

UNIVERSITE DE NANTES

---

FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2016

N° 067

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Hématologie, Maladies du Sang

par

*Benoît TESSOULIN*  
Né le 17 Mai 1985 à Nantes

---

Présentée et soutenue publiquement le 25 Janvier 2016

---

*Allogreffe de cellules souches à conditionnement non-myéloablatif pour les patients atteints de lymphome à cellules du manteau en échec post-autogreffe.*

*Une étude rétrospective multicentrique de la SFGM-TC*

---

Président : Monsieur le Professeur MOREAU

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur LE GOUILL

## Table

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ABREVIATIONS</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>INTRODUCTION</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>PRISE EN CHARGE ACTUELLE DU LCM DU SUJET JEUNE</b> .....  | <b>7</b>  |
| - IMMUNO-CHIMIOThERAPIE EN PREMIERE LIGNE .....  | 7         |
| o <i>Immunothérapie anti-CD20</i> .....  | 7         |
| o <i>Aracytine Haute Dose</i> .....  | 8         |
| - AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES .....   | 11        |
| <b>PLACE DE L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES DANS LA PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME A CELLULES DU MANTEAU</b> .....   | <b>12</b> |
| - EXPERIENCE DE L'ALLOGREFFE A CONDITIONNEMENT MYELOABLATIF .....  | 13        |
| - EXPERIENCE DE L'ALLOGREFFE A CONDITIONNEMENT REDUIT .....  | 14        |
| - BILAN DES EXPERIENCES .....  | 16        |
| <b>ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES A CONDITIONNEMENT NON-MYELOABLATIF POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE LYMPHOME A CELLULES DU MANTEAU EN ECHEC POST-AUTOGREFFE. UNE ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE DE LA SFGM-TC</b> ..... | <b>18</b> |
| - OBJECTIFS DE L'ETUDE: .....  | 19        |
| - MATERIELS ET METHODES : .....  | 19        |
| o <i>Patients – critères d'inclusion – sélection des données</i> .....   | 19        |
| o <i>Méthodes statistiques</i> .....   | 20        |
| - RESULTATS .....  | 21        |
| o <i>Caractéristiques des patients</i> .....   | 21        |
| o <i>Statut des patients et détails de l'allogreffe</i> .....  | 23        |
| o <i>Suivi des patients et analyse de survie</i> .....   | 23        |
| o <i>Facteurs pronostics</i> .....   | 28        |
| - DISCUSSION .....   | 35        |
| o <i>Conclusions et Perspectives</i> .....   | 37        |
| <b>REFERENCES</b> .....  | <b>40</b> |

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| <b>ANNEXES</b> .....       | <b>47</b> |
| ○ <i>Score MIPI</i> .....  | 47        |
| ○ <i>Score sMIPI</i> ..... | 47        |

## Abréviations

LCM : lymphome à cellules du manteau

MS : maladie stable

RC : réponse complète

RP : réponse partielle

SG : survie globale

SSP : survie sans progression (décès ou rechute)

SSE : survie sans événement (décès, rechute ou autre événement défini)

NRM : Non-Relapse-Mortality, mortalité non liée à la rechute

RIC-Allo : Allogreffe de cellules souches à conditionnement réduit

GVHD : réaction du greffon contre l'hôte (cGVHD : chronique, aGVHD : aigüe)

## Introduction

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une hémopathie maligne de phénotype B, d'incidence faible (0.8 cas pour 100 000 hommes et 0.2 cas pour 100 000 femmes, par an) qui représente moins de 10% des lymphomes malins non hodgkiniens. Récemment, une série épidémiologique française rapportée par Leux et al. (Leux et al., 2014a) mettait en évidence un âge médian au diagnostic de 72 ans (intervalle, 30-92), Figure 1, et une prédominance masculine nette (74%). L'incidence du LCM augmente avec l'âge ; il s'agit d'une pathologie rarissime avant 45 ans. Les populations américaine (Wang and Ma, 2014) et britannique (Smith et al., 2015) partagent les mêmes caractéristiques avec des incidences annuelles de 0.64 et 0.86 pour 100 000, respectivement, la différence d'incidence liée au sexe étant la même qu'en France (Tableau 1).

| Incidence du LCM (2003-2009) |       |                   |                   |
|------------------------------|-------|-------------------|-------------------|
| Sexe                         | Taux* | Taux Standardisé* | Taux standardisé* |
|                              | Brut  | Europe            | France            |
| - Homme                      | 1,6   | 1,2               | 0,8               |
| - Femme                      | 0,5   | 0,3               | 0,2               |

Tableau 1 : taux bruts et standardisés de l'incidence de LCM, \*pour  $1.10^5$  habitants

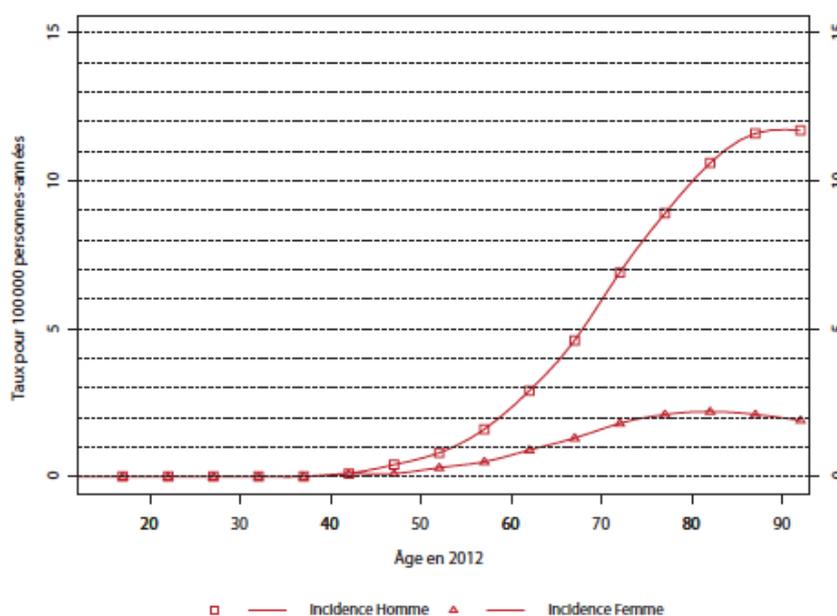


Figure 1. Incidence du diagnostic de LCM en France. INVS 2012

Le LCM a été initialement classé dans la catégorie des lymphomes B indolents (lymphome lymphocytaire intermédiaire, (1974; Weisenburger et al., 1981)), avant d'être individualisé sur des critères cytogénétique (translocation récurrente t(11 ;14)(q13 ;q32), (Tsujiimoto et al., 1984)) et biomoléculaire avec la surexpression de la cycline D1 (Zuckerberg et al., 1995). Sur le plan clinique, le LCM a été longtemps caractérisé par un taux de rémission faible et une survie globale médiocre (27% à 5ans) (1997; Weisenburger et al., 1981).

Plusieurs formes cliniques co-existent (Swerdlow et al., 2008): les atteintes nodulaires et médullaires, les atteintes leucémiques (associées à une splénomégalie, de pronostic réputé plus indolent et favorable) et les atteintes digestives réalisant une polypose lymphomateuse colique (Ferrer et al., 2007; Norton et al., 1995; Tiemann et al., 2005). L'atteinte médullaire est quasi-constante et détectable par cytométrie en flux (Ferrer et al., 2007).

La survie actuelle des patients atteints de LCM est variable et peut être prédite en partie par certains facteurs pronostics tels que le MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (Hoster et al., 2008)), construit sur des cohortes de patients prospectives, mais traitées avec hétérogénéité: les survies à 5 ans étant de 60%, 35% et 20% pour les groupes favorable, intermédiaire et défavorable. Dans la série rétrospective française (Leux et al., 2014b), les survies sont similaires à celles des cohortes de patients ayant servi à la construction du score MIPI avec une survie globale médiane à 5 ans de moins de 20% pour les MIPI élevés, de 40% pour les MIPI intermédiaires et de 60 % pour les scores MIPI les plus favorables. La récente étude épidémiologique de la cohorte britannique met en évidence une survie globale à 5 ans de 25% (IC 95%, 18.8–31.6), tandis que la cohorte nord-américaine retrouve des survies globales à 5 ans de 62% pour les patients entre 40 et 64 ans et 43% pour les patients de plus de 65ans. Ces données épidémiologiques récentes confirment que le LCM reste une hémopathie de phénotype B agressive, pour laquelle aucune étude n'a mis en évidence de plateau de survie sans évènement à distance de la prise en charge initiale.

## Prise en charge actuelle du LCM du sujet jeune

### Immuno-chimiothérapie en première ligne

La prise en charge s'est modifiée de façon récente par l'incorporation d'immunothérapie aux polychimiothérapies déjà utilisées et par l'ajout de régimes incorporant de hautes doses d'aracytine.

#### Immunothérapie anti-CD20

En 2005, le German Lymphoma Study Group (GLSG) (Lenz et al., 2005) mettait le premier en évidence, dans un travail prospectif randomisé, l'intérêt de l'addition du Rituximab au traitement standard CHOP. L'ajout du Rituximab, se traduisait par une amélioration du délai avant échec du traitement: la médiane était de 21 mois pour le bras R-CHOP contre 14 mois pour le CHOP seul ( $p=0.013$ ). La différence s'expliquait entre autres par une amélioration des réponses globale (RG) ( $p=0.005$ ) et complète (RC) ( $p=0.0002$ ). Cependant, aucune différence n'était détectée en terme de survie sans progression (SSP) ou de survie globale (SG). Afin d'évaluer l'impact du Rituximab sur la SG, Schulz et al. (Schulz et al., 2007) ont conduit une méta-analyse regroupant 3 essais (260 patients) qui mettait en évidence une amélioration de la survie globale avec un risque relatif (RR) de 0.6 (IC95% = 0.37 - 0.98) en faveur des patients exposés au Rituximab. Cependant, après avoir restreint l'analyse aux deux essais les plus homogènes (patients en première ligne, traités par CHOP ( $n=122$ ) ou MCP ( $n=90$ ), 212 patients), l'avantage semblait perdurer mais de façon non significative avec un RR de 0.78 (IC95% = 0.45 - 1.35). Enfin, dans le cas d'une consolidation en première ligne par autogreffe de cellules souches, Tam et al. (Tam et al., 2009) mettait en évidence la supériorité du groupe R-Chimio vs Chimio seule lorsqu'une autogreffe était réalisée en consolidation. Avec un suivi médian de 68 mois, la médiane de survie n'était pas atteinte dans le groupe Rituximab alors qu'elle était de 36 mois ( $p=0.04$ ) dans le groupe sans Rituximab. Le bénéfice du Rituximab ne semblait pas se prolonger au-delà de la première ligne de traitement. Ce travail rapportait la prise en charge des patients du MD Anderson de façon séquentielle et rétrospective, avec un conditionnement majoritairement basé sur l'irradiation corporelle totale et le cyclophosphamide (74%). Il s'agissait d'une petite série de patients autogreffés en première réponse ( $n=50$ ) exposés au Rituximab au cours de l'induction et/ou de l'autogreffe ( $n=21$ ) ou

sans Rituximab (n=29). Étonnement la séparation des courbes de survie sans progression se produisait seulement au bout de deux ans de suivi.

En 2011, une étude observationnelle rapportée par Griffiths (Griffiths et al., 2011) sur des sujets âgés de plus de 65 ans (n=638), mettait en évidence une amélioration de la survie médiane de 10 mois dans la cohorte R-Chimio (37 mois) comparée à la cohorte chimiothérapie seule (27 mois) ( $p < 0.001$ ). Les différences persistaient quand on ne prenait en compte que les patients recevant un traitement basé sur le CHOP. L'analyse de survie multivariée tenait compte de l'année de diagnostic comme facteur d'interaction et maîtrisait les autres paramètres des patients (âge, sexe, composantes socio-économiques, stade au diagnostic, etc...) par un « propensity score ».

#### Aracytine Haute Dose

L'incorporation d'aracytine (cytarabine, cytosine-arabinoside) à haute dose a également modifié le taux de réponse et la survie des patients.

#### ***Polychimiothérapies sans reinjection de cellules souches autologues***

La combinaison intensive HyperCVAD-MTX et Aracytine a été la première à être testée, sans (Khouri et al., 1998a) puis avec Rituximab (Romaguera et al., 2005). Les taux de réponse avant Rituximab étaient de 93.5% (dont 38% de RC) avec 4 cycles (Khouri et al., 1998b). A l'ère du Rituximab (Romaguera et al., 2005), cette association intensive permet d'atteindre un taux de réponse de 97%, et une RC chez 87% des patients (IC à 95%, 79-93). La survie sans échec (SSE) dans cette étude (sans consolidation par autogreffe, sauf 4 patients) est de 64% à 3 ans, sans plateau, dont tirent surtout bénéfice les patients les plus jeunes (SSE à 3ans de 75% vs 50%,  $p=0.05$ ), et les patients avec le pronostic le plus favorable *a priori* (LDH bas,  $\beta$ 2-microglobuline basse, IPI bas). La SG est améliorée (82% à 3 ans) comparativement aux cohortes historiques avec une traduction directe de l'amélioration de la SSE chez les sujets jeunes en survie globale (85% à 3 ans vs 75%). Cependant, ce contrôle du lymphome se fait au prix d'une toxicité importante, avec une mortalité non liée à la rechute (NRM) à 8% ; par ailleurs, 29% de patients n'arrivent pas au terme du programme thérapeutique (majoritairement pour toxicités hématologiques).

