



**HAL**  
open science

**Survies prolongées après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les lymphomes non hodgkiniens : étude rétrospective - Intérêt d'un conditionnement à base de 90Y-ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) dans les lymphomes non hodgkiniens B**

Claire Bréal

► **To cite this version:**

Claire Bréal. Survies prolongées après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les lymphomes non hodgkiniens : étude rétrospective - Intérêt d'un conditionnement à base de 90Y-ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) dans les lymphomes non hodgkiniens B. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01676735

**HAL Id: dumas-01676735**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01676735>**

Submitted on 6 Jan 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE**

Pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

**Le 11 Octobre 2017**

Par

**Claire BREAL**

Née le 09 Octobre 1987 à Blois (41)

**Survies prolongées après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques  
dans les lymphomes non hodgkiniens : étude rétrospective**

**-Intérêt d'un conditionnement à base de <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) dans les  
lymphomes non hodgkiniens B-**

Directeur de thèse

**Monsieur le Docteur Kamal BOUABDALLAH**

Rapporteur

**Monsieur le Professeur Olivier TOURNILHAC**

**Membres du jury :**

Monsieur le Professeur Noël MILPIED  
Monsieur le Docteur Kamal BOUABDALLAH  
Monsieur le Professeur Elif HINDIE  
Monsieur le Professeur Olivier TOURNILHAC  
Monsieur le Docteur Stéphane VIGOUROUX

Président  
Juge  
Juge  
Juge  
Juge

# REMERCIEMENTS

## **A mon Président du jury, Monsieur le Professeur Noël MILPIED**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Chef de Service d'Hématologie clinique, CHU de Bordeaux

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ma thèse. Je tiens aussi sincèrement à vous remercier d'avoir accepté mon intégration dans le clan des hématologues. Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez fait partager ainsi que votre présence et votre rigueur qui m'ont permis de progresser lors de mon internat.

## **A mon Directeur de thèse et jury, Monsieur le Docteur Kamal BOUABDALLAH**

Praticien Hospitalier, Service d'Hématologie clinique, CHU de Bordeaux

Je tiens infiniment à te remercier d'avoir accepté de m'accompagner durant ce travail qui clôture mon internat. Merci de ta confiance, ta disponibilité et ta gentillesse. Ce fut un plaisir de réaliser ma thèse à tes côtés mais aussi d'avoir eu la chance de travailler avec toi.

## **A mon Rapporteur et jury, Monsieur le Professeur Olivier TOURNILHAC**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service d'Hématologie clinique, CHU de Clermont-Ferrand

Je tiens à vous remercier de me faire l'honneur d'être rapporteur et membre du jury de ma thèse. Merci de votre rapidité de relecture, de votre aide dans mon recueil de données et de vos conseils qui ont permis d'améliorer mon travail.

## **A mon jury, A Monsieur le Professeur Elif HINDIE**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Médecine Nucléaire, CHU de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse et de nous faire partager votre expérience dans le domaine.

## **A mon jury, A Monsieur le Docteur Stéphane VIGOUROUX**

Praticien Hospitalier, Service d'Hématologie clinique, CH de La Roche-Sur-Yon

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. C'est un plaisir de pouvoir partager ce moment avec toi et profiter de ton œil expert sur le sujet. Merci de ta présence, ta patience, ton enseignement et ton aide précieuse tout au long de mon internat.

**A toutes les personnes qui m'ont aidé pour mon recueil de données :** Dr Fürst, Pr Le Gouill, Dr Laurent, Dr Fitoussi, Dr Schmitt, Dr Levaché, Dr Girault, Dr Turlure, Dr Garbay, Dr Trayssac, Dr Saint-Lezer, Dr Lifermann, Dr Madène, Dr Rodon, Julie, Delphine, Baptiste, Félix, les secrétaires et les attachés de recherche clinique.

## **A toutes les équipes médicales et para-médicales avec qui j'ai eu la chance de travailler**

Un grand merci à toute l'équipe médicale d'hématologie de Bordeaux pour m'avoir formée dans cette discipline. Je fus très heureuse de pouvoir apprendre à vos côtés : Pr Pigneux (merci pour votre investissement dans notre formation), Marie-Sarah (merci pour tous tes conseils avisés... et soirées ?), Sophie (la boucle est bouclée), Gaëlle (tu as été une super référente), Arnaud (tu restes un exemple), Pierre-Yves (merci encore de ton aide et conseils lors de mon master 2), Edouard et Laurence (merci de votre soutien durant cette phase de thèse), Réza (merci de tes conseils), Claire, Cyril, Thibault, Axelle et Pr Marit. Merci aussi infiniment à toute l'équipe para-médicale pour leur présence, leur aide et pour certains leur folie ! Un merci particulier à l'équipe du G6 qui m'a soutenue dans cette dernière ligne droite !

Merci à toute l'équipe de Necker avec qui j'ai passé 6 mois formidables. Merci à l'équipe de recherche de l'EFS pour m'avoir si bien accueillie pendant mon master 2. Merci à toutes les équipes des autres services, notamment de réanimation médicale et médecine interne, pour les compétences qu'ils m'ont transmises.

Merci à tous mes co-internes, particulièrement à Nathan pour m'avoir aidée durant ce dernier mois ainsi qu'à Fx et Clémence, mes co-pilotes de thèse.

## **A ma famille**

A mes parents, mes piliers. Je ne vous remercierai jamais assez de tout ce que vous avez fait pour moi, votre soutien inconditionnel et votre amour. Merci pour tout, je n'aurai pas réussi sans vous. A maman, merci pour tes bons petits plats et tes massages. A papa, merci pour tes appels, mes déménagements épiques et tes relectures.

A ma petite sœur, merci d'être toujours là pour moi et de me redonner de la motivation par téléphone. A mon frère, merci d'avoir tenté de me faire relativiser. Merci à Lise, Alex et Loïs d'avoir agrandi la famille.

A mes grands-parents, parrain (merci de m'avoir donné la passion du métier), marraine, Isa, cousins, cousines, oncles et tantes pour votre présence, vos encouragements et votre compréhension.

## **A mes amis, je suis heureuse d'avoir bientôt plus de temps à vous consacrer !**

A Aurore, ma plus vieille amie. Merci d'avoir toujours été présente, même pour une courte balade. Merci d'être venue avec Yannick aujourd'hui et de m'avoir choisie comme marraine de votre fils.

A mes amis tourangeaux, ma deuxième famille : Léa, Agnès, Maëlle, Sophie, Pouline, Benoît, Pauline, Simon, Xavier, Nico, Guillaume, Cécile, Jérem. A quand le prochain week-end ?

A mes supers colocs « Chauffour forever » pour la plupart, j'ai adoré vivre avec vous : Sophie (à tes problèmes de garde-robe et ta démesure...), Alex (à nos batailles), Hilal (à nos soirées philosophiques et ta healthy life), Léa (à ta bonne humeur et vive le vin !), Francia (à nos sessions gyms mémorables), Jeanne (j'aurais aimé profiter des soirées terrasses avec toi) et Flavie (ta play-list et tes chansons revisitées me manquaient, il fallait que je revive ça et je n'ai pas été déçue !). Merci à tous mes autres amis bordelais, notamment Fanny et Simon (on repart quand ?) et Hélène (non nous ne sommes pas fatiguées !).

## **A David**

Tout était prémédité... ton destin était de me sauver de toutes ces formules excel et autres problèmes de mise en page !!! Merci pour tout, je ne sais pas comment j'aurais réussi sans toi... et tenu sans toi. Merci pour ces belles pauses que tu m'as organisé. J'ai hâte de te rejoindre.

# TABLE DES MATIERES

|                              |   |
|------------------------------|---|
| REMERCIEMENTS .....          | 2 |
| TABLE DES MATIERES .....     | 5 |
| RESUME .....                 | 7 |
| LISTE DES ABREVIATIONS ..... | 9 |

## **PARTIE 1 : L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES DANS LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS : ETUDE RETROSPECTIVE ..... 11**

|   |    |
|---|----|
| A. INTRODUCTION : .....   | 11 |
| 1. Les lymphomes non hodgkiniens de l'adulte .....  | 11 |
| a. Epidémiologie.....   | 11 |
| b. Physiopathologie .....   | 11 |
| c. Diagnostic, bilan d'extension, scores pronostiques et évaluation thérapeutique.....                                    | 12 |
| d. Pronostic et prise en charge thérapeutique : .....   | 14 |
| Lymphomes agressifs .....   | 14 |
| Lymphomes indolents .....   | 15 |
| Lymphomes T cutanés.....  | 16 |
| 2. Place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la prise en charge des lymphomes non hodgkiniens ..... | 17 |
| a. Généralités sur l'effet GVL .....  | 17 |
| b. Généralités sur l'allogreffe dans les lymphomes non hodgkiniens.....   | 17 |
| c. Indications de l'allogreffe pour les lymphomes non hodgkiniens.....  | 19 |
| Lymphomes agressifs .....   | 19 |
| Lymphomes indolents .....   | 19 |
| Lymphomes T cutanés.....  | 20 |
| B. RATIONNELS ET OBJECTIFS DE L'ETUDE : .....   | 21 |
| C. PATIENTS ET METHODES .....   | 22 |
| 1. Patients.....  | 22 |
| 2. Lymphomes .....  | 23 |
| 3. Histoire thérapeutique .....   | 23 |
| 4. Allogreffe .....   | 24 |
| 5. Evolution post-greffe.....   | 24 |
| 6. Analyse statistique .....  | 25 |
| D. RESULTATS.....   | 27 |
| 1. Données au diagnostic .....  | 27 |
| 2. Données pré-allogreffe.....  | 30 |
| 3. Caractéristiques de la greffe .....  | 32 |
| 4. Evolution à court terme.....   | 35 |
| 5. Evolution à long terme .....   | 38 |
| 6. Survie .....   | 42 |

|   |   |           |
|---|---|-----------|
| 7.  | Facteurs pronostiques et survie .....   | 44        |
| a.  | Impact du statut pré-greffe .....   | 44        |
| b.  | Impact du nombre de lignes de traitement .....  | 49        |
| 8.  | Facteurs de risque de rechute .....   | 51        |
| E.  | DISCUSSION .....  | 54        |
| <br>  |   |           |
| <b>PARTIE 2 : APPORT DU <sup>90</sup>Y-IBRITUMOMAB TIUXETAN (ZEVALIN®) DANS LE CONDITIONNEMENT DE L'ALLOGREFFE POUR LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS B .....</b> |   | <b>59</b> |
| A.  | INTRODUCTION .....  | 59        |
| 1.  | Rappels sur l'immunoradiothérapie .....   | 59        |
| 2.  | L'immunoradiothérapie pour les lymphomes non hodgkiniens B .....  | 59        |
| a.  | Les agents utilisés : <sup>90</sup> Y-ibritumomab tiuxetan ZEVALIN® et <sup>131</sup> I-tositumomab BEXXAR® ..... | 59        |
| b.  | Intérêt du <sup>90</sup> Y-ibritumomab tiuxetan ZEVALIN® dans le traitement des LNH B .....                       | 61        |
| B.  | RATIONNELS ET OBJECTIFS DE L'ETUDE .....  | 62        |
| C.  | PATIENTS ET METHODES .....  | 63        |
| 1.  | Patients .....  | 63        |
| 2.  | Lymphome et histoire thérapeutique .....  | 63        |
| 3.  | Allogreffe .....  | 64        |
| 4.  | Evolution après la greffe .....   | 64        |
| 5.  | Analyse statistique .....   | 64        |
| D.  | RESULTATS .....   | 65        |
| 1.  | Patients .....  | 65        |
| 2.  | Caractéristiques de la greffe .....   | 68        |
| 3.  | Evolution .....   | 71        |
| 4.  | Survie .....  | 74        |
| 5.  | Impact du type de lymphome non hodgkinien B .....   | 76        |
| E.  | DISCUSSION .....  | 78        |
| <br>  |   |           |
| ANNEXES .....   |   | 82        |
| Annexe 1 : Classification des tumeurs du tissu lymphoïde selon l'OMS (édition révisée 2016) (11) .....  |   | 82        |
| Annexe 2 : Classification des stades d'extension des lymphomes non hodgkiniens B et T .....   |   | 84        |
| Annexe 3 : Scores pronostiques des lymphomes non hodgkiniens B et T .....   |   | 86        |
| Annexe 4 : Evaluation radiologique de la réponse au traitement des lymphomes non hodgkiniens .....  |   | 88        |
| Annexe 5 : Classifications utiles pour l'évaluation pré-allogreffe .....  |   | 90        |
| <br>  |   |           |
| REFERENCES .....  |   | 91        |
| SERMENT D'HIPPOCRATE .....  |   | 104       |

# RESUME

**Contexte :** L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste une option dont la place est mal définie dans la prise en charge des lymphomes non hodgkiniens (LNH) de mauvais pronostic. Notre objectif est d'analyser la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) à long terme des patients allogreffés pour un LNH (B ou T) ainsi que le bénéfice potentiel du <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan (<sup>90</sup>Y-IT) à un conditionnement d'intensité réduite pour les LNH B.

**Patients et méthodes :** Tous les patients de plus de 18 ans allogreffés pour un LNH au CHU de Bordeaux entre le 01 Janvier 2007 et le 31 Décembre 2016 ont été inclus. Pour l'étude du <sup>90</sup>Y-IT, ont été inclus également les données actualisées des patients greffés hors centre dans le protocole Zevallo (LNH B) entre le 10 Février 2008 et le 30 Septembre 2010.

**Résultats :** Dans la cohorte globale, parmi les 99 patients greffés pour un LNH (51 LNH B, 48 LNH T), la PFS et l'OS à 5 ans étaient de 51% et 65% respectivement. Ces taux étaient plus élevés dans le groupe LNH T comparativement au groupe LNH B : 55% vs 48% (p=0.8) et 70% vs 61% (p=0.3) respectivement, sans que ce soit statistiquement significatif.

Un total de 73 patients a été greffé pour un LNH B (51 patients au CHU de Bordeaux et 22 hors centre). Parmi eux, 45 ont reçu un conditionnement à base de <sup>90</sup>Y-IT (30 dans le protocole Zevallo et 15 hors protocole) et 28 un conditionnement standard. Les taux de PFS et d'OS à 5 ans étaient plus élevés dans le groupe <sup>90</sup>Y-IT : 62% vs 49% (p=0.27) et 72% vs 56% (p=0.23) respectivement, sans significativité statistique.

**Conclusion :** L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet des survies prolongées chez les patients atteints de LNH de pronostic très péjoratif et reste une alternative thérapeutique à considérer. L'ajout de <sup>90</sup>Y-IT à un conditionnement d'intensité réduite semble améliorer la survie mais notre effectif est trop faible pour conclure de manière formelle et seule une étude randomisée pourrait le confirmer.

**Mots-clés :** lymphome non-hodgkinien ; allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan.

# ABSTRACT

**Background:** Allogeneic stem-cell transplantation is a therapeutic option for non-hodgkin's lymphoma (NHL) with a poor prognosis, as chemo-refractory or relapsing. We aim at evaluating the free-progression survival (PFS) and the overall survival (OS) of patients with NHL getting an allograft and the effect of  $^{90}\text{Y}$ -ibritumomab tiuxetan ( $^{90}\text{Y}$ -IT) incorporation in a reduced-intensity conditioning for B-cell NHL.

**Patients and methods:** All the patients older than 18 years who had an allograft for a NHL at the hospital of Bordeaux between January 1<sup>st</sup>, 2007 and December 12<sup>th</sup>, 2016 were included. For the  $^{90}\text{Y}$ -IT study, patients who had an allograft in another hospital in the Zevallo protocole for a B-cell NHL between February 10<sup>th</sup>, 2008 and September 30<sup>th</sup>, 2010 were also included.

**Results:** Within the 99 patients transplanted for a NHL (51 NHL B, 48 NHL T), the 5 year-PFS and OS were 51% and 65% respectively. They were more important in the T-cell NHL group: 55% vs 48% ( $p=0.8$ ) and 70% vs 61% ( $p=0.3$ ) respectively. By adding the 22 patients allograft out of the center, 73 patients were transplanted for a B-cell NHL: 45 with  $^{90}\text{Y}$ -IT in the conditioning regimen and 28 without. The 5 year-PFS and OS were more important in the  $^{90}\text{Y}$ -IT group: 62% vs 49% ( $p=0.27$ ) and 72% vs 56% ( $p=0.23$ ) respectively.

**Conclusion:** Allogeneic stem-cell transplantation enables prolonged survivals for patients with NHL of worse prognosis and is still an interesting therapeutic option.  $^{90}\text{Y}$ -IT in association with a reduced-intensity conditioning seems to improve the survival but only a randomized trial could confirm this hypothesis.

**Key words:** non-hodgkin's lymphoma; allogeneic stem-cell transplantation;  $^{90}\text{Y}$ -ibritumomab tiuxetan.

# LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps  
Ag : Antigène  
ALK : *Anaplastic Lymphoma Kinase*  
Allo-CSH : Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques  
Auto-CSH : Autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques  
BCL : *B-Cell Lymphoma*  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CMV : Cytomégalovirus  
CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène  
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques  
CSP : Cellules Souches Périphériques  
CTCL : *Cutaneous T-cell Lymphoma*, lymphome T cutané  
CTL : Lymphocytes T Cytotoxiques  
DLI : *Donor Lymphocyte Injection*, Injection de lymphocytes du donneur  
EBV : Epstein-Barr Virus  
FLIPI : *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*, Index Pronostic International des Lymphomes Folliculaires  
GVH : *Graft Versus Host*, Effet du Greffon contre l'Hôte  
GVL : *Graft Versus Lymphoma*, Effet du Greffon contre le Lymphome  
HLA : *Human Leukocyte Antigen*  
ICT : Irradiation Corporelle Totale  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
IPI : *International Prognostic Index*, Index Pronostic International  
ISSWM : *International prognostic Scoring System for Waldenström Macroglobulinemia*, Système de Score pronostique International pour la Macroglobulinémie de Waldenström  
LBDGC : Lymphome B diffus à grandes cellules  
LBDGC-GC : LBDGC des Centres Germinatifs  
LBDGC-ABC : LBDGC des Cellules B Activées  
LCM : Lymphome à Cellules du Manteau  
LF : Lymphome Folliculaire  
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique  
LNH : Lymphome Non Hodgkinien  
LZM : Lymphome de la Zone Marginale  
MAC : *MyeloAblative Conditioning*, conditionnement myéloablatif  
MIPI : *Mantle-cell lymphoma International Prognostic Index*, Index Pronostic International des lymphomes du Manteau  
MP : Maladie Progressive  
MS : Maladie Stable  
NK : *Natural Killer*  
NOS : *No Otherwise Specificity*, sans autre spécificité  
NRM : *Non-Relapse Mortality*, mortalité non liée à la rechute  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
OS : *Overall Survival*, survie globale  
PFS : *Progression Free Survival*, Survie sans progression  
PIT : *Prognostic Index for T-cell lymphoma*, Index Pronostic des lymphomes T  
PS : *Performance Status*, Statut de performance  
PTCL : *Peripheral T-Cell Lymphoma*, Lymphomes T Périphériques  
RC : Rémission Complète  
RIC : *Reduced Intensity Conditioning*, Conditionnement d'intensité réduite

RIT : Immunoradiothérapie

RP : Rémission Partielle

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TH : Transformation Histologique

TNF : *Tumor Necrosis Factor*, Facteur de Nécrose Tumorale

TNM : *tumor-node-metastasis*, tumeur-ganglion-métastase

TRM : *Treatment Related Mortality*, mortalité liée à la procédure

SUV : *Standardized Uptake Values*, Valeurs de fixation normalisées

# **PARTIE 1 : L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES DANS LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS : ETUDE RETROSPECTIVE**

## **A. INTRODUCTION :**

### **1. Les lymphomes non hodgkiniens de l'adulte**

#### **a. Epidémiologie**

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH), groupe large et hétérogène de cancers des cellules immunitaires matures, représentent le 5<sup>ème</sup> cancer et la 1<sup>ère</sup> hémopathie en France (1). Les plus fréquents sont de type B (85-90%) et de sous-type lymphome folliculaire (LF) ou B diffus à grandes cellules (LBDGC) (65%). La fréquence des types et sous-types varie selon les zones géographiques (2). Dans les pays développés, il y a plus de LNH B (en majorité de bas grade) et moins de LNH T / Natural Killer (NK). L'environnement et le mode de vie ont donc un rôle dans l'étiologie des LNH. Les autres facteurs de risque identifiés sont une histoire familiale d'hémopathie, des facteurs génétiques, les maladies dysimmunitaires, des antécédents de transplantation, certains médicaments et infections virales ou bactériennes (3,4).

L'incidence des LNH est de 19.5 cas/100 000 personnes par an aux Etats-Unis (soit 4.3% des nouveaux cancers) et de 11 600 nouveaux cas par an en France (1,5). Celle-ci a augmenté jusque dans les années 90, lié en partie aux améliorations diagnostiques. Elle semble maintenant se stabiliser voire diminuer, probablement avec un meilleur contrôle de certains facteurs de risque (Syndrome de Déficience Immunitaire Acquise). Parallèlement, le taux de survie s'améliore depuis le début du 21<sup>ème</sup> siècle (49.7% en 1990 *versus* 59% à 5 ans en 2016) (6), lié aux progrès thérapeutiques (immunochimiothérapie, immunoradiothérapie, anticorps monoclonaux et thérapies ciblées) et à l'amélioration des soins de support (anti-infectieux, facteurs de croissance granulocytaires et immunoglobulines intraveineuses). Les taux d'incidence et de mortalité varient selon le type et sous-type de LNH (7).

#### **b. Physiopathologie**

L'oncogenèse de plusieurs LNH B est caractérisée par des translocations équilibrées spécifiques. Elles placent des gènes clés sous l'influence de promoteur ou activateur spécifique de lignées et

entraînent une dérégulation d'expression de gènes. Le gène de la chaîne lourde des Immunoglobulines, placé sur le chromosome 14 et transcrit de manière active dans les cellules lymphocytaires B, est souvent impliqué dans les translocations : t(14 ;18) dans les LF, t(11 ;14) dans les lymphomes à cellules du manteau (LCM) et t(8 ;14) dans les lymphomes de Burkitt. Le deuxième principal mécanisme d'oncogenèse des LNH B, prépondérant dans les LBDGC, est l'acquisition d'altérations génétiques somatiques de facteurs de transcriptions, en particulier B-cell lymphoma 6 (BCL6) et MYC. Ces derniers régulent les mécanismes de lésions de l'ADN et de prolifération cellulaire, essentiels dans les cellules B des centres germinatifs des follicules secondaires ganglionnaires pour réaliser les hypermutations somatiques. (8)

La physiopathologie des LNH T est moins bien connue et leur classification est plus complexe. En effet, leurs cellules d'origine proviennent de cellules du système immunitaire inné (T, NK et  $\gamma\delta$ ), non spécifique d'un antigène (Ag), et adaptatif (T  $\alpha\beta$  CD4+ ou CD8+ et T régulatrices), spécifique d'un Ag. Cela explique la diversité phénotypique des nombreux sous-types de LNH T, avec des caractéristiques cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et génétiques à la fois très spécifiques et qui se retrouvent d'un sous-type à l'autre. Peu de translocations récurrentes ont été identifiées en dehors de la t(2 ;5) des lymphomes T anaplasiques *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) positive (9).

La transformation histologique (TH) est définie par un événement oncogénique qui entraîne la transformation d'un LNH indolent (LF le plus fréquemment) en un LNH de haut grade agressif (LBDGC, Burkitt). La physiopathologie semble être une série de transformations, continues et non linéaires, qui touchent les cellules d'origine du lymphome et créent dans l'ordre une dérégulation épigénétique, une instabilité génétique, des mutations et enfin la transformation en un clone plus malin. Diverses mutations drivers sont possibles et leur profil ressemble généralement à celui des LBDGC des centres germinatifs (LBDGC-GC) (10).

Actuellement, les techniques d'étude du profil d'expression des gènes et de séquençage nouvelle génération permettent de préciser la biologie des LNH (8). De nombreux projets de recherche translationnels sont développés, comme le projet TENOMIC pour les LNH T. Le but est de déceler de nouvelles approches thérapeutiques qui ciblent des mécanismes oncogéniques spécifiques.

### c. Diagnostic, bilan d'extension, scores pronostiques et évaluation thérapeutique

La classification des hémopathies lymphoïdes de l'organisation mondiale de la santé (OMS), mise à jour en 2016 (annexe 1), constitue le référentiel pour le diagnostic (11). Elle utilise les données

cliniques associées aux techniques morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et moléculaires actualisées. La présentation clinique la plus fréquente est un syndrome tumoral associé ou non à des signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, prurit, fatigue) mais un panel très varié est possible. Le diagnostic doit être basé sur une biopsie ganglionnaire ou viscérale, relue par un anatomopathologiste expérimenté, surtout pour les sous-types de LNH T (12,13). Obtenir un prélèvement suffisant et de bonne qualité est essentiel pour réaliser les études immunohistochimiques, génétiques et moléculaires nécessaires au diagnostic (14).

Le bilan d'extension comprend un bilan clinique, biologique et radiologique complet. La Tomographie par Emission de Positons (TEP) associée au scanner est l'imagerie standard pour établir un « *staging* » précis au diagnostic (15). Elle permet d'identifier un envahissement médullaire pour quelques sous-types de LNH, en particulier les LBDGC (16). Il reste préférable de réaliser une biopsie ostéo-médullaire pour les lymphomes plus indolents.

Pour les TH, le diagnostic de certitude est également basé sur une biopsie et retrouve une augmentation du nombre de grandes cellules détruisant l'architecture ganglionnaire (17). Elle peut être suspectée devant une présentation clinico-biologique plus agressive : taux de lactate déshydrogénase (LDH) augmenté, progression ganglionnaire rapide, altération de l'état général brutale, symptômes généraux, hypercalcémie ou envahissement de sites extra-ganglionnaires (10,18). La TEP a aussi son intérêt car des valeurs de fixation normalisées (SUV) plus élevées sont volontiers corrélées à une histologie plus agressive (19).

De nombreux scores pronostiques ont été développés afin d'aider à la prise en charge thérapeutique. Le plus ancien et largement utilisé est l'index pronostique international (IPI) (20). Il est inversement corrélé à la survie et prédictif pour tous les sous types de LNH B et T. De nombreux autres scores spécifiques à des sous-types de LNH existent : index pronostic des lymphomes T (PIT) (21) pour les LNH T, Index Pronostic International des Lymphomes Folliculaires (FLIPI) (22) pour les LF, classification tumeur-ganglion-métastase (TNM) pour les lymphomes T cutanés (CTCL) (23)...

La réalisation d'un Tep scanner en fin de traitement est le meilleur facteur prédictif pour la survie sans maladie. Il est devenu le standard pour définir la rémission complète (RC), au moins pour les lymphomes agressifs et les LF (24). Le score de Deauville, échelle à 5 points selon l'intensité de la fixation par rapport au médiastin et au foie (0 : pas de fixation ; 1 : fixation  $\leq$  médiastin ; 2 : fixation  $>$  médiastin mais  $\leq$  foie ; 4 : fixation modérément  $>$  foie ; 5 : fixation largement  $>$  foie et/ou nouvelles lésions), doit être  $\leq$  3. Une évaluation intermédiaire peut être utile pour adapter la stratégie thérapeutique (durée, intensité, type) mais il n'est pas recommandé de modifier le type de

traitement sur cette base dans les guidelines du National Comprehensive Cancer Network (25,26) et en dehors des essais cliniques.

d. Pronostic et prise en charge thérapeutique :

*Lymphomes agressifs*

Les lymphomes lymphoblastiques B et T ont une évolution rapidement progressive et ont tendance à envahir le système nerveux central (SNC). Ils sont habituellement traités selon des protocoles de leucémie aigüe lymphoblastique (27).

Pour les LBDGC, LNH le plus fréquent, le traitement de première ligne associe un anticorps (Ac) monoclonal anti-CD20 (Rituximab en général) à une polychimiothérapie contenant des anthracyclines. Le schéma le plus utilisé est le R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone) (28,29). Un traitement plus intensif pourrait améliorer le pronostic chez les patients jeunes qui peuvent le tolérer, notamment les associations Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vindesine, Bléomycine, Prednisone et Rituximab (ACVBP-R) (30) et Etoposide, Prednisone, Vincristine, Cyclophosphamide, Doxorubicine et Rituximab (EPOCH-R) (31). Les patients en RC après le traitement ne bénéficient pas d'une radiothérapie complémentaire (32). Le pronostic est meilleur si le LBDGC est localisé (plus de 80% de survie à 5 ans) ou de type GC *versus* cellules B activées (ABC) (33). Ces derniers sont parfois traités par un régime plus intensif (31,34) et une prophylaxie méningée par chimiothérapie intra-thécale (Methotrexate) est recommandée car le risque de rechute neuro-méningée est élevé (35). Ils peuvent aussi répondre à l'inhibiteur de bruton tyrosine kinase Ibrutinib (36). Les LBDGC avec une mutation de MYC associée à BCL2 et/ou BCL6, appelés double ou triple-hit, répondent peu au traitement standard par chimiothérapie (37). Le pronostic est aussi moins bon pour les LBDGC doubles expresseurs (surexpression des protéines MYC et BCL2) ou avec un IPI élevé au diagnostic (38). Une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-CSH) en 1<sup>ère</sup> RC est souvent réalisée dans ces cas même si le bénéfice reste à prouver (39) (40). Les LBDGC en rechute ou réfractaire sont de mauvais pronostic mais certains peuvent être guéris si un traitement de rattrapage permet d'obtenir une réponse et est consolidé par une auto-CSH (41). Les patients ne répondant pas ou rechutant après une autogreffe ont un très mauvais pronostic. Les patients jeunes et sensibles à un traitement de rattrapage peuvent néanmoins avoir une survie prolongée après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) (42).

Les LCM peuvent avoir une évolution indolente et être uniquement surveillés (43). Cependant, la plupart nécessitent un traitement rapide après le diagnostic, basé sur une polychimiothérapie à base d'Aracytine associée à un anticorps monoclonal (Rituximab en général) et fréquemment un traitement d'entretien par Rituximab avec ou sans consolidation par auto-CSH selon l'âge (44–48). Pour les LCM en rechute ou réfractaires, des traitements par Ibrutinib, Bortezomib ou Lenalidomide peuvent permettre d'obtenir des réponses plus ou moins prolongées. L'auto ou allo-CSH peuvent également être discutées si le patient est éligible (49).

Pour les lymphomes T périphériques (PTCL), le plus fréquemment de type sans autre spécificité (PTCL-NOS), le pronostic est moins bon après une chimiothérapie standard par rapport aux LNH B avec un taux de réponse moins important. La plupart des patients reçoivent une chimiothérapie de type CHOP ou CHOP + Etoposide qui semble plus efficace (50,51). L'intensification thérapeutique est souvent proposée en 1<sup>ère</sup>RC, surtout pour les patients avec un IPI élevé (52). Le choix entre auto-CSH et allo-CSH reste discuté en l'absence de protocole prospectif. Les PTCL exprimant le CD30 répondent à l'anticorps immunoconjugué Brentuximab vedotin (53). Son intégration dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, en remplaçant la vincristine dans le CHOP, est en cours d'étude (ECHELON-2, enregistré sous ClinicalTrials.gov NCT01777152). A noter que les PTCL anaplasiques ALK+ répondent au Crizotinib, inhibiteur de ALK (54), et les T/NK nasal localisés à l'association radiothérapie - polychimiothérapie comportant de la L-asparaginase et Méthotrexate (55,56).

### *Lymphomes indolents*

Les LF sont classés en 3 grades selon le pourcentage de grandes cellules appelées centroblastes au sein de la tumeur. Le grade 3 est divisé en 2 selon la prédominance de centrocytes (3A) ou centroblastes (3B) et les grades 3B doivent être traités comme des LBDGC. La survie globale des patients est bonne avec une médiane d'au moins 15 ans (57), sauf pour ceux qui rechutent précocement (58). Les rares patients avec un stade localisé peuvent être traités par de la radiothérapie seule (59). Pour les atteintes disséminées, l'indication thérapeutique repose sur les critères du Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) (atteinte > 7cm ou ≥ 3 de > 3cm, symptômes B, splénomégalie volumineuse ou symptomatique, atteinte à risque, cytopénies, performance status ≥ 2, LDH ou β2microglobuline augmentées). Les patients asymptomatiques avec une faible masse tumorale sont habituellement surveillés car aucun traitement n'a démontré un bénéfice de survie (60). Pour la plupart des patients qui nécessitent un traitement systémique, le rituximab en monothérapie peut être discuté car il permet un allongement du temps jusqu'à progression mais sans impact sur la survie (61). Pour les patients symptomatiques avec une forte

masse tumorale, les schémas les plus classiques sont R-CHOP ou R-Bendamustine, suivis d'un traitement d'entretien par Rituximab (62,63). Pour les patients jeunes en rechute, l'auto-CSH peut se discuter même si le bénéfice n'est pas démontré en l'absence de transformation (64). Les résultats de l'essai GadoLin (Obinutuzumab-Bendamustine puis Obinutuzumab d'entretien) montrent un bénéfice en termes de survie globale et laissent penser que l'auto-CSH pourrait être différée (65) (Cheson sous presse). L'allo-CSH est réservée à un faible nombre de patients en rechute après plusieurs lignes thérapeutiques ou chimioréfractaires d'emblée (66).

Pour les autres LNH B indolents, la prise en charge thérapeutique est souvent calquée sur celle des LNH folliculaires. Après TH d'un LNH indolent, l'évolution est souvent agressive et le pronostic moins bon, surtout si la TH est précoce (67). La prise en charge s'apparente à celle des LBDGC. La maladie est moins sensible à la chimiothérapie (10). Si une réponse est obtenue, une intensification thérapeutique avec auto-CSH est réalisée (68).

