

CHB RECHERCHE



ÉDITO

Cette nouvelle lettre veut témoigner du dynamisme de la recherche au Centre Henri-Becquerel. Malgré des contraintes réglementaires toujours plus prégnantes, malgré une activité clinique grandissante, l'ensemble des acteurs de la recherche reste mobilisé pour produire des données scientifiques de qualité et *in fine* améliorer la prise en charge des patients. Qu'ils en soient ici remerciés.

Dans cette lettre vous découvrirez en quelques chiffres clés l'activité de la recherche clinique. Les données de l'année 2019, encore non consolidées, montrent une activité globalement stable par rapport à 2018.

A y regarder plus en détails, vous constaterez que les essais promus par le CHB constituent une proportion croissante des inclusions, résultat de la motivation des chercheurs investigateurs et des efforts de promotion notamment via l'appel d'offre interne (11 essais promus en 2018) ; les essais à promotion industrielle restent un point de fragilité, d'autant qu'ils sont pour l'essentiel la source de financement de l'URC. La qualité de notre recherche clinique et notre notoriété devraient cependant nous permettre de maintenir notre activité dans les phases précoces et d'augmenter notre activité d'investigation dans les essais pré-AMM et d'évaluation post-AMM.

En plus de la liste des publications et des appels d'offres obtenus en 2019, les *highlights* que vous trouverez dans ce numéro illustrent bien nos domaines de compétence et d'excellence : génomique, ADN circulant, caractérisation moléculaire et recherche clinique dans les lymphomes, imagerie et données radiomiques, mais aussi des

thématiques émergentes tel que la neuro-oncologie.

Dans les années à venir, les défis de la recherche pour le CHB sont immenses. Dans un domaine aussi compétitif, nous devons poursuivre une politique dynamique et proactive qui passera notamment par :

- La poursuite de la promotion de notre recherche translationnelle en impliquant les plus jeunes d'entre nous.
- L'optimisation de nos finances par la réactivation de « comptes dormants » constitués de reliquats de projets, parfois conséquents.
- La mise en place d'un entrepôt de données et d'outils informatique permettant l'exploitation de données structurées et intégrés
- La modernisation du plateau technique avec l'acquisition d'un nouveau séquenceur de type NextSeq ou encore la mise en place des cultures cellulaires *in ovo*.
- L'amélioration de notre communication et notre publicité envers le grand public et nos potentiels financeurs.

Enfin, ce n'est pas l'un des aspects les moins cruciaux, nous devrions en 2021 bénéficier de nouveaux bâtiments (voir le mot de Damiens Neufville) permettant de regrouper nos équipes de recherche sur un plateau unique et enfin adapté. Des raisons donc d'être optimiste et de faire de la recherche un acteur majeur pour le centre dans les années à venir.



Pr Fabrice JARDIN

Département d'hématologie clinique
Unité INSERM 1245

Vers de nouveaux locaux pour la Recherche au Centre



Ce document est la propriété de CERIS Architecture et ne peut être ni reproduit, ni communiqué sans autorisation préalable de CERIS Architecture.

Le projet d'extension par surélévation du bâtiment Adam a pour objet de regrouper les équipes de recherche (Unité de Recherche Clinique, équipes U1245, IRON et QuantIF) dans un même bâtiment ce qui renforcera la visibilité des recherches menées par ces équipes.

Cette implantation permettra une proximité avec les laboratoires du département de biopathologie qui occuperont le 2ème et le 3ème étage du bâtiment existant.

Jusqu'en juin 2019 s'est déroulée la phase de définition du besoin : déterminer l'organisation du bâtiment, définir les locaux nécessaires, leurs fonctions et leurs surfaces, schématiser les circulations entre les différents ensembles, etc.

Outre les zones tertiaires, les futurs locaux comporteront 6 modules de laboratoires (Extraction, Pré-PCR, Post-PCR, Electrophorèse, Culture cellulaire et Culture microbiologique).

En juillet 2019, le Cabinet CERIS a été chargé de la maîtrise d'œuvre du projet (architecte) et l'avant-projet a été validé le 17 octobre 2019.

Composition du groupe projet :

- Professeur Pierre Vera, DG
- Professeur Fabrice Jardin, Directeur de la recherche
- Artus Paty, DGA
- Pr Hervé Tilly, Chargé de mission auprès de la DG
- Delphine Paty, Directrice DAGSE

- Philippe Ruminy, ingénieur recherche
- Dr Louis Ferdinand Pépin, Responsable URC
- Doriane Richard, ARC Manager URC
- Dr Mikael Daouphars, Directeur de l'Enseignement
- Dr Christian Bastard, chef du département biopathologie
- Elodie Marc, cadre du département biopathologie
- Damien Neufville, chef de projet immobilier

A ce stade, les espaces fonctionnels et les choix architecturaux sont arrêtés.

La demande de permis de construire a été déposée le 26 novembre 2019

Le projet va suivre différentes étapes :

- poursuite de la conception avec le maître d'œuvre et l'élaboration du Dossier de Consultation des Entreprises jusqu'en janvier 2020,
- choix des entreprises en charge des travaux en mars 2020
- construction pour une durée prévisionnelle d'1 an
- et enfin la « Réception » en avril 2021 avec la mise en service des locaux qui constituera l'ultime phase du projet de surélévation du bâtiment Adam. aide pour la recherche en proposant l'analyse de cohortes afin de déterminer les gènes et voies de régulation impactées dans une pathologie donnée.



Damien NEUFVILLE
Chef de projet immobilier

ADN circulant et cancer du sein



Les avancées technologiques majeures réalisées dans le domaine de la détection ultra-sensible de fragments d'ADN à partir des années 2010 ont permis d'ouvrir un nouveau champ de recherche : la biopsie liquide. Le principe consiste à détecter des anomalies moléculaires propres au cancer afin de pouvoir faciliter leur prise en charge, en obtenant des informations qui jusqu'alors nécessitaient la réalisation de biopsies de tissu tumoral. Ainsi, en théorie, une simple prise de sang pourrait permettre de diagnostiquer un cancer, suivre son évolution en fonction des différentes phases thérapeutiques, mais également identifier des anomalies spécifiques permettant de proposer (ou au contraire de contre-indiquer) certains médicaments.

Les principaux travaux de recherche concernant la recherche d'ADN tumoral circulant (ctDNA en anglais) ont été menés dans les cancers du colon, du poumon et du sein. En particulier, le groupe IRON dirigé par le Pr Di Fiore au sein de l'U1245 a développé une expertise pour l'analyse des biopsies liquides pour les cancers digestifs, mammaires et de la sphère ORL. Grâce à la plasmathèque et au recrutement du Centre, de nombreux travaux pionniers ont été menés par notre équipe depuis 2015 concernant l'identification de mutations circulantes du gène ESR1, qui sont impliquées dans la résistance à l'hormonothérapie, fréquemment prescrite en cas de cancer du sein.

Cette revue de synthèse s'est inscrite dans le cadre d'un ouvrage collaboratif international visant à reprendre l'ensemble des données de physiopathologie, de méthodologie et d'intérêt clinique concernant la biopsie liquide en cancérologie en général (Clatot F. Recent Results Cancer Res. 2020). En fonction des différentes situations cliniques, les principaux travaux publiés et leurs possibles implications dans la prise en charge des patientes prises en charge pour un cancer du sein, y sont présentés. En effet, plusieurs études prospectives en cours vont permettre de préciser la place de la détection d'ADN tumoral circulant dans la pratique courante, en particulier pour la prise en charge des patientes présentant un cancer du sein métastatique.

➤ **Florian CLATOT**
Service d'Oncologie Médicale
Unité INSERM U1245 / IRON

Anthropométrie et Immunothérapie

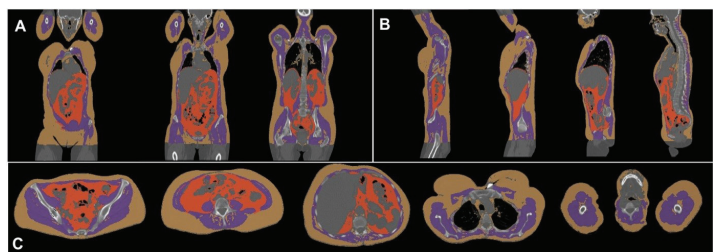
L'immunothérapie par des anticorps anti-PD-1/PDL-1, comme le Nivolumab (Opdivo®), vise à réactiver les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses. Ce traitement a montré son efficacité dans de nombreux cancers, notamment pulmonaire. Il n'est cependant pas efficace chez tous les patients. Les patients en surpoids (indice de masse corporelle IMC ≥ 25 kg/m²) semblent ainsi mieux profiter de ce traitement que les patients maigres.

L'IMC, calculé en divisant la masse du patient par sa taille au carré, est cependant un paramètre global ne décrivant pas la composition corporelle, notamment les masses grasses et musculaire.

Afin de mieux comprendre l'impact de la composition corporelle sur l'efficacité de l'immunothérapie, nous avons étudié la valeur pronostique de différents paramètres morphologiques (masses grasses viscérale, sous-cutanée, totale, masses maigre et musculaire) chez 55 patients présentant un cancer pulmonaire avancé traité par Nivolumab.

