

## Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 octobre 2019

Par Marie-Céleste Laroque Bernard

Née le 12 avril 1990 à Limoges

**Devenir des patients atteints de lymphome du manteau non éligibles à l'autogreffe et traités en première ligne par immunochimiothérapie à base d'ARACYTINE.**

Thèse dirigée par Dr Julie Abraham

Examineurs :

M. Arnaud Jaccard, Professeur des Universités, Service d'Hématologie clinique CHU Limoges

M. Jean Feuillard, Professeur des Universités, Service d'Hématologie biologique CHU Limoges

M. David Rizzo, Maître de Conférence des Universités, Service d'Hématologie biologique CHU Limoges

Mme. Julie Abraham, Praticien Hospitalier, Service d'Hématologie clinique CHU Limoges

M. Jean-Baptiste Fargeas, Praticien Hospitalier, Service d'Hématologie clinique CH Saint Yrieix La Perche, attaché au CHU Limoges





## Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 octobre 2019

Par Marie-Céleste Laroque Bernard

Née le 12 avril 1990 à Limoges

**Devenir des patients atteints de lymphome du manteau non éligibles à l'autogreffe et traités en première ligne par immunochimiothérapie à base d'ARACYTINE.**

Thèse dirigée par Dr Julie Abraham

Examineurs :

M. Arnaud Jaccard, Professeur des Universités, Service d'Hématologie clinique CHU Limoges

M. Jean Feuillard, Professeur des Universités, Service d'Hématologie biologique CHU Limoges

M. David Rizzo, Maître de Conférence des Universités, Service d'Hématologie biologique CHU Limoges

Mme. Julie Abraham, Praticien Hospitalier, Service d'Hématologie clinique CHU Limoges

M. Jean-Baptiste Fargeas, Praticien Hospitalier, Service d'Hématologie clinique CH Saint Yrieix La Perche, attaché au CHU Limoges



## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2017

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATO-VENERELOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel	IMMUNOLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE

<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE

<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES</b> Richard	RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	CANCEROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>WEINBRECK</b> Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

## **PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

**BRIE Joël** CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG Daniel** PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**BARRAUD Olivier** BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**BOURTHOUMIEU Sylvie** CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**BOUTEILLE Bernard** PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**CHABLE Hélène** BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE  
(Retraite au 31-07-2018)

**DURAND Karine** BIOLOGIE CELLULAIRE

**ESCLAIRE Françoise** BIOLOGIE CELLULAIRE

**HANTZ Sébastien** BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**JACQUES Jérémie** GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

**JESUS Pierre** NUTRITION

**LE GUYADER Alexandre** CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE

**LIA Anne-Sophie** BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

**MURAT Jean-Benjamin** PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

**QUELVEN-BERTIN Isabelle** BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

**RIZZO David** HEMATOLOGIE

**TCHALLA Achille** GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

**TERRO Faraj** BIOLOGIE CELLULAIRE

**WOILLARD Jean-Baptiste** PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

## **P.R.A.G.**

**GAUTIER Sylvie** ANGLAIS

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

**BUCHON Daniel** (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

**DUMOITIER** Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

**MENARD** Dominique (du 1<sup>er</sup> septembre 2016 au 12 janvier 2018)

**PREVOST** Martine (du 1<sup>er</sup> septembre 2015 au 31 août 2018)

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

**HOUDARD** Gaëtan (du 1<sup>er</sup> septembre 2016 au 31 août 2019)

**LAUCHET** Nadège (du 1<sup>er</sup> septembre 2017 au 31 août 2020)

**PAUTOUT-GUILLAUME** Marie-Paule (du 1<sup>er</sup> septembre 2015 au 31 août 2018)

**PROFESSEURS EMERITES**

**ADENIS** Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

**ALDIGIER** Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

**BONNAUD** François du 01.09.2017 au 31.08.2019

**DE LUMLEY WOODYEAR** Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

**DENIS** François du 01.09.2017 au 31.08.2019

**GAINANT** Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

**MERLE** Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

**MOULIES** Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

**VALLAT** Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

**VIROT** Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

## Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

---

Le 1<sup>er</sup> janvier 2018

### ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

<b>BASTIEN</b> Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>BAUDRIER</b> Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>CHARISSOUX</b> Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>CHARPENTIER</b> Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>DUCHESNE</b> Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>FAYE</b> Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>GAUTHIER</b> François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>KONG</b> Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>LARRADET</b> Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 <sup>er</sup> janvier 2018)
<b>LEGRAS</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 <sup>er</sup> novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
<b>MARQUET</b> Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

### CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

<b>AZAÏS</b> Julie	MEDECINE INTERNE A
<b>BAUDONNET</b> Romain	OPHTALMOLOGIE
<b>BIDAUT-GARNIER</b> Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
<b>BLOSSIER</b> Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>BOSETTI</b> Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>BOUKEFFA</b> Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>BOUSQUET</b> Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)
<b>CHAMPIGNY</b> Marie-Alexandrine	PEDIATRIE

<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>COLOMBIÉ</b> Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>CROSSE</b> Julien	PEDIATRIE
<b>DANTHU</b> Clément	NEPHROLOGIE
<b>DARNIS</b> Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
<b>DELUCHE</b> Elise	CANCEROLOGIE
<b>DE POUILLY-LACHATRE</b> Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
<b>DIDOT</b> Valérian	CARDIOLOGIE
<b>DUSSAULT-JARLAN</b> Lucile	CARDIOLOGIE
<b>EVRRARD</b> Bruno	REANIMATION
<b>FAURE</b> Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>FAYEMENDY</b> Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>GARDIC</b> Solène	UROLOGIE
<b>GORDIENCO</b> Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>GOUDELIN</b> Marine	REANIMATION
<b>HARDY</b> Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>JASMIN</b> Michèle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (à compter du 1er janvier 2018)
<b>KRETZSCHMAR</b> Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
<b>LACHATRE</b> Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>LACOSTE</b> Marie	MALADIES INFECTIEUSES
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE d'URGENCE
<b>LAHMADI</b> Sanae	NEUROLOGIE
<b>LATHIERE</b> Thomas	OPHTALMOLOGIE

<b>LEHMAN</b> Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
<b>LEPETIT</b> Hugo	GASTROENTEROLOGIE
<b>MARGUERITTE</b> François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>MARTINS</b> Elie	CARDIOLOGIE
<b>PRUD'HOMME</b> Romain	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
<b>RAMIN</b> Lionel	ORL
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
<b>ROUSSELLET</b> Olivier	NEUROLOGIE
<b>SALLE</b> Henri	NEUROCHIRURGIE
<b>SANGLIER</b> Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>TAÏBI</b> Abdelkader	ANATOMIE
<b>USSEGLIO-GROSSO</b> Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
<b>VAYSSE</b> VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>VITAL</b> Pauline	MEDECINE INTERNE B
<b>VITALE</b> Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

#### **CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**DOIN** Corinne

**RUDELLE** Karen

**SEVE** Léa

#### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**BALLOUHEY** Quentin  
CHIRURGIE INFANTILE  
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

**CROS** Jérôme  
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION  
(du 1<sup>er</sup> mai 2014 au 31 octobre 2018)

**LERAT** Justine  
O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

**MATHIEU** Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et  
TRAUMATOLOGIQUE  
(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

À Madame le Professeur Bordessoule et toutes ses équipes.

À tous mes chefs qui m'ont fait grandir.

À ma maman, mamie et Anthony.

*Au final tout ira bien. Si tout va mal, c'est que ce n'est pas la fin.*

**John Lennon (1940-1980)**

## Remerciements

---

À Mme le Professeur Bordessoule, pour qui tout est toujours possible et sans qui rien ne le serait. Merci de m'avoir appris le tout début de l'hématologie lors de vos visites en salle lorsque j'étais externe, de votre soutien en cours de DES et de l'héritage que vous nous laissez : un service en or et des rêves pleins la tête. Et aussi votre chaleureuse présence à notre mariage avec Anthony. Merci pour tout.

À l'ensemble du service d'hématologie clinique, toutes ses infirmières, ses aides-soignantes et cette équipe formidable qui m'a chouchouté depuis le début. Merci à vous tous.

À Mr le Professeur Arnaud Jaccard, maître de l'amylose et des immunoglobulines, merci pour votre grande gentillesse et votre apprentissage continu. Merci de nous permettre de réaliser nos rêves et nous épanouir pendant toutes ces années. Votre franchise et votre calme font de vous un grand chef. Je suis fière d'être issue de votre service. Merci pour tout.

À Mme le Docteur Julie Abraham, chef exemplaire, rigoureuse, avec l'intelligence de s'adapter à toutes les situations, tu es un exemple pour nous tous. Merci d'avoir accepté de m'encadrer pour ce projet de thèse, de ta patience, de ta gentillesse, de tes bonnes idées. Grâce à toi un 1<sup>er</sup> prix et maintenant une thèse. Tu es une leçon de vie pour moi et tu m'impressionneras toujours. Tu m'as beaucoup appris, merci pour tout.

À Mr le Docteur Jean-Baptiste Fargeas, mon mentor, merci pour tout. Plus de quatre ans après cet été à Saint Yrieix, tu prends toujours autant soin de moi et je t'en remercie beaucoup. Tu as su me guider et me faire confiance. Tu es devenu un vrai ami et tu comptes beaucoup pour moi. Merci pour tout.

À Mr le Professeur Jean Feuillard, merci pour ses passionnantes séances de lecture de myélogramme à vos côtés. Pour moi, beaucoup de déclinaisons de violet et de mauve mais un stage passionnant. Merci de votre soutien et de votre confiance. Merci de me faire l'honneur de juger mon travail.

À Mr le Docteur David Rizzo, pour ta bonne humeur et ton soutien. Je retiendrai beaucoup de mon passage au laboratoire d'hématologie. Hâte de commencer ce projet MRD manteau. Je te remercie de me faire l'honneur de juger mon travail.

À Mme le Docteur Liliane Remenieras, Mme le Docteur Marie-Pierre Gourin, Mr le Docteur Pascal Turlure, Mr le Docteur Stephane Girault, Mr le Docteur Julien Vaidie, Mr le Professeur Stephane Moreau, Mme le Docteur Natalya Dmytruck, Mme le Docteur Amélie Penot, Mme

le Docteur Celine Kennel, un grand merci de m'avoir tant appris au sein du secteur stérile, du secteur conventionnel puis de l'HDJ.

À Agnès pour avoir autant travaillé sur la base de données. Un grand merci pour ton investissement et ta disponibilité.

À Mme le Docteur Estelle Guerin, Mme le Docteur Magalie Donnard, Mme le Docteur Nathalie Gachard, Mr le Docteur Franck Trimoreau, Mme le Docteur Jasmine Chauzeix, et tous les techniciens, merci de m'avoir si bien encadré au sein du laboratoire d'hématologie et de m'avoir permis de différencier un blaste d'un lymphocyte.

À Mme le Docteur Alexandra Descazeaud, pour m'avoir fait découvrir le service de l'EFS Limoges et avoir pris du temps pour m'expliquer les choses. Merci pour tout.

À Mme le Docteur Manuela Delage et tout le service d'anatomo-pathologie pour m'avoir aidé à compléter mon compte de Ki67%, un grand merci.

À Mr le Docteur Julien Allard, Mr le Docteur Jean-Philippe Rerolle, merci de votre gentillesse lors de mon stage de 1<sup>er</sup> semestre et d'avoir contribué à ma compréhension de la volémie et de l'importance de la néphrologie en hématologie.