### *Lymphomes T cutanés*

Les CTCL sont un groupe rare de NHL (2%) caractérisés par une localisation cutanée initiale, dont le Mycosis Fungoïde (MF) est le plus fréquent (55%). Leur pronostic est basé sur des critères cliniques, histologiques et immunophénotypiques mais est difficilement évaluable car leur évolution est hétérogène. Un CTCL généralement indolent peut avoir une évolution agressive (transformation, syndrome d'activation macrophagique) et inversement (69). Les MF sont le plus souvent indolents (papules stables ou lentement progressives) et ont une survie prolongée. Les stades avancés (tumeurs, érythrodermie, maladie extra-cutanée et envahissement sanguin) ont fréquemment une évolution agressive et un mauvais pronostic (70) comme le syndrome de Sezary, sous-type leucémique de CTCL (5%) (71). Si le MF se transforme, la maladie devient plus agressive et de mauvais pronostic (72).

Les options thérapeutiques varient des traitements locaux (dermo-corticoïdes, Mechlorethamine, Bexarotène, photothérapie à ultraviolet A ou B, électron-thérapie, radiothérapie) à divers traitements systémiques : acide rétinoïque (Bexarotène), IFN $\alpha$ , thérapies ciblées (Alemtuzumab, Brentuximab vedotin, Mogalizumab), chimiothérapies (Doxorubicine liposomale, Gemcitabine), photochimiothérapie extracorporelle, allo-CSH... Cependant, ils induisent rarement une rémission à long-terme et peuvent être considérés comme palliatifs. Ils doivent donc être adaptés au stade avec l'objectif d'obtenir une rémission tout en maintenant une qualité de vie correcte (73). Les seules exceptions où une réponse prolongée est possible sont après allo-CSH dans les stades avancés et après radiothérapie dans les maladies à localisation unique. Des recommandations de prise en

charge ont été élaborées par l'Organisation Européenne de la Recherche et du Traitement des Cancers (EORTC) et mises à jour en 2017 (74). Les patients avec un stade IA ont un faible risque de progression et doivent être surveillés. Pour les stades plus avancés, les différents traitements peuvent être associés ou non entre eux et un traitement de maintien est parfois réalisé (74).

## 2. Place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la prise en charge des lymphomes non hodgkiniens

### a. Généralités sur l'effet GVL

L'induction d'un effet du greffon contre le lymphome (GVL) après allo-CSH dépend de la reconnaissance d'un Ag tumoral, de l'induction d'une production de lymphocytes T cytotoxiques CD8+ (CTL) et de la sensibilité du lymphome au mécanisme cytotoxique effecteur. L'activation des lymphocytes T est engendrée par la présentation d'allo-Ag ou Ag spécifiques de la tumeur par les cellules présentatrices d'Ag (CPA), typiquement les cellules dendritiques ou les cellules lymphomateuses elles-mêmes. Une fois activées, les CTL sont les médiateurs de la phase effectrice de la GVL. Ils induisent une cytotoxicité par mécanisme direct inter-cellulaire [*via* le récepteur Fas, la perforine et le facteur de nécrose tumoral (TNF)] et indirect avec la production de médiateurs solubles (Interferon  $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) (75).

L'effet GVL est démontré par une disparition de la maladie (certifiée par une biopsie) dans les suites d'une immunomodulation, que cela soit par arrêt de l'immunosuppression ou après réinjection de lymphocytes du donneur (DLI). Des évidences indirectes sont : l'éradication de la maladie après une allo-CSH à conditionnement peu cytotoxique, l'association statistique entre effet GVL et diminution du risque de rechute ou, à l'inverse, lymphodéplétion T et augmentation du risque de rechute, taux de rechute plus faible après une allo-CSH par rapport à une auto-CSH chez des patients comparables (75).

Un effet GVL a été démontré dans plusieurs sous-types de LNH : lymphome lymphoblastique (76), LBDGC (77), LCM (78), PTCL (79) et LF (80).

### b. Généralités sur l'allogreffe dans les lymphomes non hodgkiniens

Malgré l'amélioration des traitements des lymphomes, un nombre non négligeable de patients continue à ne pas obtenir de rémission complète ou à rechuter, avec en conséquence un pronostic très péjoratif. L'allo-CSH, malgré des risques plus élevés, garde une place chez ces patients en

rechute après auto-CSH ou totalement réfractaires à la chimiothérapie, notamment en raison de l'effet GVL qu'elle peut induire. Historiquement, le taux élevé de mortalité non liée à la rechute (NRM) était une barrière à étendre les réalisations d'allo-CSH. En effet, un âge avancé, des comorbidités médicales et les traitements antérieurs limitaient l'utilisation d'un conditionnement myéloablatif (MAC) trop toxique. En conséquence, des conditionnements d'intensité réduite (RIC) ont été développés pour limiter la mortalité liée à la transplantation (TRM) et élargir l'utilisation de la transplantation allogénique de CSH (81). Diverses études ont montré que le conditionnement RIC entraînait moins de NRM et gardait un effet GVL, notamment dans les NHL (82). Cela explique que depuis le 21<sup>ème</sup> siècle, le nombre d'allo-CSH réalisées pour les NHL augmente continuellement et a doublé entre 2001 et 2010 (83). L'utilisation de donneur non géno-identique n'a pas d'impact évident sur les résultats (84,85) et a permis d'augmenter aussi le nombre d'allo-CSH (86). La majorité des allogreffes est réalisée avec des cellules souches périphériques (CSP).

Le statut de la maladie avant la greffe est important pour la survie. En effet, les taux de survie globale (OS) et de survie sans progression (PFS) sont moins bons si la maladie est réfractaire avant allo-CSH (87–89). L'étude de Link et al a montré une différence significative de l'OS à 5 ans selon que le statut pré-greffe soit RC, RP ou maladie réfractaire (54% vs 40% vs 27% respectivement à 5 ans) (90). Une positivité du Tep scanner est également associé à un plus haut risque de rechute ou de progression après la greffe mais sans augmentation de la mortalité (91). Cependant, l'allo-CSH chez les patients réfractaires ne doit pas être totalement exclue car certains patients vont pouvoir être mis en rémission grâce à la greffe. Des conditionnements plus intensifs peuvent être utilisés, sans certitude de supériorité (92).

Les autres éléments ayant un impact péjoratif sur la survie sont l'âge > 55ans (89), un mauvais état général (82,89,93), des antécédents thérapeutiques lourds (nombreuses lignes thérapeutiques, auto-CSH, radiothérapie) (87,93) et récents (notamment délai court entre auto et allo-CSH) (42), l'absence de réalisation d'Irradiation Corporelle Totale (ICT) dans le conditionnement (82), une incompatibilité *Human Leukocyte Antigen* (HLA) (89,94), une lymphodéplétion T (95) et une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) chronique (87). Il est difficile de conclure sur le rôle du sous-type histologique de LNH sur la survie après allo-CSH car les études ne sont pas concordantes (87,96,97).

Parmi les principales études rétrospectives récentes évaluant le rôle de l'allo-CSH dans les LNH, une étude japonaise réalisée chez 233 patients avec un suivi médian de 21 mois retrouve un taux de rechute à 21%. La survie à 2 ans était de 57% pour les LNH indolents, 42% pour les LNH agressifs et 41% pour les lymphomes lymphoblastiques (87). Une des plus larges études a porté sur l'analyse de 1248 patients et a montré que l'OS à 3 ans variait de 39% à 54% selon la classe d'âge (89). Une autre étude a rapporté des résultats de suivi à long terme chez 89 patients et a montré une OS à 10 ans

de 29.4% (97). Presque la moitié des décès étaient survenus dans les 12 mois suivant la greffe. Les différentes histologies (LCM, LNH B agressif, LNH B indolent et PTCL) avaient des OS et PFS significativement différentes. Les PTCL avaient les meilleurs résultats avec une OS à 10 ans de 54%. Les LNH B agressifs avaient les moins bons résultats avec une OS à 10 ans de 15.6%. La majorité des événements survenaient dans les 5 premières années avec une survie globale à 10 ans de 30%.

### c. Indications de l'allogreffe pour les lymphomes non hodgkiniens

#### *Lymphomes agressifs*

Pour les lymphomes lymphoblastiques, une allo-CSH peut être proposée en 1<sup>ère</sup> RC chez les patients à haut risque ou chez les patients en rechute (27).

Environ 20% des allo-CSH sont réalisées pour des LBDGC (86), en particulier pour des rechutes après auto-CSH compte tenu de leur mauvais pronostic. Les autres indications potentielles sont la présence de facteurs de mauvais pronostiques à la 1<sup>ère</sup> rechute (rechute < 12 mois, IPI élevé) (86). Seule une minorité des patients éligibles à la greffe sont allogreffés compte tenu d'une faible sensibilité de la maladie au traitement de rattrapage ou d'une réponse trop courte pour permettre l'organisation de l'allo-CSH dans des délais compatibles avec l'identification d'un donneur (86).

L'allo-CSH peut également être considérée pour les LCM en rechute post-autogreffe ou, plus rarement, chez des patients sélectionnés qui rechutent après une 1<sup>ère</sup> ligne n'ayant pas comporté d'auto-CSH (98).

Pour les PTCL, l'allogreffe est préconisée pour les rechutes après auto-CSH mais aussi pour les rechutes après une 1<sup>ère</sup> ligne n'ayant pas comporté d'auto-CSH car le pronostic après rattrapage par une auto-CSH est mauvais (86). L'indication de l'allogreffe en 1<sup>ère</sup> ligne reste discutable en l'absence d'essai randomisé mais reste une option à ne pas négliger étant donné la difficulté d'obtenir une réponse de qualité et durable avec le traitement de rattrapage après rechute (99,100).

#### *Lymphomes indolents*

Le meilleur moment pour réaliser une allo-CSH dans les LF n'est pas clairement défini mais celle-ci doit notamment être considérée lors des rechutes post-autogreffe ou après plusieurs lignes de traitement et notamment en cas de chimiorésistance. Elle peut aussi être discutée chez certains

patients jeunes avec un risque élevé (rechute précoce, stade avancé) après immunochimiothérapie, même s'il n'y a pas d'essai clinique prouvant sa supériorité (86).

Pour les autres lymphomes indolents, les indications d'allo-CSH sont encore plus discutables et discutées. S'il y a une TH, les indications se rapprochent de celles des LBDGC.

### *Lymphomes T cutanés*

Pour les CTCL, l'allo-CSH permet donc d'obtenir des rémissions à long terme mais avec un taux élevé de morbi-mortalité liée au traitement (101). Les patients jeunes, en bon état général et atteints d'une maladie à un stade avancé avec faible masse tumorale doivent être privilégiés (74).

## **B. RATIONNELS ET OBJECTIFS DE L'ETUDE :**

La place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les LNH reste à définir précisément, les indications n'étant pas consensuelles. De plus, les données de survies publiées sont très variables d'une étude à l'autre et peu d'entre elles contiennent des résultats de suivi à long terme.

L'intérêt de notre travail est de rapporter notre expérience des allogreffes réalisées au CHU de Bordeaux pour des LNH depuis 2007.

Notre objectif principal est d'analyser la survie de ces patients (PFS et OS) à long terme.

Nos objectifs secondaires sont d'évaluer :

- L'impact du statut de la maladie avant la greffe sur la réponse et la survie,
- L'impact du nombre de lignes de traitement sur la survie,
- Les facteurs de risque associés à la rechute.

## C. PATIENTS ET METHODES

### 1. Patients

Ont été inclus dans cette étude tous les patients  $\geq 18$  ans ayant bénéficié d'une allo-CSH au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux pour un LNH entre le 01 Janvier 2007 et le 31 Décembre 2016.

Toutes les indications d'allogreffe ont été discutées et validées en comité de greffe lors de réunions de concertation pluridisciplinaire. Les critères retenus étaient :

- Pour les lymphomes agressifs :
  - o B et T :
    - État chimio-réfractaire à  $> 2$  lignes de traitement,
    - Rechute post-autogreffe,
  - o T uniquement : IPI  $\geq 2$  au diagnostic,
- Pour les lymphomes indolents :
  - o Rechute après  $\geq 3$  lignes de traitement,
  - o Rechute précoce post-autogreffe.

Tous les sous-types de LNH B et T ont été inclus, à l'exception des lymphomes de Burkitt. Toutes les allogreffes ont été prises en compte quel que soit le donneur (génénoïdique, phénoïdique ou haploïdique), la source du greffon (cellules souches périphériques, moelle osseuse ou sang de cordon), le type de conditionnement (MAC ou RIC), le statut de la maladie pré-greffe (réfractaire ou rémission) ou l'état général du patient.

Les patients qui présentaient des antécédents cancéreux autres que la pathologie motivant la greffe n'étaient pas exclus. Les traitements reçus (chimiothérapie intensive, autogreffe ou radiothérapie) étaient relevés.

Tous les dossiers des patients ont été rétrospectivement revus afin d'assurer la qualité des données avec une date de point fixée au 17/08/2017.

## 2. Lymphomes

Les lymphomes étaient classés selon la classification OMS 2016 (11) (annexe 1). Les lymphomes de bas grade transformés d'emblée (au diagnostic) et traités en première ligne comme des lymphomes de haut grade étaient considérés comme un LBDGC. La date de diagnostic retenue pour les lymphomes de bas grade transformés en lymphome de haut grade après au moins une ligne thérapeutique était la date de la transformation (Richter). Le délai entre le diagnostic de la pathologie initiale et la transformation était analysé. Pour les LBDGC-NOS, les analyses de BCL2, BCL6 et Myc par immuno-histochimie (IHC) et/ou par fluorescence par hybridation in situ (FISH) ont été recueillies.

Le stade Ann Arbor des lymphomes périphériques (102) et ISCL/EORTC révisé des CTCL (23) (annexe 2) a été recueilli au diagnostic et en pré-greffe. L'existence d'une forte masse tumorale ( $\geq 7$ cm) et de localisations viscérales à risque de rechute neuro-méningée (système nerveux central, rein, glandes surrénales, sein, testicules, utérus, cavités sinusiennes) étaient notées (103).

Le pronostic des lymphomes au diagnostic était évalué par les classifications pronostiques standards (annexe 4) : IPI (20,104) et IPI ajusté à l'âge pour les lymphomes périphériques, FLIPI 1 (22) et FLIPI 2 (105) pour les LF, PIT (21) pour les lymphomes T, Index pronostic international des LCM (MIPI) (106) pour les LCM, et le système de score pronostique international des macroglobulinémies de Waldenström (ISSWM) (107) pour les maladies de Waldenström.

## 3. Histoire thérapeutique

Les traitements réalisés avant l'allogreffe dont le nombre de lignes, une radiothérapie, une autogreffe ou une allogreffe ont été recueillis. Pour les lymphomes cutanés primitifs, en dehors des traitements systémiques, seuls les traitements locaux contenant des molécules anti-néoplasiques (agents alkylants...) étaient considérés comme une ligne de traitement.

Le délai entre le diagnostic initial et l'allogreffe ainsi qu'entre le dernier traitement reçu (jour 1 de la dernière cure de chimiothérapie, jour 0 de l'autogreffe ou dernier jour d'un traitement oral) et l'allogreffe ont été analysés.

Le statut de la maladie avant la greffe était classé en RC, RP, maladie stable (MS) et maladie progressive (MP) en utilisant la classification de Cheson 2014 (15) pour les patients ayant bénéficié d'une TEP et d'un scanner ou la classification de Cheson 1999 (108) pour ceux ayant eu un scanner uniquement (classifications en annexe 5).

#### 4. Allogreffe

L'état général des patients a été évalué au bilan pré-allogreffe (classifications présentées en annexe 6) par :

- Le Performance Status (PS) selon la classification OMS (109),
- L'Indice de Masse Corporelle (IMC) selon la classification OMS,
- L'index de comorbidité spécifique à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (score de Sorror) (110).

L'intensité du conditionnement était classée en MAC ou RIC selon les critères consensuels (111).

Le type de greffe et de conditionnement, la source du greffon, les principales incompatibilités (sexe, ABO, Cytomégalovirus et HLA), l'administration d'un anticorps anti-CD20 et de Sérum Anti-Lymphocytaire (SAL) ainsi que le type de prophylaxie de la GVH ont été analysés. Pour le typage HLA des loci A B C et DR, un séquençage bi-allélique par une technique de *PCR-sequence based typing* (PCR-SBT) était réalisé et les résultats étaient rendus en résolution intermédiaire ou haute. Pour typer le locus DQ et lever les ambiguïtés de la PCR-SBT, une technique de *PCR-single specific primer* (PCR-SSP) était utilisée et rendue en haute résolution.

Les allogreffes ont été réalisées en secteur protégé avec traitement d'air par flux. Les CSH étaient perfusées par voie veineuse centrale au jour 0. Tous les patients ont reçu un traitement prophylactique anti-viral et anti-fongique dès le jour de la greffe, ainsi qu'un traitement anti-bactérien et anti-pneumocystose dès la sortie d'aplasie. Un suivi infectieux durant l'hospitalisation était effectué par une surveillance au moins hebdomadaire des PCR CMV et EBV ainsi que de l'antigénémie aspergillaire. Tous les produits sanguins labiles transfusés étaient irradiés.

#### 5. Evolution post-greffe

La prise de greffe était évaluée par la reconstitution hématologique (taux de polynucléaires neutrophiles > 500/mm<sup>3</sup> et de plaquettes >20G/L sans support transfusionnel pendant 3 jours consécutifs) et le résultat du chimérisme sur sang total réalisé par PCR-SBT dans les 90 jours après la greffe (donneur : < 5% receveur ; mixte : 5 à 95% receveur ; receveur : > 95% receveur).

**La tolérance à court terme** de l'allogreffe a été évaluée par des critères :

- Liés à l'hospitalisation : durée d'hospitalisation, nécessité de transfert en réanimation ;

- Hématologiques : durée d'aplasie, nombre de transfusions (culots globulaires et plaquettes), délai de reconstitution hématologique tel que défini plus haut ;
- Liés aux complications : maladie veino-occlusive (MVO), infections bactériennes non documentées (épisode fébrile avec instauration d'une antibiothérapie probabiliste) et documentées (septicémie avec hémoculture positive), infections virales et fongiques traitées.
- Liés à la survenue d'une réaction aigue du greffon contre l'hôte (GVHa) : grade et stade selon les critères validés (112), cortico-sensibilité, nombre et type de lignes de traitement. Une GVH de présentation aigue tardive (après 100 jours) était considérée comme une GVH aigue (113).

**La tolérance à long terme** de l'allogreffe a été évaluée par :

- L'existence d'une GVH chronique (GVHc) et sa sévérité (légère, modérée, sévère) selon les critères validés (113),
- La reconstitution immunitaire B (taux de gammaglobulines à 6 mois et 1 an, sévère si <5g/L) et T (taux de CD4/mm<sup>3</sup> à 6 mois et 1 an, sévère si <200/mm<sup>3</sup>),
- L'apparition d'un cancer secondaire,
- Le taux de NRM.

**L'efficacité** a été évaluée par :

- La survie (PFS et OS),
- Le statut de la maladie après la greffe (le type d'évaluation devait être similaire à celui avant la greffe, l'évaluation pouvait être réalisée dans des délais variables dans l'année suivant la greffe),
- Les taux de rechute et de décès lié à une progression de la maladie.

**Les facteurs de risque de rechute** ont été évalués en comparant les principales caractéristiques des patients avant et après la greffe selon qu'ils aient rechuté ou non.

## 6. Analyse statistique

Concernant les méthodes d'analyse descriptive, les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage et les variables quantitatives en termes d'effectif, médiane et extrêmes.

La PFS a été calculée de la date de greffe à la date de rechute, progression, décès de toute cause ou date des dernières nouvelles. L'OS a été calculée de la date de greffe à la date de décès de toute cause ou à la date des dernières nouvelles. Les probabilités de PFS et OS ont été calculées en utilisant l'analyse de Kaplan-Meier, avec test du log-rank pour les comparaisons univariées. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel informatique R 2.13.2 (Equipe de développement, Vienne, Autriche).

Les facteurs de risque de rechute ont été analysés en utilisant le test de Fischer ou du Chi<sup>2</sup> et ont été réalisés avec le logiciel informatique Graph Pad Prism 5 (Equipe de développement, Californie).

## D. RESULTATS

Entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2007 et le 31 Décembre 2016, 99 patients ont été allogreffés dans le service d'hématologie clinique au CHU de Bordeaux pour un LNH B (n=51) -45 *de novo* et 6 en TH- ou un LNH T (n=48) dont 6 avec un CTCL et 1 en TH. Pour 1 patient, l'indication avait été posée pour un LNH B (TH de LF) et un LNH T (TH de MF) concomitants. Il a été classé dans le groupe LNH T compte tenu du caractère généralement plus agressif de la pathologie.

### 1. Données au diagnostic

L'âge médian était de 50 ans (21-65) et il y avait une majorité d'hommes (n=69).

Neuf patients avaient des antécédents d'autre néoplasie : MF (n=1), lymphoprolifération EBV (n=1), lymphome de Hodgkin (n=2), cancer du sein (n=1), insulinome malin (n=1), leucémie aigüe myéloblastique (n=1), lymphome de la zone marginale (n=1) et LF (n=1). Ils avaient été traités par immunochimiothérapie (n=8), radiothérapie (n=4) et auto-CSH (n=2). Le délai médian entre le traitement de l'antécédent néoplasique et le diagnostic de l'hémopathie était de 6 ans (1-20).

Le stade Ann Arbor (n=92) était étendu dans la majorité des cas (90%). Quarante-trois patients avaient des signes généraux. Cela correspondait à 35% des patients du groupe LNH B (n=18) et 52% du groupe LNH T (n=25). Vingt patients avaient une forte masse tumorale. Quatorze patients avaient une localisation à risque de rechute neuro-méningée (13 au diagnostic et 1 à la rechute) soit 18% des patients du groupe LNH B (n=9, 8 au diagnostic et 1 à la rechute) et 10% du groupe LNH T (n=5, au diagnostic uniquement). Ces localisations étaient : système nerveux central (n=3), testicule (n=1), surrénale (n=3), cavum (n=3), amygdale (n=2) et rein (n=5). Le score IPI (n=92) était : faible (n=20), intermédiaire 1 (n=33), intermédiaire 2 (n=24) et élevé (n=15).

Les principales caractéristiques des patients au diagnostic sont détaillées dans le tableau 1.

#### **LNH B**

Les principaux sous-types histologiques étaient : LBDGC-NOS (n=17), LCM (n=11), LF (n=10), lymphome primitif du médiastin (n=3), LBDGC-Epstein-Barr Virus positif (LBDGC-EBV+) (n=1), lymphome B riche en T (n=1), lymphome lymphocytaire (n=1) et lymphome de Waldenström (n=1). Six patients ont été greffés pour une TH dont l'hémopathie initiale était : LF (n= 3), leucémie

lymphoïde chronique (n=2) et lymphome de Poppema (n=1). Le délai médian entre la pathologie initiale et la transformation était de 3 ans (1-18).

Parmi les 11 patients atteints d'un LCM, le score MIPI était faible (n=8) ou intermédiaire (n=3). Parmi les 10 patients atteints d'un LF, les scores FLIPI-1/FLIPI-2 étaient respectivement faible (n=2/0), intermédiaire (n= 3/3) et élevé (n=5/7). Le patient atteint d'une maladie de Waldenström avait un score ISSWM à 2.

Concernant les 3 patients atteints d'une TH de LF, les scores FLIPI-1/FLIPI-2 étaient respectivement faible (n=2/2) et intermédiaire (n=1/1). Le patient atteint d'une TH de lymphome de Popemma avait un lymphome de Hodgkin de stade IIA avec un IPI à 0 et un IPI adapté à l'âge à 0. Les 2 patients atteints d'une TH de LLC avait une LLC de stade A (1 rapidement progressif avec délétion 13q ; 1 à haut risque de progression avec délétion 11q, statut IgVH non muté et acquisition d'une délétion 17p à la TH).

Parmi les 17 LBDGC-NOS, le phénotype était GC (n=8), ABC (n=6) et non évalué (n=3). En IHC, les résultats étaient : BCL2 positif (n=11), négatif (n=2) et non évalué (n=4) ; BCL6 positif (n=6), négatif (n=4) et non évalué (n=7) ; Myc positif (n=4), négatif (n=1) et non évalué (n=12). En FISH, les résultats étaient : BCL2 positif (n=4), négatif (n=4) et non évalué (n=9) ; BCL6 positif (n=3), négatif (n=4) et non évalué (n=10) ; Myc positif (n=3), négatif (n=4) et non évalué (n=10). Certains lymphomes étaient double-hit (n=1), triple-hit (n=3) et double-expresser (n=3).

### ***LNH T***

Quatre-vingt-huit pour cent des patients avec un LNH T (n=42) ont été allogreffés pour un PTCL. Les sous-types de lymphome étaient : lympho-angio-immunoblastique (n=19), NOS (n=9 dont un sur TH d'un MF dans un délai de 5 ans), anaplasique à grandes cellules ALK- (n=5), anaplasique à grandes cellules ALK+ (n=2), hépato-splénique (n=2), folliculaire helper (n=2), leucémie à prolymphocytes T (n=1), NK/T nasal (n=1) et lymphome lymphoblastique T (n=1). Le score pronostique PIT était faible (n=11, 26%), intermédiaire 1 (n=13, 31%), intermédiaire 2 (n=9, 21%) et élevé (n=9, 21%).

Douze pour cent (n=6) ont été allogreffés pour un CTCL. Les sous-types de lymphome concernés étaient : MF (n=3), syndrome de Sezary (n=1), lymphoprolifération T CD30+ (n=1) et lymphome cutané primitif CD4+ (n=1). Les stades étaient IB (n=2) (T2N0M0B0), IIA (n=1) (T2N2M0B0), IIB (n=2) (T2N2M0B0 et T3N0M0B0), IVA (n=1) (T4N3M0B2).

Pour le patient atteint d'une TH de MF, le stade initial était IIB (T3N0M0B0).

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients au diagnostic**

|  | Tous<br>n=99 | LNH B<br>n=51 (%) | LNH T<br>n=48 (%) |
|--|--------------|-------------------|-------------------|
| <b>Age (années), médiane (extrêmes)</b>                | 50 (21-65)   | 49 (24-64)        | 51 (21-65)        |
| <40  | 19           | 9 (18)            | 10 (21)           |
| 40-59  | 64           | 35 (69)           | 29 (60)           |
| ≥ 60   | 16           | 7 (14)            | 9 (19)            |
| <b>Sexe</b>  |              |                   |                   |
| Masculin   | 69           | 35 (69)           | 34 (71)           |
| Féminin  | 30           | 16 (31)           | 14 (29)           |
| <b>Antécédent de cancer traité</b>                     | 9            | 5 (10)            | 4 (8)             |
| Chimiothérapie   | 8            | 4 (8)             | 4 (8)             |
| Radiothérapie  | 4            | 4 (8)             | 0 (0)             |
| Autogreffe   | 2            | 0 (0)             | 2 (4)             |
| Délai cancer – diagnostic (années), médiane (extrêmes) | 6 (1-20)     | 8 (2-20)          | 5 (1-10)          |
| <b>Stade Ann Arbor, n=92*(%)</b>                       |              |                   |                   |
| I/II   | 9 (10)       | 7 (14)            | 2 (5)             |
| III/IV   | 83 (90)      | 43 (86)           | 40 (95)           |
| <b>Forte masse tumorale</b>                            | 20           | 15 (29)           | 5 (10)            |
| <b>Groupe IPI, n=92*(%)</b>                            |              |                   |                   |
| Faible   | 20 (22)      | 12 (24)           | 8 (19)            |
| Intermédiaire 1  | 33 (36)      | 18 (36)           | 15 (36)           |
| Intermédiaire 2  | 24 (26)      | 13 (26)           | 11 (26)           |
| Elevé  | 15 (16)      | 7 (14)            | 8 (19)            |
| <b>Score IPI ajusté à l'âge, n=76*(%)</b>              |              |                   |                   |
| 0  | 2 (3)        | 1 (2)             | 1 (3)             |
| 1  | 33 (43)      | 20 (46)           | 13 (39)           |
| 2  | 31 (41)      | 19 (44)           | 12 (36)           |
| 3  | 10 (13)      | 3 (7)             | 7 (21)            |

LNH : Lymphome Non Hodgkinien ; IPI : Index Pronostique International.

\*7 patients non évaluables (maladie de Waldenström, lymphome cutané primitif)

\*23 patients non évaluables (maladie de Waldenström, lymphome cutané primitif, âge > 60 ans)

## 2. Données pré-allogreffe

L'âge médian à la greffe était de 53 ans (21-67). Les patients étaient majoritairement en bon état général (PS 0/1, n= 95). Le score de Sorrow et l'IMC des patients sont résumés dans le tableau 2.

Le délai médian entre le diagnostic et la greffe était de 47 mois (8-329).

Le nombre médian de lignes reçues avant la greffe était de 3 (1-11). Plus de la moitié des patients atteints d'un LNH B avaient reçu 3 lignes de traitement (53%) et tous avaient reçu du Rituximab. Pour les patients atteints d'un LNH T, ils avaient en majorité reçu 1 ou 2 lignes de traitement (62%).

Quarante-huit patients avaient été autogreffés, essentiellement dans le groupe LNH B (73% vs 23%). Le délai médian entre l'autogreffe et la greffe était de 16 mois (1-63).

Deux patients du groupe LNH T (4%) avaient déjà eu une première allogreffe pour le même LNH. Le délai médian entre l'allogreffe et la greffe était de 16 mois (1-30).

Vingt-et-un patients avaient reçu une radiothérapie avec un délai médian entre la radiothérapie et la greffe de 23 mois (1-220).

Tous les patients ont reçu un traitement de rattrapage avant la greffe (décrit dans le tableau 2). Le stade Ann Arbor (n=92) était étendu dans 95% des cas. Le délai médian entre la dernière ligne de traitement et la greffe était de 44 jours (7-188).

Les patients du groupe LNH T avaient eu de manière globale moins de lignes de traitement, de radiothérapie et d'autogreffes et ils ont été allogreffés dans des délais plus courts que ceux du groupe LNH B.

Pour évaluer la maladie avant la greffe, 93 patients avaient bénéficié d'une évaluation radiologique (35 par Tep scanner, 29 par scanner et 29 par Tep scanner et scanner) et 6 d'une évaluation uniquement clinique. Au total, 83 patients étaient en réponse (RC et RP) et 16 patients étaient réfractaires (MS et MP) avec plus de patients réfractaires dans le groupe LNH T (21% vs 14%).

Les principales caractéristiques des patients à la greffe sont détaillées dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients à la greffe**

|  | Tous<br>n=99 | LNH B<br>n=51 (%) | LNH T<br>n=48 (%) |
|--|--------------|-------------------|-------------------|
| <b>Délai diagnostic - greffe (mois), médiane (extrêmes)</b>        | 47 (8-329)   | 74 (8-329)        | 30 (9-304)        |
| <b>Nombre de lignes de traitement, médiane (extrêmes)</b>          | 3 (1-11)     | 3 (1-5)           | 2 (1-11)          |
| 1  | 16           | 3 (6)             | 13 (27)           |
| 2  | 28           | 11 (22)           | 17 (35)           |
| 3  | 33           | 27 (53)           | 6 (13)            |
| 4  | 10           | 6 (12)            | 4 (8)             |
| ≥ 5  | 12           | 4 (8)             | 8 (17)            |
| <b>Autogreffe</b>  | 48           | 37 (73)           | 11 (23)           |
| Délai autogreffe-greffe (mois), médiane (extrêmes)                 | 16 (1-63)    | 18 (1-63)         | 3 (2-57)          |
| < 12   | 16           | 9 (18)            | 7 (15)            |
| 12-24  | 13           | 13 (25)           | 0 (0)             |
| ≥24  | 19           | 15 (29)           | 4 (8)             |
| <b>Radiothérapie</b>   | 21           | 13 (25)           | 8 (17)            |
| Délai radiothérapie-greffe (mois), médiane (extrêmes)              | 23 (1-220)   | 27 (1-220)        | 15 (2-114)        |
| <b>Stade Ann Arbor avant rattrapage, n=92*(%)</b>                  |              |                   |                   |
| I/II   | 5 (5)        | 4 (8)             | 1 (2)             |
| III/IV   | 87 (95)      | 46 (92)           | 41 (98)           |
| <b>Type de chimiothérapie de rattrapage</b>                        |              |                   |                   |
| Anthracyclines   | 26           | 12 (24)           | 14 (29)           |
| Cytarabine/Sels de platine   | 40           | 19 (37)           | 21 (44)           |
| Analogues des purines  | 17           | 12 (24)           | 5 (10)            |
| Autres   | 16           | 8 (16)            | 8 (17)            |
| <b>Délai dernier traitement-greffe (jours), médiane (extrêmes)</b> | 44 (7-188)   | 56 (7-188)        | 37 (7-133)        |
| <b>Statut à la greffe</b>  |              |                   |                   |
| Rémission complète   | 51           | 27 (53)           | 24 (50)           |
| Rémission partielle  | 32           | 18 (33)           | 14 (29)           |
| Maladie stable   | 8            | 4 (10)            | 4 (8)             |
| Maladie progressive  | 8            | 2 (4)             | 6 (13)            |
| <b>Age à la greffe (années), médiane (extrêmes)</b>                | 53 (21-67)   | 54 (25-66)        | 53 (21-67)        |
| <40  | 15           | 6 (12)            | 9 (19)            |
| 40-60  | 63           | 34 (67)           | 29 (60)           |
| ≥60  | 21           | 11 (22)           | 10 (21)           |
| <b>Performance Status</b>  |              |                   |                   |
| 0/1  | 95           | 49 (96)           | 46 (96)           |
| 2/4  | 4            | 2 (4)             | 2 (4)             |
| <b>Groupe Sorrow, n=98<sup>φ</sup>(%)</b>                          |              |                   |                   |
| Intermédiaire  | 60 (61)      | 28 (55)           | 32 (68)           |
| Elevé  | 38 (39)      | 23 (45)           | 15 (32)           |
| <b>Catégorie d'indice de masse corporelle</b>                      |              |                   |                   |
| Maigre   | 5            | 1 (2)             | 4 (8)             |
| Normal   | 48           | 28 (55)           | 20 (42)           |
| Surpoids   | 34           | 15 (29)           | 19 (40)           |
| Obésité  | 12           | 7 (14)            | 5 (10)            |

\*7 patients non évaluables (maladie de Waldenström, lymphome cutané primitif)

<sup>φ</sup> 1 patient non évaluable (explorations fonctionnelles respiratoires non réalisables)

### 3. Caractéristiques de la greffe

Sur les 99 patients, 21 ont été allogreffés à partir de 2015, année de mise en place des greffes haplo-identiques. Les principales caractéristiques de la greffe et du type de conditionnement sont respectivement résumées dans les tableaux 3 et 4.

