

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI OUZOU

FACULTE DE MEDECINE DE TIZI OUZOU

THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

DISCIPLINE HEMATOLOGIE

**EVALUATION DU PROTOCOLE R CHOP DANS LE
TRAITEMENT DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS
DIFFUS A GRANDES CELLULES B CHEZ L'ADULTE : ETUDE
PROSPECTIVE**

DOCTEUR MALIKA ALLOUDA- ALIOUANE

Maitre Assistante en Hématologie, CHU Tizi Ouzou

Directeur de thèse : Professeur Hocine Ait Ali

JURY

Professeur Rose-Marie HAMLADJI	Présidente
Professeur Fatma Zohra ARDJOUN	Membre
Professeur Nadia BOUDJERRA	Membre
Professeur Mahdia SAIDI	Membre

Année 2014

Remerciements

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon directeur de thèse, le Professeur Ait Ali Hocine sans qui ce travail n'aurait jamais été réalisé. Merci pour le temps que vous m'avez consacré.

Je remercie très sincèrement le Professeur Rose Marie Hamladji. Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour m'avoir permis également de travailler sur les dossiers de vos patients.

Je remercie le Professeur Ardjoun, le Professeur Boudjerra et le Professeur Saidi de prendre le temps de juger ce travail et de me faire l'honneur de faire partie du jury. Je vous témoigne toute ma gratitude.

Je remercie le groupe d'étude Algérien des lymphomes (GEAL) de la région centre d'avoir participé à ce travail dans la relecture des lames des patients.

Je tiens à remercier tout particulièrement le Dr Tibiche, Dr Hanoune et le Dr Allouda Dehbia pour leurs contributions dans l'accomplissement de ce travail.

Je remercie tout le personnel du service d'hématologie du CHU Tizi ouzou de m'avoir accompagné et encouragé pour la réalisation de ce travail.

Je remercie toute ma famille, mes sœurs, mes frères, mes neveux et nièces pour leur soutien sans faille.

Je dédie ce travail

A la mémoire de mon père.

A ma très chère mère qui a toujours été là pour moi. Puisse ce travail être le témoignage de ma reconnaissance et de l'amour que je lui porte.

A mon mari et mes filles, Katia, Mellila et Sofia. Vous avez fait preuve de beaucoup de patience. Merci pour votre soutien et votre compréhension.

A tous les patients atteints de lymphomes dans le monde.

Liste des abréviations

ABC: Activated B-cell

Ac : Anticorps

AcM : Anticorps monoclonaux

ACSH: Autogreffe de cellule souche hématopoïétique

ADN: Acide désoxyribonucléique

ACVBP : Adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone

ADCC : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

AID : Activation induced cytidine deaminase

APAF1 : Apoptosis protease-activating factor-1

ASH : American society of Hematology

ARN: Acide ribonucléique

B: Bon

Bcl-2: B-cell CLL/lymphoma 2

Bcl-6: B-cell CLL/lymphoma 6

BCR : Récepteurs aux cellules B

BMO : Biopsie ostéo médulaire

CDC : Complement dependant cytotoxicity

ADN : acide désoxyribonucléique

Ag : Antigène

CB : Centroblaste

CDC : Cytotoxicité dépendante du complément

CC : Centrocyte

CFD : Cellule folliculaire dendritique

CDRs : complementarity determining regions

CDD : Circonstances de découvertes

CHOP : Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone

CHU TO: Centre Hospitalier Universitaire de Tizi Ouzou

CL : Clairance

CLcréat : Clairance de la créat

CPMC : Centre Pierre et Marie Curie

DAF : Decay accelerating factor

DLBCL: *diffuse large B-cell lymphoma* - lymphome B diffus à grandes cellules

EBV: Epstein-Barr virus

ECOG : Easter Cooperative Oncology Group

EFS : Survie sans événements
E : Elevé
F : Faible
Fc : Portion effectrice des Ig
FcRn : Neonatal Fc receptor
FcγR : Récepteurs de la portion Fc des IgG
FDG : fluorodéoxyglucose
FFS : Survie sans rechute
Fig : Figure
GCB : Germinal center B cell like
GOELAMS : Groupe Ouest Est d'Etude des Leucémies et Autres Maladies du Sang
GEAL : Groupe d'étude Algérien des lymphomes
GELA : Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte
G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor
HAMA: Human anti-murine antibodies
Hb: Hémoglobine
HHV8: Human Herpes Virus 8
HR: Hazard Ratio
IF : Intermédiaire faible
IB: Immunoblaste
IC : Intervalle de confiance
IE : Intermédiaire élevé
IL: interleukine
Ig : Immunoglobulines.
IARC: Agence Internationale pour la Recherche contre le Cancer
IHC Immunohistochimie
IPI : Index Pronostique International
IPI aa : Index pronostique international ajusté à l'âge
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IT : Intrathécale (voie)
IV: Intraveineuse (voie)
IWC: international workshop criteria
IWF: International Working Formulation
KDa : kilodalton
LAL : Leucémie Aigüe Lymphoblastique

LAM : Leucémie aigue myéloïde
LBm : Lymphocyte B mémoire
LCR : Liquide céphalorachidien
LDGCB : Lymphome diffus à grandes cellules B
LDH : Lactate déshydrogénase
LF : Lymphome folliculaire
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
LMNH: Lymphome Malin Non Hodgkinien
LNH : Lymphome Non Hodgkinien
LCP : Lymphomes Cérébraux Primitifs
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
NE : Non Evaluable
MALT : Tissu lymphoïde associé aux muqueuses
MDR : Multi-Drug Resistance
MRP : Multidrug Resistance Protein
Mvs : Mauvais
MYC-R : Réarrangement de l'oncogène Myc
NCI : National Cancer Institute
NK : Natural killer lymphocytes
NOS : Not otherwise specified
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORL : Otorhinolaryngologie
OS : Survie globale
Pts : Patients
PCR: polymerase chain reaction
PMBL : Lymphome B primitif du médiastin.
Plaq : Plaquettes
PS: Performance statut
RC : Rémission complète
RCI : Rémission complète incertaine
RP : Rémission partielle
RTX : Rituximab
R-CHOP : Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prédnisone.
R- DHAP: Rituximab, Dexamethasone, Cytarabine , Cisplatine
REAL : Revised European American Lymphoma
R IPI: Index pronostique international Révisé

RT : Radiothérapie
SMD: Syndrome myélodysplasique
SNC : Système Nerveux Central
SG : Survie globale
Scan : Tomodensitométrie
SSE : Survie sans évènements
SSP : Survie sans progression
STAT3 : Signal Transducer and Activator of Transcription
TB : Très bon
TEP : Tomographie par émission de positon
TNF: Tumor necrosis factor
TRM: Transplant related mortality
V: Domaine variable
VEGF: vascular endothelial growth factor
VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor
VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine
VHC: Virus de l'hépatite C
VS: Vitesse de sédimentation
XIAP: X-linked inhibitor of apoptosis protein

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE	
I. Définition	3
II. Historique	3
III. Epidémiologie	5
1. Analyse descriptive	5
1.1 Incidence	5
1.2 Age	6
1.3 Sexe	6
1.4 Mortalité	6
2. Epidémiologie analytique	6
2.1 Facteurs génétiques	6
2.1.1 Polymorphisme des gènes	7
2.1.2 Facteurs familiaux	7
2.1.3 Affections génétiques	7
2.2 Facteurs acquis	7
2.2.1 Les virus	7
2.2.1.1 VIH	7
2.2.1.2 EBV	7
2.2.1.3 HHV8	8
2.2.1.4 VHC	8
2.2.1.5 VHB	8
2.2.2 Facteurs individuels	8
2.2.2.1 Alimentation et obésité	8
2.2.2.2 Tabac et alcool	8
2.2.2.3 Teinture des cheveux	8
2.2.3 Pathologies associées	9
2.2.3.1 Maladies auto-immunes	9
2.2.3.2 Allergie	9
2.2.3.3 Amygdalectomie	9
	7

2.2.4	Facteurs de l'environnement non professionnels	9
2.2.4.1	Exposition solaire	9
2.2.4.2	Radiations ionisantes	9
2.2.5	Facteurs de risques professionnels	9
2.2.6	Les traitements	10
IV.	Pathogénie	10
1.	Rappels histologiques et fonctionnels	10
1.1	L'organisation du tissu lymphoïde	10
1.1.1	Les organes lymphoïdes primaires	10
1.1.2	Les organes lymphoïdes périphériques	10
1.2	Structure du ganglion	10
1.3	Les follicules primaires et secondaires	11
1.3.1	Les follicules primaires	11
1.3.2	Les follicules secondaires	11
2.	Différenciation lymphoïde B	12
2.1	Différenciation des cellules B normales	12
2.2	Les modifications morphologiques du lymphocyte B secondaire à une stimulation antigénique	13
3.	Lymphomagénèse	14
3.1	Le profil d'expression génique et transcriptome des LDGCB	14
3.2	Voie de l'oncogénèse des LDGCB	16
3.2.1	LDGCB et NF- kB	16
3.2.2	LDGCB et bcl-6	16
3.3	LDGCB et microenvironnement	17
3.3.1	Cellules CD14+	17
3.3.2	Angiogenèse	18
3.3.3	Polymorphisme de l'hôte	18
V.	Aspects Cliniques	18
1.	Signes révélateurs	18
2.	Tableaux cliniques	18
2.1	Formes ganglionnaires	18
2.2	Formes extra-ganglionnaires	19
2.2.1	Localisation digestive	19

2.2.2	Localisations oto-rhino-laryngées	19
2.2.3	Localisations cérébrales	19
2.2.4	Localisations hépatiques	20
2.2.5	Localisations pulmonaires	20
2.2.6	Localisations cutanées	20
2.2.7	Localisations osseuses	20
2.2.8	Localisations rénales	20
2.2.9	Localisations testiculaires	21
2.2.10	Localisations mammaires	21
3.	Diagnostic positif	21
3.1	Cytologie	21
3.2	Biopsie ganglionnaire	21
3.3	Immunohistochimie	21
3.4	Analyse cytogénétique et biologie moléculaire	22
4.	Evaluation initiale	22
5.	Les complications	25
5.1	Syndrome compressif	25
5.1.1	Compression de la veine cave inférieure	25
5.1.2	Syndrome cave supérieur	25
5.1.3	Compression du réseau lymphatique	25
5.1.4	Compression des nerfs périphériques	25
5.1.5	Compression médullaire	25
5.1.6	Compression d'un organe creux	26
5.2	Syndrome obstructif	26
5.3	Les complications métaboliques	26
VI.	Classification histopathologique	26
1.	Bases de la classification OMS 2008	26
2.	Classification OMS 2008 des LDGCB	28
2.1	Lymphomes B diffus à grandes cellules sans spécification	29
2.1.1	Variantes morphologiques	29
2.1.1.1	Centroblastique	29
2.1.1.2	Immunoblastique	29

2.1.1.3 Anaplasique	29
2.1.2 Immunophénotype	30
2.1.2.1 L'Ag CD45	30
2.1.2.2 Les marqueurs B	30
2.1.2.3 L'Ag CD5	30
2.1.2.4 CD10	30
2.1.2.5 L'index de prolifération (Mib1 / ki67)	30
2.1.2.6 L'expression de Bcl-2	30
2.1.3 Génotype	30
2.2 Lymphomes B à grandes cellules riche en cellules T/ histiocytes	30
2.3 lymphomes B diffus à grandes cellules cérébral primitif	31
2.4 lymphomes B diffus à grandes cellules cutané primitif	31
2.5 lymphomes B diffus à grandes cellules des jambes	31
2.6 lymphomes B diffus à grandes cellules EBV positif du sujet âgé	31
2.7 lymphomes B à grandes cellules associés à une inflammation chronique	32
2.8 Granulomatose lymphomatoïde	32
2.9 Lymphomes à grandes cellules B primitif du médiastin	32
2.10 Lymphomes B à grandes cellules intra-vasculaire	32
2.11 Lymphomes B à grandes cellules ALK positif	33
2.12 Lymphome plasmablastique	33
2.13 Lymphome B à grandes cellules sur lésions de maladie de Castleman HHV-8+	33
2.14 Lymphome primitif des séreuses	33
2.15 Formes frontières	33
2.15.1 Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un LDGCB et un lymphome de Burkitt	33
2.15.2 Lymphome B, intermédiaire entre un LDGCB et un lymphome Hodgkinien classique	34
VII. Facteurs pronostiques	34
1. Facteurs pronostiques cliniques	34
1.1 Facteurs liés aux patients	34
1.2 Le stade Ann-Arbor	35
1.3 La taille de la masse tumorale	35