### ***Polychimiothérapies avant chimiothérapie intensive et réinjection de cellules souches autologues (Autogreffe)***

En 2002, Lefrère et al. (Lefrère et al., 2002) ont publié les résultats du groupe GELA sur le rattrapage par DHAP des patients insuffisamment répondeurs au CHOP (< que RC), l'étude avait débuté en 1995. Le taux de RC après 4 CHOP était de seulement 7% (2 RC), les patients insuffisamment répondeurs ont obtenu une RC avant autogreffe dans 84% des cas après le DHAP, avec un pourcentage de réponse au moins partielle de 92% des cas. De tels résultats soulignaient le bénéfice à incorporer l'Aracytine dans les polychimiothérapies de lymphomes du manteau probablement dès la première ligne. L'alternance CHOP/DHAP a été actualisée à l'ère du Rituximab par Geisler (Geisler et al., 2008) à travers l'expérience du groupe nordique (n=176 patients, Essai MCL-2) suivant un schéma alternant 3 cycles de R-Maxi CHOP (cyclophosphamide 1200 mg/m<sup>2</sup> IV, doxorubicin 75 mg/m<sup>2</sup> IV, vincristine 2 mg total IV; prednisone 100 mg de J1 à J5 PO) et 2 R-Haute-Dose-AraC (AraC-HD) suivis d'une consolidation par autogreffe conditionnée par BEAM. Ce régime permettait d'atteindre une réponse globale (RG) de 96%, dont 54% de RC. La survie globale et la survie sans évènement à 6 ans étaient de 70% et 56% respectivement. La mortalité non liée à la rechute était de 5%, mais cette étude comprenait une attitude d'autogreffe en première ligne, ce qui n'était pas le cas dans l'étude de Romaguera (NRM à 8%) par immunochimiothérapie seule. Il est à noter qu'aucun patient sans évènement après 5 ans de suivi n'a rechuté. Les résultats de cette étude (MCL-2) étaient pour tous les critères de réponse et de survie supérieurs à ceux de l'étude précédente du même groupe (MCL-1) (Andersen et al., 2003) qui comprenait 4 Maxi-CHOP d'induction puis une intensification avec autogreffe. A noter que ces patients (MCL-1), traités avant 2003, n'avaient pas reçu de Rituximab dont l'effet positif sur l'amélioration des taux de réponse et de survie est un facteur confondant pour les résultats de cette étude. Les chiffres du MCL-2 sont comparables à ceux de l'essai de phase 2 du GELA (Delarue et al., 2013) qui mettait en évidence une survie globale à 5ans de 75% avec une alternance de R-CHOP et R-DHAP avant autogreffe.

Afin de confirmer, ou pas, la supériorité de l'ajout d'aracytine à la chimiothérapie d'induction basée sur un régime « CHOP-like » seul avant autogreffe, un essai prospectif randomisé a été réalisé par le MCL network. L'essai comparait 3RCHOP + 3RDHAP à 6 RCHOP avant autogreffe. Les taux de rémissions globale et complète (dont moléculaire), ainsi que le temps jusqu'à échec du traitement (88m vs 46m, p=0.04) ont démontré le bénéfice en faveur du bras aracytine (Hermine and al., 2012).

| Auteur      | Année | Type             | N   | Régimes                          | RG% (RC%)          | SSP médiane      | SG médiane         | Non Accomplissement du schéma | Mortalité toxique |
|-------------|-------|------------------|-----|----------------------------------|--------------------|------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------|
| Dreyling    | 2005  | III Randomisée   | 122 | CHOP+/- R AutoG vs IFN- $\alpha$ | 98 (81) vs 99 (37) | 3.3 vs 1.4       | 83% vs 77% à 3 ans | 13%                           | 5% vs 0%          |
| Hermine     | 2012  | III Randomisée   | 455 | RCHOP vs RCHOP/RDHA P + AutoG    | 98 (63) vs 97 (60) | 3.8 vs 7.3       | 6.8 vs NA          | NR                            | 4%                |
| Van't Veer  | 2009  | II               | 87  | RCHOP+AraC-HD+AutoG              | 70 (64)            | NA (56% à 4 ans) | 66% à 4 ans        | 30%                           | 3%                |
| Geisler     | 2012  | II               | 160 | RMaxiCHOP + AraCHD + AutoG       | 96 (53)            | 7.4              | (58% à 10 ans)     | 9%                            | 5%                |
| Delarue     | 2013  | II               | 60  | RCHOP/RDHA P + AutoG             | 100 (96)           | 6.9              | 75% à 5 ans        | 18%                           | 1.5%              |
| Le Guill    | 2014  | III Randomisée   | 299 | R-DHAP + AutoG +/- R maintenance | NR (81)            | 74% à 3a         | 83% à 3a           | 11%                           | 4%                |
| Romaguera # | 2010  | II monocentrique | 97  | R-HyperCVAD                      | 97 (87)            | 4.6              | 64% à 10 ans       | 29%                           | 8%                |

Tableau 2. Régimes d'induction des lymphomes à cellules du manteau du sujet jeune à l'ère du Rituximab. # sans autogreffe en consolidation.

L'aracytine seule, associée au Rituximab ne semble pour autant pas suffisante pour induire des réponses satisfaisantes en pré-autogreffe ; en effet, le groupe nordique (Laurell et al., 2013) a stoppé prématurément son étude (Mcl-5) évaluant l'efficacité du R-Haute Dose d'Aracytine-Dexmaéthasone (R-DHA): 3 patients sur 5 n'ont pas eu de réponse ou l'avaient perdue avant l'autogreffe. Les résultats préliminaires du protocole LyMa montrent cependant que l'association avec un sel de platine avec un rythme d'administration de l'Aracytine en 48H rend cette stratégie (Cisplatine, R-DHAP majoritairement) très efficace dans l'obtention d'une rémission complète (CR+CRu = 81.5%), en particulier moléculaire (79% dans le sang et 66% dans la Moelle).

Il semble donc essentiel d'incorporer l'aracytine à l'ensemble des schémas de première ligne des sujets jeunes ; cependant, la dose d'aracytine avant autogreffe n'est pas définie pour l'instant.

| Etude  | Dose<br>Cumulée/cycle | Nb<br>Cycles | Schéma                                  |
|--|-----------------------|--------------|---|
| <b>Mcl2 – Geisler 2008</b>                         | 12g/m <sup>2</sup>    | 3            | 3R-MaxiCHOP alternés avec 3 AraC-HD     |
| <b>Delarue 2013</b>                                | 4g/m <sup>2</sup>     | 3            | 3 CHOP21 – 3 DHAP                       |
| <b>Lyma – Le Gouill 2013</b>                       | 4g/m <sup>2</sup>     | 4            | 4-RDHAP                                 |
| <b>HyperCVAD-MTX et Aracytine – Romaguera 2005</b> | 12g/m <sup>2</sup>    | 4-6          | HyperCVAD-MTX alternée avec AraC-HD-MTX |

Tableau 3. Régimes incorporant l'aracytine à haute dose et formulations.

## Autogreffe de cellules souches

L'autogreffe de cellules souches a montré un impact positif comparé au régime d'entretien par Interféron dans une étude du MCL network (Dreyling et al., 2005), avec une SSP médiane de 39mois vs 17mois ( $p=0.01$ ), et l'avantage en survie globale a été démontré sur un plus long suivi, le régime d'induction étant du CHOP. Une méta-analyse réalisée par Hoster et al. (Hoster et al., 2009) à partir de trois essais européens a évalué l'impact de l'autogreffe et du Rituximab, mettant en évidence que l'un et l'autre ont une efficacité additive sur l'amélioration de la durée sans maladie. En terme de survie globale, seule l'autogreffe semblait avoir un avantage significatif avec un risque relatif de 0.63 (IC95%, 0.41-0.97,  $p=0.04$ ), contre 0.70 (IC95%, 0.44-1.12,  $p=0.14$ ) pour le Rituximab.

En ce qui concerne les conditionnements d'autogreffe dans le LCM, la majorité des études a eu recours à du BEAM ou à un conditionnement reposant sur une irradiation corporelle totale (ICT, ICT/Cyclo ou TAM). L'analyse de la base française de la SFGM-TC (Touzeau et al., 2013) met en évidence chez 500 patients, une réduction de l'utilisation de l'ICT (plus de 60% entre 1992-1996, moins de 40% entre 2005-2008) chez les patients autogreffés. L'association Anthracyclines-HD-AraC et TAM ou ICT est associée à une amélioration de la SSP en analyse multivariée mais on ne peut cependant affirmer que le bénéfice observé est en lien avec la ICT qui est le plus souvent associée à l'Aracytine dans cette étude. La performance de la ICT dans le conditionnement de l'autogreffe n'est pas retrouvée de manière univoque dans d'autres études de registres: Hoster (Hoster et al., 2013) a regroupé les patients des essais européens MCL-2 (Geisler et al., 2008), Hovon-45, et l'essai européen du MCL Network [Bras RCHOP/R-DHAC] (Hermine and al., 2012) ; ce dernier est le seul à incorporer une ICT (TAM) au régime de conditionnement, sans bénéfice net, en particulier par rapport aux patients du MCL-2. Peterlin (Peterlin et al., 2012) dans une série rétrospective monocentrique, ne met pas en évidence de différence sur la survie sans rechute ou globale à 3 ans de l'ICT

(SG de 72.5% (ICT) vs 80% (sans ICT),  $p=0.93$ , et SSP de 57% (ICT) vs 60% (sans ICT),  $p=0.48$ ). Les travaux de Hoster et al. (Hoster et al., 2013) et Rubio et al. (Rubio et al., 2011) (Registre de l'EBMT,  $n= 418$ ), mettent en évidence que l'ICT pourrait avoir un intérêt chez les patients qui n'atteignent pas la rémission complète (définie morphologiquement) avant l'autogreffe.

L'autogreffe en consolidation chez les patients jeunes est devenu un traitement fréquent chez les patients français (Touzeau et al., 2013) et est une stratégie recommandée par la conférence de consensus de l'ESMO (Dreyling et al., 2013). Par ailleurs, le travail de Jantunen et al. (Jantunen et al., 2012) supporte l'idée qu'un traitement intensif avec autogreffe est possible chez les patients de plus de 65 ans, sans trop de comorbidités.

## Place de l'allogreffe de cellules souches dans la prise en charge du lymphome à cellules du manteau

En dépit de l'ensemble des améliorations de ces 10 dernières années en taux de réponse, de survie sans événement et de survie globale, le LCM est encore considéré comme une pathologie incurable. En effet, il n'est pas observé d'effet plateau du taux de rechute au cours du temps (Delarue et al., 2013; Hermine and al., 2012; Tiemann et al., 2005; Touzeau et al., 2013). Les patients dans les essais cliniques à l'ère du Rituximab et de l'Arac-HD ont une médiane de survie sans progression ou événement à 7 ans ; cependant les données rétrospectives et épidémiologiques mettent en évidence des rechutes plus précoces, par exemple 63% de SSP à 3 ans avec l'étude de Touzeau et al. (Touzeau et al., 2013) . Les rechutes qui surviennent après une stratégie intensive avec autogreffe sont associées à une survie défavorable, en particulier lorsqu'elles surviennent dans la première année (Dietrich et al., 2014). La prise en charge de ces patients qui rechutent après une autogreffe peut comprendre l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (Allo-SCT), la reprise d'une chimiothérapie intensive ou de thérapies ciblées. L'allogreffe est considérée à ce jour comme la seule option thérapeutique potentiellement curatrice, associant la cytotoxicité du traitement de conditionnement (dans le cadre des conditionnements myéloablatifs) à un effet « graft-versus-lymphoma » du greffon (Corradini et al., 2007; Khouri et al., 1999; Sohn et al., 2000).

Des expériences rapportées de rémission prolongée pour des patients rechutant (parfois après autogreffe (Kröger et al., 2000; Martínez et al., 2000)) ont rendu cette stratégie intéressante. Les premiers développements de l'allogreffe dans le LCM reposaient sur des

conditionnements myéloablatifs (Berdeja et al., 2001; Ganti et al., 2005; Hamadani et al., 2009; Kasamon et al., 2005; Khouri et al., 1999; Laudi et al., 2006; Rifkind et al., 2005; Rodriguez et al., 2006), il est apparu rapidement, dans les études exposées ci-après que ce type de conditionnement ne pouvait s'appliquer qu'à une population de jeunes patients (<50ans), alors que l'âge médian au diagnostic du LCM est de plus de 70 ans, en raison d'une forte toxicité et d'une efficacité hétérogène en fonction des centres. L'avènement des conditionnements non myéloablatifs (« réduits », RIC-Allo), reposant principalement sur l'immunomodulation et l'effet GVL, a permis d'élargir les critères de greffe à des patients plus âgés.

### **Expérience de l'allogreffe à conditionnement myéloablatif**

L'ensemble des études présentées ci-après (Tableau 4) comprend des effectifs modestes de patients ou des résultats qui ne concernent pas que les LCM mais également d'autres hémopathies lymphoïdes B (Leucémie Lymphoïde Chronique, Lymphome Folliculaire et Lymphome B de Haut grade).

Les études décrites dans le tableau ci-dessous utilisent des conditionnements myéloablatifs (Myeloablative Conditioning - MAC) de type ICT-Cyclophosphamide ou ICT-Busulfan, la prophylaxie de la GVH est assurée par Ciclosporine (en dehors de l'étude de Khouri et al. (Khouri et al., 1999), dans laquelle la prophylaxie était assurée par Tacrolimus et MTX). La survie globale à 2 ans est supérieure à 49% pour l'ensemble des études. Concernant la survenue du décès sans rechute (NRM), elle est élevée avec un taux supérieur à 30% à 1 an pour toutes les études, en dehors de celle de Rifkind et al. (Rifkind et al., 2005) mais qui ne concerne que 5 patients (les données de TRM sont arrêtées à J100 pour l'étude de Ganti et al. (Ganti et al., 2005). La TRM de plus de 50% de l'étude de Kasamon (Kasamon et al., 2005) est due à 60% à des complications précoces de la procédure de greffe (réactivation CMV, hémorragie alvéolaire, etc...). L'âge médian de ces patients est éloigné de l'âge médian du diagnostic des patients atteints de LCM, suggérant que ces chiffres de TRM pourraient être plus élevés dans le cas de patients plus âgés, avec plus de comorbidités.

| Auteur           | Année | N   | Age médian à la greffe | Suivi | SSP            | SG           | TRM         | Autogreffe préalable | Facteurs Pronostiques |
|------------------|-------|-----|------------------------|-------|----------------|--------------|-------------|----------------------|-----------------------|
| <b>Khouri</b>    | 1999  | 14& | 52 (30-60)             | 24m   | 55% (3ans)     | 55% (3ans)   | 31%         | 6%                   | Réponse (SSP-SG)      |
| <b>Berdeja</b>   | 2001  | 9   | 46 (26-61)#            | 25m # | 50%#           | -            | 46%#        | -                    |                       |
| <b>Kasamon</b>   | 2004  | 18  | <55ans                 | 23m   | 5.5m (médiane) | -            | 53%         | 0                    | Réponse (SSE)         |
| <b>Ganti</b>     | 2005  | 17  | 47 (36-57)             | 33m # | 44% (5ans)     | 49% (5ans)   | 19% (j100)  | -                    |                       |
| <b>Rifkind</b>   | 2005  | 5   | 47 (36.5-55) £         | 51m   | Pas de rechute | 100%         | 0%          | -                    |                       |
| <b>Laudi</b>     | 2006  | 10§ | 48 (37-62)§            | 3m2 § | 50% (5ans)§    | 49% (5ans) § | 29% (5ans)§ | 0                    |                       |
| <b>Rodriguez</b> | 2006  | 10  | -                      | 69m   | 40% (2ans)     | 50% (2ans)   | 38% (2ans)# | 50%                  | Réponse (SSP-SG)      |
| <b>Hamadani</b>  | 2009  | 11  | 46 (22-63)#            | 60m # | 18% (5ans)     | 18% (5ans )  | -           | 0                    | Réponse (SSP)         |

Tableau 4. Principales études rapportant l'expérience de l'allogreffe à conditionnement myéloablatif dans le LCM. & : dont 5 patients en première ligne après HyperCVAD, # : Patients MCL regroupés avec d'autres lymphopathies, \* :EFS, § : Conditionnements réduits et myéloablatifs, £ : Au diagnostic.