À Mr le Professeur Jean-Michel Vallat, Mr le Professeur Philippe Couratier, Mr le Professeur Laurent Magy, Mr le Docteur Alexis Montcuquet, Mme le Docteur Laetitia Gimenez, merci pour ce semestre en neurologie passionnant et votre accueil au sein de votre service.

À Mme le Docteur Julie Azais Vergnenègre, merci de ta bonne humeur dans les moments difficiles.

À l'équipe de Saint Yrieix La Perche, Claire, Anais, Céline et Nathalie, qui ont contribué à un été 2015 en or. À Marie, Mélanie, Pierre, et les autres chefs et co-internes. Un grand merci.

À l'équipe de réanimation du CH de Brive et particulièrement Mr le docteur Nicolas Pichon, Mr le Docteur Elias Karam, Mr le Docteur Fabrice Raymond, Mr le Docteur Antoine Molina, Mr le Docteur Michèle Chevallier. Merci de m'avoir encadré jour et nuit dans la bonne humeur.

À mes co-internes de réanimation de Brive : Alban, Bérénice, Clara, Yussuf et évidemment Paul le sauveur de (Maître) Gims, merci pour tout ce que tu m'as appris.

À mes co-internes de biologie : Sarah, Mymy, Marine, Guillaume, Yohan, François, Virginie et Charlotte, Cassandra. De bons moments devant les microscopes à compter les blastes. Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

À mes co-internes de polyclinique et MIA, un stage « voyage-voyage » notamment avec Florence, Nolween, Faustine, Romain et Samuel. Merci de tous les bons moments passés et ceux à venir.

À Novissi pour tous les bons moments et le soutien en neurologie.

À mon petit Raphaël pour ce semestre à l'HDJ.

À Anne-Lise et Féfé, des amies et témoins en or. Merci pour tous les bons moments passés ensemble. Merci de votre soutien. Vous m'aidez à affronter la difficulté.

À Camille, Marine, Laure, pour ces moments de révision salle « Chut » pendant l'ECN et les soirées étudiantes mémorables.

À Rémi pour tous les bons moments à Limoges et sur l'île de Ré.

À Étienne H., merci de ton soutien et de ta bonne humeur.

À Étienne C., merci de ton aide et de m'avoir supporté durant 2 semestres.

À Élo, Prune, Clémence, les reines de l'hématologie. Merci d'être à mes côtés et de votre aide et de votre bienveillance. Hâte de partir en Asie avec vous (en bateau).

À Eiram el pelos, ma copine d'enfance. Merci de ton soutien infailible et de tous les bons moments passés ensemble.

À Patricia et Nicolas pour vos fous-rires et votre joie de vivre.

À Éva, Greg, Patric, merci pour votre soutien, vos encouragements durant toutes ces années.

À Alexandre, Anne-So, David d'être un soutien pour moi.

À Emilie R. pour tous les bons moments en MIA lorsque tu étais mon interne.

À Michèle, Laurence et Caroline, merci pour votre soutien et de votre aide.

À ma famille de Chateauroux notamment la Flo', merci de votre accueil et de votre soutien.

À tatie Cathy, Jean-Jacques, Marion, Alexis et Clément, merci de m'accueillir aussi souvent sur Paris pour les cours d'hémato et bientôt le stage à Paris, merci de votre soutien.

À tous ceux que j'oublie mais que j'aime quand même, un grand merci.

#### Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :  
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »  
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

---

I. Introduction .....	22
II. Patients et méthode .....	24
II.1. Patients .....	24
II.2. Diagnostic.....	24
II.3. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	24
II.4. Objectifs de l'étude .....	25
II.5. Traitements .....	25
II.6. Évaluation de la réponse au traitement.....	25
II.7. Évaluation de la tolérance .....	26
II.8. Analyse statistique .....	26
III. Résultats .....	28
III.1. Caractéristiques cliniques et patients .....	28
III.2. Résultats du critère principal : analyse de survie .....	31
III.3. Analyse des critères secondaires.....	33
III.3.1. Réponse au traitement.....	33
III.3.2. Caractéristiques des bons répondeurs et analyse multivariée.....	34
III.3.3. Toxicité .....	35
III.3.3.1. Arrêts thérapeutiques prématurés pour cause toxique .....	35
III.3.3.2. Besoins transfusionnels.....	36
III.4. MRD.....	37
IV. Discussion .....	39
V. Conclusion .....	47
Références bibliographiques .....	48
Annexes .....	52
I. Annexe 1 : Classification d'Ann Arbor, extrait du guide HAS 2013 .....	53
II. Annexe 2 : Score MIPI simplifié, d'après Hoster <i>et al.</i> , Blood 2008 .....	54
III. Annexe 3 : Critères de réponse selon l'IWG révisé 2007 .....	55
Serment d'Hippocrate.....	56

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Diagramme de flux.....	28
Figure 2 : Survie globale (A) et survie sans progression (B) en fonction du temps pour l'ensemble des patients.....	31
Figure 3 : Survie globale (A) et survie sans progression (B) en fonction du temps et du régime de traitement reçu, soit R-COP AraC soit R-BAC.....	32
Figure 4 : Réponses thérapeutiques en fonction du schéma de traitement reçu.....	34

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients en fonction du régime de chimiothérapie reçu.....	30
Tableau 2 : Rechutes, rattrapages et causes de décès dans chaque régime de traitement ...	33
Tableau 3 : Analyse multivariée et survie .....	34
Tableau 4 : Comparaison des doses de chimiothérapie reçues et des toxicités.....	36
Tableau 5 : Supports transfusionnels consommés selon les schémas de traitement.....	36
Tableau 6 : Contrôles de MRD par CMF au diagnostic et à la fin du traitement sur sang ou moelle .....	37
Tableau 7 : Contrôles de MRD par cycline D1 au diagnostic et à la fin du traitement sur sang ou moelle .....	37
Tableau 8 : Résultats de MRD en CMF et/ou biologie moléculaire sur sang ou moelle à la fin de traitement comparé à l'évaluation de la réponse au traitement .....	38
Tableau 9 : Comparaison de schémas de traitement d'induction chez les patients non éligibles à l'intensification.....	46

## I. Introduction

---

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une entité rare et hétérogène de lymphome B à petites cellules qui représente environ 6% des lymphomes non Hodgkiniens (LNH). Son incidence annuelle en France est d'environ 700 nouveaux cas par an<sup>1</sup>. Il s'agit d'une pathologie non curable dont la prise en charge thérapeutique varie en fonction de l'âge.

Les patients jeunes éligibles à une intensification bénéficient d'un traitement d'induction par R-DHAP, suivi d'un traitement intensif avec autogreffe<sup>2,3</sup> et d'un entretien par RITUXIMAB. En effet, Le Gouill *et al.* rapportent dans une étude randomisée de phase III un bénéfice en terme de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) d'un traitement d'entretien par anti CD20<sup>4</sup>.

Les traitements des sujets âgés ou non éligibles à une intensification sont moins codifiés. Le RITUXIMAB associé à la chimiothérapie en induction a amélioré la réponse sans toutefois allonger franchement la SSP ou la SG. La première étude randomisée comparant CHOP versus R CHOP chez 128 patients montre en effet une amélioration du taux de réponse globale (RG) de 75 à 94% respectivement avec 7% versus 34% de rémissions complètes (RC)<sup>5</sup>. La SSP est identique dans les 2 bras de l'ordre de 18 mois ( $p=0,31$ ). L'adjonction de BORTEZOMIB en induction permet dans une étude randomisée incluant plus de 400 patients d'allonger la SSP médiane : 14 mois versus 24 mois avec des taux de réponse plus importants dans le bras BORTEZOMIB et une SG à 4 ans de 54% versus 67%<sup>6</sup>. La BENDAMUSTINE en association avec le RITUXIMAB donne des taux de réponse identiques au R-CHOP, avec une SSP allongée<sup>7,8</sup>. Plus récemment, le RiBVD montre des taux de RG de 84% avec 75,5% de RC et une SSP à 2 ans de 70%, à 4 ans de 57% avec une SG à 2 ans de 81% et de 71% à 4 ans<sup>9</sup>. Enfin, il a été montré chez les patients ne recevant pas de consolidation intensive, une amélioration du devenir avec du RITUXIMAB d'entretien permettant un allongement de la SSP et de la SG (87% à 4 ans)<sup>10</sup>.

Le rôle de l'ARACYTINE a été montré notamment dans 2 études. Lefrère *et al.* ont évalué la réponse après 4 CHOP chez 28 patients, avec un taux de RG à 57% et de RC à 7%. Les 25 patients qui n'étaient pas en RC ont été rattrapés par un traitement de type DHAP avec un taux de RG de 92%, dont 84% de RC<sup>11</sup>. Ces résultats sont confirmés par Delarue *et al.* chez 60

patients atteints de LCM traités par 3 R-CHOP suivis de 3 R-DHAP. La réponse après R-CHOP est de 93% de RG et 12% de RC, puis de 95% de RG et 57% de RC après R-DHAP<sup>12</sup>.

Dans notre centre, en raison de la sensibilité particulière à l'ARACYTINE dans cette hémopathie, les patients âgés non éligibles à un traitement intensif ont été traités antérieurement selon un schéma R-COP-AraC, puis plus récemment par R-BAC<sup>13</sup>.

En raison de stratégies variables dans cette population en première ligne : R-CHOP, R-bendamustine, R-DHAP (RITUXIMAB, CISPLATINE, CYTOSINE-ARABINOSINE, DEXAMETHASONE), RiBVD (RITUXIMAB, BENDAMUSTINE, BORTEZOMIB et DEXAMETHASONE), avec ou sans traitement d'entretien, nous avons repris dans ce travail rétrospectif mono centré, les patients non éligibles au traitement intensif, atteints de LCM traités en première ligne par immunochimiothérapie à base d'ARACYTINE afin d'évaluer leur devenir en termes de SSP et de SG.

## II. Patients et méthode

---

### II.1. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique au CHU de Limoges qui a inclus tous les patients non éligibles à une autogreffe et traités en première ligne d'un LCM par R-COP-AraC ou R-BAC entre août 2002 et décembre 2018 dans le service d'Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire. Les données démographiques, les caractéristiques de l'hémopathie sur le plan clinique, biologique et iconographique ont été colligées.

### II.2. Diagnostic

Le diagnostic de LCM était fait selon les critères diagnostiques suivants<sup>3</sup> :

- Histologique : examen microscopique retrouvant une architecture compatible avec un LCM et une étude immuno-histochimique sur coupes en paraffine retrouvant notamment les marqueurs B, CD5 de manière aberrante et la cycline D1. Chaque biopsie était relue au sein du réseau « Lymphopath » régional. Le Ki67 dont l'expression supérieure à 30% est un facteur pronostique péjoratif<sup>14</sup>, a été colligé.
- Et / ou la caractérisation d'une phase circulante leucémique ou de cellules médullaires en cytologie, en cytométrie en flux (CMF), en cytogénétique avec présence d'une t(11 ; 14) ou avec hyperexpression de la cycline D1 en biologie moléculaire.

Par extension, les patients avec une phase circulante détectée dans le sang étaient considérés comme ayant une infiltration médullaire.

### II.3. Critères d'inclusion et d'exclusion

L'étude a inclus tous les patients en 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique d'un LCM confirmé soit par anatomopathologie soit par association CMF-cytogénétique et/ou biologie moléculaire,

de plus de 65 ans ou non éligible à une intensification. Le traitement devait comporter soit R-COP-AraC soit R-BAC.