Les greffes ont été réalisées principalement à partir de CSP (n=76) et en situation géno- ou phéno-identique (n=81). Les conditionnements étaient variables mais dans la majorité des cas de type RIC (n=73), surtout dans le groupe des LNH B (90% versus 56%). Vingt-cinq patients ont reçu une ICT, essentiellement à 2 Grays. Pour les greffes des LNH B, 45% des conditionnements ont comporté du <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan (n=23 dont 8 au sein du protocole Zevallo enregistré sous ClinicalTrials.gov NCT00607854) et 59% du rituximab (n=30 dont 5 dans le cadre du protocole Ritallo enregistré sous ClinicalTrials.gov NCT01208896). La majorité des patients ont reçu du SAL (n=61). La prophylaxie de la GVH était réalisée par Ciclosporine-Méthotrexate dans près de la moitié des cas (n=46).

L'âge médian des donneurs était de 43 ans (19-65). Les donneurs étaient principalement de nationalité française (n= 57), allemande (n=27) ou des Nord-Américaine (n=7).

Les incompatibilités HLA, ABO et de sexe ainsi que le statut CMV sont résumés dans le tableau 4. Lorsque 2 incompatibilités HLA étaient présentes, les loci concernés étaient A+DR (n=3) ou A+B (n=2).

**Tableau 3 : Caractéristiques de la greffe**

|   | <b>Tous<br/>n=99</b> | <b>LNH B<br/>n=51 (%)</b> | <b>LNH T<br/>n=48 (%)</b> |
|---|----------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Source du greffon</b>  |                      |                           |                           |
| Cellules souches périphériques                                      | 76                   | 39 (76)                   | 37 (77)                   |
| Moelle osseuse  | 11                   | 4 (8)                     | 7 (15)                    |
| Sang de cordon  | 12                   | 8 (16)                    | 4 (8)                     |
| <b>Type de donneur</b>  |                      |                           |                           |
| Géno-identique  | 37                   | 17 (33)                   | 20 (42)                   |
| Phéno-identique   | 44                   | 23 (45)                   | 21 (44)                   |
| Haplo-identique   | 6                    | 3 (6)                     | 3 (6)                     |
| <b>CD34 pour CSP et MO (10<sup>e6</sup>/kg), médiane (extrêmes)</b> | 6 (2-22)             | 8 (2-22)                  | 6 (2-14)                  |
| <b>CNT pour SDC (10<sup>e7</sup>/kg), médiane (extrêmes)</b>        | 4 (2-5)              | 4 (2-5)                   | 4 (3-4)                   |
| <b>Age du donneur (années), médiane (extrêmes), n=87*</b>           | 43 (19-65)           | 42 (19-65)                | 45 (22-64)                |
| <b>Incompatibilité de sexe, n=98*(%)</b>                            |                      |                           |                           |
| Aucune  | 58 (59)              | 27 (54)                   | 31 (65)                   |
| Receveur masculin / Donneur féminin                                 | 21 (21)              | 11 (22)                   | 10 (21)                   |
| Receveur féminin / Donneur masculin                                 | 19 (19)              | 12 (24)                   | 7 (15)                    |
| <b>Incompatibilité ABO, n=98*(%)</b>                                |                      |                           |                           |
| Aucune  | 51 (52)              | 26 (52)                   | 25 (52)                   |
| Majeure   | 20 (20)              | 9 (18)                    | 11 (23)                   |
| Mineure   | 25 (26)              | 15 (30)                   | 10 (21)                   |
| Bidirectionnelle  | 2 (2)                | 0 (0)                     | 2 (4)                     |
| <b>Statut CMV Receveur/Donneur, n=98*(%)</b>                        |                      |                           |                           |
| R+/D+   | 24 (24)              | 11 (22)                   | 13 (27)                   |
| R+/D-   | 20 (20)              | 10 (20)                   | 10 (21)                   |
| R-/D+   | 19 (19)              | 10 (20)                   | 9 (19)                    |
| R-/D-   | 35 (36)              | 19 (38)                   | 16 (33)                   |
| <b>Incompatibilité HLA, n=92<sup>†</sup>(%)</b>                     |                      |                           |                           |
| Nombre  |                      |                           |                           |
| 1   | 14 (15)              | 8 (16)                    | 6 (13)                    |
| 2   | 5 (5)                | 4 (8)                     | 1 (2)                     |
| Type  |                      |                           |                           |
| A   | 6                    | 4 (8)                     | 2 (4)                     |
| B   | 5                    | 4 (8)                     | 1 (2)                     |
| C   | 6                    | 3 (6)                     | 3 (6)                     |
| DR  | 6                    | 4 (8)                     | 2 (4)                     |
| DQ  | 2                    | 1 (2)                     | 1 (2)                     |
| <b>Type de conditionnement</b>                                      |                      |                           |                           |
| Myéloablatif  | 26                   | 5 (10)                    | 21 (44)                   |
| Intensité atténuée  | 73                   | 46 (90)                   | 27 (56)                   |
| <b>Sérum anti-lymphocytaire</b>                                     |                      |                           |                           |
| 2.5mg/kg  | 18                   | 15 (29)                   | 3 (6)                     |
| 5mg/kg  | 40                   | 16 (31)                   | 24 (50)                   |
| 7.5mg/kg  | 1                    | 1 (2)                     | 0 (0)                     |
| Fresenius 30mg/kg   | 2                    | 0 (0)                     | 2 (4)                     |
| <b>Irradiation Corporelle Totale</b>                                |                      |                           |                           |
| 2Gy   | 17                   | 11 (22)                   | 6 (13)                    |
| 12Gy  | 8                    | 1 (2)                     | 7 (15)                    |
| <b>Prophylaxie de la GVH</b>  |                      |                           |                           |
| Ciclosporine-Methotrexate   | 46                   | 19 (37)                   | 27 (56)                   |
| Ciclosporine-Cellcept   | 21                   | 10 (20)                   | 11 (23)                   |
| Ciclosporine seule  | 21                   | 14 (27)                   | 7 (15)                    |
| Methotrexate -Tacrolimus  | 5                    | 5 (10)                    | 0 (0)                     |
| Ciclosporine-Cellcept-Endoxan                                       | 6                    | 3(6)                      | 3(6)                      |

CSP : cellules souches périphériques ; MO : moelle osseuse ; CNT : cellules nucléées totales ; SDC : sang de cordon

\* Donnée manquante pour 1 patient ; <sup>†</sup>6 greffes haplo-identiques exclues et 1 donnée manquante ; <sup>‡</sup>greffe SDC exclues

**Tableau 4. Description des types de conditionnements réalisés pour la greffe**

| Type de conditionnement          | Drogues                       | Dose totale cumulée   | Jour d'administration |
|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>FB2S (n=29)</b>               | Fludarabine                   | 150mg/m <sup>2</sup>  | J-6 à J-2             |
|                                  | Busulfan                      | 6,4mg/kg              | J-4 à J-3             |
|                                  | Sérum anti-lymphocytaire      | 5mg/kg                | J-2 à J-1             |
| <b>Associé au Zevalin (n=23)</b> | 90Y-ibritumomab tiuxetan      | 0,4mCi/kg             | J-14                  |
|                                  | Rituximab                     | 500mg/m <sup>2</sup>  | J-21 et J-14          |
|                                  | Fludarabine                   | 150mg/m <sup>2</sup>  | J-6 à J-2             |
|                                  | Busulfan                      | 6,4mg/kg              | J-5 à J-4             |
|                                  | Sérum anti-lymphocytaire      | 2,5mg/kg              | J-1                   |
| <b>FC-ICT2Gy (n=14)</b>          | Fludarabine                   | 200mg/m <sup>2</sup>  | J-6 à J-2             |
|                                  | Endoxan                       | 50mg/kg               | J-6                   |
|                                  | Irradiation Corporelle Totale | 2Gy                   | J0                    |
| <b>EDX-ICT12Gy (n=8)</b>         | Endoxan                       | 120mg/kg              | J-6 à J-5             |
|                                  | Irradiation Corporelle Totale | 12Gy                  | J-9 à J-7             |
| <b>FCR (n=5)</b>                 | Fludarabine                   | 90mg/m <sup>2</sup>   | J-5 à J-3             |
|                                  | Rituximab                     | 3375mg/m <sup>2</sup> | J-13, J-6, J1, J8     |
|                                  | Endoxan                       | 60mg/kg               | J-5 à J-3             |
| <b>Bu-Cy (n=5)</b>               | Busulfan                      | 12,8mg/kg             | J-9 à J-6             |
|                                  | Endoxan                       | 120mg/kg              | J-4 à J-3             |
| <b>FB3S (n=4)</b>                | Fludarabine                   | 150mg/m <sup>2</sup>  | J-6 à J-2             |
|                                  | Busulfan                      | 10mg/kg               | J-5 à J-3             |
|                                  | Sérum anti-lymphocytaire      | 5mg/kg                | J-2 à J-1             |
| <b>FB3CS (n=4)</b>               | Fludarabine                   | 125mg/m <sup>2</sup>  | J-8 à J-4             |
|                                  | Busulfan                      | 9,6mg/kg              | J-6 à J-4             |
|                                  | Endoxan                       | 120mg/kg              | J-3 à J-2             |
|                                  | Sérum anti-lymphocytaire      | 5mg/kg                | J-2 à J-1             |
| <b>Bu-Cy-Fluda (n=2)</b>         | Busulfan                      | 12,8mg/kg             | J-9 à J-6             |
|                                  | Endoxan                       | 120mg/kg              | J-4 à J-3             |
|                                  | Fludarabine                   | 90mg/m <sup>2</sup>   | J-4 à J-2             |
| <b>Bu-Cy-SAL (n=1)</b>           | Busulfan                      | 12,8mg/kg             | J-9 à J-6             |
|                                  | Endoxan                       | 200mg/kg              | J-5 à J-2             |
|                                  | Sérum anti-lymphocytaire      | 7,5mg/kg              | J-3 à J-1             |
| <b>FB4S (n=1)</b>                | Fludarabine                   | 150mg/m <sup>2</sup>  | J-6 à J-2             |
|                                  | Busulfan                      | 12.5mg/kg             | J-6 à J-3             |
|                                  | Sérum anti-lymphocytaire      | 5mg/kg                | J-2 à J-1             |
| <b>RF-ICT2Gy (n=1)</b>           | Rituximab                     | 1375mg/m <sup>2</sup> | J-5, J1, J8           |
|                                  | Fludarabine                   | 90mg/m <sup>2</sup>   | J-4 à J-2             |
|                                  | Irradiation Corporelle Totale | 2Gy                   | J0                    |
| <b>Fluda-ICT2Gy (n=1)</b>        | Fludarabine                   | 90mg/m <sup>2</sup>   | J-4 à J-2             |
|                                  | Irradiation Corporelle Totale | 2Gy                   | J0                    |
| <b>RFC-ICT2Gy (n=1)</b>          | Fludarabine                   | 150mg/m <sup>2</sup>  | J-6 à J-2             |
|                                  | Endoxan                       | 50mg/kg               | J-6                   |
|                                  | Irradiation Corporelle Totale | 2Gy                   | J0                    |
|                                  | Rituximab                     | 750mg/m <sup>2</sup>  | J-7 et J-1            |

#### 4. Evolution à court terme

##### ***Hospitalisation***

La durée médiane d'hospitalisation a été de 34 jours (19-259). 10 patients ont nécessité un séjour en réanimation dont la durée médiane était de 5 jours (1-38).

##### ***Prise de greffe et besoins transfusionnels***

Il y a eu 97 prises de greffe et 2 échecs (1 cas dans chaque groupe).

La reconstitution hématologique a été similaire dans les 2 groupes. La durée médiane d'aplasie était de 14 jours (1-69).

L'analyse du chimérisme a montré un profil de type donneur (n=91), mixte (n= 6) ou receveur (n=2). Les patients avec un LNH B avaient plus souvent un profil de type donneur (96% vs 88%).

Le nombre médian de transfusions en plaquettes et CGR durant l'hospitalisation était respectivement de 3 (0-54) et 4 (0-35). Durant l'hospitalisation, la dernière transfusion était réalisée dans un délai médian de 12 jours (4-165) après la greffe. Neuf patients n'ont jamais nécessité de transfusion.

##### ***Complications thrombotiques et infectieuses***

Deux patients ont présenté une maladie veino-occlusive (1 cas à jour 18 dans le groupe LNH B et 1 cas à jour 16 dans le groupe LNH T).

Quatre-vingt-seize patients ont eu une infection non documentée dans un délai médian après greffe de -2 jours (-7 à 41). Vingt-deux infections bactériennes ont été documentées chez 19 patients dans un délai médian après greffe de 4 jours (-7 à 249). Les infections bactériennes étaient principalement (82%) à Cocci gram positif (staphylocoque, entérocoques, streptocoques...).

Un traitement anti-viral a été instauré chez 18 patients pour une infection à CMV (n=5), HHV6 (n=5), EBV (n=3) ou autre virus (n=4). Les infections à CMV ont été diagnostiquées par PCR sur sang (n=4) et sur biopsie digestive (n=1) dans un délai médian de 17 jours (8-60) après greffe. Les infections à HHV6 ont été diagnostiquées par PCR sanguine (n=4) et médullaire (n=1) dans un délai médian de 27 jours (16-29) après greffe et les infections EBV par PCR sanguine dans un délai médian de 20 jours après greffe (19-21). Un patient a présenté une cystite à BK virus 86 jours après la greffe dans le groupe LNH T. Deux patients du groupe LNH T ont présenté une infection HSV, 1 le jour même de la greffe et le 2ème 14 jours après. La localisation était génitale pour l'un et œsophagienne pour

l'autre. Un patient a présenté une infection à VRS 138 jours après la greffe dans le groupe LNH B, diagnostiquée par PCR sur écouvillon nasal.

Trois patients ont eu une infection fongique de type aspergillaire. Elles ont été diagnostiquées par une antigénémie aspergillaire positive sur liquide broncho-alvéolaire (n=1) ou par l'association d'une antigénémie aspergillaire sanguine positive et d'images pulmonaires scannographiques compatibles (n=2). Le délai médian du diagnostic de cette infection après greffe était de 14 jours (11-38).

A noter qu'un patient a été traité pour une toxoplasmose pulmonaire (PCR toxoplasmose positive sur liquide broncho-alvéolaire) dès le jour -2 de la greffe dans le groupe LNH B.

### ***GVH aigüe (GVHa)***

Cinquante-neuf patients ont présenté une GVHa. Quarante-deux GVHa étaient de stade II à IV (71%). Le délai médian d'apparition de la GVHa après la greffe était de 26 jours (11-160) tous stades confondus et de 25 jours (11-160) pour les grades II-IV. L'atteinte viscérale la plus fréquente était la peau (n=53).

Sur les 59 patients, 9 (15%) n'ont pas nécessité de traitement systémique. Le nombre médian de lignes de traitement était de 1 (0-8). Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne était toujours une corticothérapie intra-veineuse débutée à 2mg/kg. Vingt-deux pour cent des GVHa traitées par corticothérapie ont été cortico-résistantes (n=11) : 19% dans le groupe LNH B (n=5) et 25% dans le groupe LNH T (n=6). Les traitements instaurés pour les GVHa cortico-résistantes étaient : Infliximab REMICADE® (n=7), SAL (n=6), Basiliximab SIMULECT® (n=5), Inolimomab LEUCOTAK® (n=4), PUVAthérapie/photothérapie extra-corporelle (n=4), Sirolimus RAPAMUNE® (n=3), Ruxolitinib JAKAVI® (n=3), Ciclosporine NEORAL® (n=3), Budesonide ENTOCORT® (n=1) et Methotrexate (n=1).

La GVHa a été résolutive dans 95% des cas (n= 54).

Les principaux résultats de l'évolution à court terme après la greffe sont détaillés dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Evolution à court terme après la greffe**

|   | Tous<br>n=99 | LNH B<br>n=51 (%) | LNH T<br>n=48 (%) |
|---|--------------|-------------------|-------------------|
| <b>Durée d'hospitalisation (jours), médiane (extrêmes)</b>      | 34 (19-259)  | 32 (19-175)       | 35 (19-259)       |
| <b>Nécessité de réanimation</b>                                 |              |                   |                   |
| Oui   | 10           | 5 (10)            | 5 (10)            |
| Durée de séjour (jours), médiane (extrêmes)                     | 5 (1-38)     | 5 (1-15)          | 5 (3-38)          |
| <b>Prise de greffe</b>  | 97           | 50 (98)           | 47 (98)           |
| <b>Chimérisme</b>   |              |                   |                   |
| Donneur   | 91           | 49 (96)           | 42 (88)           |
| Mixte   | 6            | 1 (2)             | 5 (10)            |
| Receveur  | 2            | 1 (2)             | 1 (2)             |
| <b>Jour PNN &gt; 500/mm3, médiane (extrêmes)</b>                | 17 (3-29)    | 16 (3-27)         | 17 (7-29)         |
| Non atteint   | 1            | 1                 | 0                 |
| <b>Durée d'aplasie (jours), médiane (extrêmes)</b>              | 14 (1-69)    | 14 (1-51)         | 15 (2-69)         |
| <b>Jour Plaquettes &gt; 20G/L, médiane (extrêmes)</b>           | 11 (5-45)    | 10 (5-45)         | 13 (6-35)         |
| Jamais < 20G/L  | 22           | 9 (18)            | 13 (27)           |
| Seuil transfusionnel 20G/L                                      | 6            | 0 (0)             | 6 (13)            |
| Non atteint   | 2            | 1 (2)             | 1 (2)             |
| <b>Jour Plaquettes &gt; 50G/L, médiane (extrêmes) (n=98)*</b>   | 13 (5-65)    | 13 (8-59)         | 13 (5-65)         |
| Jamais < 50G/L  | 4            | 3 (6)             | 1 (2)             |
| Seuil transfusionnel 50G/L                                      | 2            | 0 (0)             | 2 (4)             |
| Non atteint   | 2            | 1 (2)             | 1 (2)             |
| <b>Nb de transfusions de Plq, médiane (extrêmes) (n=98)*</b>    | 3 (0-54)     | 3 (0-41)          | 2 (0-54)          |
| <5  | 64           | 34 (67)           | 30 (63)           |
| 5 à 10  | 19           | 11 (22)           | 8 (17)            |
| 10 à 20   | 10           | 3 (6)             | 7 (15)            |
| > 20  | 5            | 3 (6)             | 2 (4)             |
| <b>Nb de transfusions de CGR, médiane (extrêmes) (n=98)*</b>    | 4 (0-35)     | 4 (0-35)          | 4 (0-24)          |
| <5  | 61           | 33 (65)           | 28 (58)           |
| 5 à 10  | 22           | 13 (25)           | 9 (19)            |
| 10 à 20   | 11           | 4 (8)             | 7 (15)            |
| > 20  | 4            | 1 (2)             | 3 (6)             |
| <b>Jour de dernière transfusion, médiane (extrêmes) (n=97)*</b> | 12 (4-165)   | 12 (5-165)        | 12 (4-86)         |
| Aucune transfusion  | 9            | 6 (12)            | 3 (6)             |
| <b>Maladie veino-occlusive</b>                                  | 2            | 1 (2)             | 1 (2)             |
| <b>Infection</b>  |              |                   |                   |
| Fièvre avec ou sans documentation                               | 96           | 48 (94)           | 48 (100)          |
| Bactérienne   | 19           | 8 (16)            | 11 (23)           |
| CMV   | 5            | 1 (2)             | 4 (8)             |
| HHV6  | 5            | 3 (6)             | 2 (4)             |
| EBV   | 3            | 0 (0)             | 3 (6)             |
| Autres virus  | 4            | 1 (2)             | 3 (6)             |
| Aspergillose  | 3            | 1 (2)             | 2 (4)             |
| <b>GVH aigue</b>  | 59           | 30 (59)           | 29 (60)           |
| Délai (jours), médiane (extrêmes)                               | 26 (11-160)  | 27 (13-160)       | 25 (11-134)       |
| Grade II-IV   | 42           | 23 (45)           | 19 (40)           |
| Cutanée   | 53           | 25 (49)           | 28 (58)           |
| Digestive   | 19           | 12 (24)           | 7 (15)            |
| Hépatique   | 7            | 6 (12)            | 1 (2)             |
| Cortico-résistant (n=50)  | 11 (22)      | 5 (19)            | 6 (25)            |
| Guérison (n=59)   | 54 (92)      | 27 (90)           | 27 (93)           |
| Nb de lignes de traitement, médiane (extrêmes)                  | 1 (0-8)      | 1 (0-7)           | 1 (0-8)           |
| 0   | 9            | 4 (8)             | 5 (10)            |
| 1   | 37           | 19 (37)           | 18 (38)           |
| ≥ 2   | 13           | 7 (14)            | 6 (12)            |

Nb : nombre ; Plq : plaquettes ; \* donnée manquante pour 1 patient ; \*donnée manquante pour 2 patients

## 5. Evolution à long terme

### ***GVH chronique (GVHc)***

Six patients étaient non évaluables car décédés avant J100. Cinquante patients ont présenté une GVHc : 24 dans le groupe LNH B et 26 dans le groupe LNH T. Le délai médian de survenue de la GVHc était de 165 jours après la greffe (76-740). La GVHc était de gravité modérée à sévère chez 24 patients (48%), nécessitant un traitement systémique.

La GVHc a été totalement résolutive pour 30 patients (60%) dont 7 étaient atteints de GVHc extensive (29% des GVHc extensives). 20 patients (40%) présentaient toujours des signes de GVHc à la date des dernières nouvelles dont 17 d'entre eux avec une GVH extensive (71% des GVHc extensives).

Par ordre de fréquence, les organes atteints étaient la peau (n=36), la muqueuse buccale (n=20), les yeux (n=17), le foie (n=12), les poumons (n=9), le tube digestif (n=4), les articulations (n=3) et l'appareil génital (n=2).

### ***Reconstitution immunitaire***

Parmi les patients toujours en vie à 6 mois et 1 an, les taux médians de lymphocytes T CD4+ étaient de 208/mm<sup>3</sup> (16-1860, n= 52) et de 263/mm<sup>3</sup> (66-2185, n=58) respectivement. Le taux de CD4 restait <200/mm<sup>3</sup> pour 48% des patients à 6 mois et 33% à 1 an.

Pour la reconstitution immunitaire B, le taux médian de gammaglobulines était évalué à 5g/L (1-27, n=77) 6 mois après la greffe et à 7g/L (2-23, n=65) 1 an après. Le taux de gammaglobulines restait <5g/L pour 48% des patients à 6mois et 12% à 1 an.

### ***Cancers secondaires***

Sept cancers secondaires ont été diagnostiqués (n=5) dans un délai médian de 16 mois (1-72) après la greffe et de manière plus précoce pour les LNH B (12 mois vs 56 mois). Parmi ces 7 cancers, 4 sont survenus dans le groupe LNH B (n=3, 6%) contre 3 dans le groupe LNH T (n=2, 4%). Les cancers retrouvés étaient : adénocarcinome pulmonaire (n=1), carcinome épidermoïde du sinus piriforme (n=1), carcinome épidermoïde cutané (n=3), carcinome basocellulaire (n=1) et LBDGC-EBV<sup>+</sup> (n=1).

### **Statut de la maladie après la greffe**

Lors de l'évaluation du statut de la maladie après la greffe (n=94), la majorité des patients étaient en réponse (n=74) dont 70 RC et 4 RP. Vingt patients étaient restés réfractaires (4 MS et 16 MP). Les résultats de l'évaluation du statut de la maladie avant et après greffe dans la cohorte globale, le groupe LNH B et le groupe LNH T sont présentés dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Statut de la maladie avant et après la greffe**

|                        | Statut pré-allogreffe |         |       |        | Statut post-allogreffe |       |       |        |       |
|------------------------|-----------------------|---------|-------|--------|------------------------|-------|-------|--------|-------|
|                        | RC                    | RP      | MS    | MP     | RC                     | RP    | MS    | MP     | NE    |
| <b>Tous, n=99</b>      | 51                    | 32      | 8     | 8      | 70                     | 4     | 4     | 16     | 5     |
| <b>LNH B, n=51 (%)</b> | 27 (53)               | 18 (35) | 4 (8) | 2 (4)  | 35 (69)                | 4 (8) | 2 (4) | 7 (14) | 3 (6) |
| <b>LNH T, n=48 (%)</b> | 24 (50)               | 14 (29) | 4 (8) | 6 (13) | 35 (73)                | 0 (0) | 2 (4) | 9 (19) | 2 (4) |

RC : rémission complète ; RP : rémission partielle ; MS : maladie stable ; MP : maladie progressive

### **Rechutes**

Trente-et-un patients ont rechuté de leur maladie après la greffe. Le taux de rechute était équivalent dans les 2 groupes (31%). Le délai médian de rechute après greffe était de 3 mois (1-46) et était plus précoce dans le groupe LNH T (2 mois vs 4 mois). Dans les 2 groupes, les rechutes survenaient essentiellement les 3 premiers mois (48%). Sur les 31 rechutes, 24 patients (77%) ont rechuté au cours de la première année alors que 2 patients seulement ont rechuté après 2 ans de suivi. La majorité des rechutes (90%, n=28) a été documentée par une analyse anatomopathologique qui a permis de retrouver, dans tous les cas, le même type de lymphome que celui du diagnostic.

Au moment de la rechute, le traitement immunosuppresseur était arrêté pour les patients toujours sous traitement. Trois patients ont eu un arrêt du traitement immunosuppresseur seul : 2 sont décédés rapidement de progression (5 et 8 jours après) alors que le 3<sup>ème</sup> a répondu avec une efficacité qui s'est maintenue (pas de nouvelle progression 52 mois après). Un autre patient a eu un traitement uniquement par DLI sans efficacité avec un décès 40 jours après la rechute (38 jours après la 1<sup>ère</sup> DLI). Six patients (19%) ont reçu une DLI : 4 dans le groupe LNH T et 2 dans le groupe LNH B. Le nombre médian de DLI réalisées était de 1 (1-3) dans un délai médian de 130 jours (8-297) après la rechute. Le nombre médian de cellules CD3 réinjectées était de  $1.10^7/\text{kg}$  ( $0,5.10^7-1,4.10^8$ ). La DLI a été efficace chez 50% des patients, tous avec un LNH T (n=3).

Après rechute, la plupart des patients (87%, n=27) ont reçu un traitement médical (77%, n=24) ou de la radiothérapie (39%, n=12). Le nombre médian de lignes de traitement réalisées était de 2 (1-

6) et le type de traitement était variable : anthracyclines (n=6), Lenalidomide (n=6), Cytarabine/sels de platine (n=5), Ibrutinib (n=5), analogues des purines (n=4), Interferon (n=4), autres (n=13).

A la DDN, 68% des patients qui ont rechuté étaient décédés (n=21), de progression (n=19) ou de NRM (n=2), dans un délai médian de 5 mois (0-85) après la rechute. Soixante-et-onze pour cent des décès (n=11) étaient survenus dans l'année suivant la greffe et 90% dans les 2 ans (n=19). Treize pour cent avaient des signes de GVH au moment du décès (n=4). A la DDN, 32% des patients qui ont rechuté étaient toujours vivants (n=10) avec une maladie en RC (n=8), RP (n=1) et MP (n=1). Aucun n'avait de signe de GVH à cette date.

### ***Dernières nouvelles***

Le suivi médian des patients était de 59 mois (7-113). Il était équivalent dans les 2 groupes : 61 mois pour les LNH B (7-113) et 59 mois pour les LNH T (11-111).

A la DDN, la plupart des patients étaient toujours vivants (n=60) : 59% dans le groupe LNH B (n=30) et 63% dans le groupe LNH T (n=30). Deux patients ont été perdus de vue dans le groupe LNH T. Le délai médian entre la greffe et le décès était de 19 mois (3-221), identique entre les 2 groupes. Il y a eu autant de décès non liés à la rechute (n=18) que de décès dus à une progression de la maladie (n=19), que ce soit pour les LNH B ou LNH T.

Les causes de NRM étaient des infections (n=10), de la GVH (n=7) et des cancers secondaires (n=1). Les décès étaient précoces après la greffe : 65% ont eu lieu dans l'année et 84% dans les 2 ans. Parmi les patients décédés, 31% étaient en réponse avant la greffe (12 en RC et 14 en RP) et 69% étaient réfractaires (6 en MS et 5 en MP). Quarante-huit pour cent des patients avaient des signes de GVH au moment du décès (n=15).

A la DDN (n=93), la majorité des patients étaient en RC (n=67) ou RP (n=4) et 26 présentaient toujours des signes actifs de GVH.

Les principales caractéristiques de l'évolution à long terme des patients après la greffe sont présentées dans le tableau 7.

**Tableau 7 : Evolution à long terme après la greffe**

|  | Tous<br>n=99  | LNH B<br>n=51 (%) | LNH T<br>n=48 (%) |
|--|---------------|-------------------|-------------------|
| <b>GVH chronique (n=93)*</b>                                 |               |                   |                   |
| Tous stades  | 50 (54)       | 24 (51)           | 26 (56)           |
| Délai (jours), médiane (extrêmes)                            | 165 (76-740)  | 154 (76-273)      | 189 (99-740)      |
| Extensive  | 24 (26)       | 10 (21)           | 14 (30)           |
| Délai (jours), médiane (extrêmes)                            | 201 (76-1288) | 197 (76-1288)     | 201 (99-740)      |
| Persistance GVHc aux dernières nouvelles (n=50)              | 20 (40)       | 9 (38)            | 11 (42)           |
| <b>CD4 à 6mois (/mm3), médiane (extrêmes) (n=52)*</b>        | 208 (16-1860) | 176 (16-559)      | 220 (23-1860)     |
| <200/mm3   | 25 (48)       | 16 (59)           | 9 (36)            |
| <b>CD4 à 1 an (/mm3), médiane (extrêmes) (n=58)*</b>         | 263 (66-2185) | 254 (86-960)      | 270 (66-2185)     |
| <200/mm3   | 19 (33)       | 11 (38)           | 8 (27)            |
| <b>γglobulines à 6mois (g/L), médiane (extrêmes) (n=77)*</b> | 5 (1-27)      | 5 (1-11)          | 7 (2-27)          |
| <5g/L  | 37 (48)       | 23 (59)           | 14 (37)           |
| <b>γglobulines à 1 an (g/L), médiane (extrêmes) (n=65)*</b>  | 7 (2-23)      | 7 (2-17)          | 8 (2-23)          |
| <5g/L  | 8 (12)        | 3 (10)            | 5 (15)            |
| <b>Cancer secondaire</b>                                     | 5             | 3 (6)             | 2 (4)             |
| Délai greffe-cancer (mois), médiane (extrêmes)               | 16 (1-72)     | 12 (1-72)         | 56 (1-59)         |
| <b>Statut post-greffe</b>                                    |               |                   |                   |
| Rémission complète   | 70            | 35 (69)           | 35 (73)           |
| Rémission partielle  | 4             | 4 (8)             | 0 (0)             |
| Stable   | 4             | 2 (4)             | 2 (4)             |
| Progression  | 16            | 7 (14)            | 9 (19)            |
| Non évaluable  | 5             | 3 (6)             | 2 (4)             |
| <b>Rechute/progression</b>                                   | 31            | 16 (31)           | 15 (31)           |
| Délai greffe-rechute (mois), médiane (extrêmes)              | 3 (1-46)      | 4 (1-46)          | 2 (1-19)          |
| < 3 mois   | 15            | 6 (12)            | 9 (19)            |
| 3-6 mois   | 5             | 3 (6)             | 2 (4)             |
| 6-12 mois  | 4             | 1 (2)             | 3 (6)             |
| 12-24 mois   | 5             | 4 (8)             | 1 (2)             |
| >24 mois   | 2             | 2 (4)             | 0 (0)             |
| <b>Statut aux dernières nouvelles</b>                        |               |                   |                   |
| Vivant   | 60            | 30 (59)           | 30 (63)           |
| Décédé   | 37            | 21 (41)           | 16 (33)           |
| Perdu de vue   | 2             | 0 (0)             | 2 (4)             |
| <b>Décès (n=37)</b>  |               |                   |                   |
| NRM  | 18 (49)       | 10 (48)           | 8 (50)            |
| Maladie  | 19 (51)       | 11 (52)           | 8 (50)            |
| GVH active au décès  | 15 (48)       | 9 (43)            | 6 (38)            |
| Délai greffe-décès (mois), médiane (extrêmes)                | 19 (3-221)    | 19 (3-204)        | 18 (3-221)        |
| < 3mois  | 6 (16)        | 4 (19)            | 2 (13)            |
| 3-6  | 8 (22)        | 4 (19)            | 4 (25)            |
| 6-12   | 10 (27)       | 6 (29)            | 4 (25)            |
| 12-24  | 7 (19)        | 4 (19)            | 3 (19)            |
| >24  | 6 (16)        | 3 (14)            | 3 (19)            |
| <b>Statut de la maladie aux dernières nouvelles</b>          |               |                   |                   |
| Rémission complète   | 67            | 32 (63)           | 35 (73)           |
| Rémission partielle  | 4             | 3 (6)             | 1 (2)             |
| Stable   | 1             | 1(2)              | 0 (0)             |
| Progression  | 21            | 11 (22)           | 10 (21)           |
| Non évaluable  | 6             | 4 (8)             | 2 (4)             |
| <b>GVH aux dernières nouvelles</b>                           | 26            | 13 (25)           | 13 (27)           |
| <b>Suivi (mois), médiane (extrêmes)</b>                      | 59 (7-113)    | 61 (7-113)        | 59 (11-111)       |

\*6 patients non évaluables (décès avant J100) ; \*données manquantes et patients non évaluables (décédés)  
GVH : Réaction du greffon contre l'hôte ; NRM : Mortalité non liée à la rechute

## 6. Survie

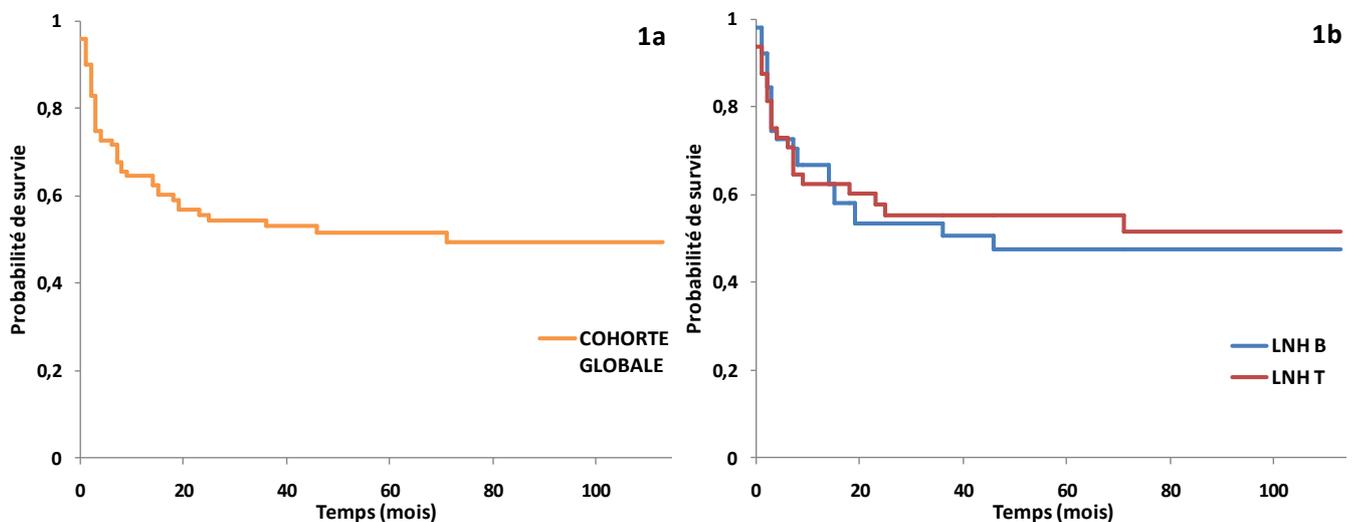
Le suivi médian était de 59 mois (7-113), équivalent dans les 2 groupes.