## Expérience de l'allogreffe à conditionnement réduit

Afin d'améliorer la tolérance générale des traitements allogéniques et surtout d'élargir la population qui pourrait bénéficier de l'effet GVL, les conditionnements non-myéloablatifs se sont développés. La majorité des expériences rapportées est de type rétrospectif, chez des sujets en rechute, traités de manière là aussi hétérogène en première ligne, et pour une partie d'entre eux à une époque sans l'immunothérapie de type Rituximab. Khouri et al. (Khouri et al., 2003), rapportent une expérience monocentrique, sur 18 patients (dont 16 chimiosensibles) avec une SSE à 3 ans de 82% et une OS supérieure à 80% à trois ans. Cependant, les résultats matures du MD Anderson rapportés par Tam et al. 6 ans plus tard (Tam et al., 2009) mettent en évidence une survie globale à 53% à 6 ans, plus proche des résultats des autres études d'effectifs plus importants, rétrospectifs mais multicentriques pour la plupart qui rapportent une survie globale entre 35% et 60%.

| Auteur           | Année | Etude                        | N          | Age à la greffe | Ritux - imab | Auto.   | PFS/EFS              | OS                   | TRM                      | Facteur pronostic   |
|------------------|-------|------------------------------|------------|-----------------|--------------|---------|----------------------|----------------------|--------------------------|---|
| <b>Khoury</b>    | 2003  | Cohorte monocentrique        | 18         | 56.5            | -            | -       | 82% (3y)             | >80%                 | 0 (j100)                 | -   |
| <b>Maris</b>     | 2004  | Cohorte Multicentrique       | 33         | 53.5            | -            | 42%     | 62% (Zy)             | 64% (2y)             | 24y (2ans) [NRM]         | ≤55ans : TRM  |
| <b>Morris.</b>   | 2004  | Cohorte Multicentrique       | 10         | NA              | -            | 40%     | 50% (3y)             | 60% (3y)<br>54%      | 20% (3ans)               | -   |
| <b>Robinson</b>  | 2006  | Registre EBMT                | 22         | 52              | -            | -       | 43% (1y)<br>25% (5y) | (1y)<br>31% (5y)     | 13% (j100)<br>32% (1 an) | -   |
| <b>Corradini</b> | 2007  | Rétrospective Multicentrique | 14         | 51#             | -            | 50%     | 33% (3y)             | 45% (3y)             | 32% (3ans)               | -   |
| <b>Armand</b>    | 2008  | Rétrospective monocentrique  | 15         | -               | -            | 33%     | 22% (3y)             | 40% (3y)             | 37% (3ans) [NRM]         | -   |
| <b>Tam.</b>      | 2009  | Rétrospective monocentrique  | 35         | 58              | 91%\$        | 17%     | 46% (6y)             | 53% (6y)             | 9% (1an)                 | ≤4 lignes (SSP)<br>Absence de GVHD (SG)<br>≥RP :SG.<br>Anti-CD52 : SG |
| <b>Cook</b>      | 2010  | BSBMT registry               | 70         | 52.2            | 64%          | 34%     | 14% (5y)             | 37% (5y)             | 21% (5ans)               | Age à la greffe   |
| <b>Gaoyso</b>    | 2011  | Rétrospective Multicentrique | 21         | 56              | -            | 14%     | 80% (5y)             | 80% (2y)             | 19.5% (3ans)             | Statut à la greffe (SSE/SG/TRM)                                       |
| <b>Le Gouill</b> | 2012  | Rétrospective Multicentrique | 70         | 56              | 69%          | 67%     | 50% (2y)             | 53% (2y)             | 32% (2ans)               | Impact du « timing » du RIC : précoce vs tardif                       |
| <b>Finske</b>    | 2014  | Rétrospective Multicentrique | 50£<br>88€ | 54<br>58        | 62%<br>74%   | NA<br>- | 55% (5y)<br>24% (5y) | 62% (5y)<br>31% (5y) | 25% (1an)<br>17% (1an)   | Temps à la rechute après auto (+/-1 an)                               |
| <b>Dietrich</b>  | 2014  | EBMT registry                | 80*        | 57*             | 87%          | 100%*   |                      | 34% (5y)             | 30% (2ans)               |   |

Tableau 5. Principales études rapportant l'expérience de la RIC-Allo dans le LCM. # : Patients MCL regroupés avec d'autres lymphopathies, \$ durant l'induction et/ou la transplantation, \* MAC dans 29% et RIC dans 71% des patients, £ : précoce, € allogreffe tardive (après 2 lignes, ou deuxième réponse)

Paradoxalement, alors que les conditionnements sont moins toxiques, il existe une TRM semblable à celle décrite dans les MAC. L'explication est probablement double : l'âge des patients RIC est en moyenne plus important que celui des MAC, et surtout une forte proportion des patients qui reçoivent une greffe allogénétique non myéloablative ont auparavant reçu une autogreffe (myéloablative) (14-100% des patients des études nommées).

## Bilan des expériences

Il n'y a pas pour l'instant de place à l'allogreffe en première réponse dans le LCM. Fenske et al. (Fenske et al., 2014) ont rapporté de façon rétrospective les données du CIBMTR concernant 519 patients greffés entre 1996 et 2007 pour un LCM. Les patients greffés de manière précoce (en première réponse et avec moins de deux lignes de traitements) par moelle allogénique n'avaient pas une meilleure survie que les patients autogreffés (à 5 ans: 61% pour l'auto-HCT vs 62% pour la RIC-Allo,  $p = .951$ ). Cette absence de différence s'expliquait par une plus grande TRM à 1 an (3% [IC95%, 2-6] vs 25% [IC95%, 14-38],  $p = .001$ ) malgré un taux de rechute moins important (à 5 ans, 15% [IC95%, 7-27] pour RIC-Allo vs 32% [IC95%, 25-39] pour le groupe Allogreffé,  $p = .009$ ).

L'allogreffe dans le LCM semble donc avoir sa place dans une situation de rechute, ce qui est mis en avant dans l'étude réalisée par Dietrich et al. (Dietrich et al., 2014) portant sur les patients atteints d'un LCM en rechute post-autogreffe (EBMT). Des 360 patients rechutant après l'autogreffe, 22% ( $n=80$ ) ont bénéficié d'une RIC-Allo. La survie globale après allogreffe était de 46% et 34% à 2 et 5 ans, respectivement (suivi médian de 32 mois). La mortalité non liée à la rechute était de 30% à 2 ans. Ces résultats sont à mettre en regard des taux de survie sans allogreffe post-échec de l'ASCT de cette même étude (à 2 ans, 37%). Les auteurs évoquent l'obtention d'un effet « plateau » après 24mois pour les patients qui ont rechuté après un an de leur autogreffe et qui reçoivent une RIC-Allo, ce qui est difficile à affirmer quand on constate que les données présentées sont soutenues par 12 patients, dont la moitié a un suivi de moins de 4 ans.

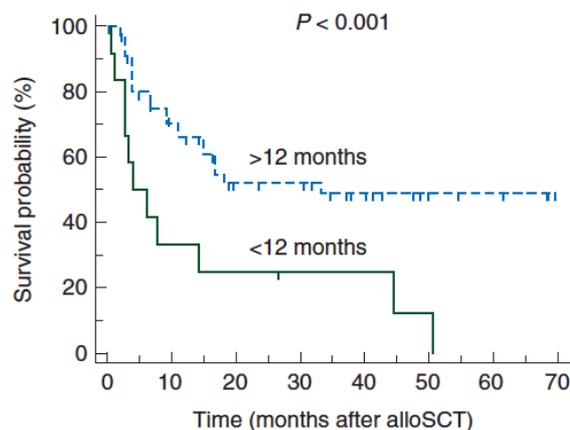


Figure 2. Survie globale chez les patients rechutant précocément (<12mois) ou tardivement (>12mois) après une autogreffe qui ont reçu une allogreffe. D'après Dietrich et al.

Malgré une toxicité importante avec une TRM estimée à 30% en moyenne, il existe une place pour l'allogreffe à conditionnement réduit chez les patients en rechute. L'étude de Dietrich et al. a eu le mérite de considérer les patients allogreffés en rechute après ASCT, mais aucune étude n'a abordé cette question directement, en particulier en s'intéressant aux patients exposés au Rituximab et autogreffés.

L'ensemble de l'expérience de l'allogreffe de moelle dans le LCM est basé sur des séries rétrospectives, souvent hétérogènes dans l'intensité des conditionnements, les lignes reçues et en particulier l'antécédent d'autogreffe, et l'exposition à l'immunothérapie par rituximab.

## Allogreffe de cellules souches à conditionnement non-myéloablatif pour les patients atteints de lymphome à cellules du manteau en échec post-autogreffe. Une étude rétrospective multicentrique de la SFGM-TC.

Les patients jeunes atteints de LCM en rechute pour lesquels nous discutons des indications d'allogreffe au quotidien, ont été précédemment autogreffés et pour la majorité d'entre eux exposés au Rituximab. Les conditionnements d'allogreffe actuels pour des patients d'âge médian au diagnostic de plus de 45 ans sont des conditionnements à intensité réduite. Cette situation nous a conduit à réaliser une analyse rétrospective sur la cohorte française de patients atteints de LCM en rechute post-autogreffe, allogreffés par conditionnement non-myéloablatif, afin de mettre en évidence chez nos patients actuels, les bénéfices à attendre de l'allogreffe mais également de trouver les facteurs prédictifs du succès de cette dernière.

## Objectifs de l'étude:

- Objectif Principal :
  - Analyse de la survie globale et de la survie sans progression des patients atteints de lymphome à cellules du manteau, déjà traités, en rechute post-autogreffe
- Objectifs secondaires :
  - Analyse des facteurs pronostiques de la survie globale et de la survie sans progression
  - Analyse de la toxicité associée au traitement

## Matériels et méthodes :

Patients – critères d'inclusion – sélection des données

Notre étude de registre incluait tous les patients enregistrés dans la base SFGM-TC, atteints de LCM, en rechute après autogreffe, et qui bénéficiaient d'une allogreffe à conditionnement réduit. Les patients qui bénéficiaient d'une stratégie de tandem (Autogreffe puis allogreffe prévue d'emblée, <3mois entre autogreffe et allogreffe) étaient exclus. Les patients avaient une preuve histologique de leur LCM selon les critères diagnostiques standards, cette histologie diagnostique n'a pas fait l'objet d'une revue centralisée pour cette étude particulière.

En tout, 24 centres français prenant en charge les hémopathies malignes ont participé à cette étude (CHU Nantes, n=15 ; CHU Montpellier, n=10 ; Centre Paoli Calmette, n=9, CHU Clermont-Ferrand, n=8 ; CHU Lille, n=8 ; CHU Bordeaux, n=7 ; CHU Poitiers, n=7 ; Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, n=6 ; CHU Angers, n=5 ; CHU Grenoble, n=5 ; CHU Brest, n=4 ; Centre H. Becquerel de Rouen, n=3 ; Hôpital de Liège, n=3 ; Hôpital Saint Antoine, n=3 ; CHU Besançon, n=2 ; Hôpital Necker, n=2 ; Centre anti-cancer Saint Etienne, n=2 ; Hôpital Saint Louis, n=2 ; CHU Caen, n=1 ; CHU Lyon, n=1 ; CHU Toulouse, n=1 ; CHU Rennes, n=1 ; CHU Limoges, n=1).

Il a été demandé aux investigateurs locaux de confirmer et mettre à jour les caractéristiques suivantes des patients : caractéristiques au diagnostic (histologie, sous-type, présentation), histoire clinique (lignes de traitement, statut à la greffe), caractéristiques de l'allogreffe (nombre de lignes avant allogreffe, statut à la greffe, développement d'une GVH) et la mise à jour du suivi et du statut au suivi. L'index pronostic international du lymphome à cellules du manteau (MIPI) ont été calculés dans les cas possibles (Hoster et al., 2008). La rémission complète (RC) était définie comme la disparition clinique, biologique et radiologique des

anomalies associées au lymphome. La rémission partielle (RP) était définie comme une réponse morphologique supérieure à 50%. La progression (P) était définie comme une augmentation de 25% des masses tumorales, les autres réponses étaient considérées en maladie stable (S).

#### Méthodes statistiques

Les réponses cliniques de survie globale (SG), survie sans progression (SSP) et mortalité non-liée à la rechute (NRM) étaient décomptées à partir du jour 0 (J0) de la greffe. La SSP était calculée depuis la greffe jusqu'au jour de rechute, progression ou de décès. La SG était calculée depuis la greffe jusqu'au décès. Les SG et SSP ont été estimées par la méthode Kaplan-Meier, et comparées par le test du log-rank ou une régression selon le modèle de Cox. Les données manquantes de plusieurs variables n'ont pas permis de mener une analyse multivariée complète. Les comparaisons d'incidence cumulée ont été effectuées par un test de Gray. Le niveau de significativité a été défini à 5% dans toutes les analyses. Les analyses ont été effectuées sur le logiciel R, version 3.01. R Development Core Team (2014). R : A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.

## Résultats

### Caractéristiques des patients

Cent huit patients remplissaient les critères d'inclusion ; 2 patients ayant été exclus pour stratégie en tandem car l'intervalle entre allogreffe et autogreffe était de moins de 3 mois, l'analyse finale a porté sur 106 patients. L'allogreffe à conditionnement atténué (RIC-Allo) a été effectuée entre septembre 1999 et juin 2013, dont 80% après 2005. Les caractéristiques principales des patients sont présentées dans le tableau 6. L'âge médian au diagnostic était de 54 ans (étendue, 31-65). La majorité des patients se présentait au diagnostic avec une forte masse tumorale (stade III/IV dans 98% des cas). Un variant histologique blastoïde était retrouvé dans 14% des cas (données pour 75 patients). Seize pourcent des patients avaient un MIPI Haut. Le Rituximab avait été utilisé dans 90% des cas chez les patients avant l'allogreffe, tous les patients allogreffés après 2005, sauf deux, ont reçu du Rituximab. L'autogreffe a été réalisée en première ligne chez 72% des patients (données pour 100 patients). Le conditionnement de l'autogreffe était basé sur l'irradiation corporelle totale chez 37 patients (44% ; dont 45% associée au cyclophosphamide et 55% associée au Melphalan). Le BEAM a été réalisé chez 56% des patients (dont un Z-BEAM). Avant l'allogreffe, les patients avaient été exposés à des chimiothérapies basées sur les anthracyclines dans 53% des cas, l'utilisation d'aracytine à haute dose est retrouvée dans 41% des cas. Les durées médianes depuis l'autogreffe jusqu'à la première rechute et jusqu'à la RIC-Allo étaient de 28 mois (étendue, 3.3-77) et 43mois (étendue, 4.6-122), respectivement. Le nombre médian de lignes de traitement avant RIC-Allo était de 2 (étendue, 2-7) et les patients avaient reçu en médiane une ligne de traitement entre l'autogreffe et l'allogreffe (étendue, 1-6).