2.	Facteurs pronostiques biologiques	35
2.1	Envahissement médullaire	35
2.2	Le taux des LDH	35
2.3	Le taux de Béta-2 microglobuline	35
2.4	Facteurs immunologiques	36
2.4.1	CD5	36
2.4.2	Ki-67	36
2.5	Facteurs pronostiques moléculaires	36
2.5.1	LDGCB Centro-folliculaire (CG) et type B activé	36
2.5.2	L'expression de BCL-6	37
2.5.3	Protéine LMO2	37
2.5.4	CCND2	37
2.5.5	SCYA3	37
2.5.6	FOXP1	37
2.5.7	P53	38
2.5.8	Bcl-2	38
2.5.9	Réarrangement de Myc	38
2.5.10	Double- Hit (Myc-Bcl-2)	38
2.5.11	Signatures stromal 1 et stromal 2	39
3.	Impact pronostic du TEP scan	39
4.	Index pronostiques	39
4.1	IPI classique	39
4.2	IPI ajusté à l'âge (aa-IPI)	40
4.3	IPI révisé (R-IPI)	40
VIII.	Traitement	41
1.	Chimiothérapie	41
1.1	Objectifs de la chimiothérapie	42
2.	Place de la radiothérapie	42
3.	Rituximab	43
3.1	Historique	43
3.2	Structure du rituximab	44
3.3	Production	44
3.4	Le CD20	45
3.4.1	Structure	45

3.5 Mécanismes d'action du rituximab	45
3.5.1 ADCC	47
3.5.2 CDC	48
3.5.3 Apoptose	49
3.6 Résistance au rituximab	50
3.6.1 Niveau d'expression du CD20	50
3.6.2 Signalisation cellulaire	50
3.6.3 Polymorphisme du récepteur FcyR III a	50
3.6.4 Les inhibiteurs du complément CD55 et CD59	51
3.6.5 L'expression de la protéine Bcl-2	51
3.7 Propriétés pharmacodynamiques	51
3.8 Propriétés pharmacocinétiques	51
3.9 Posologie et mode d'administration	52
3.10 Effets indésirables	52
3.10.1 Effets indésirables liés à la perfusion	52
3.10.2 Effets indésirables hématologiques	53
3.10.2.1 Neutropénie	53
3.10.2.2 Anémie et thrombopénie	54
3.10.3 Infections	54
3.10.4 Réactions anaphylactoïdes	54
3.11 Contre indications	54
3.12 Principales Indications thérapeutiques	55
4. Rituximab dans les LDGCB	55
4.1 Rituximab en monothérapie	55
4.2 Rituximab plus chimiothérapie	55
4.3 Essais cliniques	55
4.3.1 Essai GELA LNH 98-5	56
4.3.2 L'essai inter-group / ECOG trial	56
4.3.3 Etude Canadienne British Columbia agency	56
4.3.4 Essai M in T (Mabthera international Trial)	57
4.4 Intensification de l'immunochimiothérapie	58
4.4.1 L'association R- chimiothérapie dose-dense	58
4.4.1.1 Essai Ricover -60	58
4.4.1.2 Essai Hovon	58

4.4.1.3 Etude du groupe Italien Lymphoma Fondation(FIL)	58
4.4.1.4 Autres essais	59
4.4.2 Association du rituximab à des chimiothérapies intensives	59
4.4.2.1 R ACVBP/ACVBP	59
4.4.2.2 R CHOP21/R CHOEP21	59
5. Intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches	59
5.1 Essais avant rituximab	60
5.2 Essais à l'ère du rituximab	60
6. La greffe allogénique	61
7. Indications thérapeutiques	61
7.1 Propositions pour les patients de moins de 60 ans	61
7.1.1 Patients à faibles risques (aaIPI =0) sans Bulky	61
7.1.2 Patients à risques faibles (aaIPI=1) ou à faibles risques (aaIPI=0) avec Bulky	62
7.1.3 Patients à risques élevés et intermédiaire élevés (aaIPI \geq 2)	62
7.2 Patients âgés de 60 à 80 ans	62
7.3 Patients de plus de 80 ans	63
7.4 Prophylaxie neuroméningée	63
7.5 Indications dans certaines localisations extranodales	63
7.5.1 LDGCB primitif du testicule	63
7.5.2 LDGCB primitif du système nerveux central	63
7.5.3 LDGCB primitif du médiastin	63
7.6 LDGCB associés au VIH	64
8. Evaluation de la réponse au traitement	64
8.1 Place de la TEP dans l'évaluation de la réponse tumorale	64
8.1.1 Evaluation précoce	65
8.1.2 Evaluation en fin de traitement	65
8.1.3 Les pièges d'interprétation après traitement	66
8.1.3.1 Les faux positifs et les faux négatifs	66
8.1.3.2 La valeur prédictive négative et la valeur prédictive positive	66
9. Surveillance post-thérapeutique	67
10. Rechutes et échecs primaires des LDGCB	67
11. Les nouvelles thérapies ciblées	68

11.1	Bortezomib	68
11.2	Fostamatinib disodique	68
11.3	Ibrutinib (PCI-32765)	68
11.4	Enzastaurin	68
11.5	Inhibiteurs de m-Tor	69
11.6	Lénalidomide	69
11.7	GA 101	69

PARTIE PRATIQUE

I.	PATIENS ET METHODES	70
1.	Patients et critères d'inclusion	70
1.1	Critères d'inclusion	70
1.2	Critères de non inclusion	70
2.	Méthodes	71
2.1	Les étapes diagnostiques	71
2.1.1	L'examen clinique	71
2.1.2	Bilan d'orientation	72
2.1.3	Bilan de certitude	72
2.2	Evaluation initiale	73
2.2.1	L'examen clinique	73
2.2.2	Bilans radiologique et endoscopique	74
2.2.3	Bilan biologique	74
2.3	Classification	74
2.4	Bilan pré-thérapeutique	74
2.5	Traitement	75
3.	Evaluation du traitement	76
4.	Evaluation des effets toxiques du traitement	77
5.	Surveillance post- thérapeutique	77
6.	Paramètres d'évaluation	77
7.	Analyses statistiques	78
II.	RESULTATS	79
1.	Patients	79
1.1	Répartition selon la structure d'hospitalisation	79
1.2	Répartition selon la tranche d'âge (Tranche de 10 ans)	79
1.3	Répartition des patients selon le sexe	80
1.4	Répartition selon les antécédents	81
1.5	Répartition des patients selon la Profession	81
2.	Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic	82
2.1	Délai diagnostic	82
2.2	Circonstances de découvertes	82
2.3	Répartition des patients selon la performance statut (ECOG)	84

2.4 Répartition des patients selon les signes généraux	84
2.5 Présentations cliniques initiales	85
2.5.1 Syndrome tumoral périphérique	85
2.5.2 Syndrome tumoral profond	86
2.5.3 Répartition des patients selon le nombre d'atteintes extranodales	87
2.5.4 Répartition des patients selon la localisation extranodale	88
2.5.5 Classifications selon les stades cliniques Ann Arbor	89
2.5.6 Formes selon le volume tumoral	90
2.5.7 Répartition des patients selon le taux de LDH	90
2.6 Classification des patients selon les groupes de risque	91
2.6.1 IPI Standard	91
2.6.2 IPI ajusté à l'âge (aa-IPI)	91
2.6.3 IPI Révisé (R IPI)	92
2.7 Histologie	92
3. Résultats thérapeutiques	93
3.1 Evaluation de la toxicité du traitement	95
3.1.1 Toxicité hématologique	95
3.1.1.1 Neutropénie	95
3.1.1.2 Anémie	96
3.1.2 Toxicités extra hématologique	96
3.1.3 Complications infectieuses	97
3.2 Evaluation du traitement	98
3.2.1 Réponses selon les index pronostiques	98
3.2.1.1 Réponses selon IPI standard	98
3.2.1.2 Réponses selon IPI ajusté à l'âge	100
3.2.1.3 Réponses selon IPI révisé	100
3.2.2 Réponses selon les stades cliniques	101
3.2.3 Réponses selon le nombre de cures	102
3.3 Devenir des patients	103
3.3.1 Les rechutes	103
3.3.1.1 Caractéristiques des patients en rechute	103
3.3.1.2 Rechutes selon IPI standard	104
3.3.1.3 Rechute selon IPI ajusté à l'âge	104
3.3.1.4 Rechutes selon IPI révisé	105

3.3.2	Les décès	105
3.4	Courbes de survie	106
3.4.1	Courbe de survie globale	106
3.4.2	Survie sans événements	107
3.4.3	Survie sans progression (SSP)	108
3.4.4	Comparaison des survies selon des facteurs pronostiques	109
3.4.4.1	Comparaison des survies selon l'âge	109
3.4.4.1.1	Survie globale selon l'âge <60 ans et ≥ 60 ans	109
3.4.4.1.2	Survie sans événements selon l'âge	110
3.4.4.1.3	Survie sans progression selon l'âge	111
3.4.4.2	Comparaison des survies selon le sexe	112
3.4.4.2.1	Survie globale selon le sexe	112
3.4.4.2.2	Survie sans événements selon le sexe	113
3.4.4.2.3	Survie sans progression selon le sexe	114
3.4.4.3	Comparaison des survies selon l'ECOG	115
3.4.4.3.1	Survie globale selon ECOG 0-1 vs ECOG ≥ 2	115
3.4.4.3.2	Survie sans événements selon ECOG	116
3.4.4.3.3	Survie sans progression selon ECOG	117
3.4.4.4	Comparaison des survies selon les stades cliniques	118
3.4.4.4.1	Survie globale selon les stades cliniques localisés vs stades étendus	118
3.4.4.4.2	Survie sans événements selon les stades cliniques	120
3.4.4.4.3	SSP selon les stades cliniques	121
3.4.4.5	Comparaison des Survies selon le nombre d'atteintes extranodales	122
3.4.4.5.1	SG selon le nombre d'atteintes extranodales	122
3.4.4.5.2	SSE selon le nombre d'atteintes extranodales	123
3.4.4.5.3	SSP selon le nombre d'atteintes extranodales	124
3.4.4.6	Comparaison des survies selon le taux de LDH	125
3.4.4.6.1	Survie globale selon le taux de LDH	125
3.4.4.6.2	Survie sans événement selon le taux de LDH	126
3.4.4.6.3	Survie sans progression selon le taux de LDH	127
3.4.4.7	Comparaison des survies selon IPI standard	128