### PFS

A la DDN, la PFS médiane était de 71 mois (0-71) dans la cohorte globale, 46 mois dans le groupe LNH B (0-46) et non atteinte dans le groupe LNH T.

Les taux de PFS en fonction du temps sont présentés dans les figures 1a pour la cohorte globale et 1b pour les groupes LNH B et T. La PFS pour l'ensemble des patients était de 65% à 1 an et 51% à 5 ans. La PFS à 5 ans était meilleure pour le groupe LNH T (55% vs 48%), sans différence significative ( $p=0.8$ ).

**Figure 1. Survie sans progression (PFS) en fonction du temps. 1a : Cohorte globale. 1b : LNH B et T**



| PFS   | Cohorte Globale<br>(n=99)<br>% ±es | LNH B<br>(n=51)<br>% ±es | LNH T<br>(n=48)<br>% ±es |
|-------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 an  | 65 ±5                              | 67 ±7                    | 63±7                     |
| 3 ans | 53 ±5                              | 51±7                     | 55±7                     |
| 5 ans | 51±5                               | 48 ±8                    | 55 ±7                    |

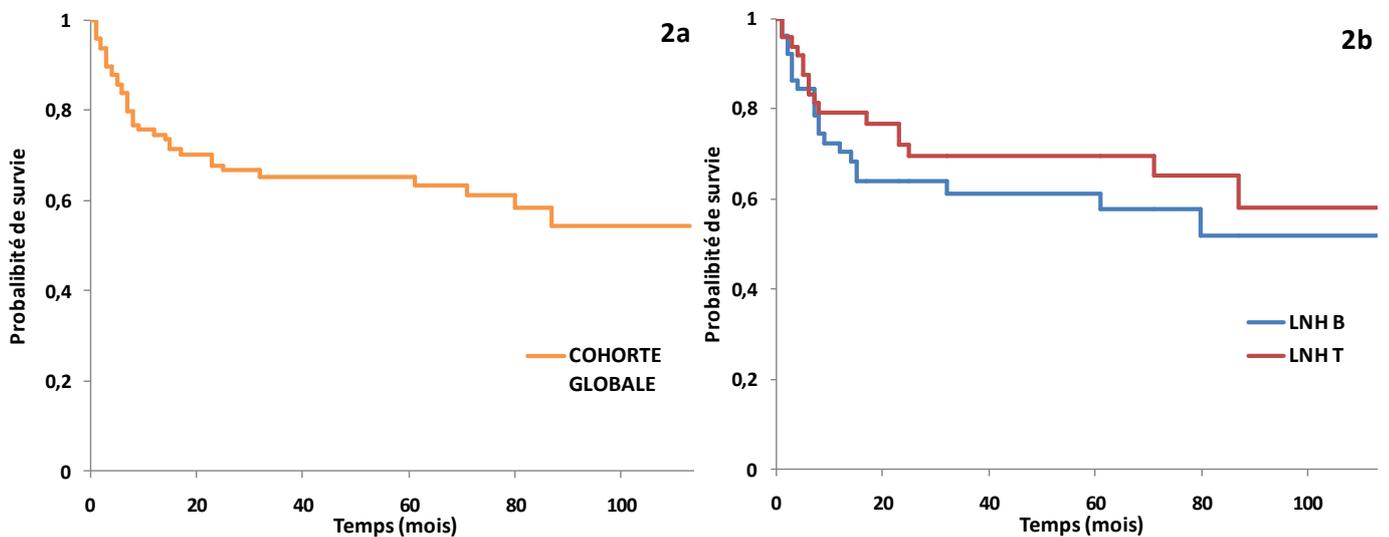
PFS : survie sans progression ; LNH : lymphome non hodgkinien ; es : erreur standard

## OS

A la DDN, l'OS médiane n'était pas atteinte ni dans la cohorte globale ni dans les deux sous-groupes.

Les taux d'OS en fonction du temps sont présentés dans les figures 2a pour la cohorte globale et 2b pour les groupes LNH B et T. L'OS était pour l'ensemble des patients de 75% à 1 an et de 65% à 5 ans. L'OS à 5 ans était plus élevée dans le groupe LNH T (70% vs 61%), sans différence significative ( $p=0.3$ ). L'OS était similaire à 3 et 5 ans.

Figure 2. Survie globale (OS) en fonction du temps. 2a : Cohorte globale. 2b : LNH B et T



| OS    | Cohorte Globale<br>(n=99)<br>% ±es | LNH B<br>(n=51)<br>% ±es | LNH T<br>(n=48)<br>% ±es |
|-------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 an  | 75 ±4                              | 70 ±6                    | 79 ±6                    |
| 5 ans | 65 ±5                              | 61 ±7                    | 70 ±7                    |

OS : survie globale ; LNH : lymphome non hodgkinien ; es : erreur standard

## 7. Facteurs pronostiques et survie

### a. Impact du statut pré-greffe

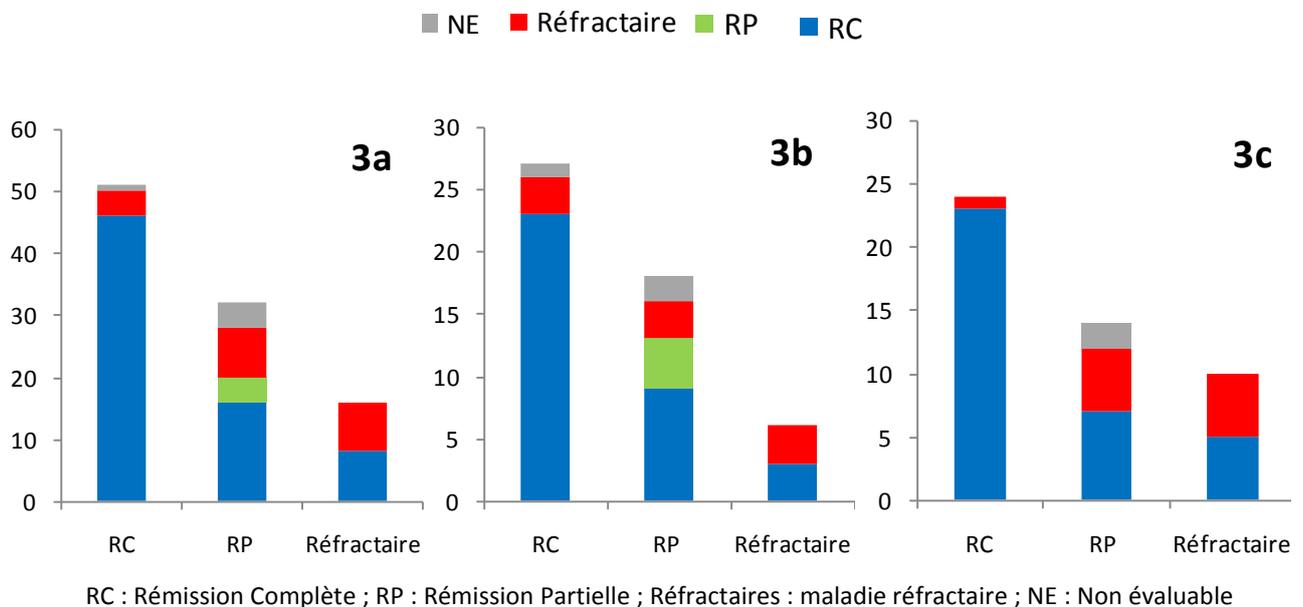
Dans cette partie, par souci de clarté et compte tenu du faible nombre de patients dans ces sous-groupes, les patients avec une MS ou MP ont été regroupés en “maladie réfractaire”.

#### **Statut de la maladie après la greffe**

Parmi les 51 patients en RC avant la greffe, 46 ont conservé une RC, 4 ont rechuté et 1 patient n’a pas pu être évalué. Sur les 32 patients en RP avant la greffe, 16 ont été mis en RC, 4 sont restés en RP, 8 ont progressé et 4 n’ont pas pu être évalués. Enfin, parmi les 16 patients réfractaires avant la greffe, 8 ont été mis en RC et les 8 autres sont restés en situation de maladie réfractaire.

L’évolution après greffe selon le statut pré-greffe est représentée dans les figures 3a pour la cohorte globale, 3b pour le groupe LNH B et 3c pour le groupe LNH T.

**Figure 3. Evolution du statut de la maladie après la greffe selon le statut pré-greffe.**  
**3a. Cohorte globale ; 3b : LNH B ; 3c : LNH T.**



## **PFS**

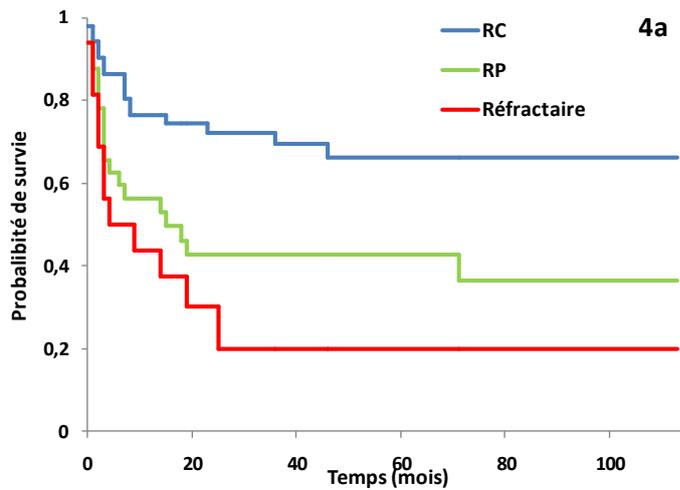
Le suivi médian était de 59 mois (7-113), équivalent dans les 2 groupes. Pour les patients en RC avant la greffe, la PFS médiane n'était pas atteinte dans la cohorte globale ni dans les groupes LNH B et LNH T. Pour les patients en RP avant la greffe, la PFS médiane était de 15 mois (0-71) pour la cohorte globale, 15 mois (0-19) dans le groupe LNH B et 7 mois (0-71) dans le groupe LNH T. Pour les patients réfractaires avant la greffe, la PFS médiane était de 4 mois (0-25) dans la cohorte globale, 14 mois (2-19) dans le groupe LNH B et 3 mois (0-25) dans le groupe LNH T.

Les taux de PFS en fonction du temps selon le statut de la maladie avant la greffe sont présentés dans les figures 4a, 4b et 4c respectivement pour la cohorte globale, les LNH B et les LNH T.

La PFS à 5 ans était plus élevée chez les patients en RC *versus* RP de manière significative pour la cohorte globale (66% vs 43%,  $p=0.007$ ) et le groupe LNH T (79% vs 43%,  $p<0.001$ ) alors qu'elle n'était pas significative pour le groupe LNH B (55% vs 42%,  $p=0.3$ ). La PFS à 5 ans des patients en RC était plus élevée par rapport à ceux en maladie réfractaire, significatif dans la cohorte globale (66% vs 20%,  $p<0.001$ ) et non significatif dans le groupe LNH B (55% vs 33%,  $p=0.3$ ). La PFS à 5 ans était également supérieure chez les patients en RP *versus* réfractaire mais sans différence significative pour la cohorte globale (43% vs 20%,  $p=0.3$ ) et le groupe LNH B (42% vs 33%,  $p=0.8$ ).

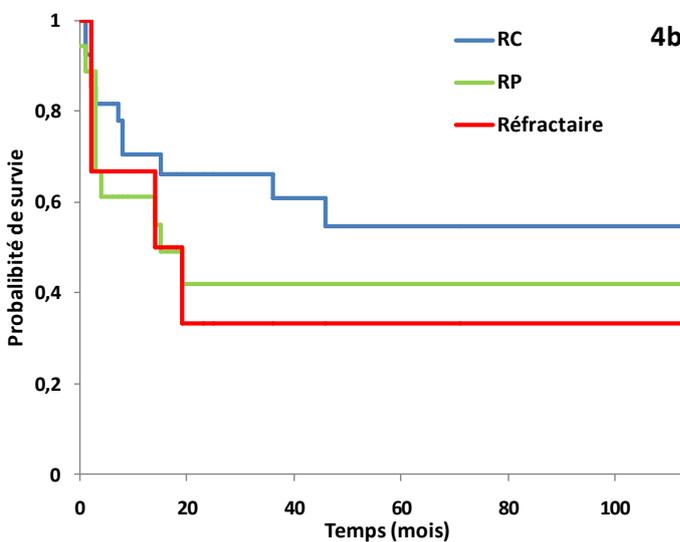
Les patients du groupe LNH T qui étaient en maladie réfractaire étaient trop peu nombreux à être vivants pour être analysables dès 3 ans après la greffe. A 1 an, la PFS était significativement supérieure dans le groupe RC *versus* maladie réfractaire (83% vs 30%,  $p<0.001$ ) et supérieure de manière non significative dans le groupe RP *versus* maladie réfractaire (50% vs 30%,  $p=0.26$ ).

Figure 4. Survie sans progression (PFS) en fonction du temps selon le statut de la maladie avant la greffe. 4a : Cohorte Globale, 4b : LNH B, 4c : LNH T.



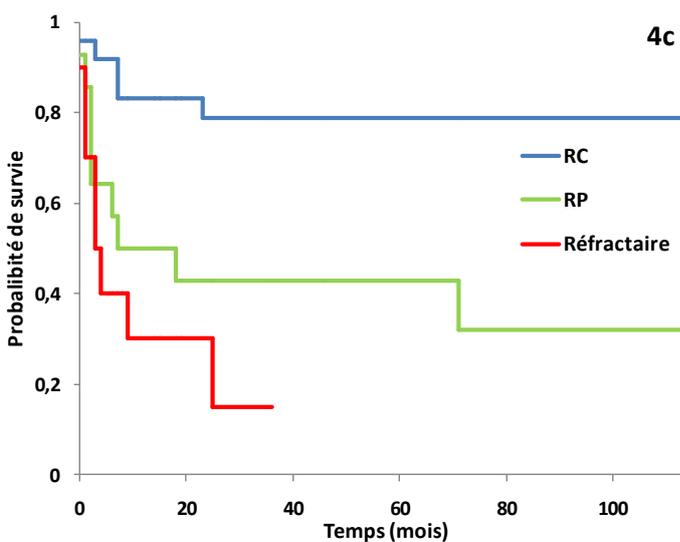
| PFS   | RC<br>(n=51)<br>% ±es | RP<br>(n=32)<br>% ±es | Réfractaire<br>(n=16)<br>% ±es |
|-------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|
| 1 an  | 77 ±6                 | 56 ±9                 | 44 ±12                         |
| 3 ans | 69 ±7                 | 43 ±9                 | 20 ±11                         |
| 5 ans | 66 ±7                 | 43 ±9                 | 20 ±11                         |

|          | RC vs<br>RP | RC vs<br>Réfractaire | RP vs<br>Réfractaire |
|----------|-------------|----------------------|----------------------|
| <i>p</i> | 0.007       | <0.001               | 0.3                  |



| PFS   | RC<br>(n=27)<br>% ±es | RP<br>(n=18)<br>% ±es | Réfractaire<br>(n=6)<br>% ±es |
|-------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|
| 1 an  | 70 ±9                 | 61 ±12                | 67 ±19                        |
| 3 ans | 61 ±10                | 42 ±12                | 33 ±19                        |
| 5 ans | 55 ±11                | 42 ±12                | 33 ±19                        |

|          | RC vs<br>RP | RC vs<br>Réfractaire | RP vs<br>Réfractaire |
|----------|-------------|----------------------|----------------------|
| <i>p</i> | 0.3         | 0.3                  | 0.8                  |



| PFS   | RC<br>(n=24)<br>% ±es | RP<br>(n=14)<br>% ±es | Réfractaire<br>(n=10)<br>% ±es |
|-------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|
| 1 an  | 83 ±8                 | 50 ±13                | 30 ±15                         |
| 5 ans | 79 ±9                 | 43 ±13                | NA                             |

|          | RC vs RP | RC vs<br>Réfractaire | RP vs<br>Réfractaire |
|----------|----------|----------------------|----------------------|
| <i>p</i> | <0.001   | <0.001               | 0.26                 |

PFS : Survie sans progression ; LNH : lymphome non hodgkinien ; RC : Rémission Complète ; RP : Rémission Partielle ; es : erreur standard

## OS

Pour les patients en RC et RP avant la greffe, l'OS médiane n'était pas atteinte dans la cohorte globale ni dans les groupes LNH B et LNH T avec un suivi médian de 59 mois (7-113).

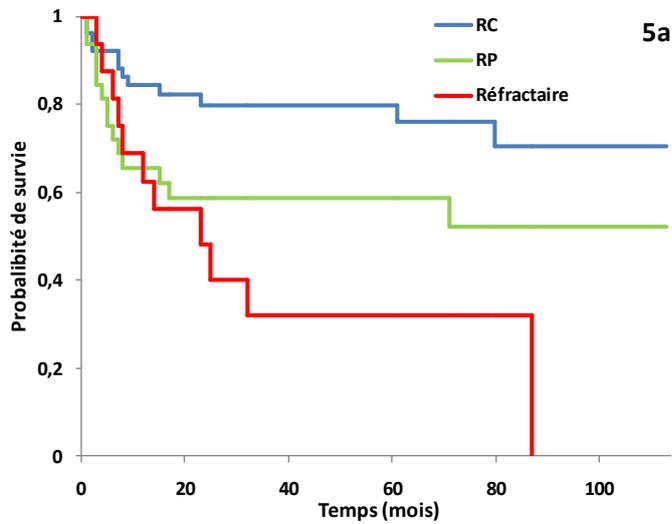
Pour les patients réfractaires avant la greffe, l'OS médiane était de 23 mois (0-87) dans la cohorte globale, 14 mois (7-32) dans le groupe LNH B et 23 mois (3-87) dans le groupe LNH T. Tous les patients réfractaires avant la greffe étaient décédés à la fin du suivi.

Les taux d'OS en fonction du temps selon le statut de la maladie avant la greffe sont présentés dans les figures 5a, 5b et 5c respectivement pour la cohorte globale, les LNH B et les LNH T. L'OS était similaire à 3 et 5 ans.

L'OS à 5 ans était plus élevée chez les patients en RC *versus* RP de manière significative pour la cohorte globale (80% vs 59%,  $p=0.04$ ) et les LNH T (87% vs 64%,  $p=0.04$ ). La différence n'était pas significative pour les LNH B (74% vs 55%,  $p=0.4$ ). Cela était aussi le cas en comparant l'OS à 5 ans des groupes RC et maladie réfractaire dans la cohorte globale (80% vs 32%,  $p<0.001$ ), LNH T (87% vs 36%,  $p<0.001$ ) et LNH B (74% vs 25%,  $p=0.2$ ). L'OS à 5 ans était également augmentée dans le groupe RP *versus* réfractaire mais sans différence significative pour la cohorte globale (59% vs 32%,  $p=0.2$ ), les groupes LNH B (55% vs 25%,  $p=0.7$ ) et LNH T (64% vs 36%,  $p=0.2$ ).

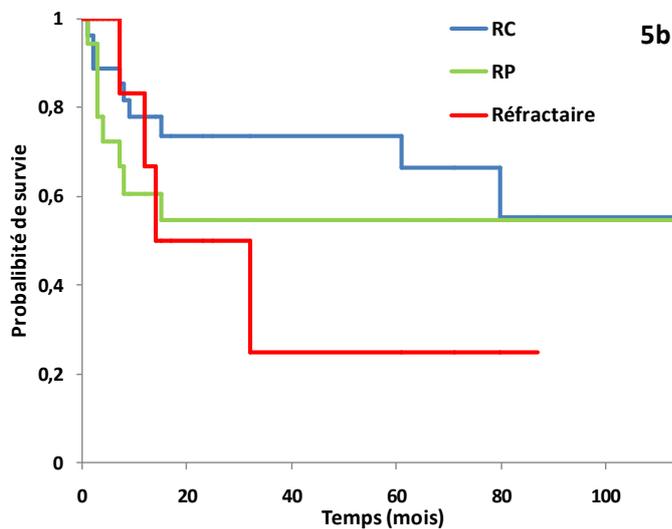
Figure 5. Survie Globale (OS) en fonction du temps selon le statut de la maladie avant la greffe.

5a : Cohorte Globale, 5b : LNH B, 5c : LNH T.



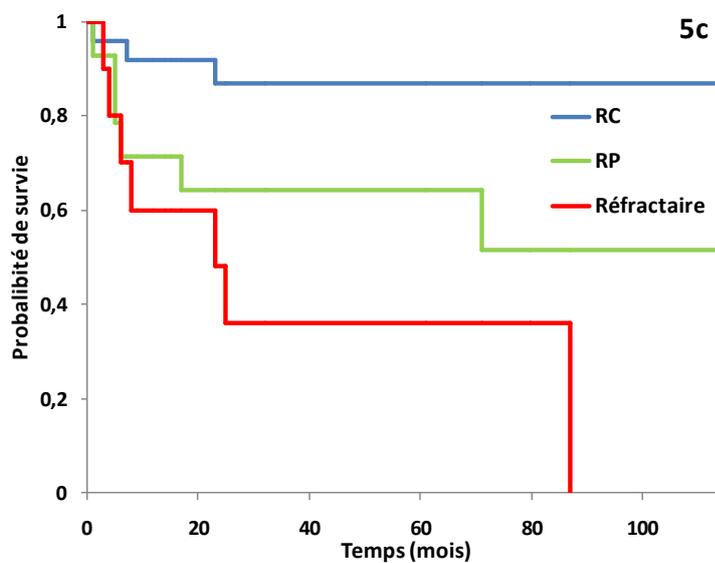
| OS    | RC (n=51)<br>% ± es | RP (n=32)<br>% ± es | Réfractaire (n=16)<br>% ± es |
|-------|---------------------|---------------------|------------------------------|
| 1 an  | 84 ± 5              | 66 ± 8              | 63 ± 12                      |
| 5 ans | 80 ± 6              | 59 ± 9              | 32 ± 13                      |

|          | RC vs RP | RC vs Réfractaire | RP vs Réfractaire |
|----------|----------|-------------------|-------------------|
| <i>p</i> | 0.04     | <0.001            | 0.2               |



| OS    | RC (n=27)<br>% ± es | RP (n=18)<br>% ± es | Réfractaire (n=6)<br>% ± es |
|-------|---------------------|---------------------|-----------------------------|
| 1 an  | 78 ± 8              | 61 ± 12             | 67 ± 19                     |
| 5 ans | 74 ± 9              | 55 ± 12             | 25 ± 20                     |

|          | RC vs RP | RC vs Réfractaire | RP vs Réfractaire |
|----------|----------|-------------------|-------------------|
| <i>p</i> | 0.4      | 0.2               | 0.7               |



| OS    | RC (n=24)<br>% ± es | RP (n=14)<br>% ± es | Réfractaire (n=10)<br>% ± es |
|-------|---------------------|---------------------|------------------------------|
| 1 an  | 92 ± 6              | 71 ± 12             | 36 ± 16                      |
| 5 ans | 87 ± 7              | 64 ± 13             | 36 ± 16                      |

|          | RC vs RP | RC vs Réfractaire | RP vs Réfractaire |
|----------|----------|-------------------|-------------------|
| <i>p</i> | 0.04     | <0.001            | 0.20              |

OS : survie globale ; LNH : lymphome non hodgkinien ; RC : Rémission Complète ; RP : Rémission Partielle ; es : erreur standard

## b. Impact du nombre de lignes de traitement

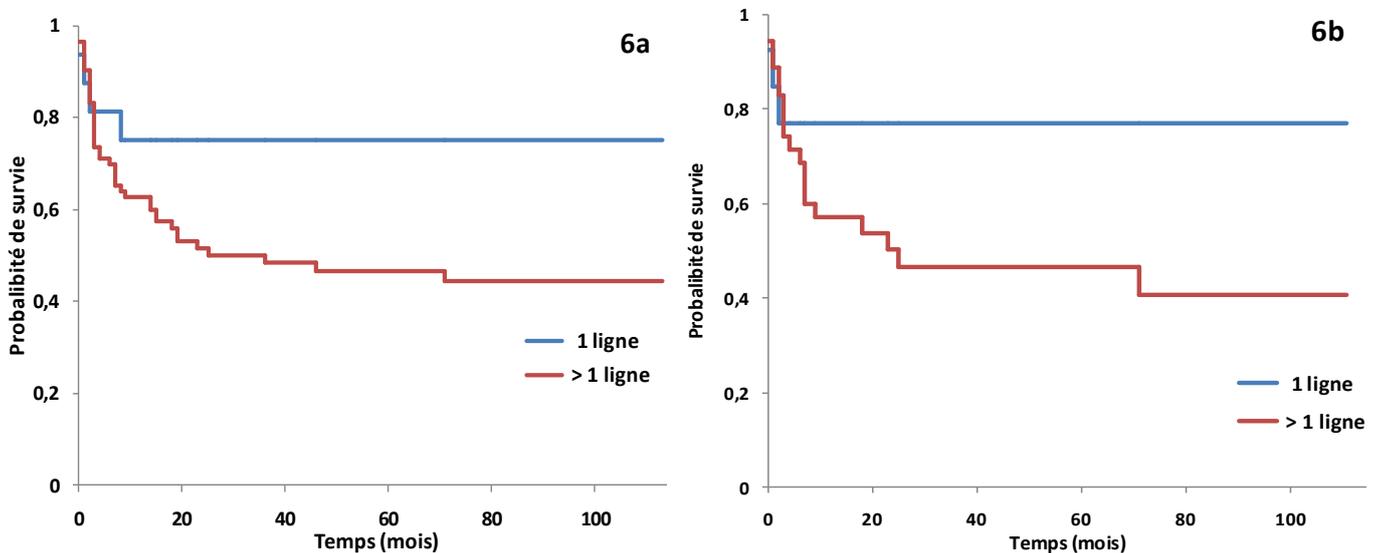
Cette analyse n'a pas été réalisée pour les LNH B compte tenu du faible nombre de patients ayant reçu 1 seule ligne de traitement avant la greffe (n=3).

### PFS

Si 1 seule ligne de traitement avait été administrée avant la greffe, la PFS médiane n'était pas atteinte dans la cohorte globale ni dans le groupe LNH T. Par contre, si le patient avait reçu plus d'une ligne de traitement, les PFS médianes étaient respectivement de 36 mois (0-71) et 25 mois (0-71).

Les taux de PFS en fonction du temps et selon le nombre de lignes de traitement reçues (1 ou > 1) sont présentés dans les figures 6a et 6b respectivement pour la cohorte globale et les LNH T. La PFS à 5ans était plus élevée si 1 seule ligne de traitement était réalisée avant la greffe *versus* >1 pour la cohorte globale (75% vs 47%,  $p=0.08$ ) et les LNH T (77% vs 47%,  $p=0.09$ ). Les différences ne sont cependant pas significatives.

**Figure 6. Survie sans progression (PFS) en fonction du temps selon le nombre de lignes de traitement.**



| PFS<br>$p=0.08$ | 1 ligne<br>(n=16)<br>% $\pm$ es | >1 ligne<br>(n=83)<br>% $\pm$ es |
|-----------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 1 an            | 75 $\pm$ 11                     | 63 $\pm$ 5                       |
| 3 ans           | 75 $\pm$ 11                     | 49 $\pm$ 6                       |
| 5 ans           | 75 $\pm$ 11                     | 47 $\pm$ 6                       |

| PFS<br>$p=0.09$ | 1 ligne<br>(n=13)<br>% $\pm$ es | >1 ligne<br>(n=35)<br>% $\pm$ es |
|-----------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 1 an            | 77 $\pm$ 12                     | 57 $\pm$ 8                       |
| 5 ans           | 77 $\pm$ 12                     | 47 $\pm$ 9                       |

PFS : survie sans progression ; LNH : lymphome non hodgkinien ; es : erreur standard

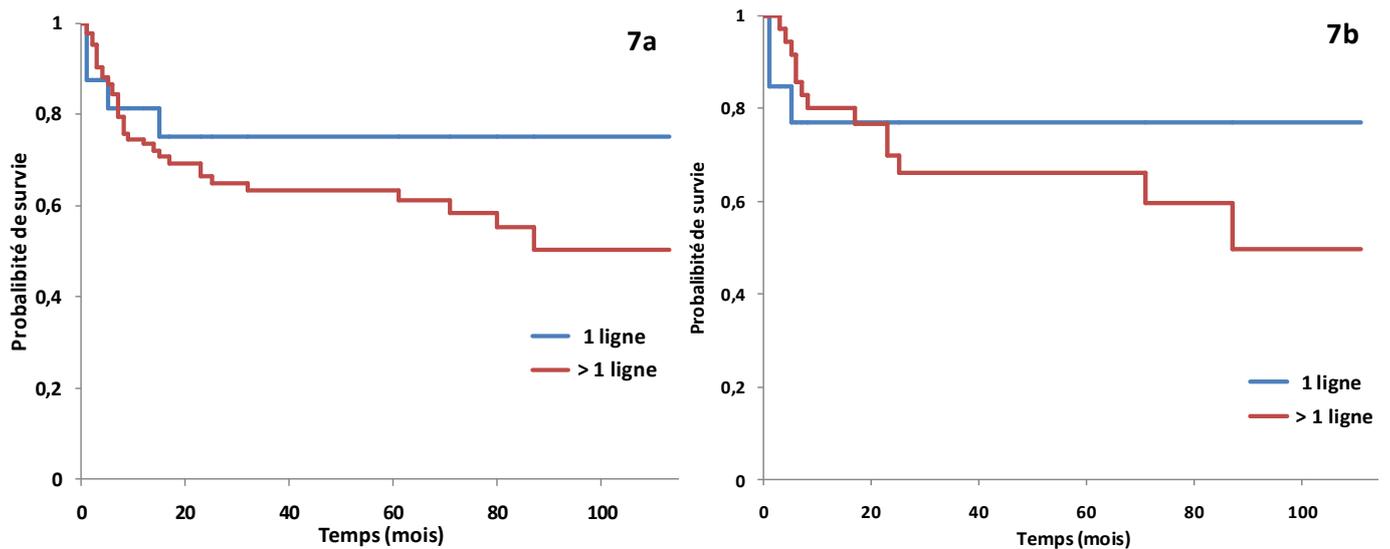
## OS

Avec un suivi médian de 59 mois (7-113), l'OS médiane n'était pas atteinte dans la cohorte globale ni dans le groupe LNH T si 1 seule ligne de traitement avait été administrée avant la greffe. Par contre, si le patient avait reçu plus d'une ligne de traitement, les PFS médianes étaient toutes les 2 de 87 mois (1-87 et 3-87 respectivement).

Les taux d'OS en fonction du temps et selon le nombre de lignes de traitement reçues (1 ou > 1) sont présentés dans les figures 7a et 7b respectivement pour la cohorte globale et les LNH T. L'OS à 5 ans était plus élevée si 1 seule ligne de traitement était réalisée avant la greffe *versus* >1 pour la cohorte globale (75% vs 63%,  $p=0.3$ ) et les LNH T (77% vs 66%,  $p=0.41$ ). Les différences ne sont cependant pas significatives. L'OS était similaire à 3 ans et 5 ans.

