

### ÉDITORIAL

# Les rapprochements entre CHB et le Centre François-Baclesse en termes de Recherche clinique

La recherche constitue un enjeu majeur et une mission cruciale pour les CLCC et dans ce domaine comme dans beaucoup d'autres, l'union fait la force. 2 initiatives nous offre l'opportunité d'unir nos forces et d'avancer dans des projets conjoints entre le CHB et le Centre François Baclesse.

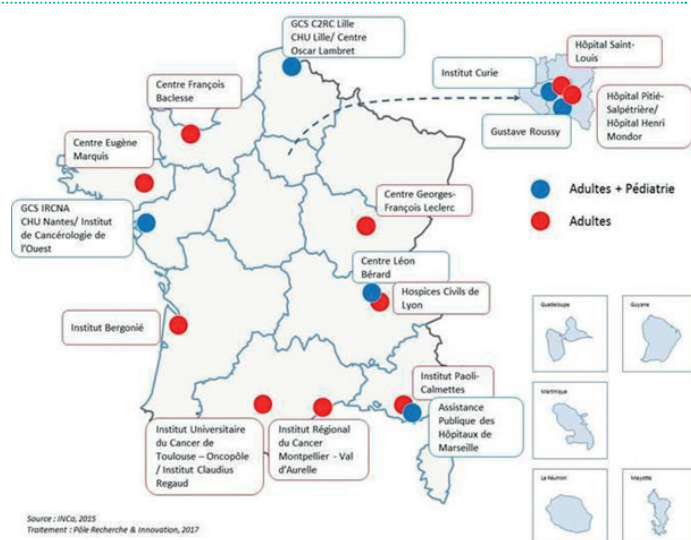
## 1/ L'appel d'offre CLIP2

Dans une Tribune publiée dans « Le Monde » le 28 septembre dernier, seize spécialistes du cancer faisaient part de leur désarroi quant aux difficultés croissantes de faire bénéficier nos patients de molécules innovantes. La dérive bureaucratique et législative est pointée du doigt, conduisant à un allongement considérable des procédures d'évaluation et de tarification des molécules innovantes (400 jours en moyenne contre 180 jours pour la norme européenne). Pour conséquence, l'industrie du médicament n'investit plus dans une ambiance de défiance et purement comptable à court terme. C'est dans ce contexte que Le CHB postule une nouvelle fois à l'appel d'offre « Centre Labellisé de Phase Précoce » (CLIP2).

Ce dispositif financé par l'INCA a pour objectif de faciliter la mise à disposition des nouveaux médicaments, en s'appuyant sur un réseau organisé, de renforcer la visibilité et l'attractivité de la recherche clinique auprès des industriels du médicament, d'améliorer la qualité des essais de phase précoce, d'en augmenter le nombre et enfin de valoriser la recherche clinique académique en évaluant les molécules dans des indications non couvertes par les plans de développement des laboratoires pharmaceutiques. Nous contribuons cette fois-ci à un dossier commun avec le centre François Baclesse, déjà labellisé CLIP2 depuis 2015. Comme centre associé en hématologie et plus spécifiquement pour les lymphomes, nous apportons (i) nos capacités réelles et démontrées d'inclusion dans les essais de phases précoces (lits dédiés), (ii) des plateformes expertes en imagerie et biologie des tumeurs et enfin (iii) une unité de recherche clinique performante. À terme c'est bien sur la création d'un CLIP normand élargi qui est en ligne de mire.

## SOMMAIRE

|                                                                          |       |
|--------------------------------------------------------------------------|-------|
| Les rapprochements entre CHB et Baclesse.....                            | p.1   |
| Bioinformaticien, un métier pas comme les autres.....                    | p.2   |
| La démarche qualité en recherche clinique.....                           | p.3   |
| Un nouveau pas vers les Chemo-Free dans le traitement des lymphomes..... | p.3   |
| La cytogénétique des hémopathies malignes.....                           | p.4-5 |



-> [https://www.lemonde.fr/idees/article/2018/09/28/nos-voisins-europeens-offrent-aux-malades-du-cancer-un-meilleur-acces-a-l-innovation\\_5361660\\_3232.html](https://www.lemonde.fr/idees/article/2018/09/28/nos-voisins-europeens-offrent-aux-malades-du-cancer-un-meilleur-acces-a-l-innovation_5361660_3232.html)

Centres CLIP2 en 2018 (source INCA)

## 2/ Un appel d'offre Inter-centre

Suite aux réunions de partage et « brainstorming » de septembre 2017 et 2018, nos directions respectives proposent pour la première fois un appel d'offre inter-centre. Il s'adresse à tous les professionnels de santé et vise à favoriser l'émergence et à la promotion de la recherche en oncologie (clinique, biologie, imagerie, soins de support...) en impliquant des équipes du Centre François Baclesse ET du Centre Henri Becquerel. Le montant alloué est de 50 k€ et permettra le financement de 1 à 2 projets (expertise des projets fin février et décision finale en mars 2019).

**Fabrice JARDIN**

Département d'Hématologie Clinique  
Unité INSERM 1245

|                                                                                                   |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Bilan URC.....                                                                                    | p.6-7   |
| Intégration des données moléculaires et de TEP pour mieux prédire le pronostic des lymphomes..... | p.8     |
| Effets anti-tumoraux du PRIMA-1 et de l'APR-246.....                                              | p.9     |
| Publications 1 <sup>er</sup> semestre 2018.....                                                   | p.10-12 |

# Bioinformaticien... Un métier pas comme les autres !

**Le Bioinformaticien, bien qu'encore peu connu dans nos centres de lutte contre le cancer, est aujourd'hui un métier néanmoins indispensable. Il met l'univers très normalisé de l'informatique au service du monde très mouvant des sciences du vivant, notamment dans le domaine de la santé.**

Le bioinformaticien est d'abord un scientifique qui a acquis une triple connaissance :

- une connaissance poussée en biologie et notamment en génétique
- une connaissance très pointue en informatique
- une formation en biostatistique pour la modélisation de phénomènes biologiques et l'analyse de grands jeux de données

## Informatiser le vivant

Des avancées technologiques récentes se traduisant par le développement du séquençage de nouvelle génération (NGS) et de puces omiques à haut-débit offrent en effet aujourd'hui la possibilité d'interroger rapidement le contenu d'échantillons biologiques. Par exemple, la recherche des mutations de l'ADN ou encore l'analyse de l'expression des gènes sont deux champs d'application majeurs permettant une meilleure compréhension des mécanismes tumoraux. Elles permettent aussi de mieux cibler les thérapeutiques des patients en fonction des anomalies des cellules tumorales (médecine personnalisée). Toutefois le recours à ces technologies pose le problème de l'interprétation correcte des données et du traitement de l'énorme masse d'informations obtenue. A titre d'exemple, le Centre Henri Becquerel a traité à lui seul en 3 ans 12 téraoctets de données génomiques générés par un seul appareil de séquençage ! Soit l'équivalent de 12 000 CD !

## Programmation et analyse des données

Pour traiter ces données, le bioinformaticien doit créer à la fois des chaînes de traitement informatique automatisées mais aussi des outils d'interprétation utilisables par les biologistes. Ces développements passent par la création de nouveaux algorithmes en utilisant de nombreux langages de programmation (C, Python, Java, R, PHP, JS...) mais aussi de bases de données relationnelles. Ces outils doivent répondre à une double exigence de rapidité et de qualité sur le plan informatique, notamment pour leur utilisation au diagnostic.

## Activité de recherche

Outre cette activité d'ingénierie, le bioinformaticien est aussi un acteur important de la recherche. Il est sollicité à toutes les étapes des projets de recherche biomédicaux impliquant ces nouvelles technologies haut-débit : création des plans d'expérience, choix technologiques, traitement primaire des données, analyses statistiques, infographie pour la représentation des données, rédaction d'articles... La recherche dans le domaine de la bioinformatique est elle aussi en plein essor autour de très nombreux sujets : data meaning, apprentissage automatisé, annotation des génomes, algorithmique, création de nouveaux modèles statistiques, modélisation de systèmes biologiques... Depuis une dizaine d'années, de nombreux journaux internationaux traitent exclusivement de la recherche en bioinformatique. (Bioinformatics, Nature Biotechnology...).