Ces paramètres morphologiques étaient mesurés sur le scanner du PETscan de façon automatique et multicoupe (des yeux au bassin) par un logiciel, Anthropometer3D, que nous avons développé au préalable (Journal of Digital Imaging, 2019). En analysant la survie à un an, la masse grasseuse sous-cutanée, était retrouvée comme facteur pronostique (HR = 0,75, p=0,003) avec une meilleure survie chez les patients ayant une masse grasse sous-cutanée plus importante (41% vs 75%) (G Popina et al. Oncoimmunology 2019).

Plusieurs hypothèses sont possibles pour expliquer ce résultat, par exemple un effet pro-inflammatoire de la graisse sous-cutanée favorisant l'immunothérapie. Le mécanisme physiopathologique est néanmoins encore à étudier ainsi que l'impact thérapeutique.



Représentation graphique de la segmentation automatique par Anthropometer3D du scanner de la TEP/TDM au 18FDG avec les voxels de graisse sous-cutanée (jaune), de muscles (violet) et de graisse viscérale (orange) en vues frontale (a), sagittale (b) et axiale (c)

➤ **Pierre DECAZES**
Service d'Imagerie Médicale
QuantIF

Nouveautés dans la prise en charge des TNE en médecine nucléaire au Centre Henri-Becquerel

Depuis le mois de juin 2019, les synthèses d'un nouveau radiopharmaceutique ont lieu au Centre Henri-Becquerel. Il s'agit du DOTATOC marqué au gallium-68, un isotope instable du gallium se désintégrant en zinc-68 après une émission de positons. Cette émission de positons est mise à profit pour la détection de la molécule marquée à l'aide d'une caméra TEP (Tomographie par Emission de Positons). L'originalité de la procédure mise en place au CHB est que nous sommes producteurs du gallium-68 à la demande grâce à un générateur. Ce générateur est une boîte plombée où une colonne chromatographique est chargée de germanium-68 qui se désintègre lentement en gallium-68. La vie du générateur est d'une année et la récupération du gallium-68 se fait par de l'acide chlorhydrique. Lorsque nous préparons le DOTATOC marqué au gallium-68, nous neutralisons l'acidité, nous ajoutons le peptide et nous réalisons tous les contrôles qualités nécessaires. Toutes les opérations de fabrication se déroulent dans une enceinte où l'air est stérile et nous travaillons de manière aseptique. Concernant la radioprotection, le DOTATOC marqué est administré au patient à l'aide d'un injecteur automatique et la synthèse est réalisée dans une enceinte blindée.

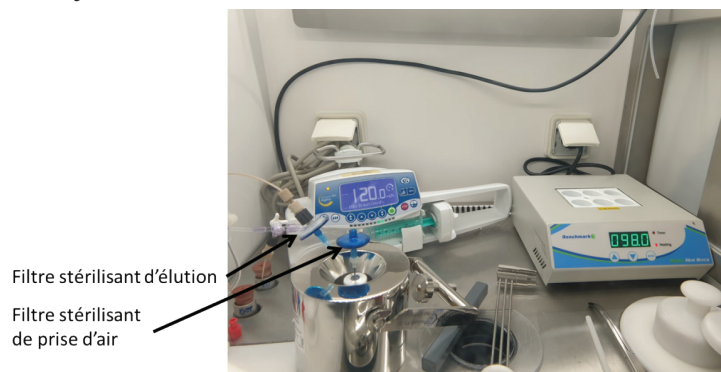


Figure 1. Réalisation du marquage du DOTATOC marqué au gallium-68 dans l'enceinte blindée.

En synthèse

Vérification de la position des aiguilles

Filtration stérilisante : OK (pas de rupture du filtre)

Chauffage : < 99 °C ; < 10 min

Post-synthèse

Aspect : limpide / incolore / exempt de particules visibles

Contrôle chimique : pH = 3,5

⁶⁸Ga libre : < 2 %

⁶⁸Ga colloïdal : < 3 %

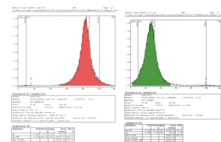


Figure 2. Contrôles en cours de production et après synthèse. Cette préparation est intégralement contrôlée avant chaque injection. L'activité volumique est contrôlée par l'automate d'injection.

D'un point de vue médical, le DOTATOC marqué au gallium-68 remplace l'OCTREOSCAN marqué à l'indium-111 pour l'exploration, le diagnostic et le suivi des tumeurs neuroendocrines exprimant les récepteurs à la somatostatine. Nous pouvons réaliser des images de haute résolution en 3D avec la nouvelle caméra TEP Vision, tandis que l'ancienne méthode ne livrait que des images de basse résolution en 2D.

On pourrait employer le gallium-68 pour marquer d'autres molécules à visée de recherche, comme la PSMA pour le cancer de la prostate ou le RGD pour un traceur des intégrines $\alpha\beta_3$ (angiogenèse tumorale). Un automate de synthèse dédié est néanmoins nécessaire pour accéder à ces applications.



Pierre BOHN

Radiopharmacien

Service de Médecine Nucléaire / QuantIF

Avis de «Tempête» en Hématologie

La température corporelle constitue un signe clinique cardinal d'orientation diagnostique chez l'homme, notamment dans les services d'oncohématologie, impliquant des patients en aplasie et immunodéprimés. Malgré son importance la mesure de la température reste sujette à des aléas techniques et à un manque de précision par les techniques usuelles (mesures externes tympanique ou axillaires). En Unité de Soins Intensifs d'Hématologie (USIH), les températures sont relevées généralement toutes les 4 heures et s'associent à une surveillance étroite par l'équipe soignante qui sera amené à débiter rapidement un traitement antibiotique pour éviter le sepsis sévère. L'absence de reproductibilité des mesures de température périphérique et le contexte de patient « connecté » ont conduit au développement de techniques de mesures de la température centrale non-invasive notamment par microcapsules entériques. A ce jour aucune étude en situation d'USIH chez des patients neutropéniques

n'est disponible pour valider la pertinence clinique d'une mesure entérique continue de la température. L'objectif principal de l'étude « TEMPET » qui vient de débiter dans le département d'hématologie est donc d'évaluer la concordance entre la température corporelle relevée en périphérie par thermomètre auriculaire et la température corporelle relevée par capsule ingérable dans une cohorte de 30 patients neutropéniques hospitalisés en USIH (capsule fournie par la société normande BodyCap). A terme, si cette étude démontre que la mesure est fiable et conduit à anticiper le traitement antibiotique, elle sera suivie d'une étude comparative d'évaluation des soins afin de démontrer l'intérêt médical et économique du dispositif connecté comparativement à la prise de mesure de température traditionnelle.



Fabrice JARDIN

Département d'hématologie clinique
Unité INSERM 1245

Le polatuzumab vedotin en première ligne des lymphomes B diffus à grandes cellules

Les lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) sont de loin les plus fréquents des lymphomes. Depuis vingt ans leur traitement de première ligne, essentiel pour obtenir une guérison, n'a pas changé, il s'agit d'une immunochemiothérapie associant un anticorps anti-CD20, le rituximab (R) et une chimiothérapie le CHOP (doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine et prednisone). De nombreuses tentatives ont été faites pour remplacer ou modifier ce R-CHOP, mais aucune n'a permis d'améliorer son efficacité.

Le polatuzumab vedotin (PV) est un anticorps conjugué à une molécule antiméiotique. Il reconnaît le CD79b, composant du récepteur B des lymphocytes, toujours présent à la surface des cellules des lymphomes B. Cet anticorps fait entrer dans la cellule ciblée une molécule de monométhyl auristatine E puissant agent anti-tubuline qui bloque la mitose.

Les premières études du PV dans les LBDGC en rechute ont montré son efficacité lorsqu'il est utilisé seul ou en association avec un anticorps anti-CD20, mais aussi un effet secondaire attendu, l'apparition de signes de neuropathie périphérique. Pour introduire le PV dans la première ligne de traitement nous avons proposé une combinaison de type R-CHOP où la vincristine (le O), qui a une toxicité

neurologique, serait omise et remplacée par le PV. La phase 1 de cette étude a permis de déterminer la dose optimale de PV dans cette combinaison. Dans la phase 2, nous avons traité 66 patients atteints de LBDGC par cette combinaison PV-R-CHP. Globalement, les effets secondaires constatés ne semblent pas différents de ceux, très connus, du R-CHOP. Les signes de neuropathie, uniquement sensitifs, sont retrouvés chez 41% des patients mais de manière peu intense et réversible. L'efficacité est prometteuse puisqu'à la fin du traitement, 89% des patients obtiennent une réponse et qu'à 2 ans 83% d'entre eux n'ont pas de signe de lymphome.

Ces résultats nous ont encouragé à proposer une étude de phase 3, nommée POLARIX, où le PV-R-CHP sera comparé au standard R-CHOP en première ligne du traitement des LBDGC.

Polatuzumab vedotin in combination with immunochemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: an open-label, non-randomised, phase 1b-2 study.

Tilly H, Morschhauser F, Bartlett NL, Mehta A, Salles G, Haioun C, Munoz J, Chen AI, Kolibaba K, Lu D, Yan M, Penuel E, Hirata J, Lee C, Sharman JP. *Lancet Oncol.* 2019;20:998-1010.