**Figure 7. Survie globale (OS) en fonction du temps selon le nombre de lignes de traitement.**

**6a : Cohorte Globale, 6b : LNH T**



| OS<br>$p=0.30$ | 1 ligne<br>(n=16)<br>% $\pm$ es | >1 ligne<br>(n=83)<br>% $\pm$ es |
|----------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 1 an           | 81 $\pm$ 10                     | 73 $\pm$ 5                       |
| 5 ans          | 75 $\pm$ 11                     | 63 $\pm$ 6                       |

| OS<br>$p=0.41$ | 1 ligne<br>(n=13)<br>% $\pm$ es | >1 ligne<br>(n=35)<br>% $\pm$ es |
|----------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 1 an           | 77 $\pm$ 12                     | 80 $\pm$ 7                       |
| 5 ans          | 77 $\pm$ 12                     | 66 $\pm$ 8                       |

OS : survie globale ; LNH : lymphome non hodgkinien ; es : erreur standard

## 8. Facteurs de risque de rechute

Concernant les caractéristiques des patients au diagnostic, il n'y avait pas de différence d'âge, de sexe ni d'antécédent de cancer entre ceux qui ont rechuté ou pas. Le type de LNH B ou T n'avait pas non plus d'influence. En effet, autant de patients atteints d'un LNH T et B rechutaient. Le taux de rechute ne différait pas que le stade soit localisé ou étendu, au diagnostic comme en pré-greffe. Les facteurs de mauvais pronostic connus (Bulk et IPI) n'avaient pas d'influence sur l'incidence de rechute.

Lorsqu'était comparée l'histoire thérapeutique des patients rechutant ou pas, la seule différence significative en faveur d'une rechute était la réalisation de radiothérapie (35% *versus* 15%,  $p=0.03$ ). Le nombre de lignes reçues et la réalisation d'une autogreffe n'avaient pas d'influence sur le taux de rechute. Par contre, avoir déjà reçu une première allogreffe avait tendance à être significativement lié à la rechute ( $p=0.1$ )

Le statut des patients (PS, Sorrow, IMC) au moment de la greffe était identique entre les 2 groupes. Par contre, l'absence de réponse avant greffe était associée à un risque de rechute plus important en post-greffe. En effet, 22% des patients en RC avant la greffe ont rechuté *versus* 50% des patients réfractaires ( $p=0.09$ )

Les caractéristiques des transplantations étaient comparables dans les 2 groupes en termes d'année (après 2015, les techniques de greffe avaient légèrement changé avec la mise en place des greffes haplo-identiques), d'âge, de type de conditionnement, de donneur, de source du greffon, de réalisation d'ICT, d'administration de SAL et de prophylaxie de la GVH. Par ailleurs, il y avait autant d'incompatibilité HLA, ABO, de sexe et de statut à risque de CMV dans les 2 groupes.

Le chimérisme avait tendance à être plus fréquemment (mais non significatif) de type mixte ou receveur dans le groupe des rechutes (16% *vs* 4%,  $p=0.13$ ) et moins de patients ont présenté une GVHa dans ce groupe (52% *vs* 63%), sans être significatif. De même, moins de patients ont présenté une GVHc dans le groupe des rechutes (39% *vs* 56%).

Les facteurs de risque de rechute testés sont présentés dans le tableau 8.

**Tableau 8. Analyse univariée des facteurs de risque de rechute**

|  | Rechute + (n=31) | Rechute - (n=68) | p     |
|--|------------------|------------------|-------|
| <b>Age au diagnostic (années), médiane (extrêmes)</b>      | 50 (25-64)       | 51 (21-65)       |       |
| <40  | 9 (29)           | 10 (15)          | 0,15  |
| 40-59  | 16 (52)          | 48 (71)          |       |
| >60  | 6 (19)           | 10 (15)          |       |
| <b>Sexe</b>  |                  |                  |       |
| Homme  | 20 (65)          | 49 (72)          | 0,49  |
| Femme  | 11 (35)          | 19 (28)          |       |
| <b>Antécédent de cancer</b>                                | 5 (16)           | 4 (6)            | 0,13  |
| <b>Type de lymphome non hodgkinien</b>                     |                  |                  |       |
| B  | 16 (52)          | 35 (52)          | 1     |
| T  | 15 (48)          | 33 (48)          |       |
| <b>Stade Ann Arbor au diagnostic (n=92)*</b>               |                  |                  |       |
| I/II   | 5 (16)           | 4 (6)            | 0,11  |
| III/IV   | 21 (68)          | 62 (91)          |       |
| <b>Forte masse tumorale au diagnostic</b>                  | 7 (23)           | 13 (19)          | 0,79  |
| <b>Index Pronostic International au diagnostic (n=92)*</b> |                  |                  |       |
| Faible   | 6 (19)           | 14 (21)          | 0,97  |
| Intermédiaire 1  | 10 (32)          | 23 (34)          |       |
| Intermédiaire 2  | 6 (19)           | 18 (26)          |       |
| Elevé  | 4 (13)           | 11 (16)          |       |
| <b>Stade Ann Arbor pré-greffe (n=92)*</b>                  |                  |                  |       |
| I/II   | 2 (6)            | 3 (4)            | 0,62  |
| III/IV   | 24 (77)          | 63 (93)          |       |
| <b>Nombre de lignes de traitement, médiane (extrêmes)</b>  | 3 (1-11)         | 3 (1-10)         |       |
| 1  | 4 (13)           | 12 (18)          | 0,42  |
| 2  | 6 (19)           | 22 (32)          |       |
| 3  | 12 (39)          | 21 (31)          |       |
| 4  | 3 (10)           | 7 (10)           |       |
| ≥ 5  | 6 (19)           | 6 (9)            |       |
| <b>Autogreffe</b>  | 16 (52)          | 32 (47)          | 0,83  |
| <b>Allogreffe</b>  | 2 (6)            | 0 (0)            | 0,1   |
| <b>Radiothérapie</b>                                       | 11 (35)          | 10 (15)          | 0,03* |
| <b>Performance status pré-greffe</b>                       |                  |                  |       |
| 0/1  | 29 (94)          | 66 (97)          | 0,59  |
| 2/4  | 2 (6)            | 2 (3)            |       |
| <b>Sorrow pré-greffe</b>                                   |                  |                  |       |
| Intermédiaire  | 20 (65)          | 40 (59)          | 0,29  |
| Elevé  | 11 (35)          | 28 (41)          |       |
| <b>Indice de Masse Corporelle pré-greffe</b>               |                  |                  |       |
| Maigre   | 2 (6)            | 3 (4)            | 0,2   |
| Normal   | 19 (61)          | 29 (43)          |       |
| Surpoids   | 6 (19)           | 28 (41)          |       |
| Obésité  | 4 (13)           | 8 (12)           |       |
| <b>Statut pré-greffe</b>                                   |                  |                  |       |
| Rémission complète   | 11 (35)          | 40 (59)          | 0,09  |
| Rémission partielle  | 12 (39)          | 20 (29)          |       |
| Stabilité  | 3 (10)           | 5 (7)            |       |
| Progression  | 5 (16)           | 3 (4)            |       |

\*7 patients non évaluables (maladie de Waldenström, lymphome cutané primitif)

**Tableau 8 (suite)**

|   | Rechute + (n=31) | Rechute - (n=68) | p    |
|---|------------------|------------------|------|
| <b>Année de transplantation</b>                     |                  |                  |      |
| 2007-2014   | 24 (77)          | 54 (79)          | 0,8  |
| 2015-2016   | 7 (23)           | 14 (21)          |      |
| <b>Age à la greffe (années), médiane (extrêmes)</b> | 51 (25-66)       | 54 (21-67)       |      |
| <40   | 8 (26)           | 8 (12)           | 0,16 |
| 40-59   | 16 (52)          | 47 (69)          |      |
| ≥60   | 7 (23)           | 14 (21)          |      |
| <b>Type de greffe</b>                               |                  |                  |      |
| Géno-identique                                      | 14 (45)          | 23 (34)          | 0,66 |
| Phéno-identique                                     | 11 (35)          | 33 (49)          |      |
| Haplo-identique                                     | 2 (6)            | 4 (6)            |      |
| Sang de cordon                                      | 4 (13)           | 8 (12)           |      |
| <b>Source du greffon</b>                            |                  |                  |      |
| Cellules souches périphériques                      | 24 (77)          | 52 (76)          | 1    |
| Moelle osseuse                                      | 3 (10)           | 8 (12)           |      |
| <b>Type conditionnement</b>                         |                  |                  |      |
| Myéloablatif  | 7 (23)           | 19 (28)          | 0,63 |
| Intensité atténuée                                  | 24 (77)          | 49 (72)          |      |
| <b>Sérum anti-lymphocytaire</b>                     | 21 (68)          | 40 (59)          | 0,51 |
| <b>Irradiation corporelle totale</b>                | 7 (23)           | 18 (26)          | 0,46 |
| <b>Incompatibilité de sexe (n=98)*</b>              |                  |                  |      |
| Aucune  | 15 (48)          | 43 (63)          | 0,31 |
| Receveur masculin / Donneur féminin                 | 9 (29)           | 12 (18)          |      |
| Receveur féminin / Donneur masculin                 | 7 (23)           | 12 (18)          |      |
| <b>Incompatibilité ABO (n=98)*</b>                  |                  |                  |      |
| Aucune  | 14 (45)          | 37 (54)          | 0,58 |
| Majeure   | 9 (29)           | 11 (16)          |      |
| Mineure   | 7 (23)           | 18 (26)          |      |
| Bidirectionnelle                                    | 1 (3)            | 1 (1)            |      |
| <b>Statut CMV Receveur/Donneur (n=98)*</b>          |                  |                  |      |
| R+/D+   | 9 (29)           | 15 (22)          | 0,83 |
| R+/D-   | 7 (23)           | 13 (19)          |      |
| R-/D+   | 5 (16)           | 14 (21)          |      |
| R-/D-   | 10 (32)          | 25 (37)          |      |
| <b>Incompatibilité HLA</b>                          | 4 (13)           | 15 (22)          | 0,41 |
| <b>Prophylaxie GVH</b>                              |                  |                  |      |
| Ciclosporine-Methotrexate                           | 13 (42)          | 33 (49)          | 0,18 |
| Ciclosporine-Cellcept                               | 4 (13)           | 17 (25)          |      |
| Ciclosporine seule                                  | 11 (35)          | 10 (15)          |      |
| Methotrexate -Tacrolimus                            | 1 (3)            | 4 (6)            |      |
| Ciclosporine-Cellcept-Endoxan                       | 2 (6)            | 4 (6)            |      |
| <b>Chimérisme</b>                                   |                  |                  |      |
| Donneur   | 26 (84)          | 65 (96)          | 0,13 |
| Mixte   | 4 (13)           | 2 (3)            |      |
| Receveur  | 1 (3)            | 1 (1)            |      |
| <b>GVH aigue</b>                                    |                  |                  |      |
| Tous stades   | 16 (52)          | 43 (63)          | 0,38 |
| Grade II-IV   | 11 (35)          | 31 (46)          | 0,39 |
| <b>GVH chronique</b>                                |                  |                  |      |
| Tous stades   | 12 (39)          | 38 (56)          | 0,13 |
| Extensive   | 9 (29)           | 15 (22)          | 0,46 |

GVH : réaction du greffon contre l'hôte ; R : receveur ; D : donneur ; \* 1 donnée manquante

## E. DISCUSSION

Notre étude rapporte les résultats à long terme, avec un suivi médian de 59 mois, de 99 patients allogreffés pour un LNH. Elle montre à 5 ans un taux de PFS à 51% et d'OS à 65%. Ces taux étaient plus élevés pour les patients atteints d'un LNH T (55% et 70% respectivement) comparativement aux patients atteints d'un LNH B (48% et 61%), sans différence significative toutefois ( $p=0.8$  et  $0.3$ ). Notre étude confirme ainsi que l'allogreffe garde une place dans le traitement des LNH en rechute et réfractaires. En effet, celle-ci permet d'obtenir des taux d'OS et de PFS intéressants chez des patients avec une maladie de pronostic très péjoratif à ce stade. Plus intéressant, il semble exister un plateau dans les courbes de survie où la majorité des événements surviennent précocement. On peut donc penser que les patients encore en vie au-delà de 2 ans sont peut-être guéris grâce à la greffe.

Dans cette étude, les critères d'inclusion étaient larges. De nombreux critères tant du point de vue du patient, de la maladie, de la greffe ou de l'évolution clinico-biologique ont été recueillis. L'étude permet ainsi de faire une bonne analyse des conditions de « vraie vie » de réalisation des allogreffes dans les LNH et de l'évolution des patients après celles-ci. Malgré tout, le biais d'information de toute étude rétrospective est inévitable. De plus, cette étude reste monocentrique et le nombre de patients inclus reste limité. Cependant, une des forces de notre étude est son suivi relativement long, peu d'études montrant des résultats avec un aussi long recul dans ce domaine.

### ***Caractéristiques des patients et de la greffe***

L'âge des patients de notre étude, majoritairement entre 40 et 60 ans, est un reflet de la population généralement allogreffée pour un LNH (89). Nous notons que le délai entre le diagnostic et la greffe était plus court pour les LNH T par rapport aux B. Ils avaient aussi reçu moins de lignes thérapeutiques. Cela montre que les LNH T sont généralement allogreffés plus précocement que les LNH B, probablement en raison de leur caractère très agressif et la difficulté d'obtenir une 2<sup>ème</sup> RC. De plus, le délai entre l'autogreffe et l'allogreffe était plus court pour les LNH T, montrant que les rechutes après auto-CSH peuvent être très précoces. Cela appuie la nécessité de mieux évaluer la place de l'allo-CSH par rapport à l'auto-CSH dans ces lymphomes, compte tenu des bons résultats à long terme obtenus dans notre étude. D'ailleurs, beaucoup moins de patients atteints de LNH T avaient été autogreffés par rapport aux LNH B. Certaines études ont montré qu'une autogreffe avait un impact pronostique péjoratif sur la survie (87). Cela explique peut-être en partie la moins bonne survie après allogreffe des patients avec un LNH B. Plus de conditionnements myéloablatifs avaient

été réalisés pour les LNH T. Cela est probablement en lien avec le fait qu'il y avait plus de maladies réfractaires avant la greffe dans ce groupe, bien que l'utilisation d'un tel conditionnement n'a pas réellement fait preuve de sa supériorité dans cette indication (92).

### ***Complications post-greffe***

Dans l'étude de Link et al (97), la prise de greffe a été évaluée sur la reconstitution hématologique. Les délais pour obtenir un taux de PNN > 500/mm<sup>3</sup> et de plaquettes > 50G/L étaient comparables aux nôtres (16 jours pour les PNN et 14 jours pour les plaquettes). Par ailleurs, le taux de neutropénie fébrile était moins important (57%) mais avec une documentation plus fréquente (73%). Dans notre étude, nous avons relevé tous les épisodes fébriles, que le patient soit en aplasie ou pas, ce qui peut expliquer cette différence. Certaines études ont reporté le taux de GVH dans leur cohorte de LNH allogreffés. Dans l'étude de Link (97), le taux de GVHa était un peu moins important (46%), tout comme le taux de GVHc (24%). La raison reste obscure. Il n'y avait pas plus d'incompatibilité HLA et du SAL avait été plus fréquemment utilisé dans notre étude. Le suivi médian plus faible dans leur étude peut être une explication pour la GVH chronique. Dans l'étude de McClune (89), le taux de GVHa était également plus faible (34%). L'origine de cette différence est peut-être que la GVHa était censurée à J100 dans leur étude. De notre côté, les GVH qui se déclaraient à plus de J100 avec une présentation aigue étaient considérées comme une GVH aigue. Par contre, les taux de GVH chronique étaient comparables à ceux de notre étude (51%). Dans notre étude, le taux de cancer secondaire est probablement sous-estimé car un suivi beaucoup plus long serait nécessaire pour pouvoir évaluer correctement ce critère, ces événements étant plus fréquents après 5 ans (114). Le taux de NRM n'était pas très élevé dans notre étude comparativement à celle de Mc Clune où elle variait de 22% à 34% selon les classes d'âge, mais nous avons utilisé un peu moins de conditionnement RIC (89).

Malgré un taux de complications infectieuses et de GVH notable qui altère la qualité de vie des patients, l'allogreffe reste à discuter pour les patients atteints d'un LNH compte tenu des résultats de survie. Nous devons néanmoins continuer à optimiser le type de conditionnement et choisir au mieux le donneur et le type de greffon afin de diminuer au maximum ces complications.

### ***Réponse post-greffe et rechute***

L'équipe de Kim a montré que parmi les patients en RC avant la greffe, 89% avaient maintenu la RC et 4% avaient été progressifs, ce qui est en accord avec nos résultats (87). Par ailleurs, la greffe permettait d'obtenir des taux de conversion en RC intéressants chez les patients réfractaires avant

la greffe (65%) (87). Cela concorde avec nos résultats mais la comparaison doit être prudente car le nombre de patients réfractaires avant la greffe dans notre étude était faible (n=16). Notre étude confirme du moins l'intérêt de l'effet GVL dans les LNH.

Dans l'étude de Kim (87), le taux de rechute avait été de 21% et 14% étaient décédés de leur rechute. La rechute était précoce avec la majorité des événements dans la première année, tout comme dans notre étude. Nous avons montré un taux de rechute plus élevé mais avec moins de patients décédés de NRM dans notre étude, ce qui biaise la comparaison. Par contre, il était relevé un taux similaire de décès lié à la rechute (68%). Une DLI a été réalisée pour 7 patients qui ont rechuté et a été efficace pour 42% d'entre eux. Cela était semblable dans notre étude. De plus, les patients qui ont répondu à la DLI étaient aussi tous atteints de LNH T. Pour l'équipe de McClune (89), le taux de rechute à 3 ans variait de 23 à 41% pour les LNH de bas grade et de 29 à 36% pour les LNH de haut grade à 3 ans. Cela était proche de nos résultats (31%). Le taux de décès lié à la rechute variait de 33 à 37% et était plus faible par rapport à notre étude. Cependant, plus de greffe avec un conditionnement MAC étaient réalisées, ce qui peut expliquer la différence.

### **Survie**

Des études antérieures ont rapporté des données de survie après allo-CSH dans les LNH. L'étude de Kim et al. (87) a montré un taux de PFS et d'OS à 3 ans respectivement de 36% et 39% avec une PFS et OS médiane respectivement de 10 et 16 mois. Nos résultats sont nettement meilleurs. Une des explications possibles est la présence dans leur cohorte d'un taux plus élevé de maladie réfractaire à la greffe (45%). De plus, leur cohorte est ancienne (1990-2001). Ainsi, les techniques de greffe réalisées divergent de notre étude car 100 % des conditionnements étaient de type MAC et il n'y avait pas de lympho-déplétion par SAL. Nous savons que les conditionnements RIC permettent de diminuer drastiquement la NRM (115) tout comme la lympho-déplétion qui entraîne moins de GVH. Quarante-deux pour cent des patients étaient alors décédés de NRM contre seulement 18% dans notre étude. Pour l'équipe de McClune qui reporte les résultats d'une large cohorte (89), la PFS à 3 ans variait de 25 à 38% pour les LNH agressifs et de 30 à 49 % pour les LNH indolents. L'OS à 3 ans variait elle de 34 à 50% pour les LNH agressifs et de 44 à 58% pour les indolents. Leurs résultats étaient globalement moins bons que dans notre étude mais leur population incluait en grande majorité des LNH B. Si l'on considère nos résultats de survie des LNH B, les données sont alors semblables. Une autre étude récente, dont les caractéristiques de greffe étaient proches de notre étude, a présenté des résultats de survie à long terme (97). Plus de la moitié des décès survenaient dans la première année de greffe, ce qui concorde avec nos résultats (65% des décès dans la 1<sup>ère</sup> année). Elle trouvait une OS médiane de 13 mois et une OS à 10 ans de 29%. Nos résultats sont

supérieurs avec une OS non atteinte à la fin de notre suivi médian de 59 mois. Une des différences possible est la présence de plus de patients avec un LNH B dans leur cohorte et aussi d'un plus grand nombre de patients chimioréfractaires à la greffe (30%). Cette étude a aussi montré une différence significative de PFS et d'OS selon le type histologique avec une OS à 10 ans de 55% pour les lymphomes T et de 16 % pour les lymphomes B agressifs. Dans notre étude, cette différence n'est pas significative. Cela est peut-être lié au fait que notre population de LNH B inclut des lymphomes agressifs mais aussi indolents. Par ailleurs, les lymphomes T cutanés conservent un taux de rechute important après allo-SCT (116) et ils sont inclus dans les LNH T de notre étude. Dans celle de McClune (89), le type histologique B *versus* T n'avait pas d'impact sur la survie mais le nombre de LNH T était faible par rapport aux LNH B.

### ***Facteurs pronostiques et survie***

L'étude de Kim montrait le caractère pronostique du statut de la maladie avant la greffe (87). En effet, 24% des patients chimioréfractaires étaient toujours en vie à la fin du suivi médian de 21 mois *versus* 62% des patients chimio-sensibles à la fin du suivi médian de 35 mois. Cela corrobore les résultats de notre étude où les patients avaient une survie significativement supérieure s'ils étaient en réponse avant la greffe. L'équipe de Link et al. retrouvait également un impact du statut avant la greffe sur la survie (97). Les patients en RC vs Rp vs réfractaires avait respectivement une OS à 5 ans de 54% vs 40% vs 27%. Nos résultats de survie, selon les 3 mêmes catégories montrent les mêmes résultats. L'étude de McClune (89) a montré que cela était valable dans tous les sous-groupes d'âges. Une évaluation de la maladie avant la greffe est donc primordiale, idéalement par Tep scanner (91). En effet, si la maladie n'est pas contrôlée, une nouvelle ligne thérapeutique (notamment par thérapie ciblée si la maladie est chimio-réfractaire) devrait se discuter afin de tenter de réaliser la greffe en condition de réponse pour obtenir les meilleurs résultats possibles de cette thérapeutique. La présence de lourds antécédents thérapeutiques a montré un impact pronostique péjoratif sur la survie (93) par augmentation de la NRM, tout comme la réalisation d'une auto-CSH antérieure (42). Il pourrait donc se discuter de réaliser une allo-CSH plus précocement dans la prise en charge thérapeutique. Cela est notamment évalué en 1<sup>ère</sup> ligne pour les lymphomes T compte tenu de leur moins bonne réponse à la chimiothérapie. Il a été montré que cette prise en charge était faisable et montrait des résultats intéressants (99,100). Cependant, cela reste encore débattu, étant donné que des taux de survie corrects peuvent être obtenus avec une auto-CSH seule (117). Dans notre étude, les patients ayant reçu une seule ligne thérapeutique avaient tendance à avoir une meilleure PFS, sans conséquence toutefois sur la survie globale. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec précaution compte tenu du faible nombre de patients ayant reçu une seule ligne de traitement. La

seule étude randomisée qui était susceptible de répondre à ce type de question (protocole AATT) a été malheureusement arrêtée de façon prématurée.

### ***Facteurs de risque de rechute***

Le seul facteur de risque de rechute significatif retrouvé dans notre étude est l'existence d'une radiothérapie antérieure. Cela a déjà été montré comme facteur pronostique pour la survie dans l'allo-SCT des LNH en analyse multivariée (87) mais il n'était pas noté si les patients étaient décédés de NRM ou de rechute.

Le statut pré-greffe avait tendance à avoir un impact sur le taux de rechute. Cela a été montré de manière significative dans une étude comportant une large cohorte avec un taux de rechute dans l'année variant de 73% si chimioréfractaire à 21% si chimio-sensible (118). Probablement trop peu de patients dans notre étude étaient réfractaires avant la greffe (n=16) et cette analyse manquait donc de puissance.

L'âge n'avait pas d'impact sur la rechute. McClune l'avait aussi montré (89). Il n'y avait pas non plus de répercussion de la GVH aigüe ni chronique sur le taux de rechute. Effectivement, seule la GVHc serait peut-être protectrice pour certains sous-types de LNH (119). Les types de conditionnement RIC ou MAC n'entraînaient pas plus de rechute, tout comme le type de donneur. Les autres études n'ont pas mis en évidence de lien non plus (92). Malgré tout, l'interprétation de cette analyse doit rester très prudente compte tenu du faible nombre de patients dans ces sous-groupes.

### ***Conclusion***

L'allo-CSH a bien sa place dans la prise en charge des LNH avec un taux de survie et de rémission à long terme très encourageant mais il reste encore à définir les conditions optimales de sa réalisation, notamment le moment le plus propice pour la réaliser. De plus, la découverte de nouvelles thérapies efficaces dans les LNH comme les thérapies ciblées (ibrutinib, idelalisib), les inhibiteurs de l'apoptose (venetoclax) et les immunomodulateurs (inhibiteurs de PD-1/PD-L1, cellules T avec récepteur chimérique d'antigène (*Chimeric Antigen Receptor-T cells*, CAR-T cells)) reprennent la question de l'intérêt de l'allogreffe dans les LNH en rechute ou réfractaires. Etant donné le recul insuffisant pour connaître la durée de réponse et la possibilité d'obtenir une nouvelle réponse après traitement par ces nouvelles molécules, il convient de ne pas laisser pour compte la réalisation d'allo-CSH. Il serait plutôt intéressant d'utiliser ces thérapies en « bridge to transplant » afin d'amener le patient à la greffe en meilleure réponse possible ou en cas de rechute post-allogreffe dans le but de renforcer l'effet GVL.

# **PARTIE 2 : APPORT DU <sup>90</sup>Y-IBRITUMOMAB TIUXETAN (ZEVALIN®) DANS LE CONDITIONNEMENT DE L'ALLOGREFFE POUR LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS B**

## **A. INTRODUCTION**

### **1. Rappels sur l'immunoradiothérapie**

L'immunoradiothérapie (RIT) a pour objectif de délivrer de manière ciblée des radiations ionisantes à des tumeurs radiosensibles via un Ac monoclonal. Le rationnel de son utilisation dans les lymphomes B repose d'une part sur le caractère multifocal et radiosensible des LNH et d'autre part sur la possibilité de combiner le radioisotope à un Ac monoclonal ciblant spécifiquement les cellules B. Cette technique permet une exposition continue à une faible dose de radiation avec une intensité décroissante dans le temps. Les avantages par rapport à l'immunochimiothérapie sont liés à l'absence de nécessité d'un système immunitaire fonctionnel pour détruire les cellules tumorales et la présence d'un effet létal sur les cellules tumorales voisines compte tenu des radiations émises (effet « crossfire »). L'efficacité dépend à la fois de l'Ac et du radio-isotope utilisé. Les avantages par rapport à la radiothérapie conventionnelle sont la protection des tissus sains aux radiations mais aussi l'administration ciblée de la radiothérapie aux cellules tumorales, atteintes directement par l'Ac monoclonal, et à celles plus en profondeur, inaccessibles à l'Ac. (120,121)

### **2. L'immunoradiothérapie pour les lymphomes non hodgkiniens B**

#### **a. Les agents utilisés : <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan ZEVALIN® et <sup>131</sup>I-tositumomab BEXXAR®**

Il y a 2 molécules approuvées pour la RIT dans les LNH B : le <sup>131</sup>I-tositumomab (<sup>131</sup>I-T) BEXXAR® (Corixa, GlaxoSmithKline, depuis 2005) et le <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan (<sup>90</sup>Y-IT) ZEVALIN® (Bayer Health Care, Spectrum Pharmaceuticals, depuis Novembre 2012). Ils ciblent tous les deux le marqueur de surface CD20.

Le  $^{90}\text{Y}$ -IT est composé de l'Ibritumomab, anticorps monoclonal anti-CD20 murin, et du Tiuxetan, chélateur du radionucléide Yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ). Le  $^{90}\text{Y}$  est un radioisotope émettant uniquement des ondes  $\beta$  à une distance de 5mm (100-200 cellules) permettant d'atteindre ainsi les cellules B ciblées mais aussi les cellules voisines inaccessibles compte tenu d'une masse importante, d'une faible vascularisation ou d'une faible expression du CD20. De plus, il induit un remodelage de la vascularisation tumorale permettant l'éradication de la tumeur, probablement en favorisant la migration de cellules immunitaires. (120)

Le traitement peut être délivré en une administration unique dans la mesure où il est émetteur  $\beta$  unique. Le traitement par  $^{90}\text{Y}$ -IT peut être complet en 7 à 9 jours. La dose est calculée selon le poids du patient et le taux plaquettaire. La dose recommandée est de 0.4mCi/kg si le taux plaquettaire est normal et de 0.3mCi/kg si le taux plaquettaire est compris entre 100 et 150G/L. La dose maximale recommandée est de 32mCi. Le Rituximab est donné à la posologie de 250mg/m<sup>2</sup> à J1 et J7 (parfois J8 ou J9). Cela permet ainsi d'éliminer les cellules B du sang périphérique pour permettre au radio-isotope de cibler les cellules tumorales dans les sites ganglionnaires (122). La dose de  $^{90}\text{Y}$ -IT est ensuite administrée dans les 4 heures en une perfusion de 10 minutes. La dose estimée de radiation absorbée par la tumeur est de 15 Grays avec un ratio tumeur/organe sain de 7:1. Aucune précaution vis-à-vis des radiations, hormis les précautions standards (recueil des urines, lavage des mains), n'est nécessaire après la perfusion. En effet, moins de 10% de l' $^{90}\text{Y}$  non lié est excrété dans les urines et ceci de manière complète dans les 24 heures. Il n'y a pas non plus de nécessité d'évaluer sa clairance ou sa dose dans les organes. (120)

Les effets secondaires principaux à court terme sont hématologiques (myélo-suppression), corrélés au niveau d'envahissement médullaire au début du traitement. L' $^{90}\text{Y}$ -IT ne devrait donc pas être administré chez les patients avec plus de 25% d'envahissement médullaire et/ou avec réserve médullaire précaire. Les cytopénies peuvent persister jusqu'à 12 semaines après l'administration et doivent donc être surveillés de manière hebdomadaire jusqu'à normalisation. Par ailleurs, de graves réactions à la perfusion, cytopénies ou toxidermies peuvent nécessiter l'arrêt du  $^{90}\text{Y}$ -IT. Les complications à long terme du traitement sont les cancers secondaires avec 5.2% de syndromes myélodysplasiques ou leucémies aiguës myéloblastiques. Il ne semble pas exister de risque plus important de cancer secondaire par rapport aux autres traitements des LNH (123). L'avantage du  $^{90}\text{Y}$ -IT par rapport aux chimiothérapies est l'absence des complications non-hématologiques standards (troubles digestifs, alopecie...) (124).

Le  $^{131}\text{I}$ -T est constitué de Iodine-131 ( $^{131}\text{I}$ ), radio-isotope émettant de la iodine, conjugué à l'Ac monoclonal anti-CD20 Tositusumab. Le  $^{131}\text{I}$  émet des radiations  $\beta$  (responsable de la majorité de la destruction tumorale) et  $\gamma$  (permet d'évaluer la distribution et la clairance de la radiation par

scanner). Le médicament a été retiré du marché depuis Octobre 2013 pour des raisons commerciales.

#### b. Intérêt du <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan ZEVALIN® dans le traitement des LNH B

L'intérêt du <sup>90</sup>Y-IT dans le traitement de multiples néoplasies B est fondé sur la présence du marqueur de surface CD20 dans 90% des LNH B matures et immatures, protéine transmembranaire ciblée par le médicament. Actuellement, son autorisation de mise sur le marché est accordée en traitement de consolidation après induction d'une rémission chez les patients atteints de LF non traités antérieurement et en traitement de rattrapage pour les LNH CD20+ en rechute ou réfractaire et qui ont déjà reçu du Rituximab.

En consolidation après une 1<sup>ère</sup> ligne d'immuno-chimiothérapie dans les LF (125), LBDGC (126,127) et LCM (128), le <sup>90</sup>Y-IT augmente le nombre de RC, la PFS et le temps sans traitement. Il permet ainsi de diminuer le nombre de cycles de chimiothérapies tout en prolongeant la durée de la rémission. En monothérapie dans les LF en 1<sup>ère</sup> ligne (129,130) et les LF (131,132), DLBCL (133) et LCM (134) en rechute ou réfractaires, il permet un taux de réponse durable similaire à la chimiothérapie et supérieur au rituximab seul. Le <sup>90</sup>Y-IT est donc un traitement particulièrement intéressant pour les patients âgés ou fragiles, non éligibles à une chimiothérapie ou une auto-CSH, d'autant plus qu'il est rapide et bien toléré avec peu d'impact sur la qualité de vie (135).

Récemment, il a été évalué l'ajout d'autres molécules dont le <sup>90</sup>Y-IT dans le conditionnement des greffes afin d'en améliorer l'efficacité. Plusieurs études ont montré que celui-ci pouvait être ajouté avec sécurité et donner de meilleurs résultats par rapport à un conditionnement standard. Pour l'auto-CSH, il semble exister un intérêt à ajouter du <sup>90</sup>Y-IT au conditionnement BCNU, Etoposide, Aracytine, Melphalan (BEAM) pour les NHL en rechute ou réfractaire (136,137) avec une augmentation de la PFS et de l'OS (138). Les résultats des études sont contradictoires pour son ajout dans les auto-CSH réalisées en 1<sup>ère</sup> ligne pour les MCL (139). Concernant les allogreffes, plusieurs études de phase 1-2 ont analysé l'ajout de <sup>90</sup>Y-IT à divers conditionnement RIC dans les NHL (140–144). Ces études ont montré que l'incorporation de <sup>90</sup>Y-IT dans les différents conditionnements ne majorait pas la toxicité de celui-ci et permettait des réponses durables.

Malgré les nombreuses preuves de l'efficacité du <sup>90</sup>Y-IT dans les NHL, il reste sous-utilisé pour diverses raisons dont notamment le coût, la difficulté d'organisation avec les médecins nucléaires et le manque d'études randomisées (120).