3.4.4.7.1	Survie globale selon IPI standard	128
3.4.4.7.2	Survie sans événements selon IPI standard	129
3.4.4.7.3	Survie sans progression selon IPI standard	130
3.4.4.8	Comparaison des survies selon IPI ajusté à l'âge	131
3.4.4.8.1	Survie globale à 52 mois selon IPIaa	131
3.4.4.8.2	SSE à 52 mois selon IPIaa	132
3.4.4.8.3	SSP à 52 mois selon IPIaa	133
3.4.4.9	Comparaison des survies selon IPI révisé (R IPI)	134
3.4.4.9.1	Survie globale à 52 mois selon R IPI	134
3.4.4.9.2	Survie sans événements à 52 mois selon R IPI	135
3.4.4.9.3	Survie sans progression à 52 mois selon IPI révisé	136
3.4.4.10	Comparaison des survies selon les formes Bulky	137
3.4.4.10.1	Survie globale à 52 mois selon bulky	137
3.4.4.10.2	Survie sans événement à 52 mois selon les formes bulky	139
3.4.4.10.3	Survie sans progression à 52 mois selon les formes bulky	140
3.4.5	Comparaison des survies selon la réponse au traitement	142
3.4.5.1	Survie globale à 52 mois selon la réponse au traitement	142
3.4.5.2	Survie sans événements selon la réponse au traitement	143
3.4.5.3	Survie sans progression selon la réponse au traitement	144
3.4.6	Comparaison des survies selon le traitement des stades localisés par chimiothérapie associée à une radiothérapie (RT) ou chimiothérapie seule	145
3.4.6.1	Caractéristiques des patients traités ou non par une RT	145
3.4.6.2	Survie globale des patients traités avec ou sans Radiothérapie	146
3.4.6.3	Survie sans événements selon le traitement des stades localisés avec R CHOP seul ou RCHOP associé à la RT	147
3.4.6.4	Survie sans progression des stades localisés traités par R CHOP seul ou RCHOP associé à la RT	148
3.4.7	Analyse multivariée	149

III.	DISCUSSION	150
1.	Comparaison des caractéristiques cliniques	151
1.1	Donnés épidémiologiques	151
1.2	Données cliniques	151
2.	Comparaison de nos résultats thérapeutiques à la littérature	155
2.1	Comparaison de nos réponses au traitement à celle du protocole CHOP	155
2.2	Comparaison de nos réponses à celles du R CHOP de la littérature	156
2.3	Comparaison des événements	157
2.4	Les décès	159
2.5	Causes de décès	159
2.6	Comparaison des survies	160
2.6.1	SG, SSE, SSP	160
2.6.2	Survie selon l'âge	161
2.6.3	Survie selon le sexe	162
2.6.4	Survie selon le score ECOG	162
2.6.5	Survie selon les stades cliniques	162
2.6.6	Survie selon le taux de LDH	163
2.6.7	Survie selon les index pronostiques	164
2.6.8	Survie selon les formes bulky	166
2.6.9	Comparaison des survies selon la réponse au traitement	164
2.7	Comparaison des résultats du traitement des stades localisés avec ou sans RT	164
2.8	Comparaison de nos toxicités du traitement avec celles de la littérature	169
2.8.1	Toxicités Hématologiques	169
2.8.2	Toxicités extra Hématologiques	170
IV.	CONCLUSION	171
V.	BIBLIOGRAPHIE	173
VI.	ANNEXES	
1.	Fiche technique	204
2.	Classement OMS des grades de toxicités	208
3.	Caractéristiques initiales et évolution des patients	209
4.	Liste des figures	214
5.	Liste des tableaux	217

INTRODUCTION

Le lymphome diffus à grande cellule B représente 30 à 35% de tous les lymphomes, il fait partie du groupe des lymphomes agressifs car leur évolution est rapide et sévère sans traitement approprié. Cependant une guérison est possible en fonction des caractéristiques initiales de la maladie. L'incidence des LDGCB augmente de façon spectaculaire depuis les années 1970 avec environ 66360 nouveaux cas diagnostiqués aux Etats unis en 2011. En Algérie, l'incidence moyenne en 2012 est de 2,24. L'âge moyen de survenu est de 63 ans avec une prédominance masculine. Dans les pays développés, ils sont responsables de 3 à 5% de décès par cancer.

La stratégie thérapeutique repose d'abord sur un bilan initial très précis. Il était habituel de distinguer les lymphomes de stades localisés des lymphomes étendus. L'approche thérapeutique de ces deux groupes étant différente. L'extrême hétérogénéité des LDGCB au sein d'un même groupe explique la disparité des résultats thérapeutiques, ce qui a rendu nécessaire l'identification des facteurs pronostiques permettant de classer les patients en groupes de risque homogènes. Les facteurs de risque qui sont utilisés sont des facteurs cliniques, radiologiques et biologiques avec calcul de l'index pronostique international. Durant près de 3 décennies, le CHOP21 a été le gold standard de la chimiothérapie des LDGCB. Ce schéma permet d'obtenir un taux de réponse complète de 45% à 55% et un taux de survie de l'ordre de 30%. Toutefois ces résultats à long terme restent insuffisants.

Pour améliorer le taux de rémission complète et diminuer le taux de rechute, plusieurs études ont démontré l'intérêt d'une chimiothérapie intensive, par l'augmentation des doses ou l'adjonction d'autres drogues au classique CHOP, soit en raccourcissant l'intervalle des cycles de chimiothérapie. Une autre façon d'améliorer les résultats de la chimiothérapie chez les patients jeunes avec un score IPI élevé est le recours à l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (A CSH).

L'introduction du rituximab (mabthera) qui est un anticorps monoclonal chimérique anti CD20 de type IgG1 kappa a sensiblement modifié la prise en charge thérapeutique des patients. L'essai GELA LNH98-5 a été le premier à démontrer le bénéfice de l'association rituximab CHOP par rapport au CHOP seul chez des malades de 60 à 80 ans atteints d'un LDGCB. En se basant sur les résultats encourageants du groupe GELA, d'autres études ont confirmé la supériorité du R-CHOP par rapport au CHOP chez les sujets jeunes et chez les

sujets de tout âge quelque soit le score pronostique. L'intérêt de l'intensification thérapeutique avec A CSH à l'ère du rituximab n'est pas encore bien établi.

Notre étude est descriptive, prospective, type cohorte. Les objectifs de notre travail sont :

Objectif principal :

- Evaluer le R- CHOP en terme de survie globale et de survie sans événements dans le traitement des LDGCB chez les patients de 16 ans et plus.

Objectifs secondaires :

- Déterminer les bénéfices en terme de taux de réponse (RC, RCI, RP).
- Comparer nos résultats à ceux des études internationales.
- Déterminer les effets toxiques observés avec ce traitement.

I. Définition

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) regroupent un ensemble hétérogène de syndromes lymphoprolifératifs issus des lymphocytes Bou T. On distingue d'une part les lymphomes malins non hodgkiniens agressifs, parmi lesquels les lymphomes diffus à grandes cellule B (LDGCB) sont majoritairement représentés (37% des LNH en Algérie), et d'autres parts les lymphomes dits indolents au sein desquels les lymphomes folliculaires occupent une place prépondérante [1]. Le LDGCB est une prolifération monoclonale de lymphocytes B matures et constitue un ensemble de tumeurs très hétérogènes sur le plan morphologique, biologique et clinique.

II. Historique

L'histoire des lymphomes et de leur classification, remonte au XIXe siècle. En 1832, Thomas Hodgkin décrivit les tumeurs ganglionnaires. La maladie de Hodgkin (dénomination proposée par Wilks en 1865) était ainsi distinguée des autres tumeurs malignes ganglionnaires [2]. Sternberg en 1898 et Reed en 1902 décrivèrent plus précisément ses aspects morphologiques. Kundrat utilisa le premier le terme de lymphosarcome pour toutes les tumeurs primitives des ganglions lymphatiques. Parmi les lymphosarcomes, Oberling isole en 1928 le groupe des réticulosarcomes. Les premières classifications virent le jour dès 1930. Elles étaient basées sur la morphologie jusqu'à celle de Henry Rappaport en 1956, qui a proposé la première classification morphologique des lymphosarcomes, progressivement améliorée jusqu'à sa publication en 1966 [3]. De 1974 à 1982, la description des nouvelles entités clinico-pathologiques, les considérables connaissances sur le système immunitaire et sur les liens avec les proliférations lymphoïdes, les connaissances des multiples molécules de surfaces ou intracellulaires impliquées dans le système immunologique et hématopoïétique ont conduit à proposer plusieurs nouvelles classifications des LNH. La classification de Kiel et Lennert en Allemagne, moderne dans son approche avec l'intégration des données de l'immunologie, fut publiée en 1974 [4]. D'autres classifications virent le jour aux Etats-Unis (Lukes et Collins) [5]. Il s'ensuivit une confusion pour les pathologistes et les cliniciens, avec des difficultés de communication et une impossibilité de conduire valablement des études comparatives thérapeutiques et cliniques. Un essai de conciliation fut réalisé avec la Working Formulation (1982) qui, basée sur la morphologie uniquement, fut un échec [6]. En réaction à cette situation confuse, des pathologistes, en collaboration avec des cliniciens, créèrent un groupe d'étude international des lymphomes au début des années 1990.

En 1994 la classification REAL fut publiée, intégrant les nouvelles connaissances biologiques incluant des critères cliniques [7]. Sa validation clinique fut apportée dès 1997[8]. La classification OMS 2001 est pour la première fois le fruit d'un travail consensuel de cinquante pathologistes internationaux, en collaboration avec plus de trente experts hématologues et oncologues. Cette classification OMS, extrapolée de la REAL en incluant les néoplasies myéloïdes et histiocytaires, largement acceptée en Europe et aux États-Unis, va permettre une approche diagnostique plus uniforme et un langage commun international [9]. Cette classification est basée sur la description d'entités définies par un ensemble de critères morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques. D'autres proliférations qui n'étaient considérées que comme des variantes ont acquis un statut d'entité à part entière dans les classifications OMS 2008. Cette dernière inclut de nouvelles variantes morphologiques d'entités et de nouveaux marqueurs ayant un intérêt diagnostique et /ou pronostique [10].

Historiquement la radiothérapie était recommandée dans les formes localisées comme seule modalité thérapeutique. Cette dernière s'est avérée insuffisante puisque une survie sans rechute à 5 ans était de 25% seulement chez les malades irradiés sur les volumes limités aux sites envahis exclusivement [11]. Une survie sans rechute de 67% à 5 ans chez les malades traités par radiothérapie exclusive étendue a été rapportée. La toxicité de ces irradiations étendues a conduit à limiter le volume aux territoires initialement atteints [12]. Soixante-dix pourcent des rechutes survenaient dans les 2 ans suivant la radiothérapie exclusive et la majorité d'entre elles était observée à distance des volumes irradiés. Les stratégies thérapeutiques ont ensuite évolué vers l'utilisation de traitements combinés en s'inspirant des traitements de la maladie de Hodgkin [13,14].

La polychimiothérapie s'est imposée d'emblée comme le moyen d'obtenir une rémission complète dans les formes étendues. Les premières associations utilisées, dites de « première génération » ont donné des résultats médiocres. Ainsi, le régime COP ou CVP (cyclophosphamide, alcaloïdes de la pervenche, prednisone) s'est accompagné d'un taux de rechute important, aboutissant à une survie sans rechute de l'ordre de 20% seulement [15]. L'adjonction d'une anthracycline, l'adriamycine, entre 1970 et 1975 a constitué le régime CHOP, largement utilisé depuis. Ce régime a donné des taux de survie sans rechute de 40 à 50% [16]. La combinaison des cures de CHOP et de la radiothérapie n'a pas amélioré les taux de survie. Pour réduire les taux d'échec et de rechute, des régimes de « deuxième », puis de « troisième » génération ont été développés tels que le M-BACOD (adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, bléomycine, méthotrexate et dexaméthasone), le Pro MACE,

Cyta BOM. Cependant, ces régimes se sont révélés toxiques, responsables de décès en aplasie surtout chez les patients âgés. En plus, il a été mis en évidence que le protocole CHOP donnait les mêmes résultats que les protocoles de 2^{ème} et 3^{ème} génération en terme de RC, de survie globale et de survie sans rechute [17,18].