La sélection des dossiers a été faite à partir d'une extraction de la base de données S2R2L : Structure Régionale de Référence des Lymphomes en Limousin.

#### **II.4. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal était l'évaluation du devenir des patients en terme de SSP et de SG pour la série complète des patients, et selon le type de traitement reçu : R-COP-AraC ou R-BAC.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer le taux de réponse, de mettre en évidence des facteurs pronostiques dans cette population et d'évaluer la tolérance des 2 schémas de traitement.

#### **II.5. Traitements**

Le R-COP-AraC comprend : RITUXIMAB 375mg/m<sup>2</sup> IV J1, CYCLOPHOSPHAMIDE 750mg/m<sup>2</sup> IV J1, VINCRISTINE 1mg/m<sup>2</sup> IV J1, PREDNISONE 40mg/m<sup>2</sup> per os de J1 à J5, ARACYTINE 1000 mg IV J1, tous les 21 jours pour 6 à 8 cures. La VINCRISTINE n'était pas réalisée en cas d'atteinte digestive à la première cure.

Le R-BAC comprend : RITUXIMAB 375mg/m<sup>2</sup> IV J1, BENDAMUSTINE 70 mg/m<sup>2</sup> IV J1-J2, ARACYTINE IV 500mg/m<sup>2</sup> IV J1-J2-J3, tous les 28 jours pour 6 cures.

Sur 42 patients, 2 ont bénéficié d'un traitement d'entretien.

#### **II.6. Évaluation de la réponse au traitement**

Une évaluation iconographique de la réponse au traitement a été réalisée après la 4<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> cure, soit par scanner injecté selon les critères de l'IWG (International Working Group) de Cheson 1999<sup>15</sup>, soit par PET-scanner selon les critères modifiés de Cheson 2007<sup>16</sup> (Annexe 3).

La maladie résiduelle (MRD) a été recherchée au diagnostic et à la fin du traitement par CMF (seuil de détection =  $10^{-3}$ ) et/ou par biologie moléculaire avec recherche d'hyperexpression de la cycline D1 (seuil de détection =  $10^{-3}$  -  $10^{-4}$ )

La réponse complète (RC) était définie par la disparition du syndrome tumoral selon les critères précédemment cités et en cas d'atteinte médullaire, la négativation de l'infiltration médullaire.

La réponse partielle (RP) était définie par la régression des lésions initiales d'au moins 50%.

La maladie stable (MS) était définie par l'absence d'évolution ou de régression iconographique.

La progression (P) était définie par l'apparition de nouvelles cibles tumorales iconographiques ou l'augmentation de plus de 50% de la cible initiale ou la progression ou l'apparition d'une infiltration médullaire.

## **II.7. Évaluation de la tolérance**

Dans cette étude rétrospective, la tolérance a été évaluée selon 2 paramètres indirects :

- Le nombre de cures reçues en ciblant les arrêts pour toxicité,
- Les besoins transfusionnels des patients à compter du j1 de la première cure et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

## **II.8. Analyse statistique**

L'objectif principal de l'étude était l'évaluation de la survie globale (SG) ainsi que la survie sans progression (SSP) à partir de la première cure de chimiothérapie, pour la série complète et pour chaque traitement, R-COP-AraC et R-BAC.

Les courbes de survie ont été réalisées via le logiciel JMP selon Kaplan-Meier et grâce au test du Log-rank en univarié. L'effet des covariables sur la SSP et la SG a été déterminé en analyse multivariée par modèle de risque proportionnel de Cox, les valeurs  $p < 0,2$  ont été

utilisées en univarié et  $p < 0,05$  comme statistiquement significatives dans l'analyse multivariée. Pour l'analyse multivariée, l'influence des covariables dans le modèle final a été réalisée par procédure pas à pas descendante.

### III. Résultats

#### III.1. Caractéristiques cliniques et patients

Sur les 47 patients éligibles, 42 étaient analysables (Figure 1). En effet, 5 patients ont été exclus pour les raisons suivantes : 1 patient en raison de données manquantes, deux patients ont souhaité arrêter le traitement après la première cure, 1 patient n'a reçu qu'une seule cure avant switch thérapeutique en raison de cytopénies prolongées ne permettant pas l'évaluation du traitement et 1 patiente présentait une histoire clinique non exploitable.

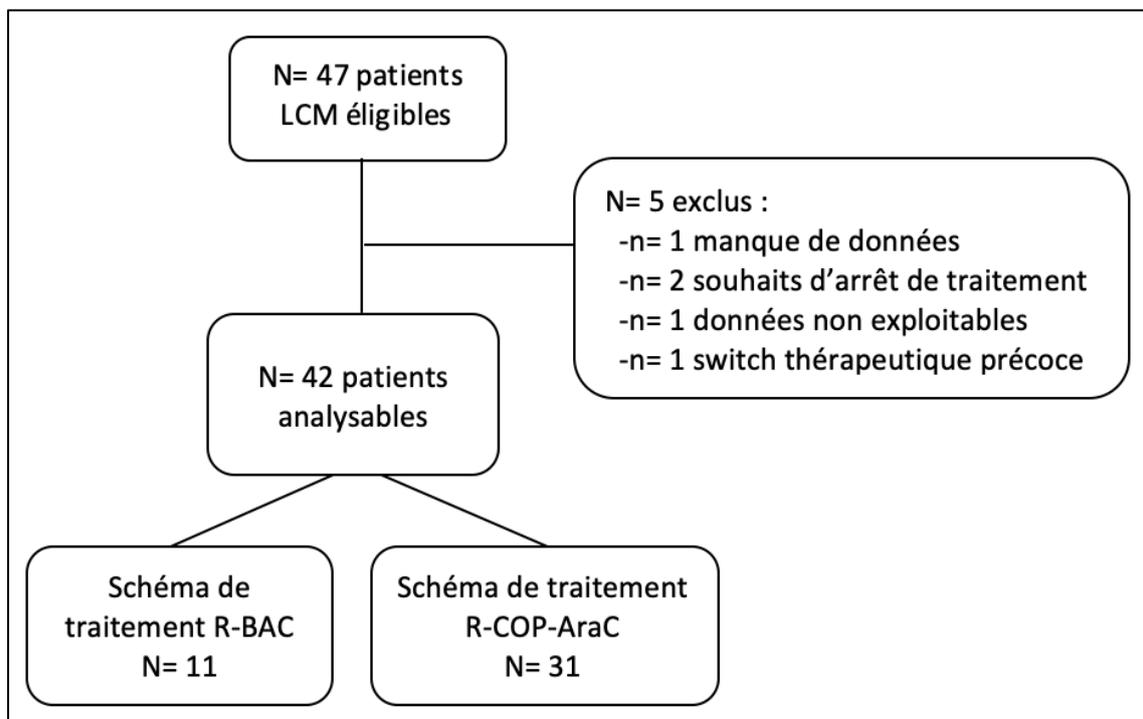


Figure 1 : Diagramme de flux.

Entre août 2002 et décembre 2018, 42 patients répondent aux critères d'inclusion, 31 patients traités par R-COP-AraC entre 2002 et 2016 et 11 patients par R-BAC entre 2015 et 2018.

Les patients étaient âgés au diagnostic de 56 à 89 ans avec un âge médian de 77,5 ans. (Tableau 1). Plus de 95% (40/42) étaient âgés de plus de 70 ans. Près de deux tiers étaient des hommes (61,9%).

L'état général était globalement conservé puisque 33 patients (78,9%) présentaient un *performans status* (PS) selon l'OMS à 0 – 1, 9 patients présentaient un PS supérieur ou égal à 2.

Un peu moins de la moitié des patients (45,2%) présentaient au diagnostic des signes B : amaigrissement significatif supérieur à 10 % du poids du corps et/ou asthénie et/ou fièvre/sueurs supérieure à 38°C pendant au moins 7 jours .

Quarante et un patients avaient une atteinte stade IV d'Ann Arbor (Annexe 1) au diagnostic dont 36 patients présentant une atteinte médullaire sur les critères précédemment cités et 23 une atteinte splénique ou splénomégalie au diagnostic.

Le diagnostic de LCM a été fait par biopsie et analyse anatomo-pathologique chez 24 patients. Parmi les 22 biopsies disponibles, le Ki 67 était rapporté dans 19 observations, 9/19 étaient supérieurs à 30%, avec une médiane de Ki67 à 25% (5-85). Dix-huit patients ont été diagnostiqués par caractérisation d'une phase circulante en cytologie, CMF et/ou biologie moléculaire.

Le variant cytologique de LCM était majoritairement de forme classique (37 sur 42), 4 patients avaient une présentation blastoïde au diagnostic et 1 patient pléïomorphe.

Le score MIPI calculé (Annexe 2) indiquait pour près des trois-quarts de nos patients inclus (73,8%), un risque élevé puisque 31 patients étaient classés en haut risque, 10 en risque intermédiaire et 1 en risque faible.

Le score de bio-MIPI calculé pour les 19 patients avec un Ki67 documenté classait les patients en risque élevé pour 52,6% d'entre eux.

Vingt et un patients ont été évalués par TEP scanner au diagnostic et 20 patients ont eu une estimation de la SUV max. Quatorze sur 20 présentaient une SUV max supérieure à 5.

Dans la série étudiée, 37 patients ont eu une recherche de cycline D1 dans le sang ou la moelle au diagnostic.

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients en fonction du régime de chimiothérapie reçu.**

Caractéristiques	N=42 (%)	Population R-COP AraC : N=31 (73,8%)	Population R-BAC : N=11 (26,2%)
<b>Âge</b>			
-56-69 ans	2 (4,7)	2 (6,5)	0 (0)
-70-79 ans	26 (61,9)	17 (54,8)	9 (81,8)
-80-90 ans	14 (33,3)	12 (38,7)	2 (18,2)
<b>Sexe</b>			
-homme	26 (61,9)	19 (61,3)	7 (63,6)
-femme	16 (38,1)	12 (38,7)	4 (36,4)
<b>PS selon OMS</b>			
-0-1	33 (78,6)	23 (74,2)	10 (90,9)
->ou égal à 2	9(21,4)	8 (25,8)	1 (9,1)
<b>Symptômes B au diagnostic</b>			
-oui	19 (45,2)	17 (54,8)	2 (18,2)
-non	23 (54,8)	14 (45,2)	9 (81,8)
<b>Stade Ann Arbor</b>			
-II	1 (2,4)	1 (3,2)	0 (0)
-IV	41 (97,6)	30 (96,8)	11 (100)
<b>Atteinte médullaire (N=39 évalués)</b>			
-positive	36 (92,3)	25 (89,3)	11 (100)
-négative	3 (7,7)	3 (10,7)	0 (0)
<b>LDH</b>			
- normaux	19 (45,2)	17 (54,8)	2 (18,2)
- valeur supérieure à la normale	23 (54,8)	14 (45,2)	9 (81,8)
<b>Sous type histologique</b>			
-classique	37 (88,1)	28 (90,3)	9 (81,8)
-blastoïde	4 (9,5)	3 (9,7)	1 (9,1)
-pléïomorphe	1 (2,4)	0 (0)	1 (9,1)
<b>Ki67 (N=19 patients évalués)</b>			
-<30%	10 (52,6)	9 (60)	1 (25)
->30%	9 (47,4)	6 (40)	3 (75)
<b>Score MIPI</b>			
-faible risque	1 (2,38)	1 (3,2)	0 (0)
-risque intermédiaire	10 (23,8)	8 (25,8)	2 (18,2)
-risque élevé	31 (73,8)	22 (71)	9 (81,8)
<b>Score MIPI biologique (N=19 patients évalués)</b>			
-faible risque	7(36,9)	6 (40)	1(25)
-risque intermédiaire	2(10,5)	2 (13,3)	0 (0)
-risque élevé	10 (52,6)	7 (46,7)	3 (75)
<b>SUV max au diagnostic (N= 20 patients évalués)</b>			
-<5	6 (30)	4 (6,7)	2 (40)
->5	14 (70)	11 (73,3)	3 (60)
<b>Cycline D1 (N= 37 patients évalués au diagnostic)</b>			
-positive	28 (75,7)	17 (65,4)	11(100)
-négative	9 (24,3)	9 (34,6)	0 (0)

Valeurs exprimées en N (%)

### III.2. Résultats du critère principal : analyse de survie

Avec un suivi médian de 30,5 mois, la SG à 2 ans et 4 ans est respectivement de 66,7% et 47,3% avec une SG médiane de 40 mois (Figure 2A).