Il ressort de l'étude des caractéristiques des patients que 90% ont été exposés au Rituximab et sont en situation d'échec après une autogreffe réalisée en première ligne, ce qui correspond actuellement au profil de l'ensemble des patients jeunes éligibles à une allogreffe de consolidation en situation chimio-sensible.

| <b>Caractéristiques (Données absentes)</b>                              | <b>N</b>     | <b>%</b> |
|---|--------------|----------|
| Sexe  |              |          |
| Femme   | 34           | 32       |
| Homme   | 72           | 68       |
| Age au diagnostic, médiane (étendue), années                            | 54 (31-65)   |          |
| Âge à l'autogreffe, médiane (étendue), années                           | 56 (32-65)   |          |
| Âge à la greffe, médiane (étendue), années                              | 60 (39-68)   |          |
| Stade au diagnostic (10)  |              |          |
| I-II  | 2            | 2        |
| III-IV  | 93           | 98       |
| sMIPI (57)  |              |          |
| Faible - Intermédiaire  | 41           | 84       |
| Haut  | 8            | 16       |
| Rituximab avant RIC-Allo (10)   |              |          |
| Oui   | 87           | 90       |
| Nb de lignes avant autogreffe (8)                                       |              |          |
| 1   | 70           | 72       |
| 2   | 24           | 24       |
| ≥3  | 4            | 4        |
| Conditionnement d'autogreffe (21)                                       |              |          |
| BEAM  | 48           | 56       |
| Cycl-ICT  | 20           | 24       |
| MeI-ICT   | 17           | 20       |
| Temps depuis l'autogreffe jusqu'à la rechute, médiane (étendue), mois   | 28 (3.3-77)  |          |
| Temps depuis l'autogreffe jusqu'à l'allogreffe, médiane (étendue), mois | 43 (4.6-122) |          |
| Nb de lignes de l'autogreffe à l'allogreffe (31)                        |              |          |
| 1   | 55           | 65       |
| 2   | 18           | 21       |
| >2  | 12           | 14       |
| Source du griffon   |              |          |
| Cellules Souches Périphériques  | 91           | 86       |
| Moelle Osseuse  | 7            | 7        |
| Sang de Cordon  | 8            | 7        |
| Conditionnement de RIC-Allo   |              |          |
| Sérum anti-lymphocytaire  | 63           | 60       |
| Fuldaradine-Busulfan-ATG  | 52           | 49       |
| Statut à la greffe (6)  |              |          |
| RC  | 67           | 67       |
| RP  | 13           | 13       |
| Progression   | 20           | 20       |
| HLA (1)   |              |          |
| Donneur familial  | 36           | 34       |
| Non-apparenté Match   | 48           | 46       |
| Non-apparenté Mismatch  | 21           | 20       |
| Prophylaxie de la GVH (1)   |              |          |
| CsA+MMF   | 50           | 48       |
| CsA   | 32           | 30       |
| Csa+MTX   | 20           | 19       |
| MMF/Autre   | 3            | 3        |

Tableau 6. Caractéristiques des patients.

### Statut des patients et détails de l'allogreffe

Les données sont regroupées dans le tableau 6. Au moment de la RIC-Allo, 80% des patients (n=80, 7 données absentes) se présentaient avec une maladie chimio-sensible (ayant atteint au moins la RP). L'âge médian à la greffe était de 60 ans (étendue, 39-68), les greffons étaient principalement issus de sang périphériques (86%) et les donneurs familiaux représentaient 34% des dons (n=36). Les donneurs non-apparentés étaient compatibles HLA 10/10<sup>ème</sup> dans 48 cas (46%), 8 greffes ont concerné des sangs de cordons placentaires. La prévention de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) a été réalisée de manière hétérogène et selon les habitudes des centres investigateurs, cependant, l'association ciclosporine (CsA)-mycophénolate mofétil (MMF) a été la plus fréquente (48% des greffes). Les régimes de conditionnement de la greffe étaient eux aussi hétérogènes ; pour 60% des greffes, de l'anti-thymoglobuline (ATG) était incorporé dans le schéma (n=63) afin de faciliter la prise de greffe et prévenir la GVH aigüe initiale. En tout, 49% des patients ont reçu un conditionnement de type Fludarabine-Busulfan-ATG ; l'ICT (dose maximum, 2Gy), cette dernière faisait partie des conditionnements de 25% (n=27) des cas, dont 6 cordons placentaires (75% des conditionnements de cordons).

### Suivi des patients et analyse de survie

L'ensemble des données est regroupé dans le tableau 7. Le suivi médian des patients après RIC-Allo était de 20 mois (étendue, 0.4-149), et de 45 mois (étendue, 3-149) pour les patients en vie au dernier point de suivi. Le développement d'une GVHD aigüe a été observé chez 57 patients (54%), dont 20 patients avec un grade III/IV. Deux-tiers des patients ont développé une complication infectieuse au décours de l'allogreffe, principalement de type bactériémie et/ou fongémie et/ou virémie (72%) ; dont 11% avec un choc septique. La réponse après allogreffe était de 84 RC (86%, dont 74% étaient en réponse avant allogreffe), 11 RP (11%) et 3 patients étaient progressifs après allogreffe. Des patients en vie à J100 (n=95), 59% (n=48, donnée absente pour 13 patients) ont développé une GVHD chronique, dont 26 avec une forme extensive. 53 patients sont décédés après l'allogreffe, les causes majoritaires de décès n'étaient pas secondaires à la rechute ou la progression (n=12, 23%), mais liées à la procédure de greffe (n=34, 67%) ; cinq patients sont décédés d'une autre cause non-hématologique ; les données manquent pour deux patients.

La SSP médiane et la SG médiane pour l'ensemble des patients depuis le diagnostic étaient 98 mois et 107 mois, respectivement. Pour l'ensemble des patients, la SSP médiane et la SG

médiane, depuis la greffe étaient de 30.1 mois et 61.8 mois, respectivement. (Figure 3 et 4). Les patients vivants à J100 (n=96), avaient une médiane de SSP et de SG depuis l'allogreffe de 41.5 mois et de 71.5 mois.

| Caractéristiques (Données manquantes)              | N           | %    |
|--|-------------|------|
| Période de RIC-Allo                                |             |      |
| [1999-2002[  | 7           | 7    |
| [2002-2005[  | 12          | 11   |
| [2005-2010[  | 49          | 46   |
| [2010-2013[  | 38          | 36   |
| Suivi médian (étendue), depuis le diagnostic, mois | 96 (26-208) |      |
| Suivi médian (étendue), depuis la RIC-Allo, mois   | 45 (3-149)  |      |
| SSP, médiane, mois                                 | 30.1        |      |
| SG, médiane, mois                                  | 61.8        |      |
| SSP à 5 ans  | 35%         |      |
| SG à 5 ans   | 50.5%       |      |
| Rechute post RIC-Allo (8)                          |             |      |
| Oui  | 24          | 24   |
| aGVH (1)   |             |      |
| Sans aGVH  | 48          | 46   |
| I-II   | 37          | 35   |
| III-IV   | 20          | 19   |
| cGVH* (13)   |             |      |
| Oui  | 48          | 59   |
| Extensive (Manquant=1)                             | 28          | 58   |
| Mortalité non liée à la rechute                    |             |      |
| 6 mois   |             | 17   |
| 1 an   |             | 28.6 |
| 3ans   |             | 32   |

Tableau 7. Paramètres de suivi et survie des patients

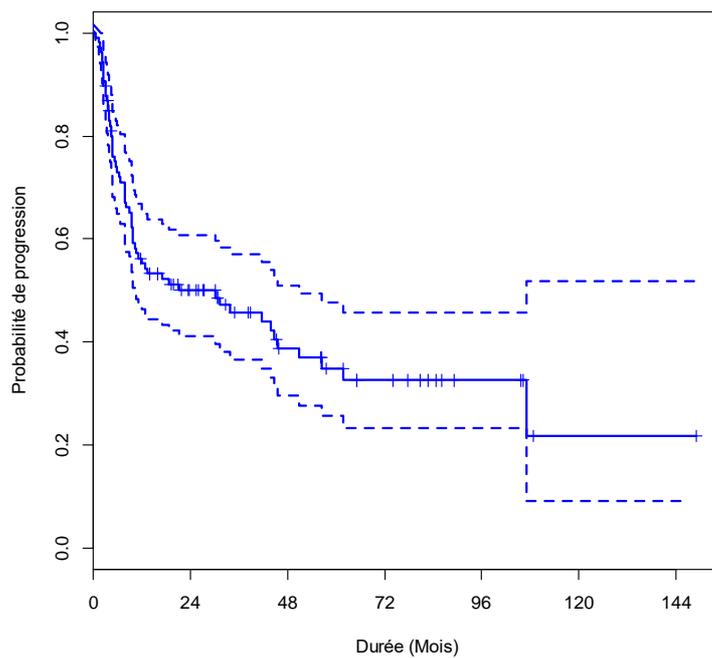


Figure 3. Survie sans progression de la cohorte depuis la greffe. IC95%

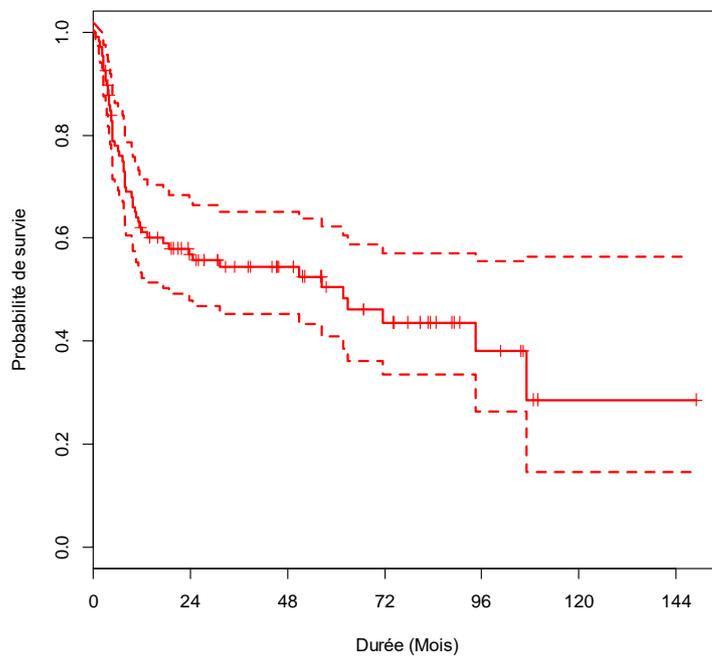


Figure 4. Survie globale de la cohorte depuis la greffe. IC95%

### ***Mortalité non liée à la rechute***

La mortalité non liée à la rechute avait une incidence cumulative de 17%, 28.6% et 32% à 6 mois, 1 an et 3 ans, respectivement (Figure 5).

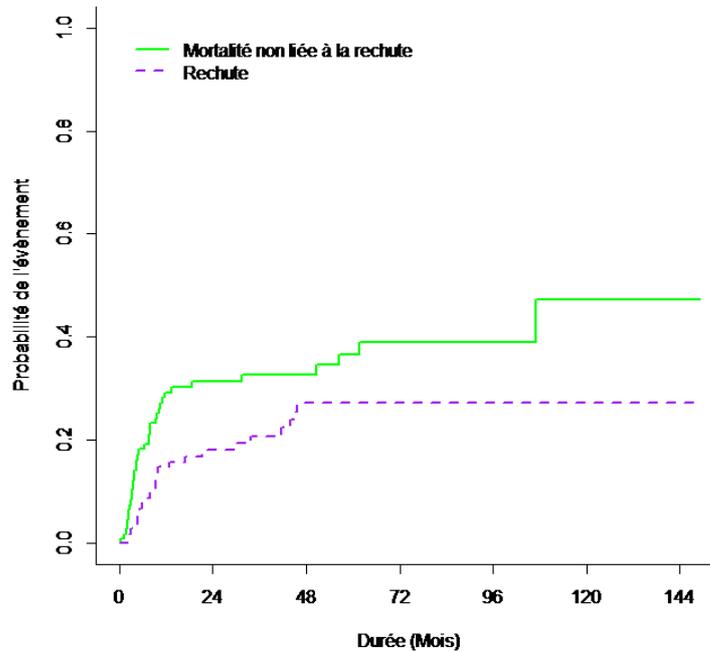


Figure 5. Incidences cumulées de la mortalité non liée à la rechute et de la rechute.

Le statut à la greffe, l'exposition préalable au Rituximab, la durée entre autogreffe et allogreffe, le conditionnement, l'âge à la greffe (<60 vs ≥60ans) et le développement d'une cGVHD n'ont eu aucun impact sur les taux de mortalité non liées à la rechute. Développer une aGVHD de haut grade était associé à un fort taux de mortalité non liée au traitement, à 1 an 65% (grade III-IV) vs 20% (grade I—II) vs 20% (sans aGVHD),  $p=0.0001$  (Figure 6).

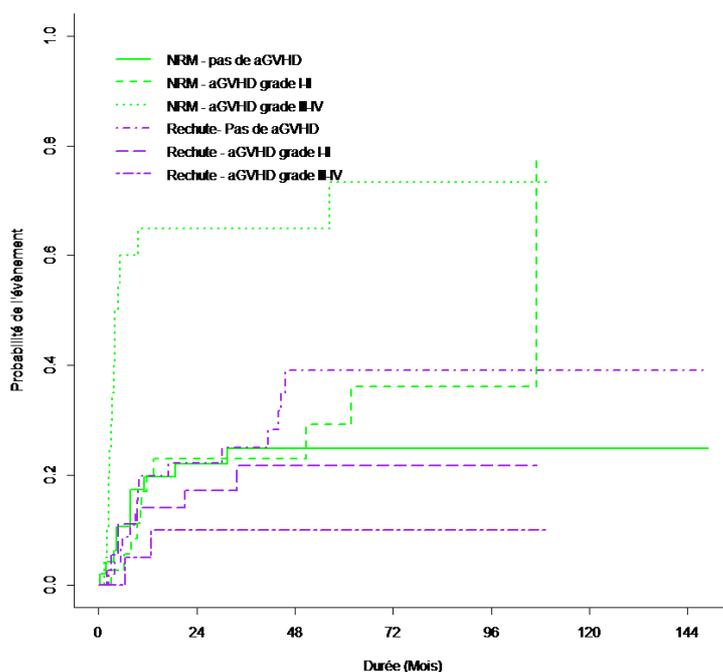


Figure 6. Incidences cumulées de la mortalité non liée à la rechute et de la rechute, stratifiées par l’atteinte de la GVH aigüe. Les courbes vertes représentent la mortalité non liée à la rechute, les courbes violettes la rechute.