## **B. RATIONNELS ET OBJECTIFS DE L'ETUDE**

L'ajout de <sup>90</sup>Y-IT dans le conditionnement RIC des allogreffes des LNH B semble intéressant, même s'il n'y a pas eu d'études randomisées qui compare cette association à un conditionnement standard et permet donc de le confirmer.

Le protocole Zevallo était une étude de phase 2 qui a permis de montrer l'intérêt de l'ajout du <sup>90</sup>Y-IT à un conditionnement RIC de type Fludarabine, Busulfan et SAL (FB2S). Les résultats étaient prometteurs avec une faible NRM, des conversions en réponse complète et surtout des survies (survie sans événement et OS) de près de 80% à 3 ans (144).

L'intérêt de notre travail est d'analyser le devenir des patients après un suivi plus long et sur une cohorte plus importante, en incluant également des patients traités en dehors du protocole mais avec le même type de conditionnement. Nous avons également cherché à comparer le devenir de tous les patients allogreffés pour un LNH B, selon qu'ils aient reçu ou non un conditionnement à base de <sup>90</sup>Y-IT.

L'objectif principal est d'analyser la survie (PFS et OS) entre les 2 groupes.

L'objectif secondaire est d'analyser l'impact du type histologique de LNH B sur la survie.

## C. PATIENTS ET METHODES

### 1. Patients

Ont été inclus dans notre étude tous les patients âgés de plus de 18 ans ayant reçu une allo-CSH pour un LNH B :

- dans le cadre du protocole Zevallo qui était un protocole multicentrique et national, évaluant l'efficacité et la tolérance du  $^{90}\text{Y}$ -IT dans un conditionnement à intensité réduite avant allogreffe de CSH dans les lymphomes B CD20+ agressifs de l'adulte (18-65 ans). Les patients pour être inclus devaient être en bon état général, en réponse selon Cheson et avoir un donneur géno ou phénoïdentique (10/10 ou 9/10). Trente patients ont été inclus et analysés. Les résultats ont été publiés en 2015 (144). Pour cette étude, nous avons contacté tous les centres ayant des patients encore en vie et avons actualisé leur suivi à travers un questionnaire envoyé par mail à l'ensemble des investigateurs du protocole Zevallo.
- au CHU de Bordeaux entre le 01 Janvier 2007 et le 31 Décembre 2016, avec les mêmes critères qu'en partie 1, excepté que les patients étaient exclusivement atteints d'un LNH B. Le type de conditionnement pouvait être standard ou calqué sur le protocole Zevallo.

### 2. Lymphome et histoire thérapeutique

Nous avons recueilli les différents sous-types histologiques de LNH B (**lymphomes agressifs** (LBDGC et lymphomes indolents transformés), **LCM** et **lymphomes indolents** (LF et autres lymphomes indolents non transformés)), le nombre de lignes de traitement reçu avant la greffe, la réalisation ou non d'une autogreffe, ainsi que le statut de la maladie avant la greffe (RC, RP, MS, MP) en utilisant la classification de Cheson 2014 (15) pour les patients ayant bénéficié d'une TEP et d'un TDM ou la classification de Cheson 1999 (108) pour ceux ayant eu un TDM uniquement (classifications en annexe 5).

### 3. Allogreffe

L'état général des patients a été évalué au bilan pré-greffe par le Performance Status selon la classification OMS (109) (annexe 6). Les conditionnements étaient soit de type MAC soit de type RIC (111). Le typage HLA était réalisé comme détaillé en partie 1.

Le type de greffe et de conditionnement, la source du greffon, les principales incompatibilités (sexe, CMV et HLA), l'administration de <sup>90</sup>Y-IT et de SAL et le type de prophylaxie de la GVH ont été analysés.

Les allogreffes ont été réalisées comme détaillé en partie 1.

### 4. Evolution après la greffe

La prise de greffe était évaluée par la reconstitution hématologique et le chimérisme (Cf. partie 1).

L'efficacité et la toxicité à long terme ont été évaluées par la PFS et OS, le taux de rechute, la présence de GVH (aigüe ou chronique) ainsi que le taux de décès lié à une progression de la maladie ou à la NRM.

### 5. Analyse statistique

Concernant les méthodes d'analyse descriptive, les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage et les variables quantitatives ont été décrites en termes d'effectif, médiane et extrêmes.

La survie sans progression (PFS) a été calculée de la date de greffe à la date de rechute, progression, décès de toute cause ou date des dernières nouvelles. La survie globale (OS) a été calculée de la date de greffe à la date de décès de toute cause ou la date des dernières nouvelles. Les probabilités d'OS, PFS et NRM ont été calculées en utilisant l'analyse de Kaplan-Meier, avec test du log-rank pour les comparaisons univariées. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel informatique R 2.13.2 (Equipe de développement, Vienne, Autriche).

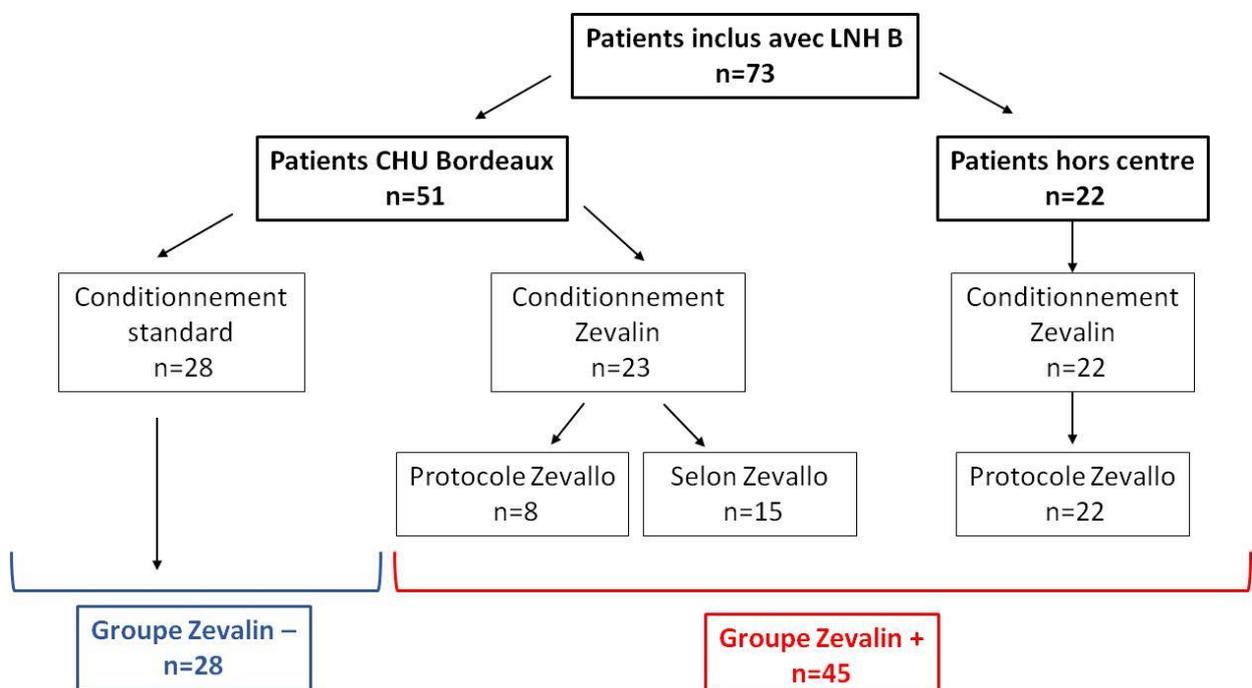
## D. RESULTATS

### 1. Patients

Au total, 73 patients avec un LNH B répondant aux critères définis ont été inclus (schéma A) :

- 45 (62%) ayant reçu du  $^{90}\text{Y}$ -IT dans leur conditionnement d'allogreffe (groupe Zevalin +) :
  - o 30 greffés dans le protocole Zevallo dans les CHU de Bordeaux (n=8), Nantes (n=4), Clermont-Ferrand (n=4), Montpellier (n=1) et Marseille (n=13) entre le 10 Février 2008 et le 30 Septembre 2010 (sur les 31 inclus car un non greffé).
  - o 15 greffés selon le protocole Zevallo au CHU de Bordeaux entre le 27 Janvier 2011 et le 14 Décembre 2016
- 28 (38%) n'ayant pas reçu de  $^{90}\text{Y}$ -IT dans leur conditionnement d'allogreffe (groupe Zevalin -), greffés au CHU de Bordeaux entre le 05 Février 2007 et le 07 Octobre 2016.

Schéma A. Inclusion des patients dans les groupes Zevalin + et Zevalin -



L'âge des patients au diagnostic était de 52 ans (24-64). Il y avait une prépondérance d'hommes (68%).

Environ la moitié des LNH B (52%, n=38) étaient de type agressif et faisaient partie plus fréquemment du groupe Zevalin - (61% vs 47%). Un quart des LNH B était de type MCL (23%, n=17) et étaient presque exclusivement dans le groupe Zevalin + (33% vs 7%). Le quart restant des LNH B était des lymphomes indolents (25%, n=18), en nombre égal entre les groupes Zevalin + (n=9) et Zevalin - (n=9). Les lymphomes indolents se répartissaient entre LF (n=18), LZM (n=2), maladie de Waldenström (n=1) et lymphome lymphocytaire (n=1).

Le nombre médian de lignes de traitement était de 3 (1-5). Les patients du groupe Zevalin - avaient reçu plus de lignes de traitement et en grande majorité au moins 3 lignes (86% vs 58%).

Soixante-dix-neuf patients ont été autogreffés (n=58), plus souvent dans le groupe Zevalin + (91% vs 61%). Le délai médian entre l'autogreffe et l'allogreffe était de 18 mois (2-63) et il était plus court dans le groupe Zevalin - (14 mois vs 19 mois) sans que ce soit significatif. Le délai entre le diagnostic et l'allogreffe était de 32 mois (3-130) et était aussi plus court dans le groupe Zevalin - (24 mois vs 27 mois) sans être significatif.

L'évaluation de la maladie avant allogreffe retrouvait 92% de patients en réponse (n=67) dont 55% de RC (n=40) et 37% de RP (n=27). Huit pour cent des patients restaient réfractaires (n=6) dont 5% de maladie stable (n=4) et 3% de maladie progressive (n=2). Plus de patients étaient en réponse dans le groupe Zevalin + (96% vs 85%).

L'âge médian à la greffe était de 56 ans (25-66). Il était légèrement plus jeune dans le groupe Zevalin - (53 ans vs 57 ans).

L'état général était bon à la greffe car 97% des patients (n=71) avaient un PS à 0 ou 1. Seulement 2 patients avaient un PS altéré entre 2 et 4 dans le groupe Zevalin + (4%).

Les principales caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau 9.

**Tableau 9 : Caractéristiques des patients**

|   | Tous<br>n=73 (%) | Zevalin +<br>n=45 (%) | Zevalin -<br>n=28 (%) |
|---|------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Age au diagnostic (années), médiane (extrêmes)</b>             | 52 (24-64)       | 54 (32-64)            | 48 (24-62)            |
| <40   | 11 (15)          | 6 (13)                | 5 (18)                |
| 40-59   | 53 (73)          | 33 (73)               | 20 (71)               |
| ≥60   | 9 (12)           | 6 (13)                | 3 (11)                |
| <b>Sexe</b>   |                  |                       |                       |
| Homme   | 50 (68)          | 30 (67)               | 20 (71)               |
| Femme   | 23 (32)          | 15 (33)               | 8 (29)                |
| <b>Type de lymphome</b>   |                  |                       |                       |
| Lymphome agressif   | 38 (52)          | 21 (47)               | 17 (61)               |
| Lymphome du manteau   | 17 (23)          | 15 (33)               | 2 (7)                 |
| Lymphome indolent   | 18 (25)          | 9 (20)                | 9 (32)                |
| <b>Nombre de lignes de traitement, médiane (extrêmes) (n=71)*</b> | 3 (1-5)          | 3 (1-5)               | 3 (2-5)               |
| 1   | 3 (4)            | 3 (7)                 | 0 (0)                 |
| 2   | 19 (27)          | 15 (35)               | 4 (14)                |
| 3   | 36 (51)          | 19 (44)               | 17 (61)               |
| ≥ 4   | 13 (18)          | 6 (14)                | 7 (25)                |
| <b>Autogreffe</b>   | 58 (79)          | 41 (91)               | 17 (61)               |
| Délai autogreffe-greffe (mois), médiane (extrêmes)                | 18 (2-63)        | 19 (2-63)             | 14 (2-57)             |
| <12mois   | 19 (26)          | 14 (31)               | 5 (18)                |
| 12-23mois   | 19 (26)          | 12 (27)               | 7 (25)                |
| ≥24mois   | 20 (27)          | 15 (33)               | 5 (18)                |
| <b>Délai diagnostic-greffe (mois), médiane (extrêmes)</b>         | 32 (3-130)       | 37 (4-107)            | 24 (3-130)            |
| <b>Statut à la greffe</b>   |                  |                       |                       |
| Rémission complète  | 40 (55)          | 26 (58)               | 14 (50)               |
| Rémission partielle   | 27 (37)          | 17 (38)               | 10 (36)               |
| Maladie stable  | 4 (5)            | 1 (2)                 | 3 (11)                |
| Maladie progressive   | 2 (3)            | 1 (2)                 | 1 (4)                 |
| <b>Age à la greffe (années), médiane (extrêmes)</b>               | 56 (25-66)       | 57 (32-66)            | 53 (25-64)            |
| <40   | 8 (11)           | 4 (9)                 | 4 (14)                |
| 40-59   | 46 (63)          | 26 (58)               | 20 (71)               |
| ≥60   | 19 (26)          | 15 (33)               | 4 (14)                |
| <b>Performance status à la greffe</b>                             |                  |                       |                       |
| 0/1   | 71 (97)          | 43 (96)               | 28 (100)              |
| 2/4   | 2 (3)            | 2 (4)                 | 0 (0)                 |

\*2 données manquantes

## 2. Caractéristiques de la greffe

Les principales caractéristiques de la greffe et du type de conditionnement sont détaillées dans les tableaux 10 et 11.

**Source du greffon :** Tous les patients du groupe Zevalin + ont reçu des CSP. Dans le groupe Zevalin -, 11% des greffes ont été réalisées à partir de la moelle osseuse et 29% à partir d'unités de sang placentaire.

**Donneur :** Les greffes ont été réalisées à partir d'un donneur géno-identique (45%) ou phénoïdentique (40%) dans les 2 groupes. Dans le groupe Zevalin -, 40% des greffes ont été réalisées à partir de donneurs alternatifs (greffe haploïdentique ou de sang de cordon).

### **Compatibilités :**

HLA : 81% des greffes ont été réalisées à partir de donneurs HLA-identiques, et plus fréquemment dans le groupe Zevalin + (91% vs 64%). Dans le groupe Zevalin -, 9 patients ont été greffés en situation d'incompatibilité HLA 9/10 (n=5) ou 8/10 (n=4). Dans cette dernière situation, les loci concernés étaient A+DR (n=2) ou A+B (n=2).

CMV : Plus de patients ont été greffés en situation d'incompatibilité CMV avec un donneur CMV+ et un receveur CMV- dans le groupe Zevalin - (30% vs 14%).

Sexe : Quarante pour cent des greffes ont été réalisées en situation d'incompatibilité de sexe, essentiellement dans le groupe Zevalin - (53% vs 29%).

**Conditionnement** : Un conditionnement de type RIC a été utilisé chez la plupart des patients (93%). Dans le groupe Zevalin -, 18% des patients ont reçu un conditionnement myéloablatif. Une ICT a été réalisée chez 12 patients à une dose de 2 Grays (n=11) ou 12 Grays (n=1), uniquement dans le groupe Zevalin -. Les principaux conditionnements utilisés sont détaillés dans le tableau 11.

**Prophylaxie de la GVH** : Quatre-vingt-treize pour cent des patients ont bénéficié d'une prophylaxie de la GVH à base de ciclosporine seule ou en association principalement avec le méthotrexate. Le SAL a été utilisé chez tous les patients du groupe Zevalin + à la posologie de 2, 5 mg/Kg et chez 9 patients du groupe Zevalin - à la posologie de 2,5 mg/Kg (n=2), 5 mg/Kg (n=6) ou 7,5 mg/Kg (n=1).

**Tableau 10 : Caractéristiques de la greffe**

|  | Tous<br>n=73 (%) | Zevalin +<br>n=45 (%) | Zevalin -<br>n=28 (%) |
|--|------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Source du greffon</b>                   |                  |                       |                       |
| Cellules souches périphériques             | 62 (85)          | 45 (100)              | 17 (61)               |
| Moelle osseuse                             | 3 (4)            | 0 (0)                 | 3 (11)                |
| Sang de cordon                             | 8 (11)           | 0 (0)                 | 8 (29)                |
| <b>Type de donneur</b>                     |                  |                       |                       |
| Géno-identique                             | 33 (45)          | 24 (53)               | 9 (32)                |
| Phéno-identique                            | 29 (40)          | 21 (47)               | 8 (29)                |
| Haplo-identique                            | 3 (4)            | 0 (0)                 | 3 (11)                |
| <b>Incompatibilité sexe</b>                | 32 (44)          | 24 (53)               | 8 (29)                |
| <b>Statut CMV Receveur/Donneur (n=71)*</b> |                  |                       |                       |
| R+/D+                                      | 13 (18)          | 8 (18)                | 5 (19)                |
| R+/D-                                      | 13 (18)          | 11 (25)               | 2 (7)                 |
| R-/D+                                      | 14 (20)          | 6 (14)                | 8 (30)                |
| R-/D-                                      | 31 (44)          | 19 (43)               | 12 (44)               |
| <b>Incompatibilité HLA (n=70)*</b>         |                  |                       |                       |
| 0  | 57 (81)          | 41 (91)               | 16 (64)               |
| 1  | 9 (13)           | 4 (9)                 | 5 (20)                |
| 2  | 4 (6)            | 0 (0)                 | 4 (16)                |
| A  | 4 (6)            | 0 (0)                 | 4 (16)                |
| B  | 4 (6)            | 0 (0)                 | 4 (16)                |
| C  | 3 (4)            | 3 (7)                 | 0 (0)                 |
| DR   | 4 (6)            | 0 (0)                 | 4 (16)                |
| DQ   | 2 (3)            | 1 (2)                 | 1 (4)                 |
| <b>Type conditionnement</b>                |                  |                       |                       |
| Intensité atténuée                         | 68 (93)          | 45 (100)              | 23 (82)               |
| Myéloablatif                               | 5 (7)            | 0 (0)                 | 5 (18)                |
| <b>Sérum anti-lymphocytaire</b>            | 54 (74)          | 45 (100)              | 9 (32)                |
| <b>Irradiation corporelle totale</b>       | 12 (16)          | 0 (0)                 | 12 (43)               |
| <b>Prophylaxie GVH</b>                     |                  |                       |                       |
| Ciclosporine-Methotrexate                  | 19 (26)          | 15 (33)               | 4 (14)                |
| Ciclosporine-Cellcept                      | 10 (14)          | 0 (0)                 | 10 (36)               |
| Ciclosporine seule                         | 36 (49)          | 30 (67)               | 6 (21)                |
| Methotrexate -Tacrolimus                   | 5 (7)            | 0 (0)                 | 5 (18)                |
| Ciclosporine-Cellcept-Endoxan              | 3 (4)            | 0 (0)                 | 3 (11)                |

R : receveur ; D : donneur ; GVH : réaction du greffon contre l'hôte

\*2 données manquantes ; \*greffes haplo-identiques exclues

**Tableau 11. Description des types de conditionnements réalisés pour la greffe.**  
**11a : groupe Zevalin + ; 11b : groupe Zevalin -.**

**11a**

| Type de conditionnement          | Drogues                  | Dose totale cumulée  | Jours d'administration |
|----------------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|
| <b>Associé au Zevalin (n=45)</b> | 90Y-ibritumomab tiuxetan | 0,4mCi/kg            | J-14                   |
|                                  | Rituximab                | 500mg/m <sup>2</sup> | J-21 et J-14           |
|                                  | Fludarabine              | 150mg/m <sup>2</sup> | J-6 à J-2              |
|                                  | Busulfan                 | 6,4mg/kg             | J-5 à J-4              |
|                                  | Sérum anti-lymphocytaire | 2,5mg/kg             | J-1                    |

**11b**

| Type de conditionnement   | Drogues                       | Dose totale cumulée   | Jours d'administration |
|---------------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------------|
| <b>FB2S (n=8)</b>         | Fludarabine                   | 150mg/m <sup>2</sup>  | J-6 à J-2              |
|                           | Busulfan                      | 6,4mg/kg              | J-4 à J-3              |
|                           | Sérum anti-lymphocytaire      | 5mg/kg                | J-2 à J-1              |
| <b>FC-ICT2Gy (n=8)</b>    | Fludarabine                   | 200mg/m <sup>2</sup>  | J-6 à J-2              |
|                           | Endoxan                       | 50mg/kg               | J-6                    |
|                           | Irradiation Corporelle Totale | 2Gy                   | J0                     |
| <b>FCR (n=5)</b>          | Fludarabine                   | 90mg/m <sup>2</sup>   | J-5 à J-3              |
|                           | Rituximab                     | 3375mg/m <sup>2</sup> | J-13, J-6, J1, J8      |
|                           | Endoxan                       | 60mg/kg               | J-5 à J-3              |
| <b>EDX-ICT12Gy (n=1)</b>  | Endoxan                       | 120mg/kg              | J-6 à J-5              |
|                           | Irradiation Corporelle Totale | 12Gy                  | J-9 à J-7              |
| <b>Bu-Cy (n=1)</b>        | Busulfan                      | 12,8mg/kg             | J-9 à J-6              |
|                           | Endoxan                       | 120mg/kg              | J-4 à J-3              |
| <b>Bu-Cy-Fluda (n=1)</b>  | Busulfan                      | 12,8mg/kg             | J-9 à J-6              |
|                           | Endoxan                       | 120mg/kg              | J-4 à J-3              |
|                           | Fludarabine                   | 90mg/m <sup>2</sup>   | J-4 à J-2              |
| <b>Bu-Cy-SAL (n=1)</b>    | Busulfan                      | 12,8mg/kg             | J-9 à J-6              |
|                           | Endoxan                       | 200mg/kg              | J-5 à J-2              |
|                           | Sérum anti-lymphocytaire      | 7,5mg/kg              | J-3 à J-1              |
| <b>RF-ICT2Gy (n=1)</b>    | Rituximab                     | 1375mg/m <sup>2</sup> | J-5, J1, J8            |
|                           | Fludarabine                   | 90mg/m <sup>2</sup>   | J-4 à J-2              |
|                           | Irradiation Corporelle Totale | 2Gy                   | J0                     |
| <b>Fluda-ICT2Gy (n=1)</b> | Fludarabine                   | 90mg/m <sup>2</sup>   | J-4 à J-2              |
|                           | Irradiation Corporelle Totale | 2Gy                   | J0                     |
| <b>RFC-ICT2Gy (n=1)</b>   | Fludarabine                   | 150mg/m <sup>2</sup>  | J-6 à J-2              |
|                           | Endoxan                       | 50mg/kg               | J-6                    |
|                           | Irradiation Corporelle Totale | 2Gy                   | J0                     |
|                           | Rituximab                     | 750mg/m <sup>2</sup>  | J-7 et J-1             |

### 3. Evolution

Les principales données de l'évolution des patients sont détaillées dans le tableau 12.

**Prise de greffe :** Le délai médian de sortie d'aplasie (PNN>500/mm<sup>3</sup>) était de 16 jours (3-27) et était globalement équivalent dans les 2 groupes. La durée médiane de reconstitution plaquettaire (> 20G/L et > 50G/L) était de 10 jours (0-45) et 13 jours (0-59) respectivement, sans différence notable entre les 2 groupes. Un seul patient du groupe Zevalin - n'est pas sorti d'aplasie et n'a pas dépassé le seuil de 20G/L de plaquettes. Sur les 64 patients évaluables pour le chimérisme, 89% et 96% avaient un chimérisme de type donneur dans les groupes Zevalin + et Zevalin - respectivement.

**GVH :** Le taux de GVH (aigüe ou chronique) était de 68%. Il était un peu plus important dans le groupe Zevalin - (75% vs 64%).

**Rechutes :** Le taux de rechute était de 23% et était équivalent dans les deux groupes. Toutefois, la rechute était plus précoce dans le groupe Zevalin + (4 mois vs 9 mois)

#### **Dernières nouvelles :**

Le suivi médian était de 75 mois (8-113).

A la DDN, 64% des patients étaient toujours en vie, notamment dans le groupe Zevalin + (69% vs 57%). Il y a eu plus de décès dans le groupe Zevalin - (43% vs 31%), essentiellement dus à la NRM (67% vs 43%). Le délai médian entre la greffe et le décès était de 8 mois (1-80), un peu plus précoce dans le groupe Zevalin - (6 mois vs 9 mois). Les incidences cumulées de NRM et de rechute en fonction du temps sont représentées sur la figure 8 pour les 2 groupes. Le taux de NRM à 3 ans était significativement plus élevée dans le groupe Zevalin - (29% vs 12%,  $p=0.05$ ).

A la DDN, 73% (n=54) des patients étaient en réponse dont 68% de RC et 5% de RP. Treize patients étaient réfractaires dont 12 avec une MP et 1 en MS. Globalement, les taux de réponses étaient comparables entre les groupes Zevalin + et Zevalin - (71% et 79% respectivement). Les statuts de la maladie avant la greffe et à la DDN sont exposés dans le tableau 13.

A la DDN, 22% des patients (n=16) présentaient des signes de GVH, plus fréquemment dans le groupe Zevalin - (29% vs 18%).

**Tableau 12 : Evolution après la greffe**

|  | Tous<br>n=73 (%) | Zevalin +<br>n=45 (%) | Zevalin -<br>n=28 (%) |
|--|------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>PNN &gt;500/mm3 (jours), médiane (extrêmes) (n=70)*</b> | 16 (3-27)        | 17 (11-22)            | 15 (3-27)             |
| Non atteint  | 1 (1)            | 0 (0)                 | 1 (4)                 |
| <b>Plq &gt;20G/L (jours), médiane (extrêmes) (n=70)*</b>   | 11 (5-45)        | 10 (5-16)             | 11 (7-45)             |
| Jamais <20G/L  | 17 (23)          | 10 (22)               | 7 (25)                |
| Non atteint  | 1 (1)            | 0 (0)                 | 1 (4)                 |
| <b>Plq &gt;50G/L (jours), médiane (extrêmes) (n=69)*</b>   | 13 (8-59)        | 13 (9-23)             | 15 (8-59)             |
| Jamais <50G/L  | 4 (5)            | 1 (2)                 | 3 (11)                |
| Non atteint  | 1 (1)            | 0 (0)                 | 1 (4)                 |
| <b>Chimérisme (n=64)*</b>                                  |                  |                       |                       |
| Donneur  | 59 (92)          | 33 (89)               | 26 (96)               |
| Mixte ou receveur  | 5 (8)            | 4 (11)                | 1 (4)                 |
| <b>GVH</b>   | 50 (68)          | 29 (64)               | 21 (75)               |
| <b>Rechute</b>   | 17 (23)          | 11 (24)               | 6 (21)                |
| Délai greffe-rechute (mois), médiane (extrêmes)            | 4 (1-63)         | 4 (1-63)              | 9 (1-19)              |
| <3   | 6 (8)            | 3 (7)                 | 3 (11)                |
| 3-6  | 3 (4)            | 3 (7)                 | 0 (0)                 |
| 6-12   | 1 (1)            | 1 (2)                 | 0 (0)                 |
| 12-24  | 4 (5)            | 1 (2)                 | 3 (11)                |
| >24  | 3 (4)            | 3 (7)                 | 0 (0)                 |
| <b>Statut à la date des dernières nouvelles</b>            |                  |                       |                       |
| Vivant   | 47 (64)          | 31 (69)               | 16 (57)               |
| Décédé   | 26 (36)          | 14 (31)               | 12 (43)               |
| <b>Décès (n=26)</b>  |                  |                       |                       |
| NRM  | 14 (54)          | 6 (43)                | 8 (67)                |
| Maladie  | 12 (46)          | 8 (57)                | 4 (33)                |
| Délai greffe-décès (mois), médiane (extrêmes)              | 8 (1-80)         | 9 (1-80)              | 6 (1-33)              |
| <3   | 6 (23)           | 2 (14)                | 4 (33)                |
| 3-6  | 4 (15)           | 2 (14)                | 2 (17)                |
| 6-12   | 7 (27)           | 5 (36)                | 2 (17)                |
| 12-24  | 5 (19)           | 2 (14)                | 3 (25)                |
| ≥24  | 4 (15)           | 3 (21)                | 1 (8)                 |
| <b>Statut maladie à la date des dernières nouvelles</b>    |                  |                       |                       |
| Rémission complète   | 50 (68)          | 31 (69)               | 19 (68)               |
| Rémission partielle  | 4 (5)            | 1 (2)                 | 3 (11)                |
| Maladie stable   | 1 (1)            | 1 (2)                 | 0 (0)                 |
| Maladie progressive  | 12 (16)          | 8 (18)                | 4 (14)                |
| Non évaluable  | 5 (7)            | 3 (7)                 | 2 (7)                 |
| <b>GVH à la date des dernières nouvelles</b>               | 16 (22)          | 8 (18)                | 8 (29)                |
| <b>Suivi médian (mois), médiane (extrêmes)</b>             | 75 (8-113)       | 80 (8-109)            | 70 (9-113)            |

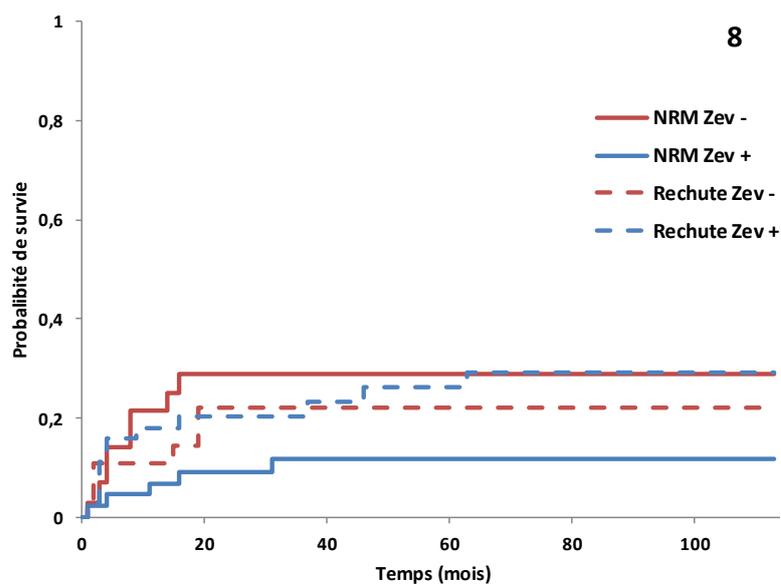
PNN : Polynucléaires Neutrophiles ; Plq : Plaquettes ; GVH : réaction du greffon contre l'hôte ;  
NRM : Mortalité non liée à la rechute. \*Données manquantes

**Tableau 13 : Statut de la maladie avant la greffe et à la date des dernières nouvelles**

|                     | Statut pré-greffe |         |        |       | Statut DDN |        |       |         |       |
|---------------------|-------------------|---------|--------|-------|------------|--------|-------|---------|-------|
|                     | RC                | RP      | MS     | MP    | RC         | RP     | MS    | MP      | NE    |
| Tous, n=73          | 40 (55)           | 27 (37) | 4 (5)  | 2 (3) | 50 (68)    | 4 (5)  | 1 (1) | 12 (16) | 5 (7) |
| Zevalin +, n=45 (%) | 26 (58)           | 17 (38) | 1 (2)  | 1 (2) | 31 (69)    | 1 (2)  | 1 (2) | 8 (18)  | 3 (7) |
| Zevalin -, n=28 (%) | 14 (50)           | 10 (36) | 3 (11) | 1 (4) | 19 (68)    | 3 (11) | 0 (0) | 4 (14)  | 2 (7) |

RC : rémission complète ; RP : rémission partielle ; MS : maladie stable ; MP : maladie progressive ; DDN : date des dernières nouvelles

**Figure 8. Incidence cumulée de mortalité non liée à la rechute (NRM) et de rechute en fonction du temps dans les groupes Zevalin + et Zevalin -**



| NRM<br>p=0.05 | Zevalin +<br>(n=45)<br>%± es | Zevalin -<br>(n=28)<br>%± es |
|---------------|------------------------------|------------------------------|
| 3 mois        | 2 ± 2                        | 7 ± 5                        |
| 1 an          | 7 ± 4                        | 21 ± 8                       |
| 2 ans         | 9 ± 4                        | 29 ± 9                       |
| 3 ans         | 12 ± 5                       | 29 ± 9                       |

Zev : Zevalin ; NRM : mortalité non liée à la rechute ; es : erreur standard

## 4. Survie

Le suivi médian était de 75 mois (8-113).