La SSP à 2 ans et 4 ans est respectivement de 53,6%, et de 31,7% avec une SSP médiane de 25 mois (Figure 2B).

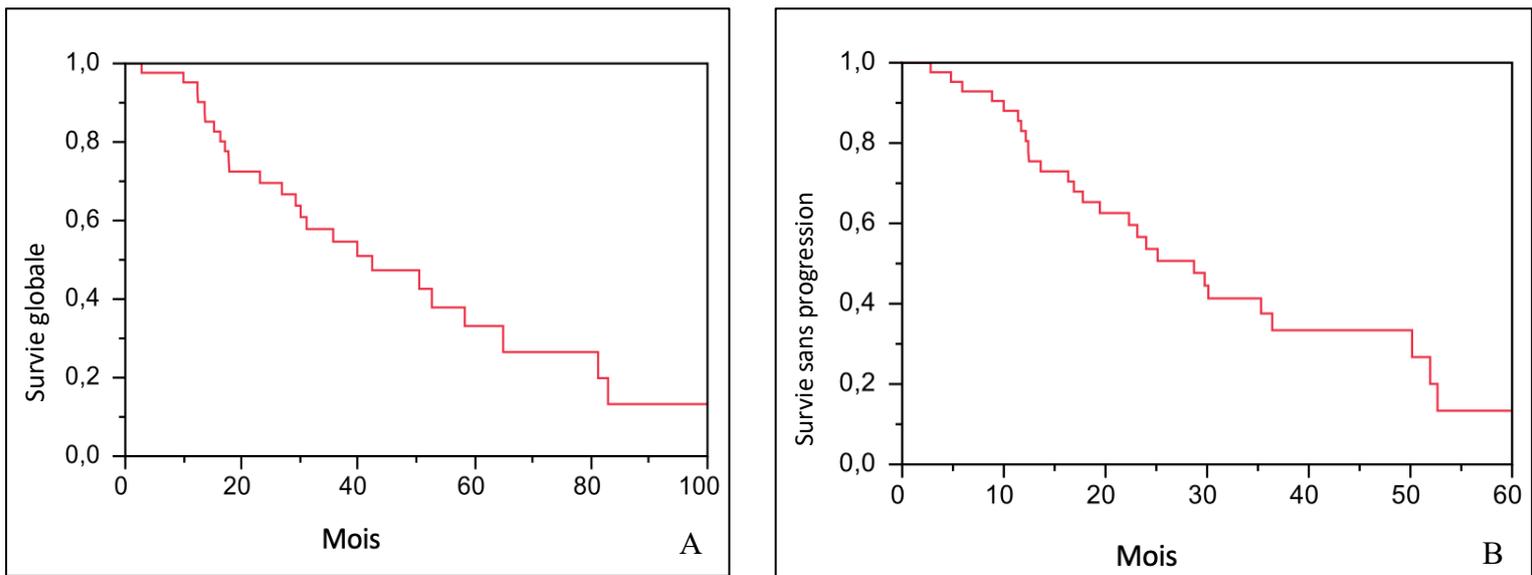
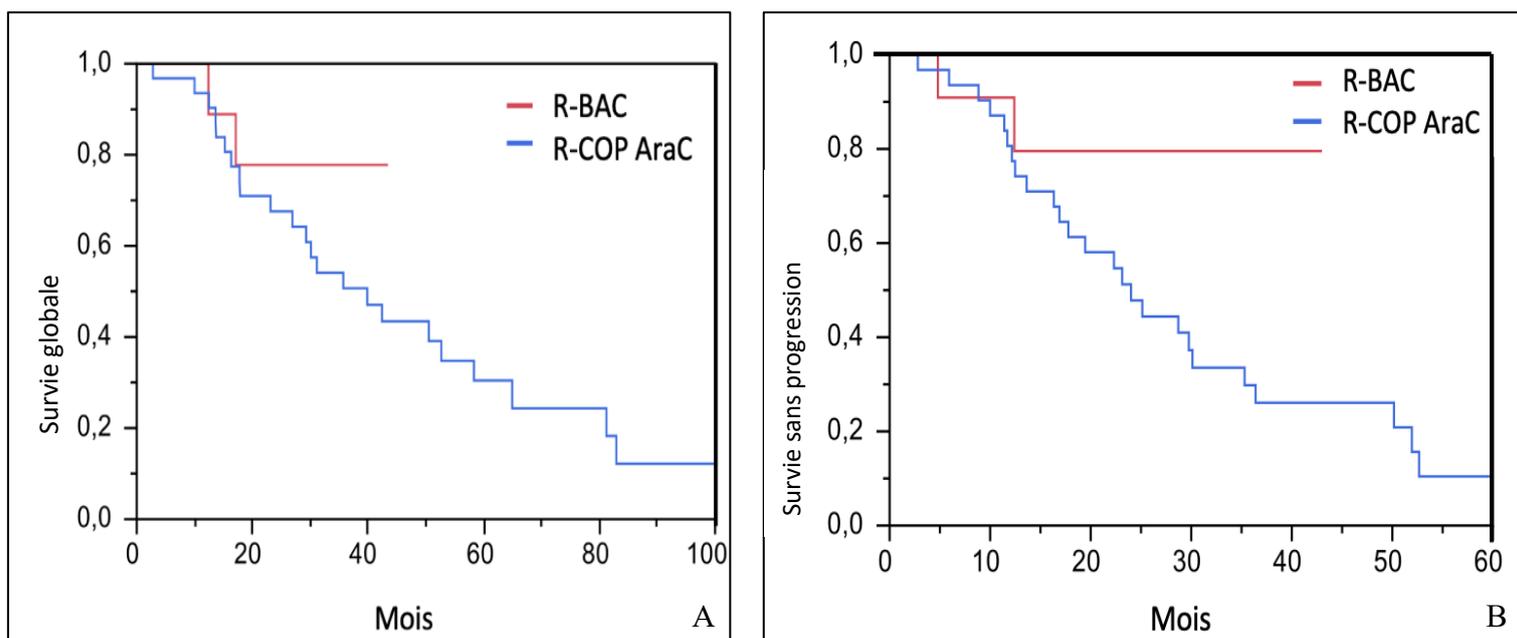


Figure 2 : Survie globale (A) et survie sans progression (B) en fonction du temps pour l'ensemble des patients

Pour les patients traités par R-COP-AraC (n=31), le suivi médian est de 39 mois, la SG à 2 ans est de 64,2% avec une médiane de 37,5 mois (Figure 3A), la SSP à 2 ans est de 47,8% avec une médiane de 23 mois (Figure 3B).

Pour les patients traités par R-BAC (n=11), le suivi médian est de 23 mois, la SG à 2 ans est de 77,8%. La médiane de SSP et de SG n'est pas atteinte (Figure 3A et 3B).



**Figure 3 : Survie globale (A) et survie sans progression (B) en fonction du temps et du régime de traitement reçu, soit R-COP AraC soit R-BAC.**

Dix-neuf patients ont rechuté (45%), 1 avait reçu R-BAC et 18 R-COP AraC (Tableau 2).

Vingt-six patients sont décédés (24 traités par R-COP AraC et 2 traités par R-BAC), 16 patients sont vivants.

Douze patients (46,2%) sont décédés de l'évolutivité de leur lymphome. Les autres causes de décès étaient pour 5 d'entre eux liés à des cancers secondaires dont 2 lymphomes B diffus à grandes cellules de localisation intracérébrale, 1 décès attribuable à la toxicité du traitement (choc septique après 4 cures de R-COP-AraC) et 8 décès en lien avec d'autres causes.

**Tableau 2 : Rechutes, rattrapages et causes de décès dans chaque régime de traitement**

	<b>R-COP AraC (N=31)</b>	<b>R-BAC (N=11)</b>
<b>Follow-up</b>	39 mois	23 mois
<b>Rechutes</b>	18 (58,1%)	1 (9,1%)
<b>Rattrapages</b>	6 (19,4%)	1 (9,1%)
<b>Causes de décès :</b>		
-cancer secondaires	4 (12,9%)	1(9,1%)
-infection/choc septique	1 (3,2%)	0
-évolutivité du LNH	11 (35,5%)	1(9,1%)
-autres causes	8 (25,8%)	0

*Valeurs exprimées en N (%)*

### III.3. Analyse des critères secondaires

#### III.3.1. Réponse au traitement

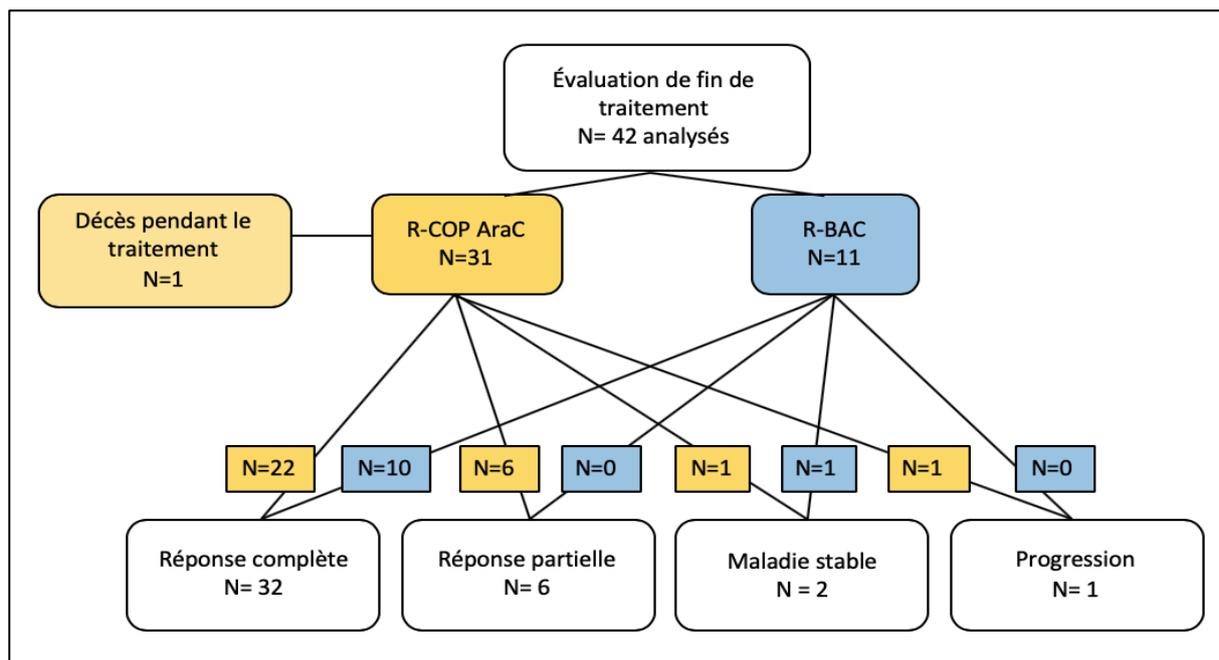
À la fin de la première ligne, sur 42 patients, le taux de réponse globale s'élevait à 90,5%. Trente-deux patients étaient en RC (76,2%), 6 en RP (14,3%), 2 MS (4,8%) et 1 en progression de la maladie (2,4%), 1 patient n'a pas eu d'évaluation intermédiaire ou finale (décès) (Figure 4).