**Pratique des Infusions de Lymphocytes du Donneur (DLI)**

Douze patients ont bénéficié de l’injection de DLI au cours du suivi post-allogreffe. Les raisons d’infusion et réponses sont détaillées dans le diagramme 1 ci-dessous.

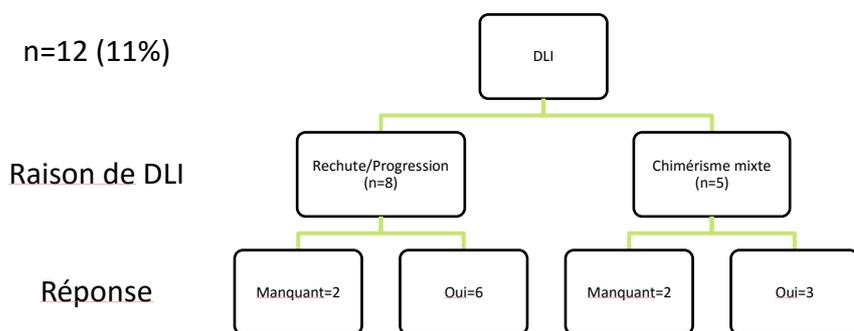


Diagramme 1. DLI et réponses.

L’injection de DLI chez des patients en rechute post-allogreffe est associée, de façon descriptive, avec l’obtention d’une réponse tumorale.

## Facteurs pronostics

Les résultats sont présentés dans le tableau 8.

Les seuls marqueurs pronostics de la SG et de la SSP statistiquement significatifs en analyse univariée sont le statut à la greffe ( $\geq$ RP vs  $<$ RP) et le développement d'une GVH aigüe de grade III ou IV. De façon intéressante, aucune différence n'a été mise en évidence pour le nombre de lignes entre l'autogreffe et l'allogreffe ou la durée entre l'autogreffe et l'allogreffe. Par ailleurs, les survenues des rechutes et décès n'étaient pas différentes selon la période de réalisation de l'allogreffe. Comme attendu, le statut à la greffe est un facteur hautement prédictif de la survie globale et de la survie sans progression des patients. Les patients en réponse avant allogreffe ( $\geq$ RP) avaient une médiane de SSP de 34 mois contre 4 mois pour ceux en progression avant greffe (log-rank,  $p=0.008$ ), Figure 7. La survie globale de ces groupes de patients est également statistiquement différente avec une SG de 63 mois contre 6 mois, (log-rank,  $p=0.0007$ ) (Figure 8). Les SSP et SG entre patients en RP et RC n'étaient pas différentes ( $p=0.57$  et  $0.56$ , respectivement).

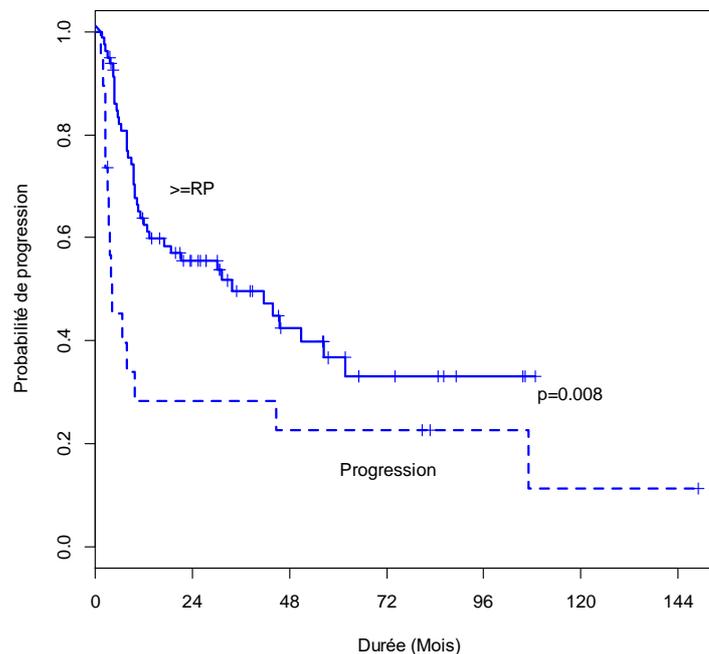


Figure 7. Survie sans progression des patients en fonction de leur statut à la greffe.

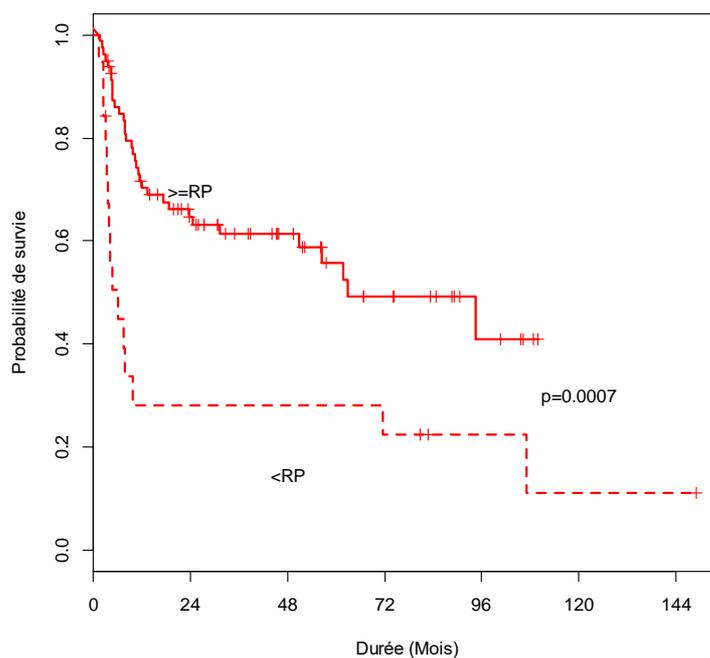


Figure 8. Survie globale des patients en fonction de leur statut à la greffe

Comme attendu par l'analyse de TRM, le développement d'une réaction de GVH aigüe de haut grade impactait de manière très défavorable la SSP et la SG, avec une survie globale non atteinte, de 62 mois et 4.3 mois pour les patients, respectivement, sans GVH aigüe, avec une GVH aigüe de grade I ou II et les patients atteints de GVH aigüe de grade III ou IV, (log-rank,  $p=5.10^{-4}$ ) (Figures 9 et 10).

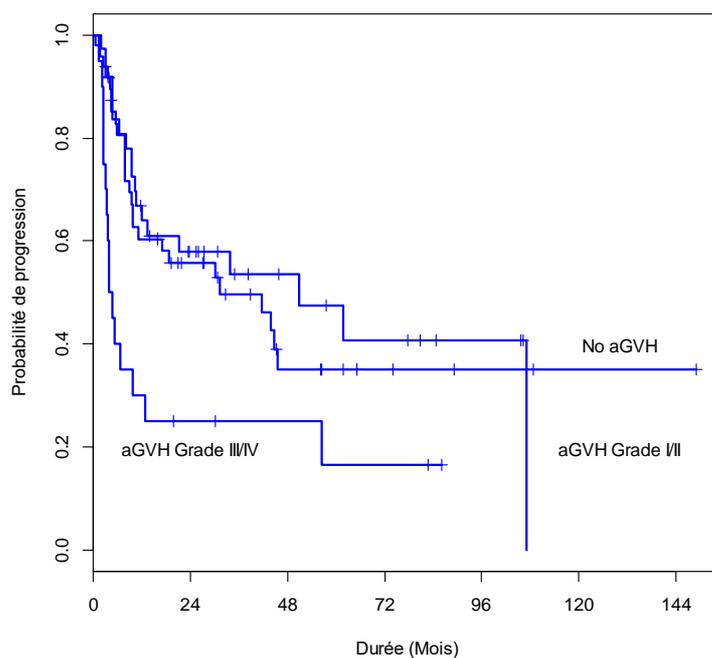


Figure 9. Survie sans progression des patients en fonction du développement d'une GVH aigüe (Grade I-II ou III-IV) ou de l'absence de GVH aigüe (« No aGVH »)

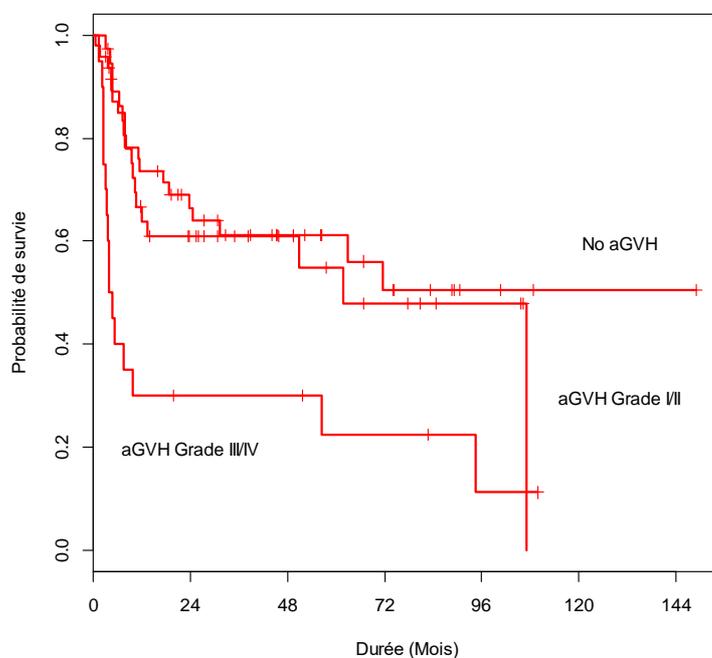


Figure 10. Survie globale des patients en fonction du développement d'une GVH aigüe (Grade I-II ou III-IV) ou de l'absence de GVH aigüe (« No aGVH »)

| Caractéristiques (Référence)                     | SSP  |          |         | SG  |          |         |
|--|------|----------|---------|-----|----------|---------|
|  | OR   | IC 95%   | p-value | OR  | IC 95%   | p-value |
| Age à la RIC-Allo (<60ans est la ref.)           |      |          |         |     |          |         |
| ≥60ans   | 0.9  | 0.5-1.5  | 0.64    | 1   | 0.63-1.9 | 0.78    |
| sMIPI sMIPI faible est Ref)                      |      |          | 0.6     |     |          | 0.3     |
| Intermédiaire                                    | 0.63 | 0.18-2.1 | 0.46    | 0.5 | 0.1-2.2  | 0.36    |
| Haut   | 1.3  | 0.48-3.5 | 0.6     | 1.7 | 0.6-4.8  | 0.3     |
| Qualité de la réponse avant RIC-Allo (RC est     |      |          | 0.05    |     |          | 0.008   |
| RP   | 1.2  | 0.54-2.6 | 0.6     | 1.4 | 0.6-3.2  | 0.4     |
| Progressif                                       | 2.3  | 1.2-4.3  | 0.008   | 2.9 | 1.5-5.7  | 0.0001  |
| Temps depuis l'autogreffe à la rechute           | 1    | 0.9-1    | 0.6     | 1   | 0.9-1    | 0.95    |
| Temps depuis l'autogreffe à la RIC-Allo)         |      |          |         |     |          |         |
| Variable continue                                | 1    | 0.9-1    | 0.8     | 1   | 0.9-1    | 0.8     |
| >= 2 ans   | 0.97 | 0.5-1.8  | 0.9     | 1.1 | 0.5-2    | 0.8     |
| Nombre de lignes entre autogreffe et RIC-Allo (1 |      |          | 0.46    |     |          | 0.4     |
| 2  | 1.3  | 0.6-2.5  | 0.5     | 1.6 | 0.8-3.3  | 0.19    |
| >=3  | 1.6  | 0.76-3.4 | 0.22    | 1.4 | 0.62-3.4 | 0.4     |
| Utilisation du Rituximab pré-RIC-Allo            |      |          |         |     |          |         |
| Oui  | 0.73 | 0.3-1.6  | 0.45    | 0.7 | 0.3-1.6  | 0.4     |
| Compatibilité HLA (Donneur génoidentique est     |      |          | 0.5     |     |          | 0.3     |
| Compatible non lié                               | 0.7  | 0.4-1.3  | 0.36    | 0.9 | 0.5-1.7  | 0.84    |
| Non compatible non lié (9/10 ou sang de          | 0.7  | 0.35-1.5 | 0.37    | 0.5 | 0.23-1.3 | 0.2     |
| Source (CSP sont Ref.)                           |      |          | 0.9     |     |          | 0.7     |
| Moelle osseuse                                   | 1.26 | 0.48-3.3 | 0.64    | 1.5 | 0.6-3.9  | 0.4     |
| Sang de Cordon placentaire                       | 1.1  | 0.4-2.8  | 0.83    | 0.9 | 0.34-2.7 | 0.9     |
| Irradiation corporelle totale                    |      |          |         |     |          |         |
| Oui  | 1.2  | 0.68-2.1 | 0.53    | 1.1 | 0.6-2    | 0.8     |
| GVH aigüe (Sans GVH est Ref)                     |      |          | 0.01    |     |          | 0.003   |
| Grade I/II                                       | 0.89 | 0.5-1.6  | 0.68    | 1.2 | 0.6-2.2  | 0.62    |
| Grade III/IV                                     | 2.4  | 1.3-4.6  | 0.006   | 3.3 | 1.7-6.5  | 0.0005  |
| cGVHD*   |      |          |         |     |          |         |
| Yes  | 0.55 | 0.3-0.99 | 0.05    | 0.6 | 0.3-1.1  | 0.12    |
| cGVHD* Grade (Ref. is No cGVHD)                  |      |          | 0.05    |     |          | 0.14    |
| Limited  | 0.67 | 0.15-    | 0.02    | 0.4 | 0.16-    | 0.06    |
| Extensive  | 0.7  | 0.36-1.3 | 0.27    | 0.7 | 0.36-1.5 | 0.4     |

Tableau 8. Analyse des différents facteurs pronostics sur la SSP et la SG

### *Cas particulier de la GVH chronique*

Afin de déterminer l'impact de la GVH chronique (cGVHD) sur le risque de rechute et son impact sur la survie, nous avons analysé les données des seuls patients à risque de développer une cGVHD (censure des patients vivants à J100, n=96). La GVH chronique n'avait pas d'impact sur la survie sans progression des patients ou la survie globale (Figures 11 et 12).