L'avènement des anticorps monoclonaux, en particulier le rituximab a sensiblement modifié la prise en charge des LMNH. Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dont la partie variable murine reconnaît de manière spécifique le CD20 et dont la partie constante humaine est une Ig G1. Il agit par 3 mécanismes principaux : une lyse dépendante du complément, une Cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps et l'induction de l'apoptose [19]. Les premières utilisations du rituximab dans les LDGCB ont été faites en monothérapie chez des patients lourdement traités auparavant. Le taux de réponse globale était autour de 30% [20]. Des résultats aussi favorables ont poussé à utiliser le rituximab en première ligne associé à la chimiothérapie.

III Epidémiologie

1 Analyse descriptive

1.1 Incidence

Les lymphomes diffus à grandes cellules B sont l'entité de loin la plus fréquente, suivie par les lymphomes folliculaires (1,5 à 2 fois moins fréquents) [21]. Les Lymphomes de la zone marginale et les lymphomes lymphoplasmocytaires, incluant la macroglobulinémie de Waldenström se disputent la 3^{ème} place selon que l'on est en Europe ou aux Etats unis (Données fournies par le registre des hémopathies malignes de côte d'Or) [22].

Les LMNH sont le cinquième type de cancer aux états unis, avec approximativement 55000 nouveaux cas /an [23].

L'incidence globale des lymphomes a augmenté de façon importante dans les dernières décennies du XXème siècle, l'augmentation a surtout été importante dans les lymphomes B diffus à grandes cellules. En France, l'incidence des lymphomes malins non Hodgkinien est passée de 6,2 en 1980 à 12,2 en 2000 chez l'homme et de 4 à 8 chez la femme, soit une augmentation annuelle moyenne de 2,7% chez l'homme et de 2,9% chez la femme.

En Europe, ce même taux est passé de 8 à 13 au cours de la même période et aux Etats unis il

est passé chez les blancs, de 10,7 à 15,8 chez les hommes et de 7,6 à 11,3 chez les femmes. Depuis 2000, on constate une diminution voire une négativation de ces taux d'augmentation aussi bien en France qu'en Europe et aux Etats unis [24]. En Algérie, selon une approche épidémiologique des LMNH publiée en 2009, l'incidence moyenne nationale est de 2,24 [25].

1.2 Age

L'âge moyen de survenue des LMNH est de 63 ans chez l'homme et de 66 ans chez la femme. En Algérie l'âge moyen est de 49 ans, le pic de fréquence est situé dans la tranche de moins de 35 ans, contrairement à la littérature où le pic est entre 65 et 85 ans, ceci est expliqué probablement par le nombre élevé de sujets jeunes dans notre population [26].

1.3 Sexe

Les données du centre international de recherche sur le cancer (IARC) montrent que les LMNH sont plus fréquents chez l'homme que chez la femme avec un rapport homme/femme compris entre 1,3 et 2 [23].

1.4 Mortalité

La mortalité est de 4/100 000 habitants par an chez l'homme et de 2,3/100 000 habitants par an chez la femme en France. Depuis 2000 on observe une diminution annuelle moyenne de - 2,3% et de -3% [21].

2 Epidémiologie analytique

L'étiologie est encore largement inconnue. Les facteurs tels que certaines affections génétiques constitutionnelles, l'immunosuppression et quelques infections virales représentent environ 1/3 des cas. Dans 2/3 des cas, la survenue du LNH est probablement multifactorielle.

2.1 Facteurs génétiques

2.1.1 Polymorphisme des gènes

Certains polymorphismes des gènes du tumor necrosis factor (TNF) et de l'interleukine 10 sont associés à un risque accru de développer un lymphome B diffus à grandes cellules. Le rôle de nuclear factor-kappa B1 (NF-KB1) est fortement suspect, comme d'autres gènes impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN ou dans le stress oxydatif [27].

2.1.2 Facteurs familiaux

Le rôle de l'hérédité a été confirmé, avec une augmentation de risque de plus de 50% en cas de lymphome malin non hodgkinien chez un apparenté du 1^{er} degré et surtout dans la fratrie [28].

2.1.3 Affections génétiques

L'immunodépression tant congénitale qu'acquise, favorise le développement des lymphomes, notamment liés à l'EBV [29].

2.2 Facteurs acquis

2.2.1 Les Virus

2.2.1.1 VIH

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) entraîne un risque de développer plusieurs types de lymphomes, 100 fois supérieur à celui rencontré dans la population générale [30]. Ces lymphomes sont dans 61% des cas des lymphomes à grandes cellules, notamment les lymphomes primitifs du système nerveux central, les lymphomes plasmablastiques et les lymphomes des séreuses. L'introduction du traitement antiviral hautement actif a considérablement réduit l'incidence des lymphomes chez des patients VIH positifs [31].

2.2.1.2 EBV

Le virus d'Epstein-Barr est associé aux lymphomes de Burkitt de forme africaine, aux lymphomes des immunodéprimés ou post-transplantation. L'EBV est également associé aux LDGCB dont : le lymphome primitif des séreuses, le lymphome plasmablastique, le LDGCB associé à la granulomatose lymphomatoïde, le LGCB associé à une inflammation chronique et le LGCB EBV + du sujet âgé [32, 33].

2.2.1.3 HHV8

Le virus humain du groupe herpès de type 8 (HHV8) est retrouvé dans les lymphomes des séreuses et dans les LNH secondaires à une maladie de Castelman, mais très souvent en association avec le VIH ou l'EBV [34, 35].

2.2.1.4 VHC

Il existe un grand débat dans la littérature quant aux relations entre le virus de l'hépatite C et les lymphomes. Une association fréquente entre les lymphomes agressifs et le VHC a été rapportée [36, 37]. Des études du sud de l'Europe et de l'Asie et une étude roumaine ont montré une fréquence accrue des lymphomes chez les patients qui ont une sérologie positive pour le VHC [38]. Une méta-analyse regroupant 48 publications évalue la fréquence de cette association à 19% de séropositifs dans les lymphomes diffus à grandes cellules B [39].

2.2.1.5 VHB

L'infection par le virus de l'hépatite B est associée à un risque élevé de LGCB surtout dans la population asiatique [40]. La prophylaxie par le lamivudine est associée à une réduction significative de la réactivation de VHB chez les patients recevant une chimiothérapie ou immunothérapie [41].

2.2.2 Facteurs individuels

2.2.2.1 Alimentation et obésité

Des facteurs individuels comme l'obésité et une alimentation riche en viandes, graisses et produits laitiers ont été identifiés. Au contraire, la consommation de légumes, de poissons et les flavonoïdes aurait un effet protecteur sur l'apparition d'un lymphome non hodgkinien [42]. L'augmentation de l'index de masse corporel est associée à une incidence élevée des LDGCB, cette association apparait plus importante chez la femme dans la population américaine et asiatique [43].

2.2.2.2 Tabac et alcool

Des travaux récents ont permis de réfuter le rôle du tabac. Une étude cas témoin soutient l'hypothèse que le tabac augmente le risque du lymphome folliculaire mais ne modifie pas le risque pour les autres types de LNH [44]. D'autres études ont montré que la consommation de vin est plutôt associée à une réduction du risque de LNH [45].

2.2.2.3 Teinture des cheveux

Les teintures de cheveux ont joué un rôle dans l'apparition des LNH avant la modification de leur composition en 1980 [46].

2.2.3 Pathologies associées

2.2.3.1 Maladies auto-immunes

Certaines maladies auto-immunes (syndrome de sjogren, lupus érythémateux disséminé, maladie coeliaque) sont des facteurs de risque reconnus [47].

2.2.3.2 Allergie

Des études ont rapporté une association inverse entre lymphomes et les allergies. Les résultats actuels montrent un risque apparemment diminué de lymphomes chez les sujets atopiques [48].

2.2.3.3 Amygdalectomie

Un risque élevé de lymphomes a été rapporté avec l'amygdalectomie au plus jeune âge [49].

2.2.4 Facteurs de l'environnement non professionnels

2.2.4.1 Exposition solaire

Le rôle protecteur de l'exposition solaire et en particulier celle aux ultraviolets a été confirmée à une large échelle. Cet effet protecteur concerne les lymphomes B mais pas les lymphomes T [50].

2.2.4.2 Radiations ionisantes

L'exposition aux radiations ionisantes n'a pas été retenue comme facteur favorisant [51].

2.2.5 Facteurs de risque professionnels

Le travail en imprimerie, dans l'industrie du bois, dans l'élevage et dans l'enseignement a été incriminé, mais demande à être confirmé [52].

L'exposition à certains toxiques comme à la dioxine a été démontrée, alors que l'exposition à différents pesticides est plus délicate à objectiver [53,54].

Le benzène est expérimentalement lymphomagène, toutefois, les études épidémiologiques ne montrent pas d'association à un risque accru de LNH [55].

2.2.6 Les traitements

La prise de statines, de médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens et d'anti convulsivants, ainsi que les transfusions sanguines ne sont pas retenues comme facteurs favorisants. La consommation de statines est associée à une sous-incidence de LNH [56].

Les traitements par les immunosuppresseurs particulièrement après transplantation d'organe ont une incidence élevée de LDGCB [57].

IV Pathogénie

1 Rappel histologique et fonctionnel

1.1 L'organisation du tissu lymphoïde

Le tissu lymphoïde représente le lieu de différenciation et de maturation des différentes lignées lymphocytaires. Ce tissu se répartit soit en organes, soit sous forme d'infiltrats lymphoïdes diffus [58].

1.1.1 Les organes lymphoïdes primaires sont :

Le thymus et la moelle osseuse.

1.1.2 Les organes lymphoïdes périphériques sont :

La rate, les ganglions lymphatiques et les formations lymphoïdes associées aux muqueuses (les amygdales, les plaques de Peyer et le tissu lymphoïde diffus) et le système lymphoïde cutané. Des lymphocytes sont présents en outre de façon diffuse dans presque tous les organes et tissus, à l'exception du système nerveux central.

1.2 Structure des ganglions

Les ganglions sont des formations nodulaires réniformes, entourées d'une capsule fibreuse, et mesurant de façon physiologique moins d'un centimètre. La capsule est séparée du parenchyme ganglionnaire par un sinus [59]. Le ganglion est composé de (Figure 1) :

- **Une zone corticale externe** : Siège des follicules lymphoïdes (lymphocyte B).
- **Une zone paracorticale** : où se trouvent des lymphocytes T et des cellules dendritiques.
- **Une zone médullaire** : centrale peu cellulaire qui contient en abondance des sinus ; entre les sinus, les cellules lymphoïdes sont organisées en cordons qui contiennent de nombreux plasmocytes, des macrophages et un mélange de lymphocytes B et T.

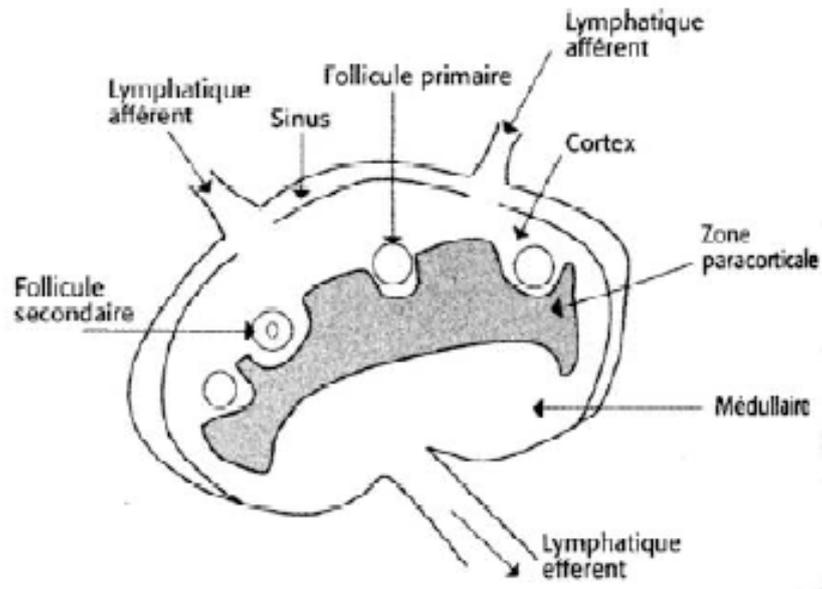


Figure 1: Structure d'un ganglion lymphatique

1.3 Les follicules primaires et secondaires

1.3.1 Les follicules primaires

Les follicules primaires sont constitués de lymphocytes B au repos et de cellules folliculaires dendritiques localisées à la périphérie du ganglion.