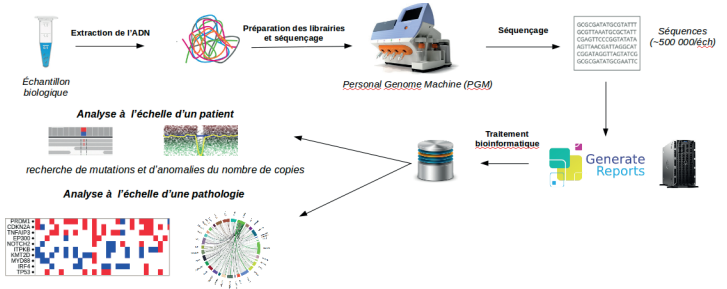
## Le Centre Henri Becquerel et la bioinformatique

De nombreux projets bioinformatiques innovants ont donc vu le jour au Centre Henri Becquerel ces 5 dernières années.

C'est notamment le cas de la création d'un logiciel appelé GenerateReports, un logiciel d'analyse des données de séquençage haut-débit, en collaboration avec l'unité INSERM U1245, l'équipe TIBS du laboratoire LITIS et le master Bioinformatique de l'Université de Rouen.

Ce logiciel permet, à partir des résultats de séquençage de nouvelle génération, de déterminer les mutations acquises dans les cellules tumorales et d'évaluer leur pertinence en lien avec la pathologie du patient.

Il est donc utile au diagnostic puisqu'il permet à l'échelle d'un patient d'identifier les anomalies tumorales mais aussi une aide pour la recherche en proposant l'analyse de cohortes afin de déterminer les gènes et voies de régulation impactées dans une pathologie donnée.



Aujourd'hui, prêt de 2000 échantillons au CHB ont bénéficié d'une analyse par le logiciel GenerateReports dans diverses pathologies cancéreuses (lymphomes, cancers du colon...).

Ce logiciel a permis de nombreuses publications par l'unité INSERM 1245, comme par exemple :

- Somatic mutations of cell-free circulating DNA detected by next-generation sequencing reflect the genetic changes in both germinal center B-cell-like and activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphomas at the time of diagnosis., *Haematologica*. 2015 Jul, Bohers et al
- Biological and Clinical Relevance of Associated Genomic Alterations in MYD88 L265P and non-L265P-Mutated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Analysis of 361 Cases., *Clin Cancer Res*. 2017 May, Dubois et al
- Non-invasive detection of somatic mutations using next-generation sequencing in primary central nervous system lymphoma., *Oncotarget*. 2017 Jul 18, Fontanilles & al

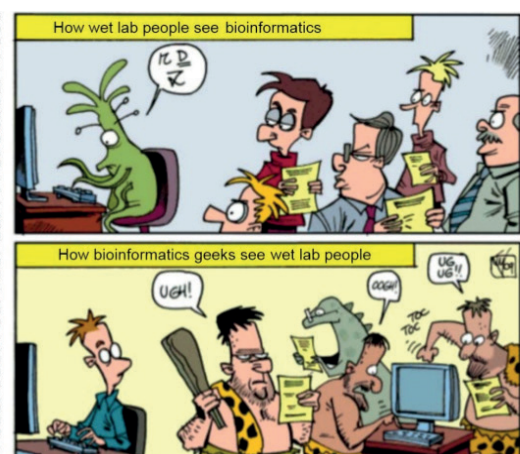
GenerateReports est également aujourd'hui un projet activement soutenu par Normandie Valorisation (Normandie Université) et est en passe d'être distribué dans d'autres Centres de Lutte Contre le Cancer.

## Pour conclure...

Les bioinformaticiens sont des gens accessibles ! N'hésitez pas à nous contacter si vous avez des questions sur vos données ou si vous voulez en savoir plus sur le métier !

**Pierre-Julien VIAILLY**

Laboratoire de Génétique Oncologique  
Unité INSERM 1245



# La démarche Qualité en Recherche Clinique

**La démarche Qualité est intrinsèquement liée à notre activité quotidienne. Il serait par trop simpliste de n'y voir que des « procédures contraignantes ». Ce ne sont que des supports qui doivent nous permettre de mieux travailler ensemble, et d'obtenir des données au niveau d'excellence requis.**

La démarche Qualité est intrinsèquement liée à notre activité quotidienne. Il serait par trop simpliste de n'y voir que des « procédures contraignantes ». Ce ne sont que des supports qui doivent nous permettre de mieux travailler ensemble, et d'obtenir des données au niveau d'excellence requis.

Lorsque l'unité de recherche clinique a eu l'opportunité de s'inscrire dans la démarche de certification ISO 9001, cela nous a donné l'occasion d'aller au-delà des documents et de prendre du recul sur notre façon de travailler, individuellement et ensemble. En cela l'approche processus est particulièrement intéressante pour analyser nos activités et mieux identifier les interactions qui les lient. Celle-ci nous a permis de renforcer l'homogénéisation de la réalisation de nos activités au sein de l'unité. Cette homogénéité est la garantie de fournir des données exactes, fiables et vérifiables à nos clients, en l'occurrence les investigateurs coordonnateurs pour la cellule Promotion et les promoteurs externes pour la partie Investigation.

De plus, obtenir une certification n'est pas la fin mais plutôt le début d'un travail d'amélioration continue afin de renforcer la qualité des services que nous fournissons à nos clients. C'est sur le long terme que les différents suivis que nous avons mis en place donnent et donneront leur pleine mesure. Le suivi de la satisfaction client tout d'abord, à travers les questionnaires et les entretiens que nous avons menés. Ces échanges sont une source importante pour identifier nos points forts et les éléments sur lesquels il nous faut travailler. Le suivi de nos dysfonctionnements ensuite, qui va rejoindre à moyen terme le suivi global des « événements indésirables » du centre à travers Process. Tout comme le suivi de la satisfaction il nous renseigne sur les difficultés rencontrées au quotidien et nous pousse à réfléchir aux solutions que l'on peut y apporter. Le suivi d'indicateurs enfin, riches d'enseignements sur l'évolution de nos activités et sur la réalisation de nos objectifs.

Ensuite cette démarche ne se limite pas à l'unité de recherche clinique et à nos clients. Elle a aussi été à l'origine de rapprochements importants avec les autres départements du centre avec lesquels nous travaillons au quotidien via la rédaction de chartes et la réalisation d'au moins une rencontre annuelle pour faire le point sur l'année écoulée et évoquer les perspectives à venir. Au quotidien la présence des référents recherche clinique présents dans les services médicaux et médico-techniques notamment assure une continuité de l'information entre l'URC et les acteurs de la mise en œuvre des essais cliniques se déroulant dans le centre.

Enfin c'est aussi une reconnaissance du travail fourni par l'ensemble du centre Henri Becquerel dans le domaine de la recherche clinique. Il s'agit d'une référence que nous devons valoriser lors de tout nouveau contact que nous tissons dans le domaine de la recherche clinique. Tout comme l'accréditation COFRAC ou le programme JACIE, et même si la norme ISO 9001 n'est pas spécifique à la recherche clinique, notre certification assure à nos interlocuteurs industriels aussi bien qu'académiques, ainsi qu'aux instances réglementaires, que nous maîtrisons nos activités à travers un système de management de la qualité respectueux de principes internationalement reconnus (à ce jour plus d'un million d'entreprises et d'organismes sont certifiés, à travers plus de 170 pays selon le site [www.iso.org](http://www.iso.org)).

Au quotidien, le responsable Qualité de l'URC est là pour entretenir le système mis en place, suivre les dysfonctionnements et leurs résolutions, accompagner les pilotes des différents processus et surtout participer à l'adaptation de nos activités aux modifications de notre environnement, notamment réglementaires.

**Olivier Rastelli**

Attaché de Recherche Clinique  
Unité de Recherche Clinique

## Un nouveau pas vers le Chemo-Free dans le traitement des lymphomes

RELEVANCE est la première étude de grande envergure comparant un traitement standard par chimiothérapie et un anticorps (le rituximab) à la combinaison « sans-chimiothérapie » R<sup>2</sup> (lenalidomide et rituximab) dans le lymphome folliculaire, deuxième type de lymphome par la fréquence. L'étude a été conduite dans 10 pays par le LYSA (Lymphoma Study Association). Cette étude a été menée auprès de 1030 patients atteints d'un lymphome folliculaire, la moitié a reçu une immuno-chimiothérapie, l'autre moitié a eu la combinaison R<sup>2</sup>. Le taux de réponse et de survie est similaire entre les deux traitements mais les effets secondaires sont très différents.