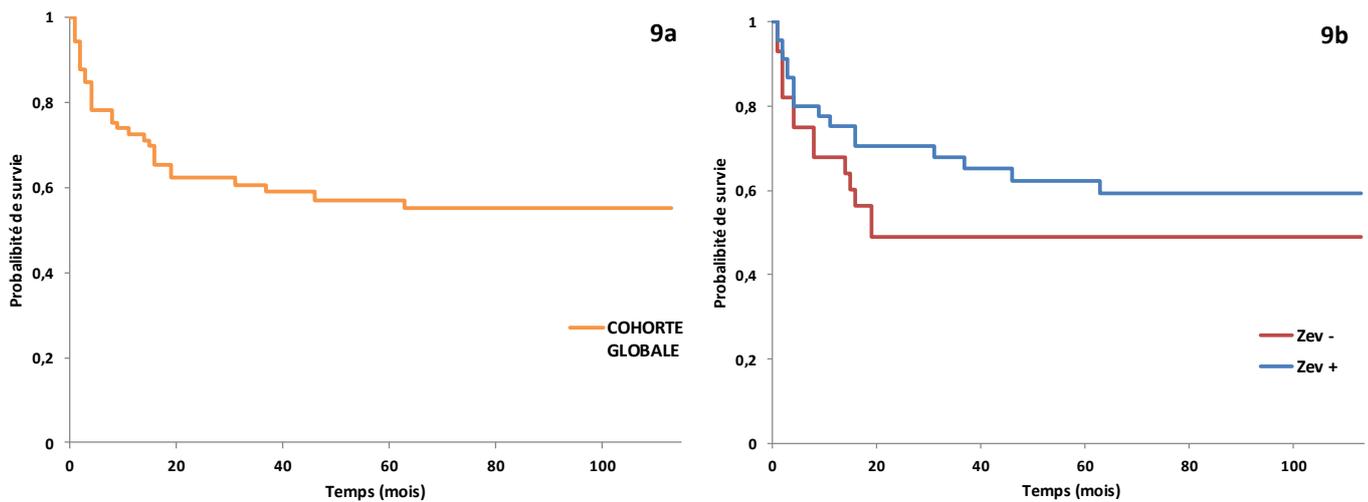
### PFS

A la date des DDN, la PFS médiane n'était pas atteinte pour la cohorte globale ni pour le groupe Zevalin + alors qu'elle était de 19 mois dans le groupe Zevalin - (1-19).

Les taux de PFS en fonction du temps sont présentés dans les figures 9a pour la cohorte globale et 9b pour les groupes Zevalin + et Zevalin -. La PFS était pour l'ensemble des patients de 57% à 5 ans et était plus élevée dans le groupe Zevalin + sans différence significative (62% vs 49%,  $p=0.27$ ).

**Figure 9. Survie sans progression (PFS) en fonction du temps.**

**9a : Cohorte Globale, 9b : Groupes Zevalin + et Zevalin -**



| PFS<br>$p=0.27$ | Cohorte Globale<br>(n=73)<br>%± es | Zevalin +<br>(n=45)<br>%± es | Zevalin -<br>(n=28)<br>%± es |
|-----------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1 an            | 73 ± 5                             | 75 ± 6                       | 68 ± 9                       |
| 3 ans           | 61 ± 6                             | 68 ± 7                       | 49 ± 10                      |
| 5 ans           | 57 ± 6                             | 62 ± 8                       | 49 ± 10                      |

PFS : survie sans progression ; Zev : Zevalin ; es : erreur standard

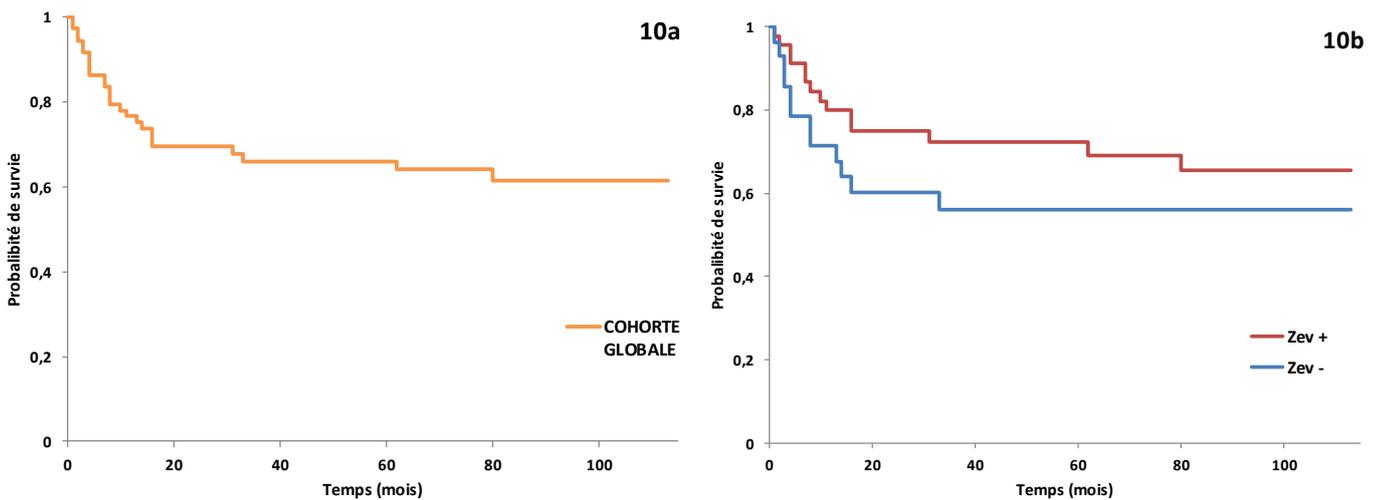
## OS

A la date des DDN, l'OS médiane n'était pas été atteinte, que ce soit pour la cohorte globale ou pour les groupes Zevalin + et Zevalin -.

Les taux d'OS en fonction du temps sont présentés dans les figures 10a pour la cohorte globale et 10b pour les groupes Zevalin + et Zevalin -. L'OS à 5 ans était pour l'ensemble des patients de 66% et était plus élevée dans le groupe Zevalin + sans différence significative (72% vs 56%,  $p=0.23$ ). L'OS était similaire à 3 et 5 ans.

**Figure 10. Survie globale (OS) en fonction du temps.**

**10a : Cohorte Globale, 10b : Groupes Zevalin + et Zevalin -**



| OS<br>$p=0.23$ | Cohorte<br>Globale (n=73)<br>% $\pm$ es | Zevalin +<br>(n=45)<br>% $\pm$ es | Zevalin -<br>(n=28)<br>% $\pm$ es |
|----------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1 an           | 77 $\pm$ 5                              | 80 $\pm$ 6                        | 71 $\pm$ 9                        |
| 3 ans          | 66 $\pm$ 6                              | 72 $\pm$ 7                        | 56 $\pm$ 10                       |
| 5 ans          | 66 $\pm$ 6                              | 72 $\pm$ 7                        | 56 $\pm$ 10                       |

OS : survie globale ; Zev : zevalin ; es : erreur standard

## 5. Impact du type de lymphome non hodgkinien B

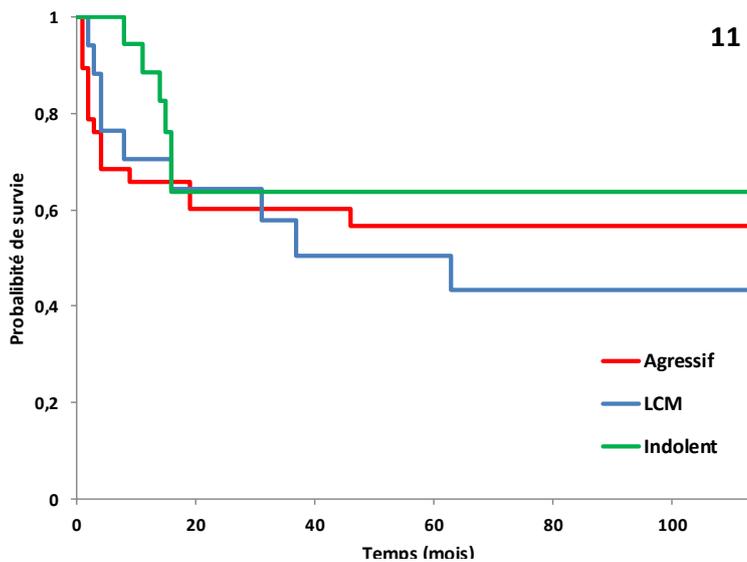
### PFS

Le taux de PFS est représenté en fonction du temps sur la figure 11 selon les sous-types histologiques de LNH B : agressifs, LCM et indolents.

La PFS médiane n'était pas atteinte pour les LNH agressifs et indolents alors qu'elle était de 63 mois (2-63) pour les LCM, avec un suivi médian de 75 mois.

Les taux de PFS à 1 an semblaient plus faibles pour les LNH agressifs et LCM par rapport aux LNH indolents (66% et 71% vs 89%, sans différence significative). La PFS à 5 ans n'était pas statistiquement différente entre les 3 groupes.

**Figure 11. Survie sans progression (PFS) selon le type de LNH**



| PFS   | Agressif<br>% ± es | LCM<br>% ± es | Indolent<br>% ± es |
|-------|--------------------|---------------|--------------------|
| 1 an  | 76 ± 8             | 70 ± 11       | 89 ± 8             |
| 3 ans | 60 ± 8             | 58 ± 12       | 64 ± 12            |
| 5 ans | 57 ± 8             | 51 ± 13       | 64 ± 12            |

PFS : survie sans progression ; LCM : lymphomes du manteau ; LNH : lymphome non hodgkinien ; es : erreur standard

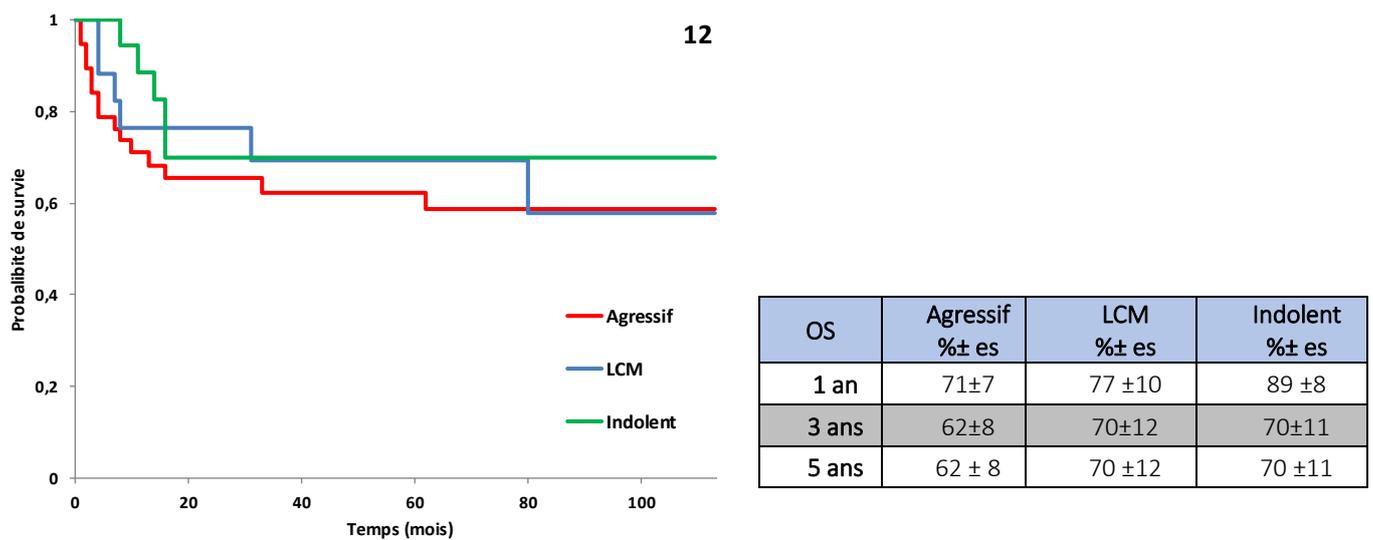
## OS

Le taux d'OS est représenté en fonction du temps sur la figure 12 selon les sous-types histologiques de LNH B : agressifs, LCM et indolents.

L'OS médiane n'était pas atteinte pour LNH agressifs ni pour les LCM et indolents avec un suivi médian de 75 mois.

Les taux d'OS à 1 an semblaient plus faibles pour les LNH agressifs et LCM par rapport aux LNH indolents (71% et 77% vs 89%, sans différence significative). L'OS à 5 ans n'était pas statistiquement différente entre les 3 groupes.

Figure 12. Survie globale (OS) selon le type de LNH



OS : survie globale ; LCM : lymphomes du manteau ; LNH : lymphome non hodgkinien ; es : erreur standard

## **E. DISCUSSION**

Notre étude, avec un suivi médian de 75 mois, permet pour la première fois de rapporter les résultats de survie à long terme de patients greffés pour un LNH B après un conditionnement comportant du <sup>90</sup>Y-IT. Ces résultats sont très encourageants avec un taux de PFS et d'OS à 5 ans de 62% et 72% respectivement. En les comparant avec ceux des patients qui n'ont pas reçu de <sup>90</sup>Y-IT (PFS et OS à 5 ans de 49% et 56% respectivement), les résultats semblent meilleurs mais les groupes n'étaient pas comparables et seule une étude cas-témoin ou prospective randomisée pourrait le prouver.

### ***Caractéristiques des patients et de la greffe***

Il faut relever dans notre étude que les groupes Zevalin + et - n'étaient pas comparables, fait inhérent à l'absence de randomisation. Tout d'abord, la répartition du type de LNH n'était pas similaire avec notamment une prédominance marquée de LCM dans le groupe Zevalin +. Par ailleurs, plus de patients étaient en réponse à la greffe dans le groupe Zevalin +. Cela est dû au fait que les patients inclus dans le protocole Zevallo devaient être en RP ou RC alors que ce n'était pas un critère de sélection pour les patients greffés hors protocole. Par ailleurs, les patients étaient plus âgés et avaient reçu plus de lignes de traitement avec moins d'autogreffe dans le groupe Zevalin -. De plus, plusieurs caractéristiques de greffe différaient entre les 2 groupes, notamment plus de conditionnements MAC, plus d'incompatibilités HLA et moins de SAL dans le groupe Zevalin -. De ce fait, la comparaison des résultats obtenus dans les 2 groupes (Zevalin + et Zevalin -) ne peut être considérée comme statistiquement significative malgré une tendance qui se dégage en faveur du groupe Zevalin +.

### ***Reconstitution hématologique***

Concernant la prise de greffe après un conditionnement comportant du <sup>90</sup>Y-IT, nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature. En effet, une reconstitution hématologique était notée dans tous les cas. La RIT ne semble donc pas être délétère pour la prise de greffe comme l'ont montré les différentes études de phase 2 (140–142). Cela est confirmé dans notre étude où la reconstitution hématologique est comparable dans les deux groupes.

## **GVH**

Dans notre étude, l'incidence de GVH était inférieure dans le groupe Zevalin +. Il faut néanmoins interpréter prudemment cette information car il y avait moins d'incompatibilité HLA et plus de SAL dans ce groupe. L'incidence de GVH semble au moins similaire à celle rapportée dans l'étude de Freytes (82). L'équipe de Cassaday (143) n'avait pas trouvé de différence en terme d'incidence de GVH entre conditionnement RIC et RIC + <sup>90</sup>Y-IT. L'ajout de <sup>90</sup>Y-IT ne semble donc pas majorer l'incidence de GVH aigüe comme cela avait déjà été montré dans l'étude de Bouabdallah et al. (144) et que nous confirmons sur une cohorte plus large. Par rapport à d'autres études de RIT associée à d'autres conditionnement comprenant notamment une ICT (140,141), les taux de GVH rapportés dans notre étude semblent plus faibles soulevant l'hypothèse d'une toxicité moins importante.

## **Rechutes et réponses**

L'incidence cumulée de rechute ne semble malheureusement pas diminuer avec le temps dans le groupe Zevalin + car on ne constate pas de phase de plateau. En effet, dans le protocole de phase 2 où le suivi médian était de 32 mois (144), le taux de rechute était de 7% alors que nous sommes à 21% dans notre étude avec un suivi plus long. Ce taux de rechute était similaire dans les 2 groupes Zevalin + et Zevalin -.

Dans notre étude, le taux de réponse semble légèrement supérieur dans le groupe Zevalin - comparativement au groupe Zevalin +. Il semble donc difficile de présumer d'un effet anti-tumoral spécifique de la radioimmunothérapie à travers ces résultats. Cela étant dit, l'apport réel du <sup>90</sup>Y-IT en association à un RIC ne peut être réellement évalué qu'au travers d'une étude randomisée.

## **Décès et survie**

Le nombre de décès par NRM est supérieur dans le groupe Zevalin -. Cela peut potentiellement s'expliquer par davantage de conditionnements myéloablatifs et une fréquence plus importante de GVH dans ce groupe d'autant plus qu'une étude comparant l'incidence de NRM dans des conditionnements de type RIC avec ou sans <sup>90</sup>Y-IT n'avait pas montré de différence significative (143). Cela est un argument supplémentaire en faveur de l'absence de toxicité surajoutée du <sup>90</sup>Y-IT à long terme comme cela est montré dans notre étude où on observe, avec un recul de 75 mois, une phase de plateau de NRM. D'autres études avec des conditionnements différents associés à la RIT ont montré des taux de NRM plus élevés (16% à 45%) avec un suivi pourtant plus court (140–142).

Avec un suivi plus long, les patients ayant reçu un conditionnement de type Zevallo semblent conserver un bénéfice en termes de survie globale avec une courbe en plateau alors que la PFS est en légère diminution. De la même façon, notre étude montre des taux de survie (OS et PFS) qui paraissent supérieurs dans le groupe Zevalin + mais sans réelle différence significative. Compte tenu des biais de sélection des patients discutés plus haut d'une part et du caractère rétrospectif de notre étude avec un faible nombre de patients d'autre part, il est difficile de tirer des conclusions formelles. L'étude de Cassaday avait montré une différence significative de PFS et OS en faveur de la RIT, même si celle-ci n'était pas associée au même conditionnement que le nôtre (143). La RIT était le seul facteur impactant les données de survie.

Nous pouvons au moins affirmer que l'ajout de <sup>90</sup>Y-IT ne semble pas majorer la toxicité (sous réserve d'un recul suffisamment long afin d'apprécier l'incidence de cancers secondaires éventuels) et que les résultats semblent plutôt encourageants.

De plus, nos résultats de survie, avec ce type de conditionnement, avec un suivi plus long, sont meilleurs que ceux rapportés avec d'autres conditionnements associés au <sup>90</sup>Y-IT où l'OS était comprise entre 44% et 60% et la PFS entre 30 et 44% (140–142).

### ***Type de LNH et survie***

Nous ne mettons pas en évidence d'impact du sous-type histologique de LNH sur la PFS et l'OS à long terme. La taille des sous-groupes a probablement manqué de puissance. Nous n'avons pas réalisé cette analyse dans les groupes Zevalin + et – car les effectifs étaient faibles. Cependant, 2 autres études (avec un effectif aussi faible que le nôtre) évaluant l'association <sup>90</sup>Y-IT et RIC avaient mis en évidence un impact pronostique du sous-type histologique sur la survie, les LF ayant une meilleure survie que les LCM et DLBCL (140,141).

### ***Conclusions***

Un des objectifs actuels de l'allogreffe est d'optimiser les résultats en améliorant l'efficacité d'une part et en diminuant la mortalité d'autre part tout en maintenant une qualité de vie pour le patient (83). Les études intégrant la RIT à un conditionnement de type RIC rentrent dans ce cadre et semblent être une voie prometteuse alors que d'autres molécules comme le rituximab semblent moins efficaces (145). Il serait donc intéressant de développer l'utilisation de la RIT dans le cadre de l'allogreffe en utilisant éventuellement d'autres radioisotopes, dans un programme de concertation commune avec les médecins nucléaires.

Notre étude est la première à rapporter des résultats avec un suivi aussi long dans le contexte d'une allogreffe ayant comporté un conditionnement RIC associé à de la RIT. Même si l'effectif peut sembler faible, notre cohorte est comparable aux autres études réalisées dans ce domaine. L'OS et la PFS semblent meilleures par rapport à un conditionnement sans RIT et la toxicité n'est pas majorée. Par ailleurs, l'association de la RIT à un RIC à base de Fludarabine, Busulfan et SAL telle que nous l'avons utilisée semble supérieure aux autres combinaisons rapportées dans la littérature. Seule une étude prospective et randomisée pourrait en apporter la preuve.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Classification des tumeurs du tissu lymphoïde selon l'OMS (édition révisée 2016) (11)

| Néoplasies lymphoïdes B matures  |
|--|
| Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire  |
| Lymphocytose B monoclonale *   |
| Leucémie pro-lymphocytaire B   |
| Lymphome de la zone marginale splénique  |
| Leucémie à tricholeucocytes  |
| Lymphome / Leucémie B splénique, non classable   |
| <i>Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique</i>                                    |
| <i>Leucémie à tricholeucocytes - variant</i>   |
| Lymphome lymphoplasmocytaire   |
| Macroglobulinémie de Waldenström   |
| Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), IgM *  |
| Maladie des chaînes lourdes $\mu$  |
| Maladie des chaînes lourdes $\gamma$   |
| Maladie des chaînes lourdes $\alpha$   |
| Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), IgG/IgA *                                    |
| Myélome multiple   |
| Plasmocytome solitaire osseux  |
| Plasmocytome extra-osseux  |
| Maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales *   |
| Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)          |
| Lymphome de la zone marginale ganglionnaire  |
| <i>Lymphome de la zone marginale ganglionnaire de type pédiatrique</i>                                     |
| Lymphome folliculaire  |
| Néoplasie folliculaire in situ *   |
| Lymphome folliculaire de type duodéal *  |
| Lymphome folliculaire de type pédiatrique *  |
| <i>Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4 *</i>  |
| Lymphome centro-folliculaire cutané primitif   |
| Lymphome à cellules du manteau   |
| Néoplasie à cellules du manteau in situ *  |
| Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS)                                 |
| de type B du Centre Germinatif *   |
| de type Activé B *   |
| Lymphome à grandes cellules B, riche en lymphocytes T/histiocytes  |
| DLBCL primitif du système nerveux central  |
| DLBCL primitif cutané, de type jambe   |
| DLBCL EBV <sup>+</sup> , NOS *   |
| <i>Ulcère cutané-muqueux EBV<sup>+</sup> *</i>   |
| DLBCL associé à une inflammation chronique   |
| Granulomatose lymphomatoïde  |
| Lymphome médiastinal (thymique) primitif à grandes cellules B  |
| Lymphome à grandes cellules B intravasculaire  |
| Lymphome à grandes cellules B, ALK <sup>+</sup>  |
| Lymphome plasmablastique   |
| Lymphome primitif des séreuses   |
| <i>DLBCL HHV8<sup>+</sup>, NOS *</i>   |
| Lymphome de Burkitt  |
| <i>Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q *</i>   |
| Lymphome B de haut grade, avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6 *                                   |
| Lymphome B de haut grade, NOS *  |
| Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Hodgkin classique |

## Annexe 1 suite

| Néoplasies lymphoïdes T et NK matures   |
|---|
| Leucémie pro-lymphocytaire T  |
| Leucémie T à grands lymphocytes à grains (LGL)  |
| <i>Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK</i>  |
| Leucémie agressive à cellules NK  |
| Lymphome T EBV <sup>+</sup> systémique de l'enfance *   |
| Syndrome lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme-like *  |
| Leucémie/lymphome T de l'adulte   |
| Lymphome NK/T extra-ganglionnaire, de type nasal  |
| Lymphome T associé à une entéropathie   |
| Lymphome T monomorphe épithéliotrope intestinal *   |
| <i>Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif *</i>                                      |
| Lymphome T hépatosplénique  |
| Lymphome T sous-cutané de type panniculite  |
| Mycosis fungoïdes   |
| Syndrome de Sézary  |
| Syndromes lymphoprolifératifs T CD30 <sup>+</sup> cutanés primitifs                                   |
| Papulose lymphomatoïde  |
| Lymphome à grandes cellules anaplasiques cutané primitif  |
| Lymphome T $\gamma\delta$ cutané primitif   |
| <i>Lymphome T CD8<sup>+</sup> cytotoxique agressif épidermotrope cutané primitif</i>                  |
| <i>Lymphome T CD8<sup>+</sup> acral primitif cutané *</i>   |
| <i>Syndrome lymphoprolifératif T CD4<sup>+</sup> à cellules petites et moyennes cutané primitif *</i> |
| Lymphome T périphérique, NOS  |
| Lymphome T angioimmunoblastique   |
| <i>Lymphome T folliculaire *</i>  |
| Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH *  |
| Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK <sup>+</sup>  |
| Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK <sup>-</sup> *  |
| <i>Lymphome à grandes cellules anaplasiques, associé à un implant mammaire *</i>                      |

Les entités provisoires sont listées en italique.

\* Changement depuis la classification OMS 2008

## Annexe 2 : Classification des stades d'extension des lymphomes non hodgkiniens B et T

### a. Classification d'Ann Arbor modifiée selon Costwolds pour les lymphomes B et T périphériques (102)

| Stade                          | Localisé si I/II, disséminé si III/IV   |
|--------------------------------|---|
| I                              | Atteinte d'une seule aire ganglionnaire   |
| II                             | Atteinte de 2 aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme   |
| III                            | Atteintes ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme   |
| IV                             | Atteintes extra-ganglionnaire distincte d'une localisation extra-ganglionnaire contiguë   |
| <b>Signes généraux</b>         |   |
| A                              | Absents   |
| B                              | Présence d'un ou plusieurs signes généraux :<br>- Fièvre supérieure 38°C pendant plus d'une semaine sans infection documentée<br>- Amaigrissement de plus de 10 % du poids du corps au cours des six derniers mois<br>- Sueurs nocturnes profuses obligeant le patient à se changer |
| <b>Lettres supplémentaires</b> |   |
| X                              | Masse tumorale volumineuse :<br>- masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (rapport MT > 0.33 sur un cliché thoracique de face)<br>- ou masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm |
| E                              | Ajouté aux stades I, II ou III si atteinte d'un seul viscère contigu ou situé à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint   |
| S                              | Ajouté au stade III si atteinte splénique   |

### b. Classification révisée de l'ISCL/EORTC pour les lymphomes T cutanés primitifs (23)

|          |   |
|----------|---|
| <b>T</b> | <b>Peau</b>   |
| T1       | Macules, papules et/ou plaques <10 % de la surface corporelle   |
| T2       | Plaques ≥ 10 % de la surface corporelle   |
| T3       | Tumeur(s) de plus de 1 cm de diamètre   |
| T4       | Erythrodermie ≥ 80 % de la surface corporelle   |
| <b>N</b> | <b>Ganglions</b>  |
| N0       | Absence d'adénopathie clinique; la biopsie n'est pas nécessaire   |
| N1       | Adénopathie(s) périphérique(s) ; histologie : Dutch grade 1 ou NCI LN0-2                                  |
| N1a      | Clone négatif   |
| N1b      | Clone positif   |
| N2       | Adénopathies périphériques ; histologie : Dutch grade 2 ou NCI LN3  |
| N2a      | Clone négatif   |
| N2b      | Clone positif   |
| N3       | Adénopathies périphériques cliniques ; histologie : Dutch grade 3-4 ou NCI LN4 ; clone positif ou négatif |
| Nx       | Adénopathies périphériques avec absence de confirmation histologique                                      |
| <b>M</b> | <b>Organes</b>  |
| M0       | Absence d'envahissement viscéral  |
| M1       | Atteinte viscérale prouvée histologiquement et organe spécifié  |
| <b>B</b> | <b>Sang</b>   |
| B0       | <5 % de lymphocytes atypiques dans le sang (cellules de Sézary)   |
| B0a      | Clone négatif   |
| B0b      | Clone positif   |
| B1       | >5 % de lymphocytes atypiques dans le sang  |
| B1a      | Clone négatif   |
| B1b      | Clone positif   |
| B2       | Cellules de Sézary >1000/mm <sup>3</sup> avec clone positif   |

**Classification Dutch et NCI-VA**

|                |   |
|----------------|---|
| <b>Grade 1</b> | <b>Lymphadénopathie dermopathique</b>   |
| <b>LN0</b>     | Absence de lymphocytes atypiques  |
| <b>LN1</b>     | Lymphocytes atypiques isolés et occasionnels (absence de cluster)                                     |
| <b>LN2</b>     | Beaucoup de lymphocytes atypiques ou clusters de 3 à 6 cellules                                       |
| <b>Grade 2</b> | <b>Présence de cellules à noyau cérébriforme</b>  |
| <b>LN3</b>     | Lymphocytes atypiques groupés ; architecture ganglionnaire préservée                                  |
| <b>Grade 3</b> | <b>Effacement partiel de l'architecture ganglionnaire ; beaucoup de cellules à noyau cérébriforme</b> |
| <b>LN4</b>     | Effacement partiel ou complet de l'architecture ganglionnaire   |
| <b>Grade 4</b> | <b>Effacement complet de l'architecture ganglionnaire par des lymphocytes atypiques</b>               |

| Stades | T   | N        | M | B     |
|--------|-----|----------|---|-------|
| IA     | 1   | 0        | 0 | 0 - 1 |
| IB     | 2   | 0        | 0 | 0 - 1 |
| IIA    | 1-2 | 1 - 2, X | 0 | 0 - 1 |
| IIB    | 3   | 0 - 2, X | 0 | 0 - 1 |
| IIIA   | 4   | 0 - 2, X | 0 | 0     |
| IIIB   | 4   | 0 - 2, X | 0 | 1     |
| IVA1   | 1-4 | 0 - 2, X | 0 | 2     |
| IVA2   | 1-4 | 3        | 0 | 0 - 2 |
| IVB    | 1-4 | 0 - 3, X | 1 | 0 - 2 |

X : ganglion cliniquement anormal sans confirmation histologique ou incapacité de remplir totalement les critères histopathologiques.