Pr Hervé TILLY

Département d'hématologie clinique
Unité INSERM 1245

PROJETS DE RECHERCHES FINANCÉS EN 2019

FONDATION DE L'AVENIR

« Concordance entre la température corporelle relevée par capsule entérique et la température auriculaire chez des patients neutropéniques hospitalisés en unité de soins intensifs d'hématologie. Acronyme : TEMPET ». F.JARDIN

GIRCI – AIDE A L'EMERGENCE

« Impact d'un polymorphisme du gène MGMT sur la survenue d'une thrombopénie induite par le témozolomide chez les patients atteints d'un glioblastome – étude ancillaire de l'essai GLIOPLAK. (POLYGLIO) ». M.FONTANILLES

CANCÉROPOLE NORD-OUEST

« Évaluation de la toxicité vasculaire du pembrolizumab en monothérapie de première ligne chez les patients atteints de cancers ORL ou pulmonaire non à petites cellules à un stade avancé (PEMBROVASC) ». C.PETRAU

GEFLUC

« Faisabilité de la détection des anomalies du nombre de copies de gènes à partir des données de séquençage haut-

débit d'échantillons plasmatiques dans les lymphomes ». J-P.VIAILLY

LIGUE CONTRE LE CANCER

« Etude de la valeur pronostique de l'ADN tumoral circulant dans les lymphomes folliculaires ». F.JARDIN

« D-Cisif (corrélation entre les mutations PIK3CA détectées par Digital PCR sur la biopsie initiale et en circulant chez des patientes suivies pour un cancer du sein inflammatoire localement avancé ». F.CLATOT

« Détection par digital PCR et NGS de mutations récurrentes dans la maladie de Waldenström et étude de leur distribution dans les différents compartiments biologiques ». P.ETANCELIN

FONDATION ROCHE

« RT MiS A: Revisiting Gene expression profiling in lymphoma by Artificial Intelligence and fast/cost efficient high throughput technology ». F.JARDIN

RECHERCHE CLINIQUE

L'activité globale de recherche clinique est encore cette année en augmentation avec, en particulier, la poursuite du développement des projets promus par le centre, dans des domaines variés, dont la biologie des maladies lymphoprolifératives, l'imagerie TEP, et les glioblastomes. Les incitations de la direction et l'aide méthodologique de l'URC ont favorisé cette évolution.

Par ailleurs, les projets à promotion industrielle sont toujours sujet d'attention, notamment dans les phases précoces, afin de pouvoir proposer aux patients un accès à une alternative thérapeutique. Cependant, nous sommes de plus en plus sollicités pour les essais en « vie réelle » avec des contraintes administratives pas toujours raisonnables ou raisonnées.

Au-delà de tous les chiffres, et de l'implication personnelle des attachés de recherche clinique, toujours soucieux à la fois du patient et de la rigueur de leur métier, la poursuite des démarches qualité suite à notre certification ISO 9001 V15, obtenue il y a déjà trois ans, a fortement aidé à la cohésion de l'équipe et ses rapports avec les autres services au sein du centre.

Les prévisions 2020 sont plutôt optimistes avec le développement de collaborations et la poursuite des projets promus.



Louis-Ferdinand PEPIN
Unité de Recherche Clinique

Chiffres activités des études promues par le CHB

Localisation / diagnostic	Nom de l'étude	Nombre inclusions en 2019		Variations /2018
		AU CHB	Hors CHB	
Cerveau	Glioplak	35		152
Métastases osseuses	Parabone	1		39
Poumon	RTEP 7 IFCT14-02	2	41	118
	Parapet	1		35
	Calmette		0	71
	I TEP		8	8
Prostate	Demeter	10		10
ORL	PersoNeck	14	8	22
	RTEP8	6		6
	RadioFluor	49		49
Sein	QualityAge	6	3	6
	CogSportif	9		31
Imagerie trimodalité	Trimodal	26		26
Lymphome de Hodgkin	XPO1	24		91
Maladie de Waldenström	DlgiWal	20		20
Lymphomes non Hodgkiniens	RGD Lymphomes	1		21
Syndrome Myélo-dysplasiques	AZABAC	6	2	10
Greffe de Moelle	Tempet	5		5
TOTAL	-	215	62	712

RECHERCHE CLINIQUE

Chiffres globaux Activité URC 2019 (données fin novembre et projection)

	Nombre essais actifs	Nombre inclusions	Variations /2018
Promoteur : CHB	17	215	+11%
Promoteur : industriel	30	72	+7%
Promoteur : académique	73	180	-10%
TOTAL estimé	119	480	+6%
Dont :			
- Etudes phase précoce	49	33	=
- Etudes RNIPH et Catégorie 3	12	84	

Chiffres activités investigations 2019

Tumeurs solides	Essais	Nombre inclusions
Gynécologie	8	5
ORL	7	80
Sarcome	5	5
Sein	24	98
Autres tumeurs solides	6	21
Médecine nucléaire	4	34
Glioblastomes	3	35
Total	57	278

Hématologie	Essais	Nombre inclusions
LAL LAM	12	47
LNH	25	40
Myélome	3	9
LLC	5	3
Greffe de moelle osseuse	7	7
SMD	10	29
Biologie Génétique et physiopathologique	2	44
Total	64	179

RESUME D'ARTICLES

Fontanilles M, Marguet F, Alexandru C, Langlois O, Veresezan O, Gilard V, David M, Laquerriere A, Hanzen C, Tennevet I, Di Fiore F, Clatot F. Early platelet variation during concomitant chemo-radiotherapy predicts adjuvant temozolomide-induced thrombocytopenia in newly diagnosed glioblastoma patients. Support Care Cancer. 2019 Feb;27(2):477-484.

Le glioblastome est la tumeur cérébrale primitive la plus fréquente et la plus agressive. Il représente environ 2300 nouveaux cas par an en France dont environ une centaine de cas en région ex-Haute Normandie. Le traitement optimal, lorsqu'il est réalisable, repose sur l'association de quatre modalités : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les soins de support. La chimiothérapie utilisée en première intention est le témozolomide, un apparenté agent alkylant.

Celui-ci est prescrit en concomitance de la radiothérapie pour potentialiser son effet, puis en monothérapie. La principale toxicité du témozolomide est hématologique, notamment sur la lignée mégacaryocytaire. La thrombopénie survient chez environ un tiers des patients. Celle-ci entraîne des

reports de cure, des diminutions de dose voire des arrêts prématurés de traitement, préjudiciables à son efficacité. Pour l'heure, aucun marqueur prédictif de cette toxicité n'a été identifié.

Les travaux conduits au sein du département d'oncologie sur une série de 147 patients atteints d'un glioblastome ont mis en évidence que la diminution précoce des plaquettes (avec un seuil de réduction 35%) lors de l'exposition initiale au témozolomide était prédictive d'une thrombopénie chimio-induite durant l'ensemble du temps de traitement, Odds Ratio de 15.23, P<0.01 (Journal of Supportive Care in Cancer, 2019). Ainsi cette population dite à « haut risque » de survenue d'une toxicité hématologique pourrait bénéficier d'un suivi clinico-biologique plus rapproché voire d'une adaptation de dose prophylactique. Un travail prospectif de validation de ce marqueur est en cours d'inclusion au centre Henri Becquerel (essai GLIOPLAK).



Maxime FONTANILLES

Service d'Oncologie Médicale / IRON

RESUME D'ARTICLES

Sydney Dubois, Bruno Tesson, Sylvain Mareschal, Pierre-Julien Viailly, Elodie Bohers, Philippe Ruminy, Pascaline Etancelin, Pauline Peyrouze, Christiane Copie-Bergman, Bettina Fabiani, Tony Petrella, Jean-Philippe Jais, Corinne Haïoun, Gilles Salles, Thierry Jo Molina, Karen Leroy, Hervé Tilly and Fabrice Jardin on behalf of Lymphoma Study Association (LYSA) investigators. Refining diffuse large B-cell lymphoma subgroups using integrated analysis of molecular profiles.