L'étude se poursuit mais il s'agit dès à présent une étape majeure ouvrant une nouvelle voie dans le traitement en montrant qu'il est possible d'utiliser

une modulation du système immunitaire à la place d'une chimiothérapie dans certains lymphomes.

**Hervé TILLY**

Département d'Hématologie Clinique  
Unité INSERM 1245



# La cytogénétique des hémopathies malignes

## Une technique encore incontournable ?

Les hémopathies malignes sont associées à des anomalies génétiques acquises, clonales qui jouent un rôle dans le développement et/ou la progression de la maladie.

Le caryotype et les techniques d'hybridation in situ fluorescentes sont des analyses obligatoires à réaliser pour la prise en charge de nombreuses hémopathies. Elles peuvent aider au diagnostic et ont très souvent un intérêt pour le pronostic et donc pour la décision et le choix thérapeutique.

La cytogénétique ou étude des chromosomes fait son entrée dans le monde scientifique en 1956 avec l'établissement par Albert Levan et Joe Hin Tjio du premier caryotype humain fixant définitivement le nombre de chromosomes à 46 pour l'espèce humaine. En 1959 la première anomalie constitutionnelle la trisomie 21 est décrite par Marthe Gautier et Jérôme Lejeune chez les enfants « mongoliens ». Parallèlement l'ère moderne de la cytogénétique hématologique débute en 1960 avec la découverte par Nowell et Hungerford à Philadelphie de la première anomalie cytogénétique acquise correspondant à un petit chromosome appelé chromosome Philadelphie, interprété comme le résultat de la délétion d'un chromosome 22. La pertinence de l'hypothèse de Boveri qui date de 1914 selon laquelle le cancer serait une maladie génétique ou plutôt génomique de la cellule va être ainsi entièrement démontrée. La mise au point en 1970 de la technique de banding chromosomique a permis ensuite l'établissement précis du caryotype et un gain important de résolution de l'analyse chromosomique.

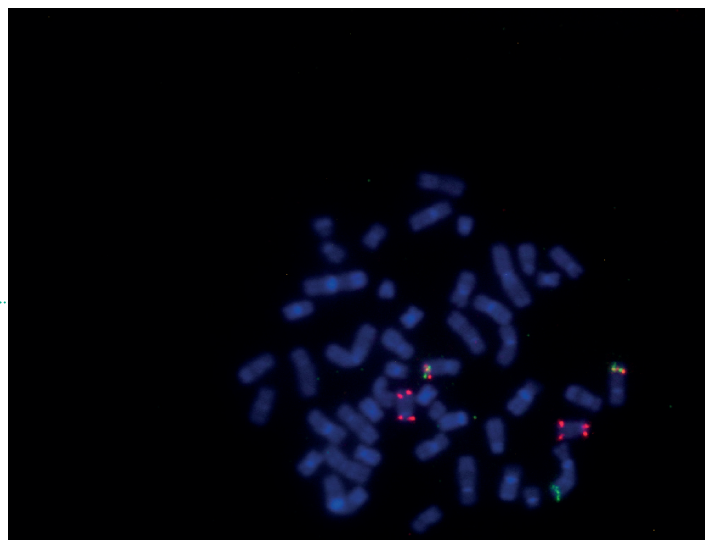
Ces progrès techniques vont permettre à Janet Rowley en 1973 de démontrer que le chromosome Philadelphie résulte en fait d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 démontrant ainsi qu'un remaniement apparemment équilibré pouvait être à l'origine d'un processus néoplasique. Les cellules malignes immatures ont un avantage de prolifération par rapport aux cellules normales ce qui permet d'obtenir un clone pathologique même si le prélèvement est peu envahi ou pauvre. De plus pour certaines hémopathies lymphoïdes matures des mitogènes sont rajoutés à la culture pour stimuler la pousse des cellules d'intérêt. Par la spécificité des anomalies identifiées, l'analyse cytogénétique s'est révélée extrêmement féconde dans l'établissement de la nosologie des leucémies, des lymphomes et de l'ensemble des hémopathies malignes.

La progression de la compréhension des mécanismes chromosomiques va permettre d'identifier les gènes impliqués dans les remaniements chromosomiques, de définir des modèles de dérégulations génétiques, de comprendre les fonctions cellulaires des molécules issues de ces remaniements et de développer par la suite des outils thérapeutiques ciblés. L'exemple le plus abouti est représenté par la leucémie myéloïde chronique associée au chromosome Philadelphie, identifié en 1960, De Klein apportera la preuve en 1983 que le support oncogénique de la LMC est le produit de la fusion de 2 gènes, BCR sur le chromosome 22 et ABL sur le chromosome 9. Ce gène chimérique code une protéine chimérique dont la fonction tyrosine kinase va être précisée en 1987 par Mac Laughlin permettant ainsi le développement de la première thérapie ciblée en Hématologie, l'imatinib le premier inhibiteur de tyrosine kinase va apparaître à la fin des années 90 et révolutionner la prise en charge de la LMC.

La cytogénétique hématologique est certes une technique cinquantenaire mais est d'abord un moyen global d'exploration du génome en l'absence de toute orientation diagnostique, les principes sont anciens mais toujours

d'actualité, culture cellulaire, choc hypotonique et banding chromosomiques permettent une résolution de l'ordre d'une dizaine de megabases (Mb) par bande chromosomique. Cette résolution a des limites pour la détection des anomalies, on va définir ainsi des anomalies cryptiques qui ne sont pas visibles à l'œil mais dont on va chercher la présence ou l'absence grâce aux techniques d'hybridation in situ fluorescente ou FISH. Son principe est de visualiser sur les chromosomes ou les noyaux l'hybridation d'une sonde d'ADN de séquence connue de 200 à 600kb marquée par des fluorochromes, à sa séquence complémentaire d'intérêt sur le chromosome permettant ainsi la visualisation d'anomalies ciblées.

La fish peut se faire avec des sondes de locus unique, des sondes flanquantes une région ou un gène d'intérêt appelées sondes de type breakapart, des sondes de type fusion qui vont hybrider 2 loci impliqués dans la formation d'un gène de fusion. La cytogénétique conventionnelle et la Fish vont permettre de mettre en évidence de nombreuses anomalies, de nombre et/ou de structure aidant au diagnostic et au pronostic des hémopathies malignes. L'étude des anomalies cytogénétique couplée aux techniques de biologie moléculaire a permis d'aboutir à la description des gènes impliqués dans les remaniements et les mécanismes pathologiques cellulaires contribuant à la transformation des cellules et ce pour toutes les hémopathies malignes. L'actuelle classification des hémopathies malignes, la WHO Classification 4ème édition révisée IARC Lyon 2017, fait intervenir dans la nosologie des hémopathies malignes les anomalies cytogénétiques. Dans les protocoles thérapeutiques les anomalies cytogénétiques doivent être renseignées et peuvent contribuer à classer les patients dans des groupes pronostiques différents.



Fish métaphasique sonde MYC dans un DLBCL - Split de MYC et Iso der8

Deux grands principes moléculaires sont à la base des anomalies cytogénétiques. Lors d'une anomalie de structure, une translocation équilibrée le plus souvent, la jonction de 2 gènes initialement situés sur des chromosomes différents va entraîner soit la formation d'un gène chimérique issue de la fusion des 2 parties des gènes impliqués, ce gène chimérique ayant une fonction différente des 2 gènes impliqués comme la fusion BCR/ABL issue de la t(9 ;22) soit une dérégulation sous forme d'hyper expression d'un des gènes qui se retrouve sous l'effet des séquences régulatrices du gène partenaire comme dans la t(14 ;18) des lymphomes folliculaires. Les gènes de fusion sont plus fréquemment observés dans les leucémies aigües

myéloblastiques alors que les dérégulations d'expression sont plus l'apanage des hémopathies lymphoïdes matures avec l'implication d'un gène de la famille des Immunoglobulines qui possèdent des séquences régulatrices puissantes. À côté des anomalies de structure équilibrées sont observées des anomalies déséquilibrées correspondant au gain ou à la perte d'un segment chromosomique de taille variable intéressant un chromosome comme les délétions interstitielles des bras longs des chromosomes 5 et 7 dans les syndromes myélodysplasiques qui vont avoir une valeur pronostique.

