

Océane Ducharme^{1,2}, Marie Beylot-Barry^{1,2}, Anne Pham-Ledard^{1,2}, Elodie Bohers⁶, Pierre-Julien Viallly⁶, Thomas Bandres³, Nicolas Faur³, Eric Frison⁴, Béatrice Vergier^{2,5}, Fabrice Jardin⁶, Jean-Philippe Merlio^{2,3}, and Audrey Gros^{2,3}
 Affiliations : ¹Service de Dermatologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France; ²INSERM U1053, Equipe Oncogénèse des lymphomes cutanés, Université de Bordeaux; ³Service de Biologie des tumeurs, CHU de Bordeaux, Pessac, France; ⁴Service d'information médicale, CHU Bordeaux, Bordeaux, France; ⁵Service d'Anatomie pathologique, CHU de Bordeaux, Pessac, France; ⁶INSERM U1245 and Centre Henri Bequerel 76038 Rouen, France

Introduction

Le lymphome cutané primitif B diffus à grandes cellules type jambe (LBC-TJ), le plus agressif des lymphomes B cutanés, présente des caractéristiques proches des lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) de type «Activated B- Cell-like» (ABC) avec une activation constitutive de la voie NF-κB (nuclear factor-kappa B). Initialement, notre équipe a démontré la haute prévalence de la mutation MYD88^{L265P} dans les LBC-TJ, puis associée à l'équipe du Pr Jardin (INSERM UMR1245, Rouen), nous avons confirmé par exome sequencing la très haute prévalence des mutations MYD88, PIM1 et CD79B (1).

La prise en charge de ces patients demeure un enjeu thérapeutique malgré l'amélioration de la survie à 5 ans de 38% à 74% par l'association du Rituximab (anti-CD20) avec une polychimiothérapie adaptée à l'âge mais environ 50% de non réponse sont observées sans facteur prédictif connu.

Nous souhaitons identifier un profil moléculaire prédictif de réponse thérapeutique permettant une meilleure prise en charge de ces patients.

Matériel et Méthode

Nous avons analysé 14 patients répondeurs et 18 non répondeurs à la R-polychimiothérapie par Next Generation Sequencing via un panel de 36 gènes importants dans la lymphomagénèse. Pour 14 patients, nous avons également analysé la biopsie à la progression/rechute afin d'identifier les altérations génétiques sélectionnées lors de l'échappement thérapeutique.

Références

- Mareschal, S., Pham-Ledard, A., Viallly, P.J., et al. (2017) J. Invest. Dermatol.
- Ducharme, O., Beylot-Barry, M., Pham-Ledard, A., et al. (2019) J. Invest. Dermatol.

Résultats

L'analyse mutationnel des 36 gènes du lymphopanel met en évidence que les patients présentant une mutation de la voie du BCR (*CD79A/B* ou *CARD11*) ont une survie sans progression (PFS) et une survie spécifique (SS) diminuée ($P=0.002$ et $P=0.03$ respectivement, **Figure 1**) (2).

L'analyse des échantillons au diagnostic et à la rechute montre que les mutations des gènes *MYD88* et *CD79B* sont les plus conservées et que la fréquence allélique de ces mutations est supérieure à la progression/rechute (**Figure 2**).

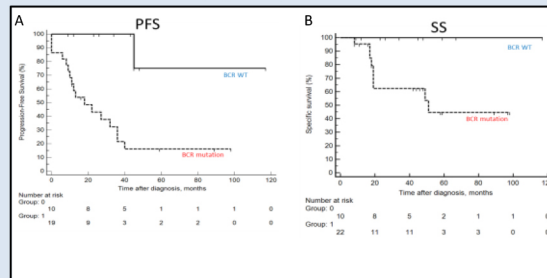


Figure 1: Courbes de survies des 32 patients atteints de lymphome B primitif cutané de type jambe selon le statut des gènes de la voie du BCR (*CD79A/B* et *CARD11*).
 A. Survie sans progression (PFS). Médiane de 18 mois, $P=0,002$; non atteinte dans le groupe Wild-Type (WT); B. Survie Spécifique (SS). Médiane de 51 mois, $P=0,03$; non atteinte dans le groupe Wild-Type (WT).

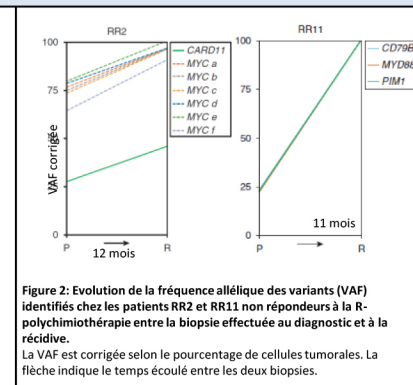


Figure 2: Evolution de la fréquence allélique des variants (VAF) identifiés chez les patients RR2 et RR11 non répondeurs à la R-polychimiothérapie entre la biopsie effectuée au diagnostic et à la récurrence. La VAF est corrigée selon le pourcentage de cellules tumorales. La flèche indique le temps écoulé entre les deux biopsies.

Conclusion

L'analyse par NGS d'une cohorte de 32 patients atteints lymphome cutané primitif B diffus à grandes cellules type jambe met en évidence pour la première fois qu'une mutation dans la voie du BCR laisse présager une résistance à la polychimiothérapie conventionnelle. L'analyse de ce marqueur pronostic pourrait faire bénéficier d'un traitement adjuvant aux patients identifiés dans notre étude, afin d'améliorer leur prise en charge.