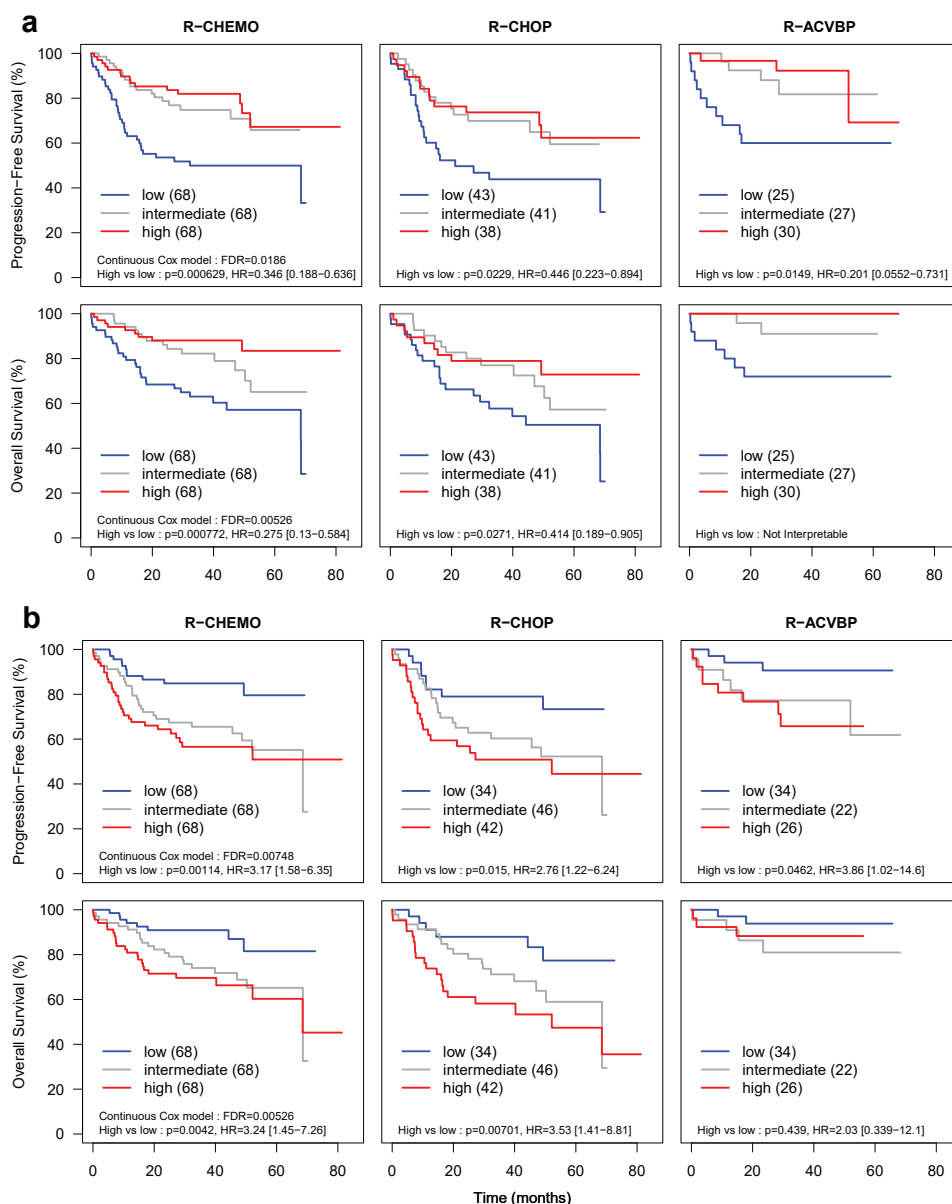
Dans ce travail, les chercheurs de l'unité INSERM 1245 (Directeur Pr Fabrice Jardin) ont appliqué le principe de l'analyse non supervisée par composantes indépendantes (Independent Component Analysis, ICA) aux profils d'expression génique d'une cohorte de 223 patients atteints de Lymphome Diffus à Grandes Cellules B (LDGCB) afin de mieux décrypter la variabilité transcriptomique au sein de cette entité.

Au sein d'une analyse intégrée complète, la trentaine de composantes (signatures géniques) ainsi identifiées ont ensuite été corrélées à des données mutationnelles, de gain et de perte chromosomiques, de FISH, d'immunohistochimie et de pronostic clinique. Notre analyse a également été

comparée à des analyses intégrées récemment publiées sur les LDGCB afin de présenter une vue d'ensemble actualisée de l'hétérogénéité de cette pathologie.

Ce travail a permis notamment d'identifier deux composantes à impact pronostic significatif : une composante à signature stromale dont l'expression témoigne d'un pronostic positif et une composante liée à 19q13 dont l'expression témoigne d'un pronostic délétère. L'analyse non supervisée a également permis de mieux comprendre les patients non classés selon la classification actuelle des LDGCB (dichotomie Germinal Center B-like versus Activated B-Cell) qui semblent avoir notamment une participation plus importante de profil transcriptomique de lymphocytes T.

Cet article démontre donc une hétérogénéité bien plus importante au sein des LDGCB que le gold standard des sous-types actuellement reconnu depuis les années 2000 et oriente vers la fin de l'utilisation de cette dichotomie. Dans un contexte actuel d'échec de multiples essais cliniques basés sur cette dichotomie, notre étude ouvre la voie vers une stratification plus précise des patients atteints de cette pathologie afin de mieux identifier ceux susceptibles de bénéficier d'une thérapie ciblée.



1. Hébert V, **Vermeulin T**, Tanguy L, Tedbirt B, Mignard C, Bénichou J, Joly P. Comparison of real costs in the French healthcare system in newly diagnosed pemphigus patients: first-line treatment with rituximab versus standard corticosteroid regimen. Data of a national multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2019 Oct 28.
2. Boulet L, **Vermeulin T**, Vasiliu A, Gillibert A, Lottin M, Frébourg N, Boyer S, Merle V. Lack of effect of a poster-based intervention to reduce the number of blood culture samples collected. *Med Mal Infect*. 2019 Oct 19. pii:S0399-077X(19)30063-0.
3. **Vermeulin T**, Lahbib H, Lottin M, Brifault C, Diot J, Lucas M, Huet E, **Di Fiore F**, Michel P, Czernichow P, Merle V. Patients' perception and attitude to totally implantable venous access for urologic or digestive cancer: A cross-sectional study. *Bull Cancer*. 2019 Nov;106(11):959-968.
4. **Gensanne D**, **Hadj Henni A**, **Lauzin Y**, **Clarisse P**, **Thureau S**. [Inter- and intrafraction imaging during stereotactic body radiation therapy: Which solutions for which tumours?]. *Cancer Radiother*. 2019 Dec;23(8):891-895.
5. Ganem J, **Thureau S**, **Gouel P**, **Dubray B**, Salaun M, Texte E, **Vera P**. Prognostic value of post-induction chemotherapy 18F-FDG PET-CT in stage II/III non-small cell lung cancer before (chemo-) radiation. *PLoS One*. 2019 Oct 11;14(10):e0222885.
6. Rogé M, **Thureau S**, Dampierre J, **Dubray B**, Rivera S. [Prophylactic nodal radiotherapy for breast cancer]. *Cancer Radiother*. 2019 Dec;23(8):904-912.
7. **Drieux F**, **Ruminy P**, **Abdel-Sater A**, Lemonnier F, **Viailly PJ**, Fataccioli V, **Machand V**, Bisig B, Letourneau A, Parrens M, Bossard C, Bruneau J, Dobay P, **Veresezan L**, Dupuy A, Pujals A, Robe C, Sako N, Copie-Bergman C, Delfau-Larue MH, **Picquenot JM**, **Tilly H**, Delarue R, **Jardin F**, de Leval L, Gaulard P; TENOMIC. Defining the signatures of peripheral T-cell lymphoma, with a targeted 20-markers gene expression profiling assay (RT-MLPA). *Haematologica*. 2019 Sep 5. pii: haematol.2019.226647.
8. Jamelot M, **Fontanilles M**, Vaschalde Y. [Reversible posterior leukoencephalopathy post-chemotherapy with carboplatin and paclitaxel]. *Bull Cancer*. 2019 Aug 28. pii: S0007-4551(19)30267-X.
9. **Thureau S**, Texte E, **Decazes P**, **Gensanne D**, **Gouel P**, **Modzelewski R**, **Hapdey S**, **Vera P**. [«Definition of target volume: When et how can the radiation oncologist use PET?»]. *Cancer Radiother*. 2019 Oct;23(6-7):745-752.
10. **Thureau S**, **Modzelewski R**, **Bohn P**, **Hapdey S**, **Gouel P**, **Dubray B**, **Vera P**. Comparison of Hypermetabolic and Hypoxic Volumes Delineated on [(18)F]FDG and [(18)F]Fluoromisonidazole PET/CT in Non-small-cell Lung Cancer Patients. *Mol Imaging Biol*. 2019 Aug 20.
11. Hu H, **Decazes P**, **Vera P**, Li H, Ruan S. Detection and segmentation of lymphomas in 3D PET images via clustering with entropy-based optimization strategy. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2019 Oct;14(10):1715-1724.
12. Feugray G, Krzisch D, Dehais M, Razakandrainibe R, Gargala G, Favennec L, **Lepretre S**, **Camus V**, Costa D. Successful treatment of Trichosporon asahii fungemia with isavuconazole in a patient with hematologic malignancies. *Infect Drug Resist*. 2019 Jul 9;12:2015-2018.
13. Lambertini M, Olympios N, **Lequesne J**, **Calbrix C**, **Fontanilles M**, **Loeb A**, **Leheurteur M**, Demeestere I, **Di Fiore F**, **Perdrix A**, **Clatot F**. Impact of Taxanes, Endocrine Therapy, and Deleterious Germline BRCA Mutations on Anti-müllerian Hormone Levels in Early Breast Cancer Patients Treated With Anthracycline- and Cyclophosphamide-Based Chemotherapy. *Front Oncol*. 2019 Jul 12;9:575.
14. **Decazes P**, **Hapdey S**, Humbert O, Marie-Cardine A, **Vera P**. Uptake of Pineal Gland Visible on 18F-DOPA PET/CT With Last Generation of SiPM PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2019 Jul 24.
15. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Catalano JV, Brice P, Lemonnier F, Martin A, Casasnovas O, Pedersen LM, Dorvaux V, Simpson D, Leppa S, Gabarre J, da Silva MG, Glaisner S, Ysebaert L, Vekhoff A, Intragumtornchai T, Le Gouill S, Lister A, Estell JA, Milone G, Sonet A, Farhi J, Zeuner H, **Tilly H**, Salles G. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 1;37(31):2815-2824.
16. Deniel A, Marguet F, Beaussire L, Tobenas-Dujardin AC, Peillon C, Gambirasio MA, **Veresezan O**, Magne N, **Di Fiore F**, Laquerrière A, Sarafan-Vasseur N, **Fontanilles M**. TERTp Mutation Detection in Plasma by Droplet-Digital Polymerase Chain Reaction in Spinal Myxopapillary Ependymoma with Lung Metastases. *World Neurosurg*. 2019 Oct;130:405-409.
17. Michallet AS, Dilhuydy MS, Subtil F, Rouille V, Mahe B, Laribi K, Villemagne B, Salles G, Tournilhac O, Delmer A, Portois C, Pegourie B, Leblond V, Tomowiak C, de Guibert S, Orsini F, Banos A, Carassou P, Cartron G, Fornecker LM, Ysebaert L, Dartigeas C, Truchan Graczyk M, Vilque JP, Aurran T, Cymbalista F, **Lepretre S**, Lévy V, Nguyen-Khac F, Le Garff-Tavernier M, Aanei C, Ticchioni M, Letestu R, Feugier P. Obinutuzumab and ibrutinib induction therapy followed by a minimal residual disease-driven strategy in patients with chronic lymphocytic leukaemia (ICLL07 FILO): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2019 Sep;6(9):e470-e479.
18. Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P, Bailly S, Nicolas-Virelizier E, Bijou F, Salles GA, **Tilly H**, Fruchart C, Van Eygen K, Snauwaert S, Bonnet C, Haioun C, Thieblemont C, Bouabdallah R, Wu KL, Canioni D, Meignin V, Cartron G, Houot R. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2019 Aug;6(8):e429-e437.
19. Ciappuccini R, **Edet-Sanson A**, Saguët-Rysanek V, Gauthé M,