1.3.2 Les follicules secondaires

Ils sont observés après stimulation antigénique et constitués par :

- Une zone du manteau en périphérie (reste du follicule primaire)
- Un centre germinatif qui présente une zone sombre faite de «centroblastes » siège de prolifération lymphoïde, des mutations physiologiques propres à cette lignée et de la commutation isotypique.
- Une zone claire, faite de « centrocytes » petites cellules à noyaux activés et de cellules dendritiques, siège de la sélection par l'antigène des lymphocytes qui se différencient en cellules B mémoires et en plasmocytes [58].

2 Différenciation lymphoïde B

2.1 La différenciation des cellules B normales.

Les précurseurs lymphoïdes B médullaires comportent trois stades de différenciation : pro-B, pré-B et cellules B immatures. Les cellules pro-B évoluent sous l'action de transcriptase PAX5 en cellules pré-B avec l'apparition des premiers marqueurs B : CD19 et CD79a, puis l'expression de C22 et CD20 et l'antigène CALLA (CD10) [60]. C'est à ces stades de différenciation médullaire que s'effectuent les réarrangements des gènes V (pour variable), D (pour diversité), J (pour jonction) codant pour les chaînes lourdes et légères des Ig, en absence de contact avec l'antigène. Le processus est régulé par deux enzymes (RAG1 et RAG2). La cellule B gagne alors le sang et les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglion et le système MALT : tissu lymphoïde associé aux muqueuses). Les cellules B matures naïves périphériques s'associent aux cellules folliculaires dendritiques pour former les follicules primaires. Une sous population de lymphocytes B « naïfs » expriment des antigènes normalement associés aux lymphocytes T [61] (Figure 2).

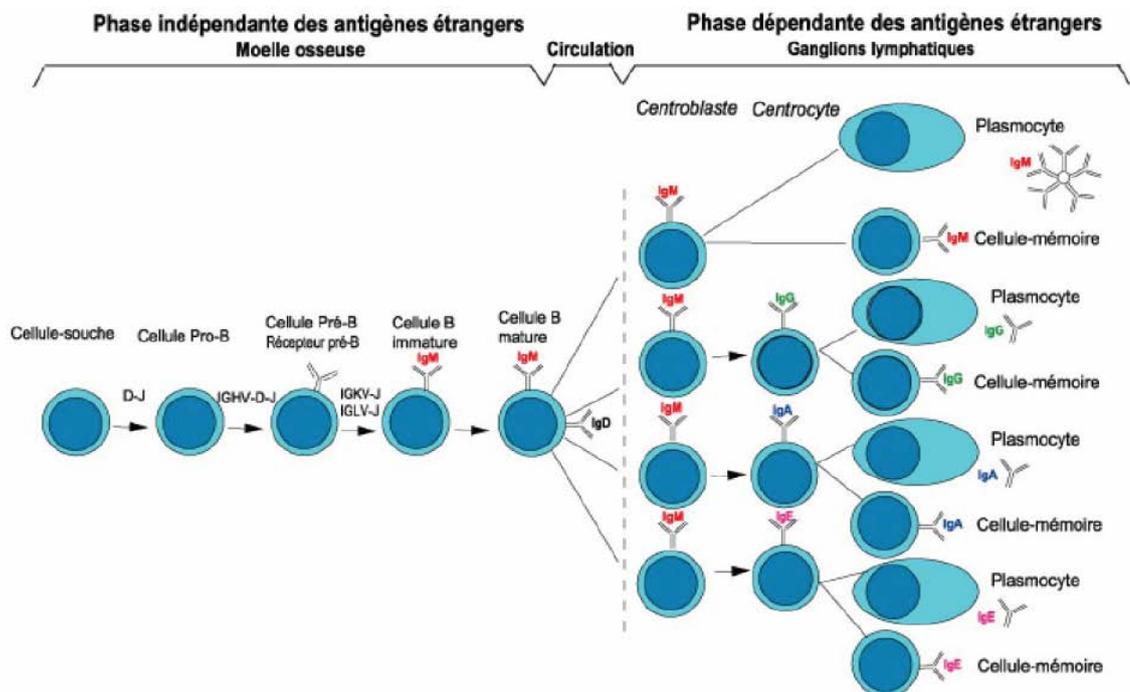


Figure 2 : Différenciation des lymphocytes B

2.2 Les modifications morphologiques de lymphocyte B secondaires à une stimulation antigénique

Après stimulation antigénique, certaines cellules naïves se différencient en centroblastes, d'autres lymphocytes ne participant pas à la réaction immunologique se placent en périphérie et forment la zone du manteau et ainsi se forment les follicules secondaires avec un centre germinatif qui est la source de nombreux types de lymphomes (Figure 3) .Le lymphocyte prolifère alors dans la zone sombre du centre germinatif en centroblastes ,ces derniers perdent leurs Ig de surface. Les centroblastes se différencient à leur tour en cellules à noyaux encochés : les centrocytes qui migrent dans la zone claire. Les centrocytes expriment de nouveau les Ig de surface (le plus souvent Ig G), ils se différencient en lymphocytes B mémoires et quittent le centre germinatif pour constituer un pool au niveau de la zone marginale ou ils deviennent des plasmablastes qui terminent leurs différenciation en plasmocytes dans la moelle osseuse. La différenciation vers la lignée plasmocytaire se caractérise par l'apparition d'Ig cytoplasmique, l'acquisition de nouveaux antigènes(CD38) et la perte de la plupart des antigènes B (CD19, CD20, CD22) [62, 63].

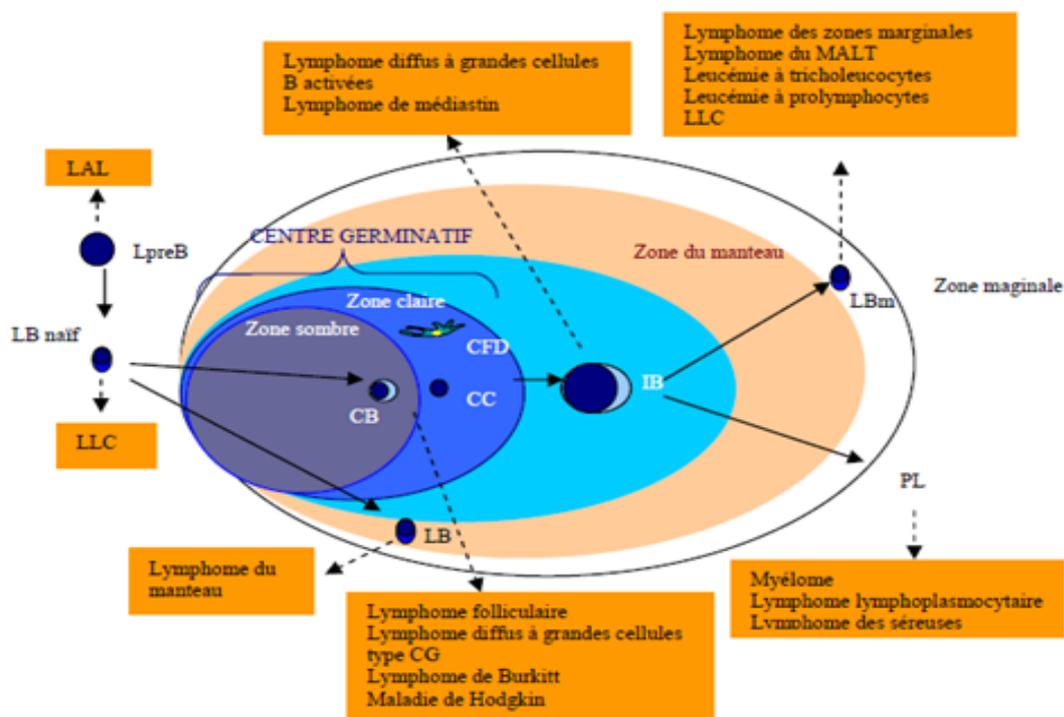


Figure 3: Composition du follicule secondaire

3 Lymphomogénèse

Les LDGCB sont hétérogènes sur le plan clinique, morphologique, phénotypique et moléculaire. L'origine des lymphomes est multifactorielle et leur développement est la résultante d'une accumulation de plusieurs événements oncologiques. Il existe des facteurs exogènes comme les virus qui jouent un rôle direct ou indirect dans la lymphomogénèse et des facteurs endogènes qui représentent les altérations des gènes cellulaires ; celles-ci consistent soit en l'activation anormale d'un ou plusieurs proto-oncogènes résultants le plus souvent d'une translocation chromosomique, soit en la perte de fonction d'un gène à effet anti-oncogène ou suppresseur de tumeur. La stimulation répétée du récepteur B à l'antigène (BCR) favorisant les remaniements génomiques sont également impliqués dans la lymphomogénèse. En outre, il existe fréquemment des modifications du microenvironnement tumoral par le biais de sécrétions anormales de cytokines participant à la prolifération tumorale [64].

Les LDGCB se développent à partir des lymphocytes B exposés à l'antigène ayant migré dans les centres germinatifs. Les réarrangements successifs par hypermutation somatique des gènes des portions variables des immunoglobulines entraînent des cassures de l'ADN double brins dans les lymphocytes B du CG. Ce mécanisme génère un terrain d'instabilité génique favorisant la survenue de translocations chromosomiques et de mutations géniques liées à des erreurs, soit dans les réarrangements successifs VDJ, soit par des hypermutations aberrantes. Les gènes BCL6, BCL-2 et C-Myc sont les gènes les plus fréquemment dérégulés [65].

3.1 Le profil d'expression génique et transcriptome des LDGCB

L'hétérogénéité des LDGCB a été en partie comprise à la suite de l'étude du profil d'expression génique en micro-array [66, 67]. Les premières analyses du transcriptome ont permis d'isoler parmi les LDGCB, des LDGCB de type centrofolliculaire et des LDGCB de type activé B périphérique. Des signatures plus complexes ont été décrites secondairement avec un type dit III différent du premier et du deuxième type, hétérogène n'exprimant pas les gènes de type GC ou ABC [68] (Figure 4).