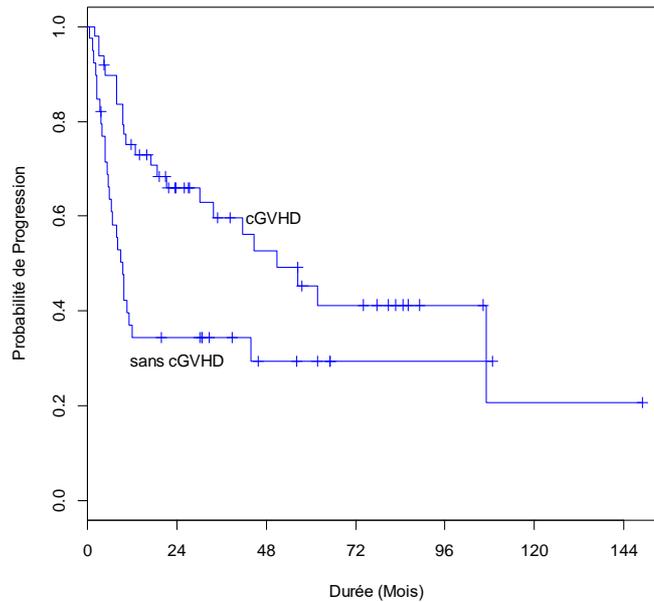


Figure 11. Survie sans progression des patients développant une cGVHD

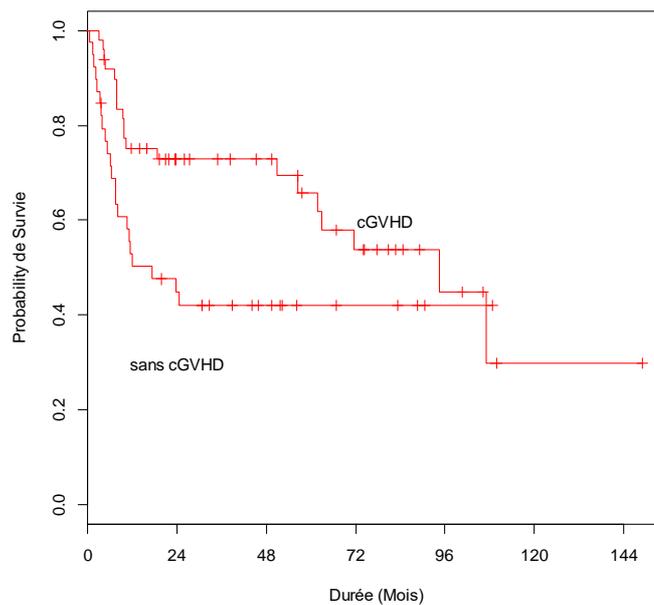


Figure 12. Survie globale des patients développant une cGVHD

De façon intéressante, le développement d'une cGVHD de forme limitée est associée à une meilleure SSP. La médiane de SSP des patients ayant développé une cGVHD limitée était meilleure que celle des patients qui ne développaient pas de cGVHD (médiane de SSP non atteinte vs 9.8 mois [pas de cGVHD],  $p=0.027$ ) (Figure 13). Par ailleurs, le développement d'une cGVHD extensive n'était pas associé avec une dégradation significative de la SSP (médiane de 50.8 mois [extensive] vs 9.8 mois [pas de cGVHD],  $p=0.27$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les SSP des groupes cGVHD-limitée et cGVHD-extensive, bien qu'une tendance puisse être évoquée ( $p=0.06$ ).

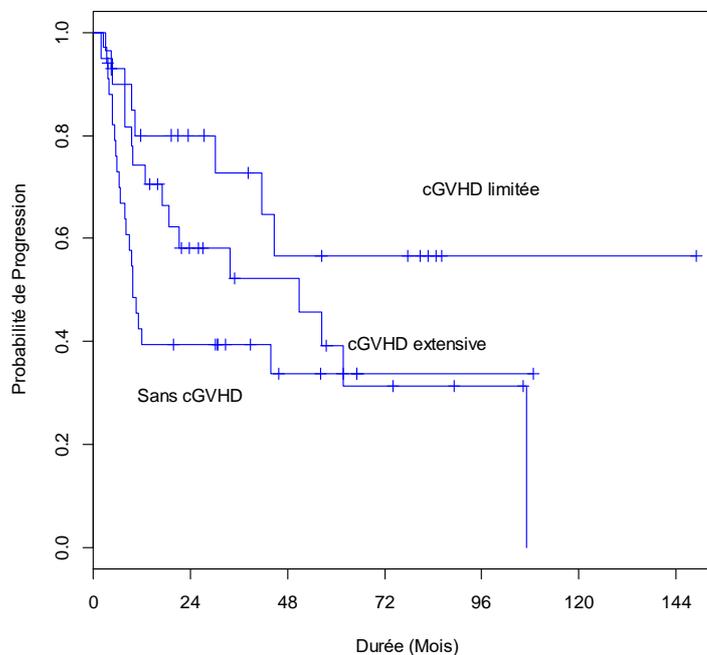


Figure 13. Survie sans progression des patients développant une cGVHD limitée, extensive, ou non

Ces différences de survie sans progression ne se traduisent pas en différence de survie globale avec le suivi actuel des patients. Les médianes de survie globale des patients n'ayant pas développé de cGVHD, une forme limitée ou une forme extensive étaient de 24.5 mois, non atteinte et de 94.6 mois, respectivement (Figure 14). En comparaison des patients sans cGVHD, ces différences de survie sont non statistiquement significatives.

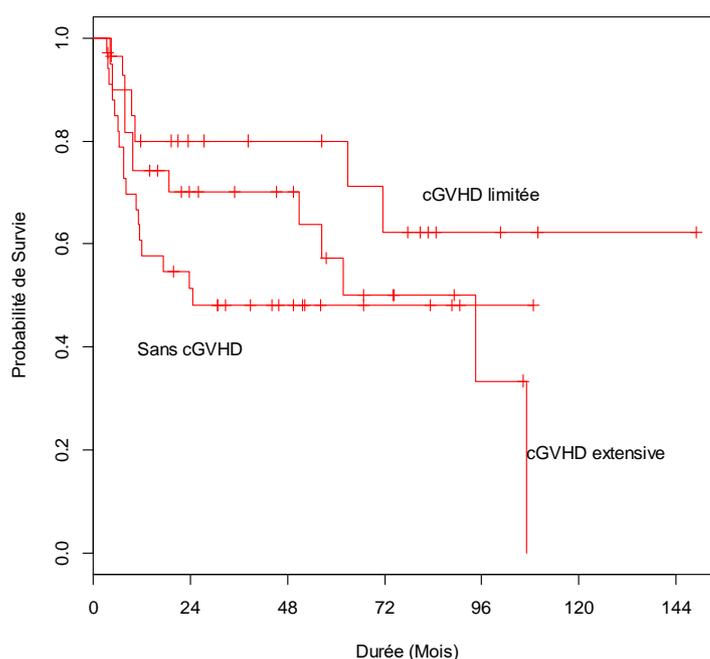


Figure 14. Survie globale des patients développant une cGVHD limitée, extensive, ou non

### *Analyse multivariée de la survie*

En analyse multivariée, tableau 9, (données disponibles en totalité pour 71% des patients survivant à J100) sur les paramètres impactant significativement la SSP ou la SG (GVHa, GVHc, statut à la greffe), seul le développement d'une GVH chronique limitée reste un facteur indépendamment prédictif de la survie sans progression. Concernant la survie globale, seul le statut à la greffe a un impact.

| Caractéristiques           | SSP  |           |         | SG   |          |         |
|----------------------------|------|-----------|---------|------|----------|---------|
|                            | OR   | IC 95%    | p-value | OR   | IC 95%   | p-value |
| <b>Statut à a RIC-Allo</b> |      |           |         |      |          |         |
| >=RP vs autre              | 0.46 | 0.18-1.16 | 0.09    | 0.38 | 0.14-0.9 | 0.04    |
| <b>GVH chronique</b>       |      |           |         |      |          |         |
| Limitée                    | 0.3  | 0.1-0.9   | 0.03    | 0.32 | 0.1-1.1  | 0.07    |
| Extensive                  | 0.8  | 0.3-1.8   | 0.56    | 0.77 | 0.29-2.1 | 0.62    |
| <b>GVH aigüe</b>           |      |           |         |      |          |         |
| Grade I-II                 | 1    | 0.45-2.3  | 1       | 1.4  | 0.5-3.8  | 0.52    |
| Grade III-IV               | 1.4  | 0.56-3.5  | 0.46    | 2.2  | 0.8-6    | 0.11    |

Tableau 9. Analyse multivariée sur la SSP et la SG

## Discussion

Les jeunes patients atteints d'un LCM en rechute après leur autogreffe et exposés au Rituximab sont l'objet de discussions récurrentes lors de nos réunions de concertation pluridisciplinaire puisque la rechute post-autogreffe semble inéluctable à plus ou moins long terme (Robinson et al., 2015; Touzeau et al., 2013). L'étude que nous avons menée apporte un éclairage très contemporain sur l'apport de l'allogreffe à conditionnement atténué chez ces patients. Les séries rapportées (en dehors de celle de Dietrich et al., 2014) s'intéressent à des patients hétérogènes, souvent non autogreffés (maximum 67% dans la plus grande cohorte (Le Gouill et al., 2012)), ou peu fréquemment exposés au Rituximab. Dans notre étude, 90% des patients ont bénéficié d'une autogreffe en première réponse, et tous les patients (sauf deux) allogreffés après 2005 (n=87) ont reçu du Rituximab. Seuls Tam et al. (Tam et al., 2009) qui rapportent les résultats du MD Anderson, retrouvent une exposition au Rituximab dans 91% des cas, mais chez certains patients (proportion non rapportée) cette exposition se limite à une purge *in-vivo* par Rituximab au moment du conditionnement et non à une partie intégrante de l'induction de la réponse pré-autogreffe. Par ailleurs, notre étude met en évidence une pratique de la RIC-Allo à un âge plus avancé (60 ans de médiane) que les autres études (moyenne des médianes égale à 55 ans).

Les traitements de rattrapage utilisés avant la RIC-Allo dans cette étude n'ont pas été étudiés spécifiquement. La majorité des patients (52, 67%, données absentes = 28) a bénéficié de la RIC-Allo après une seule ligne de chimiothérapie après autogreffe. Il n'y avait pas d'impact du nombre de lignes de traitement entre autogreffe et allogreffe. Cependant, la proportion de patients chimiorésistants au moment de la RIC-Allo était plus importante dans le groupe avec un nombre de lignes supérieur ou égal à 3 (33% contre 17%). L'analyse de survie en fonction du statut à la greffe avec une stratification sur le nombre de lignes de traitement reçues entre autogreffe et RIC-Allo n'a pas permis de mettre en évidence une différence en termes de SSP et SG par rapport à l'absence de stratification. Contrairement à Dietrich et al. (Dietrich et al., 2014), nous ne mettons pas en évidence de pronostic péjoratif des patients allogreffés pour une rechute précoce post-autogreffe (moins d'un an), avec les limites d'une étude rétrospective dans ces deux études, les patients les plus graves et réfractaires n'ayant pas pu bénéficier de la greffe.

Les différences de conditionnement et de prévention de la GVH illustrent l'hétérogénéité des pratiques d'allogreffe à conditionnement réduit pratiquées en France dans plus de 10 centres

et sur une période de 10 ans. On peut noter dans notre série que le conditionnement le plus fréquemment utilisé (49%) était basé sur l'association Fludarabine-Busulfan-ATG. A notre connaissance, cette étude est la première à décrire 8 patients porteurs de LCM allogreffés avec des sangs de cordons placentaires, dont la SSP et la SG médianes sont de 25 et 63 mois, respectivement. Pour la cohorte globale, nous avons retrouvé un taux de mortalité non lié à la rechute très proche de celui décrit dans les autres études, environ 30% à 3 ans. L'étude de Tam et al. (Tam et al., 2009) rapporte un taux de TRM très faible (9% à 1 an), cependant il s'agit de résultats monocentriques, qui n'ont été reproduits dans aucun autre centre ou études rétrospectives. Les allogreffes de type RIC-Allo rapportés dans notre étude sont réalisées chez des patients systématiquement autogreffes ; la NRM est concentrée dans les premiers temps de suivi par le développement d'une GVHD aiguë particulièrement fréquente (53%), rendant nécessaire une réflexion autour du conditionnement utilisé lui-même, moins toxique et plus immunosuppresseur à court terme. Un conditionnement sans aGVH, avec une TRM faible (9%) et une bonne maîtrise à long terme de la maladie (SSP à 46% à 6 ans) a été décrit par Khouri et al. (Khouri et al., 2003) puis Tam et al. (Tam et al., 2009), avec des régimes de conditionnement à cytotoxicité anti-LCM directe (R-FC ou PFA [Cisplatine-Aracytine-Fludarabine]), sans SAL pour la majorité des patients.

En ce qui concerne les paramètres de survie des patients, la SSP et la SG médianes sont de 21 et 38 mois respectivement, les survies calculées à 5 ans sont de 35% [SSP] et 51% [SG]. Ces résultats sont comparables en terme de SG à ceux obtenus dans d'autres études rétrospectives multicentriques (Armand et al., 2008; Corradini et al., 2007; Le Gouill et al., 2012; Maris et al., 2004; Morris et al., 2004). Deux études rapportent des taux de SSP et SG très supérieurs. L'étude de Khouri et al. (Khouri et al., 2003) rapporte une SSP et une survie globale de plus de 80% à 3 ans, cependant, les résultats matures de cette « petite » (n=18) étude ont été ré-analysés avec un suivi plus long au sein de l'étude réalisée par Tam et al. (Tam et al., 2009), qui met en évidence une survie globale à 53% à 6 ans, avec cependant un taux de SSP élevé à long terme (46% à 6 ans). La deuxième étude (n=21) avec une SG très favorable (Gayoso et al., 2011) mettait en évidence une SSP et une SG de 80 % à 2 ans de suivi. Ces patients n'avaient, pour la majorité, pas été autogreffés (86%) et 76% avaient reçu au maximum 2 lignes de traitement. Il s'agissait donc d'une étude avec un faible nombre de patients, hautement sélectionnés. Les auteurs notent que 100% des patients de moins de 60 ans sont en vie avec un follow-up médian de 4 ans. Paradoxalement, alors que ces patients avaient été peu traités auparavant, la TRM est haute, à 19.5% à 3 ans. Notre étude met en évidence un impact

positif du développement de la cGVHD limitée sur la SSP des patients par rapport aux patients qui ne développent pas de cGVHD ou une forme extensive de cette dernière, ce qui est en faveur d'un effet GVL, comme décrit par Khouri et al., Corradini et al. et Sohn et al. (Corradini et al., 2007; Khouri et al., 1999; Sohn et al., 2000). Concernant les DLI, 8 patients en rechute post-allogreffe ont reçu au moins une infusion, ces effectifs sont insuffisants pour conclure, mais tous les patients pour lesquels nous disposons des données (n=6), ont obtenu une réponse tumorale. En dépit de ces résultats positifs, l'effet GVL est insuffisant, dans notre étude, pour améliorer la SG des patients avec le suivi actuel et les toxicités associées au développement d'une cGVHD. Il existe dans notre étude des rechutes à long terme, dont l'incidence est diminuée par l'effet GVL concomitant du développement d'une cGVHD limitée. Le seul facteur prédictif indépendant, de la réponse à long terme, et surtout de la survie globale reste l'obtention d'une réponse au moins partielle avant allogreffe.