Parmi les 30 patients évaluables après R-COP AraC, 22 (71%) étaient en RC, 6 (19,4%) en RP, 1 (2,4%) en MS et 1 (2,4%) en progression de la maladie.

Parmi les 11 patients traités par R-BAC, 10 (90,9%) étaient en RC et 1 (9,1%) en MS.

Neuf patients n'ont pas atteint une RC, 7 ont eu un traitement de rattrapage.

Figure 4 : Réponses thérapeutiques en fonction du schéma de traitement reçu.



### III.3.2. Caractéristiques des bons répondeurs et analyse multivariée

- Facteurs pronostiques en analyse multivariée

En analyse multivariée, les facteurs de risque de décès statistiquement significatifs sont le PS supérieur ou égal à 2, l'évolutivité « on therapy » et le sexe féminin (Tableau 3).

Les facteurs de risque de progression statistiquement significatifs sont le PS supérieur ou égal à 2 et le sexe féminin (Tableau 3).

Tableau 3 : Analyse multivariée et survie

	HR SG	IC 95%	<i>p</i>	HR SSP	IC 95%	<i>p</i>
Sexe féminin	3,17	1,30 – 7,71	0,011	2,28	1,03– 5,06	0,022
PS ≥ 2	5,51	1,89 – 16,08	0,002	4,48	1,60- 12,51	0,001
Progression	10,45	1,14 – 95,59	0,039			

HR SG = hazard-ratio pour la survie globale, IC 95%= indice de confiance à 95%, *p* = *p* value, HR SSP= hazard-ratio pour la survie sans progression

#### ▪ Caractéristiques des longs répondeurs

La SSP médiane est de 25 mois, dix-huit patients ont un délai avant progression supérieur à 25 mois dont 9 supérieur à 3 ans. Les patients dont la SSP est supérieure à 25 mois (n=18) ont été traités par R-COP-AraC pour 14 et par R-BAC pour 4. Leur médiane d'âge était de 76,5 ans (56-89 ans). Trois patients présentaient un phénotype blastoïde. Onze présentaient un MIPI élevé. Quinze patients ont obtenu une RC en fin d'induction, 3 étaient en RP dont 2 nécessitant un changement de traitement. Neuf patients ont rechuté, 10 sont décédés dont 4 de la progression de leur lymphome.

### **III.3.3. Toxicité**

#### **III.3.3.1. Arrêts thérapeutiques prématurés pour cause toxique**

Neuf arrêts prématurés de cures sont à noter soit 21% des patients :

- 5 attribuables à une maladie évolutive,
- 4 attribuables à une cause toxique : 2/31 (6,4%) dans le groupe R-COP-AraC, 2/11 (18,2%) dans le groupe R-BAC.

Un patient parmi les 2 ayant reçu R-COP-AraC est décédé d'un choc septique pendant le traitement.

Concernant le schéma de traitement par R-COP-AraC, la dose théorique d'ARACYTINE était de 1000 mg (dose fixe) à J1 de chaque cure, tous les 21 jours pendant 6 à 8 cures mais 3 patients ont reçu une dose atténuée à la discrétion de chaque prescripteur. La dose moyenne à J1 de chaque cure était de 970 mg (750-1000mg) (Tableau 4).

Pour le schéma de traitement R-BAC, 4/11 patients ont reçu le schéma complet sans adaptation selon le protocole suivant : ARACYTINE 500 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J3, tous les 28 jours pendant 6 cures. La dose moyenne d'ARACYTINE reçue par jour (à J1, J2 et J3 de chaque cure) était de 819 mg (500-975mg).

Le nombre médian de cures reçues était de 6 dans chaque régime de traitement.

**Tableau 4 : Comparaison des doses de chimiothérapie reçues et des toxicités**

	Moyenne des doses d'ARACYTINE en mg (min-max)	Réduction de doses d'ARACYTINE ou saut d'un jour programmé	Arrêts pour causes toxique
R-COP AraC, N= 31	970 (750-1000)	3/31	2/31
R-BAC, N= 11	819 (500-975)	7/11	2/11

### III.3.3.2. Besoins transfusionnels

Dix-sept patients (40,5%) ont été transfusés pendant la période de traitement par chimiothérapie (Tableau 5). Vingt-cinq patients (59,5%) n'ont pas eu recours à un support transfusionnel. Parmi les patients ayant reçu le régime R-COP-AraC, 10 patients sur 31 (32%) ont nécessité un support transfusionnel tandis qu'avec le régime par R-BAC, 7 patients sur 11 (64%) ont été transfusés (tous PLS confondus).

**Tableau 5 : Supports transfusionnels consommés selon les schémas de traitement**

	Nombre de CGR transfusé	Nombre de CP transfusé	Nombre de patients concernés	Aucune transfusion
R-COP AraC, N= 31	33 (1,06 par patient)	2 (0,06 par patient)	10 (32%)	21 (50%)
R-BAC, N= 11	54 (4,9 par patient)	32 (2,9 par patient)	7 (64%)	4 (10%)
Total N=17	87	34	17 (40%)	25 (60%)
			Total= 42 (100%)	

### III.4. MRD

Sur 42 patients, 36 patients ont eu une CMF du sang et/ou de la moelle au diagnostic, 33 étaient positives (91,7%) et 3 négatives (8,3%) (Tableau 6). A la fin de traitement, 22 patients ont eu une CMF sur sang et/ou moelle, 19 étaient négatives et 3 positives.

**Tableau 6 : Contrôles de MRD par CMF au diagnostic et à la fin du traitement sur sang ou moelle**

CMF	Au diagnostic (N = 42)	A la fin de l'induction (N = 42)
Positive	33	3
Négative	3	19
Non réalisée	6	20

Sur 42 patients, 37 ont eu une recherche d'hyperexpression de cycline D1 dans le sang ou la moelle au diagnostic, 28 étaient positives (75,6%) et 9 (24,4%) négatives (Tableau 7). Parmi les 9 patients négatifs en cycline D1, 4 avaient eu une biopsie ganglionnaire dont la recherche de cycline D1 en immunohistochimie revenait positive pour 3 d'entre eux. Cinq /9 avaient une infiltration médullaire. En fin de traitement, 30 patients ont eu un contrôle de cycline D1, 27 avaient eu la recherche au diagnostic et à la fin du traitement.

**Tableau 7 : Contrôles de MRD par cycline D1 au diagnostic et à la fin du traitement sur sang ou moelle**

Cycline D1	Au diagnostic (N = 42)	A la fin de l'induction (N = 42)
Positive	28	1
Négative	9	29
Non réalisée	5	12

Au total, en fin de traitement 34/42 patients ont eu une recherche de MRD soit par CMF sang et/ou moelle, soit par cycline D1 sang et/ou moelle, soit par les 2 techniques (Tableau 8). Trente et un patients étaient négatifs en MRD et 3 positifs. Parmi les 31 patients négatifs, 26 étaient en RC, 3 en RP, 1 en SD et 1 en progression. Parmi les 3 patients MRD positifs en fin de traitement, 1 était en RC, 1 en RP et 1 en SD.

**Tableau 8 : Résultats de MRD en CMF et/ou biologie moléculaire sur sang ou moelle à la fin de traitement comparé à l'évaluation de la réponse au traitement**

MRD	Évaluation de fin de traitement					
	RC	RP	SD	P	NA	Total
Positive	1	1	1	0	0	3
Négative	26	3	1	1	0	31
Non réalisée	5	2	0	0	1	8
						Total = 42

## IV. Discussion

---

Le but de ce travail rétrospectif était d'évaluer l'efficacité d'un traitement d'immunopolychimiothérapie à base d'ARACYTINE, à Limoges, en première ligne chez les sujets atteints de LCM âgés de plus de 65 ans ou non éligibles à un traitement intensif.

Dans cette série de 42 patients traités par R-COP-AraC ou R-BAC, nos résultats semblent comparables au traitement de référence type R-CHOP (Tableau 9). En 2005, une étude du groupe Allemand<sup>5</sup> incluant 128 patients en première ligne de traitement pour un LCM comparait CHOP vs R-CHOP, les patients répondeurs faisaient l'objet d'une seconde randomisation pour l'évaluation d'un traitement de consolidation : intensification versus INTERFERON $\alpha$ . En intention de traiter, il n'y avait pas de différence significative en terme de SSP ou de SG. La SSP médiane était de l'ordre de 18 mois (versus 25 mois dans notre étude). Dans l'étude de phase III de Rummel en 2013 (STIL)<sup>7</sup> incluant des patients en première ligne de traitement pour LNH B indolents dont 94 LCM, R-BENDAMUSTINE était comparé à R-CHOP, la SSP médiane des LCM traités par R-CHOP était de 22,1 mois (versus 35,4 mois pour R-BENDAMUSTINE). Plus récemment en 2018, Robak a publié une étude de phase III<sup>6</sup> incluant 268 patients traités par VR-CAP (VELCADE<sup>®</sup>, RITUXIMAB, CYCLOPHOSPHAMIDE, DOXORUBINCINE, PREDNISONE) versus R-CHOP avec un avantage pour le VR-CAP. La SSP médiane était de 14,4 mois dans le bras R-CHOP. Le schéma R-COP-AraC dans notre série, que l'on peut comparer au R-CHOP puisque l'anthracycline a été remplacée par l'ARACYTINE confère une SSP médiane de 23 mois.

Nos résultats de SG à 2 et 4 ans respectivement de 66,7% et 47,3% sont globalement moins bons en comparaison aux données de la littérature chez les patients traités par R-CHOP sans entretien. Robak *et al.* rapportent dans le bras R-CHOP une survie globale à 4 ans de 54,3% (versus 67,3% dans le bras expérimental à base de VR-CAP). Dans l'étude de phase III de Kluin Nelemans<sup>10</sup> en 2012 incluant 485 patients qui comparait RFC (RITUXIMAB, ENDOXAN, FLUDARABINE) versus R-CHOP suivi d'une maintenance par INTERFERON $\alpha$  ou RITUXIMAB, un avantage significatif revenait au bras R-CHOP avec une SG à 4 ans à 62% versus 47%. Dans cette série, une partie des patients avaient bénéficié d'un traitement d'entretien, seulement 2 patients dans notre étude. Par ailleurs, bien que les patients inclus dans notre série restaient globalement en bon état général, la médiane d'âge est supérieure par rapport aux séries

publiées, et la majorité des patients ayant rechuté n'ont pas eu à l'époque les mêmes traitements de rattrapage par inhibiteurs de Bruton Tyrosine Kinase (IBRUTINIB).