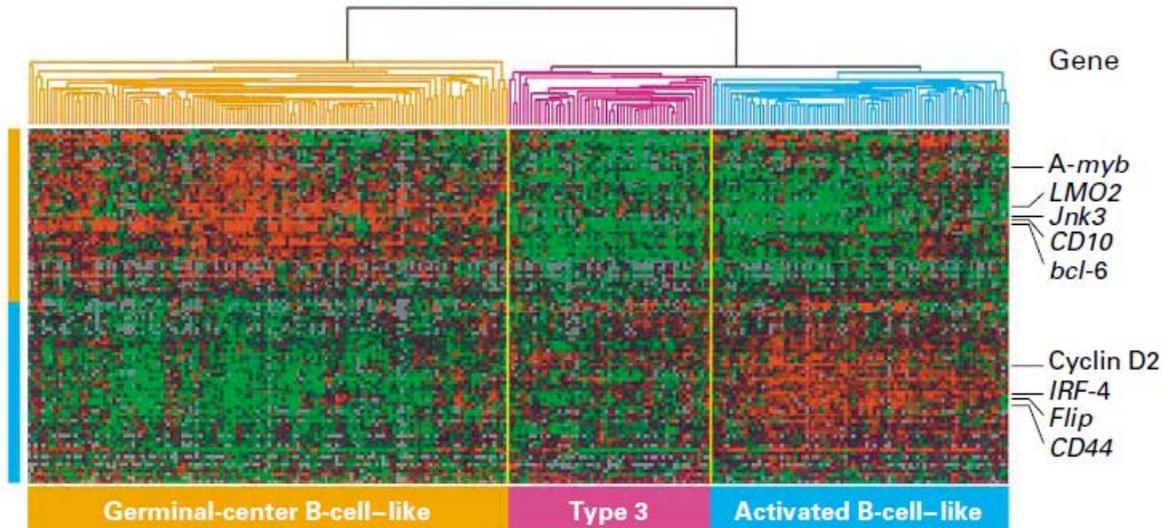


Figure 4: Gènes expression array. Les sous types de LDGCB (d’après Rosenwald A, NEJ Med 2002 [68])

Les signatures transcriptionnelles ont permis d’identifier trois grandes variétés :

- Le LGCB de type: germinal center B- cell like,(GCB) dont la signature transcriptionnelle est comparable à celle des cellules B centrofolliculaires (expression de CD10, bcl6, LMO2...),
- Le type activé B périphérique : activated B-cell,(ABC) exprimant des gènes surexprimés en cas d’activation in vitro des lymphocytes B tels que (bcl-2, MUM-1 /IRF4 , FOXP1 ou XBP-1)
- Le LGCB type médiastinal primitif (PMBL : primary médiastinal B cell lymphoma).

L’étude des profils d’expressions génomiques, onéreuse, non standardisée n’est pas applicable en routine, elle est réservée à la recherche. Une étude a testé la validité de la classification moléculaire obtenue à partir des profils d’expression génique en utilisant une technique simple d’immunohistochimie sur tissu fixé et inclus en paraffine [69]. A partir d’un algorithme dit de Hans les lymphomes sont classés en deux types GCB ou non GCB, en fonction de l’expression de bcl-6, CD10, et MUM-1 (Figure 5).



Figure 5 : Algorithme immunohistochimique de Hans

3.2 Voies de l'oncogenèse des LDGCB

Des voies oncogéniques majeures ont été identifiées, notamment bcl-6, NF-kB, IRF-4/mum-1 et représentent les cibles thérapeutiques potentielles (Figure 6).

3.2.1 LDGCB et NF-kB

L'activation de NF-Kb est associée aux LGCB-ABC et au LDGCB-PMBL mais pas aux LDGCB-GC [70]. Le sous type ABC possède des caractéristiques d'expression génique des lymphocytes B normaux activés. Des études ont impliqué directement la signalisation des récepteurs des cellules B dans la pathogenèse de ce lymphome. La protéine inhibitrice IkBa des cellules B normales séquestre les facteurs de transcription NF-KB dans le cytoplasme [71]. La stimulation des cellules par certains récepteurs de surface conduit à la phosphorylation de IKBa, provoquant sa dégradation dans le protéasome. Les nombreuses cibles en aval de NF-Kb préviennent l'apoptose et de ce fait bloquent l'action de nombreuses formes de chimiothérapies [66, 68]. Des mutations somatiques des gènes dont les produits sont des régulateurs négatifs [A20] ou positifs (CARD11) de NF-kB, sont décrits dans plus de 50% des LDGCB-ABC [72]. Lorsque les lymphocytes normaux rencontrent l'antigène, la signalisation des récepteurs des cellules B provoque la phosphorylation de CARD11, ce qui lui permet d'assembler avec BCL-10 et MALT1 dans un complexe qui active Ikk kinase (Ikk), l'enzyme qui phosphoryle IkBa. Une modulation de la voie NF-Kb par des antagonistes induit une mort cellulaire in vivo démontrant l'intérêt du ciblage thérapeutique de cette voie [65].

3.2.2 LDGCB et bcl-6

Le gène bcl-6, localisé en 3q27, exprimé dans le LDGCB- CG, est nécessaire au Switch isotypique des immunoglobulines. Le produit de son gène la protéine BCL-6 est un répresseur transcriptionnel favorisant dans le centre germinatif la prolifération des cellules B, le control de l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire [73]. Une translocation impliquant bcl-6 est observée dans 20 à 30% des LDGCB ABC ou PMBL alors qu'elle n'est présente que dans 10% des cas LDGCB-GC. La dégradation de BCL-6 induit l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire par les voies de p53 [74].

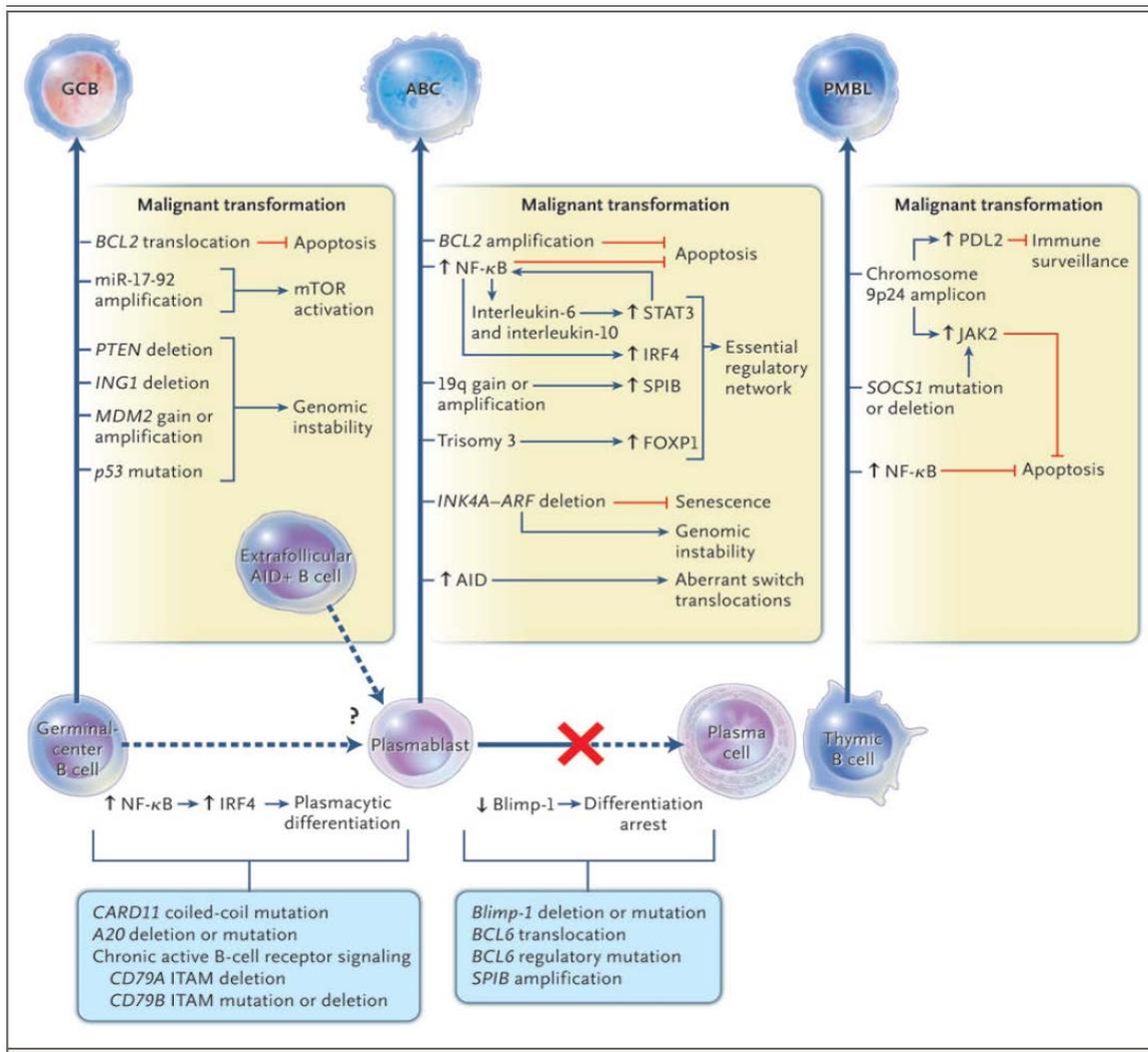


Figure 6 : Voies oncogéniques dans les lymphomes diffus à grandes cellules B (d'après Lenz et Staudt NEJM 2010)

3.3 LDGCB et microenvironnement

Le microenvironnement autour des cellules tumorales des lymphomes B comporte principalement des lymphocytes T, des cellules dérivées de monocytes (histiocytes, macrophages), les cellules dendritiques et une hyperplasie vasculaire de degré variable.

3.3.1 Cellules CD14+

probablement dérivées de monocytes dans le stroma de nombreux LDGCB, les cellules CD14+ semblent jouer un rôle important dans la survie des cellules tumorales [75].

3.3.2 Angiogenèse

Joue un rôle important dans la croissance tumorale. Une grande densité vasculaire est associée à un mauvais pronostic [76].

3.3.3 Polymorphisme de l'hôte

Les caractéristiques de l'hôte jouent un rôle important comme le démontre l'importance des polymorphismes des gènes du TNF, de la lymphotoxine alpha, de l'IRF-4 et de l'IL10 dans la susceptibilité à développer un LDGCB et dans la réponse au traitement [77].

V Aspects cliniques

1 Signes révélateurs

- La majorité des LDGCB se présente avec une localisation ganglionnaire. Le patient va consulter pour une ou plusieurs adénopathies qui sont indolores, mobiles, de consistance ferme, rarement dure [78].
- La présence de symptômes B est très évocatrice ; fièvre $> 38^{\circ}$ c sans raison apparente pendant plus d'une semaine, amaigrissement de 10% ou plus du poids corporel au cours des 6 derniers mois et sueurs nocturnes qui vont obliger le patient à se changer.
- le prurit est rare et non spécifique dans les lymphomes non hodgkiniens.
- les masses ganglionnaires profondes (médiastinales ou abdominales) peuvent être révélatrices par les symptômes de compression nécessitant parfois une prise en charge urgente [79]
- Les localisations extra-ganglionnaires de lymphome peuvent être isolées ou associées à la présence d'adénopathies. Elles sont souvent révélatrices de la maladie, ou peuvent survenir au cours de l'évolution [80].

2 Tableaux cliniques

2.1 Formes ganglionnaires

Dans 75% des cas la révélation du LDGCB est ganglionnaire. Dans un tiers des cas les adénopathies sont superficielles uniques ou multiples. Tous les territoires ganglionnaires peuvent être atteints. La taille et la consistance des adénopathies sont variables [78].

Il peut aussi s'agir d'adénopathies profondes, médiastinales ou abdominales. Lorsque ces adénopathies profondes sont volumineuses, elles peuvent être révélées par la présence de symptômes divers et aspécifiques : toux, douleurs thoracique voire un syndrome cave supérieur, douleurs abdominales, douleurs lombaires, troubles du transit [79].

2.2 Formes extra-ganglionnaires

2.2.1 Localisations digestives

Le LDGCB digestif est relativement fréquent par rapport aux autres formes, il est généralement localisé, de siège gastrique ou intestinal. L'aspect macroscopique réalise une ulcération parfois tumorale et obstructive au niveau intestinal. Les lymphomes prennent naissance de novo dans le tractus digestif, ils peuvent résulter de la transformation probable d'un lymphome de la zone marginale du malt [81].

2.2.2 Localisations Oto-rhino-laryngées (ORL)

L'atteinte ORL représente la deuxième localisation extra-ganglionnaire des LNH après la localisation digestive ; elle est en général primitive et peut-être associée à des localisations digestives. Le plus souvent il s'agit d'une localisation au niveau de l'anneau de Waldeyer, l'infiltration pouvant être assez importante, elle peut ainsi occasionner une gêne liée au syndrome obstructif [82].