Les patients qui ont bénéficié de la RIC-Allo dans notre étude ont une durée médiane de rechute après l'autogreffe qui est bien plus courte (28 mois, étendue : 3.3-77) que celle décrite dans la littérature actuelle (environ 84 mois) après autogreffe et induction par régime à base d'HD-AraC. Ces différences peuvent s'expliquer de deux façons : ces patients n'ont peut-être pas reçu l'induction pré-autogreffe qui est désormais un standard de traitement, mais surtout les résultats d'essais prospectifs ne sont probablement pas pleinement représentatifs de la diversité au diagnostic de ces lymphomes, et en particulier, les formes les plus agressives sont sous-représentées.

En conclusion, l'allogreffe dans le LCM permet un contrôle à long terme de la maladie chez certains patients, en particulier si la réponse est bonne (au moins RP) et sans impact du nombre de lignes thérapeutiques reçues ; elle doit rester une option de consolidation chez nos patients traités en rechute post-autogreffe, même au-delà de la deuxième ligne thérapeutique.

## Conclusions et Perspectives

Des thérapeutiques ciblées dans le champ des hémopathies lymphoïdes B se développent de plus en plus, en particulier pour le LCM. Ces différentes stratégies comprennent les inhibiteurs du protéasome (Fisher et al., 2006) et plus récemment, les inhibiteurs de la voie du récepteur B (inhibiteurs de mTOR (Hess et al., 2009), inhibiteurs de la kinase de Bruton [BTKi] (Wang et al., 2013), les inhibiteurs de PI3-Kinase (PI3K) (Kahl et al., 2014)) et les anti-BCL-2 (Bodet et al., 2011; Davids et al., 2013). Le Bortézomib (inhibiteur du

protéasome) a démontré des taux de réponse globale en monothérapie de 32% (Fisher et al., 2006) chez des patients en rechute ou réfractaires, et 81% en intention de traiter quand il était associé au CHOP en première ligne (Ruan et al., 2011). Le récepteur cellulaire B (BCR) pourrait avoir un rôle important dans la lymphomagenèse du MCL (Hadzidimitriou et al., 2011). Plusieurs voies de signalisation intra-cellulaires sont activées en réponse à la phosphorylation des motifs ITAMs (Immunoreceptor Tyrosin-based Activation Motifs) du BCR, dont l'inhibition représente un enjeu thérapeutique majeur à l'heure actuelle. Les voies ciblées font intervenir Syk (tyrosine-kinase), la voie Pi3K/AKT, la Bruton Tyrosine-Kinase, et la signalisation mTOR. Concernant les inhibiteurs de mTOR : un essai randomisé de phase 3 par Hess et al. (Hess et al., 2009) a conduit récemment à l'obtention (EMA) pour le TEMSIROLIMUS d'une autorisation d'utilisation pour les LCM en rechute ou réfractaire. Le gain en SSP (+2.9mois) statistiquement significatif semble malgré tout cliniquement peu intéressant dans cette indication en monothérapie lorsqu'il est comparé aux traitements sous-cités. L'inhibition de Syk par le fostamatinib est associée à un faible taux de réponse dans le LCM en rechute selon les résultats d'une étude de phase II (11%) (Friedberg et al., 2010), possiblement lié à des clones non BCR-dépendants ou à la déviation de la voie BCR *via* la Pi3 $\kappa$ /AKT et/ou une activation alternative de la BTK (Pighi et al., 2011). L'Idelalisib (inhibiteur de la sous-unité  $\delta$  de la Pi3K) a permis l'obtention de 40% de réponse globale chez 40 patients avec un LCM en rechute ou réfractaire (Kahl et al., 2014). L'Ibrutinib (inhibiteur de la BTK), a démontré un taux de réponse encore jamais vue en monothérapie dans ces situations de LCM en rechute et/ou réfractaire, de 68% (21% de RC) (Wang et al., 2013), avec une durée médiane de réponse de 17.5mois (SSP de 13.9 mois, SG à 18mois de 58%). Les anti-BCL2 (protéine anti-apoptotique) comme l'ABT-199 sont en cours d'évaluation dans cette situation de LCM en rechute, pour lequel on connaît le rôle essentiel de BCL2 dans la survie du clone (Touzeau et al., 2011).

Les thérapies ciblées les plus novatrices, en monothérapie, ne permettent pas un contrôle à long terme du LCM, cependant, leur utilisation associée à la chimiothérapie conventionnelle (en cours d'investigation pour l'Idelalisib [NCT01306643], l'Ibrutinib [NCT01880567 ; NCT01479842] et les inhibiteurs de mTOR [NCT01389427]) pourrait permettre un meilleur contrôle de la maladie et un allongement des survies sans progression, et éventuellement des survies globales si leur utilisation combinée ne s'accompagne pas de surcoût toxique. Les perspectives de ces nouveaux traitements doivent nous faire nous interroger sur la place à laisser à l'allogreffe pour des sujets jeunes ; en effet, la rechute étant quasi-inéluctable quelle

que soit la stratégie de traitement, ils pourraient s'intégrer de plusieurs façons dans nos stratégies de décision :

- Décaler la stratégie de l'allogreffe à une rechute ultérieure, s'épargnant une toxicité importante pour un gain de survie qui n'est pas assuré par rapport aux stratégies novatrices et ciblées (SSP de 21 mois pour les allogreffés, contre 14 mois sous Ibrutinib par exemple, 60% de survie globale à 18 mois pour les allogreffés contre 58% sous Ibrutinib).
- Utiliser ces thérapeutiques novatrices chez nos patients en rechute de façon précoce afin de les emmener vers une allogreffe dans la situation de meilleure réponse (« bridge-to-transplant »), ce qui est un facteur pronostic majeur dans notre étude.
- Utiliser ces traitements en rechute post-allogreffe, cependant, plusieurs objections sont à prendre en compte:
  - o l'efficacité des nouveaux traitements n'est pas connue actuellement chez les patients allogreffés qui ont été écartés des phases de développement pharmaceutiques.
  - o Ces molécules sont globalement tolérables chez des patients non-allogreffés mais leur tolérance reste à déterminer, et rien ne permet de l'anticiper, surtout en association avec d'autres molécules chez les patients en rechute post-allogreffe.
- Pouvoir traiter de manière préemptive avec ces traitements novateurs, des patients en situation de rechute biologique (re-positivation de la MRD), avant la rechute ganglionnaire ou cliniquement significative.

La rechute semblant quasi-inéluctable en post-allogreffe, il reste donc à développer un modèle de prise en charge pré-allogreffe (amener les patients à la meilleure réponse avant RIC-Allo), per-procédure (conditionnements adaptés : anti-MCL et réduction de l'aGVHD) mais également post-allogreffe : le suivi de la MRD en cytométrie sur sang périphérique est actuellement évalué, l'idée d'un traitement préemptif, possiblement par les inhibiteurs sélectifs sus-décrits et/ou les DLI ou immunothérapie pourrait trouver sa place.

## Références

- Andersen, N.S., Pedersen, L., Elonen, E., Johnson, A., Kolstad, A., Franssila, K., Langholm, R., Ralfkiaer, E., Akerman, M., Eriksson, M., et al. (2003). Primary treatment with autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: outcome related to remission pretransplant. *Eur. J. Haematol.* *71*, 73–80.
- Armand, P., Kim, H.T., Ho, V.T., Cutler, C.S., Koreth, J., Antin, J.H., LaCasce, A.S., Jacobsen, E.D., Fisher, D.C., Brown, J.R., et al. (2008). Allogeneic Transplantation with Reduced Intensity Conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin Lymphoma: Importance of Histology for Outcome. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* *14*, 418–425.
- Berdeja, J.G., Jones, R.J., Zahurak, M.L., Piantadosi, S., Abrams, R.A., Borowitz, M.J., Vogelsang, G.B., Noga, S.J., Ambinder, R.F., and Flinn, I.W. (2001). Allogeneic bone marrow transplantation in patients with sensitive low-grade lymphoma or mantle cell lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* *7*, 561–567.
- Bodet, L., Gomez-Bougie, P., Touzeau, C., Dousset, C., Descamps, G., Maïga, S., Avet-Loiseau, H., Bataille, R., Moreau, P., Le Gouill, S., et al. (2011). ABT-737 is highly effective against molecular subgroups of multiple myeloma. *Blood* *118*, 3901–3910.
- Corradini, P., Doderò, A., Farina, L., Fanin, R., Patriarca, F., Miceli, R., Matteucci, P., Bregni, M., Scimè, R., Narni, F., et al. (2007). Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia* *21*, 2316–2323.
- Davids, M.S., Seymour, J.F., and Gerecitano, J.F. (2013). Updated results of a phase I first-in-human study of the BCL-2 inhibitor ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma (NHL).
- Delarue, R., Haioun, C., Ribrag, V., Brice, P., Delmer, A., Tilly, H., Salles, G., Van Hoof, A., Casasnovas, O., Brousse, N., et al. (2013). CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* *121*, 48–53.
- Dietrich, S., Boumendil, A., Finel, H., Avivi, I., Volin, L., Cornelissen, J., Jarosinska, R.J., Schmid, C., Finke, J., Stevens, W.B.C., et al. (2014). Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem cell transplantation: A retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann. Oncol.* mdu097.
- Dreyling, M., Lenz, G., Hoster, E., Van Hoof, A., Gisselbrecht, C., Schmits, R., Metzner, B., Truemper, L., Reiser, M., Steinhauer, H., et al. (2005). Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* *105*, 2677–2684.
- Dreyling, M., Thieblemont, C., Gallamini, A., Arcaini, L., Campo, E., Hermine, O., Klün-Nelemans, J.C., Ladetto, M., Gouill, S.L., Iannitto, E., et al. (2013). ESMO Consensus

conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann. Oncol.* mds643.

Fenske, T.S., Zhang, M.-J., Carreras, J., Ayala, E., Burns, L.J., Cashen, A., Costa, L.J., Freytes, C.O., Gale, R.P., Hamadani, M., et al. (2014). Autologous or Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chemotherapy-Sensitive Mantle-Cell Lymphoma: Analysis of Transplantation Timing and Modality. *J. Clin. Oncol.* *32*, 273–281.

Ferrer, A., Salaverria, I., Bosch, F., Villamor, N., Rozman, M., Beà, S., Giné, E., López-Guillermo, A., Campo, E., and Montserrat, E. (2007). Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer* *109*, 2473–2480.

Fisher, R.I., Bernstein, S.H., Kahl, B.S., Djulbegovic, B., Robertson, M.J., Vos, S. de, Epner, E., Krishnan, A., Leonard, J.P., Lonial, S., et al. (2006). Multicenter Phase II Study of Bortezomib in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* *24*, 4867–4874.

Friedberg, J.W., Sharman, J., Sweetenham, J., Johnston, P.B., Vose, J.M., Lacasce, A., Schaefer-Cuttillo, J., De Vos, S., Sinha, R., Leonard, J.P., et al. (2010). Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* *115*, 2578–2585.

Ganti, A.K., Bierman, P.J., Lynch, J.C., Bociek, R.G., Vose, J.M., and Armitage, J.O. (2005). Hematopoietic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Ann. Oncol.* *16*, 618–624.

Gayoso, J., Martino, R., Balsalobre, P., Heras, I., Piñana, J.L., Serrano, D., Serna, J. de la, Tomás, J.F., Díez-Martín, J.L., and Caballero, D. (2011). Long-term results of fludarabine/melphalan as a reduced-intensity conditioning regimen in mantle cell lymphoma: the GELTAMO experience. *Ther. Adv. Hematol.* *2*, 5–10.

Geisler, C.H., Kolstad, A., Laurell, A., Andersen, N.S., Pedersen, L.B., Jerkeman, M., Eriksson, M., Nordstrom, M., Kimby, E., Boesen, A.M., et al. (2008). Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* *112*, 2687–2693.

Griffiths, R., Mikhael, J., Gleeson, M., Danese, M., and Dreyling, M. (2011). Addition of rituximab to chemotherapy alone as first-line therapy improves overall survival in elderly patients with mantle cell lymphoma. *Blood* *118*, 4808–4816.

Hadzidimitriou, A., Agathangelidis, A., Darzentas, N., Murray, F., Delfau-Larue, M.-H., Pedersen, L.B., Lopez, A.N., Dagklis, A., Rombout, P., Beldjord, K., et al. (2011). Is there a role for antigen selection in mantle cell lymphoma? Immunogenetic support from a series of 807 cases. *Blood* *118*, 3088–3095.

Hamadani, M., Benson, D., Hofmeister, C., Elder, P., Blum, W., Porcu, P., Garzon, R., Blum, K., Lin, T., Marcucci, G., et al. (2009). Allogeneic stem cell transplantation for patients with relapsed chemorefractory aggressive non-hodgkin lymphomas. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* *15*, 547–553.

Hermine, O., and al. (2012). Alternating courses of 3x CHOP and 3x DHAP + rituximab followed by a high dose Ara-C containing myeloablative regimen and ASCT increases overall survival when compared to 6 courses of CHOP + rituximab followed by radioimmunotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma. (ASH Annual Meeting),.

Hess, G., Herbrecht, R., Romaguera, J., Verhoef, G., Crump, M., Gisselbrecht, C., Laurell, A., Offner, F., Strahs, A., Berkenblit, A., et al. (2009). Phase III Study to Evaluate Temsirolimus Compared With Investigator's Choice Therapy for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 27, 3822–3829.