Cependant, les taux de RC et de RG sont importants respectivement de 76,2% et 90,5%, ce qui confirme l'efficacité du traitement par ARACYTINE dans cette hémopathie. Dans la première étude publiée évaluant le R-CHOP chez 40 patients en première ligne de traitement d'un LCM, le taux de RG était de 96% dont 48% de RC<sup>17</sup>. L'étude de phase III randomisant CHOP versus R-CHOP retrouvait des taux de RG respectivement de 75% vs 94% dont 7% vs 34% de RC<sup>5</sup>. Dans les nouveaux schémas publiés, les taux de réponse sont toutefois meilleurs que le R-CHOP, 50% de RC en fin de traitement avec R-BENDAMUSTINE<sup>7</sup>, 75,5% de RC en fin d'induction pour le RiBVD<sup>9</sup>, 91% de RC avec le schéma R-BAC, ce qui est confirmé pour les 11 patients de notre étude traités par R-BAC avec 91% de RC également. Pour les patients ayant reçu R-COP-AraC, le taux de RG s'élève à 90% dont 71% de RC. Par ailleurs, l'absence de réponse en fin de traitement apparaît dans notre série, comme attendu, un facteur pronostique défavorable sur la SG. L'obtention d'une réponse complète dès la première ligne montre un avantage de survie qui semble diminuer à chaque nouvelle ligne. C'est ce que montre récemment Kumar<sup>19</sup> dans sa série rétrospective incluant 404 patients traités de 2000 à 2014 avec une médiane d'OS inférieure à chaque nouvelle ligne (médiane d'OS à la 1ère, 2ème, 3ème, 4ème puis de la 5ème à la 9ème respectivement de 116,3 mois, 41,1 mois, 25,2 mois, 14,4 mois et 8,6 mois).

Les bons taux de réponse constatés dans notre étude pourraient être consolidés par un traitement d'entretien par RITUXIMAB. En effet, dans l'étude de Kluin Nelemans<sup>10</sup>, l'utilisation de RITUXIMAB en entretien après R-CHOP permet d'améliorer significativement la SG à 4 ans à 87% et 79% à 5 ans<sup>18</sup>. Cet avantage n'était pas retrouvé après induction par RFC ni après la maintenance par interféron. Par ailleurs, le bénéfice du traitement de maintenance a été confirmé chez les sujets jeunes post autogreffe dans l'étude de Le Gouill en terme de SSP mais également de SG. Hilal, dans une méta-analyse de 2018 retrouve un avantage de survie globale et de survie sans progression chez les patients jeunes éligibles à l'autogreffe avec des hazard-ratios (HR) respectivement à 0,33 et 0,35 mais aussi chez les patients non éligibles à l'intensification ayant reçu une induction à base d'anthracyclines, améliorant ainsi la PFS (HR= 0,38). En 2017, le guide de l'ESMO dans la prise en charge des lymphomes du manteau recommande le RITUXIMAB en entretien dans la prise en charge des

patients âgés (recommandation IA)<sup>3</sup>. Le bénéfice de l'entretien par RITUXIMAB n'a été validé dans les études publiées, qu'après une autogreffe ou une induction de type R-CHOP, les études évaluant les autres schémas de traitement ne prévoyaient pas de maintenance ou une séquence différente, notamment à base de LENALIDOMIDE<sup>19</sup>, LENALIDOMIDE-RITUXIMAB<sup>20</sup>, BORTEZOMIB<sup>21</sup>. Le RITUXIMAB n'a pas d'AMM dans cette indication en 2019 en France.

Les nouveaux schémas d'induction donnent des résultats intéressants. Comme nous l'avons déjà mentionné, l'association R-BENDAMUSTINE montre de meilleurs taux de réponse mais surtout un avantage en SSP sans bénéfice de SG comparé au R-CHOP pour les patients avec lymphome indolents dont des LCM<sup>7,8</sup>. Par ailleurs, dans les 2 études, il y avait un avantage du bras R-BENDAMUSTINE en terme de tolérance, il est toutefois rapporté des taux de cancers secondaires plus importants. Le VELCADE en association avec la BENDAMUSTINE au sein du schéma RiBVD publié récemment donne de bons résultats chez 74 patients âgés (âge médian 73 ans) en première ligne de traitement pour un LCM avec des taux de RG en fin d'induction de 84% dont 75,5% de RC, avec une SSP à 2 et 4 ans respectivement de 70,3% et 57,6% et une SG à 2 ans et 4 ans respectivement de 81,1% et 71,3%. Il faut souligner que ce schéma ne prévoyait pas de traitement d'entretien. Une neuropathie est survenue chez 43% des patients dont 15% grade 3-4. Il a également été proposé un schéma d'induction sans chimiothérapie, par RITUXIMAB et LENALIDOMIDE suivi d'un entretien par les 2 molécules jusqu'à progression, dans un essai de phase II incluant 38 patient de 65 ans d'âge médian<sup>20</sup>. Dans cet essai, le taux de RG était de 92% avec 64% de RC, la SSP médiane n'était pas atteinte, avec une SSP et un SG à 2 ans de 85% et 97%.

Avec l'ajout d'ARACYTINE à la BENDAMUSTINE, le schéma R-BAC en induction donne de bons résultats dans l'étude de phase II publiée en 2016 par Visco évaluant chez 57 patients atteints de LCM l'association en première ligne sans maintenance avec une SSP et une SG à 2 ans respectivement de 81% et 86%. Dans notre étude, les résultats de survie dans le régime de traitement par R-BAC sont similaires aux résultats de Visco et supérieurs au schéma de traitement par R-COP AraC avec une médiane de SSP non atteinte versus 23 mois et une SG à 2 ans de 77,8% versus 64,2%.

Il existe une sensibilité particulière des cellules tumorales de LCM à l'ARACYTINE, avec surtout des bons résultats dans les études, sans explication très claire. Dès 2002, une étude française de Lefrère<sup>11</sup> montrait déjà un avantage de L'ARACYTINE chez 28 patients jeunes

après CHOP/DHAP suivi d'autogreffe avec un taux de RC et RG de 84% et 92% ainsi qu'une SG à 3 ans à 90,4%. Le bénéfice de l'ARACYTINE a également été rapporté plus récemment par Hermine *et al.* en 2016 dans une étude européenne randomisée de phase III, chez 497 patients traités en première ligne de LCM par une alternance R-CHOP/R-DHAP versus R-CHOP en induction avant une intensification et autogreffe<sup>2</sup>. Dans cette étude, le temps avant échec de traitement était plus important dans le bras de traitement à base d'ARACYTINE (6,9 ans) versus le bras standard R-CHOP (3,9 ans). De plus, chez les patients âgés ou non éligibles à l'autogreffe, Klener en 2017 montre dans un essai incluant 73 patients traités par 3 cures de R-CHOP puis 3 cures de R-ARACYTINE suivies d'une maintenance par RITUXIMAB, une SSP et une SG à 4 ans de 51,3% et 68,6%<sup>22</sup>. Le taux de RC et RG avant maintenance était de 75% et 89%. L'article récent de Ratnasingam publié en 2019<sup>23</sup> montre aussi un avantage au traitement par ARACYTINE chez les patients âgés en comparant les données de survie rétrospectives de 70 patients traités par « R-CHOP like » versus un traitement « à base d'ARACYTINE ». Le taux de RC et de RG était de 21% vs 67% et 33% vs 70%. La SSP et la SG à 3 ans étaient supérieures dans le bras contenant de l'ARACYTINE respectivement à 82% vs 62% et 89% vs 67%. Une étude est actuellement en cours à la recherche d'un avantage de survie en comparant R-CHOP / R-HAD versus R-CHOP suivi d'une maintenance par LENALIDOMIDE associé au RITUXIMAB ou RITUXIMAB seul chez les patients âgés (ClinicalTrials.gov number NCT01865110).

L'ARACYTINE est une prodrogue qui, une fois transportée dans la cellule via des transporteurs spécifiques ou directement à travers la membrane plasmique cellulaire lors d'injections de fortes doses, est convertie en un principe actif AraCTP (ara-cytidine-5'-triphosphate) par phosphorylations puis incorporé à l'ADN pour induire l'apoptose de la cellule tumorale en la bloquant en cellule en phase S du cycle cellulaire<sup>24</sup>. Il semblerait que les taux les plus importants de ce principe actif AraCTP soient retrouvés dans les cellules lymphomateuses médullaires, ce qui, dans le cadre du LCM avec un tropisme médullaire important<sup>25</sup>, pourrait être une des raisons quant à sa sensibilité particulière à l'ARACYTINE.

Néanmoins, la toxicité de l'ARACYTINE, surtout en association, nécessite des adaptations. En effet, il existe une toxicité hématologique importante avec l'ARACYTINE, notamment en association avec la BENDAMUSTINE. Cette toxicité s'explique par la synergie in vitro des 2 drogues l'une avec l'autre avec un fort pouvoir cytotoxique et pro-apoptotique notamment lors d'injections consécutives à 24 heures d'intervalles<sup>26</sup>. Dans l'étude de Visco,

72% des patients traités par R-BAC ont nécessité une réduction de dose et 52% des cycles totaux ont été responsables de toxicités hématologiques grade III-IV. L'efficacité était comparable en utilisant une dose atténuée d'ARACYTINE en réduisant la toxicité<sup>13,27</sup>. Dans notre étude, les modifications de traitement pour causes toxiques sont plus fréquentes pour les patients sous R-BAC en comparaison au R-COP-AraC avec 2/11 arrêts prématurés de traitement pour le R-BAC contre 2/31 pour le R-COP-AraC. Par ailleurs, 7/11 (63,6%) patients ont nécessité une diminution des doses de chimiothérapie avec le R-BAC versus 3/31 (9,7%) avec le R-COP-AraC. Enfin, les patients ont été beaucoup plus transfusés dans le bras R-BAC.

Parmi les 18 patients qui étaient bons répondeurs, il n'a pas été mis en évidence de critères permettant de les distinguer des mauvais répondeurs. Leur PS, score de MIPI, SUVmax ou Ki67% étaient comparables à la population entière. Trois des 4 types histologiques blastoïdes étaient des bons répondeurs. Dans notre analyse multivariée, le PS élevé, l'évolutivité « on therapy » ou la maladie progressive sont des facteurs pronostiques attendus. Ce n'est pas le cas du sexe féminin. Il n'existe pas de données à ce sujet dans la littérature. Néanmoins, le faible effectif est à prendre en compte dans l'interprétation de nos résultats.

Les limites de notre étude résident en grande partie dans les données manquantes en raison du caractère rétrospectif de l'étude. Par ailleurs, l'effectif est faible puisqu'il s'agit d'une étude monocentrique, dans un contexte de faible incidence, depuis 1987, 198 LCM tous âges confondus ont été suivis dans notre centre. Ce manque de données n'a pas permis d'exploiter toutes les informations et notamment d'intégrer certaines covariables pertinentes dans notre analyse multivariée comme le Ki67, la SUVmax ou bien le score bio-MIPI.

Il en est de même pour le score MIPI, index pronostique habituellement discriminant, qui n'apparaît pas ici comme facteur pronostique en raison toujours du faible effectif de notre population et de la prédominance des MIPI élevés (73%).