PUBLICATIONS

- Bardet S. Thyroid Incidentaloma on 18F-fluorocholine PET/CT and 68Ga-PSMA PET/CT Revealing a Medullary Thyroid Carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2019 Aug;44(8):663-665.
20. Busson R, van der Kaaij M, Mounier N, Aleman BMP, Thiéblemont C, **Stamatoullas A**, Ribrag V, **Tilly H**, Haioun C, Casasnovas RO, Kluin-Nelemans HC, Henry-Amar M. Fatigue level changes with time in long-term Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma survivors: a joint EORTC-LYSA cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2019 Jul 2;17(1):115.
21. Carsuzaa F, Thariat J, Gorphe P, Righini C, Cosmidis A, **Thureau S**, Roge M, De Mones E, Servagi-Vernat S, Tonnerre D, Morinière S, Dugas A, Malard O, Pasquier F, Vergez S, Salleron J, Dufour X. Surgery or Radiotherapy of the Primary Tumor in T1-2 Head and Neck Squamous Cell Carcinoma with Resectable N3 Nodes: A Multicenter GETTEC Study. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct;26(11):3673-3680.
22. **Camus V**, **Dubois S**, Thiébaud PA, **Lepretre S**, **Lenain P**, **Picquenot JM**, **Veresezan EL**, François A, **Penther D**, Bauer F, Jaccard A, **Jardin F**. Light chain lambda myeloma with fatal AL cardiac amyloidosis in a 21-year-old patient: A case report and review. *Clin Case Rep*. 2019 May 7;7(6):1171-1177.
23. Saidak Z, Pascual C, Bouaoud J, Galmiche L, **Clatot F**, Dakpé S, Page C, Galmiche A. A three-gene expression signature associated with positive surgical margins in tonguesquamous cell carcinomas: Predicting surgical resectability from tumour biology? *Oral Oncol*. 2019 Jul;94:115-120.
24. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, Lortholary A, Espié M, Fumoleau P, Serin D, Jacquin JP, Jouannaud C, Rios M, Abadie-Lacourtoisie S, Venat-Bouvet L, Cany L, Catala S, Khayat D, Gambotti L, Pauporté I, Faure-Mercier C, Paget-Bailly S, Henriques J, Grouin JM; PHARE trial investigators (**Guillemet C**, **Leheurteur M**, **Rigal O**, **Tennevet I**, **Veyret C**). 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2591-2598.
25. Nudel M, Baran-Marszak F, Bossard JB, Dubois R, Dapvrl H, Dupuis J, Laribi K, Bay JO, Tomowiak C, Dreyfus B, **Lepretre S**, Demarquette H, Wallyn F, Wemeau L, Wemeau M, Poulain S, Morschhauser F, Cymbalista F, Herbaux C. Characterisation of a new clinical presentation of chronic lymphocytic leukaemia: symptomatic bronchial involvement, a study from the FILO group. *Br J Haematol*. 2019 Sep;186(5):e126-e130.
26. Cornillon J, Daguene E, Bay JO, Chauchet A, Salles G, **Contentin N**, Nicolas-Virelizier E, Mercier M, Vallet N, Alexis M, Chrétien ML, Cluzeau T, Huynh A, Himberlin C, Dorvaux V, Amorim S, Lejeune C, de Latour RP, Gyan E. BAM conditioning before autologous transplantation for lymphoma: a study on behalf of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Ann Hematol*. 2019 Aug;98(8):1973-1980.
27. Rambeau A, Bastit V, **Thureau S**, Thariat J, Moldovan C, Roge M, Babin E, Gery B, **Di Fiore F**, Florescu C, **Clatot F**. Impact of locoregional irradiation in patients with upfront metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2019 Jun;93:46-51.
28. Labreche K, Daniau M, Sud A, Law PJ, Royer-Perron L, Holroyd A, Broderick P, Went M, Benazra M, Ahle G, Soubeyran P, Taillandier L, Chinot OL, Casasnovas O, Bay JO, **Jardin F**, Oberic L, Fabbro M, Damaj G, Brion A, Mokhtari K, Philippe C, Sanson M, Houillier C, Soussain C, Hoang-Xuan K, Houlston RS, Alentorn A; LOC Network. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for primary central nervous system lymphoma at 6p25.3 and 3p22.1: a LOC network study. *Neuro Oncol*. 2019 May 17. pii: noz088.
29. **Tilly H**, Morschhauser F, Bartlett NL, Mehta A, Salles G, Haioun C, Munoz J, Chen AI, Kolibaba K, Lu D, Yan M, Penuel E, Hirata J, Lee C, Sharman JP. Polatuzumab vedotin in combination with immunochemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: an open-label, non-randomised, phase 1b-2 study. *Lancet Oncol*. 2019 Jul;20(7):998-1010.
30. **Gardin I**, Grégoire V, Gibon D, Kirisli H, Pasquier D, Thariat J, **Vera P**. Radiomics: Principles and radiotherapy applications. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Jun;138:44-50.
31. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu YS, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, Longin AS, Mills D, Wilke C, Hirawat S, Juric D; SOLAR-1 Study Group (**Leheurteur M**). Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1929-1940.
32. Jacot W, Heudel PE, Fraisse J, Gourgou S, Guiu S, Dalenc F, Pistilli B, Campone M, Levy C, Debled M, **Leheurteur M**, Chaix M, Lefeuvre C, Goncalves A, Uwer L, Ferrero JM, Eymard JC, Petit T, Mouret-Reynier MA, Courtinard C, Cottu P, Robain M, Mailliez A. Real-life activity of eribulin mesylate among metastatic breast cancer patients in the multicenter national observational ESME program. *Int J Cancer*. 2019 Dec 15;145(12):3359-3369.
33. Manson G, Mear JB, Herbaux C, Schiano JM, Casasnovas O, **Stamatoullas A**, Deau B, Schmitt A, Garnier G, Regny C, Bouabdallah K, Moles-Moreau MP, Ghesquieres H, Tempescul A, Dulery R, Nicolas-Virelizier E, Delmer A, Borel C, Chauchet A, Damotte D, Dercle L, Brice P, Houot R; LYSA. Long-term efficacy of anti-PD1 therapy in Hodgkin lymphoma with and without allogeneic stem cell transplantation. *Eur J Cancer*. 2019 Jul;115:47-56.
34. Popinat G, Cousse S, Goldfarb L, **Becker S**, **Gardin I**, Salaün M, **Thureau S**, **Vera P**, Guisier F, **Decazes P**. Sub-cutaneous Fat Mass measured on multislice computed tomography of