Hoster, E., Dreyling, M., Klapper, W., Gisselbrecht, C., van Hoof, A., Kluin-Nelemans, H.C., Pfreundschuh, M., Reiser, M., Metzner, B., Einsele, H., et al. (2008). A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 111, 558–565.

Hoster, E., Metzner, Bernd, Forstpointner, Roswitha, and Dreyling, Martin H (2009). Autologous Stem Cell Transplantation and Addition of Rituximab Independently Prolong Response Duration in Advanced Stage Mantle Cell Lymphoma. *Blood* 114.

Hoster, E., Geisler, C.H., Dooruijn, J., Dreyling, M., and Hermine, O. (2013). Role Of High-Dose Cytarabine and Total Body Irradiation Conditioning before Autologous Stem Cell Transplantation In Mantle Cell Lymphoma - A Comparison Of Nordic MCL2, HOVON 45, and European MCL Younger Trials. (New-Orleans),.

Jantunen, E., Canals, C., Attal, M., Thomson, K., Milpied, N., Buzyn, A., Ferrant, A., Biron, P., Crawley, C., Schattenberg, A., et al. (2012). Autologous stem-cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma beyond 65 years of age: a study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann. Oncol.* 23, 166–171.

Kahl, B.S., Spurgeon, S.E., Furman, R.R., Flinn, I.W., Coutre, S.E., Brown, J.R., Benson, D.M., Byrd, J.C., Peterman, S., Cho, Y., et al. (2014). A phase 1 study of the PI3K $\delta$  inhibitor idelalisib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Blood* 123, 3398–3405.

Kasamon, Y.L., Jones, R.J., Diehl, L.F., Nayer, H., Borowitz, M.J., Garrett-Mayer, E., Ambinder, R.F., Abrams, R.A., Zhang, Z., and Flinn, I.W. (2005). Outcomes of autologous and allogeneic blood or marrow transplantation for mantle cell lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 11, 39–46.

Khoury, I.F., Romaguera, J., Kantarjian, H., Palmer, J.L., Pugh, W.C., Korbling, M., Hagemester, F., Samuels, B., Rodriguez, A., Giralt, S., et al. (1998a). Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 16, 3803–3809.

Khoury, I.F., Romaguera, J., Kantarjian, H., Palmer, J.L., Pugh, W.C., Korbling, M., Hagemester, F., Samuels, B., Rodriguez, A., Giralt, S., et al. (1998b). Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 16, 3803–3809.

Khoury, I.F., Lee, M.S., Romaguera, J., Mirza, N., Kantarjian, H., Korbling, M., Albitar, M., Giralt, S., Samuels, B., Anderlini, P., et al. (1999). Allogeneic hematopoietic transplantation

for mantle-cell lymphoma: molecular remissions and evidence of graft-versus-malignancy. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 10, 1293–1299.

Khoury, I.F., Lee, M.-S., Saliba, R.M., Jun, G., Fayad, L., Younes, A., Pro, B., Acholonu, S., McLaughlin, P., Katz, R.L., et al. (2003). Nonablative Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Advanced/Recurrent Mantle-Cell Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 21, 4407–4412.

Kröger, N., Hoffknecht, M., Krüger, W., Zeller, W., Renges, H., Stute, N., Zschaber, R., and Zander, A.R. (2000). Allogeneic bone marrow transplantation for refractory mantle cell lymphoma. *Ann. Hematol.* 79, 578–580.

Laudi, N., Arora, M., Burns, L., McGlave, P., Miller, J., Bohac, G., Rogers, T., Barker, J., Coad, J., and Weisdorf, D. (2006). Efficacy of high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Am. J. Hematol.* 81, 519–524.

Laurell, A., Kolstad, A., Jerkeman, M., Rätty, R., and Geisler, C.H. (2013). High dose cytarabine with rituximab is not enough in first-line treatment of mantle cell lymphoma with high proliferation: early closure of the Nordic Lymphoma Group Mantle Cell Lymphoma 5 trial. *Leuk. Lymphoma* 55, 1206–1208.

Lefrère et al. (2002). Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study. *Publ. Online* 08 April 2002 Doi101038sjleu2402406 16.

Le Gouill, S., Kröger, N., Dhedin, N., Nagler, A., Bouabdallah, K., Yakoub-Agha, I., Kanouni, T., Bulabois, C.E., Tournilhac, O., Buzyn, A., et al. (2012). Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 23, 2695–2703.

Lenz, G., Dreyling, M., Hoster, E., Wörmann, B., Dührsen, U., Metzner, B., Eimermacher, H., Neubauer, A., Wandt, H., Steinhauer, H., et al. (2005). Immunochemotherapy With Rituximab and Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Significantly Improves Response and Time to Treatment Failure, But Not Long-Term Outcome in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma: Results of a Prospective Randomized Trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J. Clin. Oncol.* 23, 1984–1992.

Leux, C., Maynadié, M., Troussard, X., Cabrera, Q., Herry, A., Guyader-Peyrou, S.L., Gouill, S.L., and Monnereau, A. (2014a). Mantle cell lymphoma epidemiology: a population-based study in France. *Ann. Hematol.* 93, 1327–1333.

Leux, C., Maynadié, M., Troussard, X., Cabrera, Q., Herry, A., Le Guyader-Peyrou, S., Le Gouill, S., and Monnereau, A. (2014b). Mantle cell lymphoma epidemiology: a population-based study in France. *Ann. Hematol.* 93, 1327–1333.

Maris, M.B., Sandmaier, B.M., Storer, B.E., Chauncey, T., Stuart, M.J., Maziarz, R.T., Agura, E., Langston, A.A., Pulsipher, M., Storb, R., et al. (2004). Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 104, 3535–3542.

- Martínez, C., Carreras, E., Rovira, M., Urbano-Ispizua, A., Esteve, J., Perales, M., Fernández, F., and Montserrat, E. (2000). Patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem cell transplantation may be rescued by allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* *26*, 677–679.
- Morris, E., Thomson, K., Craddock, C., Mahendra, P., Milligan, D., Cook, G., Smith, G.M., Parker, A., Schey, S., Chopra, R., et al. (2004). Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood* *104*, 3865–3871.
- Norton, A.J., Matthews, J., Pappa, V., Shamash, J., Love, S., Rohatiner, A.Z., and Lister, T.A. (1995). Mantle cell lymphoma: natural history defined in a serially biopsied population over a 20-year period. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* *6*, 249–256.
- Peterlin, P., Leux, C., Gastinne, T., Roland, V., Mahé, B., Dubruille, V., Delaunay, J., Chevallier, P., Guillaume, T., Blin, N., et al. (2012). Is ASCT with TBI superior to ASCT without TBI in mantle cell lymphoma patients? *Transplantation* *94*, 295–301.
- Pighi, C., Gu, T.-L., Dalai, I., Barbi, S., Parolini, C., Bertolaso, A., Pedron, S., Parisi, A., Ren, J., Cecconi, D., et al. (2011). Phospho-proteomic analysis of mantle cell lymphoma cells suggests a pro-survival role of B-cell receptor signaling. *Cell. Oncol. Dordr.* *34*, 141–153.
- Rifkind, J., Mollee, P., Messner, H., and Lipton, J. (2005). Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma--does it deserve a better look? *Leuk. Lymphoma* *46*, 217–223.
- Robinson, S., Dreger, P., Caballero, D., Corradini, P., Geisler, C., Ghielmini, M., Le Gouill, S., Kimby, E., Rule, S., Vitolo, U., et al. (2015). The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Leukemia* *29*, 464–473.
- Rodriguez, R., Nademane, A., Ruel, N., Smith, E., Krishnan, A., Popplewell, L., Zain, J., Patane, K., Kogut, N., Nakamura, R., et al. (2006). Comparison of Reduced-Intensity and Conventional Myeloablative Regimens for Allogeneic Transplantation in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* *12*, 1326–1334.
- Romaguera, J.E., Fayad, L., Rodriguez, M.A., Broglio, K.R., Hagemester, F.B., Pro, B., McLaughlin, P., Younes, A., Samaniego, F., Goy, A., et al. (2005). High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* *23*, 7013–7023.
- Ruan, J., Martin, P., Furman, R.R., Lee, S.M., Cheung, K., Vose, J.M., Lacasce, A., Morrison, J., Elstrom, R., Ely, S., et al. (2011). Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* *29*, 690–697.
- Rubio, M.-T., Boumendil, A., Luan, J.-J., Sureda, A., and Hermine, O. (2011). Is There Still a Place for Total Body Irradiation (TBI) In the Conditioning Regimen of Autologous Stem Cell Transplantation In Mantle Cell Lymphoma?: a Retrospective Study From the Lymphoma Working Party of the EBMT. (San Francisco),.

Schulz, H., Bohlius, J., Skoetz, N., Trelle, S., Kober, T., Reiser, M., Dreyling, M., Herold, M., Schwarzer, G., Hallek, M., et al. (2007). Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003805.

Smith, A., Crouch, S., Lax, S., Li, J., Painter, D., Howell, D., Patmore, R., Jack, A., and Roman, E. (2015). Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br. J. Cancer* *112*, 1575–1584.

Sohn, S.K., Baek, J.H., Kim, D.H., Jung, J.T., Kwak, D.S., Park, S.H., Suh, J.S., and Lee, K.B. (2000). Successful allogeneic stem-cell transplantation with prophylactic stepwise G-CSF primed-DLIs for relapse after autologous transplantation in mantle cell lymphoma: a case report and literature review on the evidence of GVL effects in MCL. *Am. J. Hematol.* *65*, 75–80.

Swerdlow, S.H., International Agency for Research on Cancer, and World Health Organization (2008). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Lyon, France: International Agency for Research on Cancer).

Tam, C.S., Bassett, R., Ledesma, C., Korbling, M., Alousi, A., Hosing, C., Kebraei, P., Harrell, R., Rondon, G., Giralt, S.A., et al. (2009). Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* *113*, 4144–4152.

Tiemann, M., Schrader, C., Klapper, W., Dreyling, M.H., Campo, E., Norton, A., Berger, F., Kluin, P., Ott, G., Pileri, S., et al. (2005). Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br. J. Haematol.* *131*, 29–38.

Touzeau, C., Dousset, C., Bodet, L., Gomez-Bougie, P., Bonnaud, S., Moreau, A., Moreau, P., Pellat-Deceunynk, C., Amiot, M., and Le Gouill, S. (2011). ABT-737 induces apoptosis in mantle cell lymphoma cells with a Bcl-2high/Mcl-1low profile and synergizes with other antineoplastic agents. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* *17*, 5973–5981.

Touzeau, C., Leux, C., Bouabdallah, R., Roussel, M., Delarue, R., Bouabdallah, K., Thieblemont, C., Cacheux, V., Cartron, G., Compain, L., et al. (2013). Autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a report from the SFGM-TC. *Ann. Hematol.* *93*, 233–242.

Tsujimoto, Y., Yunis, J., Onorato-Showe, L., Erikson, J., Nowell, P.C., and Croce, C.M. (1984). Molecular cloning of the chromosomal breakpoint of B-cell lymphomas and leukemias with the t(11;14) chromosome translocation. *Science* *224*, 1403–1406.

Wang, Y., and Ma, S. (2014). Racial differences in mantle cell lymphoma in the United States. *BMC Cancer* *14*.

Wang, M.L., Rule, S., Martin, P., Goy, A., Auer, R., Kahl, B.S., Jurczak, W., Advani, R.H., Romaguera, J.E., Williams, M.E., et al. (2013). Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* *369*, 507–516.

Weisenburger, D.D., Nathwani, B.N., Diamond, L.W., Winberg, C.D., and Rappaport, H. (1981). Malignant lymphoma, intermediate lymphocytic type: a clinicopathologic study of 42 cases. *Cancer* 48, 1415–1425.

Zukerberg, L.R., Yang, W.I., Arnold, A., and Harris, N.L. (1995). Cyclin D1 expression in non-Hodgkin's lymphomas. Detection by immunohistochemistry. *Am. J. Clin. Pathol.* 103, 756–760.

(1974). Letter: Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 2, 405–408.

(1993). A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N. Engl. J. Med.* 329, 987–994.

(1997). A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 89, 3909–3918.

## Annexes

### Score MIPI

Calcul :  $0.03535 \times \text{age (année)} + 0.6978 (\text{Si ECOG} > 1) + 1.367 \times \log_{10}(\text{LDH/LSN}) + 0.9393 \times \log_{10}(\text{Leucocytes (10}^6/\text{L)})$ .

### Score sMIPI

| Points | Age, années | ECOG | LDHULN      | WBC, 10 <sup>9</sup> /L |
|--------|-------------|------|-------------|-------------------------|
| 0      | <50         | 0-1  | <0.67       | < 6.700                 |
| 1      | 50-59       | —    | 0.67-0.99   | 6.700-9.999             |
| 2      | 60-69       | 2-4  | 1.000 -1.49 | 1.000-14.999            |
| 3      | ≥70         | —    | ≥1.5000     | ≥15000                  |

Vu, le Président du Jury,  
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,  
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,  
(tampon et signature)

NOM : TESSOULIN

PRENOM : BENOIT

*Titre de Thèse : Allogreffe de cellules souches à conditionnement non-myéloablatif pour les patients atteints de lymphome à cellules du manteau en échec post-autogreffe.*

*Une étude rétrospective multicentrique de la SFGM-TC*

---

## RESUME

La polychimiothérapie à base d'aracytine suivie d'autogreffe de cellules souches constitue la prise en charge standard des sujets jeunes avec un lymphome à cellules du manteau en première ligne. Nous avons réalisés avec la société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire une étude nationale rétrospective sur l'impact de l'allogreffe de moelle à conditionnements réduits chez des patients en rechute/réfractaires post-autogreffe (n=106). La durée médiane de rechute post-autogreffe était de 28 mois. 60% des patients ont reçu trois lignes de traitement avant l'allogreffe. Les conditionnements d'allogreffe étaient hétérogènes mais principalement basé sur l'association FLudarabine-Busulfan-ATG. 20 patients ont eu une GVH aiguë de grade III/IV, la GVH chronique extensive a concerné 28 patients Avec un suivi médian post-allogreffe de 45 mois, les survies sans progression et globale étaient de 30 mois et 62 mois, respectivement. La mortalité liée au traitement était de 32% à 3 ans. 52 patients sont morts, principalement de toxicité (n=34) et de la rechute (n=11). Les patients en bonne réponse avant la greffe avaient une meilleure survie. Ce travail met en évidence la nécessité de hautement sélectionner nos patients pour l'allogreffe, de réduire la mortalité liée au traitement et de réduire le risque de rechute à long terme.

---

## MOTS-CLES

Lymphome du Manteau, autogreffe, allogreffe