Les anomalies peuvent aussi être de nombre et on observe des gains ou des pertes de chromosomes qui peuvent considérablement modifier le nombre modal du caryotype. Ainsi dans les LAL de l'enfant, les formes hyperdiploïdies à 51-65 avec des profils non aléatoires des gains sont de bon pronostic, en revanche les formes hypodiploïdes plus ou moins dupliquées sont de pronostic très sévère. Dans les LAM, le caryotype monosomal tel que défini par Breems en 2008 est de mauvais pronostic.

L'étude du caryotype permet aussi d'individualiser le cas échéant un clone principal et un/des sous clones comportant en plus des anomalies communes du clone principal des anomalies additionnelles qui peuvent avoir une valeur pronostique, comme un sous clone avec délétion du bras court du chromosome 17 dans les LLC qui est associé à un pronostic péjoratif. Une notion importante a émergé ces dernières années pour la plupart des hémopathies malignes, la complexité du caryotype comme valeur péjorative. Le score IPSS R dans les myélodysplasies, établi par Greenberg en 2012 permet de classer les smd dans une grille pronostique qui tient compte des nombreuses anomalies chromosomiques observées dans les smd et permet donc de différencier des smd de bas risque, de risque intermédiaire et de haut risque pour lesquelles la prise en charge thérapeutique sera différente.

Si le support initial du caryotype est bien le chromosome, les techniques de fish sur noyaux ont permis d'avancer dans la recherche des anomalies cytogénétiques des myélomes. Les plasmocytes anormaux sont peu proliférant et représentent au diagnostic un pourcentage rarement très élevé dans la moelle osseuse, la cytogénétique conventionnelle va être informative dans environ 30% des cas ce qui est insuffisant pour définir des groupes pronostiques. Afin de travailler sur les cellules d'intérêt la fish interphasique va être réalisée sur une population cellulaire CD138 triée positivement permettant la mise en évidence sans ambiguïté des principales anomalies de mauvais pronostic comme la t(4;14) IGH/FGFR3, la délétion de TP53 et le gain de bras long du chromosome 1. Cette technique a été mise en place au laboratoire en octobre 2016.

La proximité géographique et historique des laboratoires d'anapath et de cytogénétique permet d'établir des collaborations riches et productives, pour l'étude des lymphomes B diffus à grandes cellules, une étude des principaux gènes impliqués dans ces pathologies, BCL2, BCL6 et MYC, est nécessaire au diagnostic. Le réseau lymphome mis en place dans la région avec l'aide des anatomopathologistes et qui permet d'effectuer une étude cytogénétique quel que soit l'endroit où le ganglion est prélevé est parfois mis en défaut.

Nous avons donc développé avec le laboratoire d'anapath la fish sur coupe en paraffine qui permet une étude des principaux gènes d'intérêt, le pathologiste aide au repérage des zones tumorales et le cytogénéticien peut ainsi analyser les signaux. La classification internationale des

lymphomes, la WHO classification, permet en fonction des remaniements de MYC et BCL2 et/ou BCL6 de classer les lymphomes B diffus à grandes cellules en lymphome agressif ou double/triple hit qui sont de mauvais pronostic.

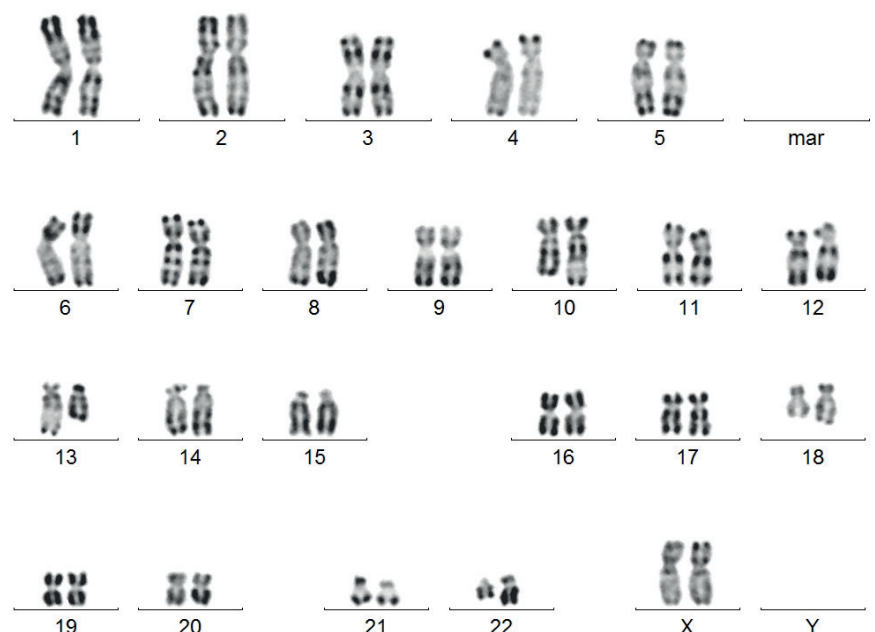
La complémentarité des méthodes d'analyse du génome développées dans le laboratoire de génétique permet de définir des stratégies d'étude des anomalies diagnostiques et pronostiques, de ne pas faire d'examen en doublon et surtout d'être pertinent sur la mise en évidence d'anomalie. Ainsi dans les LAL B de l'enfant, la cytogénétique permet de définir la ploïdie, l'éventuelle amplification de RUNX1 et les translocations impliquant IGH tandis que la biologie moléculaire va rechercher les transcrits de fusion par la RTMLPA. Tout ceci répondant aux attentes des facteurs à renseigner pour les protocoles thérapeutiques.

En 2018, la cytogénétique conventionnelle et moléculaire est encore largement nécessaire au diagnostic et au pronostic des hémopathies malignes. Le caryotype reste un examen simple à effectuer et peu onéreux. L'avenir de la spécialité est à définir avec les acteurs de la biologie moléculaire afin d'être parfaitement complémentaires.

La notion stricte de cytogénétique pourrait être remplacée par le terme défini par Alain Bernheim de cytogénomique des hémopathies qui correspond à l'ensemble des techniques d'analyse du chromosome sous toutes ses formes. Il est clair que l'intégration de tous les outils de la génomique qui explorent l'organisation du génome à l'échelle de la cellule ou du tissu est une réponse au défi de caractériser chaque tumeur individuellement pouvant aboutir à des thérapeutiques spécifiques ciblées sur les cellules présentant des marqueurs génétiques déterminés.

**Dominique Penther**

Département de Biopathologie Intégrée du Cancer  
Laboratoire de génétique oncologique



Caryotype de DLBCL, aspect «double hit» t(14;18) et t(8;22) de mauvais pronostic

# Unité de Recherche Clinique

## Bilan du 1er janvier au 30 juin 2018

| Oncologie-Chirurgie | Essais    | Nombre inclusions |
|---------------------|-----------|-------------------|
| Gynécologie         | 2         | 0                 |
| Sarcome             | 4         | 1                 |
| Sein                | 17        | 126               |
| Autre               | 3         | 18                |
| <b>Total</b>        | <b>26</b> | <b>145</b>        |

| Hématologie               | Essais    | Nombre inclusions |
|---------------------------|-----------|-------------------|
| LAL                       | 2         | 4                 |
| LAM                       | 8         | 10                |
| LLC                       | 2         | 0                 |
| LMC                       | 1         | 0                 |
| Lymphomes Hodgkiniens     | 3         | 14                |
| Lymphomes non Hodgkiniens | 25        | 31                |
| Myélodysplasie            | 7         | 7                 |
| Myélome                   | 1         | 0                 |
| Autre                     | 8         | 6                 |
| <b>Total</b>              | <b>57</b> | <b>72</b>         |

| Médecine Nucléaire-Imagerie | Essais   | Nombre inclusions |
|-----------------------------|----------|-------------------|
| Poumon                      | 3        | 8                 |
| Autre                       | 1        | 0                 |
| <b>Total</b>                | <b>4</b> | <b>8</b>          |

| Radiothérapie      | Essais   | Nombre inclusions |
|--------------------|----------|-------------------|
| Gynécologie        | 1        | 1                 |
| Méta Os            | 2        | 9                 |
| ORL                | 2        | 11                |
| Poumons / Bronches | 2        | 8                 |
| Sein               | 1        | 13                |
| <b>Total</b>       | <b>8</b> | <b>42</b>         |

### Essais hors loi Huriet

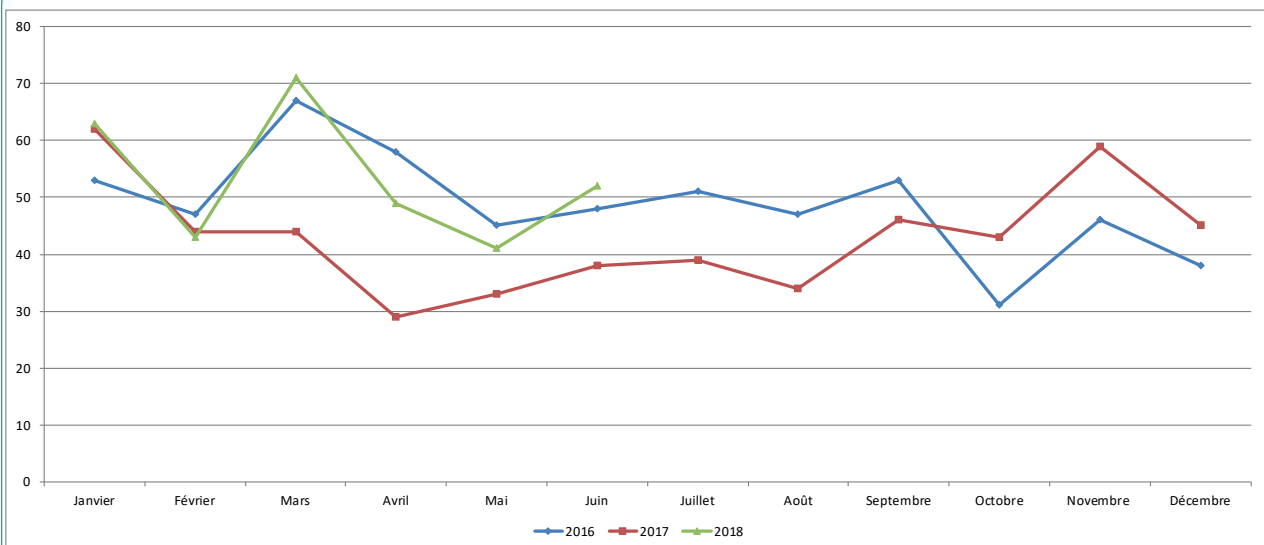
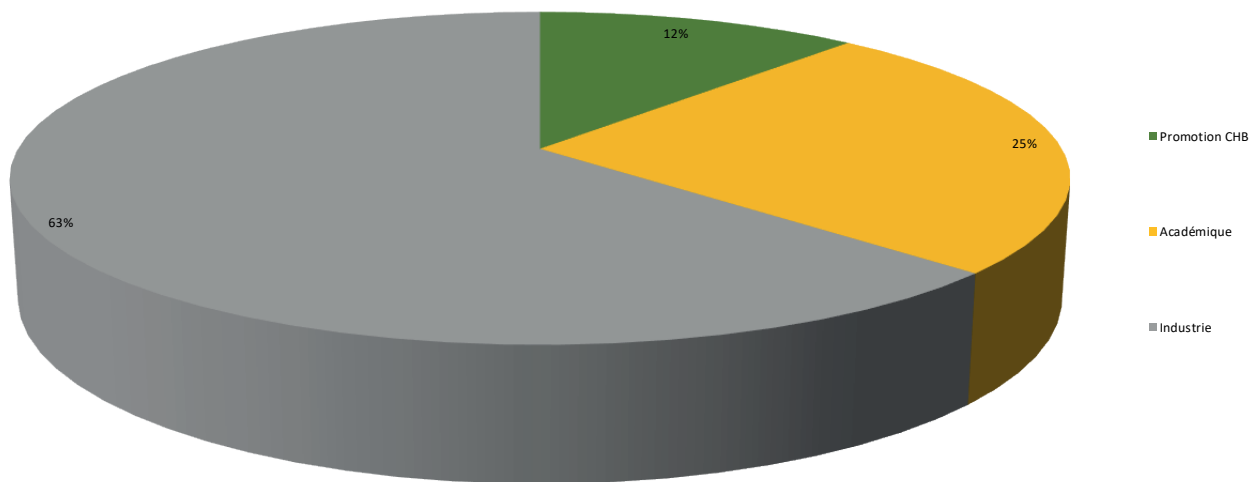
| Hématologie               | Essais + STIC | Nombre inclusions |
|---------------------------|---------------|-------------------|
| Gynécologie               | 1             | 3                 |
| LAL                       | 1             | 0                 |
| LAM                       | 1             | 6                 |
| LLC                       | 1             | 1                 |
| Lymphomes non Hodgkiniens | 3             | 42                |
| Autres hématologie        | 1             | 0                 |
| <b>Total</b>              | <b>8</b>      | <b>52</b>         |

### Essais Cliniques promus par le CHB

| Pathologies               | Essais          | Nombre inclusions | Centres participatifs |
|---------------------------|-----------------|-------------------|-----------------------|
| Poumon                    | RTEP6           | 6                 |                       |
| Sein                      | EPIC            | 31                |                       |
| ORL                       | NUTRI NECK      | 11                |                       |
| Poumon                    | CALMETTE        | 0                 | 5                     |
| Lymphomes Hodgkiniens     | XP01            | 12                |                       |
| Lymphome                  | PMBL LYSA       | 37                |                       |
| Méta Os                   | PARABONE        | 6                 |                       |
| Lymphomes non Hodgkiniens | RGD LYMPHOME    | 5                 |                       |
| Cerveau                   | GLIOPLAK        | 16                |                       |
| Poumon                    | RTEP7 IFCT14-02 | 8                 | 10                    |
| Sein                      | COG SPORTIF     | 5                 |                       |
| Poumon                    | PARAPET         | 139               | 15                    |

# Unité de Recherche Clinique

103 essais ouverts aux inclusions  
entre le 1er janvier et le 30 juin 2018



# Intégration des données moléculaires et de TEP pour mieux prédire le pronostic des lymphomes

Toledano MN, Desbordes P, Banjar A, Gardin I, Vera P, Ruminy P, Jardin F, Tilly H, Becker S. "Combination of baseline FDG PET/CT total metabolic tumour volume and gene expression profile have a robust predictive value in patients with diffuse large B-cell lymphoma." *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 May; 45(5): 680-688.

Cette étude est le fruit de la collaboration entre les équipes de médecine nucléaire et d'hématologie du CHB et leurs équipes de recherche respectives (QuantIF-LITIS et U918).

Elle avait pour objectif d'affiner le pronostic pré-thérapeutique des patients présentant un lymphome B diffus à grandes cellules en associant 2 paramètres pronostiques connus :

- Le volume métabolique tumoral (VMT) initial défini sur la TEP au FDG
- Et l'expression génique (ABC/GCB) déterminée par la méthode RT-MLPA mise au point par l'équipe de Fabrice Jardin.

Des études préliminaires avaient en effet démontré une valeur pronostique péjorative en cas de volume tumoral initial élevé ou de l'expression génique de type ABC.

Cette étude rétrospective a inclus 114 patients pour lesquels nous avons mesuré le volume métabolique tumoral total sur la TEP au FDG pré-thérapeutique et déterminé leur profil d'expression génique sur un échantillon tumoral.

Les résultats confirment le caractère pronostique défavorable en cas de volume tumoral élevé (avec un cut-off de 260 cc) ou de l'expression du phénotype ABC, en analyses uni et multivariée.

Mais surtout l'étude met en évidence que l'association de ces 2 paramètres, d'imagerie et d'expression génique, va nous permettre d'individualiser 3 sous-groupes de patients de devenir très différents :

- Un groupe de pronostic défavorable : en cas de VMT élevé et d'expression génique ABC
- Un groupe de pronostic intermédiaire : en cas de VMT élevé et d'expression de phénotype GCB
- Un groupe de bon pronostic : en cas de VMT faible quel que soit le phénotype d'expression génique.

Les taux de survie de ces 3 sous-groupes sont significativement différents avec une survie globale à 5 ans de 17%, 55% et 83% respectivement.

Au total, cette étude a permis de mettre en évidence 3 sous-groupes de patients à risque différent en fonction du volume tumoral initial et de l'expression génique tumorale.

Ces résultats ouvrent la voie à une étude prospective dont l'objectif serait d'intensifier le traitement des patients à fort risque de récurrence en vue d'augmenter leur survie.



Figure 1 : Exemples de patients présentant un volume métabolique tumoral (VMT) élevé et faible.  
a : VMT de 933 cm<sup>3</sup> avec atteinte osseuse et splénique. b : VMT de 19 cm<sup>3</sup>.

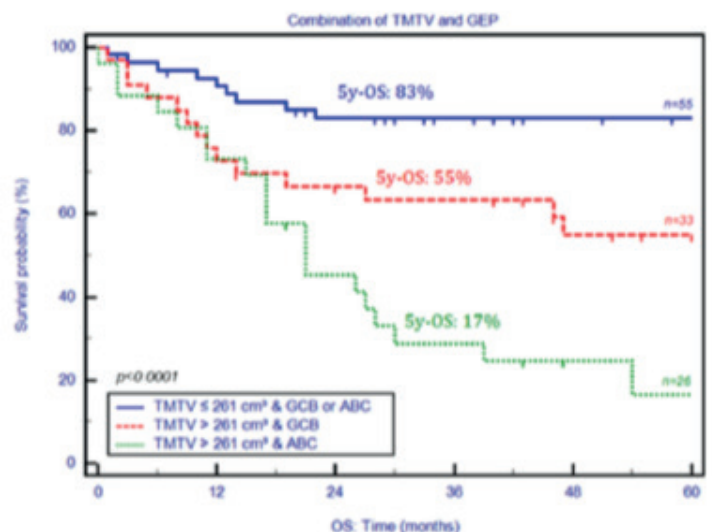


Figure 2 : Courbes de survie globale en fonction de la combinaison du volume métabolique tumoral initial et de l'expression génique ABC/GCB.

**Stéphanie BECKER**

Département d'Imagerie Médicale  
QuantIF-Litis EA4108



# Effets anti-tumoraux du PRIMA-1 et de l'APR-246

Perdrix A, Najem A, Saussez S, Awada A, Journe F, Ghanem G, Krayem M. PRIMA-1 and PRIMA-1(Met) (APR-246): From Mutant/Wild Type p53 Reactivation to Unexpected Mechanisms Underlying Their Potent Anti-Tumor Effect in Combinatorial Therapies. *Cancers (Basel)*. 2017 Dec 16;9(12).

La protéine p53, classiquement appelé « le gardien du génome », est connu de longue date comme un élément clé de l'histoire naturelle du cancer :

- en cas de mutation du gène qui code p53 (TP53), on observe la perte de fonctions cellulaires de type « suppresseur de tumeur » (mécanismes de réparation de l'ADN, de contrôle du cycle cellulaire, de senescence et d'apoptose) et, au contraire, l'acquisition des fonctions cellulaires de type « pro-oncogène » (prolifération cellulaire, envahissement cellulaire, angiogénèse, instabilité génomique et résistance aux traitements)
- chez l'Homme, TP53 est le gène le plus souvent muté en cas de cancers.
- la présence de mutations de TP53 est associée à une maladie cancéreuse plus agressive et de pronostic plus sombre.

L'amélioration ou la restauration de l'activité de p53 est donc une piste majeure de la recherche thérapeutique contre le cancer. Dans cette optique, une stratégie de recherche a été l'identification de molécules capables de contrecarrer l'effet des mutations p53. C'est ainsi que le PRIMA-1 (pour « p53 reactivation and induction of massive apoptosis ») a été identifié en 2002 (Bykov et al.), puis modifié (devenant le PRIMA-1Met, appelé APR-246, aussi actif que le PRIMA-1 mais ayant de meilleures propriétés de perméabilité) et testé dans divers modèles de cancers (poumon, ovaire, colon, leucémies, sein, sarcome, prostate, foie, ORL, mélanome, vessie, thyroïde, myélome, pancréas, Waldenstrom, glioblastome et oesophage). Pour tester les effets anti-tumoraux de ces 2 molécules (PRIMA-1 et APR-246), la plupart des études ont été réalisées à partir de cultures cellulaires, mais aussi des xenogreffes (tumeurs greffées sur des souris).

Les principales activités antitumorales rapportées pour PRIMA-1 et APR-246 sont une inhibition de la prolifération cellulaire, un effet cytotoxique, un blocage du cycle cellulaire et une induction de l'apoptose. Ces effets, observés dans la quasi-totalité des modèles testés, varient en fonction du type de cellules cancéreuses, dans leur intensité et leur mécanisme. Au contraire, dans les cellules humaines non cancéreuses, la toxicité du PRIMA-1 et de l'APR-246 semble nulle ou limitée, permettant une très bonne tolérance de ces molécules chez l'animal.

Un des mécanismes à l'origine des propriétés antitumorales de PRIMA-1 et APR-246 est la réactivation des protéines p53 mutées. Cette réactivation passe par une liaison « physique » de PRIMA-1 et APR-246 aux protéines p53 mutées, permettant notamment une modification de la conformation de p53, une relocalisation nucléaire de p53, une meilleure liaison de p53 avec l'ADN de la cellule, une restauration de l'activité transcriptionnelle de p53. Cependant, ces effets sont inconstants, laissant penser que l'effet anti-tumoral obtenu par PRIMA-1 et APR-246 repose sur d'autres mécanismes que la seule réactivation de p53 mutée.

Pour mettre en lumière d'autres propriétés antitumorales de PRIMA-1 et APR-246, des modèles cellulaires sans p53 (p53-null ou p53-KD) ont été testés. Dans ces modèles, l'observation d'une activité antitumorale de PRIMA-1 et APR-246, par définition indépendante de p53, a permis d'envisager 2

principaux modes d'actions alternatifs : l'induction d'un stress oxydatif, et la réponse UPR (« unfolded protein response »). D'autres pistes ont été proposées, au niveau tissulaire (réduction de la perfusion sanguine, réorganisation épithéliale), cellulaire (re-différentiation cellulaire, autophagie, senescence, eryptosis) ou moléculaire (rôle de p63, p73, NOXA, Micro-RNA-34a ou 29a, ...).

Ces activités antitumorales variées élargissent le champ d'application théorique de PRIMA-1 et APR-246 comme traitement du cancer, seuls ou associés à d'autres thérapeutiques. L'association du PRIMA-1 et de l'APR-246 avec des traitements qui induisent des altérations de l'ADN, déclenchant une activation de p53, est particulièrement prometteuse (chimiothérapie à base d'analogues nucléosidiques, d'agents intercalants, d'inhibiteurs de topo-isomérases ou de sels de platine ; radiothérapie). D'autres associations ont été testées, notamment en utilisant des thérapies ciblées (Anti-PARP, inhibiteur de mTOR, Anti-BRAF, inhibiteur de MEK, inhibiteur de tyrosine kinase, ....) élargissant encore le spectre d'action de PRIMA-1 et APR-246.

Au-delà de ces nombreuses données pré-cliniques, un premier essai chez l'Homme a permis de démontrer la bonne tolérance clinique de l'APR-246 chez des patients atteints d'hémopathies malignes et de cancer prostatique. 5 autres essais cliniques sont actuellement en cours dans le but de tester l'efficacité de l'APR-246 dans le traitement du cancer de l'oesophage, du cancer de l'ovaire, du mélanome et de différentes hémopathies myéloïdes malignes. L'APR-246 apparaît ainsi comme une molécule prometteuse pour un large panel de maladies tumorales.

**Anne PERDRIX**

Département de Biopathologie intégrée du cancer  
Biologie Clinique

# Les publications du 1<sup>er</sup> semestre 2018

- 1 : Cartron G, Letestu R, Dartigeas C, Tout M, Mahé B, Gagez AL, Ferrant E, Guieu B, Villemagne B, Letuan P, Aurrant T, Orsini-Piocelle F, Banos A, Feugier P, Leblond V, de Guibert S, Tournihac O, Dupuis J, Delmer A, Rouillé V, Ternant D, **Leprêtre S**. Increased rituximab exposure does not improve response and outcome of CLL patients after FCR. A French Innovative Leukemia Organization (FILO) Study. *Haematologica*. 2018 Aug;103(8):e356-e359.
- 2 : Miloudi H, Leroy K, **Jardin F**, Sola B. STAT6 is a cargo of exportin 1: Biological relevance in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Cell Signal*. 2018 Jun;46:76-82.
- 3 : **Bobée V, Ruminy P, Marchand V, Viailly PJ, Abdel Sater A, Veresezan L, Drieux F, Bérard C, Bohers E, Mareschal S, Dubois S, Jais JP, Leroy K, Figeac M, Picquenot JM, Molina TJ, Salles G, Haioun C, Tilly H, Jardin F**. Authors' Reply. *J Mol Diagn*. 2018 Mar;20(2):266.
- 4 : Huet S, Tesson B, Jais JP, Feldman AL, Magnano L, Thomas E, Traverse-Glehen A, Albaud B, Carrère M, Xerri L, Ansell SM, Baseggio L, Reyes C, Tarte K, Boyault S, Haioun C, Link BK, Feugier P, Lopez-Guillermo A, **Tilly H**, Brice P, Hayette S, **Jardin F**, Offner F, Sujobert P, Gentien D, Viari A, Campo E, Cerhan JR, Salles G. A gene-expression profiling score for prediction of outcome in patients with follicular lymphoma: a retrospective training and validation analysis in three international cohorts. *Lancet Oncol*. 2018 Apr;19(4):549-561.
- 5 : Cabannes-Hamy A, Peyrade F, **Jardin F**, Emile JF, Delwail V, Mounier N, Haioun C, Perrot A, Fitoussi O, Lara D, Delarue R, André M, Offner F, Ghesquière H, Pascal L, Soussain C, Lazarovici J, Schiano JM, Gaulard P, **Tilly H**, Thieblemont C; LYSA; lymphoma study association. Central nervous system relapse in patients over 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of two LYSA studies. *Cancer Med*. 2018 Mar;7(3):539-548.
- 6 : Reyes-Botero G, Cartalat-Carel S, Chinot OL, Barrie M, Taillandier L, Beauchesne P, Catry-Thomas I, Barrière J, Guillermo JS, Fabbro M, Frappaz D, Benouaich-Amiel A, Le Rhun E, Campello C, **Tennevet I**, Ghiringhelli F, Tanguy ML, Mokhtari K, Honnorat J, Delattre JY. Temozolomide Plus Bevacizumab in Elderly Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma and Poor Performance Status: An ANOCEF Phase II Trial (ATAG). *Oncologist*. 2018 May;23(5):524-e44.
- 7 : de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, Ottevanger PB, Ledermann JA, Khaw P, Colombo A, Fyles A, Baron MH, Jürgenliemk-Schulz IM, Kitchener HC, Nijman HW, Wilson G, Brooks S, Carinelli S, Provencher D, **Hanzen C**, Lutgens LCHW, Smit VTHBM, Singh N, Do V, D'Amico R, Nout RA, Feeney A, Verhoeven-Adema KW, Putter H, Creutzberg CL; PORTEC study group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):295-309.
- 8 : Garderet L, Iacobelli S, Koster L, Goldschmidt H, Johansson JE, Bourhis JH, Krejci M, Leleu X, Potter M, Blaise D, Koenecke C, Peschel C, Radocha J, Metzner B, **Lenain P**, Schäfer-Eckart K, Pohlreich D, Grasso M, Caillot D, Einsele H, Ladetto M, Schönland S, Kröger N. Outcome of a Salvage Third Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Feb 3.pii: S1083-8791(18)30052-1.
- 9 : Michel P, Boige V, Andre T, Aparicio T, Bachet JB, Dahan L, Guimbaud R, Lepage C, Manfredi S, Tougeron D, Taieb J, Selves J, Le Malicot K, **Di Fiore F**, Maillard E. Aspirin versus placebo in stage III or high-risk stage II colon cancer with PIK3CA mutation: A French randomised double-blind phase III trial (PRODIGE 50-ASPIK). *Dig Liver Dis*. 2018 Mar;50(3):305-307.
- 10 : Lange M, Lavie H, Castel H, Heutte N, Leconte A, Léger I, Giffard B, Capel A, Dubois M, Clarisse B, Coquan E, **Di Fiore F, Gouérand S**, Bartélémy P, Pierard L, Fizazi K, Joly F. Correction to: Impact of new generation hormone-therapy on cognitive function in elderly patients treated for a metastatic prostate cancer: Cog-Pro trial protocol. *BMC Cancer*. 2018 Jan 30;18(1):110.
- 11 : Xie T, Zanotti-Fregonara P, **Edet-Sanson A**, Zaidi H. Patient-specific computational model and dosimetry calculations for a patient pregnant with twins undergoing a PET/CT examination. *J Nucl Med*. 2018 Sep;59(9):1451-1458.
- 12 : **Tilly H**, Salles G, Molina TJ, Casasnovas RO, Morschhauser F, Coiffier B. Through the Glass Ceiling. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 20;36(9):923.
- 13 : Van den Neste E, André M, Gastinne T, **Stamatoullas A**, Haioun C, Belhabri A, Reman O, Casasnovas O, Guesquieres H, Verhoef G, Claessen MJ, Poirer HA, Copin MC, Dubois R, Vandenberghe P, Stoian IA, Cottreau AS, Bailly S, Knoop L, Morschhauser F. Phase II study of oral JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib in advanced relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Haematologica*. 2018 May;103(5):840-848.
- 14 : Toledano MN, Desbordes P, Banjar A, **Gardin I, Vera P, Ruminy P, Jardin F, Tilly H, Becker S**. Combination of baseline FDG PET/CT total metabolic tumour volume and gene expression profile have a robust predictive value in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 May;45(5):680-688.
- 15 : Faivre JC, Bibault JE, Bellesoeur A, Salleron J, Wack M, Biau J, Cervellera M, Janoray G, Leroy T, Lescut N, Martin V, Molina S, Pichon B, Teyssier C, **Thureau S**, Mazon JJ, Roché H, Culine S. Choosing a career in oncology: results of a nationwide cross-sectional study. *BMC Med Educ*. 2018 Jan 15;18(1):15.
- 16 : Dartigeas C, Van Den Neste E, Léger J, Maisonneuve H, Berthou C, Dilhuydy MS, De Guibert S, **Leprêtre S**, Béné MC, Nguyen-Khac F, Letestu R, Cymbalista F, Rodon P, Aurran-Schleinitz T, Vilque JP, Tournihac O, Mahé B, Laribi K, Michallet AS, Delmer A, Feugier P, Lévy V, Delépine R, Colombat P, Leblond V; CLL 2007 SA investigators; French Innovative Leukemia Organization (FILO). Rituximab maintenance versus observation following abbreviated induction with chemoimmunotherapy in elderly patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL 2007

SA): an open-label, randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2018 Feb;5(2):e82–e94.

17 : Wynsberghe MV, **Lenain P, Drioux F**, Guerrot D, Bertrand D. Monoclonal B lymphocytosis and minimal change disease: a new monoclonal B-cell disorder of renal significance? *J Nephrol.* 2018 Apr;31(2):317–320.

18 : **Perdrix A**, Najem A, Saussez S, Awada A, Journe F, Ghanem G, Krayem M. PRIMA-1 and PRIMA-1(Met) (APR-246): From Mutant/Wild Type p53 Reactivation to Unexpected Mechanisms Underlying Their Potent Anti-Tumor Effect in Combinatorial Therapies. *Cancers (Basel).* 2017 Dec 16;9(12).

19 : Piton N, **Ruminy P**, Gravet C, **Marchand V**, Colasse É, Lamy A, Naoures Mear CL, Bibeau F, Marguet F, Guisier F, Salaün M, Thiberville L, **Jardin F**, Sabourin JC. Ligation-dependent RT-PCR: a new specific and low-cost technique to detect ALK, ROS, and RET rearrangements in lung adenocarcinoma. *Lab Invest.* 2018 Mar;98(3):371–379.

20 : Decroocq J, Itzykson R, Vigouroux S, Michallet M, Yakoub-Agha I, Huynh A, Beckerich F, Suarez F, Chevallier P, Nguyen-Quoc S, Ledoux MP, Clement L, Hicheri Y, Guillermin G, Cornillon J, **Contentin N**, Carre M, Maillard N, Mercier M, Mohty M, Beguin Y, Bourhis JH, Charbonnier A, Dauriac C, Bay JO, Blaise D, Deconinck E, Jubert C, Raus N, Peffault de Latour R, Dhedin N. Similar outcome of allogeneic stem cell transplantation after myeloablative and sequential conditioning regimen in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia: A study from the Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Am J Hematol.* 2018 Mar;93(3):416–423.