De la même manière, tous les patients n'avaient pas eu de PET scanner. La réalisation d'un PET scanner au diagnostic n'est pas obligatoire mais recommandée par les guidelines de l'ESMO<sup>28</sup>. De nombreuses études montrent le bénéfice que le PET scanner au diagnostic et à la fin de traitement pourrait offrir dans le pronostic et le management des patients<sup>29</sup>. Certaines études ont montré que la SUVmax combinée à l'index IPI permet de classer les patients en différents groupes à faible/ haut/ très haut risque de progression précoce, ce qui pourrait nécessiter un traitement plus intensif d'emblée<sup>30</sup>. Certaines études retrouvent un

avantage en survie globale et survie sans progression lorsque la SUVmax est inférieure à 4,8<sup>31</sup>, d'autres si SUVmax inférieure à 6<sup>30</sup> voire si SUVmax inférieure à 11,4<sup>32</sup>.

Au sujet des résultats de MRD, 1 patient était en RC avec une MRD positive. La MRD n'est pas incluse dans les critères de réponse complète selon l'IWG 2006<sup>15</sup>. Seules les infiltrations médullaires initiales doivent être reconstrôlées négatives pour définir une RC. Par ailleurs, un autre patient était en MRD négatif mais en progression clinique. La technique de référence est la détection clono-spécifique par PCR quantitative<sup>33</sup>. La zone de jonction VDJ du réarrangement codant la partie variable de la chaîne lourde (IgH) de l'immunoglobuline tumorale est séquencée après amplification, puis un oligonucléotide complémentaire de la région VDJ, spécifique du clone tumoral du patient, est choisi, synthétisé et utilisé comme amorce de PCR avec un oligonucléotide consensus JH dans une réaction de PCR quantitative (Q-PCR) en temps réel. Les seuils de sensibilité atteignent 10<sup>-5</sup> avec un seuil de MRD négative définie selon le groupe Européen EU-MRD<sup>34</sup> si inférieure à 10<sup>-4</sup>. Moins sensible, la CMF 8 couleurs permet une MRD à 10<sup>-4</sup> et s'avère plus rapide et accessible<sup>35</sup>.

La MRD a un impact pronostic important. En effet, la détection d'une MRD après traitement est prédictive d'une rechute. Pott<sup>36</sup> publie en 2010 une étude montrant que la réponse moléculaire est un facteur pronostic indépendant de la réponse clinique chez les patients atteints de LCM. Sur 156 patients dont les données collectées étaient disponibles à l'issue de deux essais clinique Européens du réseau LCM (European MCL Network), les patients en réponse moléculaire après induction obtenaient une durée de rémission à 2 ans de 87% versus 61% chez les patients MRD positifs après induction. Devant ces résultats, certains auteurs ont commencé à réaliser un traitement préemptif par RITUXIMAB, guidé sur le monitoring de MRD. Kolstad, sur la base des mêmes données collectées des 2 essais Européens, montre en 2017 que le RITUXIMAB « préemptif » réintroduit au moment de la rechute moléculaire permettrait de retarder la rechute clinique<sup>37</sup>. Sur 87 rechutes moléculaires, 58 ont été traitées de manière préemptive par RITUXIMAB avec néanmoins 30 rechutes cliniques. Environ un tiers des patients ont obtenu une RC moléculaire et n'ont pas rechuté sur le plan clinique.

Dans notre série, 19 patients ont rechuté (45%) et 12 décès liés au LNH (28,5%). Les traitements de seconde ligne étaient alors R-COP-AraC, R-BENDAMUSTINE, AraC sous-cutané, REVLIMID ou IBRUTINIB pour quelques patients. La possibilité actuelle de traitements de

rattrapage permet aujourd'hui une meilleure survie grâce à des molécules mieux tolérées et « chemofree ». Le développement des inhibiteurs de BTK permet un allongement de la survie globale offrant une nouvelle option thérapeutique efficace. En 2013, dans une étude de phase II de Wang<sup>38</sup> incluant 111 patients en rechute (nombre de lignes médian =3), l'IBRUTINIB donne un taux de RC et RG de 21% et 68% ainsi qu'une SG de 58% à 18 mois. En France, l'IBRUTINIB a obtenu l'AMM en rechute des LCM en 2015. En association avec le RITUXIMAB, Wang montre chez 50 patients<sup>39</sup> en rechute de LCM, un bénéfice de l'association RITUXIMAB-IBRUTINIB avec des taux de RC et de RG de 44% et 88% ainsi qu'une SSP et une SG à 12 mois de 75% et 85,5%. Actuellement, les inhibiteurs de BTK (IBRUTINIB, ACALABRUTINIB, ZANUBRUTINIB) sont testés en association, en situation de rechute et en première ligne. En outre, l'utilisation du VENETOCLAX notamment avec IBRUTINIB et OBINUTUZUMAB donne de bons résultats chez des patients multi traités pour LCM. Enfin, l'utilisation des CAR T cell est en cours d'évaluation dans cette pathologie mais ces traitements ne s'adressent pas, pour l'instant, aux patients âgés comme ceux de notre population.

Notre étude rétrospective monocentrique de traitement des sujets âgés atteints de LCM sur les 15 dernières années montre, comme souvent dans les études rétrospectives, une hétérogénéité de prise en charge notamment dans le « staging » initial et l'évaluation de la réponse. Bien qu'il s'agisse de patients âgés, en vie réelle, l'homogénéisation de la prise en charge via la rédaction de nouveaux référentiels permettrait une meilleure évaluation des pratiques et sûrement une amélioration du suivi des patients. L'introduction des outils de prise en charge gériatrique est également essentielle pour cette catégorie de patients. Le traitement par R-COP-AraC donne des taux de RC importants. La SG est, elle, inférieure aux données de la littérature en raison notamment de l'âge avancé des patients et l'absence de traitement de rattrapage par IBRUTINIB pour une partie des patients. Le traitement par R-BAC donne des résultats intéressants avec un taux de RC supérieur à 90%, au prix d'une toxicité plus importante. L'entretien par RITUXIMAB est à proposer en vue d'un allongement de la SSP et la SG.

Tableau 9 : Comparaison de schémas de traitement d'induction chez les patients non éligibles à l'intensification

Auteur	Année	Traitement	N =	Age médian	MIP1 élevé (%)	PS 0-1 (%)	Survie sans progression (%)	Survie globale (%)	Réponse complète/ Réponse globale (%)
Lenz	2005	R-CHOP vs CHOP	128	61,5	(IP)8	94	NC	NC	34 vs 7 / 94 vs 75
	Houot 2011	RIPAD+C*	39	72	54	87	Médiane = 26 mois	Médiane = non atteinte	59/74
Kluin Nelenmans	2012	RFC vs R-CHOP + maintenance par Rituximab (RM) ou interféron (MIFN)	239 vs	70	50	92	5 ans R-CHOP + RM = 51 ; RFC+RM=52	5 ans R-CHOP + RM = 79 ; RFC+RM=57	40 vs 34/78 vs 86
			246						
Rummel	2013	RB vs R-CHOP (STIL)	261 vs 253 (46 vs 48 LCM)	64 vs 63 (70 LCM)	NC	NC	Médiane LCM = 35,4 mois	NC	40 vs 30/93 vs 91
Ruan	2015	Rituximab Revlimid	38	65	32	97	Médiane = non atteinte 2 ans = 85	2 ans = 97	64/92
Albertsson	2016	Rituximab-Revlimid-Bendamustine + Revlimid en maintenance	51	71	52	94	Médiane = 42 mois	Médiane = 53 mois 3 ans = 73	64/80
Visco	2017	R-BAC	57	71	44	95	2ans = 81 Médiane non atteinte	2 ans = 86	91/91
Klener	2017	R-CHOPx3-R-AraCx3 + RM	73	70	50	83	4 ans = 51,3	4ans = 68,6	75/89
Romaguera	2018	Bortézomib-R-CHOP/Bortézomib-R-métho-cytarabine	95	61	22	96	NC	Médiane non atteinte	82/100
Robak	2018	VR-CAP vs R-CHOP	140 vs 128	66	NC	97	Médiane = 24,7 vs 14,4 mois	4ans = 67,3 vs 54,3 Médiane = 90,7 vs 55,7 mois	NC
Gressin	2018	RIBVD	74	73	80	85	2ans = 70,3 4ans = 57,6	2an s= 81,1 4 ans = 71,3	75,5/84
Ramasinga m	2019	« R-CHOP like » vs « traitements à base d'aracytine »	70	69	69	90	3 ans = 82 vs 62	β ans = 89 vs67	70 vs 33 / 67 vs 21
Série discutée	2019	R-COP-AraC / R-BAC	42	77,5	73	78	2 ans = 53,6 Médiane R-COP-AraC = 23 mois Médiane R-BAC=non atteinte	2 ans = 66,7 Médiane R-COP-AraC = 37,5 mois Médiane R-BAC=non atteinte	76,2/90,5

Abréviation : NC= non communiqué, RM= maintenance par Rituximab, MIFN= maintenance par interféron ; \* RIPAD+C = rituximab, bortézomib, doxorubicine, dexaméthasone et chlorambucil

## V. Conclusion

---

Notre étude rétrospective confirme que l'utilisation de l'ARACYTINE en induction de traitement pour LCM, chez les patients âgés ou non éligibles à une intensification donne de bons résultats, notamment en terme d'obtention de RC. Le R-COP-AraC qui est bien toléré, pourrait être proposé aux patients très âgés ou avec des comorbidités en discutant un traitement d'entretien par RITUXIMAB. Le R-BAC, beaucoup plus toxique, pourrait être proposé aux patients plus jeunes, suivi d'un traitement d'entretien par RITUXIMAB.

## Références bibliographiques

---

1. “L’état de santé de la population en France Rapport 2017”, Direction de la recherche, de l’évaluation, des études et des statistiques / Santé publique France consulté sur [http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/etat\\_sante\\_2017/ESP2017\\_Pathologies\\_questions\\_d\\_e\\_sante.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/etat_sante_2017/ESP2017_Pathologies_questions_d_e_sante.pdf).
2. Hermine O, Hoster E, Walewski J, *et al.* Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *The Lancet*. 2016;388(10044):565–575.
3. Dreyling M, Campo E, Hermine O, *et al.* Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl\_4):iv62–iv71.
4. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, *et al.* Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(13):1250–1260.
5. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, *et al.* 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.* 2005;23(9):1984–1992.
6. Robak T, Jin J, Pylypenko H, *et al.* Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1449–1458.
7. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, *et al.* Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203–1210.
8. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, *et al.* Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944–2952.
9. Gressin R, Daguindau N, Tempescul A, *et al.* A phase 2 study of rituximab, bendamustine, bortezomib and dexamethasone for first-line treatment of older patients with mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2019;104(1):138–146.
10. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, *et al.* Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(6):520–531.
11. Lefrère F, Delmer A, Suzan F, *et al.* 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. *Leukemia*. 2002;16(4):587–593.
12. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, *et al.* 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*. 2013;121(1):48–53.
13. Visco C, Chiappella A, Nassi L, *et al.* Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol.* 2017;4(1):e15–e23.
14. Determann O, Hoster E, Ott G, *et al.* Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of

