % des cas. La survie globale à deux ans était de 90 % et la PFS à 85 %.

**Conclusion.** En effet, le délai de diagnostic et les facteurs pronostiques impactent sur la survie des patients suivis pour lymphomes indolents. L'accès au traitement innovant reste encore difficile pour ce groupe de patients. Des efforts devraient être faits afin d'améliorer le délai diagnostique, l'amélioration du panel biologique pour la détection des éléments pronostiques et la mise à disposition des ressources thérapeutiques nécessaires pour ces patients.

### 13-84 Le lymphome de Burkitt de l'adulte : une série de 57 cas au sein du service d'hématologie clinique et oncologie pédiatrique de Casablanca (Maroc)

H. Mouayad\*<sup>1</sup>, S. Laajouri<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire d'hématologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc ;

<sup>2</sup> Service d'hématologie clinique et d'oncologie pédiatrique, Hôpital 20-Août 1953, Casablanca, Maroc

**Introduction.** Le lymphome de Burkitt (LB) est une forme rare du lymphome agressif. Il représente 35 à 50 % des LMNH de l'enfant et 2 % de l'adulte. Le lymphome de Burkitt est une urgence diagnostique. Son traitement est une urgence, du fait de son taux très élevé de prolifération. Les localisations préférentielles de la maladie, dans la forme sporadique des pays occidentaux, sont le tube digestif, la moelle hématopoïétique et le système nerveux central. Un syndrome de lyse peut être présent avant tout traitement imposant une prise en charge en soins intensifs et l'initiation rapide d'une chimiothérapie. Les chimiothérapies délivrées à doses élevées et à un rythme dense permettent d'obtenir une guérison dans la plupart des cas au prix d'une toxicité hématologique importante. L'objectif de ce travail est de décrire le profil diagnostique et évolutif de cette pathologie dans notre centre d'hématologie.

**Patients et méthodes.** Une étude rétrospective a porté sur 57 patients adultes ayant un lymphome de Burkitt et traités selon le schéma du protocole LMB02 sur une période allant de 2010 à 2018.

**Résultats.** Les patients avaient entre 19 et 87 ans avec une médiane d'âge de 36 ans, et un sex-ratio de 2,3. La médiane d'inclusion par an était de 6,3 patients. 25 patients (43 %) avaient une symptomatologie abdominale, 14 patients (24 %) avaient une symptomatologie ORL, neuf (15 %) avaient une adénopathie et trois (5 %) avaient une symptomatologie neurologique. La durée moyenne d'évolution avant la consultation était de 80,7 j ; la taille de la tumeur était moins de 5 cm chez 42 % des

patients, la localisation de la masse était abdominale dans 42 %, sept patients (12 %) avaient une localisation du SNC au diagnostic. La relecture a été faite chez 38 patients. Le syndrome de lyse était présent au diagnostic chez 12 patients. Un taux de LDH élevé chez 40 patients. Trois patients avaient une sérologie HIV positive concomitante avec le LB. 39 patients étaient classés groupe B. Six patients sont décédés avant le début de tout traitement. 53 patients ont été traités selon le protocole LMB02. 39 patients ont reçu le méthotrexate à haute dose, deux patients ont reçu la radiothérapie. Au total, 27 patients ont eu une RC. Un patient a été autogreffé. Quatre échecs au traitement, deux rechutes, 15 décès. Tous les patients ont présenté une toxicité hématologique à la chimiothérapie.

**Conclusion.** Le lymphome de Burkitt est un groupe rare de lymphome dans notre contexte. Les résultats de leur traitement sont encourageants mais restent à être améliorés notamment la prise en charge au diagnostic.

### **13-85** Problématique de la prise en charge des lymphomes non hodgkiniens au service d'hématologie du CHU de Conakry

M. Diakité\*<sup>1</sup>, AS. Kante<sup>1</sup>, F. Keita<sup>2</sup>, S. Keita<sup>1</sup>, F. Camara<sup>1</sup>, M. Koulibaly<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Service d'Hématologie, CHU de Conakry, Conakry, Guinée ; <sup>2</sup> Service de dermatologie-MST, CHU de Conakry, Conakry, Guinée ; <sup>3</sup> Service d'anatomopathologies, CHU de Conakry, Conakry, Guinée

**Introduction.** Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont caractérisés par une prolifération maligne monoclonale de cellules lymphoïdes B ou T, rarement NK. L'objectif de l'étude était de déterminer les principales

difficultés de la prise en charge des patients suivis pour lymphomes non hodgkiniens.

**Patients et méthodes.** Il s'agissait d'une étude transversale de type descriptif réalisée au service d'Hématologie du CHU de Conakry.

Elle s'est déroulée sur une période allant de janvier 2015 à septembre 2019. Elle a consisté à la collecte des données à partir des dossiers des patients répondant aux critères d'inclusion pendant la période d'étude.

**Résultats.** Nous avons inclus 49 cas dont les LNH représentaient 51,12 % de toutes les hémopathies malignes. Le sex-ratio H/F était de 2,11. L'âge moyen était de 43 ans avec des extrêmes de 17 ans et 75 ans. La tranche d'âge la plus touchée a été celle de 45-59 ans. Le diagnostic était posé sur la base de : l'histologie (93,88 %), l'immunohistochimie (4,08 %), la cytologie (2,04 %). Le délai diagnostique était inférieur à six mois (10,20 %), entre six et 12 mois (42,85 %) et plus de 12 mois (46,95 %).

Le type histologique le plus fréquent est le lymphome diffus à grandes cellules (41 %), suivi du lymphome de Burkitt (20,41 %) et du lymphome de la zone marginale (19 %). Le traitement était essentiellement le CHOP21 (61,02 %), COP (14,28 %) et le reste des patients n'ont pas été traités. Pour ceux traités, le projet thérapeutique a été respecté dans 38,25 % des cas.

**Conclusion.** Il ressort que le retard diagnostique, la non-disponibilité de l'immunohistochimie et de certains médicaments spécifiques, le bas niveau socio-économique et l'analphabétisme pour certains patients étaient les principaux problèmes retrouvés dans la prise en charge des lymphomes non hodgkiniens dans notre contexte d'exercice.