21 : Chapiro E, Lesty C, Gabillaud C, Durot E, Bouzy S, Armand M, Le Garff-Tavernier M, Bougacha N, Struski S, Bidet A, Laharanne E, Barin C, Veronese L, Prié N, Eclache V, Gaillard B, Michaux L, Lefebvre C, Gaillard JB, Terré C, Penther D, **Bastard C**, Nadal N, Fert-Ferrer S, Auger N, Godon C, Sutton L, Tournilhac O, Susin SA, Nguyen-Khac F; Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH) and the French Innovative Leukemia Organization (FILO) group. «Double-hit» chronic lymphocytic leukemia: An aggressive subgroup with 17p deletion and 8q24 gain.

*Am J Hematol.* 2018 Mar;93(3):375–382.

22 : Grancher A, Michel P, **Di Fiore F**, Sefrioui D. [Aspirin and colorectal cancer]. *Bull Cancer.* 2018 Feb;105(2):171–180.

23 : **Clatot F, Perdrix A**, Sefrioui D, Sarafan-Vasseur N, **Di Fiore F**. [Clinical relevance of ESR1 circulating mutations detection in hormone receptor positive metastatic breast cancer]. *Bull Cancer.* 2018 Jan;105(1):46–54.

24 : Maitre E, **Bertrand P, Maingonnat C, Vially PJ**, Wiber M, Naguib D, Salaün V, Cornet E, Damaj G, Sola B, **Jardin F**, Troussard X. New generation sequencing of targeted genes in the classical and the variant form of hairy cell leukemia highlights mutations in epigenetic regulation genes. *Oncotarget.* 2018 Jun 22;9(48):28866–28876.

25 : **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.* 2018 Jul 5. [Epub ahead of print].

26 : 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.* 2018 Jun 22. [Epub ahead of print].

27 : Cottreau AS, El-Galaly TC, **Becker S**, Broussais F, Petersen LJ, Bonnet C, Prior JO, **Tilly H**, Hutchings M, Casasnovas O, Meignan M. Predictive Value of PET Response Combined with Baseline Metabolic Tumor Volume in Peripheral T-Cell Lymphoma Patients. *J Nucl Med.* 2018 Apr;59(4):589–595.

28 : Renaux-Petel M, Charbonnier F, **Théry JC**, Fermey P, Lienard G, Bou J, Coutant S, Vezain M, Kasper E, Fourneaux S, Manase S, Blanluet M, Leheup B, Mansuy L, Champigneulle J, Chappé C, Longy M, Sévenet N, Pailleters BB, Guerrini-Rousseau L, Brugières L, Caron O, Sabourin JC, Tournier I, Baert-Desurmont S, Frébourg T, Bougeard G. Contribution of de novo and mosaic TP53 mutations to Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet.* 2018 Mar;55(3):173–180.

29 : Ceccaldi M, Jonveaux T, Verger A, Krolak-Salmon P, Houzard C, Godefroy O, Shields T, Perrotin A, Gismondi R, Bullich S, Jovalekic A, Raffa N, Pasquier F, Semah F, Dubois B, Habert MO, Wallon D, **Chastan M**, Payoux P; NEUUS in AD study group, Stephens A, Guedj E. Added value of (18)F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study. *Alzheimers Dement.* 2018 Mar;14(3):293–305.

30 : **Decazes P, Thureau S, Dubray B, Vera P**. How to use PET/CT in the evaluation of response to radiotherapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 Jun;62(2):152–164. Lettre de la recherche 2017

31 : Thomas J, Fermé C, Noordijk EM, Morschhauser F, Girinsky T, Gaillard I, Lugtenburg PJ, André M, Lybeert MLM, **Stamatoullas A**, Beijert M, Hélias P, Eghbali H, Gabarre J, van der Maazen RWM, Jaubert J, Bouabdallah K, Boulat O, Roesink JM, Christian B, Ong F, Bordessoule D, Tertian G, Gonzalez H, Vranovsky A, Quittet P, Tirelli U, de Jong D, Audouin J, Aleman BMP, Henry-Amar M. Comparison of 36 Gy, 20 Gy, or No Radiation Therapy After 6 Cycles of EBVP Chemotherapy and Complete Remission in Early-Stage Hodgkin Lymphoma Without Risk Factors: Results of the EORT-GELA H9-F Intergroup Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Apr 1;100(5):1133–1145.

32 : Frasca M, Soubeyran P, Bellera C, Rainfray M, Leffondre K, Mathoulin-Pélissier S; oncologie group (**RIGAL O**). Alterations in comprehensive geriatric assessment decrease survival of elderly patients with cancer. *Eur J Cancer.* 2018 Feb;90:10–18.

33 : Gauthier J, Poiré X, Gac AC, Leclerc M, Guillaume T, Chalandon Y, Nguyen S, Forcade E, Régny C, Bay JO, Bazarbachi A, Rohrlach PS, Huynh A, Farhi J, Marchand T, Malfuson JV, Pilorge S, Labussière-Wallet H, Renard C, Fornecker LM, Detrait M, Duléry R, Delage J, **Ménard AL**, Charbonnier A, Nelken B, Jubert C, Suarez F, de la Tour RP, Beguin Y, Schoemans H, Blaise D, Yakoub-Agha I. Better outcome with haploidentical over HLA-matched related donors in patients with Hodgkin's lymphoma undergoing allogeneic haematopoietic cell transplantation—a study by the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Apr;53(4):400–409.



34 : Komrokji R, Garcia-Manero G, Ades L, Prebet T, Steensma DP, Jurcic JG, Sekeres MA, Berdeja J, Savona MR, Beyne-Rauzy O, **Stamatoullas A**, DeZern AE, Delaunay J, Borthakur G, Rifkin R, Boyd TE, Laadem A, Vo B, Zhang J, Puccio-Pick M, Attie KM, Fenaux P, List AF. Sotatercept with long-term extension for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a phase 2, dose-ranging trial. *Lancet Haematol*. 2018 Feb;5(2):e63-e72.

35 : Duléry R, **Ménard AL**, Chantepie S, El-Cheikh J, François S, Delage J, Giannotti F,

Ruggeri A, Brissot E, Battipaglia G, Malard F, Belhocine R, Sestili S, Vekhoff A, Delhommeau F, Reman O, Legrand O, Labopin M, Rubio MT, Mohty M. Sequential Conditioning with Thiotepa in T Cell- Replete Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Refractory Hematologic Malignancies: Comparison with Matched Related, Haplo-Mismatched, and Unrelated Donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 May;24(5):1013-1021.

36 : Ghez D, Calleja A, Protin C, Baron M, Ledoux MP, Damaj G, Dupont M, Dreyfus B, Ferrant E,

Herbaux C, Laribi K, Le Calloch R, Malphettes M, Paul F, Souchet L, Truchan-Graczyk M, Delavigne K, Dartigeas C, Ysebaert L; French Innovative Leukemia Organization (FILO) CLL group (**Lepretre S**). Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood*. 2018 Apr 26;131(17):1955-1959.



#### DIRECTEUR DE LA RECHERCHE

Pr Fabrice Jardin

#### CONSEIL SCIENTIFIQUE

Pr Fabrice Jardin, Pr Pierre Vera, Dr Martine Becker, Dr Ahmed Benyoucef, Dr Mikaël Daouphars, Pr Frédéric Di Fiore, Pr Bernard Dubray, Isabelle Gardin, Dr Stéphane Leprêtre, Dr Cristian Moldovan, Dr Louis-Ferdinand Pépin, Dr Jean-Michel Picquenot, Pr Hervé Tilly, Pierre Bohn, Dr Olivier Rigal, Philippe Ruminy, Dr Florian Clatot, Dr Stéphanie Becker, Dr Dragos Georgescu, Dr Sébastien Thureau, Nathalie Le Moal, Dr Christian Bastard

#### CHB RECHERCHE

##### Coordinateurs de la publication

Dr Louis-Ferdinand PEPIN, Pr Fabrice JARDIN

##### Secrétariat des Affaires Scientifiques

Céline BRETON