PUBLICATIONS

- pretreatment PET/CT is a prognostic factor of stage IV non-small cell lung cancer treated by nivolumab. *Oncoimmunology*. 2019 Mar 6;8(5):e1580128.
35. Leleu X, Fouquet G, Richez V, Guidez S, Duhamel A, Machuron F, Karlin L, Kolb B, Tiab M, Araujo C, Meuleman N, Malfuson JV, Bourquard P, **Lenain P**, Roussel M, Jaccard A, Pétillon MO, Belhadj-Merzoug K, Lepeu G, Chrétien ML, Fontan J, Rodon P, Schmitt A, Offner F, Voillat L, Cereja S, Kuhnowski F, Rigaudeau S, Decaux O, Humbrecht-Kraut C, Frayfer J, Fitoussi O, Roos-Weil D, Eisenmann JC, Dorvaux V, Voog EG, Attal M, Moreau P, Avet-Loiseau H, Hulin C, Facon T. Carfilzomib Weekly plus Melphalan and Prednisone in Newly Diagnosed Transplant-Ineligible Multiple Myeloma (IFM 2012-03): A Phase I Trial. *Clin Cancer Res*. 2019 Jul 15;25(14):4224-4230.
 36. Duazo-Cassin L, Le Guellec S, Lusque A, Chantalat E, **Laé M**, Terrier P, Coindre JM, Boulet B, Le Boul'h M, Gangloff D, Meresse T, Chaput B, Al Ali A, Rimareix F, Bonvalot S, Vaysse C. Breast desmoid tumor management in France: toward a new strategy. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jul;176(2):329-335.
 37. Sibon D, Nguyen DP, Schmitz N, Suzuki R, Feldman AL, Gressin R, Lamant L, Weisenburger DD, Rosenwald A, Nakamura S, Ziepert M, Maurer MJ, Bast M, Armitage JO, Vose JM, **Tilly H**, Jais JP, Savage KJ. ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma in adults: an individual patient data pooled analysis of 263 patients. *Haematologica*. 2019 Dec;104(12):e562-e565.
 38. Detrait M, de Berranger E, Dulery R, **Ménard AL**, Thépot S, Toprak SK, Turlure P, Yakoub-Agha I, Guillaume T. [Renal failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer*. 2019 Jul 11. pii: S0007-4551(19)30226-7.
 39. **Jardin F**. Improving R-CHOP in diffuse large B-cell lymphoma is still a challenge. *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):605-606.
 40. Quinquenel A, Godet S, Dartigeas C, Ysebaert L, Dupuis J, Ohanyan H, Collignon A, Gilardin L, **Lepretre S**, Dilhuydy MS, Vignon M, de Guibert S, Dmytruk N, Durot E, Ghez D, Roos Weil D, Béné MC, Toussaint E, Merabet F, Lévy V, Delmer A, Aurran T. Ibrutinib and idelalisib in the management of CLL-associated autoimmune cytopenias: a study from the FILO group. *Am J Hematol*. 2019 Jul;94(7):E183-E185.
 41. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, **Stamatoullas A**, Berriolo-Riedinger A, Fornecker LM, André M, Maignan M. PET-guided, BEACOPP(escalated) therapy in advanced Hodgkin lymphoma - Authors' reply. *Lancet Oncol*. 2019 Apr;20(4):e190.
 42. Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, Sehn LH, Diefenbach C, Kolibaba K, Press OW, Salles G, **Tilly H**, Chen AI, Assouline S, Cheson BD, Dreyling M, Hagenbeek A, Zinzani PL, Jones S, Cheng J, Lu D, Penuel E, Hirata J, Wenger M, Chu YW, Sharman J. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol*. 2019 May;6(5):e254-e265.
 43. Bourgoin R, Cornelis F, Masliah-Planchon J, Genestie C, **Laé M**. [SCCOHT/ovarian rhabdoid tumor: A case report]. *Ann Pathol*. 2019 Sep;39(5):357-363.
 44. Gajdzis P, **Laé M**, Choussy O, Lavigne M, Klijanienko J. Fine-needle aspiration features of ossifying fibromyxoid tumor in the breast: A case report and literature review. *Diagn Cytopathol*. 2019 Jul;47(7):711-715.
 45. Mounier N, Anthony S, Busson R, Thieblemont C, Ribrag V, **Tilly H**, Haioun C, Casasnovas RO, Morschhauser F, Feugier P, Delarue R, Ysebaert L, Sebban C, Broussais-Guillaumot F, Damaj G, Nerich V, Jais JP, Laborde L, Salles G, Henry-Amar M. Long-term fatigue in survivors of non-Hodgkin lymphoma: The Lymphoma Study Association SIMONAL cross-sectional study. *Cancer*. 2019 Mar 22.
 46. Bonnefoi H, MacGrogan G, Poncet C, Iggo R, Pommeret F, Grellety T, Larsimont D, Bécette V, Kerdraon O, Bibeau F, Ghnassia JP, **Picquenot JM**, Thomas J, Tille JC, Slaets L, Bodmer A, Bergh J, Cameron D; EORTC 10994/BIG 1-00 study investigators. Molecular apocrine tumours in EORTC 10994/BIG 1-00 phase III study: pathological response after neoadjuvant chemotherapy and clinical outcomes. *Br J Cancer*. 2019 Apr;120(9):913-921.
 47. Dercle L, Mokrane FZ, Schiano de Colella JM, **Stamatoullas A**, Morschhauser F, Brice P, Ghesquières H, Casasnovas O, Chen A, Manson G, Houot R. Unconventional immune-related phenomena observed using 18F-FDG PET/CT in Hodgkin lymphoma treated with anti PD-1 monoclonal antibodies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Jun;46(6):1391-1392.
 48. **Vera P**, **Mihailescu SD**, **Lequesne J**, **Modzelewski R**, **Bohn P**, **Hapdey S**, **Pépin LF**, **Dubray B**, Chaumet-Riffaud P, **Decazes P**, **Thureau S**; all investigators of RTEP5 study. Radiotherapy boost in patients with hypoxic lesions identified by (18)F-FMISO PET/CT in non-small-cell lung carcinoma: can we expect a better survival outcome without toxicity? [RTEP5 long-term follow-up]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Jul;46(7):1448-1456.
 49. Zelenetz AD, Salles G, Mason KD, Casulo C, Le Gouill S, Sehn LH, **Tilly H**, Cartron G, Chamuleau MED, Goy A, Tam CS, Lugtenburg PJ, Petrich AM, Sinha A, Samineni D, Herter S, Ingalla E, Szafer-Glusman E, Klein C, Sampath D, Kornacker M, Mobasher M, Morschhauser F. Venetoclax plus R- or G-CHOP in non-Hodgkin lymphoma: results from the CAVALLI phase 1b trial. *Blood*. 2019 May 2;133(18):1964-1976.

PUBLICATIONS

50. Desmedt C, Pingitore J, Rothé F, Marchio C, **Clatot F**, Rouas G, Richard F, Bertucci F, Mariani O, Galant C, Fribbens C, O'Leary B, van den Eynden G, Salgado R, Turner NC, Piccart M, Vincent-Salomon A, Pruneri G, Larsimont D, Sotiriou C. ESR1 mutations in metastatic lobular breast cancer patients. *NPJ Breast Cancer*. 2019 Feb 22;5:9.
51. Pérol D, Robain M, Arveux P, Mathoulin-Pélessier S, Chamorey E, Asselain B, Berchery D, Gourgou S, Breton M, Delaine-Clisant S, Mons M, Diéras V, Carton M, Guizard AV, Laborde L, Laurent C, **Loeb A**, Mouret-Reynier MA, Parent D, Perrocheau G, Campion L, Velten M, Cailliot C, Ezzalfani M, Simon G. The ongoing French metastatic breast cancer (MBC) cohort: the example-based methodology of the Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME). *BMJ Open*. 2019 Feb 21;9(2):e023568.
52. Kellou K, **Lequesne J**, **Georgescu D**, **De Gournay E**, Bréard H, **Carrilho J**, **Forestier F**, **Poteau A**, **Crouzet A**. [Limitations of breast reconstruction using exclusive lipofilling: A retrospective study over 10 years]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2019 Apr;47(4):347-351.
53. **Penther D**, **Viailly PJ**, Latour S, **Etancelin P**, **Bohers E**, Vellemans H, **Camus V**, **Menard AL**, Coutant S, **Lanic H**, **Lemasle E**, **Drieux F**, **Veresezan L**, **Ruminy P**, Raimbault A, Soulier J, Frebourg T, **Tilly H**, **Jardin F**. A recurrent clonally distinct Burkitt lymphoma case highlights genetic key events contributing to oncogenesis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019 Aug;58(8):595-601.
54. **Decazes P**, **Tonnelet D**, **Vera P**, **Gardin I**. Anthropometer3D: Automatic Multi-Slice Segmentation Software for the Measurement of Anthropometric Parameters from CT of PET/CT. *J Digit Imaging*. 2019 Apr;32(2):241-250.
55. Sébert M, Renneville A, Bally C, Peterlin P, Beyne-Rauzy O, Legros L, Gourin MP, Sanhes L, Wattel E, Gyan E, Park S, **Stamatoullas A**, Banos A, Laribi K, Jueliger S, Bevan L, Chermat F, Sapena R, Nibourel O, Chaffaut C, Chevret S, Preudhomme C, Adès L, Fenaux P; Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). A phase II study of guadecitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and low blast count acute myeloid leukemia after azacitidine failure. *Haematologica*. 2019 Aug;104(8):1565-1571.
56. Toledano MN, **Vera P**, **Tilly H**, **Jardin F**, **Becker S**. Comparison of therapeutic evaluation criteria in FDG-PET/CT in patients with diffuse large-cell B-cell lymphoma: Prognostic impact of tumor/liver ratio. *PLoS One*. 2019 Feb 7;14(2):e0211649.
57. Naylor P, **Lae M**, Reyat F, Walter T. Segmentation of Nuclei in Histopathology Images by Deep Regression of the Distance Map. *IEEE Trans Med Imaging*. 2019 Feb;38(2):448-459.
58. Salles GA, Pettengell R, Cordoba R, Długosz-Danecka M, Jurczak W, **Tilly H**. Treatment of aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma beyond frontline therapy in patients not eligible for stem cell transplantation: a structured review. *Leuk Lymphoma*. 2019 Jul;60(7):1610-1625.
59. Terrier L, Gilard V, Marguet F, **Fontanilles M**, Derrey S. Stereotactic brain biopsy: evaluation of robot-assisted procedure in 60 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019 Mar;161(3):545-552.
60. Trullo R, Petitjean C, **Dubray B**, **Ruan S**. Multiorgan segmentation using distance-aware adversarial networks. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2019 Jan;6(1):014001.
61. Touzart A, Lengliné E, Latiri M, Belhocine M, Smith C, Thomas X, Spicuglia S, Puthier D, Pflumio F, Leguay T, Graux C, Chalandon Y, Huguat F, **Leprêtre S**, Ifrah N, Dombret H, Macintyre E, Hunault M, Boissel N, Asnafi V. Epigenetic Silencing Affects I-Asparaginase Sensitivity and Predicts Outcome in T-ALL. *Clin Cancer Res*. 2019 Apr 15;25(8):2483-2493.
62. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, **Stamatoullas A**, Dupuis J, Gac AC, Gastinne T, Joly B, Bouabdallah R, Nicolas-Virelizier E, Feugier P, Morschhauser F, Delarue R, Farhat H, Quittet P, Berriolo-Riedinger A, Tempescul A, Edeline V, Maisonneuve H, Fornecker LM, Lamy T, Delmer A, Dartigues P, Martin L, André M, Mounier N, Traverse-Glehen A, Meignan M. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019 Feb;20(2):202-215.
63. Bond J, Touzart A, **Leprêtre S**, Graux C, Bargetzi M, Lhermitte L, Hypolite G, Leguay T, Hicheri Y, Guillerme G, Bilger K, Lhéritier V, Hunault M, Huguat F, Chalandon Y, Ifrah N, Macintyre E, Dombret H, Asnafi V, Boissel N. DNMT3A mutation is associated with increased age and adverse outcome in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2019 Aug;104(8):1617-1625.
64. Chaoui D, Hacini M, Fitoussi O, Karlin L, Arkam Y, Jourdan E, Orfeuvre H, Voillat L, Sanhes L, **Leprêtre S**, Liu KL, Barry M, Tempescul A, Dilhuydy MS, Chaib A, Slama B, Labourey JL, Benbrahim O, Dreyfus B, Mahé B, Maynadié M, Delmer A, Benkanoun C, Boissard F, Gandon S, Veerabudun K, Choquet S; on behalf of the PERLE investigators. Relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia retreated with rituximab in daily practice: final results of the PERLE study. *Leuk Lymphoma*. 2019 Jun;60(6):1563-1567.
65. Patout M, Guisier F, Brune X, **Bohn P**, Romieu A, Sarafan-Vasseur N, Sesboué R, Renard PY, Thiberville L, Salaün M. Real-time molecular optical micro-imaging of EGFR mutations using a fluorescent erlotinib based tracer. *BMC Pulm Med*. 2019 Jan 7;19(1):3.
66. Mattei JC, Brouste V, Terrier P, Bonvalot S, Lecesne A, Stoeckle E, Italiano A, Ranchere-Vince D, Meeus P, **Laé M**, Rosset P, Rochwerger A, Coindre JM, Salas S. Distal extremities soft tissue sarcomas: Are they so different from other limb localizations? *J Surg Oncol*. 2019 Mar;119(4):479-488.

67. Neukirchen-Strapatsas J, Tuechler H, Porta MD, Fenaux P, Guerci A, Haas R, Rossi M, Sapena R, Sperr WR, Strupp C, **Stamatoullas A**, Valent P, Germing U, Bennett JM. Additional prognostic impact of the percentage of erythroid cells in the bone marrow of patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2019 Feb;77:8-13.
68. Buchbinder N, Wallyn F, **Lhuillier E**, Hicheri Y, Magro L, Farah B, Cornillon J, Duléry R, Vincent L, Brissot E, Yakoub-Agha I, Chevallier P. [Post-transplant pulmonary complications: Guidelines from the francophone Society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer.* 2019 Jan;106(1S):S10-S17.
69. Faucher C, Adam C, Bancillon N, **Bertrand E**, Colledani F, de Berranger E, Denis V, Girard I, Hamzy F, Loukili N, Mannone L, Mercier L, Perrin A, Vasseur A, Asma Q, Bompont C, Yafour N, Yakoub-Agha I, Jost E. [Stem cell transplantation unit: Guidelines from the francophone Society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer.* 2019 Jan;106(1S):S1-S9.
70. De Vos J, Baudoux E, Bay JO, Calmels B, Cras A, El Cheikh J, Guerout-Verite MA, Lacassagne MN, Lamure S, Letellier C, **Menard AL**, Daguindau E, Poiré X, Yakoub-Agha I, Guillaume T. [Donor Lymphocyte Infusions (DLI): Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer.* 2019 Jan;106(1S):S35-S39.
71. Bidet A, Dulucq S, Smol T, Marceau-Renaut A, Morisset S, Coiteux V, Noël-Walter MP, Nicolini FE, Tigaud I, Luquet I, Struski S, Gaillard B, **Penther D**, Tondeur S, Nadal N, Hermet E, Véronèse L, Réa D, Gervais C, Theisen O, Terré C, Cony-Makhoul P, Lefebvre C, Gaillard JB, Radford I, Vervaeke AL, Barin C, Chapiro E, Nguyen-Khac F, Etienne G, Preudhomme C, Mahon FX, Roche-Lestienne C; Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH) and the French Intergruop of Chronic Myeloid Leukemia (Fi-LMC). Poor prognosis of chromosome 7 clonal aberrations in Philadelphia-negative metaphases and relevance of potential underlying myelodysplastic features in chronic myeloid leukemia. *Haematologica.* 2019 Jun;104(6):1150-1155.
72. Bastit V, Bon-Mardion N, **Picquenot JM**, Rainville V, **Moldovan C**, François A, **Loeb A**, **Thureau S**, **Manu D**, **Jardin F**, Marie JP, **Di Fiore F**, **Clatot F**. Benefit of cetuximab addition to a platinum-fluorouracil-based chemotherapy according to KRAS-LCS6 variant in an unselected population of recurrent and/or metastatic head and neck cancers. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Feb;276(2):541-550.
73. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, Fischer HH, Jacot W, Conlin AK, Arce-Salinas C, Wapnir IL, Jackisch C, DiGiovanna MP, Fasching PA, Crown JP, Wülfing P, Shao Z, Rota Caremoli E, Wu H, Lam LH, Tesarowski D, Smitt M, Douthwaite H, Singel SM, Geyer CE Jr; KATHERINE Investigators (**Thery JC**, **Veyret C**). Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 14;380(7):617-628.
74. Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Colleoni M, Jensen MB, Ejlersen B, de Azambuja E, Neven P, Láng I, Jakobsen EH, Gladiéff L, Bonnefoi H, Harvey VJ, Spazzapan S, Tondini C, Del Mastro L, **Veyret C**, Simoncini E, Gianni L, Rochlitz C, Kralidis E, Zaman K, Jassem J, Piccart-Gebhart M, Di Leo A, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A, Thürlimann B, Regan MM; members of the BIG 1-98 Collaborative Group and the International Breast Cancer Study Group. Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol.* 2019 Jan 10;37(2):105-114.
75. Laurent L, Sefrioui D, Bignon AL, Parzy A, Sidali S, Hassine M, Gangloff A, Galais MP, Bouhier-Leporrier K, Michel P, **Di Fiore F**. CA19.9 decrease >15% is a predictor of favourable outcome in patients treated for advanced pancreatic carcinoma: analysis of two independent cohorts. *HPB (Oxford).* 2019 May;21(5):582-588.
76. Cheminant M, Bruneau J, Malamut G, Sibon D, Guegan N, van Gils T, Cording S, Trinquand A, Verkarre V, Lhermitte L, Brousse N, Jannot AS, Khater S, Frenzel L, Delarue R, Suarez F, Marçais A, Mulder CJ, Macintyre E, Asnafi V, Pouyet L, Bonnafeous C, Lhospice F, Molina TJ, Meresse B, Cellier C, Cerf-Bensussan N, Hermine O; CELAC network (**Tilly H**). NKp46 is a diagnostic biomarker and may be a therapeutic target in gastrointestinal T-cell lymphoproliferative diseases: a CELAC study. *Gut.* 2019 Aug;68(8):1396-1405.
77. Yafour N, Couturier MA, Azarnoush S, Girault S, Hermet E, Masouridi Levrat S, Schmidt A, Michallet M, **Etancelin P**, Guillaume T, Malard F, Sirvent A, Yakoub-Agha I, Poiré X. [Second allogeneic hematopoietic stem cell transplant: Guidelines from the francophone Society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer.* 2019 Jan;106(1S):S40-S51.
78. Cabel L, Carton M, Cheaib B, Pierga JY, Dalenc F, Mailliez A, Levy C, Jacot W, Debled M, **Leheurtier M**, Desmoulins I, Lefebvre C, Gonçalves A, Uwer L, Ferrero JM, Eymard JC, Petit T, Mouret-Reynier MA, Perrocheau G, Piot I, Pérol D, Simon G, Lerebours F. Oral etoposide in heavily pre-treated metastatic breast cancer: results from the ESME cohort and comparison with other chemotherapy regimens. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jan;173(2):397-406.
79. Wen J, Zhang H, Alexander DC, Durrleman S, Routier A, Rinaldi D, Houot M, Couratier P, Hannequin D, Pasquier F, Zhang J, Colliot O, Le Ber I, Bertrand A; Predict to

PUBLICATIONS

- Prevent Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis (PREV-DEMALS) Study Group (**Chastan M**). Neurite density is reduced in the presymptomatic phase of C9orf72 disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Apr;90(4):387-394.
80. Desmots F, Roussel M, Pangault C, Llamas-Gutierrez F, Pastoret C, Guiheneuf E, Le Priol J, Camara-Clayette V, Caron G, Henry C, Belaud-Rotureau MA, Godmer P, Lamy T, **Jardin F**, Tarte K, Ribrag V, Fest T. Pan-HDAC Inhibitors Restore PRDM1 Response to IL21 in CREBBP-Mutated Follicular Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2019 Jan 15;25(2):735-746.
 81. Fournier C, Barbier M, Camuzat A, Anquetil V, Lattante S, Clot F, Cazeneuve C, Rinaldi D, Couratier P, Deramecourt V, Sabatelli M, Belliard S, Vercelletto M, Forlani S, Jornea L; French Clinical and Genetic Research Network on FTL/FTLD-ALS; PREVDEMALS (**Chastan M**) and FTL/Exome Study Groups, Leguern E, Brice A, Le Ber I. Relations between C9orf72 expansion size in blood, age at onset, age at collection and transmission across generations in patients and presymptomatic carriers. *Neurobiol Aging*. 2019 Feb;74:234.e1-234.e8.
 82. Lian C, Ruan S, Denoeux T, Li H, **Vera P**. Joint Tumor Segmentation in PET-CT Images Using Co-Clustering and Fusion Based on Belief Functions. *IEEE Trans Image Process*. 2019 Feb;28(2):755-766.
 83. Congard A, Christophe V, Duprez C, Baudry AS, Antoine P, Lesur A, Loustalot C, **Guillemet C**, Leclercq M, Segura C, Carlier D, Lefeuvre-Plesse C, Simon H, Frenel JS, Vanlemmens L. The self-reported perceptions of the repercussions of the disease and its treatments on daily life for young women with breast cancer and their partners. *J Psychosoc Oncol*. 2019 Jan-Feb;37(1):50-68.
 84. Houot R, Cartron G, Bijou F, de Guibert S, Salles GA, Fruchart C, Bouabdallah K, Maerevoet M, Feugier P, Le Gouill S, **Tilly H**, Casasnovas RO, Molluçon-Chabrot C, Van Den Neste E, Zachee P, Andre M, Bonnet C, Haioun C, Van Hoof A, Van Eygen K, Molina L, Nicolas-Virelizier E, **Ruminy P**, Morschhauser F. Obinutuzumab plus Lenalidomide (GALEN) for the treatment of relapse/refractory aggressive lymphoma: a phase II LYSA study. *Leukemia*. 2019 Mar;33(3):776-780.
 85. Contejean A, Resche-Rigon M, Tamburini J, Alcantara M, **Jardin F**, Lengliné E, Adès L, Bouscary D, Marçais A, Lebon D, Chabrot C, Terriou L, Barraco F, Banos A, Bussot L, Cahn JY, Hirsch P, Maillard N, Simon L, Fornecker LM, Socié G, de Latour RP, de Fontbrune FS. Aplastic anemia in the elderly: a nationwide survey on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Haematologica*. 2019 Feb;104(2):256-262.
 86. Pistilli B, Mazouni C, Zingarello A, Faron M, Saghatian M, Grynberg M, Spielmann M, Kerbrat P, Roché H, Lorgis V, Bachelot T, Campone M, Levy C, Gonçalves A, Lesur A, **Veyret C**, Vanlemmens L, Lemonnier J, Delaloge S. Individualized Prediction of Menses Recovery After Chemotherapy for Early-stage Breast Cancer: A Nomogram Developed From UNICANCER PACS04 and PACS05 Trials. *Clin Breast Cancer*. 2019 Feb;19(1):63-70.
 87. Bröckelmann PJ, McMullen S, Wilson JB, Mueller K, Goring S, **Stamatoullas A**, Zagadailov E, Gautam A, Huebner D, Dalal M, Illidge T. Patient and physician preferences for first-line treatment of classical Hodgkin lymphoma in Germany, France and the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(2):202-214.
 88. **Camus V, Dubois S, Jardin F, Tilly H**. Prognostic impact of diagnosis to treatment interval (DTI) in diffuse large B-cell lymphoma patients: a real-life monocentric study. *Leuk Lymphoma*. 2019 Mar;60(3):839-841.
 89. Chen BJ, **Ruminy P**, Roth CG, Bisig B, Mankel B, Steinhilber J, **Bohers E, Jardin F**, Fend F, Swerdlow SH, Copie-Bergman C, de Leval L, Quintanilla-Martinez L. Cyclin D1-positive Mediastinal Large B-Cell Lymphoma With Copy Number Gains of CCND1 Gene: A Study of 3 Cases With Nonmediastinal Disease. *Am J Surg Pathol*. 2019 Jan;43(1):110-120.
 90. Gressin R, Daguindau N, Tempescul A, Moreau A, Carras S, Tchernonog E, Schmitt A, Houot R, Dartigeas C, Pignon JM, Corm S, Banos A, Mounier C, Dupuis J, Macro M, Fleury J, **Jardin F**, Sarkozy C, Damaj G, Feugier P, Fornecker LM, Chabrot C, Dorvaux V, Bouadallah K, Amorin S, Garidi R, Voillat L, Joly B, Celigny PS, Morineau N, Moles MP, Zerazhi H, Fontan J, Arkam Y, Alexis M, Delwail V, Vilque JP, Ysebaert L, Le Gouill S, Callanan MB; Lymphoma Study Association. A phase 2 study of rituximab, bendamustine, bortezomib and dexamethasone for first-line treatment of older patients with mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2019 Jan;104(1):138-146.
 91. Bessi L, **Vially PJ, Bohers E, Ruminy P, Maingonnat C, Bertrand P**, Vasseur N, Beaussire L, **Cornic M, Etancelin P, Camus V, Picquenot JM, Tilly H, Stamatoullas A, Jardin F**. Somatic mutations of cell-free circulating DNA detected by targeted next-generation sequencing and digital droplet PCR in classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2019 Feb;60(2):498-502.
 92. **Fontanilles M**, Marguet F, **Alexandru C**, Langlois O, **Veresezan O**, Gilard V, **David M**, Laquerriere A, **Hanzen C, Tennevet I, Di Fiore F, Clatot F**. Early platelet variation during concomitant chemo-radiotherapy predicts adjuvant temozolomide-induced thrombocytopenia in newly diagnosed glioblastoma patients. *Support Care Cancer*. 2019 Feb;27(2):477-484.
 93. Lange M, Heutte N, Noal S, **Rigal O**, Kurtz JE, Lévy C, Allouache D, Rieux C, **Lefel J**, Clarisse B, Leconte A, **Veyret C**, Barthélémy P, Longato N, Tron L, Castel H, Eustache F, Giffard B, Joly F. Cognitive Changes After Adjuvant Treatment in Older Adults with Early-Stage Breast Cancer. *Oncologist*. 2019 Jan;24(1):62-68.
 94. **Vera P, Edet-Sanson A, Quieffin F, Le Cloirec J**, Bertrand AS, Cailleaux M, Menard JF, Lussey-

- Lepoutre C, **Callonnec F**. Diffusion-weighted MRI is not superior to FDG-PET/CT for the detection of neck recurrence in well-differentiated thyroid carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Sep;63(3):311-320.
95. Sujobert P, Le Bris Y, de Leval L, Gros A, Merlio JP, Pastoret C, Huet S, Sarkozy C, Davi F, Callanan M, Thieblemont C, Sibon D, Asnafi V, Preudhomme C, Gaulard P, **Jardin F**, Salles G, Macintyre E. The Need for a Consensus Next-generation Sequencing Panel for Mature Lymphoid Malignancies. *Hemasphere*. 2018 Dec 27;3(1):e169.
96. **Camus V, Jardin F**. Cell-free DNA and the monitoring of lymphoma treatment. *Pharmacogenomics*. 2019 Dec;20(18):1271-1282.
97. **Dubois S**, Tesson B, Mareschal S, **Viailly PJ, Bohers E, Ruminy P, Etancelin P**, Peyrouze P, Copie-Bergman C, Fabiani B, Petrella T, Jais JP, Haïoun C, Salles G, Molina TJ, Leroy K, **Tilly H, Jardin F**; Lymphoma Study Association (LYSA) investigators. Refining diffuse large B-cell lymphoma subgroups using integrated analysis of molecular profiles. *EBioMedicine*. 2019 Oct;48:58-69.
98. **Camus V, Jardin F, Tilly H**. Ocular adnexal marginal zone B-cell lymphoma: the low-dose dilemma. *Br J Ophthalmol*. 2019 Oct 11. pii: bjophthalmol-2019-314861.
99. Rosenwald A, Bens S, Advani R, Barrans S, Copie-Bergman C, Elsensohn MH, Natkunam Y, Calaminici M, Sander B, Baia M, Smith A, Painter D, Pham L, Zhao S, Ziepert M, Jordanova ES, Molina TJ, Kersten MJ, Kimby E, Klapper W, Raemaekers J, Schmitz N, **Jardin F**, Stevens WBC, Hoster E, Hagenbeek A, Gribben JG, Siebert R, Gascoyne RD, Scott DW, Gaulard P, Salles G, Burton C, de Jong D, Sehn LH, Maucourt-Boulch D. Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol*. 2019 Dec 10;37(35):3359-3368.