## Annexe 3 : Scores pronostiques des lymphomes non hodgkiniens B et T

### a. Lymphomes périphériques B et T : Index pronostique international (IPI) et IPI ajusté à l'âge

#### - Index Pronostique international (IPI) (20)

| Points | Facteurs de risque                         |
|--------|--|
| 1      | Age > 60 ans                               |
| 1      | Stade Ann Arbor III ou IV                  |
| 1      | LDH augmentées                             |
| 1      | Performance Status 2, 3, ou 4              |
| 1      | > 1site extra ganglionnaire atteint        |
| Score  | Groupes de risque (survie globale à 5 ans) |
| 0-1    | Faible (73%)                               |
| 2      | Intermédiaire faible (51%)                 |
| 3      | Intermédiaire élevé (43%)                  |
| 4-5    | Elevé (26%)                                |

#### - IPI ajusté à l'âge si âge ≤ 60ans (104)

| Points | Facteurs de risque                         |
|--------|--|
| 1      | Stade Ann Arbor III ou IV                  |
| 1      | LDH augmentées                             |
| 1      | Performance Status 2, 3, ou 4              |
| Score  | Groupes de risque (survie globale à 5 ans) |
| 0      | Faible (83%)                               |
| 1      | Intermédiaire faible (69%)                 |
| 2      | Intermédiaire élevé (46%)                  |
| 3      | Elevé (32%)                                |

### b. Lymphomes folliculaires (LF) : Index pronostique international des LF (FLIPI 1 et 2)

#### - FLIPI 1 (22)

| Points | Facteurs de risque                         |
|--------|--|
| 1      | Age ≥ 60 ans                               |
| 1      | Stade Ann Arbor III ou IV                  |
| 1      | Hémoglobine < 12 g/dl                      |
| 1      | LDH sériques augmentées                    |
| 1      | >4 sites ganglionnaires atteints*          |
| Score  | Groupes de risque (survie globale à 5 ans) |
| 0-1    | Faible (91%)                               |
| 2      | Intermédiaire (78%)                        |
| ≥ 3    | Elevé (53%)                                |

\* Sites ganglionnaires :

- Cervical (droit et/ou gauche)
- Epitrochléen (droit et/ou gauche)
- Inguinal (droit et/ou gauche)
- Poplité (droit et/ou gauche)
- Axillaire (droit et/ou gauche)
- Médiastinal (paratrachéal, médiastin, hilaire)
- Mésentérique (hile splénique et/ou hépatique, coeliaque, mésentérique)
- Para-aortique (para-aortique, iliaque primitif, iliaque externe)

- FLIPI 2 (105)

| Points | Facteurs de risque                                  |
|--------|---|
| 1      | Age > 60 ans  |
| 1      | Envahissement médullaire                            |
| 1      | Hémoglobine < 12 g/dl                               |
| 1      | β2microglobuline augmentée                          |
| 1      | Diamètre ganglion atteint > 6cm                     |
| Score  | Groupes de risque (Survie sans progression à 5 ans) |
| 0      | Faible (80%)  |
| 1-2    | Intermédiaire (51%)                                 |
| ≥ 3    | Elevé (19%)   |

c. Lymphomes T périphériques : Index pronostique international des lymphomes T (PIT) (21)

| Points | Facteurs de risque                         |
|--------|--|
| 1      | Age > 60 ans                               |
| 1      | LDH augmentées                             |
| 1      | Performance Status 2, 3, ou 4              |
| 1      | Envahissement médullaire                   |
| Score  | Groupes de risque (survie globale à 5 ans) |
| 0      | Faible (62%)                               |
| 1      | Intermédiaire faible (53%)                 |
| 2      | Intermédiaire élevé (33%)                  |
| 3-4    | Elevé (18%)                                |

d. Lymphomes du manteau (LCM) : Index pronostique international des LCM simplifié (MIPI) (106)

| Points | Age (années)                               | PS  | Taux LDH / normale | Taux de GB (G/L) |
|--------|--|-----|--------------------|------------------|
| 0      | < 50                                       | 0-1 | < 0,67             | < 6,7            |
| 1      | 50-59                                      |     | 0,67-0,99          | 6,7-9,99         |
| 2      | 60-69                                      | 2-4 | 1-1,49             | 10-10,49         |
| 3      | ≥ 70                                       |     | ≥ 1,5              | ≥ 15             |
| Score  | Groupes de risque (survie médiane en mois) |     |                    |                  |
| 0-3    | Faible (non atteinte)                      |     |                    |                  |
| 4-5    | Intermédiaire (51)                         |     |                    |                  |
| 6-11   | Elevé (29)                                 |     |                    |                  |

e. Macroglobulinémie de Waldenström : Système de score pronostique international des macroglobulinémies de Waldenström (ISSWM) (107)

| Points         | Facteurs de risque                         |
|----------------|--|
| 1              | Age > 65 ans                               |
| 1              | Plaquettes ≤ 100G/L                        |
| 1              | Hémoglobine ≤ 11,5g/dl                     |
| 1              | β2microglobuline > 3mg/L                   |
| 1              | IgM monoclonale > 7g/dL                    |
| Score          | Groupes de risque (survie médiane en mois) |
| 0-1 (sauf âge) | Faible (143)                               |
| 2 ou âge       | Intermédiaire (99)                         |
| ≥ 3            | Elevé (44)                                 |

## Annexe 4 : Evaluation radiologique de la réponse au traitement des lymphomes non hodgkiniens

### - Classification de Cheson 2014 si évaluation par Tep scanner et Scanner (15)

| Réponse et site                                  | Evaluation basée sur le Tep scanner   | Evaluation basée sur le Scanner  |
|--|---|--|
| <b>Complète</b>                                  | Réponse métabolique complète  | Réponse radiologique complète (tous les items) :   |
| Aires ganglionnaires et sites extra-lymphatiques | Score 1, 2 ou 3* avec ou sans masse résiduelle  | Régression des cibles ganglionnaires à $\leq 1,5$ cm<br>Absence d'atteinte extra-ganglionnaire                 |
| Lésion non mesurée                               | Non applicable  | Absence  |
| Organomégalie                                    | Non applicable  | Régression à la normale  |
| Nouvelles lésions                                | Aucune  | Aucune   |
| Moelle osseuse                                   | Pas d'évidence d'avidité de la MO pour le FDG   | Normale par morphologie; si indéterminée, IHC négative   |
| <b>Partielle</b>                                 | Réponse métabolique partielle   | Rémission partielle (tous les items) :   |
| Aires ganglionnaires et sites extra-lymphatiques | Score 4 ou 5 avec diminution de l'intensité comparé à la baseline et masse résiduelle de toute taille                       | $\geq 50\%$ de diminution de la somme de la taille de $> 6$ lésions mesurables                                 |
| Lésion non mesurée                               | Non applicable  | Absente/normale, régression, absence d'augmentation  |
| Organomégalie                                    | Non applicable  | Régression de la splénomégalie $>50\%$   |
| Nouvelles lésions                                | Aucune  | Aucune   |
| Moelle osseuse                                   | Persistance mais diminution de l'intensité de la moelle osseuse comparé à la baseline                                       | Non applicable   |
| <b>Maladie stable</b>                            | Absence de réponse métabolique  | Maladie stable   |
| Aires ganglionnaires et sites extra-lymphatiques | Score 4 ou 5 sans changement d'intensité comparé à la baseline  | $< 50\%$ de diminution de la somme de la taille de $> 6$ lésions mesurables                                    |
| Lésion non mesurée                               | Non applicable  | Pas d'augmentation compatible avec une progression   |
| Organomégalie                                    | Non applicable  | Pas d'augmentation compatible avec une progression   |
| Nouvelles lésions                                | Aucune  | Aucune   |
| Moelle osseuse                                   | Absence de changement depuis la baseline  | Non applicable   |
| <b>Maladie progressive</b>                       | Maladie métabolique progressive   | Maladie progressive (au moins 1 des items) :   |
| Aires ganglionnaires et sites extra-lymphatiques | Score 4 ou 5 avec augmentation d'intensité comparé à la baseline et/ou nouvelle avidité focale consistante avec le lymphome | Progression de $\geq 50\%$ de la moyenne des sommes de la taille des ganglions                                 |
| Lésion non mesurée                               | Aucune  | Apparition splénomégalie   |
| Nouvelles lésions                                | Nouvelle avidité focale consistante avec le lymphome  | Apparition ou progression nette  |
| Moelle osseuse                                   | Nouveau ou récurrent foyer avide au FDG   | Nouveau ganglion $>1,5$ cm ou site extraganglionnaire $>1$ cm<br>Apparition ou réapparition d'un envahissement |

- **Classification de Cheson 1999 si évaluation par Scanner (108)**

| Réponse                       | Examen clinique                             | Adénopathies               | Masses ganglionnaires    | Moelle osseuse        |
|-------------------------------|---|----------------------------|--------------------------|-----------------------|
| <b>Réponse complète</b>       | Normal                                      | Normales                   | Normales                 | Normale               |
| <b>Réponse incomplète</b>     | Normal                                      | Normales                   | Normales                 | Indeterminé           |
|                               | Normal                                      | Normales                   | > 75% de diminution      | Normale / indeterminé |
| <b>Réponse Partielle</b>      | Normal                                      | Normales                   | Normales                 | Positive              |
|                               | Normal                                      | ≥ 50% de diminution        | ≥ 50% de diminution      | Non relevant          |
|                               | Diminution foie/rate                        | ≥ 50% de diminution        | ≥ 50% de diminution      | Non relevant          |
| <b>Rechute et Progression</b> | Augmentation foie/rate et/ou nouveaux sites | Nouvelles et/ou Augmentées | Nouveaux et/ou Augmentés | Réapparition          |

## Annexe 5 : Classifications utiles pour l'évaluation pré-allogreffe

### a. Performance Status (PS) selon l'OMS (109)

| Score | Etat général   |
|-------|--|
| 0     | Capable d'avoir une activité normale sans restriction  |
| 1     | Activité physique discrètement réduite, mais ambulatoire moins de 25% du temps de jour au lit      |
| 2     | Ambulatoire, indépendant, mais incapable d'activité soutenue, debout moins de 50% du temps de jour |
| 3     | Capable uniquement de satisfaire ses besoins propres. Confiné au lit près de 75% du temps de jour  |
| 4     | Invalide, ne peut satisfaire seul à ses besoins propres. Alité toute la journée                    |
| 5     | Décès  |

### b. Indice de Masse Corporelle (IMC) selon l'OMS

| Classe   | Valeur IMC : poids en kg / (taille en m) <sup>2</sup> |
|----------|---|
| Maigre   | < 18,5  |
| Normal   | 18,5-24,9   |
| Surpoids | 25-29,9   |
| Obésité  | > 30  |

### c. Score de Sorror (110)

| Point | Comorbidité                               | Description de la comorbidité   |
|-------|---|---|
| 1     | Arythmie                                  | Fibrillation ou flutter auriculaire, syndrome du nœud sinusal, arythmies ventriculaires                                   |
| 1     | Cardiaque                                 | Coronaropathie nécessitant traitement médical ou stent, œdème aigü du poumon, infarctus du myocarde, FEVG ≤ 50%           |
| 1     | Maladie Inflammatoire intestinale         | Maladie de Crohn ou colite ulcérée  |
| 1     | Diabète                                   | Nécessitant un traitement par insuline ou antidiabétiques oraux   |
| 1     | Maladie cérébro-vasculaire                | Accident ischémique transitoire ou vasculaire cérébral  |
| 1     | Trouble psychiatrique                     | Dépression ou anxiété nécessitant un traitement ou un suivi psychiatrique   |
| 1     | Hépatique, légère                         | Hépatite chronique, bilirubine > 1N à 1,5N, ASAT/ALAT > 1N à 1,5N   |
| 1     | Obésité                                   | IMC > 35kg/m <sup>2</sup>   |
| 1     | Infection                                 | Nécessitant la poursuite d'un traitement anti-infectieux après J0   |
| 2     | Rhumatologique                            | Lupus érythémateux systémique, Polymyosite, Polyarthrite rhumatoïde, Connectivite mixte, Pseudo-polyarthrite rhizomélique |
| 2     | Ulcère peptique                           | Nécessitant un traitement   |
| 2     | Rénale, modérée/sévère                    | Créatininémie >2mg/dL, dialyse, antécédent de transplantation rénale  |
| 2     | Pulmonaire, modérée                       | DLCO et/ou VEMS/CV 66-80% ou dyspnée pour des activités légères   |
| 3     | Tumeur solide antérieure                  | Traitée, à l'exception des cancers cutanés en dehors des mélanomes  |
| 3     | Cardiopathie valvulaire                   | Excepté prolapsus valvulaire mitral   |
| 3     | Pulmonaire, sévère                        | DLCO et/ou VEMS/CV ≤ 65% ou dyspnée de repos nécessitant oxygénothérapie  |
| 3     | Hépatique, modérée/sévère                 | Cirrhose hépatique, bilirubine > 1,5N, ASAT/ALAT > 1,5N   |
| Score | Groupe de risque (survie globale à 2 ans) |   |
| 0     | Faible (71%)                              |   |
| 1-2   | Intermédiaire (60%)                       |   |
| ≥ 3   | Élevé (34%)                               |   |

## REFERENCES

1. Lymphome non hodgkinien : points clés - Lymphome non hodgkinien | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 28 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Lymphome-non-hodgkinien/Points-cles>
2. Perry AM, Jacques D, Nathwani BN, Maclennan KA, Müller-Hermelink HK, Boilesen E, et al. Classification of Non-Hodgkin Lymphoma in Seven Geographic Regions Around the World: Review of 4539 Cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Blood*. 3 déc 2015;126(23):1484-1484.
3. Boffetta P. I. Epidemiology of adult non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 1 juin 2011;22(suppl\_4):iv27-iv31.
4. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, et al. Etiologic Heterogeneity Among Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *JNCI Monogr*. 1 août 2014;2014(48):130-44.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. févr 2016;66(1):7-30.
6. Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: the end of an epidemic? *Int J Cancer*. 15 oct 2008;123(8):1917-23.
7. van de Schans S a. M, Issa DE, Visser O, Nooijen P, Huijgens PC, Karim-Kos HE, et al. Diverging trends in incidence and mortality, and improved survival of non-Hodgkin's lymphoma, in the Netherlands, 1989-2007. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. janv 2012;23(1):171-82.
8. Basso K, Dalla-Favera R. Germinal centres and B cell lymphomagenesis. *Nat Rev Immunol*. mars 2015;15(3):172-84.
9. de Leval L, Gaulard P. Pathology and biology of peripheral T-cell lymphomas. *Histopathology*. janv 2011;58(1):49-68.
10. Casulo C, Burack WR, Friedberg JW. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 1 janv 2015;125(1):40-7.
11. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
12. Herrera AF, Crosby-Thompson A, Friedberg JW, Abel GA, Czuczman MS, Gordon LI, et al. Comparison of referring and final pathology for patients with T-cell lymphoma in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer*. 1 juill 2014;120(13):1993-9.
13. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2008;26(25):4124-30.
14. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet Lond Engl*. 15 juill 2017;390(10091):298-310.

15. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2014;32(27):3059-68.
16. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, Hunt AA, Cameron L, Morris T, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 4 juill 2013;122(1):61-7.
17. Lossos IS, Gascoyne RD. Transformation of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. juin 2011;24(2):147-63.
18. Bastion Y, Sebban C, Berger F, Felman P, Salles G, Dumontet C, et al. Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. avr 1997;15(4):1587-94.
19. Noy A, Schöder H, Gönen M, Weissler M, Ertelt K, Cohler C, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mars 2009;20(3):508-12.
20. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 30 1993;329(14):987-94.
21. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, Bellei M, Mattei D, Vitolo U, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 1 avr 2004;103(7):2474-9.
22. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 1 sept 2004;104(5):1258-65.
23. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 15 sept 2007;110(6):1713-22.
24. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2014;32(27):3048-58.
25. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma Version 1.2016. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. févr 2016;14(2):196-231.
26. Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, Renner C, Pabst T, Driessen C, et al. Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2015;33(23):2523-9.
27. Lepretre S, Touzart A, Vermeulin T, Picquenot J-M, Tanguy-Schmidt A, Salles G, et al. Pediatric-Like Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy in Adults With Lymphoblastic Lymphoma: The GRAALL-LYSA LL03 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2016;34(6):572-80.

28. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 24 janv 2002;346(4):235-42.
29. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 août 2005;23(22):5027-33.
30. Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Fermé C, Casasnovas O, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 26 nov 2011;378(9806):1858-67.
31. Wilson WH, Jung S-H, Porcu P, Hurd D, Johnson J, Martin SE, et al. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica.* mai 2012;97(5):758-65.
32. Ng AK, Dabaja BS, Hoppe RT, Illidge T, Yahalom J. Re-Examining the Role of Radiation Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Modern Era. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2016;34(13):1443-7.
33. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 3 févr 2000;403(6769):503-11.
34. Molina TJ, Canioni D, Copie-Bergman C, Recher C, Brière J, Haioun C, et al. Young patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: analysis of data from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte/lymphoma study association phase III trial LNH 03-2B. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 déc 2014;32(35):3996-4003.
35. Villa D, Connors JM, Shenkier TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mai 2010;21(5):1046-52.
36. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, Yang Y, Pittaluga S, Wright G, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med.* août 2015;21(8):922-6.
37. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood.* 9 oct 2014;124(15):2354-61.
38. Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 oct 2012;30(28):3460-7.
39. Puvvada SD, Stiff PJ, Leblanc M, Cook JR, Couban S, Leonard JP, et al. Outcomes of MYC-associated lymphomas after R-CHOP with and without consolidative autologous stem cell transplant: subset analysis of randomized trial intergroup SWOG S9704. *Br J Haematol.* sept 2016;174(5):686-91.

40. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, Constine LS, Couban S, Stewart DA, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 31 oct 2013;369(18):1681-90.
41. Hagberg H, Gisselbrecht C, CORAL study group. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mai 2006;17 Suppl 4:iv31-32.
42. Fenske TS, Hamadani M, Cohen JB, Costa LJ, Kahl BS, Evens AM, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation as Curative Therapy for Patients with Non-Hodgkin Lymphoma: Increasingly Successful Application to Older Patients. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. sept 2016;22(9):1543-51.
43. Cohen JB, Han X, Jemal A, Ward EM, Flowers CR. Deferred therapy is associated with improved overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Cancer*. 1 août 2016;122(15):2356-63.
44. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, Hartig K, Weaver P, Rodriguez MA, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. juill 2010;150(2):200-8.
45. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 9 août 2012;367(6):520-31.
46. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet Lond Engl*. 6 août 2016;388(10044):565-75.
47. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 28 sept 2017;377(13):1250-60.
48. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Jerkeman M, Rätty R, Andersen NS, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol*. août 2012;158(3):355-62.
49. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol*. août 2017;92(8):806-13.
50. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 4 nov 2010;116(18):3418-25.
51. Sibon D, Fournier M, Brière J, Lamant L, Haioun C, Coiffier B, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 nov 2012;30(32):3939-46.

52. Hosing C, Champlin RE. Stem-cell transplantation in T-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Oncol*. 1 juill 2011;22(7):1471-7.
53. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2012;30(18):2190-6.
54. Gambacorti Passerini C, Farina F, Stasia A, Redaelli S, Ceccon M, Mogni L, et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst*. févr 2014;106(2):djt378.
55. Tsai H-J, Lin S-F, Chen C-C, Chen T-Y, Su W-C, Hwang W-L, et al. Long-term results of a phase II trial with frontline concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. févr 2015;94(2):130-7.
56. Yamaguchi M, Kwong Y-L, Kim WS, Maeda Y, Hashimoto C, Suh C, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 nov 2011;29(33):4410-6.
57. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 nov 2005;23(33):8447-52.
58. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2015;33(23):2516-22.
59. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. avr 1996;14(4):1282-90.
60. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mars 2013;24(3):561-76.
61. Ardesna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. avr 2014;15(4):424-35.
62. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 1 janv 2011;377(9759):42-51.
63. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 6 avr 2013;381(9873):1203-10.

64. Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, Wickham N, Feugier P, Leppa S, et al. Risk Factors and Outcomes for Patients With Follicular Lymphoma Who Had Histologic Transformation After Response to First-Line Immunochemotherapy in the PRIMA Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2016;34(22):2575-82.
65. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. août 2016;17(8):1081-93.
66. Khouri IF, Saliba RM, Erwin WD, Samuels BI, Korbling M, Medeiros LJ, et al. Nonmyeloablative allogeneic transplantation with or without 90yttrium ibritumomab tiuxetan is potentially curative for relapsed follicular lymphoma: 12-year results. *Blood*. 28 juin 2012;119(26):6373-8.
67. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, Ansell SM, Macon WR, Syrbu SI, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2013;31(26):3272-8.
68. Villa D, Crump M, Keating A, Panzarella T, Feng B, Kuruvilla J. Outcome of patients with transformed indolent non-Hodgkin lymphoma referred for autologous stem-cell transplantation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. juin 2013;24(6):1603-9.
69. Junkins-Hopkins Md JM. Aggressive cutaneous T-cell lymphomas. *Semin Diagn Pathol*. janv 2017;34(1):44-59.
70. Scarisbrick JJ, Kim YH, Whittaker SJ, Wood GS, Vermeer MH, Prince HM, et al. Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sézary syndrome: where are we now? *Br J Dermatol*. juin 2014;170(6):1226-36.
71. Kubica AW, Davis MDP, Weaver AL, Killian JM, Pittelkow MR. Sézary syndrome: a study of 176 patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. déc 2012;67(6):1189-99.
72. Salhany KE, Cousar JB, Greer JP, Casey TT, Fields JP, Collins RD. Transformation of cutaneous T cell lymphoma to large cell lymphoma. A clinicopathologic and immunologic study. *Am J Pathol*. août 1988;132(2):265-77.
73. Kaye FJ, Bunn PA, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, Fischmann AB, et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med*. 28 déc 1989;321(26):1784-90.
74. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. mai 2017;77:57-74.
75. Grigg A, Ritchie D. Graft-versus-lymphoma effects: clinical review, policy proposals, and immunobiology. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. sept 2004;10(9):579-90.
76. van Besien KW, de Lima M, Giralto SA, Moore DF, Khouri IF, Rondón G, et al. Management of lymphoma recurrence after allogeneic transplantation: the relevance of graft-versus-lymphoma effect. *Bone Marrow Transplant*. mai 1997;19(10):977-82.

77. Bishop MR, Dean RM, Steinberg SM, Odom J, Pavletic SZ, Chow C, et al. Clinical evidence of a graft-versus-lymphoma effect against relapsed diffuse large B-cell lymphoma after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. nov 2008;19(11):1935-40.
78. Russell NH, Byrne JL, Faulkner RD, Gilyead M, Das-Gupta EP, Haynes AP. Donor lymphocyte infusions can result in sustained remissions in patients with residual or relapsed lymphoid malignancy following allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. sept 2005;36(5):437-41.
79. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, De Latour RP, Vernant J-P, Mohty M, et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2008;26(14):2264-71.
80. van Besien K, Loberiza FR, Bajorunaite R, Armitage JO, Bashey A, Burns LJ, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood*. 15 nov 2003;102(10):3521-9.
81. Nagler A, Slavin S, Varadi G, Naparstek E, Samuel S, Or R. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a fludarabine-based low intensity conditioning regimen for malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. mai 2000;25(10):1021-8.
82. Freytes CO, Zhang M-J, Carreras J, Burns LJ, Gale RP, Isola L, et al. Outcome of lower-intensity allogeneic transplantation in non-Hodgkin lymphoma after autologous transplantation failure. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. août 2012;18(8):1255-64.
83. Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, Urbano-Ispizua A, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic stem cell transplantation activity in Europe 1999. *Bone Marrow Transplant*. mai 2001;27(9):899-916.
84. van Besien K, Carreras J, Bierman PJ, Logan BR, Molina A, King R, et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation for non-hodgkin lymphoma: long-term outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mai 2009;15(5):554-63.
85. Garciaz S, Castagna L, Bouabdallah R, Fürst S, Bramanti S, Coso D, et al. Familial haploidentical challenging unrelated donor Allo-SCT in advanced non-Hodgkin lymphomas when matched related donor is not available. *Bone Marrow Transplant*. juin 2015;50(6):865-7.
86. Jantunen E, Sureda A. The evolving role of stem cell transplants in lymphomas. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mai 2012;18(5):660-73.
87. Kim S-W, Tanimoto TE, Hirabayashi N, Goto S, Kami M, Yoshioka S, et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. *Blood*. 1 juill 2006;108(1):382-9.
88. Hamadani M, Benson DM, Hofmeister CC, Elder P, Blum W, Porcu P, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with relapsed chemorefractory aggressive non-hodgkin lymphomas. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mai 2009;15(5):547-53.

89. McClune BL, Ahn KW, Wang H-L, Antin JH, Artz AS, Cahn J-Y, et al. Allogeneic transplantation for patients age  $\geq 40$  years with non-Hodgkin lymphoma: encouraging progression-free survival. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juill 2014;20(7):960-8.
90. Link CS, Mies F, Scheele J, Kramer M, Schetelig J, Ordemann R, et al. Long-term follow-up of patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma receiving allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. nov 2016;51(11):1527-9.
91. Bachanova V, Burns LJ, Ahn KW, Laport GG, Akpek G, Kharfan-Dabaja MA, et al. Impact of Pretransplantation (18)F-fluorodeoxy Glucose-Positron Emission Tomography Status on Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Non-Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. sept 2015;21(9):1605-11.
92. Le Bourgeois A, Labopin M, Blaise D, Ceballos P, Vigouroux S, Peffault de Latour R, et al. Reduced-intensity versus reduced-toxicity myeloablative fludarabine/busulfan-based conditioning regimens for allografted non-Hodgkin lymphoma adult patients: a retrospective study on behalf of the Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 sept 2017;28(9):2191-8.
93. Kim J-W, Kim S-W, Tada K, Fukuda T, Lee J-H, Lee J-J, et al. Allogeneic stem cell transplantation in patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma who experienced relapse or progression after autologous stem cell transplantation: a Korea-Japan collaborative study. *Ann Hematol*. août 2014;93(8):1345-51.
94. Weisdorf D, Spellman S, Haagenson M, Horowitz M, Lee S, Anasetti C, et al. Classification of HLA-matching for retrospective analysis of unrelated donor transplantation: revised definitions to predict survival. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juill 2008;14(7):748-58.
95. Soiffer RJ, Lerademacher J, Ho V, Kan F, Artz A, Champlin RE, et al. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood*. 23 juin 2011;117(25):6963-70.
96. Castagna L, Boubdallah R, Furst S, Coso D, El Cheikh J, Faucher C, et al. Disease status is a more reliable predictive factor than histology in lymphoma patients after reduced-intensity conditioning regimen and allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*. juin 2013;48(6):794-8.
97. Link CS, Mies F, Scheele J, Kramer M, Schetelig J, Ordemann R, et al. Long-term follow-up of patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma receiving allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. nov 2016;51(11):1527-9.
98. Robinson S, Dreger P, Caballero D, Corradini P, Geisler C, Ghielmini M, et al. The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Leukemia*. févr 2015;29(2):464-73.
99. Loirat M, Chevallier P, Leux C, Moreau A, Bossard C, Guillaume T, et al. Upfront allogeneic stem-cell transplantation for patients with nonlocalized untreated peripheral T-cell lymphoma: an intention-to-treat analysis from a single center. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. févr 2015;26(2):386-92.

100. Robles M, Vigouroux S, Tabrizi R, Bouabdallah K, Dilhuydy M-S, Parrens M, et al. Allogeneic SCT for patients with high-risk peripheral T-cell lymphoma in first response. *Bone Marrow Transplant.* nov 2013;48(11):1484-5.
101. Duarte RF, Boumendil A, Onida F, Gabriel I, Arranz R, Arcese W, et al. Long-term outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a European society for blood and marrow transplantation lymphoma working party extended analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 oct 2014;32(29):3347-8.
102. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* nov 1989;7(11):1630-6.
103. Chin CK, Cheah CY. How I treat patients with aggressive lymphoma at high risk of CNS relapse. *Blood.* 17 août 2017;130(7):867-74.
104. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 1 mars 2007;109(5):1857-61.
105. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 sept 2009;27(27):4555-62.
106. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 15 janv 2008;111(2):558-65.
107. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 30 avr 2009;113(18):4163-70.
108. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* avr 1999;17(4):1244.
109. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* déc 1982;5(6):649-55.
110. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 15 oct 2005;106(8):2912-9.
111. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralto S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* déc 2009;15(12):1628-33.

112. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant.* juin 1995;15(6):825-8.
113. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* déc 2005;11(12):945-56.
114. Inamoto Y, Shah NN, Savani BN, Shaw BE, Abraham AA, Ahmed IA, et al. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* août 2015;50(8):1013-23.
115. Sirvent A, Dhedin N, Michallet M, Mounier N, Faucher C, Yakoub-Agha I, et al. Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* janv 2010;16(1):78-85.
116. de Masson A, Beylot-Barry M, Bouaziz J-D, Peffault de Latour R, Aubin F, Garciaz S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematologica.* mars 2014;99(3):527-34.
117. Beitinjaneh A, Saliba RM, Medeiros LJ, Turturro F, Rondon G, Korbling M, et al. Comparison of survival in patients with T cell lymphoma after autologous and allogeneic stem cell transplantation as a frontline strategy or in relapsed disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* mai 2015;21(5):855-9.
118. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, Carella A, Russell N, de Elvira CR, et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood.* 15 déc 2002;100(13):4310-6.
119. Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME, Klein JP, Zhang M-J, Carreras J, et al. The Impact of Graft-versus-Host Disease on the Relapse Rate in Patients with Lymphoma Depends on the Histological Subtype and the Intensity of the Conditioning Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* oct 2015;21(10):1746-53.
120. Rizzieri D. Zevalin® (ibritumomab tiuxetan): After more than a decade of treatment experience, what have we learned? *Crit Rev Oncol Hematol.* sept 2016;105:5-17.
121. Emmanouilides C. Radioimmunotherapy for non-hodgkin lymphoma : historical perspective and current status. *J Clin Exp Hematop JCEH.* nov 2007;47(2):43-60.
122. Cheson BD. The role of radioimmunotherapy with yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* 2005;19(5):309-22.
123. Andrade-Campos MM, Liévano P, Espinosa-Lara N, Soro-Alcubierre G, Grasa-Ulrich JM, López-Gómez L, et al. Long-term complication in follicular lymphoma: assessing the risk of

secondary neoplasm in 242 patients treated or not with 90-yttrium-ibritumomab-tiuxetan. *Eur J Haematol.* déc 2016;97(6):576-82.

124. Witzig TE, White CA, Gordon LI, Wiseman GA, Emmanouilides C, Murray JL, et al. Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2003;21(7):1263-70.
125. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Botto B, Rohatiner AZS, Salles G, et al. 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 juin 2013;31(16):1977-83.
126. Witzig TE, Hong F, Micallef IN, Gascoyne RD, Dogan A, Wagner H, et al. A phase II trial of RCHOP followed by radioimmunotherapy for early stage (stages I/II) diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: ECOG3402. *Br J Haematol.* sept 2015;170(5):679-86.
127. Zinzani PL, Tani M, Fanti S, Stefoni V, Musuraca G, Castellucci P, et al. A phase II trial of CHOP chemotherapy followed by yttrium 90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) for previously untreated elderly diffuse large B-cell lymphoma patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* avr 2008;19(4):769-73.
128. Smith MR, Li H, Gordon L, Gascoyne RD, Paietta E, Forero-Torres A, et al. Phase II study of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone immunochemotherapy followed by yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in untreated mantle-cell lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1499. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 sept 2012;30(25):3119-26.
129. Illidge TM, Mayes S, Pettengell R, Bates AT, Bayne M, Radford JA, et al. Fractionated <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy as an initial therapy of follicular lymphoma: an international phase II study in patients requiring treatment according to GELF/BNLI criteria. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 janv 2014;32(3):212-8.
130. Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, Lindén O, Viardot A, Keller U, et al. (90)Yttrium-ibritumomab-tiuxetan as first-line treatment for follicular lymphoma: 30 months of follow-up data from an international multicenter phase II clinical trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 janv 2013;31(3):308-13.
131. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 mai 2002;20(10):2453-63.
132. Gordon LI, Witzig T, Molina A, Czuczman M, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy produces high response rates and durable remissions in patients with previously treated B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma.* sept 2004;5(2):98-101.
133. Morschhauser F, Illidge T, Huglo D, Martinelli G, Paganelli G, Zinzani PL, et al. Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory diffuse large B-

cell lymphoma not appropriate for autologous stem-cell transplantation. *Blood*. 1 juill 2007;110(1):54-8.

134. Wang M, Oki Y, Pro B, Romaguera JE, Rodriguez MA, Samaniego F, et al. Phase II study of yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2009;27(31):5213-8.
135. Andrade-Campos MM, Montes-Limón AE, Soro-Alcubierre G, Grasa JM, Lopez-Gómez L, Baringo T, et al. Long-term efficacy of (90)Y ibritumomab tiuxetan therapy in follicular non-Hodgkin lymphoma and health-related quality of life. *Ann Hematol*. déc 2014;93(12):1985-92.
136. Decaudin D, Mounier N, Tilly H, Ribrag V, Ghesquières H, Bouabdallah K, et al. (90)Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with BEAM (Z -BEAM) conditioning regimen plus autologous stem cell transplantation in relapsed or refractory low-grade CD20-positive B-cell lymphoma. A GELA phase II prospective study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. avr 2011;11(2):212-8.
137. Shimoni A, Avivi I, Rowe JM, Yeshurun M, Levi I, Or R, et al. A randomized study comparing yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) and high-dose BEAM chemotherapy versus BEAM alone as the conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma. *Cancer*. 1 oct 2012;118(19):4706-14.
138. Auger-Quittet S, Duny Y, Daures J-P, Quittet P. Outcomes after (90) Yttrium-ibritumomab tiuxetan-BEAM in diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis. *Cancer Med*. août 2014;3(4):927-38.
139. Berger MD, Branger G, Klaeser B, Taleghani BM, Novak U, Banz Y, et al. Zevalin and BEAM (Z-BEAM) versus rituximab and BEAM (R-BEAM) conditioning chemotherapy prior to autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol*. sept 2016;34(3):133-9.
140. Bethge WA, Lange T, Meisner C, von Harsdorf S, Bornhaeuser M, Federmann B, et al. Radioimmunotherapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan as part of a reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with advanced non-Hodgkin lymphoma: results of a phase 2 study. *Blood*. 9 sept 2010;116(10):1795-802.
141. Gopal AK, Guthrie KA, Rajendran J, Pagel JM, Oliveira G, Maloney DG, et al. <sup>90</sup>Y-Ibritumomab tiuxetan, fludarabine, and TBI-based nonmyeloablative allogeneic transplantation conditioning for patients with persistent high-risk B-cell lymphoma. *Blood*. 28 juill 2011;118(4):1132-9.
142. Cabrero M, Martin A, Briones J, Gayoso J, Jarque I, López J, et al. Phase II Study of Yttrium-90-Ibritumomab Tiuxetan as Part of Reduced-Intensity Conditioning (with Melphalan, Fludarabine ± Thiotepa) for Allogeneic Transplantation in Relapsed or Refractory Aggressive B Cell Lymphoma: A GELTAMO Trial. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. janv 2017;23(1):53-9.
143. Cassaday RD, Storer BE, Sorrow ML, Sandmaier BM, Guthrie KA, Maloney DG, et al. Long-term outcomes of patients with persistent indolent B cell malignancies undergoing nonmyeloablative allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. févr 2015;21(2):281-7.

144. Bouabdallah K, Furst S, Asselineau J, Chevalier P, Tournilhac O, Ceballos P, et al. 90Y-ibritumomab tiuxetan, fludarabine, busulfan and antithymocyte globulin reduced-intensity allogeneic transplant conditioning for patients with advanced and high-risk B-cell lymphomas. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* janv 2015;26(1):193-8.
145. Doderio A, Patriarca F, Milone G, Sarina B, Miceli R, Iori A, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed/Refractory B Cell Lymphomas: Results of a Multicenter Phase II Prospective Trial including Rituximab in the Reduced-Intensity Conditioning Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* juill 2017;23(7):1102-9.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## **Survies prolongées après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les lymphomes non hodgkiniens : étude rétrospective**

### **-Intérêt d'un conditionnement à base de <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) dans les lymphomes non hodgkiniens B-**

**Contexte :** L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste une option dont la place est mal définie dans la prise en charge des lymphomes non hodgkiniens (LNH) de mauvais pronostic. Notre objectif est d'analyser la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) à long terme des patients allogreffés pour un LNH (B ou T) ainsi que le bénéfice potentiel du <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan (<sup>90</sup>Y-IT) à un conditionnement d'intensité réduite pour les LNH B.

**Patients et méthodes :** Tous les patients de plus de 18 ans allogreffés pour un LNH au CHU de Bordeaux entre le 01 Janvier 2007 et le 31 Décembre 2016 ont été inclus. Pour l'étude du <sup>90</sup>Y-IT, ont été inclus également les données actualisées des patients greffés hors centre dans le protocole Zevallo (LNH B) entre le 10 Février 2008 et le 30 Septembre 2010.

**Résultats :** Dans la cohorte globale, parmi les 99 patients greffés pour un LNH (51 LNH B, 48 LNH T), la PFS et l'OS à 5 ans étaient de 51% et 65% respectivement. Ces taux étaient plus élevés dans le groupe LNH T comparativement au groupe LNH B : 55% vs 48% (p=0.8) et 70% vs 61% (p=0.3) respectivement, sans que ce soit statistiquement significatif.

Un total de 73 patients a été greffé pour un LNH B (51 patients au CHU de Bordeaux et 22 hors centre). Parmi eux, 45 ont reçu un conditionnement à base de <sup>90</sup>Y-IT (30 dans le protocole Zevallo et 15 hors protocole) et 28 un conditionnement standard. Les taux de PFS et d'OS à 5 ans étaient plus élevés dans le groupe <sup>90</sup>Y-IT : 62% vs 49% (p=0.27) et 72% vs 56% (p=0.23) respectivement, sans significativité statistique.

**Conclusion :** L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet des survies prolongées chez les patients atteints de LNH de pronostic très péjoratif et reste une alternative thérapeutique à considérer. L'ajout de <sup>90</sup>Y-IT à un conditionnement d'intensité réduite semble améliorer la survie mais notre effectif est trop faible pour conclure de manière formelle et seule une étude randomisée pourrait le confirmer.

**Mots-clés :** lymphome non-hodgkinien ; allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan.