

Thèse 01/0.15-04/01

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID DE TLEMCEN

Faculté de Médecine
Département de Médecine



Thèse

Pour l'obtention du **Doctorat en Sciences Médicales**

Thème

**Traitement des lymphomes
à grandes cellules
ayant échappé au CHOP
(cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone)
ou rechuté après rémission**

Présentée par

Dr. Naïma MESLI
Maître assistante en hématologie

Devant les Membres du jury

- | | | |
|--------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Président : | Pr. H. TOUHAMI | Faculté de Médecine d'Oran |
| Directeur : | Pr. K. BOUZID | Faculté de Médecine d'Alger |
| Membres : | Pr. A.F. DALI YUCEF | Faculté de Médecine d'Oran |
| | Pr. N. MIDOUN | Faculté de Médecine d'Oran |
| | Pr. F. HACENE | Faculté de Médecine d'Oran |
| | Pr. K. MEGUENNI | Faculté de Médecine de Tlemcen |

**Traitement des lymphomes
à grandes cellules
ayant échappé au CHOP
(cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone)
ou rechuté après rémission**

Thèse de Doctorat en Sciences Médicales

Présentée par

Dr. Naïma MESLI
Maître assistante en hématologie au CHU de Tlemcen

A Monsieur le professeur KAMEL-BOUZID,
Chef de service d'oncologie médicale du Centre Pierre et Marie Curie Alger;

Vous avez spontanément accepté de diriger ma thèse, ceci m'a profondément marqué et suis reconnaissante pour l'intérêt qu'il a porté à cette étude. Ceci ne m'a pas surpris vos qualités humaines et votre talent scientifique.

Merci de m'avoir fait bénéficier de votre temps et de votre savoir.

A Monsieur le Pr. HADJ-TOUHAMI
Chef de service d'hématologie du CHU d'Oran.

Pour l'honneur qu'il me fait de présider cette thèse. Durant mon stage dans votre service, j'ai
a d m i r é v o s g r a n d e s q u a l i t é s p é d a g o g i q u e s .

Je vous remercie de m'avoir à plusieurs reprises, reçue avec gentillesse pour me prodiguer des
conseils qui m'ont beaucoup servi dans l'élaboration de ce travail.

A Monsieur le Pr. Ahmed Fethi DALI YUCEF
Chef de service de radiothérapie du CHU d'Oran

C'est un grand plaisir pour moi de vous compter dans mon jury de thèse, je vous prie, de recevoir l'expression de ma très vive considération et ma profonde estime.

A Monsieur le Pr. Nori MIDOUN
Chef de service d'épidémiologie de l'EHU d'Oran

Je lui suis très reconnaissante de s'être déplacé pour juger ce travail,
j'ai apprécié sa disponibilité et ses conseils riches d'expérience.

A Madame le Pr. Fatima HACENE
Service d'anatomopathologie du CHU d'Oran.

Vous me faites un grand honneur de participer au jury de cette thèse.

Je vous prie de bien vouloir recevoir l'expression de ma profonde considération.

A Monsieur le Pr. Kaouel MEGUENNI
Chef de service d'épidémiologie du CHU Tlemcen

Je lui suis reconnaissante pour sa contribution
avec son équipe à la réalisation de ce travail
et pour l'honneur qu'il m'a accordé en acceptant d'examiner ce travail.

A mon défunt père

Mon premier éducateur symbole de dévouement et de persévérance, généreux qui a consacré, toute sa vie pour notre formation.

A ma mère qui a autant donné pour le bonheur de ses enfants. Ma reconnaissance ne peut jamais être à la dimension de ses sacrifices.

A mon époux, pour sa compréhension, sa disponibilité, sa patience et son encouragement constant durant toutes ces années.

A mes enfants :

Symbole de continuité et de fierté, en leur souhaitant un avenir radieux.

A mon frère et ma sœur

Pour leurs conseils et leur aide dans les moments difficiles.

A mes beaux parents

Monsieur le Pr. A. GHAFfour

Je le remercie pour sa patience et son aide précieuse, j'ai trouvé un réel soutien, ce qui m'a permis de passer un cap important dans l'avancement de cette thèse. , Un grand merci.

Monsieur le Pr. A. TALEB

Qui ne m'a jamais dit « non » lorsque j'avais besoin de quelque chose. La clarté de ses explications m'a été d'une aide précieuse.

Toute l'équipe du Service D'hématologie

Qui m'ont donné et donnent de jour comme de nuit le meilleur d'eux même pour essayer de soulager la souffrance d'autrui. Ainsi qu'à tous ceux qui m'ont aider dans la réalisation de cette thèse. Soyez assurés de ma gratitude et mon profond respect.

SOMMAIRE

Remerciements	i
Sommaire	x
Chapitre 1	
Introduction	01
Chapitre 2	
Objectifs	10
Chapitre 3	
Revue de la littérature.....	11
Chapitre 4	
Généralités sur les lymphomes à grandes cellules.....	17
4.1. Historique.....	17
4.2. Epidémiologie	18
4.3. Physiopathologie	23
4.4. Diagnostic positif	24
4.5. Diagnostic de gravité.....	27
4.6. Diagnostic différentiel	29
4.7. Evolution	30
4.8. Classification histologique	30
4.9. Traitement	32
4.10. Facteurs pronostics.....	33
Chapitre 5	
Patients et méthodes	36
5.1. Description de l'étude	36
5.2. Définition des malades	37
5.3. Méthodes d'analyse statistique	38
5.4. Diagnostic	38
5.5. Bilan d'extension	38
5.6. Traitement	40
5.6.1. Drogues	40

5.6.2. Protocoles	46
5.6.3. Administration des drogues et posologie	47
5.6.4. Schéma du protocole	48
5.6.5. Traitement symptomatique.....	48
5.6.6. Adaptation des doses	49
5.7. Critères de jugement	49
Chapitre 6	
Résultats	50
6.1. Présentation des résultats	51
6.2. Analyse des résultats thérapeutiques	57
Chapitre 7	
Discussion	60
7.1. En fonction des caractéristiques des patients	60
7.2. En fonction des résultats thérapeutiques	63
7.2.1. Efficacité	63
7.2.2. Toxicité	65
7.3. Intérêt et limites du travail	66
Chapitre 8	
Conclusion	68
Annexes	71
Références bibliographiques	91

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ACVBP	protocole de chimiothérapie (annexe 7)
ASH	Société Américaine d'hématologie
CD	Cycline D
CBV	protocole de chimiothérapie (annexe 7)
DHAP	protocole de chimiothérapie (annexe 7)
DC	Décès
DFS	Survie Sans Evènement
DLBCL	Lymphome Diffus à Grandes Cellules B
ECOG	Echelle d'activité « Eastern Cooperative Oncology Group »
GELA	Groupe d'Etude Européen des Lymphomes de l'Adulte
GY	Gray
HDK	maladie d'Hodgkin
HLA	Human Leucocyte Antigen
ILSG	International Lymphoma Study Group
IPI	Index Pronostic International
LDH	Enzyme lacticodexhydrogenase
LMNH	Lymphome Malin Non Hodgkinien
MALT	Mucosean Associated Lymphoid Tissue
m-BACOD	protocole de chimiothérapie (annexe 7)
MACOP-B	protocole de chimiothérapie (annexe 7)
MACE-CytaBOM	protocole de chimiothérapie (annexe 7)
MCL	macroglobulinemie de Waldenstrom
ORL	Oto Rhino Laryngologie
PETSCAN	Tomographie par Emission de Positons

PTCL	lymphome lymphomoplasmodaire
RC	Rémission Complète
REAL	Revised European Lymphoma
RCHOP	Rituximab associé au CHOP
RG	Réponse Globale
RP	Rémission Partielle
SPM	Splénomégalie
SWOG	South West Oncology Group.
VCI	Veine Cave Inférieure

Chapitre n° 1 :

Introduction

1. INTRODUCTION

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont des hémopathies lymphoïdes caractérisées par une infiltration ganglionnaire ou extra-ganglionnaire par des cellules lymphoïdes malignes et monoclonales B ou T rarement NK ^[1-2].

La morphologie des cellules lymphomateuses, petites ou grandes et l'architecture nodulaire ou diffuse de la prolifération (annexe 8), définissent le type histologique du lymphome ^[2-3].

Les LNH touchent 1,5 millions de personnes dans le monde, 10 à 15 nouveaux cas pour 100.000 habitants. Environ 55 % des patients sont atteints de la forme agressive de la maladie qui, si elle n'est pas traitée, peut s'avérer fatale dans les six mois ^[4-5].

L'incidence des lymphomes non hodgkiniens est en augmentation dans la plupart des pays du globe. Plusieurs études récentes indiquent que les lymphomes non hodgkiniens constituent un des cancers dont la fréquence augmente le plus, avec un accroissement d'environ 5% par an.

L'incidence des LNH à grandes cellules est de 29.5/100.000 en Europe et de 28.6/100.000 en Amérique du nord ^[5].

En Algérie, l'incidence varie entre 5,4/100.000 et 6,25/100.000 selon les registres du cancer des différentes régions Alger, Sétif, Oran et Tlemcen ^[6].

La prise en charge des patients porteurs de LNH de haut grade de malignité a considérablement évoluée ces 25 dernières années. Elle repose sur la chimiothérapie, éventuellement complétée par une irradiation ou intensifiée grâce à l'autogreffe de cellules souches ^[7-8].

Si ce traitement a permis de substantiels progrès au cours des vingt dernières années, ses limites sont connues dans les LNH à grandes cellules. Cependant, de nombreux essais cliniques arrivent à maturité pour confirmer les progrès des dernières années et l'innovation diagnostique et thérapeutique demeure toujours à l'honneur ^[8].

La compétition scientifique internationale, la nécessité d'examiner précocement les résultats des études, ainsi que les enjeux économiques liés aux nouveaux médicaments,

conduisent souvent à rapporter ou à publier des essais avec un recul trop court. Ainsi, même s'il n'y a pas eu de « révélation » particulière, les nombreux résultats présentés lors du 43^e congrès de l'ASH restent importants car ils reproduisent les résultats préliminaires de ces dernières années et confirment les améliorations significatives obtenues dans la survie des patients atteints de LNH, grâce notamment aux anticorps monoclonaux ^[9].

La stratégie adoptée actuellement en Algérie à travers la conférence sur le consensus national (annexe 1.) est la suivante :

La chimiothérapie

Les protocoles de poly chimiothérapie de première génération ont permis d'obtenir des taux de rémission complète de 45 à 53 % et des survies à long terme de 30 à 37 % ^[10-11].

On a assigné aux régimes de 3^e génération l'objectif de délivrer la dose-intensité la plus élevée possible avec une association de 6 à 8 drogues. Ainsi le South West Oncology Group (SWOG) a mené un essai randomisé comparant le traitement standard CHOP à des régimes de 3^e génération, m-BACOD, pro MACE-CytaBOM ou MACOP-B ^[11].

Actuellement, après six années de recul, il n'y a toujours pas de différence en taux de réponses, en survie sans rechute ou en survie globale, entre CHOP et régimes de 3^e génération. De plus, le coût et la toxicité de ces nouveaux régimes sont nettement plus élevés, sans apporter de bénéfice réel par rapport CHOP qui reste de ce fait, le meilleur traitement standard actuel ^[11].

La radiothérapie

La radiothérapie est un excellent cytostatique d'action locale, du fait des avantages suivants

- Relation dose effet, démontrée jusqu'à 40 - 45 Gray.
- Distribution homogène des rayonnements isotopiques sans notion de sanctuaire, mais limitée par les tissus sains : reins, poumons, foie, cœur et oeil notamment.
- Dosimétrie individuelle et reproductible.

Son intégration dans la stratégie thérapeutique des LNH agressifs est donc logique, en particulier pour les formes localisées de bon pronostic.

Dans ces formes et depuis le début des années 80, le traitement de référence est une association de chimiothérapie première de type CHOP à trois ou quatre cycles, suivie chez les bons répondeurs, de radiothérapie délivrée dans les volumes initialement atteints à la dose de 40 Gray ^[12-13].

Cette procédure de traitement permet d'obtenir une survie sans rechute d'environ 80-96 % à 5 ans. La majorité des rechutes est observée en dehors des territoires irradiés ^[12].

Dans les stades localisés de mauvais pronostic et dans les stades avancés, la place de la radiothérapie n'est pas bien définie mais a certainement un rôle moins important ^[13].

L'intensification suivie d'auto greffe

La reconnaissance de facteurs de mauvais pronostic ^[14] a conduit les investigateurs à tester l'intérêt des traitements en plus intensifs du type poly chimiothérapie de troisième génération éventuellement associée aux facteurs de croissance granulocytaires, autogreffe voire même allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints de LNH à haut risque de rechute.

L'étude LNH 87-2 du GELA, initiée depuis maintenant neuf ans, est le régime CBV suivi d'autogreffe de moelle délivrée à des malades d'abord répondeurs à quatre cures d'induction par l'ACVBP ^[15].

Avec un recul médian de 54 mois, cette étude démontre un avantage de cette consolidation intensifiée sur une consolidation classique en terme de survie sans événement à 5 ans (59 % contre 39 %) ; cet avantage étant significatif. ^[15].

Faut-il encore souligner que cet avantage n'est démontré que pour les patients les plus graves, ceux qui se présentant avec deux ou trois facteurs de l'Index international. Ainsi et sur cette base, le GELA recommande systématiquement cette approche pour de tels patients. Cet avantage a été observé chez des patients d'abord répondeurs à l'induction initiale, soit un peu plus de 60 % des patients présentant deux ou trois facteurs de l'Index international. Par conséquent, l'amélioration du taux de réponse à l'induction chez ces malades graves continue d'être un objectif essentiel ^[16].

Dans ce contexte, l'équipe de SHIPP ^[17] explore actuellement le bénéfice éventuel de l'intensification de la dose d'endoxan, portée à 4 g / m², délivrée dans le cadre de quatre cycles d'induction de type CHOP.

L'allogreffe

La place de l'allogreffe dans le traitement des LNH agressifs reste pour l'instant, limitée. L'analyse du registre de la société française de greffe de moelle fait apparaître depuis quatre ans, un nombre stable mais faible d'allogreffes dans cette indication soit environ 50 par an ; nombre incluant des LNH de faible malignité et LNH lymphoblastiques.

Pendant la même période, le nombre d'autogreffes pour les mêmes indications est passé de 350 à 550 par an. La principale raison de cette différence tient, à notre avis, au taux élevé de mortalité liée à l'allogreffe qui est de l'ordre de 30 à 50 % ^[18-19] mais aussi du nombre limité de donneurs en Europe

Les anticorps monoclonaux

L'étude LNH 98-5 du GELA, randomisant le CHOP21 avec ou sans rituximab chez 399 patients âgés de 60 ans et plus avec DLBCL, avait montré l'avantage du RCHOP21 en terme de rémission complète, de survie globale et de survie sans progression soit 58% et 54% contre 45% et 30%. Sa réactualisation à 5ans confirme la persistance de cette supériorité en terme de survie sans évènement à 5ans et en terme de rechute ^[20]

En conclusion, malgré, les résultats satisfaisants obtenus par les anticorps monoclonaux, un nombre important de patients n'est pas guéri par les thérapeutiques actuelles et, si le R-CHOP reste le traitement standard de première ligne dans les LNH à grandes cellules B, de nouvelles voies thérapeutiques sont attendues pour améliorer les résultats. Aucune innovation thérapeutique majeure n'a été présentée en cette année 2005 au congrès d'hématologie à Louganon ^[21].

Si cette façon d'aborder le traitement des LNH semble d'ores et déjà porter ses fruits en première ligne, en est-il de même dans le domaine des LNH agressifs réfractaires ou en rechute ? Sachant que 60% des formes étendues de LNH à grandes cellules et près de 30% des formes initialement localisées rechutent ^[22] en Europe ou encore 42% à 50% en Amérique du nord.

En Algérie, les rechutes sont estimées à 25% et les échecs à 34% ^[23] (1^{er} congrès national sur les lymphomes en 2004).

Donc, plus de 50% des LNH agressifs, tous stades confondus, échappent au traitement ou rechutent.

La prise en charge de ces malades se heurte aux difficultés liées au pronostic très péjoratif de ces formes de LNH et au choix du traitement encore mal codifié.

Déterminer quelle est la meilleure thérapeutique pour un patient atteint de LNH en rechute est une tâche difficile pour l'hématologiste devant le nombre réduit d'association de molécules actives et d'approches thérapeutiques.

En Algérie, lors du consensus national il a été dégagé une conduite en fonction de la disponibilité des moyens de chaque centre. Les différentes possibilités mises à notre disposition sont basées sur la poly chimiothérapie (annexe 1)

Des régimes à base de sels de platine ont été utilisés dans le traitement de rattrapage des LNH ^[24].

Cortelazzo et son équipe ^[24] rapporte dans sa publication sur le traitement de rattrapage des LNH à grandes cellules que Les taux de survies avec les protocoles de chimiothérapie de rattrapage de type MINE, DHAP, ESHAP..., sans autogreffe, sont de l'ordre de 20% seulement à 2 ans ayant nécessité une hospitalisation de plus de 5 jours et des facteurs de croissance. Les mêmes conclusions sont déduites des études réalisées en 1998 par Romaguera et coll. ^[25]

L'étude de phase II de l'équipe de Ozturk MA ^[26] publiée en 2002 comprenant 32 patients atteints de LNH à grandes cellules en rechute ou en échappement traités par le protocole ESAP a montré l'efficacité de cette association avec un taux de réponse 50% (RC : 28% ; RP : 25%) cependant la médiane de survie n'est que de 6 mois avec 8 jours d'hospitalisation pour 75% des patients en raison d'une neutropénie sévère avec infection avec 3 décès par septicémie.[26]

L'équipe de Choi CW. en Corée en 1999[27] testait le protocole ESHAP chez 40 patients dont 32 patients atteints de LNH agressifs et 8 patients atteints de LNH indolents. Les résultats suivants ont été obtenus par cette équipe : RC (22%), RP (47%), médiane de

survie est de 12 mois avec une myélotoxicité importante responsable de 2 décès. L'étude de CHOI CW a abouti à des résultats identiques à ceux obtenus dans les études précédentes.

Donc l'ESHAP est un régime qui donne une réponse chez plus de 50% des LNH réfractaires mais de courte durée, avec une médiane de survie n'excédant pas 6 mois avec une myélotoxicité importante nécessitant une hospitalisation de plus de 10j avec une antibiothérapie à large spectre, des antifongiques, des transfusions sanguines et des facteurs de croissance.

Les mêmes conclusions sont publiées avec le protocole DHAP 50% de remissions et 12% de survie à 5 ans [24]

L'intensification avec autogreffe

Le pronostic des LNH réfractaires à un traitement initial approprié de lymphome agressif est extrêmement péjoratif. L'intensification réalisée chez ces patients n'a hélas apporté aucun bénéfice avec aucun ou très peu de longs survivants, y compris chez les patients mis en bonne réponse par la greffe [28-29]. La série la plus optimiste rapporte, sur 44 patients greffés en phase réfractaire, une survie sans récurrence de 14 % [30], mais le bénéfice réel reste anecdotique.

D'autres stratégies sont à évaluer. Il faut avant traitement d'abord, mieux prédire le risque d'échec en utilisant des critères pronostiques plus adaptés à la réponse. Il faut ensuite utiliser chez ces patients des protocoles d'induction plus lourds ou des chimiothérapies séquentielles avec ré-injection de cellules souches périphériques.

Concernant les réponses partielles, les études s'accordent à montrer qu'un traitement conventionnel de rattrapage peut entraîner une réponse complète dans 50 à 65 %, mais la survie sans récurrence à deux ans n'excède guère 10 à 30 %. En revanche, les patients rapidement intensifiés avec greffe de moelle, ont des survies sans récurrence à deux ans beaucoup plus encourageantes, de l'ordre de 60 à 75% [30-31]. Ces résultats contrastent trop favorablement avec ceux de la chimiothérapie classique pour ne pas fortement recommander l'autogreffe en réponse partielle et en évaluer les différentes modalités.

Pour les lymphomes en rechute, de nombreux protocoles de rattrapage ont été testés avec des taux de réponse objective acceptables compris entre 40 et 70 %. Cependant, la médiane de survie sans récurrence est inférieure à un an et à long terme n'excède pas 10% ^[31].

Cette absence de curabilité a justifié la large utilisation de l'autogreffe dans cette situation. la plupart des équipes ont observé, la différence entre les autogreffes réalisées dans des rechutes chimiorésistantes avec survie à deux ans de l'ordre de 10 % et les autogreffes réalisées dans les rechutes chimiosensibles avec 40 % de longue survie^[28].

Sur une cohorte de 244 rechutes observées parmi les patients inclus dans le LNH-84, la survie des patients de moins de 60 ans, répondeurs à la chimiothérapie, auto greffés, est significativement meilleure que celle des patients de même âge, répondeurs à la chimiothérapie, non auto greffés^[32].

Cet avantage n'a pu être formellement démontré que par l'étude PARMA^[33-34-35] qui a comparé de façon randomisée, autogreffe de moelle et chimiothérapie conventionnelle chez des patients avec une rechute de lymphome ayant répondu objectivement à deux cures de chimiothérapie de rattrapage.

Sur les 215 rechutes initialement incluses, 109 patients en réponse objective ont été randomisés : 55 dans le bras poursuite de la chimiothérapie jusqu'à six cures et radiothérapie des grosses masses tumorales et 54 dans le bras autogreffe de moelle. Avec un suivi médian de plus de 5 ans, il existe une différence significative de survie globale et de survie sans récurrence en faveur de l'autogreffe, respectivement 53 et 46 % contre 32 et 12% dans le bras chimiothérapie.

L'autogreffe de moelle doit donc être proposée chez les patients jusqu'à 60 à 65 ans en rechute chimiosensible d'un LNH agressif.

Le mauvais pronostic des rechutes précoces permet de les rapprocher des situations réfractaires au traitement de 1^{re} ligne. Ces situations sont d'un pronostic redoutable avec des taux de survie à un an ne dépassant guère les 10 %.

Si la supériorité d'un traitement intensif du type BEAC plus radiothérapie des sites tumoraux, suivi d'autogreffe de moelle comparée à un traitement standard (DHAP) a été effectivement démontrée par l'étude PARMA^[33], il faut bien souligner que cette supériorité n'est démontrée que pour des patients jeunes de moins de 60 ans, porteurs en majorité de

LNH de « bon pronostic » dont la rechute est survenue au moins 12 mois après le diagnostic et qui étaient sensibles à un traitement de sauvetage standard.

Aucune preuve de la supériorité d'un traitement intensif avec autogreffe, quel que soit le type de conditionnement ou de support auto logue utilisé, n'existe dans les autres situations : LNH réfractaire primaire, rechute réfractaire, rechute précoce etc. On ne dispose, pour se faire une opinion, que d'études non randomisées, incluant des patients dont les caractéristiques sont hétérogènes et qui ne donnent finalement pas d'autre renseignement que ceux concernant la faisabilité de tel ou tel programme de conditionnement pour des patients sélectionnés.

Néanmoins, ces études montrent que les traitements intensifs permettent d'obtenir des réponses, certes souvent de courte durée, là où les traitements plus conventionnels avaient échoué. Il faut donc explorer des moyens de maintenir cette réponse : immunothérapie ? Répétition des traitements intensifs ? Allogreffe de moelle ^[34-39] ?

Le traitement par radio chimiothérapie intensive associé à la greffe de cellules souches hématopoïétique auto logues est supérieur à la chimiothérapie ^[33].

L'intensification thérapeutique, suivie d'autogreffe de cellules souches périphériques ouvre de nouvelles perspectives. Cependant, elle pose le problème de sa faisabilité en Algérie, en particulier à Tlemcen; un seul centre de greffe de moelle en Algérie ne pouvant donc répondre aux besoins régulièrement croissants de tous les services d'hématologie et pédiatrie du pays. L'apport de nouvelles stratégies de prise en charge thérapeutique devient donc indispensable pour surpasser les limites des traitements actuels.

Les résultats préliminaires utilisant la gemcitabine seule ou en association avec d'autres produits, montrent une activité significative ^[40-44] sans toute fois faire l'objet d'un consensus thérapeutique.

A l'aide de la littérature, nous avons effectué une synthèse des connaissances actuelles sur le traitement des lymphomes à grandes cellules par la gemcitabine.

Nous avons ensuite étudié les résultats thérapeutiques chez 100 patients atteints de lymphomes à grandes cellules en rechute ou réfractaire traités au CHU Tlemcen entre 2003 et 2006

Deux groupes de patients sont déterminés de façon au hasard et chaque groupe recevra soit le protocole à base de gemcitabine GPD ou d'aracytine ESAP.

Cette étude nous a permis de comparer l'efficacité et la tolérance de ces 2 protocoles.

Chapitre n° 2 :

Objectifs

2. OBJECTIFS

Objectif principal

Améliorer la survie de nos patients atteints de LNH à grandes cellules en rechute ou réfractaires.

Objectifs secondaires

1. Démontrer la supériorité du protocole utilisant la gemcitabine, sur le protocole ESAP en matière de réponse globale.
2. Prouver que le protocole utilisant la gemcitabine améliorent la médiane de survie des patients par rapport à l'ESAP.

Chapitre n° 3 :

Revue de la littérature

3. REVUE DE LA LITTÉRATURE

La gemcitabine est un analogue de pyrimidine dont l'activité a été démontrée dans les tumeurs malignes à travers les différentes publications faites de 1998 à 2002 [40 - 44].

La gemcitabine agit en empêchant la synthèse d'ADN. Des études de phase I et II ont montré que la gemcitabine est bien tolérée, avec une toxicité faible, qu'elle soit utilisée seule ou en association avec d'autres drogues [45-46].

Malgré sa proche parenté chimique avec l'aracytine, la gemcitabine a d'abord été utilisée dans le traitement des tumeurs solides [40 - 44].

Des études effectuées chez des patients atteints d'hémopathie maligne, suggèrent que cette molécule soit dotée d'une activité thérapeutique intéressante. On a observé de bonnes réponses à la gemcitabine en mono thérapie chez des patients atteints de lymphomes B agressifs [47-48] (tableau I)

Tableau 1. Résultats de quelques études, obtenus avec gemcitabine
En mono thérapie dans les hémopathies malignes [49 - 55].

Auteurs	Hémopathie	Patients	Schéma	TR	Médiane de réponse
Santoro et al.	HDK	23	1.25g/ m ² j1j8 j15	39%	7 mois
Zinzani et al.	HDK	14	1.2g/ m ² j1j8j15	43%	Indéterminé
Zinzani et al.	L cutané	44	1.2g/ m ² j1j8j15	70.5%	12 mois
Sallahet al.	LNH T	10	1.2g/ m ² j1j8j15	60%	14 mois
Fossa et al.	LNH B	31	1.2g/ m ² j1j8j15	20%	6 mois
Dumont et al.	LHN indolent	36	1g/ m ² j1j8j15	18%	5 mois
Offidani et al.	Myelome	16	1g/ m ² j1j8j15	31%	Indéterminé

Per Bernell et al. en 1997 ^[56] obtiennent 50% à 60% de rémission dans une étude menée chez 3 patients âgés de 68, 72 et 75 ans, atteints de LNH agressifs en rechute et mis sous gemcitabine à la dose de 800 mg / m² / semaine pendant 3 semaines en perfusion de 30 mn. L'auteur rapporte une réponse complète et une réponse partielle pendant 3 mois avec une toxicité modérée à la gemcitabine.

L'étude prospective de phase II menée par Fossa et al. en 1999 ^[57] chez 30 patients avec un âge moyen de 61 ans, mis sous gemcitabine à la dose de 1,25 g IV en perfusion de 30mn en j1 - j 8 - j15, cure tous les 28j, a montré l'efficacité de la molécule avec 20% de RP et une médiane de survie 6 mois. La réponse est modeste mais l'efficacité de la gemcitabine est démontrée.

Savage et al. ^[58] testa la gemcitabine comme traitement de sauvetage, chez 50 patients souffrants de LNH à grandes cellules selon le protocole : gemcitabine 1g / m² / semaine pendant 7 semaines consécutives. Après 3 semaines de traitement et sur 13 patients évalués, il obtint les résultats suivants : 1 RC, 3 RP, 3 stable, 6 en progression.

T.J.Garret et al. ^[59] à New York rapportent le résultat d'une étude similaire chez 7 malades de 57 ans d'âge moyen, 5 hommes et 2 femmes, aux stades III et IV, répartis en 3 LLC, 5 LNH agressifs, 1 manteau et 1 HDK. 6 malades ont reçu

2 lignes de traitement et 1 patient après autogreffe. Les résultats de l'étude furent les suivants : 1 RC, 1 RP, 4 stables, 6 mois sans progression.

Dumontet et al. ^[60], conduisant une étude multicentrique phase II sur, 36 patients répartis comme suit : 11 LNH du manteau, 10 LLC, 9 LNH folliculaires, 4 LNH lymphoplasmocytaires, 2 LNH T et traités à la gemcitabine à raison de 1g / m² pendant 30 mn en j1-j8-j15 tous les 28 j et total de 6 cycles, obtiennent 2 RC, 7 RP (tableau 2)

Tableau 2. Résultats thérapeutiques de l'étude de Dumontet et al.

Type histologique	RC	RP	R minime	Stable	Progression
LLC	-	3	1	6	-
Folliculaire	-	1	-	6	2
Lymphoplasmocytaire	-	1	-	4	-
LNH T	-	1	-	-	-
L manteau	2	1	2	2	3
Total	2	7	3	18	5

Les résultats sont similaires à l'étude précédente.

Jajeh. A. et al. ^[61] en décembre 2001 ont traité 11 patients atteints de LNH et HDK réfractaires ou en rechute par la gemcitabine à la dose de 800 mg à 1000 mg / m² / semaine pendant 3 semaines.

L'âge médian des patients est de 48 ans. 7 LNH agressifs, 2 HDK, 2 mycosis fongicoïdes, tous stade III et IV de bon PS étaient compris dans l'étude.

1 RC, 9 RP et 1 stable avec une médiane de survie 16 mois ont été obtenus.

Salleh S. et al. ^[62] incluent 10 patients souffrants de LNH T réfractaires dans une étude de phase II avec la gemcitabine à la posologie de 1 200 mg / m² en 50 mn en j1 j8 et j15, tous les 28j. L'âge moyen des patients est de 62 ans. Les auteurs obtiennent 60% de RG. Ce qui constitue des résultats encourageants.

Enric.C et al. ^[63], utilisent la gemcitabine à 1000 mg / m² en j1-j8-j15, tous les 28j, chez 4 patients atteints de LNH multi résistants, d'ages avancés. Ils obtiennent 2 RP et 1 RC de 3 à 8 mois (Tableau 3)

Ce qui permet de conclure que la gemcitabine a une toxicité acceptable avec une activité évidente.

Tableau 3. Résultats de l'étude de Enric

Patients	LDH	ANNARBOR	REPONSE
1	576	II	1 RC
2	744	IV	1 RP
3	1980	IV	1 RP

Après avoir démontré l'efficacité certaine de la gemcitabine seule dans les LNH réfractaires, des études de phases II se sont intéressées aux associations de la gemcitabine avec d'autres drogues.

Enric. C. et al. [64], conduisant une étude de phase I à base de gemcitabine en perfusion prolongée à raison de 10 mg / m² / mn combinée à l'Irinotecan 40mg/ m² pendant 3j chez 12 patients, obtiennent 2 RP et 3 stable pendant 2 mois. Ces résultats se sont avérés peu convaincants.

Par contre En 2002 Bass AJ et al.^[65] aux USA, obtient des meilleurs résultats RG 33% avec la même combinaison, chez 9 patients atteints de LNH d'âge moyen égal à 48 ans.

Spencer A. et al. ^[66], dans un essai clinique testant l'association gemcitabine

1g / m² , j1-j8 + vinorelbine 25mg / m² + facteurs de croissance 5 µg / kg de j7 à j10, en phase II dans les LNH ava 20 étudiés, d'âge moyen égal à 50 ans

Caberlon.L et al. [67] réalisent le protocole IGEV composé de gemcitabine à 800 mg / m² / j IV de j1 à j4, ifosphamide 2 g / m² IV en J1, vinorelbine 20mg / m² / j IV en j1 et prednisone 100 mg / j pendant 4 jours.

21 malades d'âge moyen égal à 30 ans, répartis en 17 HDK, 4 LNH ont été inclus dans l'étude. 8 LNH réfractaires et 13 en rechute ont été observés, soit : RG 72%, RC 29%, 8 DCD.

Ils ont même pu obtenir une mobilisation de cellules souches périphériques, soit 8.9×10^6 de CD 34, pour éventuelle autogreffe.

Les essais pré cliniques et cliniques ont prouvé l'effet synergique de l'association gemcitabine et oxaliplatine le traitement des tumeurs solides. Cette association a, pour cette raison donc, été essayé dans le traitement des LNH.

Faivre.S et al. ^[68] en France, testent l'association gemcitabine et oxaliplatine chez 36 patients présentant un LNH. Ils obtiennent 2 RG.

G. Corazzelli et al. ^[69] instaurent le protocole GEMOX, composé de gemcitabine $1\ 200\ \text{mg} / \text{m}^2$ IV de J1-J8 +oxaliplatine $120\ \text{mg} / \text{m}^2$.

L'âge médian des patients est de 68 ans. 16 LNH agressifs, 2 PTCL, 2 MCL et 4 LLH indolents y sont étudiés.

4 RC, 8 RP de durée moyenne de 4 mois avec une toxicité acceptable sont obtenus. Ce protocole peut donc être employé comme traitement de sauvetage des LNH qui rechutent après plusieurs régimes de traitement de première ligne.

Des études pré cliniques ont démontré une action synergique entre la gemcitabine et la cisplatine ^[70-71-72].

Au Mexique, Aviles et al. ^[73] entament une étude pilote sur 30 patients, utilisant des doses élevée de gemcitabine, $1.5\ \text{g} / \text{m}^2$ et cisplatine à $50\ \text{mg} / \text{m}^2$ en j1, j8, j22, j29, j42 et j49. Ils obtiennent 53% RC avec une médiane de survie de 3 ans.

L'équipe d'Emmanouilides .C a Los Angeles [74-75) établi que l'association gemcitabine $800\ \text{mg} / \text{m}^2$ en j1 soit $10\ \text{mg} / \text{mn}$, cisplatine $35\ \text{mg} / \text{m}^2$, dexamethasone $20\ \text{mg} / \text{m}^2$ j1-j2, cure toutes les 3 semaines,dans le traitement des LNH réfractaires ou en rechute est favorable (RG 50%.)

L'équipe de M.Cramp ^[76-77] au canada a conduit une étude similaire avec $1\ \text{g} / \text{m}^2$ de gemcitabine au lieu de $800\ \text{mg} / \text{m}^2$. Les résultats satisfaisants obtenus (RG 49%) ont motivé la mise en œuvre d'une étude de phase III, actuellement en cours et comparant le protocole GPD à l'ESHAP ^[70]. Cette association parait véritablement très prometteuse.

Ian Chau et al. ^[78-79] ont testé l'association gemcitabine, cisplatine et methylprednisolone lui donnant le nom de protocole GEMP (Cure donnée tous les 28 j :

- ✓ gemcitabine : 1000 mg / m² en j1, j8 et j15
- ✓ cisplatine : 100mg/ m² j15
- ✓ methylprednisolone : 100mg dose totale de j1 à j15

20 patients d'âge moyen égal à 38ans ont été étudiés. Les auteurs ont obtenu 80% de RG avec une médiane de survie de 42 mois.

Cette étude a prouvé l'efficacité et la tolérance de ce protocole dans les LNH agressifs en rechute ou réfractaires.

Crump M., et son équipe ont lancé une récemment (2005) une étude randomisée de phase III à base de gemcitabine, cisplatine, et dexaméthasone versus aracytine, cisplatine et dexaméthasone dans la traitement des LNH à grandes cellules ^[80].

En conclusion des données tirées des différents essais de phase I et II utilisant la gemcitabine sur des patients souffrants de LNH agressifs récidivants ou réfractaires, nous avons décidé la réalisation d'un essai de phase III randomisé, à mener sur des patients du service d'hématologie du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen.

Chapitre n°4 :
Généralités sur les
lymphomes à grandes
cellules

4. GENERALITES SUR LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS A GRANDES CELLULES

4.1. HISTORIQUE

Au XIX^e siècle, les auteurs avaient introduit à la suite de la description de Rudolf Virchow, la distinction entre les leucémies, caractérisés par la présence de cellules lymphoïdes malignes dans le sang et les sarcomes, définis comme des tumeurs solides constituées de cellules lymphoïdes ^[81].

Les dates qui ont marqué l'évolution des LNH sont : ^[82]

- ✓ La définition du concept de lymphome en 1863.
- ✓ Le terme de lymphome malin proposé par Theodore Billroth, s'est imposé pour désigner l'ensemble des proliférations néoplasiques lymphoïdes réalisant une tumeur solide (1871).
- ✓ La première classification morphologique de rapport en 1956.
- ✓ La démonstration de l'efficacité du CHOP en 1970
- ✓ Enfin en 1994 l'avènement de la real classification. suivie en 2001 par la classification OMS.

Il est devenu aujourd'hui classique de distinguer deux grands groupes de lymphome, du fait de leur différence dans l'expression clinique, caractère histopathologique et modalité évolutive ^[83-84].

Il s'agit d'une part, des lymphomes malins lymphomes non hodgkiniens (LMNH) et d'autre part de lymphome de type maladie de Hodgkin.

Les LNH sont plus fréquents que la maladie d'Hodgkin et leur incidence augmente de manière constante partout dans le monde et en ALGERIE.

C'est un cancer qui fascine et les efforts tendent vers la découverte d'une étiologie (virus, facteurs environnementaux ou dysfonctionnement du système immunitaire) ^[85].

4.2. ÉPIDEMIOLOGIE

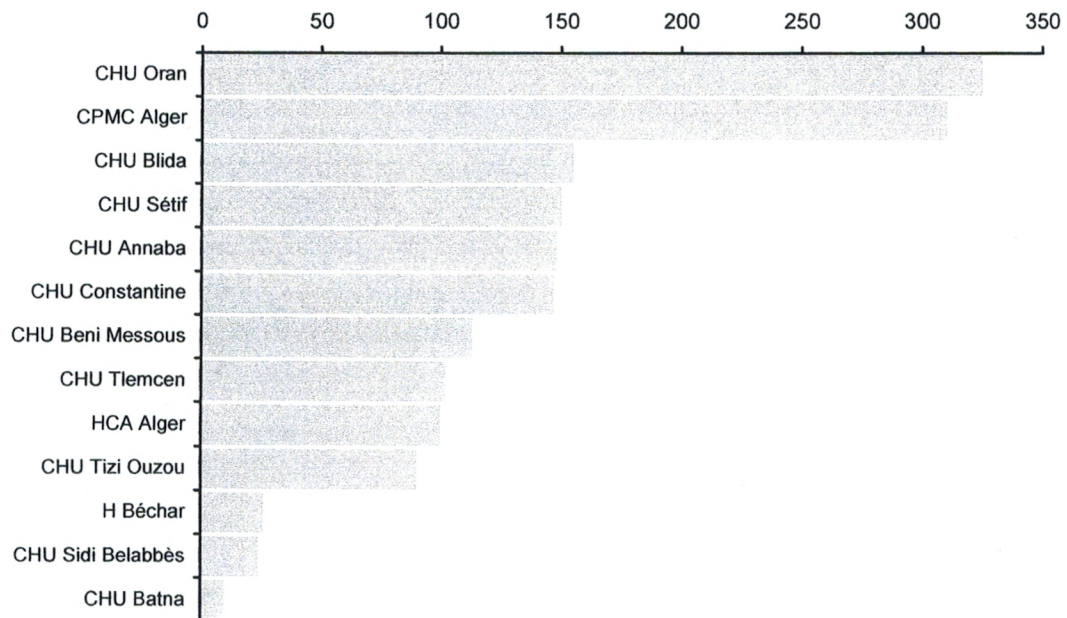
On assiste ces dernières années à une augmentation constante des cas de LNH. La fréquence relative est, selon les registres des cancers mis en place dans les pays développés, de 12 à 15 cas pour 100 000 habitants avec une augmentation de 5 à 10% par an [2]. Tous les pays industrialisés observent une multiplication par un facteur de 2, de l'incidence des LNH entre 1975 et 1995. Les LNH occupent respectivement les cinquièmes et septièmes rangs des cancers masculins aux USA et en France. La fréquence des LNH est 5 fois plus élevée que celle de la maladie de Hodgkin [2].

L'incidence de chaque type de lymphome peut varier mais de façon minime d'un pays à l'autre ; les variations les plus fréquemment rencontrées, sont celle des lymphomes T et des lymphomes folliculaire retrouvés de façon fréquente au Japon et aux Caraïbes [85].

En Algérie, l'incidence varie selon les régions mais l'incidence moyenne à l'échelle globale du pays est de 5/100 000. Les chiffres rapportés par grande région sanitaire sont :

✓ centre	: 5.0 / 100.000
✓ ouest	: 6.2 / 100.000
✓ est	: 5.8 / 100.000
✓ sud ouest	: 4.2 / 100.000
✓ sud est	: 1.4 / 100.000

Figure 1. La répartition des LNH ganglionnaires de l'adulte
Par centres de traitements en Algérie, 1993-2002.



nombre de patients par centre

Figure 2. Incidence des lymphomes de la Wilaya d'Oran

LYMPHOMES HODGKINIENS		Homme	Femme
Fréquence		3.0%	2.0%
Incidence standardisée		2.6/100 000	1.8/100 000
Age moyen (IC à 95%)		29.6 ± 1.5	30.0 ± 1.6
LYMPHOMES N. HODGKINIENS			
Fréquence		8.0%	4.3%
Incidence standardisée		8.5/100 000	5.1/100 000
Age moyen (IC à 95%)		38.4 ± 1.2	43.1 ± 1.5

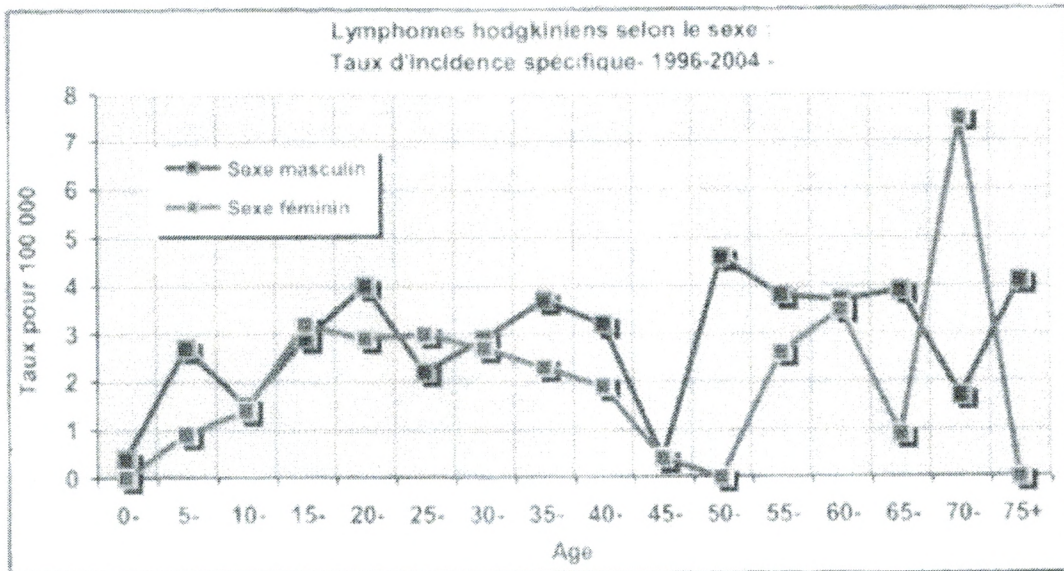
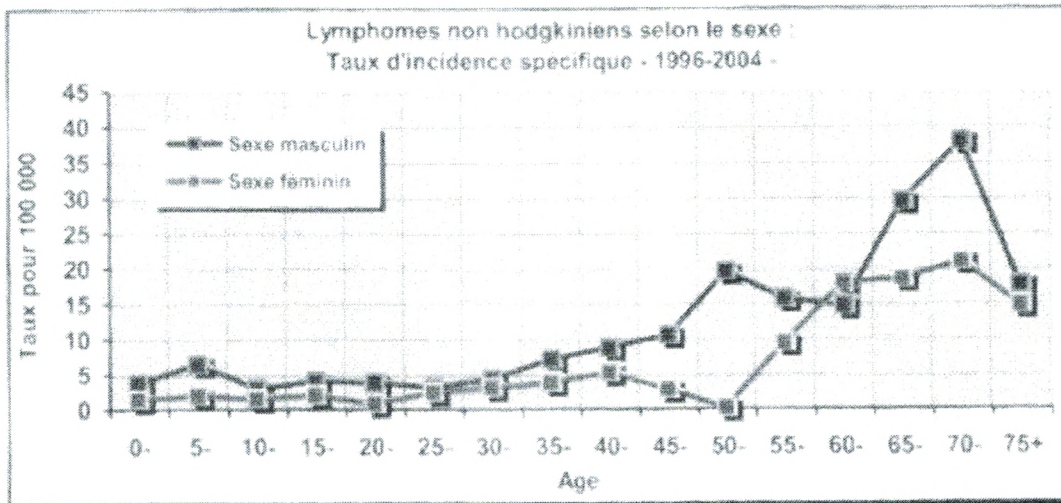


Figure 3. Taux d'incidence standardisée des 10 localisations les plus fréquentes
Sexe Masculin - Wilaya de Tlemcen 2003 (registre du cancer à Tlemcen)

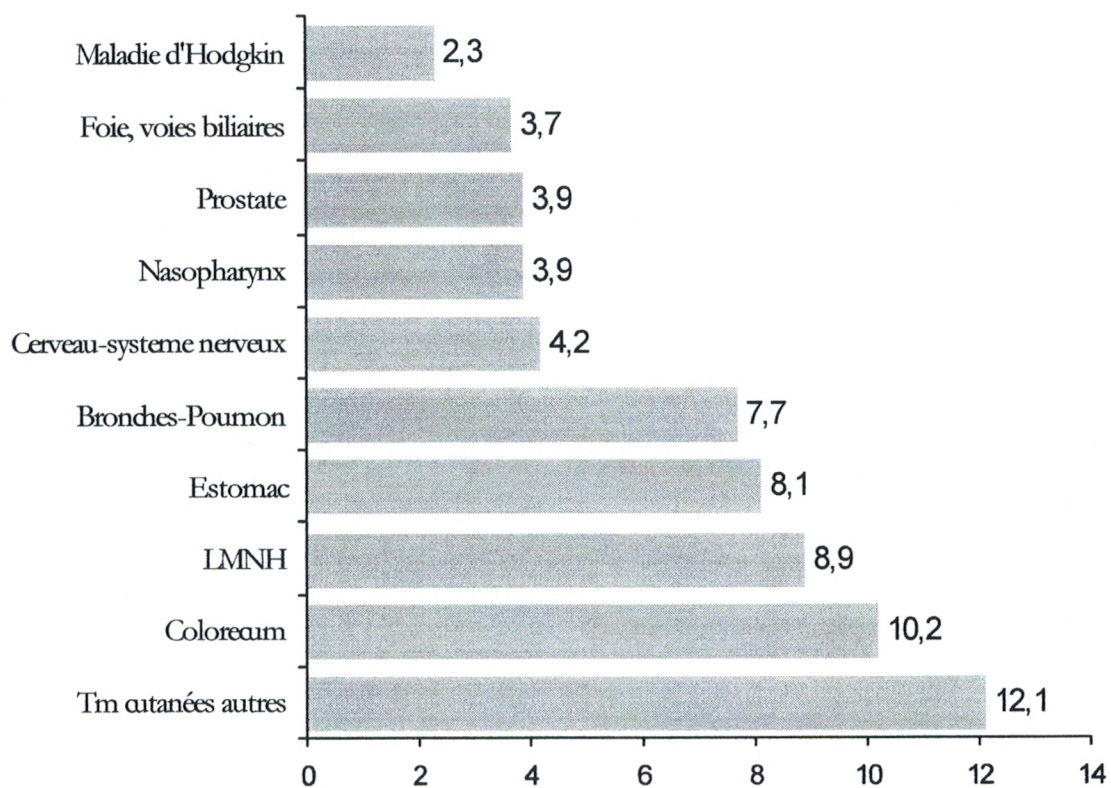
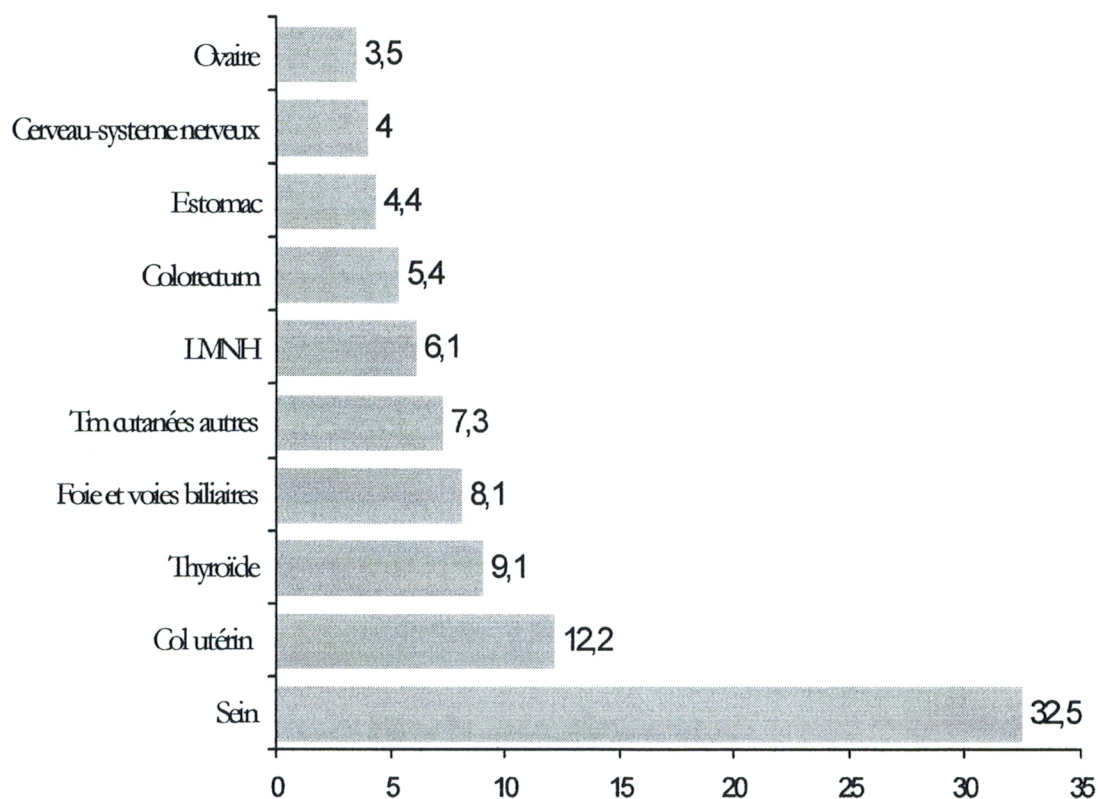


Figure 4. Taux d'incidence standardisée des 10 localisations les plus fréquentes
Sexe Féminin – *Wilaya de Tlemcen* 2003 (registre du cancer à Tlemcen)



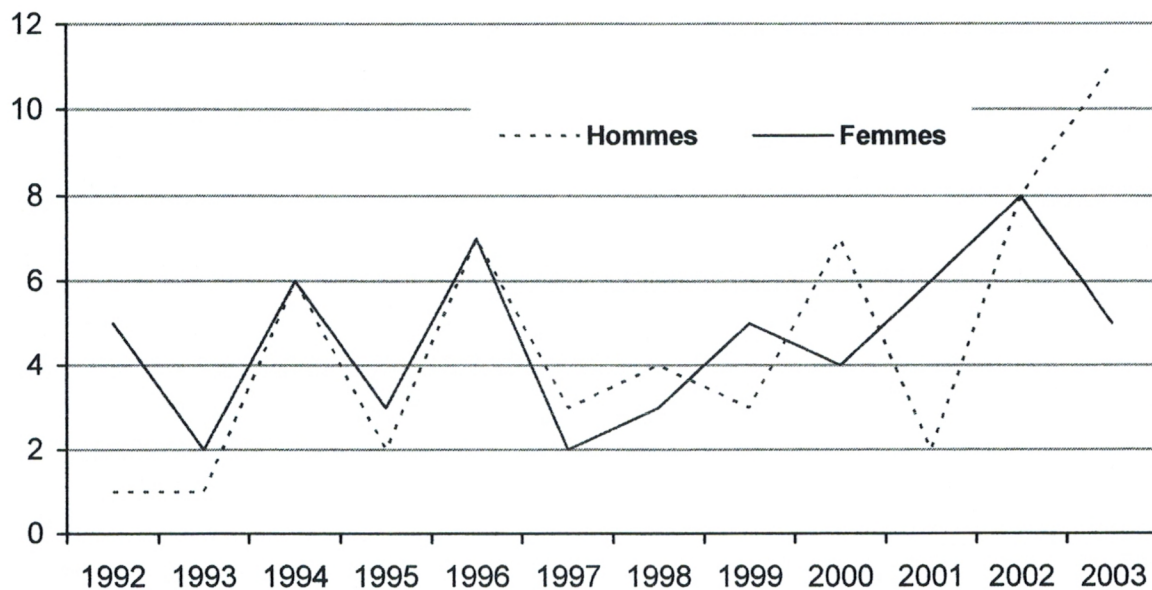
Les LNH se voient à tout âge, l'âge moyen selon la littérature se situe entre 50 et 60ans avec une médiane de 60 ans. Le pic de fréquence est compris entre 65 et 85ans. L'homme est plus fréquemment atteint que la femme, avec un sexe ratio de 1,5 ^[85]

En Algérie, l'âge moyen des patients est de 49ans, avec des extrêmes de 16 et 98 ans on notera 2 pics de fréquence, l'un au dessous de 35ans, l'autre de à 69ans. Un nombre élevé de sujets jeunes est noté ^[85]

Le *sex ratio* est de 1.42 ce qui rejoint la littérature.

Aspects épidémiologiques des LHN à Tlemcen de 1992 A 2005 ; 118 patients atteints de LMNH ont été pris en charge au CHU Tlemcen ; Originaires de la wilaya et de ses environs. L'âge moyen est de 48 ans.

Figure 5. Répartition par année et par sexe des cas de LNH au CHU de Tlemcen



4.3 PHYSIOPATHOLOGIE

Des groupes homogènes de proliférations lymphomateuses correspondant à des modèles physiopathologiques différents.

Il n'existe pas de mécanismes uniques de développement des LNH et à leur hétérogénéité clinique, histologique, immunologique et cytogénétique, correspond une multitude de mécanismes de développement ; certains mieux connus que d'autres ^[88].

4.3.1 Toxiques

- ✓ Colorant Foncé
- ✓ Pesticides
- ✓ Engrais
- ✓ Vernis pour bois

Le taux d'incidence est presque toujours comparable à celui de la population locale, suggérant une influence environnementale. Il existerait une relation entre l'apparition d'un lymphome centro-folliculaire B et de facteurs liés à l'activité agricole, exposition aux pesticides et herbicides, via l'apparition de la translocation chromosomique t(14 ; 18) dans les cellules B centro-folliculaires du ganglion lymphatique ^[88].

4.3.2 Radiations ionisantes

Jouent un rôle favorisant dans l'installation d'une tumeur lymphoïde ^[89].

4.3.3 Rôle des virus

Certains virus comme le HTLV-1 « Human T Leukemia / Lymphoma Virus » ou EBV « Epstein Barr Virus » participent directement au développement d'un LNH, lorsqu'ils sont présents dans la cellule lymphoïde tumorale. D'autres, à l'instar du VIH, ont un rôle indirect favorisant ^[90].

4.3.4 Translocations chromosomiques

Toute perturbation génétique entraîne une rupture des mécanismes normaux de régulation conférant à la cellule un avantage de prolifération ^[91].

Certaines anomalies chromosomiques, essentiellement des translocations, sont associées à des formes histologiques et immunologiques de LMNH et participent à leur développement.

Le rôle de la translocation (8 ; 14) au cours des lymphomes de Burkitt et celui de la translocation (2 ; 5) au cours des LMNH anaplasiques l'illustrent particulièrement. Ces translocations se caractérisent par certains points communs :

- ✓ Elles entraînent le transfert d'un oncogène au voisinage immédiat de gènes activés en raison de la nature lymphoïde des cellules tumorales.
- ✓ Elles surviennent à un stade précoce du développement lymphocytaire mais n'en empêchent pas la poursuite des cellules tumorales.

4.3.5. Dysfonctionnements immunologiques

La présence d'un déficit immunitaire congénital ou acquis augmente considérablement l'incidence des lymphomes. Gaiti et Good ^[92] ont estimé que les sujets ayant un déficit immunitaire ont un risque de LNH 10 000 fois supérieur à celui de la population normale ; l'utilisation de traitement immunosuppresseur multiplie le risque de LNH par 50.

Les patients transplantés constituent un groupe particulièrement démonstratif du risque accru de LNH au cours du déficit immunitaire.

4.4. DIAGNOSTIC POSITIF

Il repose sur :

4.4.1 La ponction ganglionnaire

Est toujours nécessaire pour orienter diagnostic. Elle montre la présence de cellules lymphoïdes de petite ou de grande taille ou de cellules caractéristiques de type Burkitt ou lymphoblastique.

La présence de cellules lymphoblastiques ou de Burkitt doit faire réaliser une analyse rigoureuse de la formule leucocytaire et pratiquer un myélogramme. L'infiltration de la

moelle osseuse par ces cellules tumorales permet de porter le diagnostic et de dispenser le patient de la biopsie ganglionnaire et d'entamer le traitement adapté en urgence.

En dehors du diagnostic des lymphomes de Burkitt et lymphoblastique, la ponction cytologique orientera vers les diagnostics de LNH indolents ou de LNH agressifs.

4.4.2 La biopsie ganglionnaire

Est réalisée par un chirurgien sous anesthésie locale ou générale. En présence d'adénopathie profonde isolée, le geste chirurgical d'exérèse veillera à éviter les séquelles possibles. La pièce anatomique sera adressée à un laboratoire spécialisé d'anatomie pathologie.

En cas d'adénopathies médiastinales, il faut d'abord rechercher une adénopathie rétro claviculaire, ou un épanchement pleural afin d'éviter au patient la mediastinoscopie à défaut celle-ci est inévitable. Il faut faire attention aux difficultés de l'anesthésie générale et de l'extubation en cas de gros médiastin.

En cas d'adénopathies rétro péritonéales, il faut rechercher une adénopathie inguinale ou rétro crurale, un épanchement péritonéal et demander une ponction-biopsie guidée sous tomodensitométrie. Si le geste d'invasion est jugé risqué ou impossible à réaliser, du fait du risque d'une lésion rénal ou vasculaire ou d'un prélèvement tissulaire insuffisant, réaliser une cœlioscopie voire une laparotomie exploratrice et diagnostique^[93].

La biopsie sera transmise à un laboratoire d'anatomie pathologique spécialisé préalablement averti, non fixée dans une compresse imbibée de sérum physiologique dans les plus brefs délais.

Le laboratoire réalisera l'étude anatomo-pathologique standard, une étude immuno histologique sur coupe fixée ou congelée, une congélation ganglionnaire et distribuera éventuellement des cellules ganglionnaires pour étude immuno cytologiques, cytogénétiques ou en biologie moléculaire à la recherche de translocation, de clonalité T ou B (réarrangement des gènes du récepteur T et des immunoglobulines), d'expression d'oncogènes bcl2, p53, cycline D1 et anti-oncogènes.

C'est la ponction ganglionnaire qui déterminera l'orientation diagnostique et les examens complémentaires à réaliser pour confirmer le diagnostic.

Les caractéristiques histologiques, immunologiques et moléculaires des LNH ont permis la classification l’OMS (annexe 7)

4.4.3 La biopsie tissulaire

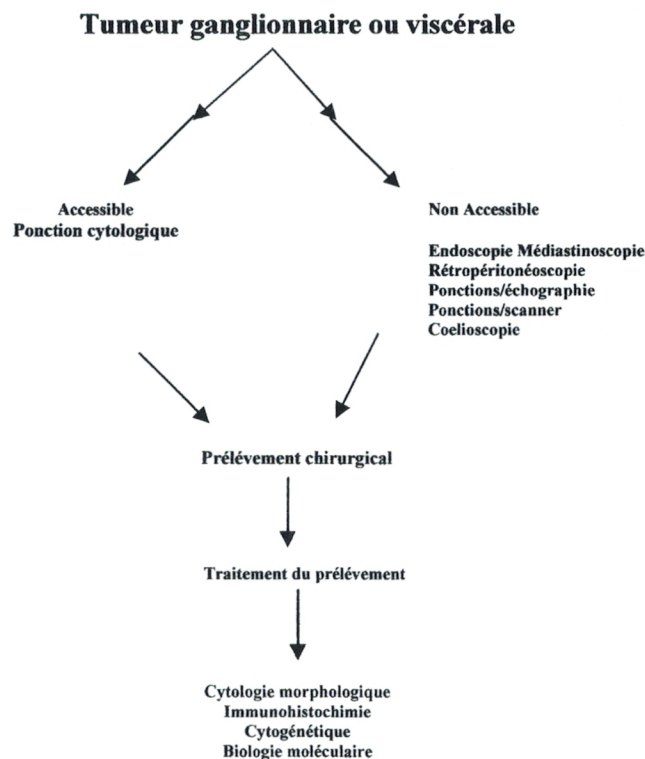
Peut être l’objet du diagnostic dans une atteinte révélatrice extra ganglionnaire.

Au cours des atteintes digestives, les biopsies par voie endoscopique permettent d’obtenir des fragments de bonne qualité. La biopsie hépatique peut être réalisée après vérification de l’hémostase pour le diagnostic d’une atteinte hépatique isolée ou non.

Au cours des atteintes cérébrales, il faut privilégier la biopsie stéréotaxique à la craniotomie diagnostique.

Les prélèvements histologiques extra ganglionnaires rendent parfois difficile la classification anatomo-pathologique du LNH car tout indice infra structural de la classification ipso facto disparaît.

Figure 6. Schéma décisionnel de la démarche diagnostic au cours des LNH ^[94]



Le diagnostic positif d'un LNH est histologique. Il repose sur l'étude anatomopathologique de la pièce de biopsie ganglionnaire.

4.5. DIAGNOSTIC DE GRAVITE

Dont l'intérêt est de déterminer le pronostic et le traitement dépend :

4.5.1 Du type histologique du LNH

- ✓ Indolent versus agressif
- ✓ B versus T

4.5.2 Du bilan d'extension du LNH

Celui-ci vise à explorer l'ensemble des aires ganglionnaires et extra-ganglionnaires susceptibles d'être touchées par la maladie. Il en résultera une stadification de la maladie.

Le bilan d'extension comporte :

L'exploration clinique des aires ganglionnaires superficielles, de la rate, du foie et des aires lymphoïdes ORL de l'anneau de Waldeyer, amygdales et cavum

Au terme de l'exploration, il faut réaliser un schéma daté de l'extension clinique ganglionnaire et hépato-splénique.

L'exploration des chaînes ganglionnaires du médiastin.

Cette analyse est réalisée par l'examen en tomодensitométrie du thorax réalisée avec injection de produits de contraste, à la recherche de lésions de contiguïté pleurales, péricardiques, parenchymateuses pulmonaires et de lésions pulmonaires à distance, par des fenêtres spécifiques d'analyse pulmonaire.

La difficulté d'évaluer une lésion médiastinale résiduelle après traitement des grosses masses médiastinales initiales notamment, conduit à la réalisation d'exams complémentaires destinés à préciser le caractère évolutif ou séquellaire fibreux de lésions persistantes après traitement. Il s'agit de la scintigraphie au gallium et /ou récemment du PET-Scan.

L'Etude des chaînes ganglionnaires sous-diaphragmatiques. L'analyse est réalisée par 2 techniques complémentaires d'examens.

La tomodensitométrie abdominale

Est capable de détecter la présence des ganglions de taille ≥ 5 mm.

Les adénopathies se trouvent dans l'espace graisseux du rétro péritoine et l'injection des axes vasculaires médians facilite la mesure du volume ganglionnaire.

L'examen autorise l'exploration des chaînes lymphatiques spléniques et hépatiques qui peuvent être atteintes par le processus hodgkinien ainsi que l'analyse de l'homogénéité du parenchyme hépato-splénique, à la recherche de lésions nodulaires.

L'échographie hépato-splénique

Augmente la sensibilité de détection des lésions nodulaires parenchymateuses et permet l'exploration de leurs pédicules vasculaires.

Une ponction biopsie hépatique, s'il existe une hépatomégalie et/ou une choléstase hépatique et ou des lésions nodulaires hépato-spléniques, est effectuée. L'étude de l'extension extra ganglionnaire aux quatre sites principaux : moelle osseuse, liquide céphalo-rachidien, foie et parenchyme pulmonaire :

La détection d'une atteinte médullaire se fait par :

- L'analyse de l'hémogramme et de la formule leucocytaire lue par un cytologiste averti
- L'analyse du myélogramme et de la biopsie ostéo médullaire, d'autant plus qu'il existe des signes cliniques d'activité évolutive et / ou une modification de l'hémogramme. Elle recherche une fibrose médullaire et des cellules anormales lymphoïdes.

La détection d'une atteinte du LCR est fondamentale dans les LNH lymphoblastiques, le LNH de BURKITT et les LNH agressifs. Elle nécessite la réalisation d'une ponction lombaire (PL),

L'existence d'une forte masse tumorale, détermination du taux de la LDH.

L'existence d'une immunodéficience le déficit immunitaire favorisant l'apparition des LNH. Une sérologie VIH sera systématiquement réalisée,.

L'existence d'une sécrétion monoclonale sérique représentée par l'électrophorèse des protéines sériques et l'immunoélectrophorèse sérique.

Au terme de ce bilan la maladie est classée selon la classification Ann Arbor (annexe 2) permettant ainsi de déterminer le score de la maladie en ce basant sur Index pronostique international l'IPI (annexe 5)

4.6 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

4.6.1. La maladie d'Hodgkin

Le plus souvent, la différence est nette, les grandes cellules anaplasiques ont une chromatine plus épaisse sans volumineux nucléoles. La distinction, entre ces deux pathologies, peut se révéler difficile

L'immunophénotypage peut aider au diagnostic différentiel, et est particulièrement difficile en l'absence de marqueur T ou B ^[95 - 98].

4.6.2. Carcinome indifférencié ou mélanome

La confusion peut avoir lieu lorsque le regroupement se fait en amas pseudo métastatiques. La différence peut se faire sur la basophilie du cytoplasme, mais est surtout immunologique.

4.6.3. Les hémopathies d'origine histiocytaire

Dans le passé, la confusion était fréquente, pour des cas avec un cytoplasme plus clair, pouvant faire évoquer une nature histio monocytaire. les critères diagnostiques associent l'absence de marqueurs lymphoïdes T ou B, la présence de marqueurs histiocytaires, la présence d'activité enzymatique spécifique.

4.7. EVOLUTION

Elle est progressive et lente dans les LNH indolents, par contre elle est rapide pouvant entraîner la mort en quelques mois voire quelques jours dans les LNH agressifs, par les complications liées au traitement (hypoplasie médullaire, toxicité propre à la chimiothérapie) ou par l'aggravation de la maladie (envahissement de tous les organes, en particulier de la moelle osseuse)

4.8 CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES LNH

La classification histologique des LNH a une très grande importance pour la prise en charge des patients, sur le plan diagnostique pronostic et thérapeutique.

Depuis les premières tentatives de classification des lymphomes malins selon des critères immunologiques en 1973 par K. Lennert *et al.* ^[99] et R. Lukes et R. Collins ^[100], deux classifications étaient utilisées durant les années 1980 et 1990. L'une, résultant d'un travail anatomoclinique réalisé aux États-Unis, connue sous le terme de *Working Formulation*^[101], reposant essentiellement sur la classification proposée par H. Rappaport en 1965 ^[102] et où les différents lymphomes sont organisés en trois groupes de malignité différentes (annexes 6-7). L'autre, plus scientifique, proposée par K. Lennert et son groupe, soutenue par le *European Lymphoma club* ^[103], connue sous le terme de « classification de Kiel actualisée » (annexe 8), est en constante évolution jusqu'en 1992 ^[104].

La création de l'*American Society for Hematopathology* et de la *European Association for Hematopathology* et l'organisation de réunions annuelles ont permis des rencontres et des échanges entre des groupes de part et d'autre de l'Atlantique. Lors de la mise en sommeil du *European Lymphoma Club* après le départ à la retraite de K. Lennert, un autre groupe, plus large, s'est constitué : l'*International Lymphoma Study Group* (ILSG). Les membres de ce groupe ont alors proposé une nouvelle classification désignée par un acronyme ambitieux : REAL pour *Revised European American Lymphoma* ^[105].

Cette classification détaillée en (annexe 6) a repris toutes les entités de la classification actualisée de Kiel y ajoutait de nouvelles entités récemment décrites, en particulier des lymphomes extraganglionnaires de type T ou B, comme les lymphomes du MALT

(*Mucosae-Associated Lymphoid Tissue*) dont le concept avait eu beaucoup de mal à s'imposer aux États-Unis.

Le temps de proposer une classification internationale par l'OMS (annexe 7) semblait venu. Les lymphomes sont distingués en lymphomes dérivés de précurseurs B et T (leucémies aiguës et lymphomes lymphoblastiques) et en lymphomes à cellules matures (ou périphériques) de type B ou T.

Les critères définissant chaque entité sont les suivants ^[106-107] :

- a) le siège ganglionnaire ou extra ganglionnaire ;
- b) la taille des cellules évaluée à partir de celle des noyaux de lymphocytes ou de macrophages. Un lymphome à petites cellules est constitué de cellules ayant la même taille que les petits lymphocytes. Les lymphomes à cellules moyennes comportent une majorité d'éléments au noyau plus grand qu'un petit lymphocyte, de la taille d'un noyau de macrophage. Enfin, les grandes cellules ont un noyau dont la taille est celle de deux à quatre noyaux de lymphocytes ;
- c) la morphologie des cellules est définie de façon précise : taille et forme du noyau, organisation de la chromatine (blocs denses ou chromatine dispersée claire), taille et nombre des nucléoles, taille, forme et couleur du cytoplasme ;
- d) l'architecture de la prolifération est importante à préciser, permettant de distinguer des lymphomes nodulaires et des lymphomes diffus ;
- e) l'immunophénotype doit être défini le plus précisément possible, ce qui est possible aujourd'hui en raison du grand nombre d'anticorps pouvant être utilisé sur coupes de tissu fixé (de préférence dans une solution de formol) et inclus en paraffine. Il est ainsi possible de distinguer les lymphomes B des lymphomes T, ces derniers ayant, à deux exceptions près (lymphome à grandes cellules anaplasiques T et leucémie lymphoïde chronique T à grains azurophiles), un pronostic bien plus mauvais que les premiers. Enfin, un immunophénotype complet permet d'identifier plus aisément certaines variétés de lymphomes B à petites cellules ou surtout de lymphomes T/NK ;
- f) l'absence ou la présence d'anomalies cytogénétiques peut être très utile pour établir définitivement le diagnostic d'une variété de lymphome ;
- g) l'expression ou l'absence d'expression de certaines molécules (oncogènes, adhésines, etc.) peut apporter des informations importantes. Par exemple, l'hyper-expression de l'oncoprotéine bcl-2 ou de la survivine permet de stratifier les lymphomes à grandes cellules B en groupes négatifs, de meilleur pronostic, et groupes positifs, de pronostic plus agressif ^[108-109].

Les formes anatomo-pathologiques des lymphomes B à grandes cellules sont représentés par des photos prises de l'atlas ^[110].

4.9. TRAITEMENT

Les lymphomes malins no hodgkiniens représentent une entité nosologique hétérogènes, et les modalités thérapeutiques dépendent d'un certain nombre de facteurs dont le principal demeure le type histologique.

Cependant malgré l'hétérogénéité, les axes thérapeutiques utilisés demeurent les mêmes, à savoir chimiothérapie, radiothérapie, greffe de moelle osseuse et immunothérapie [111 - 113].

Les outils thérapeutiques sont :

4. 9.1. La chirurgie d'exérèse

La chirurgie d'exérèse ne permet pas de guérir les patients atteints de lymphome, les récurrences locales ou à distance étant fréquentes. Si la chirurgie à visée diagnostique est indispensable, il n'est pas souhaitable devant une suspicion ou la constatation d'un lymphome d'envisager une exérèse large, ou radicale, de l'aire ganglionnaire où s'est développée la maladie, ou de l'organe qui est envahi, quel que soit son site.

4. 9.2. La radiothérapie (cf. Chap. 1)

4. 9.3. La chimiothérapie (cf. Chap. 1)

Principes du traitement chimiothérapique

Tous les patients atteints de lymphome de haut grade vont donc recevoir un traitement polychimiothérapique. Quelques principes dans l'utilisation de ces protocoles de chimiothérapie doivent être soulignés :

- Une rémission complète doit être obtenue avec le traitement de première intention pour pouvoir espérer guérir un patient.
- Les protocoles de chimiothérapie doivent être délivrés à pleines doses, en respectant les intervalles thérapeutiques. L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques peut être utile dans certains cas pour respecter le rythme des cycles et éviter les diminutions de doses.

- Les traitements actuellement administrés durent de quatre à huit mois, des traitements plus prolongés ne semblant pas nécessaires lorsqu'une réponse initiale satisfaisante à la thérapeutique a été obtenue.

- Enfin, il faut encore souligner que l'ensemble de ces protocoles de polychimiothérapie, sont toxiques et doivent être utilisés par des équipes ayant l'habitude de les manier quotidiennement.

Récemment, l'augmentation importante des doses de médicaments chimiothérapeutiques a été rendue possible avec réinjection de cellules souches hématopoïétiques prélevées au patient dans la moelle ou dans le sang périphérique (après stimulation par les facteurs de croissance hématopoïétiques).

La place de ce nouvel outil thérapeutique appelé "autogreffe", mais qui ne représente qu'une forme d'intensification thérapeutique avec un support d'"autotransfusion

L'allogreffe de moelle à partir d'un donneur HLA-identique de la fratrie ou non apparenté a une place très restreinte dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens.

4. 9.4. Les traitements adjuvants

Il faut souligner le risque de lyse tumorale, parfois spontané dans les lymphomes très prolifératifs de type Burkitt, et qui peut conduire à un risque vital lors de la mise en route d'une première cure de chimiothérapie chez certains patients. Son traitement repose sur l'hyper diurèse alcaline associée aux urico éliminateurs et à la dialyse dans les formes menaçantes. Les traitements des aplasies fébriles survenant dans les inter cures de chimiothérapies reposent sur les principes habituels de la réanimation hématologique

4.10. FACTEURS PRONOSTICS

L'hétérogénéité observée en terme de survie, au sein de chaque sous-groupe histologique, a révélé l'importance de déterminer des facteurs pronostiques indépendants de l'histologie.

La première description de facteurs pronostiques dans les lymphomes a été l'application des stades décrits pour la maladie de Hodgkin ^[114]. Cette classification en stades a été appliquée aux malades présentant un lymphome non hodgkinien depuis plus de 20 ans, mais ses limites deviennent de plus en plus manifestes avec l'amélioration des résultats

thérapeutiques. Dans les années 80, de nouveaux facteurs pronostiques ont été décrits et ont permis de développer des index pronostiques qui associent les facteurs les plus performants. Ce développement a récemment culminé dans la description de l'International Pronostic Index (IPI) [115]. Ces développements ont facilité la description de groupes de malades ayant une réponse au traitement similaire, un risque de rechute similaire et une survie similaire et d'améliorer la décision thérapeutique en face de ces malades.

Les lymphomes à grandes cellules ont des facteurs pronostics bien établis :

▪ **L'index pronostique international (IPI) :** Après analyse multiparamétrique, cinq facteurs gardent une valeur pronostique indépendante. Ce sont :

- ✓ L'âge ≤ 60 ans vs > 60 ans [115 - 117].
- ✓ Le stade d'Ann Arbor : I-II versus III-IV [118 - 120].
- ✓ L'indice d'activité ECOG (annexe 4) 0 - 1 versus ≥ 2
- ✓ Le nombre de localisations extra ganglionnaires : 0 - 1 versus ≥ 2 [121].
- ✓ Le taux sérique de la LDH : $\leq N$ versus $> N$ [115,119-121].

• **Le phénotype :** est déterminant, puisqu'à traitement identique, le phénotype T est de moins bon pronostic que le phénotype B [122, 123]. Ces malades ont souvent un tableau plus agressif avec un stade disséminé et la présence de nombreux paramètres associés à un pronostic péjoratif.

• **Anomalies cytogénétiques :** La valeur pronostique de ces anomalies dans d'autres types histologiques, comme par exemple la présence d'une translocation (14;18) dans les lymphomes diffus à grandes cellules B, est discutée [124, 125]. La translocation (2 ; 5) au cours des LMNH anaplasiques est péjorative. Le caryotype des cellules lymphomateuses est souvent complexe montrant des anomalies très variables, parfois récurrentes et peut-être spécifiques de l'évolution clinique, parfois traduisant uniquement l'instabilité génétique de ces cellules. La plupart de ces anomalies sont acquises durant l'évolution, certaines ayant été associées à un pronostic péjoratif comme des anomalies du chromosome 6 [126], des anomalies structurelles ou monosomie des chromosomes 7 et 17 [124, 127], ou des anomalies en 1q21-23 [124]. À l'opposé, un réarrangement de bcl-6 localisé en 3q27 serait associé à un bon pronostic [128].

- **Anomalies génétiques associées au pronostic**

Les anomalies cytogénétiques décrites dans le précédent paragraphe entraînent une altération de la structure ou de l'expression de certains gènes qui, elles-mêmes, peuvent être associées à des modifications du comportement des cellules lymphomateuses ou de la réponse au traitement. L'identification de ces gènes et la mise en évidence des fonctions qu'ils commandent est un processus long et encore très incomplet à ce jour. Il semble cependant que les principaux gènes incriminés dans la progression du lymphome (transformation histologique, résistance au traitement) aient comme fonction principale d'intervenir au niveau du contrôle de la prolifération cellulaire (restriction point ou R-point, point clé du contrôle du passage de la cellule en G1), tels que c-myc, p53, ou bcl-2.

- **Paramètres pronostics associés à une masse tumorale importante dite «Bulky»**

La présence d'une masse tumorale importante a depuis longtemps été reconnue comme l'un des principaux facteurs pronostiques, même si la façon d'estimer cette masse tumorale a pu varier d'une étude à une autre. Les paramètres associés à une masse tumorale volumineuse, et donc à une survie plus brève,

- **Paramètres influençant le taux de rechute chez les malades en rémission complète**

Selon le type histologique, 30 à 70 % des malades en rémission complète vont rechuter. Si l'on pouvait isoler les malades à très haut risque, le traitement de ces derniers pourrait être modifié de manière à prendre des risques plus importants pour obtenir une rémission complète durable.

Avec les moyens d'imagerie modernes, pratiquement tous les malades ont en fin de traitement la persistance d'une image radiologique d'un volume de 5 à 50 % du volume initial. Ces malades sont possiblement en rémission complète vraie avec la persistance d'une image fibro-nécrotique qui disparaîtra avec le temps, mais également, de manière possible, en rémission partielle. En cas de volume important, ces masses résiduelles doivent être ponctionnées ou biopsiées pour faire la preuve de leur nature résiduelle. En cas de rémission partielle ou de ré augmentation de volume, un traitement complémentaire devrait être entrepris avec intensification de la thérapie et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Importance du Pet-Scanner dans l'évaluation de la maladie résiduelle

Chapitre n°5 :

Patients et Méthodes

5. PATIENTS ET METHODES

5.1. DESCRIPTION DE L'ETUDE

Dans cette étude, nous avons évalué l'efficacité et la tolérance de deux schémas thérapeutiques, chez 100 patients porteurs d'un LNH à grandes cellules (centroblastiques, immunoblastiques, anaplasiques, LNH B riche en cellules T) en rechute ou ayant échappé au CHOP, à base de deux protocoles l'un comportant (cisplatine ,d'aracytine ,d'etoposide et de corticoïdes) et l'autre comportant (gemcitabine, cisplatine et dexamethasone), dans deux groupes égaux de malades.

Il s'agit d'un essai prospectif contrôlé unicentrique randomisée simple aveugle où les malades sont affectés au hasard au travers de deux groupes égaux de patients et, au terme de laquelle la survie globale des 2 protocoles est comparée.

Les protocoles utilisés sont :

- **L'etoposide + l'aracytine + le cisplatine + le solumedrol : ESAP chez le groupe A.**
- **La gemcitabine + le cisplatine + dexamethasone : GPD chez le groupe B.**

Les patients ont été traités au niveau du service d'hématologie du CHU Tlemcen sur une période de 3ans, entre mars 2003 et juin 2006

Ainsi Le postulat est que le protocole utilisant la gemcitabine (GPD) améliore significativement la médiane de survie par rapport à l'ESAP !

- Alpha : 5%
- Hypothèse alternative
- β : 20%

Le but de cette étude est de proposer la généralisation de son utilisation en deuxième intention et peut être même en première intention dans les LNH a grandes cellules.

Le nombre des malades prévus pour cette essai est de 150

5.2. DEFINITION DES MALADES

Critères d'inclusion

Dans notre étude, nous avons inclus :

- ✓ Les LNH à grandes cellules ayant échappé à la chimio conventionnelle du type CHOP.
- ✓ Les LNH à grandes cellules en rechute précoce et ou tardive
- ✓ Les LNH à grandes cellules à tous les stades d'évolution clinique et histopathologique.
- ✓ L'intervalle d'âge de la population étudiée est compris entre 15 et 70 ans, tous sexes confondus.

Enfin, seuls les LNH histologiquement confirmés sont considérés.

La population cible soumise à cette étude est constituée de patients traités pour LNH de haut grade de malignité en rechute ou en échappement thérapeutique au CHOP et originaires de Tlemcen et des wilayas limitrophes, Oran et Sidi Belabbès.

Critères de non inclusion

Ont été exclus de l'étude, les suspicions de LNH dont le diagnostic n'a pas été résolu et les cas d LNH associés à :

- ✓ Un autre cancer
- ✓ Une atteinte cardiaque
- ✓ Une atteinte métabolique
- ✓ Une atteinte rénale
- ✓ Une sérologie HIV positive.
- ✓ Les LNH sous chimiothérapie de première intention, ainsi que les LNH lymphoblastiques, digestifs, cutanés et de Burkitt ont également été exclus.

5.3. METHODES D'ANALYSE STATISTIQUE

La survie globale à 3 ans, avec comparaison des courbes individuelles de survie, a été évaluée.

Les courbes de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan Meier, la comparaison des courbes à l'aide du test de Log Rank .

Pour déterminer l'influence de ces facteurs de mauvais pronostic tels que l'âge, le stade et le type histologique sur la rémission complète, le test utilisé est le χ^2

La comparaison entre les caractéristiques des patients selon le stade, le type histologique, l'IPI et les différentes localisations a été effectuée grâce au test. χ^2

5.4. DIAGNOSTIC

Le diagnostic a été réalisé grâce à la ponction et à la biopsie des adénopathies ou de la tumeur en cas d'atteinte extra ganglionnaire.

Les biopsies ont été faites au niveau des services d'ORL et de chirurgie des différents CHU correspondant à l'origine des patients, rarement dans le secteur privé.

Par contre l'étude anatomopathologique a été faite dans les laboratoires privés avec la collaboration du professeur José Audoin du service d'anatomie pathologique de l'hôpital Hôtel Dieu Paris.

Concernant les patients d'Oran et de Sidi Belabbés les biopsies sont étudiées dans le service d'anatomie pathologie du CHU et du secteur privé.

5.5. BILAN D'EXTENSION

Le bilan d'extension a comporté :

5.5.1. L interrogatoire et Un examen clinique complet

qui vont permettre d'apprécier d'une part l'état général du patient qui sera codifié selon l'échelle d'activité ECOG qui consiste à mesurer le retentissement de la maladie sur

l'activité ainsi que l'identification des signes généraux et d'autre part de faire l'inventaire précis des localisations accessibles à l'examen :

- ✓ Palpation des aires ganglionnaires superficielles avec mensuration précise
- ✓ des adénopathies palpées.
- ✓ Appréciation de la flèche hépatique.
- ✓ Recherche d'une splénomégalie avec mesure du débord splénique.
- ✓ Un examen ORL spécialisé.
- ✓ Examen de la peau et du cuir chevelu.

5.5.2 Des examens complémentaires

Dont certains sont réalisés systématiquement

Les examens biologiques

- ✓ Hémogramme à la recherche d'une thrombopénie, ainsi que de cellules
- ✓ Lymphomateuses circulantes suggérant une conversion leucémique du lymphome
- ✓ Un dosage des LDH sériques.
- ✓ Test de Coombs et réaction intradermique à la tuberculine
- ✓ Les autres examens sont effectués aux titres du bilan pré thérapeutique bilan
- ✓ Hépatique, bilan rénal et électrophorèse des protéines permettant de mesurer le taux d'albumine
- ✓ La ponction biopsie osseuse (PBO) est essentielle, elle permet par l'examen
- ✓ Histologique de la moelle, d'affirmer l'existence d'un envahissement et de faire des appositions sur lame en vue d'une étude cytologique commentaire
- ✓ Un examen histopathologique sur biopsie de tout organe ou viscère suspect d'être atteint.

Les examens radiologiques

- ✓ Une radiographie pulmonaire de face
- ✓ Une échographie abdomino-pelvienne, qui peut être remplacée par un examen tomodensitométrique, qui n'aura de valeur que s'il est pratiqué de manière rigoureuse avec des coupes jointives de moins de 10 mm allant des aires cervicales inférieures à la symphyse pubienne avant et après opacification digestives et mesure précise des volumes tumoraux ganglionnaires, qui serviront au traitement

Au terme de ce bilan, l'affection est classée suivant une classification dérivée de la classification d'Ann Arbor, utilisée dans la maladie d'Hodgkin et intégrant les localisations extra ganglionnaires fréquentes dans les LNH.

5.6 TRAITEMENT

5.6.1. Les drogues

La gemcitabine

Etant donné que notre étude se base sur l'évaluation de la gemcitabine, nous avons jugé utile présenter cette molécule dans le détail ^[129].

Propriétés et Effets

La gemcitabine montre une activité cytotoxique significative sur différentes cultures de cellules tumorales humaines et murines.

Elle montre une activité spécifique au niveau des phases cellulaires, détruit les cellules souches pendant la synthèse de l'ADN (Phase S) et bloque, dans certaines conditions, le passage de la phase G1 en phase S.

La gemcitabine est un cytostatique du groupe des anti métabolites. Elle (dFdC) est métabolisée dans la cellule en nucléosides diphosphates (dFdCDP) et triphosphates (dFdCTP), par les nucléosides kinases.

Métabolisme

La gemcitabine est rapidement métabolisée par la cytidine déaminase dans le foie, les reins, le sang et d'autres tissus ; son métabolite primaire inactif étant la 2'-désoxy-2'-2'-difluorouridine (dFdU), décelable dans le plasma.

Le métabolisme intracellulaire de la gemcitabine livre la gemcitabine mono-, di- et triphosphate (dFdCMP, dFdCDP, dFdCTP), le dFdCDP et le dFdCTP passant pour des substances actives. Ces métabolites intracellulaires n'ont pas été décelés jusqu'ici dans le plasma ou les urines.

Elimination

L'élimination se fait presque entièrement par les urines soit 99% de la dose administrée principalement sous forme de dFdU et pour moins de 10% sous forme de gemcitabine inchangée.

La demi-vie de la gemcitabine dépend du volume de distribution, du sexe (elle est supérieure chez la femme) et de l'âge. Pour une courte durée de perfusion, elle varie entre 32 et 94 min, pour une longue durée de perfusion, entre 245 et 638 min.

La clearance oscille entre 30 l/h/m² et 92 l/h/m² pour une courte durée de perfusion. Elle est d'environ 25% inférieure chez la femme

Effets indésirables

Tolérance locale

Les cas d'irritation tissulaire au point d'injection, pendant ou après la perfusion, sont rares. Jusqu'ici, aucune nécrose au niveau du site d'injection n'a été signalée.

Sang

Puisque la gemcitabine provoque une dépression médullaire, une anémie, une leucopénie ou une thrombocytopénie peuvent survenir au cours du traitement à la gemcitabine. Il s'agit généralement d'une dépression médullaire légère à modérée, qui concerne préférentiellement le taux des granulocytes.

Une granulocytopénie de grade 3 à 4 OMS a été décrite dans 25,9% des cas, et dans certains cas une thrombocytopénie nécessitant un traitement de substitution.

Système digestif

Chez environ deux tiers des patients, des modifications des transaminases hépatiques (ALT, AST) ont été constatées. En général, ces modifications ne sont guère significatives, elles ne sont pas évolutives et n'aboutissent que rarement à l'interruption du traitement.

La gemcitabine ne sera cependant administrée qu'avec prudence aux patients dont la fonction hépatique est perturbée.

Des nausées avec ou sans vomissements, intermittentes, ont été signalées chez un tiers des patients. Cet effet secondaire est lié au traitement chez 20% des patients mais entraîne rarement une réduction des doses et répond bien aux anti-émétiques usuels.

Système urogénital

Une protéinurie et une hématurie légères ont été constatées chez la moitié des patients. Elles ne sont que rarement significatives du point de vue clinique et ne s'associent généralement à aucune perturbation des taux de créatinine ou du débit urinaire. Cependant, quelques cas d'insuffisances rénales d'étiologie indéterminée ont été signalés. Chez les patients dont la fonction rénale est déficiente, la gemcitabine ne sera administrée qu'avec précautions.

Des observations cliniques concernant le syndrome hémolytique urémique ont été rarement rapporté avec la gemcitabine. La gemcitabine devrait être discontinuée dès les premières indications sur une anémie microangiopathique hémolytique, comme la diminution rapide de l'hémoglobine avec thrombocytopénie simultanée, l'augmentation de la bilirubine sérique, de la créatinine sérique, BUN ou LDH. Une atteinte des reins peut être irréversible même avec discontinuation de la thérapie et une dialyse peut être alors nécessaire.

Réactions allergiques

Une éruption cutanée apparaît chez environ 25% des patients, avec du prurit chez 10% d'entre eux.

Un cas unique de réaction anaphylactique a été communiqué.

Système respiratoire

Au cours d'un suivi de 156 patients avec des données fiables, 6% d'entre eux ont présenté une toxicité pulmonaire, Grade 1 et 2 de l'OMS.

Autres effets

Un tableau clinique de syndrome grippal a été observé chez environ 20% des patients. Il s'agit généralement de symptômes bénins, passagers, qui n'obligent pas de réduire la dose; 1,5% des patients présentent cependant des malaises importants.

Les symptômes les plus fréquemment cités sont de la fièvre, des céphalées, des lombalgies, des frissons, des myalgies, de l'asthénie et une perte d'appétit. Toux, rhinite, malaise et insomnie sont aussi fréquemment signalés. Fièvre et asthénie ont souvent été observées en tant que symptômes isolés.

Les effets non désirés suivants sont également signalés assez fréquemment: alopecie, chute de cheveux modérée chez 13% des patients, fatigue chez 10%, diarrhée chez 8%, stomatite surtout aphtes et érythème chez 7% et constipation chez 6% des patients.

La cytarabine

Propriétés

Deux groupes OH sont en position cis, alors que dans l'Ara-C, ils sont en position trans, ce qui gêne la rotation du noyau ribose par rapport à la cytosine. L'incorporation de l'Ara-C dans le DNA, après sa phosphorylation en dérivés mono, di et triphosphates, Ara-CMP, Ara-CDP et Ara-CTP, perturbe

la structure dimensionnelle et le fonctionnement du DNA. Le Métabolisme se est essentielle au niveau du foie

Contre indications

Hypersensibilité à la cytarabine, Grossesse et allaitement.

Effets indésirables

Effets attendus sur le système hématopoïétique :

La cytarabine est un agent antinéoplasique qui entraîne une myélodépression. Son administration entraîne donc une aplasie ou une hypoplasie médullaire responsable d'anémie, granulopénie, thrombopénie, mégaloblastose et chute du taux de réticulocytes. La sévérité de l'aplasie dépend de la dose administrée et du schéma thérapeutique utilisé. En relation avec l'aplasie, des complications hémorragiques ou infectieuses graves peuvent venir secondairement compliquer la cure de chimiothérapie.

Autres effets secondaires fréquents nausées, vomissements sont assez fréquents, surtout en cas d'intraveineuse rapide toxicité neurocérébelleuse pour de fortes doses anorexie, douleurs abdominales, diarrhées ulcérations muqueuses (buccales, anales) rashes cutanés poussées fébriles modifications transitoires des fonctions hépatiques aménorrhée, azoospermie.

Effets immuno-allergiques

Ils se caractérisent par : élévation thermique, myalgies, douleurs osseuses accompagnées dans certains cas par des douleurs thoraciques, rashes maculopapuleux, conjonctivite et sensation de malaise général. Ce syndrome survient 6 à 12 heures après l'administration du produit. Son traitement et sa prévention répondent aux corticoïdes.

Effets secondaires et toxicité de la voie intrathécale :

- la cytarabine par voie intrathécale peut provoquer des signes de toxicité systémique (système hématopoïétique) et les mêmes effets secondaires de type nausées, vomissements ;
- des accidents de paraplégies ont été rapportés (exceptionnellement). Leuco-encéphalite nécrosante au décours d'un traitement comprenant une association cytarabine-méthotrexate-corticoïde. Les enfants traités avaient aussi reçu une irradiation encéphalique.

- des cas isolés de neurotoxicité ont été rapportés. Deux cas de cécité ont été décrits chez des sujets mis en rémission après polychimiothérapie intraveineuse et traitement préventif des greffes méningées avec cytarabine intrathécale et radiothérapie de l'encéphale.

Autres effets secondaires rarement observés :

Ulcérations cutanées, ictère, troubles urinaires (rétention, modification biologique), thrombophlébites et cellulite aux points d'injection.

L'étoposide

Propriétés

Inhibe la kinase p34 'CDC 2' de façon irréversible bloquant la cellule en G2 : Se lie à la tubuline et inhibe la formation des microtubules ; Provoque la cassure des simples et doubles brins d'ADN ; Forme un complexe ternaire avec le DNA et la topoisomérase.

Effets secondaires : Alopécie partielle, nausée, vomissement, diarrhée, perte de poids, neutropénie, thrombocytopénie

Le cisplatine

C'est un des produits majeurs de la chimiothérapie anti-cancéreuse. Les sels de platine sont des agents proches des alkylants dans leur mécanisme d'action. Ils forment des liens chimiques très forts entre les différents brins de DNA et à l'intérieur d'un brin de DNA lui-même.

Le cisplatine nécessite une hydratation pour réagir avec les bases. Son abréviation habituelle est CDDP. La disposition 'cis' des radicaux chlore et nitrate est indispensable à l'action du cisplatine, car elle assure une certaine planéarité à la molécule. Les autres formes (formes trans-) sont totalement inactives.

Toxicité digestive

Le cisplatine est très émétogène. Pratiquement tous les nouveaux anti-émétiques (notamment les sétrons) ont été testés sur des chimiothérapies qui comprenaient un sel de platine. Malgré l'utilisation de ces nouveaux produits, il convient systématiquement de leur associer un corticoïde avant la perfusion, voire d'un anxiolytique pour éviter les vomissements anticipés lors des cures suivantes. Les vomissements retardés peuvent être encore importants, notamment si le contrôle initial est insuffisant. Ils nécessitent en général la prescription de corticoïdes pendant les premiers jours.

Toxicité rénale

La toxicité rénale est quasi constante. Elle nécessite l'utilisation d'une forte hydratation par voie veineuse (au moins 2 litres sur 24 heures, et pour certains plus), voire l'utilisation d'un diurétique comme le furosémide (Lasilix™). Une vérification de la créatinine sanguine et un calcul de la clairance est nécessaire avant l'administration de chaque nouvelle dose de cisplatine. Il convient de prévenir les malades (notamment les jeunes) que l'utilisation d'un autre néphrotoxique (comme par exemple, un antibiotique de la famille des aminosides) doit être prudente à l'avenir en raison de toxicité cumulée.

On observe, à la longue une diminution du magnésium sanguin et également une atteinte des corpuscules juxta-glomérulaires responsables de la sécrétion d'érythropoïétine. On observe ainsi une anémie fréquente.

Toxicité neurologique

La neuropathie sensitive pure du platine s'observe de façon constante au-delà de la dose cumulée de 600 mg/m². On observe des paresthésies des extrémités (pieds, mains) avec fourmillements plus ou moins permanents, puis une diminution de sensibilité profonde aboutissant à une ataxie plus ou moins nette (impression de marcher sur du sable, difficultés à s'habiller ou à porter quelque chose de façon équilibrée). Il n'y a pas de neuropathie végétative.

On a observé quelques atteintes motrices dans les intensifications de doses utilisées dans certaines pathologies (testicule). L'association carboplatine-cisplatine est plus toxique que le cisplatine seul.

Toxicité auditive

L'atteinte de la paire VIII s'observe de façon plus ou moins constante (30% après la dose cumulée d'environ 500 mg/m²). On observe des bourdonnements d'oreille, une hypo-acousie pour les hautes fréquences, et une difficulté majeure à s'orienter selon le bruit. La perte de sélectivité de l'oreille (capacité à discuter au milieu d'une foule) est particulièrement ressentie par les malades.

Avec une dose cumulée un peu supérieure ou chez les sujets sensibles, on peut observer aussi une ataxie d'origine vestibulaire.

Toxicité allergisante

On observe quelques rares d'éruptions au cisplatine.

Les corticoïdes

Propriétés

Les corticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS). Ce sont des hormones naturelles synthétisées par des glandes cortico-surrénales. Ils ont une activité hormonale qui concerne les régulations métaboliques organiques, notamment le métabolisme protido glucidique. Ils exercent une action anti-inflammatoire et une action immuno-suppressive.

Effets secondaires

Action sur les métabolismes : Elle favorise la néoglucogénèse (métabolisme du glucose) et entraîne de l'hyperglycémie (diabétoène) Elle mobilise les protides. Elle augmente l'excrétion de l'azote et de l'acide urique Elle entraîne de l'ostéoporose Elle mobilise les lipides Rétention de sodium et d'eau, œdème

Elle peut provoquer de l'hypertension artérielle Diminution des lymphocytes circulant Psychose.

5.6.2 Protocoles

Les protocoles comparatifs utilisés sont indiqués sur les deux tableaux suivants :

GROUPE A sous ESAP

Médicaments	Posologie
Etoposide	100 mg / m ² j1 à j4
Cisplatine	25 mg / m ² j1 à j4
Aracytine	2 g / m ² à j5
Solumedrol	500 mg / m ² j1 à j4

GROUPE B sous GPD

Médicaments	Posologie
Gemcitabine	1 000 mg / m ² J1 et J8
Cisplatine	75 mg / m ² en J1
Dexamethasone	40 mg de j1 à j4

Pour les deux protocoles employés, le cycle de chimiothérapie est répété tous les 28 jours.

5.6.3. Administration

La Gemcitabine est conservée à température ambiante, jamais au réfrigérateur.

- ✓ A diluer dans 500 ml de sérum physiologique, uniquement.
- ✓ Diluée, elle se conserve 24 h à température ambiante.
- ✓ A passer seule, en 2 heures.
- ✓ Rincer après passage avec 100 ml de sérum glucosé à 5 %.

La cisplatine est administrée en 4 heures, à débiter à la fin de l'injection de la gemcitabine, accompagnée d'une hyper hydratation pré et post chimiothérapie, afin de prévenir une toxicité rénale.

Cette hyperhydratation consiste à :

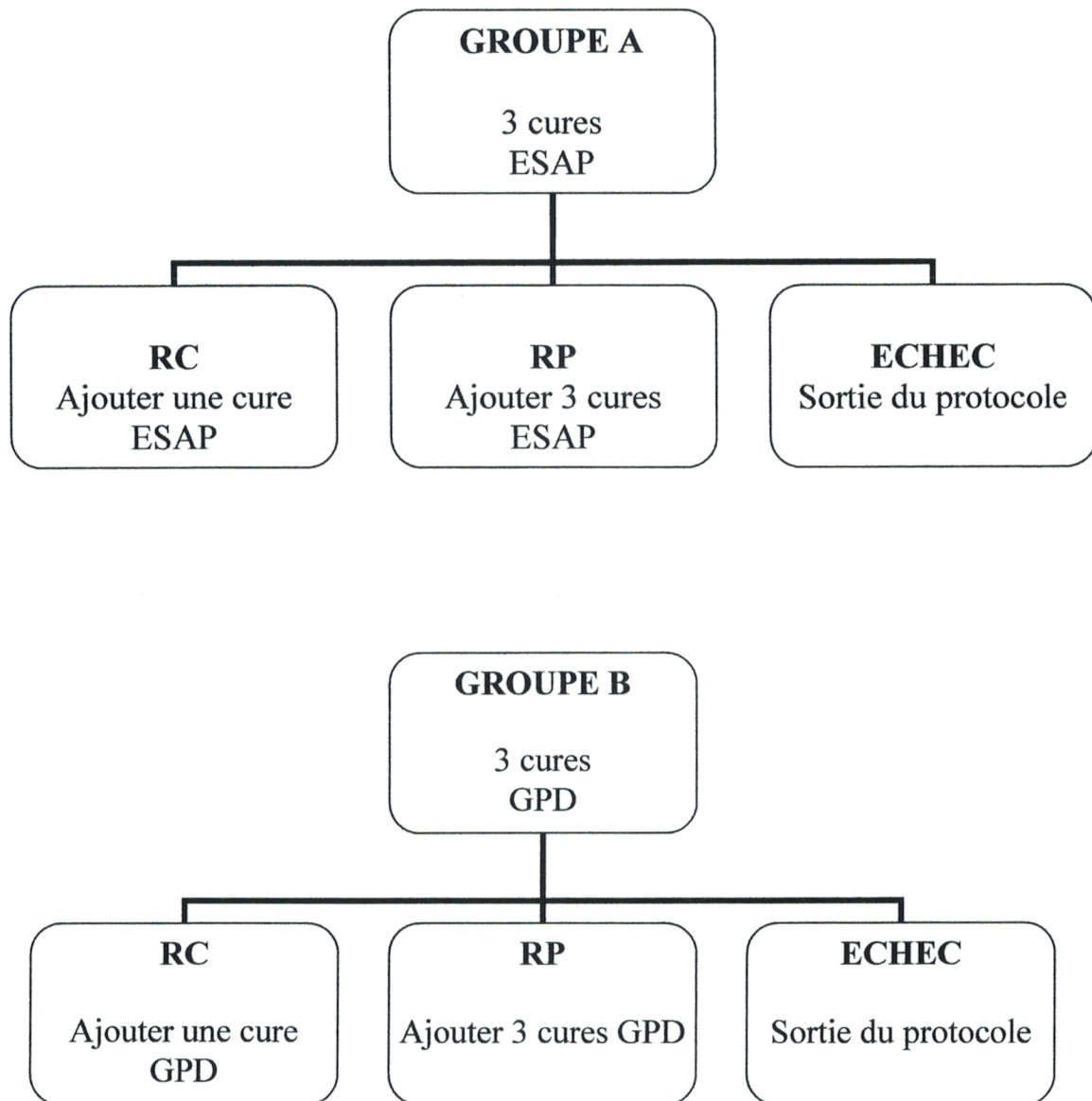
- ✓ Faire boire au patient, 1 litre d'eau.
- ✓ Injecter 2 litres de sérum glucosé à 5% contenant 2 g de chlorure de potassium « KCL »
- ✓ Injecter 250 ml de mannitol à 10 %.
- ✓ Surveiller la diurèse, si elle est inférieure aux apports hydriques, et l'entraîner par une injection de furosémide.

Toutes les drogues du protocole GPD sont administrées en hôpital du jour le premier jour puis les patients sont convoqués une semaine plus tard, en j8.

Par contre, les drogues du protocole ESAP sont administrées en perfusion continue de j1 à j5, nécessitant donc une hospitalisation au moins de 5 jours qui peut se prolonger à une dizaine de jour dans le cas où le patient développerait des complications.

5.6.4. Schéma du protocole

Figure 7. Schéma du protocole utilisé dans les deux groupes



5.6.5. Traitement symptomatique

En raison du fort potentiel émettant de ce protocole, il est recommandé d'utiliser systématiquement une perfusion de 250 cm³ de sérum glucosé contenant 8 mg de chlorhydrate hydraté deux ampoules contenant 4mg chacune ; 30mn avant le début du

traitement. Il faut souligner le risque de lyse tumorale, qui peut conduire à un risque vital lors de la mise en route d'une première cure de chimiothérapie chez certains patients. Son traitement repose sur l'hyper diurèse alcaline associée aux urico-éliminateurs, et à la dialyse dans les formes menaçantes. Comme il a été souligné précédemment l'hyperhydratation est de règle, accompagnant tout traitement à base de cisplatine.

Les traitements des aplasies fébriles survenant dans les inter cures de chimiothérapies reposent sur les principes habituels de la réanimation hématologique qui consiste à l'injection de facteurs de croissances associés aux antibiotiques (cephalosporines de 3^e génération). Enfin dès l'hospitalisation il faut traiter l'hypoalbuminémie.

5.6.6. Adaptation des drogues

Si le nombre de granulocytes neutrophiles est compris entre 500 et 900 / mm³ et celui des plaquettes entre 50.000 et 74.000 / mm³, la dose de gemcitabine est réduite de 25% et celle de cisplatine de 50%.

Par contre, si le nombre de granulocytes neutrophiles est inférieur à 500 / mm³ et celui des plaquettes, inférieur à 50.000 / mm³, la cure de chimiothérapie est annulée et est reportée d'une semaine et si persistance administration des facteurs de croissance 5 µg /kg/j pendant 5 jours consécutifs et transfusion de concentré plaquettaire unique (CUP) à raison 5x10¹⁰ plaquettes pour 7 à 10 kg de poids (1 CUP=6 10¹¹ de plaquettes).

La dose de cisplatine est adaptée à la valeur de la clearance de la créatinine.

5.7. CRITERES DE JUGEMENTS

L'évaluation thérapeutique était effectuée à la fin des 3 cures, selon des critères cliniques et tomodensitométriques. La rémission complète était définie par la disparition de toutes les anomalies cliniques et radiologiques initiales.

La réponse partielle a été définie par une régression tumorale comprise entre 50 et 75% de la masse initiale. Les non-réponses ou échec ou échappement correspondaient à une régression tumorale inférieure à 50% ou à une progression dans un site initial ou nouveau, au cours du traitement. La survie globale était calculée depuis le début du traitement jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause. La survie sans rechute était calculée depuis le début du traitement jusqu'à la rechute.

Chapitre n°6 :

Résultats

6. RESULTATS

Entre mars 2003 et juin 2006, 100 malades ont été inclus dans l'essai clinique de phase III randomisée uni centrique que nous avons conduit.

La randomisation est du type simple aveugle. Elle consiste à introduire un malade dans tel ou tel protocole, en fonction de sa première consultation, après la rechute.

Le premier patient arrivé recevra le protocole GPD alors que le second recevra le protocole ESAP et ainsi de suite.

Parmi ces 100 malades, 4 ont été exclues de la première cure

Deux² patients du groupe B pour thrombopénie sévère à moins de 10.000 plaquettes / mm³ et 2 patientes du groupe A, une pour avoir développé une insuffisance rénale (créatinine 84 mg / l) et l'autre, suite à une gastrite hémorragique, secondaire aux corticoïdes.

Dans ce qui suit, nous allons rapporter les résultats obtenus, sous formes de tableaux accompagnés de leurs graphes respectifs, selon :

- ✓ L'âge et le sexe
- ✓ Le type histologique
- ✓ Le stade évolutif
- ✓ L'état général
- ✓ L'index pronostic international

6.1. PRESENTATION DES RESULTATS

6.1.1. Selon l'âge et le sexe

L'âge moyen dans notre cohorte est de 47 ans avec un intervalle compris entre 19 et 76 ans

Le sexe ratio est de 1.2 (homme : 55.5% vs femme : 44.5%)

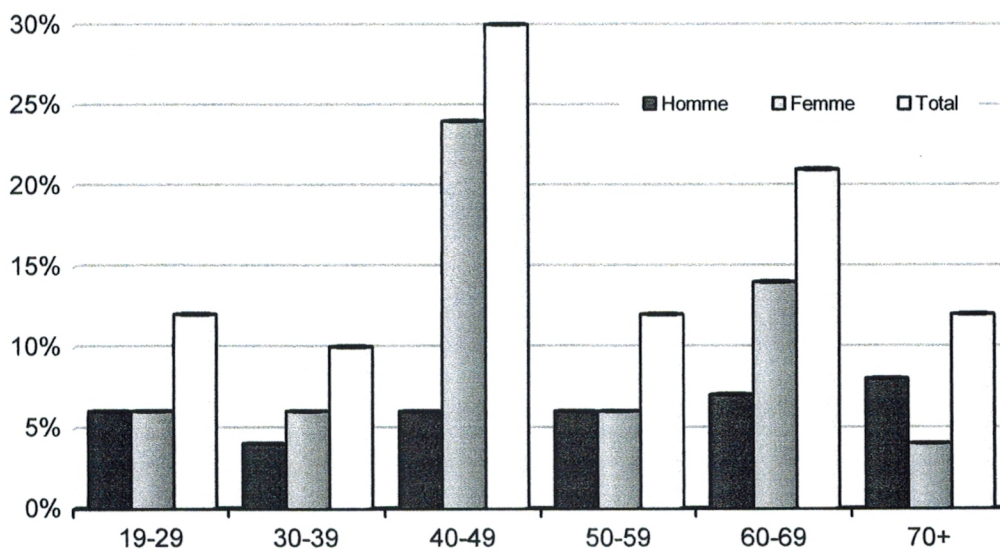
Tableau 4. Répartition des patients par âge et par sexe dans les deux groupes

Echantillonnage	Groupe A	Groupe B	<i>p</i>	
Âge moyen	47 ans	49 ans	0.9	ns
Homme	56%	50%	0.9	ns
Femme	44%	43%	0.9	ns

ns : non significatif

L'étude de la répartition des patients par tranche d'âge de 10 ans, montre un premier pic entre 40 et 49 ans et un deuxième pic, moins important entre 60 et 69 ans, dominé par le sexe féminin. La fréquence diminue par ailleurs, à partir de 70 ans dans les deux sexes.

Figure 5. Répartition en pourcentage des patients par tranches d'âge de 10 ans et par sexe



On remarque que la localisation ganglionnaire est la plus fréquente 86% v 92% avec une atteinte médiastinale dans 23% v 25% des cas respectivement dans les groupes A et B. L'atteinte médullaire est retrouvée dans 25% v 23% des cas respectivement dans les groupe A et B

Tableau 5. Répartition des patients selon la localisation

Groupe	A	B	p	
Adénopathies	86%	92%	0.9	ns
Splénomégalie	32%	25%	0.9	ns
Hépatomégalie	10%	9.8%	0.9	ns
Atteinte ORL	17%	17%	0.1	ns
Atteinte médiastinale	23%	26%	0.1	ns
Atteinte médullaire	25%	23%	0.1	ns

La tumeur est supérieure à 7 cm « Bulky » chez deux patients du groupe B (annexe 8).

	Groupe A	Groupe B	P
LDH augmentée	41%	43%	0.9

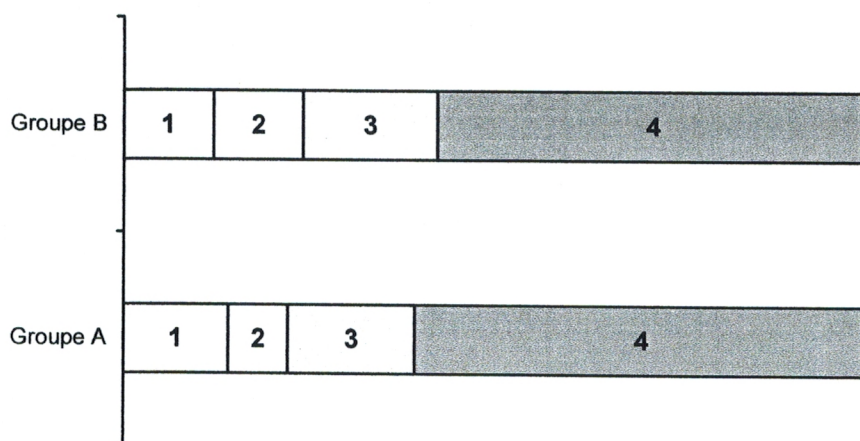
6.1.2. Selon le type histologique

La classification adoptée dans notre étude est la classification de l'OMS

Tableau 6. Répartition selon le type histologique dans les deux groupes

	Groupe A	Groupe B	p
Immunoblastique	14 %	12 %	NS
Anaplasique	8%	12 %	NS
Grandes cellules B riche en T	17 %	18 %	NS
Centroblastique	61 %	58 %	NS

Figure 7. Proportion des types histologiques dans chaque groupe



1. Immunoblastique, 2. Anaplasique, 3. Grandes cellules B riche en T, 4. Centroblastique

On remarque que le type centroblastique prédomine par rapport aux autres types et les LNH B (84 %) sont plus fréquents que les LNH T (16 %). Les cellules tumorales B exprime les antigènes CD₁₉, CD₂₀, CD₂₂, CD₄₅

Les cellules tumorales T exprime les antigènes CD₃ MA ALK. Les détails des marqueurs antigéniques ne sont pas retrouvés dans tous les comptes rendus d'anatomie pathologie de nos patients

Tableau 7. Répartition des patients selon le stade anatomique

	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Groupe A	20%	32%	26%	22%
Groupe B	18.5%	30%	30.5%	21%
<i>P</i>	0.9(ns)	0.095(ns)	0.9(ns)	0.9(ns)

On remarque un taux élevé des stades avancés III et IV dans les deux groupes (51.5%.dans le groupe B et 43 % dans le groupe A)

6.1.3. Selon l'état général

L'état général des malades est évalué par :

- ✓ L'existence de signes généraux, signes B retrouvés dans 42% des cas
- ✓ L'indice de performance statut, ECOG supérieur à 1 chez 42.5 % des patients.

	Groupe A	Groupe B	P
Signe B	49%	40%	0.9 ns
PS >1	42%	43%	0.9 ns

6.1.4. Selon les critères de l'index pronostic international (IPI)

Dans notre cohorte nous avons un score IPI de 0 à 2 chez 69% dans le groupe B et chez 58.25 % dans le groupe A. Les résultats sont détaillés dans le tableau qui suit.

Tableau 9. Répartition des patients dans les deux groupes selon l'indice IPI

Degré	Score	Groupe A	groupe B	p
Faible	0 ou 1	27 %	33%	0.1(ns)
Faible intermédiaire	2	31.25%	36%	
Fort intermédiaire	3	29.1%	24%	0.1(ns)
Fort	4	12.5%	7%	

6.1.5. Selon le statut des patients

	Groupe A	Groupe B	p
Patients en rechute	56.3%	58%	NS
Patients réfractaires	43.7%	42%	NS

6.1.6. Incidents et accidents (toxicité)

La toxicité est appréciée en fonctions des critères OMS de toxicité qui sont :

Tableau 10. Critères OMS de toxicité post chimiothérapie

Grade	0	1	2	3	4
Hémoglobine g/dl	> 11g	9.5 - 11	8 - 9.5	6.5 - 7.9	< 6.5
PN ($10^9/L$)	> 2000	1500-1900	1000 -1400	500-900	500
Plaquettes ($10^9/L$)	> 100000	75000-90000	50000 -74000	25000-49000	25 000

Le tableau comparatif suivant représente les incidents et accidents dans les 2 groupes A et B. Les incidents et accidents à caractère de toxicité médicamenteuse, constatés à travers cet essai clinique, se caractérisent par la prédominance des leucopénies de grade 3 et 4 chez les patients sous ESAP, soit un taux de 63% versus 18.20 %. $\chi^2 = 10.78$ ($p < 0.001$) ayant en plus, nécessité une hospitalisation de 10 jours pour administration d'une antibiothérapie à large spectre et de facteurs de croissance quand, ces derniers étaient disponibles.

Tableau 11. Toxicité hématologique et non hématologique dans les deux groupes

Toxicité	GPD				ESAP				p
	Grade	1	2	3	4	1	2	3	
Leucopénie	6	28	12	6.20	3.60	8.60	19	44	0.001
Thrombopénie	23	27	29	12	10	7	5	6.6	0.001
Anémie	12	15	10	0	17	9.60	5	6.50	NS
Mucite	5	9	0	0	8.7	11.9	3.8	2	NS
Infection	16	13	0	0	0	10	12	8	0.001
Rénale	0	0	0	0	0	0	0	0	NS
Vomissement	77	23	0	0	69	31	0	0	NS
Diarrhées	0	0	0	0	10	14	0	0	NS

Parmi ces 30 malades qui ont développé une leucopénie sévère, uniquement 13 patients ont pu bénéficier de facteurs de croissances

Les autres patients ont été mis sous antibiothérapie à large spectre : céphalosporine de troisième génération. Les thrombopénies de grade 3 et 4 (41% versus 11.6%) ($p < 0.001$) observées dans le groupe de patients sous GPD étaient jugulées par l'administration de plaquettes et de corticoïdes.

les plaquettes sont administrées soit par perfusion de plasma riche en plaquette et c'est ce qui est disponible à Tlemcen ; un minimum de 5 PRP/ malade ont été nécessaire pour éviter le risque hémorragique

soit par transfusion de culot plaquettaire unique CUP qui nous sont délivrés grâce à l'équipe du service d'hématologie d'Oran ; ainsi 11 patients du groupe B et 3 patients du groupe A ont pu en bénéficier

Un CUP par malade était suffisant pour prévenir ou arrêter l'hémorragie. Par contre les cas d'anémie profonde, de grade 3 et 4 n'ont été observée que dans 11.50 et 10 % des cas, respectivement dans les deux groupes A et B de patients. Un à deux culots globulaires était suffisant pour corriger l'anémie.

6.2. ANALYSE THERAPEUTIQUE

6.2 .1. Les réponses

L'évaluation comparative des différentes réponses montre l'existence d'une chimiosensibilité favorable au traitement par GPD pour l'obtention de réponse globale notamment avec une différence significative ($\chi^2=5.12$, $p<0.01$).

Tableau 12. Représentation des réponses thérapeutiques dans les deux protocoles

	RC	RP	RG	Progression	PDV
ESAP	37.5% : 18/48	17% : 8/48	54.5%	31% : 15/48	5/48
GPD	29% : 14/48	33.5% : 16/48	62.5%	25% : 12/48	4/48
<i>p</i>	<i>0.1</i>	<i>0.01</i>	<i>0.01</i>		

L'ESAP paraissant plus efficace en terme de rémission complète à 37.5% versus 29%.mais la différence est statistiquement non significative $\chi^2=1.78$, DNS

Quoiqu'il en soit. il n'est pas certain que l'obtention d'une véritable rémission complète. apporte un avantage réel par rapport à une rémission partielle. pour l'avenir thérapeutique des malades.

6.2.2. Les rechutes

Les taux de rechutes survenant après rémission complète et partielle dans les deux groupes de patients a été observé à raison de 69% v 40% avec une différence significative en faveur du groupe mis GPD ($\chi^2 =4.2$, $p = 0.025$)

Tableau 13. pourcentage des rechutes dans les deux groupes

	Après RC	Après RP	Total
Groupe A	11 /18	7/8	18/26 (69%)
Groupe B	6/14	6/16	12/30 (40%)
P	0.9(ns)	0.01	0.025

Le délai moyen d'apparition de la rechute est de 1 à 3 mois à la fin du traitement dans les deux groupes.

6.2.3. Les décès

Les causes de décès sont dans 47% liées à la progression de la maladie, par envahissement de tous les organes en particulier de la moelle osseuse.

Tableau 14. Proportion des décès dans les deux groupes

	Décès	ESAP	GPD	p
Par progression de la maladie		13/15	10/12	0.10 ns
	Après RC	4/18	3/14	0.90 ns
	Après RP	4/8	4/16	0.90 ns
	Total des décès	21(51%)	17(40%)	0.90 ns

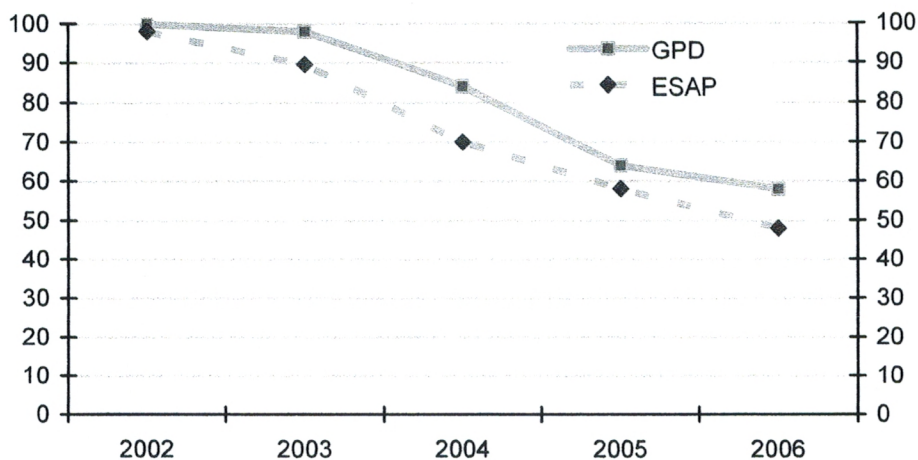
Le taux des décès est plus important dans le groupe A (51% v 40%) mais statistiquement non significatif ($\chi^2=1.13$, DNS)

6.2.4 La survie

Le suivi médian des malades est de 13 mois, allant de 3 mois à 3 ans

Le taux de survie globale à 3 ans est respectivement de 48 % et 58 % pour les groupes A et B avec une différence statistiquement significative $p = 0.01$

Figure 8. Courbe de survie globale des patients dans les deux groupes



Le test de Log Rank a mis en évidence une différence significative entre les deux courbes de survie ($\chi^2 = 3.87 ; p < 0.025$)

La médiane de survie est de 28 mois dans le groupe ESAP ; celle concernant le groupe GPD n'ayant pu être déterminée, par insuffisance de recul. Néanmoins elle est supérieure à 3 ans.

Chapitre n°7 :

Discussion

7. DISCUSSION

A la lumière des résultats obtenus par cette étude prospective uni centrique randomisée simple aveugle où les malades sont affectés au hasard au travers de deux groupes de patients et, au terme de laquelle la survie globale des 2 protocoles est comparée, nous pouvons faire les remarques et les commentaires suivants :

7.1 EN FONCTION DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Nous avons regroupé dans un tableau comparatif, les caractéristiques respectives aux deux groupes A et B de patients.

En dépit d'un petit échantillon étudié de malades, la population est homogène. Les malades présentent les mêmes caractéristiques. Avec des χ^2 non significatifs pour l'ensemble des caractéristiques comme l'illustre bien le tableau comparatif.

– L'âge moyen des patients dans les deux groupes A et B est, respectivement de 47 ans et 49 ans, soit 47.5 ans pour les deux groupes. Il est compris entre 17 et 76 ans.

Deux pics de fréquence, l'un à 49 ans et l'autre à 60 ans, sont également observés. Mais, à l'instar de ce qui est souvent rapportée par la littérature, on constate d'une diminution notable du nombre de malades dans notre étude, à partir de 70 ans.

– Selon le sexe, notre étude a intéressé : A = 56 % et B = 50 % d'hommes versus A = 44 % et B = 43 % de femmes, donnant un sexe ratio de 1,2.

Une légère prédominance masculine est donc observée par rapport aux données de la littérature qui montre un sexe ratio de 1.41, plus en faveur du sexe masculin ^[7].

Tableau 15. Comparaison des caractéristiques des patients dans les deux groupes en pourcentage

Groupe	ESAP	GPD	P
Échantillonnage			
Age moyen	47 ans	49ans	0.9
Homme	56	50	0.9
Femme	44	43	0.9
Type histologique			
LNH immunoblastique	14	12	0.9
LNH anaplasique	8	12	0.9
LNH à grandes cellules B riche enT	17	18	0.9
LNH Centroblastique	61	58	NS
Phénotypage			
Phénotype B	82	83	NS
Phénotype T	15	16	
Extension			
Signes B	49	40	0.9
PS < 1	58	56	
PS > 1	42	43	0.
Stade I	20	18.5	0.9
Stade II	32	30	0.9
Stade III	26	30.5	NS
Stade IV	22	21	NS
Adénopathies	86	92	NS
Atteinte médullaire	25	23	NS
Splénomégalie	32	25	0.1
Hépatomégalie	10	9.8	0.9
Atteinte du médiastin	23	26	0.1
Atteinte ORL	17	17	0.1
LDH augmentée	41	43	NS
Score 3 et 4	41.6	31	0.1

NS : non significatif

– Selon l'étendue clinique des atteintes, nous retrouvons dans notre série 62 % versus 58.5 % de stade localisés I et II et 48 % versus 51.5% de stades étendus III et IV, respectivement dans les groupes A et B.

Par type histologique, les LNH centroblastiques restent le plus souvent rencontrés, à concurrence de 61 % versus 58 %, respectivement dans les deux groupes A et B de patients. L'immuno phénotype B représente 82 % dans cette série, qui est tout à fait comparable aux études internationales.

– A noter que l'immunophénotypage B et T a été réalisé chez tous les patients par rapport aux marqueurs antigéniques (CD) qui n'ont été fait que chez 38 patients.

– Selon l'atteinte ganglionnaire et /ou extra ganglionnaire qui est sans différence entre le groupe A et B :

- Ganglionnaire dans 86 %v92%
- Extra ganglionnaire dans 47 %, principalement ORL dont 17 % est histologiquement prouvée.
- Les autres localisations, pleurale, pulmonaire, hépatique osseuse et autres, ne sont cependant pas certaines, n'ayant dans aucun cas, fait l'objet de prélèvement destiné à un diagnostic histopathologique. vue que leur accès est difficile voir dans certains cas risqué.
- Une SPM est retrouvée dans 32 % et 25 % des cas.
- L'atteinte médullaire représente 25 % et 23 % des cas.
- L'atteinte du médiastin est retrouvée dans 23 % et 26 % des cas.

Par ailleurs, le taux élevé de LDH dans 41% versus 43% des cas retenir l'attention.

Dans notre série du groupe B les deux patients avec une forte masse tumorale dite « Bulky » ont répondu de façon spectaculaire avec disparition de plus de 90% de la tumeur cependant ,un patient a rechuté des l'arrêt du traitement avec reprise du syndrome tumoral.

L'état général des malades est évalué par l'existence de signes généraux (signe B) dans 44% des cas et par l'indice d'activité ECOG, supérieur à 1 dans 42% versus 43% des cas, déterminant ainsi la gravité clinique. ce qui nous donne un IPI score 3-4 dans 41.5%v 31% respectivement dans les groupe A et B

Nous n'avons pas relevé de différence en terme d'âge, ECOG, de stade évolutif ou de type histologique entre les résultats des deux groupes A et B avec des χ^2 DNS (Tableau 15.)

7.2. EN FONCTION DES RESULTATS THERAPEUTIQUES

7.2.1. Efficacité

Cette étude participe à l'évaluation de l'efficacité et la tolérance de deux protocoles de chimiothérapie dans le traitement de LNH à grandes cellules, réfractaires ou en rechute, après chimiothérapie de première ligne de type CHOP :

L'ESAP dont l'efficience est connue et prouvée dans le traitement des LNH en échappement notamment.

Cortelazzo et son équipe ^[24] rapporte dans sa publication sur le traitement de rattrapage des LNH à grandes cellules que Les taux de survies avec les protocoles de chimiothérapie de rattrapage de type MINE, DHAP, ESHAP..., sans autogreffe, sont de l'ordre de 20% à deux ans

Les mêmes conclusions sont déduites des études réalisées en 1998 par Romaguerra et coll. ^[25]

L'étude de l'équipe de Oztürk M.A. ^[26] publiée en 2002 comprenant 32 patients atteints de LNH à grandes cellules en rechute ou en échappement traités par le protocole ESAP a montré l'efficacité de cette association avec un taux de réponse 50% (RC :28% ;RP :25%)

L'équipe de Choi CW en Corée en 1999^[27] a testé le protocole ESHAP chez 40 patients dont 32 patients atteints de LNH agressifs et 8 patients atteints de LNH indolents ; avec les résultats suivants : RC (22%), RP (47%), médiane de survie est de 12 mois

Ce protocole est Largement utilisé dans les services d'hématologie en Algérie.

Le GPD à base de gemcitabine, cisplatine et dexaméthasone ; encore au stade d'essai thérapeutique par de nombreuses équipes [50, 56, 75,76, 77 - 79].

Per Bernell et coll. en 1997 [56] obtiennent 50% à 60% de rémission dans une étude menée chez des patients atteints de LNH agressifs en rechute avec une toxicité modérée à la gemcitabine.

L'étude prospective menée par Fossa et coll. en 1999 [57] a montré l'efficacité de la molécule avec 20% de RP et une médiane de survie à 6 mois.. La réponse est modeste mais l'efficacité de la gemcitabine est démontrée.

Savage et coll. [58] testa la gemcitabine comme traitement de sauvetage, chez 50 patients souffrants de LNH à grandes cellules avec des résultats satisfaisants

Dumontet et coll. [60], conduisant une étude multicentrique phase II sur, 36 patients, entraînant une RG à 25%

Salleh S. et coll. [62] incluent 10 patients souffrant de LNH T réfractaires dans une étude avec la gemcitabine. Les auteurs obtiennent 60% de RG. Ce qui constitue des résultats encourageants.

L'effet synergique anti tumoral des deux molécules, gemcitabine + cisplatine et l'absence de résistance croisée entre elles, justifient leur association dans le traitement des LNH en échappement^[68, - 72] Des études pré cliniques ont démontré une action synergique entre la gemcitabine et la cisplatine.

Au Mexique, Aviles et coll. [73] entament une étude pilote sur 30 patients, avec gemcitabine et cisplatine Ils obtiennent 53% RC avec une médiane de survie de 3 ans.

L'équipe d'Emmanouilides C. à Los Angeles [74-75] établi que l'association gemcitabine et cisplatine dans le traitement des LNH réfractaires ou en rechute est favorable (RG 50%.)

L'équipe de M.Cramp [76-77] au Canada a conduit une étude similaire avec des résultats satisfaisants obtenus (RG 49%) ont motivé la mise en œuvre d'une étude de phase III, actuellement en cours et comparant le protocole GPD à l'ESHAP [70].

Cette association paraît véritablement très prometteuse.

Ian Chau et coll. [78-79] ont testé l'association gemcitabine, cisplatine et methylprednisolone lui donnant le nom de protocole GEMP :gemcitabine -cisplatine – methylprednisolone, Cure donnée tous les 28 j.

20 patients d'âge moyen égal à 38 ans ont été étudiés. Les auteurs ont obtenu 80% de RG avec une médiane de survie de 42 mois.

Ce protocole peut donc être employé comme traitement de sauvetage des LNH qui rechutent après plusieurs régimes de traitement de première ligne.

Notre cohorte représente un groupe de patients atteints de LNH de mauvais pronostic, dont l'issue est particulièrement défavorable avec les caractéristiques suivantes :

- IPI de score 3-4 chez 41.5 % des patients v 31%
- Pourcentage élevé de stades étendus : 48% v 51.5%
- LDH élevé chez 42% des malades
- Signes B caractérisant 44 % des sujets.

Malgré ces données défavorables de départ, l'application du protocole GPD nous a permis d'obtenir un taux de réponse globale de 62.5 % versus 54.5 % ($\chi^2=5.12$), correspondant à un résultat au moins équivalent à ceux rapportées dans la littérature. [74-76-77]. avec une survie à 3 ans de 58% dans le groupe B V 48% dans le groupe A ($\chi^2=3.87$) ;

Donc avec une différence significative entre les deux groupes, favorable pour le protocole GPD.

Par ailleurs on constate un taux de rechute plus important dans le groupe A (69 % v 40%) avec une différence significative ($\chi^2 = 4.2$)

7.2.2. La toxicité

Il n'y a pas de décès lié aux traitements dans le groupe B ; les décès recensés dans nos résultats étant dus à la progression de la maladie.

Par contre, 3 décès par septicémie secondaire à des leuco neutropénies sévères de grade 4 sont observés dans le bras traité par l'ESAP.

Une hospitalisation allant de 8 à 10 jours avec utilisation d'antibiotiques à large spectre et de facteurs de croissance lorsque qu'ils sont disponibles, est souvent nécessaires, pour infection sévère secondaire à la leuco neutropénie grade 3-4 puisque retrouvées dans 63 % des cas.

De plus, même en l'absence d'effets secondaires de type infectieux notamment, un minimum de 5 jours d'hospitalisation est prescrit ; l'administration des drogues composant Le protocole ESAP se faisant en perfusion continue.

En revanche, le protocole GPD soumis à évaluation, celui du deuxième bras, présente le grand avantage de ne nécessiter aucune hospitalisation.

La toxicité hématologique rencontrée dans ce groupe est essentiellement représentée par la thrombopénie de grade 3-4 (41%) systématiquement jugulée par l'utilisation thérapeutique de concentrés de plaquettes sanguines et la prescription d'une corticothérapie à doses hémostatiques en hôpital du jour.

Par ailleurs deux malades sont sortis du protocole pour avoir développé une thrombopénie sévère inférieure à 10 .000 avec un syndrome hémorragique

Excepté un seul patient, précocement sevré du protocole ESAP pour avoir développé une insuffisance rénale avec une créatininémie à 84 mg / l à la suite de la première cure, aucune toxicité rénale n'a été observée dans les deux groupes.

Les incidents mineurs enfin, sont dominés par les vomissements dans les proportions de 69 % versus 77 %, respectivement pour les groupes A et B.

7.3. INTERET ET LIMITE DU TRAVAIL

La revue de la littérature dans le domaine de l'application de protocoles thérapeutiques à base de gemcitabine apparaît relativement peu fournie, ne relatant que quelques observations ponctuelles. Ceci nous permet de contribuer à éclairer davantage cette voie de recherche.

En raison du petit nombre de patients, il n'a pas été possible d'évaluer l'influence de certains facteurs sur la survie (IPI, ECOG, LDH, stade, type Histologique)

Nous avons eu des difficultés pour la réalisation des biopsies ainsi que pour l'étude anatomopathologique.

L'immunomarquage n'est pas réalisé de façon systématique chez tous nos patients car cet examen nécessite l'envoi des prélèvements histologiques en France

La rupture fréquente des facteurs de croissance et la non disponibilité de culots plaquettaires représente un sérieux handicap dans la prise en charge de nos patients.

Au cours de cet essai thérapeutique, tous les patients ont reçu leurs pleines doses de chimiothérapie dans le respect des espacements des cures, de 4 semaines pour les deux protocoles, sauf pour 2 patients pour lesquels une semaine de retard a été relevée, sans incidence sur la réponse,.

Le recul insuffisant ne nous a pas permis de déterminer la médiane de survie dans le bras GPD et la survie globale dans les deux bras. En attente d'un recul temporel suffisant, Il est prévu de compléter ce travail et ce, dans le cadre d'un projet de recherche multicentrique en cours de réalisation dans le cadre du laboratoire de recherche sur le cancer de la faculté de médecine de Tlemcen.

Chapitre n°8 :

Conclusion

8. CONCLUSION

Les LNH à grandes cellules représentent la forme agressive de haut grade ou de grade intermédiaire de malignité, où les cellules cancéreuses se développent et se propagent rapidement dans le corps.

Si la maladie n'est pas traitée à temps, le patient qui en est atteint peut mourir dans les six mois à 24 mois (2 ans) certes mais, contrairement au LNH indolents, le traitement peut aboutir à la guérison.

Les formes localisées de LNH à grandes cellules sont classiquement soumises au protocole CHOP suivi de radiothérapie, protocole qui aboutit à des taux de rémission complète de 63 %, et une survie globale à 82 % à 84 mois et des rechutes estimées à 10%. [7]

Les formes étendues quant à elles, sont soumises à la seule chimiothérapie avec, un taux de rémission complète de 61 %, une survie globale de 66 % à 84 mois et des taux de rechute à 47 %. [7-131]

Le traitement de rattrapage de ces LNH à grandes cellules réfractaires ou en rechute pose un problème important de stratégie thérapeutique à adopter puisque globalement, près de 60% des formes étendues et près de 30% des formes initialement localisées restent concernés [24].

Pour cela, deux types de conduite thérapeutique peuvent être adoptés :

- Chimiothérapie seule [26]
- Chimiothérapie intensive suivie d'autogreffe de cellules souches, [132] actuellement non réalisable dans notre service d'hématologie du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen.

Nous avons donc opté pour la première possibilité qui est la chimiothérapie seule

Le choix est difficile entre les différents protocoles mis à notre disposition pour le traitement des LNH en rechutes ou ceux qui, échappent à la chimiothérapie de première ligne.

Il s'agit du CHOP renforcé par du platine ou par l'étoposide ou par le methotrexate ^[133-134]

Ou bien des protocoles à base d'aracytine et des sels de platines (ESAP ,DHAP..)^[24-25]

L'utilisation de la Gemcitabine, comme analogue de l'aracytine, testée seule ou en association avec d'autres drogues, en particulier les corticoïdes et les sels de platines dans différents pays occidentaux Amérique, Canada Italie, France, et orientaux tels que la Chine et le Japon. ^[50, 63, 64, 66, 67, 79] nous a conduit à l'évaluer dans un essai thérapeutique, sachant que ces protocoles à base de Gemcitabine ont montré une efficacité certaine, une tolérance acceptable ^[50, 52, 56, 58], motivant l'utilisation de la Gemcitabine dans notre étude.

Les résultats obtenus dans notre série montrent que les patients présentent les mêmes caractéristiques cliniques et biologiques. ($\chi^2 = \text{NS}$)

Cependant, un avantage significatif en terme de réponses globales et de survie a 3ans apparaît en faveur des malades mis sous traitement GPD avec respectivement un $\chi^2 = 5.13$ et $p < 0.1$ et $\chi^2 = 3.87$ et $p < 0.025$

La toxicité est plus importante dans le groupe A sous ESAP avec 3 décès par septicémies faisant suite à des leuco neutropénies de grade 3 et 4, ainsi réparties : 63% dans le groupe A versus 18.5% dans le groupe B, $p < 0.001$.

Le coût du GPD est légèrement plus élevé que celui de l'ESAP :

- Une cure de GPD revient à 47 225,38 DA, soit : $(22\ 992.79 \times 2) + (391.54 \times 3) + (32.59 \times 2)$
- Une cure d'ESAP équivaut à 33 750,43 DA, soit $(6\ 633.13 \times 4) + (391.54 \times 4) + (227.2 \times 20) + (84.75 \times 13)$

Mais ce désavantage du prix de revient du protocole GPD est largement compensé par les frais d'une hospitalisation plus longue, la prescription de facteurs de croissance et d'antibiotiques à large spectre de 3ème génération, lors de l'utilisation du protocole ESAP

Tableau 16. Prix unitaires des différentes molécules utilisées dans les deux groupes

Médicament	Présentation (ampoule)	Prix unitaire (DA)
Gemcitabine	1 g	22.992.79
Cisplatine	25 mg	391.54
Etoposide	100 mg	6633.13
Aracytine	100 mg	227.20
Solumedrol	40 mg	84.75
Dexamethasone	20mg	32.75

Malgré que ces dépenses ne soient pas ressenties, ni par le patient ni par le médecin (gratuité des soins) ; il existe un confort certain et pour le malade et pour le médecin (disponibilité de lit d'hospitalisation) ; Lorsque le traitement est fait en hôpital de jour. Ainsi les objectifs de l'étude nous semblent atteints.

Le choix du protocole à base de gemcitabine dans le traitement des LNH réfractaires ou en rechute paraît judicieux, car justifié en terme d'efficacité thérapeutique et toxicité.

Il est justifiable en terme de coût global de prise en charge de ces LNH.

A la question de savoir si cette association devient le protocole standard de traitement des LNH en rechute ou réfractaire, un recul thérapeutique plus important, la conduite d'essais thérapeutiques identiques ou analogues par d'autres équipes ou mieux encore la mise en œuvre d'essais multicentriques à recrutement académiquement plus étendu, semblent utiles pour répondre

Les résultats modestes, obtenus chez les patients de pronostic défavorable, nourrissent et imposent simplement, la perspective de réfléchir à l'introduction de nouvelles modalités thérapeutiques telle que l'emploi additionnel de l'immunothérapie ^[130-135-136]. Cette voie de recherche reste d'ailleurs à explorer, notamment dans l'espoir d'améliorer les taux de survie sans rechute.

Annexes

Annexe 1. Consensus sur le traitement des LNH ganglionnaires de l'adulte.

A- LMNH indolents

1- abstention thérapeutique avec surveillance bimestrielle chez les patients ne présentant aucun élément suivant :

- T > 7 cm
- plus de 3 ganglions sup 3 cm
- SPM volumineuse
- épanchement des séreuses
- tumeur compressive
- statuts performants sup 1
- absence de symptôme B
- LDH élevé

2- patient présentant 1 ou plusieurs facteurs ci dessus.

2.1. Formes localisées

Selon le lieu du traitement

- 4 CHOP 21+ RT 30 à 50GY selon le volume de la tumeur .30GY MALT
- 4 CHOP évaluation après 4 cycle : réponse+ 4CHOP

Absence de réponse ou aggravation : abstention avec surveillance ou CHOP renforcé plat/

2. 2. Formes étendues

Selon le lieu de traitement

- 8 CHOP
 - 8 CHOP PLAT
 - CHOP +intensification +autogreffe
- Evaluation après 4 cures

B. – LMNH agressifs

I. LNH à GC

1. Patients de moins de 60ans

1.1. Formes localisées

Selon le lieu de traitement et la disponibilité du rituximab

- RCHOP 8cures
- 8 CHOP
- 4 CHOP platine + radiothérapie
- 8 CHOP Platine

1-2 : formes étendues

- RCHOP 8 cures
- CHOP 4cures
- 4CHOP PLAT si échec CHOP PLAT/etoposide ou MTX OU GEMCITABINE
- CHOP PLAT 8cures

2. patients de plus de 60ans

2.1. Formes localisées

- 4 CHOP +RT
- 8 CHOP

2.2. Formes étendues –PS<1 :CHOP 8 cures tous les 21 j

- Si échec après 4 cycles 4 cures CHOPPLAT/ETOPOSIDE
- PS SUP 1 miniCHOP 4 à 8 cycles selon tolérance

II. LNH médiastinal

C2H2OAP +facteurs de croissances

III. LNH préiphérique nasal

CHOP +RT 50GY

IV. LNH lymphoblastique leucémisé

Linker chez les moins de 60ans

V. LNH de Burkitt

COP-COPADEM

Annexe 2. Classification Ann Arbor

Classification anatomo-clinique des lymphomes non hodgkiniens (classification d'Ann-Arbor)

Stade I Stade IE	Une seule aire ganglionnaire atteinte Atteinte d'un seul territoire extraganglionnaire
Stade II	≥ 2 aires ganglionnaires atteintes d'un même côté du diaphragme préciser le nombre d'aires ganglionnaires atteintes par II(1), II(2)...
Stade IIE	Associé à une atteinte extraganglionnaire de contiguïté
Stade III Stade IIIS Stade IIIE Stade IIIES	Atteinte ganglionnaire sus-et sous- diaphragmatique Associé à une atteinte splénique Associé à une atteinte extraganglionnaire localisée Associé à une atteinte extraganglionnaire et splénique
Stade IV	Existence d'une atteinte viscérale : cutanée, digestive, foie, poumon, moelle osseuse, os avec ou sans atteinte ganglionnaire

L'absence ou la présence de fièvre (au moins 38°C pendant 15 jours consécutifs sans infection documentée), de sueurs nocturnes ou d'une perte de poids d'au moins 10 pour 100 du poids au cours des 6 mois précédents sont indiquées respectivement par lettre suffixe A ou B.

Annexe 3. Echelle d'activité selon l'ECOG (« Eastern Cooperative Oncology Group »)

- 0 Absence de symptômes
- 1 Sujet symptomatique, mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale
- 2 Sujet alité moins de 50% de la journée
- 3 Sujet alité plus de 50% de la journée
- 4 Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens

Annexe 4. Index Pronostique International (IPI)

Groupe de risque	Nombre de facteurs
Faible	0 ou 1
Intermédiaire faible	2
Intermédiaire élevé	3
Elevé	4 ou 5

Facteurs de mauvais pronostic

- L'âge ≤ 60 ans vs > 60 ans
- Le stade d'Ann Arbor : I-II versus III-IV
- L'indice d'activité ECOG
- : 0-1 versus ≥ 2
- Le nombre de localisations extra ganglionnaires : 0-1 versus ≥ 2
- Le taux sérique de la LDH : $\leq N$ versus $> N$.

Annexe 5. Classification REAL

Aspects anatomo-pathologiques des lymphomes non hodgkiniens : classification de REAL et équivalence WF (« Working formulation » ou formulation de travail à usage des cliniciens)

Dénomination REAL	Equivalence WF	Aspects anatomo-pathologiques	Immunophénotype	Anomalie cytogénétique eu/ou moléculaire
<p>Lymphome centro-folliculaire</p> <p>a. à prédominance de petites cellules (grade I) b. mixte (grade II) c. à prédominance de grandes cellules >50% de centroblastes (grade III)</p> <p>Variante : lymphome centro-folliculaire diffus (à prédominance de petites cellules)</p>	<p>Folliculaire à petites cellules clivées (B), mixte (C) ou à grandes cellules (D)</p> <p>Diffus à petites cellules clivées (E) ou diffus mixte (F)</p>	<p>•Cellules d'origine centro-folliculaire, •Architecture folliculaire ± diffuse ± sclérose •Centrocytes et centroblastes</p> <p>Prolifération diffuse de centrocytes</p>	<p>CD19+, CD20+, CD79a+, CD10+/-, CD23-/+ , CD5-, bcl2+, SigM+/-, SigD+/-</p> <p>idem</p>	<p>t (14;18) réarrangement bcl2</p>
<p>Lymphome lymphocytaire B</p> <p>Variante prolymphocytaire</p> <p>Variante avec différenciation plasmocytoïde</p>	<p>Lymphome à petits lymphocytes (A)</p>	<p>Infiltration diffuse de petits lymphocytes</p> <p>> 50% de cellules avec un noyau un peu irrégulier, une chromatine mottée, un nucléole central volumineux</p> <p>Présence de plasmocytes et de cellules intermédiaires (lymphoplasmocytes)</p>	<p>CD19+, CD20+, CD5+, CD23+, CD10-, SigM+ faible, SigD+/- Idem CD5+/- Sig++</p> <p>Clg+ IGM sérique monoclonale</p>	<p>Trisomie 12 (30%) Anomalies 13q Réarrangements IgH+, IgL+</p>
<p>Lymphome lymphoplasmocytoïde ou immunocytome</p>	<p>Diffus à petits lymphocytes (A) ou diffus mixte (F)</p>	<p>Infiltration diffuse de petits lymphocytes, de lymphoplasmocytes et de plasmocytes</p>	<p>CD19+, CD20+, CD5-, c IgM++</p>	<p>Réarrangement IgH+ et IgL+</p>
<p>Lymphome B des zones marginales</p> <p>-ganglionnaire : lymphome B à cellules monocytoides</p> <p>-extraganglionnaire : lymphome du MALT de faible grade de malignité</p>	<p>Souvent classé en diffus à petits lymphocytes (A) ou folliculaire mixte (C) ou diffus mixte (F)</p>	<p>•Prolifération hétérogène avec cellules de la zone marginale (centrocyte-like), cellules B monocytoides, petits lymphocytes, plasmocytes •Dans les ganglions, prédominance des lésions dans la zone marginale du follicule, dans les zones interfolliculaires et en péri-sinusoidal •Hyperplasie folliculaire réactionnelle ± infiltration •Lésions lymphoépithéliales</p>	<p>CD19+, CD20+, CD5-, CD23-, CD10-, S IgM+, SigD-, C c Ig+</p>	

Dénomination REAL	Equivalence WF	Aspects anatomopathologiques	Immunophénotype	Anomalie cytogénétique eu/ou moléculaire
Lymphome splénique des zones marginales, avec ou sans lymphocytes villeux	Souvent classé en diffus à petits lymphocytes	Atteinte splénique : - au niveau du manteau (petits lymphocytes) et de la zone marginale de la pulpe blanche - au niveau de la pulpe blanche	Idem lymphome B des zones marginales DB44+	
Lymphome du manteau	Lymphome folliculaire à petites cellules clivées (B) ou diffus à petites cellules clivées (E)	<ul style="list-style-type: none"> •Prolifération de cellules lymphoïdes de petite taille à moyenne •Noyau irrégulier ± clivé, rare cytoplasme pâle •Rares cellules de grande taille à cytoplasme basophile •Aspect diffus±nodulaire avec atteinte de la couronne des follicules restants •Désorganisation du réseau de cellules folliculaires dendritiques 	CD19+, CD20+, CD5+, CD23-, CD43+, CD11c-, CD10-/-, S IgM+, S IgD+ /-	t(11;14) Réarrangement bcl ₂
Lymphome diffus à grandes cellules B	Diffus à grandes cellules clivées ou non clivées (G) ou immunoblastiques (G)	<ul style="list-style-type: none"> •Prolifération diffuse de grandes cellules lymphoïdes (noyau=2fois la taille d'un lymphocyte)ou noyau vésiculaire avec des nucléoles proéminents, au cytoplasme basophile •Parfois grandes cellules clivées ou multilobées ou anaplasiques à grandes cellules 	CD19+, CD20+, CD5-, S Ig+/-, c Ig-/+	Réarrangement bcl ₂ (30%)
Variante : lymphome diffus à grandes cellules B du médiastin		<ul style="list-style-type: none"> •Prolifération de grandes cellules centroblastiques ou centroblatiques multilobées •Sclérose formant une compartimentalisation 	CD19+, CD20+, CD30-/+ , CD15-, CD45+/-, S Ig-, c Ig-	

Dénomination REAL	Equivalence WF	Aspects anatomo-pathologiques	Immunophénotype	Anomalie cytogénétique eu/ou moléculaire
Lymphome B à grandes cellules anaplasiques		Cellules lymphoïdes de grande taille, au cytoplasme abondant, au noyau irrégulier ou multilobé, plusieurs nucléoles sternbergoïde	CD19+, CD20+, CD30+, EMA+, CD15+/-, CD45+/-	t(2;5) ALK+ Rearrangement IgH+/- TCR-/+ EBV+/-
Lymphome de Burkitt	Diffus à petites cellules non clivées de type Burkitt	<ul style="list-style-type: none"> •Prolifération diffuse monomorphe de cellules de taille moyenne, au noyau rond avec plusieurs nucléoles, à cytoplasme basophile •Index mitotique élevé •Vacuoles lipidiques intracytoplasmiques sur les empreintes ganglionnaires •Présence de macrophages ayant ingéré des cellules tumorales en apoptose (aspect en « ciel étoilé ») 	CD19+, CD20+, CD10+, CD5-, CD23-, S IgM+	t(8;14) ou t(2;8) ou t(8;22) Rearrangement c-myc+ Liaison avec EBV
Lymphome B de haut grade de type Burkitt (« Burkitt-like »)	Diffus à petites cellules non clivées, non Burkitt	Forme intermédiaire entre lymphome à grandes cellules et lymphome de Burkitt	CD19+, CD20+, CD5-, CD10-, S Ig+/-, c Ig-/+	Rearrangement c-myc-; réarrangement bcl ₂ +(30%)
Lymphome lymphoblastique T	Lymphoblastique à noyau convoluté ou non	<ul style="list-style-type: none"> •Taille des cellules intermédiaires entre lymphocytes et grandes cellules •Noyau rond ou convoluté •Chromatine fine, rares nucléoles •Cytoplasme peu basophile •Index mitotique élevé 	CD3+, CD7+, CD1a+/-, CD2+/-, CD5+/-, TdT+, S Ig-, CD19-, CD20-	Rearrangement TCR +/-, Rearrangement Ig-/+
Lymphome lymphoblastique B	Lymphoblastique	<ul style="list-style-type: none"> •Taille des cellules intermédiaires entre lymphocytes et grandes cellules •Noyau rond ou convoluté •Chromatine fine, rares nucléoles •Cytoplasme peu basophile •Index mitotique élevé 	CD19+, CD79a+, CD22+, CD10+/-, CD34+/-, HLA-DR+, S Ig-, c IgM-/+ , TdT+	Rearrangement IgH+, IgL+/-

Dénomination REAL	Equivalence WF	Aspects anatomo-pathologiques	Immunophénotype	Anomalie cytogénétique eu/ou moléculaire
Lymphomes T périphériques				
Lymphome T périphérique à cellules de taille moyenne ou mixte à cellules de taille moyenne à grande	Diffus à petites cellules clivées (E) ou diffus mixte (F) ou diffus à grandes cellules (G)	Prolifération diffuse ou à prédominance interfolliculaire, de cellules de taille moyenne à grande, au noyau irrégulier avec parfois des cellules sternbergoides	CD3+/-, CD2+/-, CD5+/-, CD7+/-, CD4+>CD8+	Réarrangement TCR+
Lymphome T angio-immunoblastique	Non pris en compte <u>Classification de Kiel</u> Lymphomes des zones T, lymphome lympho-épithéloïde de Lennert, lymphome T pléiomorphe, lymphome T immunoblastique	•Hyperplasie vasculaire •Prolifération de cellules folliculaires dendritiques autour des vaisseaux •Prolifération lymphoïde pléiomorphe (petits lymphocytes, immunoblastes, cellules atypiques à cytoplasme clair)	CD2+, CD3+, CD7+, CD4+	Trisomie 3 Trisomie 5 Réarrangement TCR+
Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ (de phénotype T ou nul) 2 formes : -systémique -cutanée primitive Lymphome anaplasique à grandes cellules de type Hodgkin	Lymphome anaplasique	Prolifération diffuse à prédominance intrasinusale, pléiomorphe avec grandes cellules au noyau irrégulier, d'aspect cohésif Même aspect mais compartimentalisation par bandes de fibrose, épaissement vasculaire et amas de cellules tumorales	CD30+, CD45+/-, CD25+/-, CD15+/-, EMA+/-, CD3+/-	t(2;5) Réarrangement TCR+ (50-60%) ALK+
Lymphome T angiocentrique Atteinte pulmonaire : granulomatose lymphomatofide Atteinte faciale : granulome centrofacial	Non pris en compte	Infiltrat angiocentrique et angiodestructeur de petits lymphocytes, immunoblastes et plasmocytes, avec infiltration des parois vasculaires et lésions ischémiques d'aval ; hémophagocytose visible	CD2+/-, CD5+/-, CD3-, CD4 ou CD8+, CD56+	Réarrangement TCR+, EBV+

Dénomination REAL	Equivalence WF	Aspects anatomo-pathologiques	Immunophénotype	Anomalie cytogénétique eu/ou moléculaire
Lymphomes T périphériques				
Lymphome T Intestinal avec ou sans entéropathie	Non pris en compte	Atteinte intestinale et jéjunale multifocale, avec infiltrat pléomorphe, infiltration épithéliale, avec ou sans atrophie villositaire	CD3+, CD7+, CD8+/-, CD103+	Rearrangement TCR+
Mycosis fongoïde/Syndrome de Sézary	Mycosis fongoïde	Petites cellules au noyau cérébriforme avec épidermotropisme, infiltration ganglionnaire paracorticale	CD2+, CD3+, CD5+, CD7-/+ , CD4+	Rearrangement TCR+
Leucémie/lymphome de l'adulte à cellules T (ATL)	Diffus à petites cellules clivées (E) ou mixte (F) ou à grandes cellules (G)	Prolifération diffuse et polymorphe avec petites et grandes cellules, parfois au noyau hyperlobulé en feuille de trèfle	CD3+, CD2+, CD5+, CD7-, CD4+, CD25+	Réarrangement TCR+ HTLV1+
Lymphome T périphérique à grandes cellules - de type hépatosplénique $\gamma\delta$ - de type panniculite sous-cutanée				

Annexe 6. Classification histologique des lymphomes selon l'O.M.S

Dénomination	Caractéristiques principales	Commentaires
Hémopathies lymphoïdes à précurseurs B		
<p>♣ Leucémies/lymphome lymphoblastique B</p> <ul style="list-style-type: none"> • avec t(9;22)(q34;q11) et réarrangement bcr/abl (= LAL à chromosome Ph1) • avec t(v;11q23) et réarrangement de MLL • avec t(1;19)(q23;p13) et réarrangement E2A/PBX1 • avec t(12;21)(p12;q22) et réarrangement ETV/CBFα 	<p>TdT(+), CD19+/-, CD22+/-, CD10+/-, HLA-DR+, S Igα, cIgM+/-, CD34+/-</p>	<p>1- la distinction entre LAL 1, 2, 3 n'est plus considérée comme pertinente (LAL3 = forme leucémique de Burkitt)</p> <p>2- pas de distinction entre lymphome et leucémie lymphoblastique, l'envahissement sanguin n'étant plus qu'un facteur pronostic</p>
Hémopathies lymphoïdes B matures		
<p>1-Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire</p> <p>Variantes : avec gammopathie monoclonale/ différenciation plasmocytaire</p>	<p>S IgM(+), S IgD+/-, CD19+, CD20+, CD79a+, CD5+, CD23+, CD43+, CD10-, CD11c+/-, CD38+/-, del(13q), trisomie 12, del(6q), del(11q), del(17p)</p>	<p>Forme clinique : maladie des chaînes lourdes γ. Les anomalies del(11q), del(17p) s'associent à un moins bon pronostic.</p>
♣ Leucémie protymphocytaire B	Idem sauf IgM+/-, CD5+/-, FMC7+	
♣ Lymphome lymphoplasmocytaire	C IgM+/-, CD19+, CD20+, CD79a+, CD5-, CD10-	
<p>♣ Lymphomes B de la zone marginale de la rate (+/- lymphocytes villeux)</p> <p>• Leucémie à tricholeucocytes forme variée</p>	<p>S IgM+, S IgD-, c Ig+, CD19+, CD20+, CD79a+, CD5-, CD23-, CD10-, CD43+/-, CD11c+/-</p> <p>S IgM+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD5-, CD10-, CD23-, CD11c+/-, CD25+/-, FMC7+, CD103+</p>	
- Lymphomes extraganglionnaires de la zone marginale de type MALT	<p>S IgM+, S IgD-, c Ig+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, DBA44+, CD5-, CD10-, CD23-, CD43+/-, CD11c+/-, CD25-, t(11;18)(q21;q21) avec réarrangement API2/MLT (\approx50%), +3, t(1;14)(p22;q32) avec réarrangement de bcl-10</p>	<p>Le concept de LNH du MALT de haut grade n'est pas reconnu. En cas de plages de grandes cellules (>20), un diagnostic de lymphome diffus à grandes cellules associé est retenu.</p> <p>Dans un LNH du MALT, la valeur pronostic du % de grandes cellules est retenue.</p>
- Lymphomes ganglionnaires de la zone marginale (+/- cellules monocytoïdes)	Même phénotype que supra	

2- Proliférations plasmocytaires (Myélome/Plasmocytome)	Gammopathie monoclonale bénigne (ancienne appellation)	
Variantes : <ul style="list-style-type: none"> ❖ Gammopathie monoclonale de signification indéterminée ❖ Myélome indolent (smoldering) ❖ Myélome condensant (POEMS syndrome) ❖ Leucémie à plasmocytes ❖ Myélomes non sécrétants ❖ Plasmocytome : <ul style="list-style-type: none"> - osseux solitaire - extra osseux ❖ Amyloïdose primitive AL ❖ Maladie des dépôts de chaînes légères 		
3- Lymphomes folliculaires (LF)	S IgM+/-, S IgD+/-, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD10+/-, CD23+/-, CD5-, CD43-, CD11c, Bcl-2+, t(14;18) avec R-bcl-2	
Architecture <ul style="list-style-type: none"> - à prédominance folliculaire (> 75% de territoires folliculaires) - folliculaire et diffus (25-75% folliculaire) - à prédominance diffuse (<25% folliculaire) 		
Cytologie <ul style="list-style-type: none"> - Grade 1 - Grade 2 - Grade 3 <ul style="list-style-type: none"> 3a 3b 	<ul style="list-style-type: none"> 0-5 centroblastes/champ à fort grossissement (CFG) >6-15 centroblastes/CFG >15 centroblastes/CFG <ul style="list-style-type: none"> • > 15 centroblastes, persistance de centrocytes • plages de centroblastes sans centrocyte résiduel 	<ul style="list-style-type: none"> Si la distinction entre 3 grades est maintenue, l'importance est attachée à la distinction 1 ou 2 vs 3. Les critères retenus sont ceux définis par Bérard et al.
Variantes de LF ❖ Lymphomes cutanés à cellules centrofolliculaires	CD20+, CD22+, HLA-DR+, CD30+/-, Bcl-2+/-, CD10-, R-bcl-2-	<ul style="list-style-type: none"> Peuvent être riches en centroblastes sans se comporter en lymphomes diffus à grandes cellules.
❖ Lymphomes diffus centrofolliculaires	Grade 1 : 0-5 centroblastes/CFG	<ul style="list-style-type: none"> Lymphomes diffus à prédominance de centrocytes β, CD10+, bcl-2+ (rare)
4- Lymphomes du manteau	S IgM+, S IgD+/- ; CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD5+/-, CD10+/-, CD23-, CD43+, CD11c-, Bcl-2 t(11;14)(q13;q32) avec R-bcl-1+, cycline D1++, de l'ATM	
❖ Variante blastoïde		
5- Lymphomes diffus à grandes cellules	S Ig+/-, c Ig+/-, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD45+/-, CD5+/-, CD10+/-, Bcl-2+/-	
Variantes : <ul style="list-style-type: none"> ❖ centroblastique ❖ immunoblastique ❖ riche en cellules T/en histiocytes ❖ type granulomateuse lymphomatode ❖ anaplasique 	Idem supra avec CD30+	

<ul style="list-style-type: none"> ✦ plasmoblastique ✦ du médiastin (thymus) ✦ primitif des séreuses 	<p>CD45+, CD19-, CD20-, CD22-, S Ig-/-, CD2-, CD3-, CD5-, CD7-, HLA-DR+, CD30+/-, CD38+, CD71+, EMA+, R Ig+, EBV+, HHV8+</p>
✦ intravasculaires	
<ul style="list-style-type: none"> 6- Lymphomes de Burkitt/leucémies aiguës à cellules de Burkitt 	<p>Avec t(8;14)(q24;q32) ou réarrangement de c-myc Marquage Ki67±100% (critère diagnostique en l'absence de cytogénétique ou de biologie moléculaire)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ✦ Variante type Burkitt ✦ Sous-groupes <ul style="list-style-type: none"> - endémique - non endémique - post-immunosuppression 	

1.1.3. Classification OMS des hémopathies lymphoïdes T

Dénomination	Caractéristiques principales	Commentaires
Hémopathies lymphoïdes T ou NK		
<ul style="list-style-type: none"> 1- Leucémies/lymphomes à précurseurs lymphoblastiques T (Leucémies aiguës lymphoblastiques T) 	<p>CD3+, CD7+, CD1a+/-, CD5+/-, TdT+, S Ig-, pan B-, R-TCR+/-, R-Ig-/-</p>	
2- Hémopathies lymphoïdes T matures (périphériques)		
<ul style="list-style-type: none"> ✦ Leucémie/lymphome polyclonaire T <ul style="list-style-type: none"> - à petites cellules - à cellules cérébriformes 	<p>CD7+, CD2+, CD3+, CD5+, CD4+ (65%), CD8+, (20%), R-TCR+, inv.14 (q11;q32), trisomie 8q</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ✦ Leucémie/lymphome à cellules à grains de phénotype T 	<p>CD2+, CD3-, CD4-, CD8+/-, CD56+/-, CD57+/-, CD16+, R-TCRαβ+</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ✦ Leucémie/lymphome à cellules NK 	<p>CD2+, CD3-, CD4-, CD8+/-, CD56+/-, CD57+/-, CD16+, R-TCR-, R-Ig-</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ✦ Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV-1+) avec ses variantes : <ul style="list-style-type: none"> - aiguë - lymphomateuse - chronique - d'évolution lente - de type Hodgkin 	<p>CD2+, CD3+, CD5+, CD7-, CD4+, CD8-, CD25+, HLA-DR+, R-TCR+, anti HTLV-1+</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ❖ Lymphome extranodal à cellules T/NK de type nasal 	CD2+, CD3-, CD5+/-, CD4+ ou CD8+, CD56+, R-TCR+, EBV+	= granulome malin centrofacial
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Lymphome T avec entéropathie 	CD3+, CD7+, CD8+/-, CD103+, R-TCRαβ+, CD4-, CD8-	
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Lymphome Tγδ hépatosplénique 	CD3+, CD5-, TCRβδ+, CD4-, CD8-, CD56+/-	
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Lymphome T sous-cutané de type panniculite 	CD3+, CD4-, CD8-	
<hr/>		
3- Mycosis fongoïde/syndrôme de Sézary	CD2+, CD3+, CD5+, CD7-/-, CD4+	
Variantes :		
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Réticulose pagetoïde <ul style="list-style-type: none"> - avec mucinose folliculaire - granulomateuse 		
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Chalazodermie granulomateuse 		
<hr/>		
4- Lymphome anaplasique à grandes cellules de phénotype T/nul, avec atteinte cutanée prédominante	CD3+ (variante T) ou - (variante nul), CD30+, CD45+/-, CD25+/-, CD15-/-, EMA+/-, CD3-/-, ALK+, t(2;5)(p23;q35)	
Variantes :		
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Papulomatoses lymphomatoïdes types A et B ❖ Lymphomes anaplasiques à grandes cellules primitifs de la peau ❖ Lésions « borderline » 		
<hr/>		
5- Lymphomes T périphériques sans autre précision	CD2+/-, CD3+/-, CD5+/-, CD7-/-, CD4+ (ou CD8+), CD15-, panB-, R-TCR+	
Variantes :		
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Lymphoépithélioïde (Lennert) ❖ Des zones T 		
<hr/>		
6- Lymphomes T angio-immunoblastiques	CD2+, CD3+, CD7+, CD4+, CD15-, pan B-	
<hr/>		
7- Lymphomes T anaplasiques à grandes cellules, avec atteinte systémique prédominante (ALCL)	CD3+, CD30+, CD45+/-, CD25+/-, CD15-/-, EMA+/-, ALK+	Une t(2;5)(p23;q35) et/ou une surexpression de ALK sont caractéristiques des ALCL mais ne sont pas considérées comme des critères uniques de diagnostic. L'immunophénotype ALK+ ou ALK- doit être précisé.
Variantes :		
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Lymphohistiocytaires ❖ À petites cellules 		

Annexes 7.1. Protocoles de chimiothérapie dans les lymphomes en première intention

1.CHOP			
Cyclophosphamide	750mg/m ²	IV	J1
Doxorubicine	50mg/m ²	IV	J1
Vincristine	1,4mg/m ²	IV	J1
Prednisone	40mg/m ²	<i>per os</i>	J1-J5
2.m-BACOD			
Bléomycine	10mg/m ²	IV	J1
Adriamycine	45mg/m ²	IV	J1
Cyclophosphamide	600mg/m ²	IV	J1
Vincristine	1mg/m ²	IV	J1
Déxaméthasone	6mg/m ²	<i>per os</i>	J1-J5
Méthotrexate	200mg/m ²	IV	J8,J15
3.ProMACE-CytaBOM			
Etoposide	120mg/m ²	IV	J1
Cyclophosphamide	650mg/m ²	IV	J1
Adriamycine	25mg/m ²	IV	J1
Prednisone	60mg/m ² /J	<i>per os</i>	J1 à J14
Cytarabine	300mg/m ²	IV	J8
Bléomycine	5mg/m ²	IV	J8
Vincristine	1,4mg/m ²	IV	J8
	(max. 2mg)		
Méthotrexate	120mg/m ²	IV	J8

4.ProMACE-MOPP			
Etoposide	120mg/m ²	IV	J1, J8
Cyclophosphamide	650mg/m ²	IV	J1, J8
Adriamycine	25mg/m ²	IV	J1, J8
Méthotrexate	1,5mg/m ²	IV	J15
Prednisone	60mg/m ² /J	<i>per os</i>	J1 à J15
5.COP-BLAM III			
Vincristine	1mg/m ²	IV	J1, J2
Bléomycine	7,5mg/m ²	IV bolus	J1 puis
	7,5mg/m ²	IV cont.	J1 à J15
Doxorubicine	35mg/m ²	IV	J1
Cyclophosphamide	350mg/m ²	<i>per os</i> IV	J1 à J5
Procarbazine	100mg/m ²	<i>per os</i>	J1 à J5
6.MACOP B			
Méthotrexate	400mg/m ²	En perf de 2 h aux semaines 2, 6 et 10	
	Avec neutralisation par acide folique		
Doxorubicine	50mg/m ²	Semaines 1, 3, 5, 7, 9 et 11	
Cyclophosphamide	350mg/m ²	Semaines 1, 3, 5, 7, 9 et 11	
Vincristine	1,4mg/m ²	Semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12	
Bléomycine	10mg/m ²	Semaines 4, 8, 12	
Prednisone	75mg/m ²	<i>p.o</i>	J1 à J14

7.ACVPB			
Adriamycine	75mg/m ²	IV	J1
Cyclophosphamide	1200mg/m ²	IV	J1
Vindésine	2mg/m ²	IV	J1
Bléomycine	10mg(dose fixe)	IV	J1
Prednisone	60mg/m ²		J1
4 cycles avec inter cycle de 2 semaines			
8.IVAM			
Ifosfamide	1500mg/m ² /J	IV	J1 à J3
Etoposide	150mg/m ² /J	IV	J1 à J3
Aracytine	100mg/m ² /J	SC	J1 à J3
Méthotrexate	3000mg/m ²	IV	J3 avec
Neutralisation par acide folique			

Annexe 7.2.

Conditionnements utilisés dans les intensifications thérapeutiques dans les lymphomes agressifs

Protocole	Médicaments ou Irradiations	Dose/jour (mg/m ²)	Chronologie
BEAM	BCNU	300	J-7
	Etoposide	200	J-6 à J-3
	Ara-C	200	J-6 à J-3
	Melphalan	140	J-2
BEAC	BCNU	300	J-7
	Etoposide	200	J-6 à J-3
	Ara-C	200	J-6 à J-3
	Cyclophosphamide	1500	J-6 à J-3
CBV	Cyclophosphamide	1500	J-7 à J-4
	BCNU	300	J-4
	Etoposide	250	J-7 à J-4
Cy-ICT	Cyclophosphamide	1800	J-7 à J-4
	Irradiation corporelle totale	10-12 Gy	J-4 à J-2
ICE	Ifosfamide	3000	J-6 à J-3
	Carboplatine	500	J-6 à J-3
	Etoposide	500	J-6 à J-3

Annexe 8. Aspects histologiques des ganglions lymphatiques

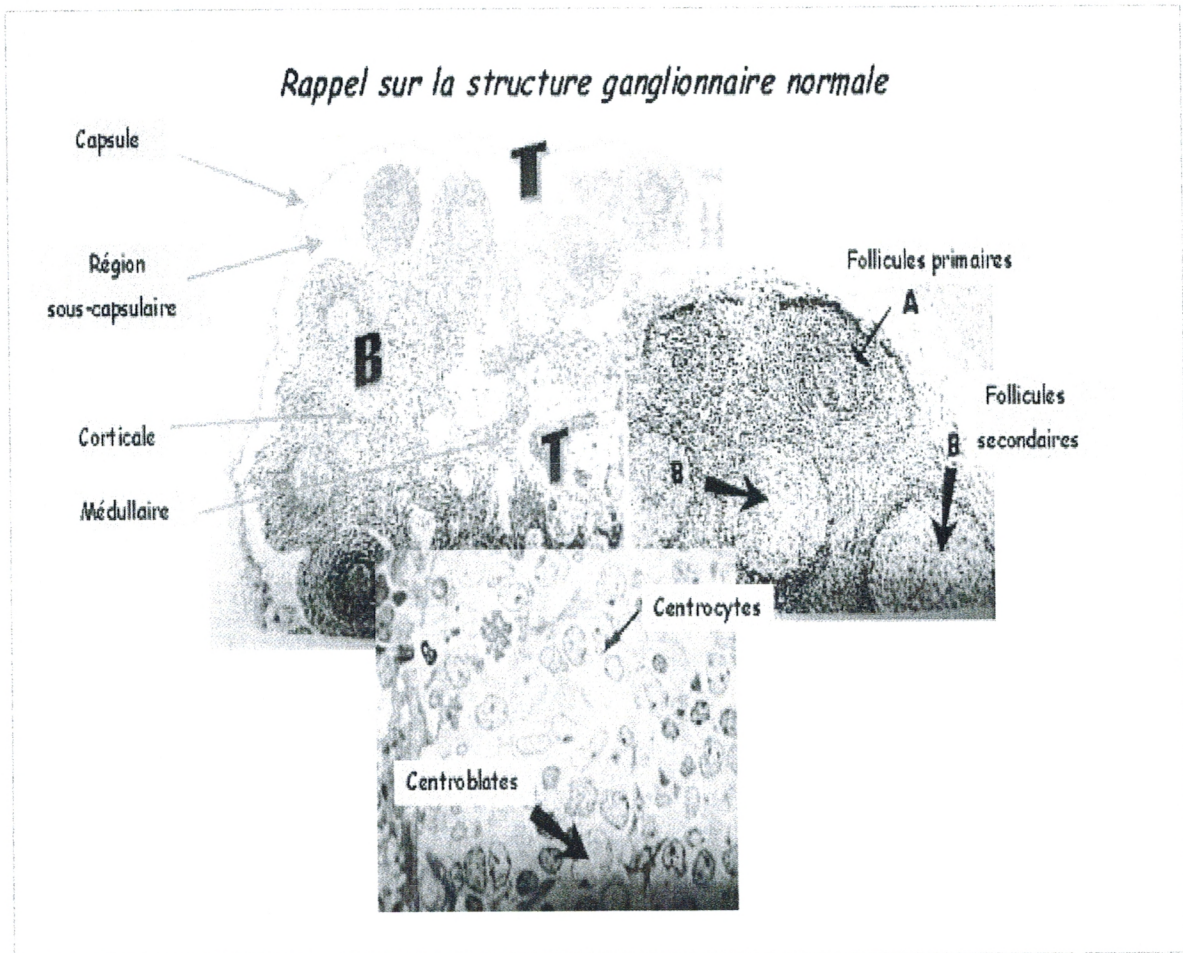
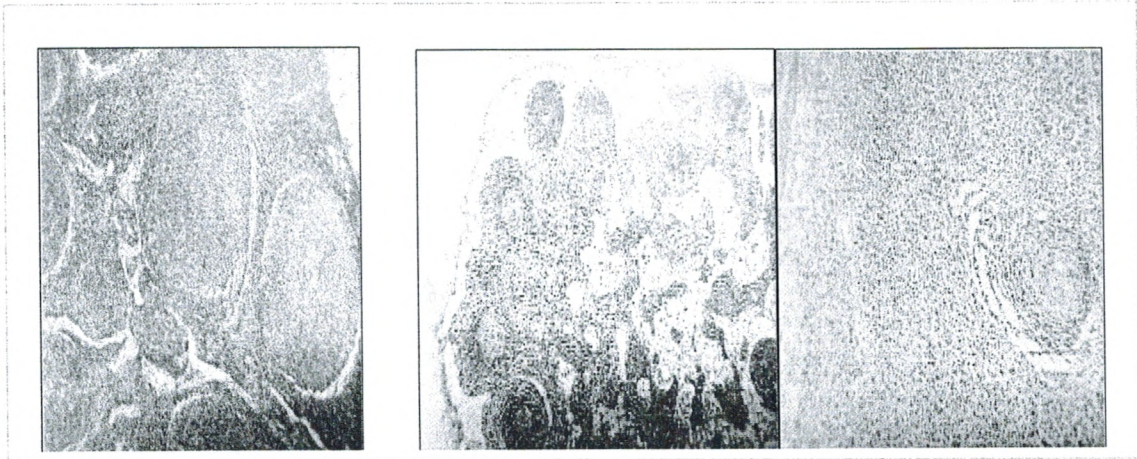


Photo n°1. aspect histologique d'une structure ganglionnaire normale^[110]

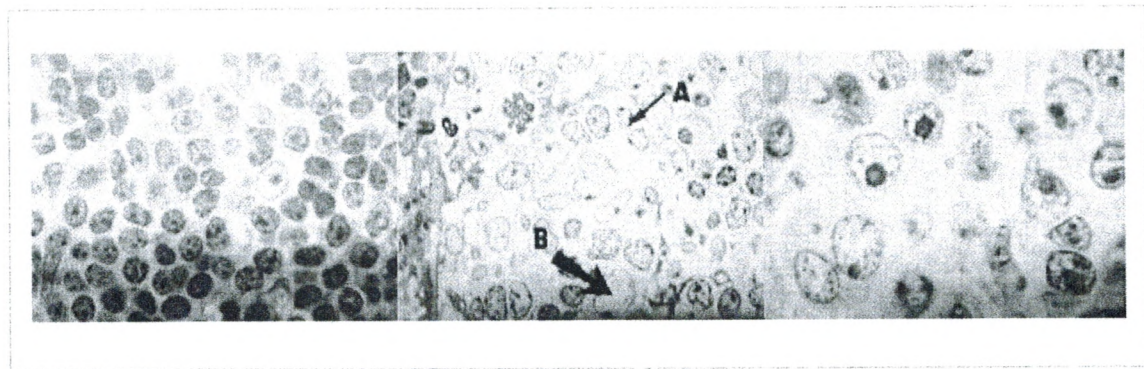


1. Folliculaire

2. Folliculaire

3. Diffuse

Photo 2. Destruction de l'architecture ganglionnaire par une prolifération ^[110]



Cytologique : 1. Petites cellules mûres

ou de

2. Grandes cellules jeunes

Immunologique : A. lymphomes B, B. lymphomes T

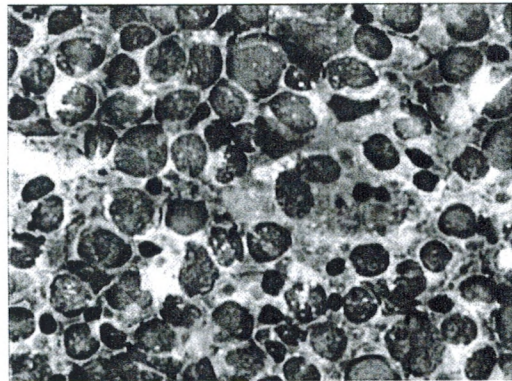
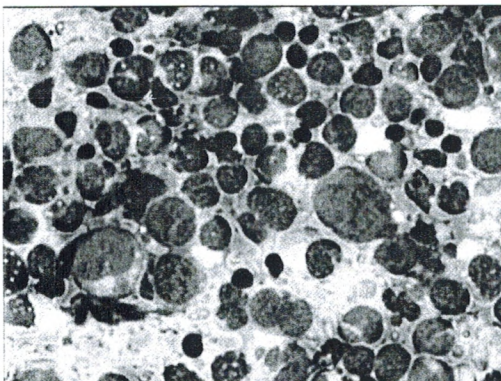


Photo n°3. **Lymphome agressif à grandes cellules B** ^[110] Il existe une majorité de grandes cellules, au contour arrondi, à la chromatine grossièrement condensée, avec 1 à 3 petits nucléoles en position périphérique. Le cytoplasme est relativement peu abondant.

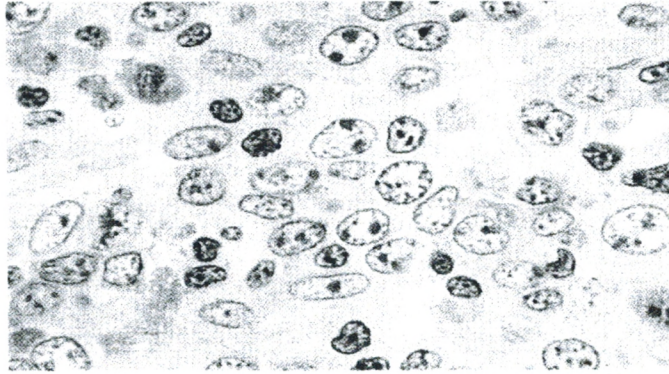


Photo 4. Lymphome centroblastique monomorphe ^[110]

Population cellulaire composée de centroblastes munis d'un noyau régulier et d'une chromatine claire comportant un ou deux nucléoles accolés à la membrane nucléaire.

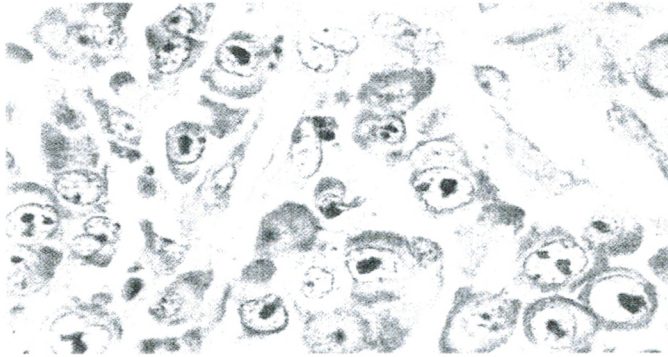


Photo 5. Lymphome B à grandes cellules immunoblastiques ^[110]

Il s'agit de cellules à cytoplasme abondant et basophile muni de noyaux réguliers avec nucléole central volumineux. Il existe une discrète différenciation plasmocytaire.

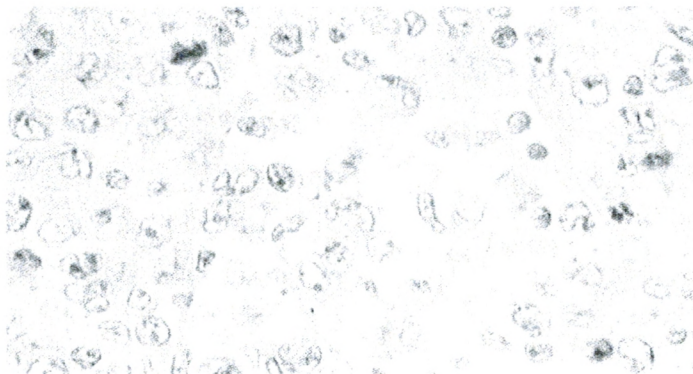


Photo n°6. Lymphome T anaplasique ^[110]

Population tumorale de très grande taille au noyau pléiomorphe, en fer à cheval ou polylobé.



Photo 7. Malade du service avant traitement (photo N. Mesli – Service d'hématologie, CHU Tlemcen)

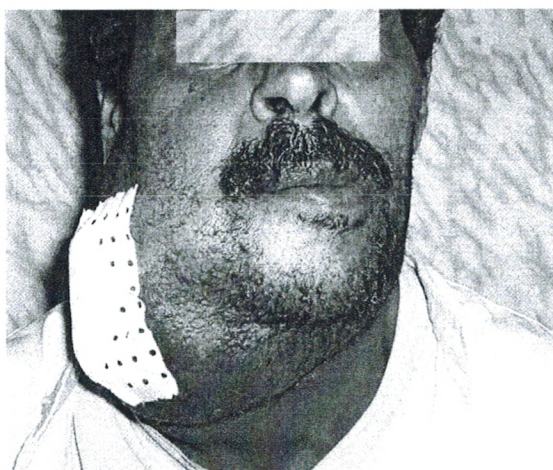


Photo 8. Malade du service avant traitement (photo N. Mesli – Service d'hématologie, CHU Tlemcen)



Photo 9. Malade du service après traitement (photo N. Mesli – Service d'hématologie, CHU Tlemcen)

Annexe 9. Fiche de recueil des données

Identification :

Nom :

Prénom :

Adresse :

Profession :

Sexe. Situation familiale :

Numéro du dossier :

ATCD médicaux chirurgicaux familiaux

.....

Diagnostic

Type histologique

Stade

Etat général selon ECOG :

Siège des adénopathies sur schéma

I__I Rate I__I foie

Adénopathies profondes : 1. oui 2. non I__I

Cytologie : 1. faite 2. Non I__I

Histologie préciser le lieu, le médecin et le numéro du dossier anapath

BOM :

LDH :

Phosphatases alcalines

FNS :

Bilan rénal I__I bilan hépatique I__I glycémie I__I Sérologies I__I

Autres localisations

Préciser le traitement 1. ESAP 2. GPD I__I

Préciser les incidents : non I__I oui I__I

Si oui, lesquels

.....

RC : 1. Oui, 2. non I__I

RP : 1. Oui, 2. non I__I

1. Progression, 2. Rechute, 3. PDV I__I

Durée de la survie en mois I__I I__I

Références

BIBLIOGRAPHIE

1. COIFFIER B., CAVALLI F., HANSEN H. Les lymphomes non hodgkiniens. Text Book of Medical Oncology. 1997.
2. DIEBOLD D. Lymphomes non hodgkiniens : Monographie - Revue du Praticien. 1993, 43,13.
3. SOLAL-CELIGNY P., BROUSSE N., REYES F. *et al.* Les lymphomes non hodgkiniens. Frison-Roche, Paris 1993.
4. ANDRIEU JM., COLONNA P. Evaluation, traitement et surveillance. Ed. ESTEM, Paris 1997.
Source : Cancers
5. ARNAUD JACCARD *et al.* Présentation des actualités concernant les LNH à grandes cellules. Hématologie 2005 ;11 (spécial6) 4.16
6. HAMDI CHERIF M., HAMOUDA D. Registres du cancer de Sétif et d'Alger.
7. R.M HAMLADJI., BENAKLI M., ABDENBI N., AIT-AMER N., AHMED NACER R
Résultats du protocole CHOP dans les lymphomes de haut grade de malignité : actes du 1^{er} Congrès National d'Hématologie et de Trásfusion Sanguine, Alger 10 -11 janvier 2004
8. SALLES G., SHIPP M.A., COIFFIER B., Chemotherapy of Non-Hodgkin's Aggressive Lymphomas. Seminars in Hematology 1994; 31 : 46-69.
9. GILLES SALLES. Traitement des Lymphomes. Hématologie. 2005, 11 (special 4): 31-5
10. FISHER RI., GAYNOR ER., DAHLBERG S., OKEN M., GROGAN TM, MIZE EM, GLICK JH, COLTMAN CA, MILLER TP. Comparison of standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N. E.J Med 1993 ; 328 : 1002-6.
11. FISHER RI., HUBBARD SM., DEVITA VT., BERARD CW., WESLEY R., COSSMAN J., YOUNG RC. Factors predicting long-term survival in diffuse mixed, histiocytic, or undifferentiated lymphoma. Blood. 1981 ; 58 : 45-51.
12. LONGO DL. Combined modality therapy for localized aggressive lymphoma : enough or too much ? J. Clinical Oncology. 1989 ; 7 : 1179-81.
13. MILLER TP., DAHLBERG S., CASSADY JR., SPIER C., GROGAN TM., CARLIN S., CHASE E., FISHER RI. Superiority of a brief course of CHOP plus radiotherapy (RT) over CHOP

alone in localized unfavorable non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is seen in lowest risk subgroups. *Ann Oncology* 1996 ; 7 (suppl 3) : 23.

14. The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive non Hodgkin's lymphoma. *N ENG J MED* 1993 ; 329 : 987-94.

15. HAIOUN C., LEPAGE E., GISSELBRECHT C., COIFFIER B., BOSLY A., TILLY H., MOREL P., NOUVEL C., HERBRECHT R., D'AGAY MF., GAULARD P., REYES F. for the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Comparison of autologous bone-marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate grade and high grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission. A study of 464 patients. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 2543-51.

16. GISSELBRECHT C., LEPAGE E., MOREL P., LEDERLIN P., COIFFIER B., TILLY H., BOSLY A., GABARRE J., BRIERE J., FILLET G., MOLINA T., REYES F., For the GELA. Short and intensified treatment with autologous stem cell transplantation (ASCT) versus ACVB regimen in poor prognosis aggressive lymphoma. Prognostic factors of induction failure. *Ann Oncol* 1996 ; 7 (suppl. 7) : 18.

17. SHIPP MA., NEUBERG D., JANICEK M., CANELLOS GP., SHULMANN LN.. High-dose CHOP as initial therapy for patients with poor-prognosis aggressive non-Hodgkin's lymphoma : a dose-finding pilot study. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 2916-23.

18. VANAGTHOVEN M., SONNEVELD P., HAGENBEEK A., UYL DE GROOT C.A. review of recruitment criteria, patient characteristics and results of CHOP chemotherapy in prospective randomized phase III clinical trials for aggressive nonHODGKIN'S LYMPHOMA *the hematology journal*, 2003, 4 : 399-409.

19. JONES RJ., AMBINDER RF., PIANTADOSI S., SANTOS GW. Evidence of graft versus lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1991; 77 : 649-53.

20. B.COIFFIER *et al.* Etude LNH 98-5 du GELA *Hématologie* 2005 ; 11 (spécial 4) : 31-5.

21. HENRI ROCHANT. Compte rendu de la 9^o conférence sur les lymphomes malins ; *Hématologie* numéro spécial 6-vol 11, novembre 2005.

22. Compte rendu des 7^o journées GELA, *hématologie* 1999 ; 5 n^o6 : 529-34.

23. RAHAL Y., ZOUANI S., MRABET R., TOUHAMI F., ZATLA L., BEKADJA MA., TOUHAMI H. LMNH de haut grade à propos de 224 observations. 1^{er} congrès d'hématologie et de transfusion sanguine, 10-11 Janvier 2004.

24. CORTELAZZO S., RAMBADLI A., ROSSI A et al. Intensification of salvage treatment with high-dose sequential chemotherapy improves the outcome of patients with refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2001, Aug ;114(2) :333-41.
25. ROMAGUERA JE., HAGEMMEISTER FB., MCLAUGHLIN P., RODRIGUEZ MA., BACHIER C., PRETI H., SARRIS AH., WEBER D., YOUNES A., CABANILLAS F. Department of Hematology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston 77030, USA. Ninety six hour paclitaxel infusion with mitoxantrone and ifosfamide / mesna and consolidation with ESHAP for refractory and relapsed non-Hodgkin's lymphoma.
26. OZTURK MA., BARISTA I., ALTUNDAG MK., TURKER A., YALCIN S., CELIK I., GULLU I., GULER NY., KARS A., KANSU E., BALTALI E., TEKUZMAN G. Modified ESHAP as salvage chemotherapy for recurrent or refractory non-Hodgkin's lymphoma: results of a single-center study of 32 patients. Modified etoposide, methylprednisolone, cytarabine and cisplatin. Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey
27. CHOI CW., PAEK CW., SEO JH., KIM BS., SHIN SW., KIM YH., KIM JS. - ESHAP salvage therapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. Division of Hemato-Oncology, Department of Internal Medicine, Korea University Medical Center, Seoul, Korea. *Leuk Lymphoma.* 1998 Dec;32(1-2):97-106.
28. PHILIP T., ARMITAGE JO., SPITZER G., CHAUVIN F., JAGANNATH S., CAHN JY., COLOMBAT P., GLODSTONE AH., GORIN NC., FLESH M. High dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 1987 ; 316 : 1493-8.
29. VOSE JM., ANDERTSON JR., KESSINGER A., BIERMAN PJ., COCCIA P., REED EC., GORDON B., ARMITAGE JO. High dose chemotherapy and autologous bone marrow hematopoietic stem cell transplantation for aggressive non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1846-51.
30. HAQ R., SAWKA CA., FRANSSEN, BERNSTEIN NL. Significance of a partial or slow response to front-line chemotherapy in the management of intermediate-grade or high grade non-Hodgkin's lymphoma : a literature review. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 1074-84.
31. GOMEZ F., BLAY JY., SEBBAN C. Traitement de rattrapage des lymphomes non hodgkiniens de grade intermédiaire et élevé. In : Pico JL, Hayat M. Lymphomes non hodgkiniens : biologie, extranodaux primitifs, thérapeutique. Arnette Blackwell. IGR. 1996 : 135-44.