- the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2008;111(4):2385–2387.
15. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, *et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(5):579–586.
  16. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol.* 2014;32(27):3059–3068.
  17. Howard OM, Gribben JG, Neuberger DS, *et al.* Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J. Clin. Oncol.* 2002;20(5):1288–1294.
  18. Hoster E, Kluijn-Nelemans H, Hermine O, *et al.* Rituximab Maintenance after First-Line Immunochemotherapy in Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):153–153.
  19. Albertsson-Lindblad A, Kolstad A, Laurell A, *et al.* Lenalidomide-bendamustine-rituximab in patients older than 65 years with untreated mantle cell lymphoma. *Blood*. 2016;128(14):1814–1820.
  20. Ruan J, Martin P, Shah B, *et al.* Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(19):1835–1844.
  21. Chen RW, Palmer JM, Tomassetti S, *et al.* Multi-center phase II trial of bortezomib and rituximab maintenance combination therapy in patients with mantle cell lymphoma after consolidative autologous stem cell transplantation. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):87.
  22. Klener P, Fronkova E, Belada D, *et al.* Alternating R-CHOP and R-cytarabine is a safe and effective regimen for transplant-ineligible patients with a newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2018;36(1):110–115.
  23. Ratnasingam S, Casan J, Shortt J, *et al.* Cytarabine-based induction immunochemotherapy in the front-line treatment of older patients with mantle cell lymphoma. *Sci Rep.* 2019;9(1):13544.
  24. Klanova M, Lorkova L, Vit O, *et al.* Downregulation of deoxycytidine kinase in cytarabine-resistant mantle cell lymphoma cells confers cross-resistance to nucleoside analogs gemcitabine, fludarabine and cladribine, but not to other classes of anti-lymphoma agents. *Mol. Cancer.* 2014;13:159.
  25. Kantarjian H, Barlogie B, Plunkett W, *et al.* High-dose cytosine arabinoside in non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1983;1(11):689–694.
  26. Visco C, Castegnaro S, Chieriegato K, *et al.* The cytotoxic effects of bendamustine in combination with cytarabine in mantle cell lymphoma cell lines. *Blood Cells Mol. Dis.* 2012;48(1):68–75.
  27. Visco C, Finotto S, Zambello R, *et al.* Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(11):1442–1449.
  28. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, *et al.* Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii83-92.
  29. Bailly C, Carlier T, Touzeau C, *et al.* Interest of FDG-PET in the Management of Mantle Cell Lymphoma. *Front. Med.* 2019;6:.
  30. Bodet-Milin C, Touzeau C, Leux C, *et al.* Prognostic impact of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010;37(9):1633–1642.
  31. Karam M, Ata A, Irish K, *et al.* FDG positron emission tomography/computed tomography scan may identify mantle cell lymphoma patients with unusually favorable outcome. *Nuclear Medicine Communications.* 2009;30(10):770–778.
  32. Bodet-Milin C, Bailly C, Meignan M, *et al.* Predictive Power of FDG-PET Parameters at Diagnosis and after Induction in Patients with Mantle Cell Lymphoma, Interim Results from the LyMa-PET Project, Conducted on Behalf of the Lysa Group. *Blood*. 2015;126(23):335–335.

33. Delfau-Larue M.H., Le lymphome à cellule du manteau, dossier thématique MRD, Correspondances en Onco-Hématologie - Vol. VII - n° 4 - octobre-novembre-décembre 2012 <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19162.pdf>
34. Velden VHJ van der, Cazzaniga G, Schrauder A, *et al.* Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. *Leukemia*. 2007;21(4):604–611.
35. Cheminant M, Derrioux C, Touzart A, *et al.* Minimal residual disease monitoring by 8-color flow cytometry in mantle cell lymphoma: an EU-MCL and LYSA study. *Haematologica*. 2016;101(3):336–345.
36. Pott C, Hoster E, Delfau-Larue M-H, *et al.* Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study. *Blood*. 2010;115(16):3215–3223.
37. Kolstad A, Pedersen LB, Eskelund CW, *et al.* Molecular Monitoring after Autologous Stem Cell Transplantation and Preemptive Rituximab Treatment of Molecular Relapse; Results from the Nordic Mantle Cell Lymphoma Studies (MCL2 and MCL3) with Median Follow-Up of 8.5 Years. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2017;23(3):428–435.
38. Wang ML, Rule S, Martin P, *et al.* Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507–516.
39. Wang ML, Lee H, Chuang H, *et al.* Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):48–56.



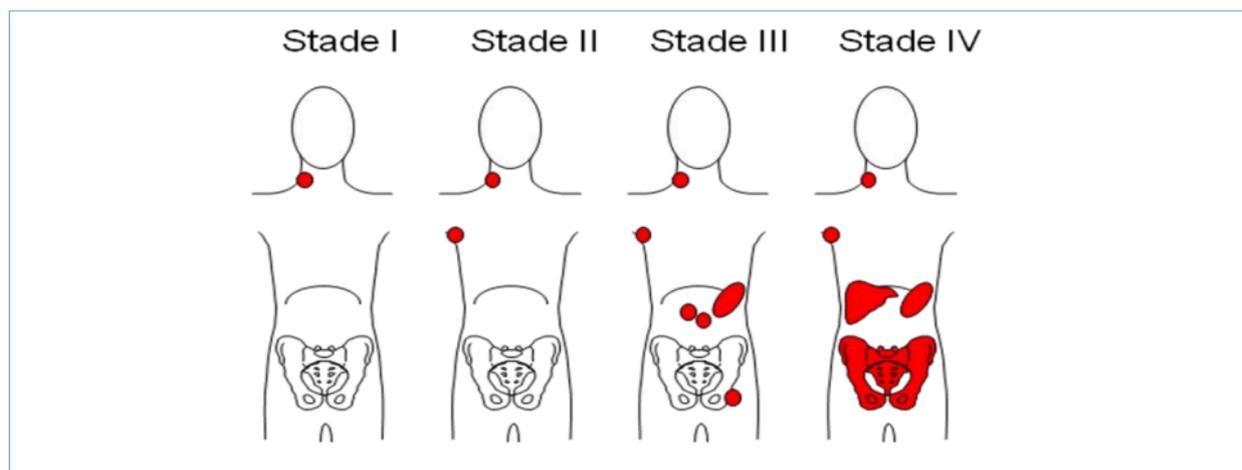
## Annexes

---

Annexe 1 : Classification d'Ann Arbor, extrait du guide HAS 2013 .....	p53
Annexe 2 : Score MIPI simplifié, d'après Hoster <i>et al.</i> , Blood 2008.....	p54
Annexe 3 : Critères de réponse selon l'IWG revisité 2007.....	p55

## I. Annexe 1 : Classification d'Ann Arbor, extrait du guide HAS 2013

Stade	Description
<b>Stade I</b>	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1 ; cervical gauche = 1 ; rate = 1 ; anneau de Waldeyer = 1)
<b>Stade II</b>	Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires). Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice (II <sub>n</sub> )
<b>Stade III</b>	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
<b>III1</b>	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions coeliaques ou du tronc porte
<b>III2</b>	Atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III1
<b>Stade IV</b>	Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse
<b>A</b>	Absence de signes généraux
<b>B</b>	Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement
<b>X</b>	Importante masse tumorale : <ul style="list-style-type: none"> <li>• masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (sur un cliché thoracique de face)</li> <li>• masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum</li> </ul>
<b>E</b>	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint



## II. Annexe 2 : Score MIPI simplifié, d'après Hoster *et al.*, Blood 2008

Points	Age (année)	Performans Status	LDH/norme	Leucocytes (x10 <sup>9</sup> /l)
0	<50	0-1	<0.670	<6700
1	50-59		0.670-0999	6700-9999
2	60-69	2-4	1.000-1.499	10000-14999
3	>69		>1.499	>14999
Stratification du risque			Survie globale à 5 ans	
0-3 points		Low risk	83%	
4-5 points		Intermediate risk	63%	
6-11 points		High risk	34%	

### III. Annexe 3 : Critères de réponse selon l'IWG révisité 2007

**Table 2.** Response Definitions for Clinical Trials

Response	Definition	Nodal Masses	Spleen, Liver	Bone Marrow
CR	Disappearance of all evidence of disease	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; mass of any size permitted if PET negative (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression to normal size on CT	Not palpable, nodules disappeared	Infiltrate cleared on repeat biopsy; if indeterminate by morphology, immunohistochemistry should be negative
PR	Regression of measurable disease and no new sites	≥ 50% decrease in SPD of up to 6 largest dominant masses; no increase in size of other nodes (a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; one or more PET positive at previously involved site (b) Variably FDG-avid or PET negative; regression on CT	≥ 50% decrease in SPD of nodules (for single nodule in greatest transverse diameter); no increase in size of liver or spleen	Irrelevant if positive prior to therapy; cell type should be specified
SD	Failure to attain CR/PR or PD	(a) FDG-avid or PET positive prior to therapy; PET positive at prior sites of disease and no new sites on CT or PET (b) Variably FDG-avid or PET negative; no change in size of previous lesions on CT		
Relapsed disease or PD	Any new lesion or increase by ≥ 50% of previously involved sites from nadir	Appearance of a new lesion(s) > 1.5 cm in any axis, ≥ 50% increase in SPD of more than one node, or ≥ 50% increase in longest diameter of a previously identified node > 1 cm in short axis Lesions PET positive if FDG-avid lymphoma or PET positive prior to therapy	> 50% increase from nadir in the SPD of any previous lesions	New or recurrent involvement

Abbreviations: CR, complete remission; FDG, [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose; PET, positron emission tomography; CT, computed tomography; PR, partial remission; SPD, sum of the product of the diameters; SD, stable disease; PD, progressive disease.

## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## **Devenir des patients atteints de lymphome du manteau non éligibles à l'autogreffe et traités en première ligne à Limoges selon les schémas d'immuno-poly chimiothérapies comprenant de l'aracytine.**

La prise en charge des lymphomes du manteau (LCM) chez les patients âgés n'est pas codifiée. Dans notre centre, le choix s'est porté sur des traitements d'induction à base d'ARACYTINE (R-COP-AraC puis R-BAC). Nous avons évalué dans une étude monocentrique rétrospective, le devenir de 42 patients atteints de LCM âgés de plus de 65 ans ou non éligibles à un traitement intensif et traités entre 2002 et 2018 en première ligne par R-COP-AraC (n=31) ou R-BAC (n=11). Avec un suivi médian de 30,5 mois, la SSP et la SG à 2 ans sont de 53,6% et 66,7% (47,8% et 64,2% dans le schéma R-COP-AraC) avec une SSP médiane de 25 mois et SG médiane de 40 mois. La SG dans le schéma R-BAC est de 77,8% et la médiane de SG et SSP n'est pas atteinte. Le taux de réponse est de 90,5% dont 76,2% de réponse complète. Le schéma R-BAC confère une toxicité hématologique beaucoup plus importante.

---

Mots-clés : lymphome du manteau, patient non éligible à l'autogreffe, patients âgés, première ligne, aracytine.

## **Outcome of mantle cell lymphoma patients not eligible for intensification and supported in the front-line therapy in Limoges with aracytin-based combination chemotherapy.**

Best frontline treatment for elderly patients with mantle cell lymphoma (MCL) is not established. In our center, we choose ARACYTINE based frontline treatment (R-COP-AraC, R-BAC). We have observed in a retrospective monocentric study the outcomes of 42 patients with MCL, not eligible for intensification or over 65 years old, between 2002 and 2018 a frontline therapy with R-COP-AraC (n=31) or R-BAC (n=11). Median follow-up is 30,5 months, 2 years progression free survival and overall survival are 53,6% and 66,7% (47,8% and 64,2% in R-COP-AraC). Median progression free survival is 25 months et median overall survival is 40 months. The overall survival in R-BAC is 77,8% and the median progression free survival and the median overall survival are not reached. Overall response rate is 90,5% with 76,2% complet response. The R-BAC regiment is much more toxic.

---

Keywords : mantle cell lymphoma, elderly patients, not eligible for intensification, font-line, aracytine-based chemotherapy