2.2.3 Localisations cérébrales

Les localisations cérébrales sont rares, environ 2% des localisations extranodales des lymphomes et 5% des tumeurs cérébrales. Le mode révélateur consiste le plus souvent en un tableau d'hypertension intra crânienne plus ou moins complet, associant des céphalées, des signes déficitaires, une épilepsie. Les localisations secondaires cérébraux-méningées et les épидurites lymphomateuses sont souvent observées lors des rechutes de la maladie.

Les épидurites sont en général révélées par un tableau de compression médullaire. L'examen radiologique le plus adapté qui permet de faire le diagnostic est l'IRM qui obtient des coupes dans tous les plans de l'espace, en particulier dans le plan coronal [83].

2.2.4 Localisations hépatiques

Découverte le plus souvent dans le cadre du bilan d'extension, l'atteinte hépatique est très souvent associée à une atteinte splénique. Elle est parfaitement étudiée par la TDM ou par l'échographie [81].

2.2.5 Localisations pulmonaires

Les localisations pulmonaires secondaires sont relativement fréquentes alors que les lymphomes primitifs sont rares. Il n'y a pas de symptôme clinique spécifique et les anomalies radiologiques sont variables, schématiquement, trois grands types de lésions peuvent être observées [82]:

- Un envahissement du parenchyme pulmonaire à partir d'adénopathies médiastinales ou hilaires.
- Des lésions nodulaires multiples similaires à celles observées au cours des disséminations hématogènes d'autres cancers.
- Un épaissement péri-broncho-vasculaire de topographie segmentaire pouvant simuler une pneumopathie.
- Des nodules excavés sont plus rares.

2.2.6 Localisations cutanées

Les localisations cutanées des lymphomes agressifs se présentent le plus souvent sous la forme de nodules rouges vifs, enchâssés dans le derme, évoluant vers l'ulcération [79].

2.2.7 Localisations osseuses

Cette présentation est rare, elle représente 5% des tumeurs osseuses primitives. Les localisations osseuses secondaires résultent d'une extension par contiguïté ou d'une dissémination hématogène. L'aspect radiologique est lytique avec ostéocondensation possible. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de prédilection pour orienter le diagnostic [80,82].

2.2.8 Localisations rénales

Le plus souvent, il s'agit d'une découverte d'imagerie avec un gros rein infiltré, parfois bilatérale. La révélation clinique est aspécifique avec parfois des symptômes obstructifs ou une hématurie isolée [79].

2.2.9 Localisations testiculaires

Il s'agit le plus souvent d'une forme primitive testiculaire avec un gros testicule unilatéral d'évolution rapide. Le risque d'atteinte méningée associée est important [84].

2.2.10 Localisations mammaires

Classiquement, il s'agit d'une masse isolée très volumineuse, d'évolution rapide. Cette localisation est aussi associée à un risque d'atteinte méningée [79].

3 Diagnostic positif

3.1 Cytologie

La cytologie ganglionnaire permet souvent une orientation diagnostic et la biopsie pour étude histologique reste dans tous les cas indispensable au diagnostic.

3.2 Biopsie ganglionnaire

Le diagnostic repose sur l'analyse histologique et immuno-histochimique d'une biopsie tissulaire qu'elle soit ganglionnaire ou extra-ganglionnaire. Ce geste s'impose même en l'absence d'adénopathies cliniquement perceptibles et peut justifier une biopsie sous contrôle tomodensitométrique ou échographique voir même une laparotomie diagnostique. Les L DGCB sont définis principalement par une prolifération diffuse de cellules de grande taille qui détruit l'architecture ganglionnaire [85].

3.3 Immunohistochimie

L'immunohistochimie est indispensable pour affirmer le diagnostic du lymphome et de le classer selon la classification OMS 2008 [61].

- CD19, CD20 et CD79A positifs démontrent l'origine B des cellules tumorales. Une expression variable de CD30 peut être observée.
- L'antigène CD5 est exprimé dans 10% des cas environ.
- L'expression de CD10 est retrouvée dans 20 à 50% des cas, associées souvent à l'expression de bcL-6, un phénotype qui suggère une origine centro-folliculaire.
- BCL2 est positif dans 30 à 50% des cas.
- L'index de prolifération (Mib1 /ki 67) est généralement élevé supérieur à 40% et peut atteindre 90%, rendant nécessaire le diagnostic différentiel avec le lymphome de Burkitt.

- L'antigène CD138 et les Ig intra-cytoplasmiques sont exprimés dans les tumeurs à différenciation plasmocytaire mais ces lymphomes n'expriment pas l'antigène CD20 et même CD79a.

3.4 Analyse cytogénétique et biologie moléculaire

Plusieurs translocations chromosomiques peuvent être observées.

- BCL6

La plus fréquente (30% des cas) est une anomalie de la région 3q27, impliquant l'oncogène BCL6, gène suppresseur des tumeurs. La protéine BCL6 se trouve normalement exprimée dans les centres germinatifs [73].

- BCL2

On retrouve dans 20% des cas, une translocation impliquant BCL2, gène codant pour une protéine anti-apoptotique localisé en 18q21 [61].

- Autres anomalies cytogénétiques

Plus rarement (10% des cas), on constate des translocations de type « Burkitt », telle la translocation $t(8;14)$, impliquant l'oncogène C-MYC. D'autres réarrangements lui sont souvent associés («double hit» : c-MYC et *BCL6* ou *BCL2*, voire «triple hit» : c-MYC, BCL6 et BCL2) [61].

- Profils d'expression génique

L'analyse de l'expression des gènes par les cellules lymphomateuses (Profil d'Expression Génique, GEP) a permis de définir deux sous-entités : les lymphomes constitués de cellules ressemblant soit à celles observées au niveau du centre germinatif (Geminal Center-like, GC), soit aux lymphocytes activés (Activated B Cell-like, ABC). La différence d'évolution entre ces deux groupes est imputée à une expression différente de gènes impliqués dans l'origine cellulaire [66,67].

4 Evaluation initiale

Lorsqu'un diagnostic du lymphome a été porté, un bilan initial est indispensable pour apprécier l'étendue et le retentissement de la maladie en fonction de laquelle se décide en partie le traitement [86,87]. Il doit comprendre :

- Une évaluation de l'état général du malade : en utilisant soit l'échelle de Karnofski ou l'échelle proposée par l' « Eastern cooperative oncology group » (ECOG) et retenue par l'OMS (tableau I).
- Un examen clinique complet avec une analyse détaillée de toutes les aires ganglionnaires.
- Un bilan radiologique comportant au minimum une radiographie thoracique, une échographie abdominopelvienne, un scanner thoracique et abdominopelvien.
La dimension des masses ganglionnaires doit être précisée [88].
- Une biopsie médullaire.
- Dans les formes de mauvais pronostics, il est important de rechercher une atteinte méningée par une analyse cytologique du LCR.
- Un bilan hépatique complet.
- D'autres examens paracliniques sont orientés en fonction des localisations. L'atteinte d'une amygdale ou de l'anneau de Waldeyer impose d'explorer le tube digestif.
L'imagerie par résonance magnétique est très utile pour les lésions osseuses et neurlogiques.
- La place de la TEP-FDG et TEP scan dans le bilan initial : L'imagerie moléculaire a connu un essor considérable par le développement de la tomographie par émission de positons (TEP) utilisant le fluorodéoxyglucose marqué au fluor 18 (FDG). Les cellules malignes utilisent d'avantage du glucose que les cellules saines. Le 18-FDG, un analogue radio marqué du glucose est utilisable pour mesurer le métabolisme tumoral [89].
Cependant cet hypermétabolisme n'est pas spécifique des cellules tumorales et s'observe non seulement dans certains tissus sains physiologiquement avides en glucose (cerveau, tube digestif, thymus, muscle strié, graisse brune...), mais aussi dans les tissus infectés, inflammatoires ou stimulés (moelle osseuse après administration de facteurs de croissance granulocytaire), ainsi que certaines tumeurs bénignes. Le TEP scan permet de fusionner les images morphologiques du scanner aux données métaboliques fournies par la TEP. Cette imagerie fonctionnelle est fortement recommandée dans le bilan initial du LDGCB, afin de mieux évaluer l'extension de la maladie et de faciliter l'exploration de fin de traitement. La TEP-TDM apporte des informations complémentaires par rapport à la TDM pour l'évaluation des localisations ganglionnaires inférieures à 1 cm, des atteintes hépatiques et spléniques et par rapport à la BOM pour l'évolution des localisations ostéo-médullaires en détectant des atteintes focalisées [90, 91]. Les études visant à comparer les trois techniques : TEP-TDM versus TEP-FDG versus TDM, ont permis de confirmer la

supériorité du TEP-TDM, notamment dans la détection des atteintes ganglionnaires sus-diaphragmatiques et dans les localisations extra-ganglionnaires [92, 93]. Le TEP-TDM permet de modifier le stade Ann Arbor en surclassant les patients dans plus de 30% des cas de LMNH.

Tableau I : Echelle d'activité de l'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.

Au terme du bilan d'extension la maladie doit être classée selon la classification d'Ann Arbor (tableau II).

Tableau II : Classification d'Ann Arbor modifiée.

Stade	Définition
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou d'une seule localisation ou territoire extra-ganglionnaire (IE).
II	Atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme (II), éventuellement associée à une atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté (IIE).
III	Atteintes ganglionnaires situées de part et d'autre du diaphragme (III) accompagnées éventuellement d'une atteinte splénique (III _S) ou d'une atteinte extra-ganglionnaire localisée (IIIE) éventuellement associée à une atteinte splénique (IIISE).
IV	Atteinte disséminées d'une ou plusieurs localisations extra-ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire.
L'absence ou la présence de signes généraux sont indiquées respectivement par la lettre suffixe A ou B.	

5 Les complications

Les complications peuvent être des situations initiales nécessitant une prise en charge urgente [79, 80].

5.1 Syndrome compressif

Une masse tumorale ganglionnaire peut comprimer les organes de voisinage.

Il peut s'agir :

5.1.1 Compression de la veine cave inférieure

Elle se manifeste par des œdèmes des membres inférieurs bilatéraux, souvent accompagnés d'un œdème périnéal et des organes génitaux externes.

5.1.2 Syndrome cave supérieur

Il associe des œdèmes en pèlerine et une circulation veineuse collatérale, le risque est la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire ; une anti-coagulation doit être rapidement envisagée.

5.1.3 Compression du réseau lymphatique

On le voit en cas de volumineuses masses abdominales qui compriment ou gênent le retour lymphatique. Les œdèmes sont durs, la peau infiltrée. Les compressions lymphatiques peuvent expliquer des ascites ou des épanchements pleuraux chyleux.

5.1.4 Compression des nerfs périphériques

Il peut s'agir d'une radiculalgie, une atteinte des paires crâniennes, d'une compression au niveau du plexus solaire par une volumineuse masse abdominale, d'un syndrome de Claude Bernard – Horner dans les volumineuses masses cervicales basses.

5.1.5 Compression médullaire

Elle est liée à une localisation osseuse ou à une épидurite, avec ou sans envahissement méningé ; le traitement est urgent et une décompression chirurgicale doit être discutée.

5.1.6 Compression d'un organe creux

- La trachée dans les masses médiastinales volumineuses
- L'estomac avec une sensation de pesanteur gastrique
- Les voies urinaires excrétrices dilatées par les volumineuses masses abdominales qui peuvent nécessiter la mise en place d'une dérivation interne ou externe.

5.2 Le syndrome obstructif

Un syndrome obstructif avec un risque de perforation peut se voir dans les localisations digestives en particulier au niveau de l'intestin grêle. Le syndrome obstructif peut aussi toucher la sphère ORL, dans les localisations amygdalienne ou oropharyngées volumineuses.

5.3 Les complications métaboliques

Il s'agit essentiellement du syndrome de lyse qui peut être spontané. Il associe une hyperkaliémie, une hyper-uricémie, une hyper-phosphorémie avec souvent des lactico-déshydrogénases (LDH) très élevées. Une hypercalcémie peut être liée à des lyses osseuses.