32. BOSLY A., COIFFIER B., GISSELBRECHT C., TILLY H., AUZANNEAU G., ANDRIEU F., HERBRECHT T., LEGROS M., DEVAUX Y., JAUBERT J. Bone marrow transplantation prolongs survival after relapse in aggressive lymphoma patients treated with the LNH-84 regimen. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1615-23.
33. PHILIP T., GUGLIELMI C., HAGENBEEK A., SOMERS R., VAN DER LELIE H., BRON D., SONNEVELD P., GISSELBRECHT C., CAHN JY., HAROUSSEAU JL., COIFFIER B., BIRON P., MANDELLI F., CHAUVIN F. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995 ; 333: 1540-5.
34. GUGLIELMI C., BLAY JY., GOMEZ F. The international prognostic index correlates to survival in intermediate high grade lymphoma (NHL) in relapse : analysis of the PARMA trial. *Annals Oncol* 1996 ; 7 (suppl. 3) : 247.
35. PHILIP T., HAGENBEEK A., GOMEZ F. Salvage treatment for chemotherapy resistant diffuse non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Review of the 215 patients of the PARMA study and rationale for a second prospective study. *Annals Oncology* 1996 ;7 (suppl. 3) : 3-54.
36. RATANATHARATHORN V., UBERTI J., KARANES C., ABELLA E., LUM LG., MOMIN F., CUMMINGS G., SENSENBRENNER LL. Prospective comparative trial of autologous . Versus allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994 ; 84 : 1050-5.
37. MENDOZA E., TERRITO M., SCHILLER G., LILL M., KUNKEL L., WOLIN M. Allogeneic bone marrow transplantation for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transpl* 1995 ; 15 : 299-303.
38. JONES RJ., AMBINDER RF., PIANTADOSI S., SANTOS GW. Evidence of graft versus lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1991; 77 : 649-53.
37. CHOPRA R., GOLDSTONE AH., PEARCE R., PHILIP T., PETERSEN FB., APPELBAUM F., DE VOL E., ERNST P. Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma : a case-controlled analysis of the european bone marrow transplant group registry data. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1690-5.
39. MOREAU P., MECHINAUD F., MAHE B., LE TORTOREC S., RAPP MJ., MAISONNEUVE H., HAROUSSEAU JL., MILPIED N. Successful allogeneic BMT for early after autologous BMT in 2 cases of aggressive high-grade non Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transpl* 1996 (in press)

40. CARDENAL F. *et al.* 1998 randomized phase III study of gemcitabine –cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 17:12-18
41. HITT *et al.* 1998 phase II trial of cisplatin and gemcitabine in advanced squamous –cell carcinoma of the head and neck. *Annals of Oncology*, 9:1347-1349
42. NAGOUREY *et al.* 2000 gemcitabine plus cisplatin repeating doublet therapy in previously treated, relapsed breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 18:2245-2249.
43. SHILLER *et al.* 2002 comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 346:92-98.
44. VAN MOORSEL *et al.*; *J. Clin. Oncology*. 1999; 17; 3792
45. ROCHA LIMA CM., URBANIC JJ., LAL A., KNEUPER-HALL R., BRUNSON CY., GREEN MR. Beyond pancreatic cancer: irinotecan and gemcitabine in solid tumors and hematologic malignancies. *Semin Oncol*. 2001 Jun;28(3 Suppl 10):34-4
46. CSOKA K., LILJEMARK J., LARSSON R., NYGREN P. Evaluation of the cytotoxic activity of gemcitabine in primary cultures of tumor cells from patients with hematologic or solid tumors. *Semin Oncol*. 1995 Aug;22(4 Suppl 11):47-53.
47. VENKATESH H., DI BELLA N., FLYNN TP., VELLEK MJ., BOEHM KA., ASMAR L. Results of a phase II multicenter trial of single-agent gemcitabine in patients with relapsed or chemotherapy-refractory Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2004 Sep;5(2):110-5.
48. GANJOO KN., ROBERTSON MJ., FISHER W., JUNG SH., MCCLEAN J., HUH SY., BUFILL J., WILLIAMS S., CRIFE LD. A phase II study of single agent gemcitabine in relapsed or refractory follicular or small lymphocytic non-Hodgkin lymphomas: a Hoosier Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol*. 2005 Apr;28(2):169-72.
49. LARSON BJ., WAPLES JM., PUSATERI A., MENDENHALL NP., LYNCH JW JR. A phase II study of gemcitabine in patients with relapsed or refractory low-grade non-Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Oncol*. 2005 Apr;28(2):165-8.
50. DUMONTET C., MORSCHHAUSER F., SOLAL-CELIGNY P., BOUAFIA F., BOURGEOIS E., THIEBLEMONT C., LELEU X., HEQUET O., SALLES G., COIFFIER B. Gemcitabine as a single agent in the treatment of relapsed or refractory low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2001 Jun;113(3):772-8.

51. OZKAYNAK MF., JAYABOSE S. Gemcitabine and vinorelbine as a salvage regimen for relapse in Hodgkin lymphoma after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004 Mar;21(2):107-13.
52. NABHAN C., KRETT N., GANDHI V., ROSEN S. Gemcitabine in hematologic malignancies. *Curr Opin Oncol.* 2001 Nov;13(6):514-21
53. WEICK JK., CROWLEY JJ., HUSSEIN MA., MOORE DF., BARLOGIE B. Southwest Oncology Group. The evaluation of gemcitabine in resistant or relapsing multiple myeloma, phase II: a Southwest Oncology Group study. *Invest New Drugs.* 2002 Feb;20(1):117-21.
54. ZINZANI PL., BENDANDI M., STEFONI V., ALBERTINI P., GHERLINZONI F., TANI M., PICCALUGA PP., TURA S. Value of gemcitabine treatment in heavily pretreated Hodgkin's disease patients *Haematologica.* 2000 Sep;85(9):926-9.
55. FARGNOLI MC., PERIS K., FRANCESCONI F., CANTONETTI M., CERRONI L., CHIMENTI S. Granulomatous mycosis fungoides responsive to gemcitabine. *Eur J Dermatol.* 2002 Sep-Oct;12(5):479-81.
56. BERNELL P., OHM L. Promising activity of gemcitabine in refractory high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Brit. J. Haematol.* 1998 Apr;101(1):203-4.
57. FOSSA A., SANTORO A., HIDDEMANN W., TRUEMPER L., NIEDERLE N., BUKSMAUI S., BONADONNA G., SEEBER S., NOWROUSIAN MR. Gemcitabine as a single agent in the treatment of relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1999 Dec;17(12):3786-92.
58. SAVAGE DG., RULE SA., TIGHE M., GARRETT TJ., OSTER MW., LEE RT., RUIZ J., HEITJAN D., KEOHAN ML., FLAMM M., JOHNSON SA. Gemcitabine for relapsed or resistant lymphoma. *Ann Oncol.* 2000 May;11(5):595-7.
59. GARRETT T.J., RULE S.A.J., MATCZAK E. Gemcitabine for relapsed or Resistant lymphoma, M. Flamm, D. Heitjan, D. Catz, and D.G. Savage. Columbia University, New York, NY and Tauton & Somerset NHS Trust, Tauton, UK).
60. DUMONTET C. The role of gemcitabine in hematology *Bull Cancer.* 2002 Aug; 89 Spec No:S123-6
61. JAJEH A., HADAD L., GODO; NUKALA S. - Gemcitabine as a single agent in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin's and non hodkin's lymphoma *Annals of Oncology.* 11(5) :595-597, may 2000)

62. SALLAH S., WAN JY., NGUYEN NP. Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. *Br J Haematol.* 2001 Apr;113(1):185-7.
63. ENRIC CARCERENY *et al.* Tumori 2004 May-Jun. ,90(3) : 363-364
64. CARCERENY E., ESPANA P. M. Gemcitabine in multi-resistant non Hodgkin lymphomas. *Tumori.* 2004 May-Jun;90(3):363-4
65. BASS AJ., GOCKERMAN JP., HAMMETT E., DECASTRO CM., ADAMS DJ., ROSNER GL., PAYNE N., DAVIS P., FOSTER T., MOORE JO., RIZZIERI DA. Phase I evaluation of prolonged-infusion gemcitabine with irinotecan for relapsed or refractory leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002 Jul 1;20(13):2995-3000
66. SPENCER R., ARTHUR A., SCHWARER C. A pilot study of outpatient vinorelbine and gemcitabine with filgrastim (VGF) support for the treatment of advanced lymphoma cancer. *annals of oncology, supplement 4 to volume 11, 2000*
67. BRUSAMOLINO E., BONFICHI M., BARATÉ C., CABERLON S, ARCAINI L., VANELLI L., MANGIACAVALLI S., LAZZARINO M. .A combination of gemcitabine, ifosfamide and vinorelbine is active in relapsing and refractory lymphoma both as antitumor and mobilizing regimen. (. Division of haematology, IRCCS Policlinico san Matteo , University of Pavia, Italy.
68. PAPAGEORGIOU ES., TSIRIGOTIS P., DIMOPOULOS M., PAVLIDIS N., FOUNTZILAS G., PAPAGEORGIOU S., ECONOMOPOULOS T. Hellenic cooperative oncology group. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Haematol.* 2005 Aug;75(2):124-9.
69. CORAZZELLI G., CAPOBIANCO G., FRIGERI F., RUSSO F., MACACCI G., PINTO A. Combination of gemcitabine and oxaliplatin (Gemox) in refractory and relapsed NHL. Hematology-Oncology Unit , I.N.T Fondazione G. Pascale Naples Italy.
70. FAIVRE S. *et al.* Phase I – II gemcitabine et oxaloplatine advanced non small –cell lung cancer and ovarian cancer. *annals of oncology, supplement 4 to volume 11, 2000*
71. OFFIDANI M., MELE A., CORVATTA L., MARCONI M., MALERBA L., OLIVIERI A., RUPOLI S., ALESIANI F., LEONI P. Gemcitabine alone or combined with cisplatin in relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2002 Jun;43(6):1273-9.
72. CHAU I., WATKINS D., CUNNINGHAM D. Gemcitabine and its combinations in the treatment of malignant lymphoma. *Clin. Lymphoma.* 2002 Sep;3(2):97-104.

73. AVILES A., NERI N., HUERTA-GUZMAN J., FERNANDEZ R. Gemcitabine and cisplatin in refractory malignant lymphoma. *Oncology*. 2004;66(3):197-200
74. MA S., SHENG X., LUO R., LI A. Gemcitabine in the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma] *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2002 Nov;24(6):619-20. Chinese.
75. EMMANOUILIDES C., COLOVOS C., PINTER-BROWN L., HERNANDEZ L., SCHILLER G., TERRITO M., ROSEN P. Pilot study of fixed-infusion rate gemcitabine with Cisplatin and dexamethasone in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2004 Jun;5(1):45-9.
76. BAETZ T., BELCH A., COUBAN S., IMRIE K., YAU J., MYERS R., DING K., PAUL N., SHEPHERD L., IGLESIAS J., MEYER R., CRUMP M. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol*. 2003 Dec; 14(12):1762-7.
77. CRUMP M., BAETZ T., COUBAN S., BELCH A., MARCELLUS D., HOWSON-JAN K., IMRIE K., MYERS R., ADAMS G., DING K., PAUL N., SHEPHERD L., IGLESIAS J., MEYER R. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer*. 2004 Oct 15;101(8):1835-42.
78. NG M., WATERS J., CUNNINGHAM D., CHAU I., HORWICH A., HILL M., NORMAN AR., WOTHERSPOON A., CATOVSKY D. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (GEM-P) is an effective salvage regimen in patients with relapsed and refractory lymphoma. *Br J Cancer*. 2005 Apr 25; 92(8):1352-7.
79. CHAU I., HARRIES M., CUNNINGHAM D., HILL M., ROSS PJ., ARCHER CD., NORMAN AR., WOTHERSPOON A., KOH DM., GILL K., UZZELL M., PRIOR Y., CATOVSKY D. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone chemotherapy (GEM-P) is an effective regimen in patients with poor prognostic primary progressive or multiply relapsed Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Br. J. Haematol*. 2003 Mar;120(6):970-7.
80. CRUMP M., SHEPHERD L., LIN B. A randomized phase III study of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin as salvage chemotherapy followed by posttransplantation rituximab maintenance therapy versus observation for treatment of aggressive B-Cell and T-Cell non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2005 Jun; 6(1):56-60.

81. FARCET J. P., REYES F. Physiologie et nosologie des LNH. chap. 71 ; Dreyfus 3° édition
82. BELHANI M. Dossier LNH, Introduction fascicule de la santé n°3. jan 2005 p. 15
83. HAMLADJI R.M. Aspects Cliniques et Résultats Thérapeutiques. DOSSIER LNH fascicule de la santé n°3 - jan 2005 ; pp 21-26
84. TIDADINI A. Classification et approche diagnostique des LNH. Dossier LNH. Fascicule de la santé n°3 - jan 2005 pp 27-31
85. BOUDJERRA N. Epidémiologie des LNH. Dossier LNH. Fascicules de la santé n°3 - jan 2005 pp16-20
86. MIDOUN N., MOKHTARI L. Registre du cancer d'Oran. 11° Rapport 2005
87. TERKI K., CHABNI N., MESLI C., BENYELLOUL S., BOUZIANI N., MEGUENNI K., Registre de cancer de Tlemcen. Rapport 1999 - 2003
88. WYBURN-MASON R. :SLE and lymphoma,LANCET ,1979 ,1 :156.
89. BEEBE GW,KATO H,LAND C : Studies of the mortality of a bomb survivors,mortality and irradiation dose ,1950-1914 ;radiat res, 1978,94 :218.
90. WALDMANN TA , STROBER WW,BLAESE RM :various immunologic deficiencies of man and the role of malignancy
91. CROCE CM, TSUJIMOTO Y ET COL :chromosome translocations and B cell neoplasia. LAB INVEST, 1984,51 :258.
92. Lymphomes non Hodgkiniens - Editions techniques - Encycl . Med . chir . (Paris-France), hématologie. 13016A . 1991 . 11P .
93. C.HAIOUN et F.RYES généralités LNH - CHAPITRE 73 DREYFUS 3°édition
94. PR M.A .BEKADJA, étapes du diagnostic DOSSIER LNH fascicule de la santéN°3-jan 2005 p 32-33
95. STEIN H, FOSS JD, DÜRKOP H, MARAFIOTI T, DELSOL G, PULFORD K, PILERI S, FALINI B. CD30⁺ anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic and clinical features. *Blood* 2000 ; 96 : 3681-95.
96. BOULLAND ML, KANAVAROS P, WECHSLER J, CASIRAGHI O, GAULARD P. Cytotoxic protein expression in natural killer cell lymphomas and in alphabeta and gammadelta peripheral T-cell lymphomas. *J Pathol* 1997 ; 183 : 432-9.

97. BENHARROCH D, MEGUERIAN-BEDOYAN Z, LAMANT L, AMIN C, BRUGIÈRES L, TERRIER-LACOMBE MJ, HARALAMBIEVA E, PULFORD K, PILERI S, MORRIS SW, MASON DY, DELSOL G. ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 1998 ; 91 : 2076-84.
98. CAMILLERI-BROËT S, AUDOUIN J, FERMÉ C, BRIÈRE J, PULFORD K, GAULARD P, DIVINÉ M, MACINTYRE E, DELSOL G, BERGER F. ALK is not expressed in Hodgkin disease. *Blood*
99. LENNERT K, MOHRI N, STEIN H, KAISERLING E. The histopathology of malignant lymphoma. *Br J Haematol* 1975 ; 31 (suppl.) : 193-203.
100. LUKES RJ, COLLINS RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974 ; 34 : 1488-503.
101. Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982 ; 2112-35.
102. RAPPAPORT H. Tumors of the hematopoietic system. Atlas of Tumor Pathology. Washington DC : AFIP, 1966.
103. STANSFELD AG, DIEBOLD J, NOEL H, KAPANCI Y, RILKE F, KELENYI G, SUNDSTROM C, LENNERT K, VAN UNNIK JA. Up-dated Kiel classification for lymphomas. Letter. *Lancet* 1988 ; 1 : 292-3.
104. LENNERT K, FELLER A. Histopathology of non-Hodgkin's lymphoma. Second ed. New York : Springer Verlag, 1992.
105. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary M, Delsol G, de Wolff-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Müller-Hermelink HK, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA. A proposal for an international consensus on the classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 1994 ; 84 : 1361-92.
106. HARRIS NL, JAFFE ES, DIEBOLD J, FLANDRIN G, MÜLLER-HERMELINK HK, VARDIMAN J, LISTER TA, BLOOMFIELD CD. World health organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting. Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 3835-49.
107. JAFFE ES, HARRIS NL, STEIN H, VARDIMAN JW, EDS. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon : IARC Press, 2001

108. HERMINE O., HAIOUN C., LEPAGE E., D'AGAY MF., BRIÈRE J., LAVIGNAC C., FILLET G., SALLES G., MAROLLEAU JP., DIEBOLD J., REYÈS F., GAULARD P. For the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1996 ; 87 : 265-72.
109. ADIDA C., HAIOUN C., GAULARD P., LEPAGE E., MOREL P., BRIÈRE J., DOMBRET H., REYÈS F., DIEBOLD J., GISSELBRECHT C., SALLES G., ALTIERI DC., MOLINA T. Prognostic significance of survivin expression in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 2000 ; 96 : 1921-5.
110. ABDENNOUR YAKER. Cancérologie Générale : Anatomie pathologie . OPU; 1999
111. MILLER T.P *et al.* ASH 2001.7.11 dec 2001, Orlando, Floride, 3024.
112. VERDONCK LF, VAN PUTTEN WLJ, HAGENBECK A, SCHOUTEN HC, SONNEVELD P, VAN IMHOFF GW, KLUIN-Nelemans HC, Raemakers JMM, Van Oers RJ, Haak HL, Schots R, Dekker AW, De Gast GC, Löwenberg BA. Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1045-51.
113. REYES F. *et al.* For the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte. Comparison of autologous bone-marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate grade and high grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission. A study of 464 patients. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 2543-51.
114. CARBONE PP., KAPLAN HS., MUSSHOF K., SMITHERS DW., TUBIANA M. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971 ; 31 : 1860-1.
115. The International non-Hodgkin's lymphoma prognosis factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *New Engl. J. Med* . 1993 ; 329 (14) : 987-94.
116. SOLAL-CELIGNY P., CHASTANG C., HERRERA A. *et al.* Age as the main prognostic factor in adult aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Am. J. Med.* 1987 ; 83 : 1075-80.
117. ANSELL SM., FALKSON G., VAN DER MERWE R., UYS A. Chronological age is a multifactorial prognostic variable in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Annals Oncology* 1992 ; 3 : 45-50.
118. COIFFIER B., GISSELBRECHT C., VOSE JM., *et al.* Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas. Description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 (2) : 211-9.

119. PENNY RJ., BLAUSTEIN JC., LONGTINE JA., PINKUS GS.. Ki-1-Positive Large Cell Lymphomas, a heterogenous group of neoplasms. Morphologic, immunophenotypic, genotypic, and clinical features of 24 cases. *Cancer* 1991 ; 68 (2) : 362-73.
120. COWAN RA., JONES M., HARRIS M., *et al.* Prognostic factors in high and intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 1989 ; 59 : 276-82.
121. COIFFIER B., BASTION Y., BERGER F., FELMAN P., BRYON PA. Prognostic factors in follicular lymphomas. *Semin Oncol* 1993 ; 20 (5 suppl. 5) : 89-95.
122. COIFFIER B., BROUSSE N., PEUCHMAUR M. *et al.* Peripheral T-cell lymphomas have a worse prognosis than B-cell lymphomas : a prospective study of 361
123. KWAK LW, WILSON M, WEISS LM, ET AL. Similar outcome of treatment of B-cell and T-cell diffuse large-cell lymphomas : the Stanford experience. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 (8) : 1426-31.
124. OFFIT K., WONG G., FILIPPA DA., TAO Y., CHAGANTI RSK. Cytogenetic analysis of 434 consecutively ascertained specimens of non-Hodgkin's lymphoma. Clinical correlations. *Blood* 1991 ; 77 (7) : 1508-15.
125. ROMAGUERA JE., PUGH W., LUTHRA R., GOODACRE A., CABANILLAS F. The clinical relevance of t (14;18) / BCL-2 rearrangement and DEL 6q in diffuse large cell lymphoma and immunoblastic lymphoma. *Ann Oncol* 1993 ; 4 : 51-4.
126. TILLY H., ROSSI A., STAMATOULLAS A. *et al.* Prognostic value of chromosomal abnormalities in follicular lymphoma. *Blood* 1994 ; 84 (4) : 1043-9.
127. CABANILLAS F., PATHAK S., GRANT G., *et al.* Refractoriness to chemotherapy and poor survival related to abnormalities of chromosome 17 and 7 in lymphoma. *Am. J. Med.* 1989 ; 87 : 167-72.
128. OFFIT K., LOCOCO F., LOUIE DC., *et al.* Rearrangement of the *bcl-6* gene as a prognostic marker in diffuse large-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1994 ; 331 (2) : 74-80.
129. DIXON D., NEILAN B., JONES SE. *et al.* Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffuse histiocytic lymphoma : the Southwest oncology group experience. *J Clin Oncol* 1986 ; 4 (3) : 295-305.
130. WENGER C., HERRMANN M., ROCHLITZ R., PLESS CH. Medical Oncology, University Hospital Basel, Switzerland. Rituximab plus gemcitabine : a therapeutic option for elderly or frail patients with aggressive non Hodgkin's lymphoma ? *Leuk Lymphoma*.2005 jan ;46(1) :71-5

131. TABAD M., BRADEI M., LAMRAOUI F., CHEBREK S., OUKID S., TAOUSSI S., AMOU S., HAMIDAT H. Lymphomes non hodgkiniens de haut grade de malignité de l'adulte : service d'hématologie, CAC Blida. 1er congrès national d'hématologie et de transfusion sanguine, Alger 10-11 janvier 2004.
132. PHILIP T., HAGENBEEK A., GOMEZ F. Salvage treatment for chemotherapy resistant diffuse non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Review of the 215 patients of the PARMA study and rationale for a second prospective study. *Annals Oncology* 1996 ; 7 (suppl. 3) : 3-54.
133. SULLIVAN KM., NEIMAN PE., KADIN ME. et al. combined modality therapy of advanced non Hodgkin's lymphoma : an analysis of remission duration and survival in 95 patients. *Blood*, 1983, 62 :51.
134. YUEN AR., SIKIC BI. Multidrug resistance in lymphomas. *Journal of Clinical Oncology* 1994 ; 12 (11) : 2453-9
135. EMMANOULLIDES C., JAZIREHI AR., BONAVIDA B. Rituximab –mediated sensitization of B non hodgkin's lymphoma to cytotoxicity induced by paclitaxel, gemcitabine and vinorelbine. University of california, Los Angeles, CA 90095-1747, USA.
136. EL GNAOUI., JOLY B., DUPUIS J., BELHADJ K., RAHMOUNI A., BERGMAN C., REYES F., HAIOUN C. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin (R.GEMOX) : promising regimen for refractory / relapsed B –cell lymphoma. *Hematologie*, n° hors serie, vol.10, mars 2004

Résumés

Abstract

Introduction

The taking on, patient's with relapse or refractory diffuse Large cells lymphoma (non Hodgkinien's lymphoma of the "WHO" classification) set a seriously problem. All prospective studies, about this havent proved that intermediate and High -grad non Hodgkin's lymphoma (NHL of the working formulation classification) not cured by chemotherapy such as "CHOP", then, they havent a very poor prognostic. For these patient one therapeutic approach is to incorporate platinum based chemotherapy extensively as salvage therapy and following by autologous transplantation (graft). The efficacy of this strategy was demonstrated but two conditions are necessary : Age < 60 years old and existence of an hematologicael graft centre

Patients and Methods

Then, this study was effected to compared the efficacy and the toxicity about two salvage regim of chemotherapy "ESHAP" (etoposide, methylprednisone, Ara-C, and cisplat), and "GP-D" (gemcitabine,cisplat and dexamethasone)

Despite its structural similary to Ara -C, Gemcitabine is a new nucleoside- analogue used in solid tumour therapy. Also, it had activity to treated high grad-lymphoma

One hundred patients were included in this study. Four patients were excluded after one cycle of chemotherapy (one for renal impairment, two for thrombocytopenia and one for bleeding).

48 patients received "ESHAP" regim and 48 others received GP-D regim (Gemcitabine 1000 mg/m² IV on d 1, Cisplat 75mg/m² IV on d 1, Dexamethasone 40mg IV d1 to d4) the patients who received ESHAP as group A and the others as group B.

Results

The results had been : Median age was 47 years old, Histological type of lymphoma : Centroblastique" 61% for group A, 58% four group B. Immunoblastique" 14% for group A, 12% for group B, Anaplasique" 8% for group A, 12% from group B, Large cells" 17% group A, 18% group B, The objective repose rate is 54,5% from group D et 52,8% group B

The survive at 3 years: 58% group B, 48 group A. The grad 3-4 hematological toxicities 63% from group A (neutropenia) with septicaemia and death, 41% for group B as thombocytopenia

Conclusion

GP-D is a new combination of salvage therapy for poor prognostic progressive or relapsed large cells lymphoma. It has chically significal activity with an acceptable toxicity profile.

Key words : Lymphoma, gemcitabine, Survival, Efficacy, toxicity

ملخص

إن العناية بمرضى سرطان الدم، ألامفوما ألا هو جكينيا (L.N.H) ذات الخلايا الكبيرة التي استرجعت أو لم تستجيب للعلاج بالكيميوطراي. (Chimiothérapie) (الخطوة الأولى) (C.H.O.P)، تضع مشكلة كبيرة لأننا ندرك بأن الدراسات الميدانية المستعملة تظهر بأن مصير المرضى المعالجين لداء ألامفوما ألا هو جكينيا (LNH) الخطيرة التي لم تستجيب كلياً للدواء هي غير إيجابية.

إن النتيجة الإيجابية للعلاج تأتي من الأصناف التي استعملت الكيميوطراي (Chimiothérapie) بكمية كبيرة متبعة بزرع الخلايا الذاتية. هذا النموذج من العلاج يجب بأن يستعمل بعد العمود الأول للعلاج أو عند عودة المرض، ولكن لم تستعمل عند جميع المرضى لعدة أسباب:

- 1/ إذ كان هناك معارضة للدواء مثلاً: عند المسنين الذين يتجاوز سنهم الستون (+ 60).
 - 2/ إنها لم تستعمل في كل مصالح أمراض الدم في الجزائر.
- إننا استعملنا هذه الدراسة البسيطة العمياء لكي نقارن بين طريقتين وهما:

الطريقة الأولى: L'ESAP :

الإطوبوزيد $100\text{mg}/\text{m}^2$ من اليوم الأول إلى الرابع (Etoposide).

أنسوليميدروول $500\text{mg}/\text{m}^2$ / Solumédrol من اليوم الأول إلى الرابع.

اسيسيلاطين (Cystlatine) $25\text{mg}/\text{m}^2$ من اليوم الأول إلى الرابع.

أراسيطين (Aracytine) $2\text{g}/\text{m}^2$.

والطريقة الثانية: G.P.D (ج. ب. د):

جامسيطابين (Gemcitabine) $1000\text{mg}/\text{m}^2$ من اليوم الأول إلى الثامن.

السيسيلاطين (Cisplatine) $75\text{mg}/\text{m}^2$ من اليوم الأول

و الدكساميثارسن (dexamethasone) 40mg من اليوم الأول إلى الرابع.

مهما كان التقارب الكيميائي مع الأراسيطين، فإن الجامسيطابين استعملت في علاج الأورام الصلبة، ولكن الدراسات الحديثة عند هذه الفئة أو العينة من مرضى سرطان الدم تبرز بأن هذه المادة كانت لها فعالية واستجابة في علاج المرضى المصابين بلامفوما ألا هو جكينيا (LNH).