VI Classification histopathologiques des DLBCL

1 Bases de la classification OMS 2008

Les LDGCB sont très hétérogènes sur le plan clinique, morphologique, phénotypique et moléculaire que le pathologiste doit identifier selon les données de la classification OMS 2008.

-Cette classification tient compte de l'architecture folliculaire ou diffuse de la prolifération, des caractères cytologiques, des critères immunologiques et de la génétique moléculaire. Elle reconnaît deux grands types de tumeurs : les lymphomes B et les lymphomes T / NK.

Les lymphomes B et T sont divisés en tumeurs développées à partir des cellules lymphoïdes immatures, ce sont les lymphomes lymphoblastiques (B ou T) et les tumeurs développées à partir des cellules B ou T de phénotypes périphériques. Cette classification souligne le rôle des virus, tels que le virus d'Epstein-Barr et le virus herpès humain de type 8 (HHV-8) dans la survenue de certains lymphomes [10].

-Les L DGCB sont définis principalement par deux critères histopathologiques : l'architecture diffuse de la population tumorale et la grande taille des cellules tumorales dont le noyau est plus grand que celui d'un macrophage ou plus de deux fois celui d'un lymphocyte normal. C'est une prolifération diffuse de cellules de grande taille qui détruit l'architecture. Elle peut s'accompagner de nécrose et de fibrose notamment dans les masses profondes médiastinales et abdominales [94].

-Les lymphomes à grandes cellules B sont soit de novo, soit secondaires à l'évolution ou la progression d'un autre type de lymphome de faible grade histologique de malignité (lymphome folliculaire, leucémie lymphoïde chronique, lymphome de la zone marginale ...).

2 Classification OMS 2008 des LDGCB

Tableau III : Classification des lymphomes B agressifs selon OMS 2008

<p>Lymphome diffus à grandes cellules B NOS (Not otherwise specified)</p> <p>Variantes morphologiques classiques :</p> <ul style="list-style-type: none">-centroblastique-immunoblastique-anaplasique <p>Sous groupes moléculaires</p> <ul style="list-style-type: none">- de type centrofolliculaire (germinal center- like)- de type B activé (activated B cell like) <p>Sous groupes immunohistochimique</p> <ul style="list-style-type: none">- LDCB CD5+- De type centrofolliculaire (GCB)- De type non centrofolliculaire (non GCB)
<p>Sous types de LDGCB</p> <p>Lymphome à grandes cellules B riche en T LDGCB primitif du système nerveux central LDGCB cutané primitif de type jambe (leg-type) LDGCB EBV+ du sujet âgé</p>
<p>Autres lymphomes à grandes cellules B</p> <p>Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin (thymique) Lymphome à grandes cellules B intravasculaire LDGCB associé à une inflammation chronique Granulomatose lymphomatoïde Lymphome à grandes cellules B ALK+ Lymphome plasmoblastique Lymphome à grandes cellules B survenant dans les maladies de castelman multicentriques HHV- 8+ Lymphome primitif des séreuses.</p>
<p>Formes frontières</p> <p>Lymphome B, inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un LDGCB et un lymphome de Burkitt Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires Entre un LDGCB et un lymphome hodgkinien classique</p>

2.1 Lymphomes B diffus à grandes cellules sans spécification

Une catégorie hétérogène des lymphomes B à grandes cellules reconnue dans les classifications antérieures persiste. Il s'agit des lymphomes B diffus à grandes cellules sans spécification not otherwise specified [NOS]. Il existe dans ce groupe des variantes morphologiques.

2.1.1 Variantes morphologiques

2.1.1.1 Centroblastique

Variété la plus commune définie par une prolifération de centroblastes mélangés à une proportion variable d'immunoblastes (inférieur à 90%). Les centroblastes sont de grandes cellules avec un noyau rond central, une chromatine finement dispersée, de multiples petits nucléoles et un cytoplasme fin peu abondant, basophile [61].

2.1.1.2 Immunoblastique

La prolifération est constituée de plus de 90% d'immunoblastes qui sont des cellules de taille moyennes avec un noyau excentrique, un ou plusieurs nucléoles proéminents et un cytoplasme assez abondant basophile, lorsqu'il existe une différenciation plasmocytaire, ces lymphomes peuvent être CD20-, CD138+. La morphologie immunoblastique est de mauvais pronostic [95].

2.1.1.3 Anaplasique

Les lymphomes de morphologie anaplasique qui sont de phénotype B, sont classés dans les lymphomes B diffus à grandes cellules. Cette variante ne doit pas être confondue avec l'entité « lymphome à grandes cellules anaplasiques de phénotype T ou nul ». Les cellules tumorales peuvent avoir un aspect polylobé évoquant des cellules de Sternberg et expriment l'antigène CD30. Dans ces formes, le diagnostic différentiel peut se poser avec le lymphome de hodgkin riche en cellules tumorales qui n'exprime pas de façon homogène CD20 et CD79A [10].

2.1.2 Immunophénotype

2.1.2.1 L'Ag CD45

La majorité de ces tumeurs expriment l'antigène CD45 qui est un antigène commun aux leucocytes, il est utile pour différencier un lymphome malin (CD45+) des tumeurs non lymphoïdes d'aspect indifférencié CD45-.

2.1.2.2 Les marqueurs B

Toutes ces tumeurs possèdent plusieurs marqueurs B : CD19, CD20, CD22, CD79a.

2.1.2.3 L'Ag CD5

10% des cas environ des LDGCB pourraient exprimer CD5, mais cette situation doit faire exclure le lymphome du manteau ou la leucémie lymphoïde chronique.

2.1.2.4 CD10

L'expression de CD10 est retrouvée dans 20 à 50% des cas associée souvent à l'expression de bcl6, un phénotype qui suggère une origine Centro-folliculaire.

2.1.2.5 L'index de prolifération (Mib1 / ki67)

Il est généralement élevé supérieur à 40%.

2.1.2.6 L'expression de Bcl-2

La forte expression de Bcl-2 est retrouvée dans 44% des cas, la translocation bcl2 est fréquente dans le lymphome de phénotype centre germinatif [61].

2.1.3 Génotype

- Un réarrangement du gène BCL-2 a été décrit dans 20% à 30% des LBDGC, associé à un mauvais pronostic. Ce réarrangement serait beaucoup plus fréquent dans les LBDGCB d'origine ganglionnaire (40% des cas) que dans les tumeurs extra ganglionnaires (5% des cas).
- Le réarrangement de BCL-6 a été identifié dans environ 30% des LBDGC et semble associé à une présentation extra ganglionnaire et à un meilleur pronostic [61].

2.2 Lymphomes B à grandes cellules riche en cellules T/ histiocytes

Le lymphome B à grande cellule riche en cellules T / histiocytes est une variante morphologique du LBDGC. La présentation clinique est souvent disséminée d'emblée avec une fréquente splénomégalie et atteinte médullaire. La majorité des cellules sont des cellules

réactionnelles T ou des histiocytes. Les cellules tumorales B sont dispersées, peuvent ressembler à des centroblastes, des immunoblastes ou même à des cellules de Sternberg. Ce lymphome pose des problèmes de diagnostic différentiel avec un lymphome de Hodgkin classique et présente des formes frontières avec le lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire [96, 97, 98].

2.3 Lymphomes B diffus à grandes cellules cérébral primitif

Lymphome rare < 1% de l'ensemble des LNH ; il est constitué de cellules de type activé (CD10-, Bcl-6+ /-, MUM1+), on observe fréquemment un réarrangement de Bcl-6, plus rarement de Bcl-2 ou myc. Le lymphome primitif du SNC représente 15 à 30% des lymphomes liés au VIH [99].

2.4 Lymphomes B diffus à grandes cellules cutané primitif

Les LBDGC primitifs cutanés sont souvent de bon pronostic, ils n'expriment pas la protéine bcl-2 et n'ont pas la translocation Ig H/bcl-2 par opposition aux localisations cutanées secondaires de lymphome folliculaire [100].

2.5 Lymphomes B diffus à grandes cellules des jambes

Lymphome rare, composé de cellules plutôt activées, il survient généralement sur les jambes des sujets âgés, il est cliniquement plus agressif. La présence de multiples localisations grève le pronostic [100, 101].

2.6 Lymphomes B diffus à grandes cellules EBV positif du sujet âgé

Il s'agit de lymphomes agressifs des personnes âgées de plus de 50 ans associés à l'EBV sans immunodéficience. La prévalence des LBDGC EBV+ augmente avec l'âge, la plus forte proportion (20 – 25%) est observée chez les sujets de plus de 90 ans. Sur le plan morphologique aucun facteur ne permet de les distinguer des autres LMNH B. Ils se présentent le plus souvent sous la forme extra-ganglionnaire et sont de mauvais pronostics avec une médiane de survie d'environ 2 ans. Les cellules sont activées, CD10-, Bcl-6-, MuM1, CD20, CD79 et IRF4 sont exprimés, CD30 - / +, CD15 – [61, 102].

2.7 Lymphomes B à grandes cellules associés à une inflammation chronique

Ces lymphomes sont associés à l'EBV et observés dans les suites d'inflammations chroniques. Ils peuvent se développer sur des séquelles de pyothorax ou d'autres foyers inflammatoires (os, articulations, ulcère veineux chronique). Ils ont un phénotype activé, avec expression fréquente de marqueurs de différenciation plasmocytaire (CD138+). Ils ont une évolution agressive avec une faible survie [103].

2.8 Granulomatose lymphomatoïde

C'est un lymphome angiocentrique et composé de cellules B EBV+. Le poumon est le site de prédilection. Les cellules sont CD30+, LMP1+, CD15- [104].

2.9 Lymphomes à grandes cellules B primitif du médiastin

Les lymphomes à grandes cellules B du médiastin semblent constituer une entité anatomo-clinique particulière rare (2 à 3% de tous les LNH et 6 à 10% des LBDGC) : présentation médiastinale antérieure généralement isolée avec signes de compression « syndrome cave supérieure), le plus souvent chez la femme jeune. L'évolution se singularise par le développement de localisations extra-ganglionnaires hépatiques, rénales, digestives, ovariennes et du système nerveux central. Les résultats thérapeutiques suggèrent des taux de guérison comparables à ceux des autres LDGCB [105]. Sur le plan immunophénotypique, la distinction avec un lymphome de Hodgkin scléro-nodulaire peut être difficile [106, 107].

2.10 Lymphomes B à grandes cellules intra-vasculaire

Cette variété rare est caractérisée par la présence de cellules lymphomateuses dans la lumière des petits vaisseaux, en particulier les capillaires. Il survient chez l'adulte avec une symptomatologie rénale et cérébrale. Le diagnostic repose sur la biopsie d'un site atteint (peau, biopsie médullaire, biopsie cérébrale, ...), mais le plus souvent, le lymphome B à grandes cellules intra vasculaires est diagnostiqué à l'autopsie. L'évolution est très agressive. Les cellules tumorales sont plutôt de type activé et expriment parfois le CD5 (40% des cas) [108, 109].

2.11 Lymphomes B à grandes cellules ALK positif

Variété très rare, de lymphome d'allure immunoblastique-plasmablastique avec un phénotype caractéristique : CD20-, CD79a-, CD138+, EMA+ , ALK+ (anaplastic lymphoma kinase positif), CD45 -, CD30 -. Ces lymphomes de mauvais pronostic sont porteurs de la classique translocation t(2,5) du lymphome à grandes cellules anaplasique [110, 111].

2.12 Lymphome plasmablastique

Lymphome rare fréquent chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de présentation souvent extra-nodale, il touche habituellement la cavité buccale, mais peut s'observer ailleurs. C'est une prolifération immunoblastique avec différenciation plasmocytaire. La réponse au traitement est mauvaise.

Le phénotype est : CD79a+, CD138+, CD38 +, MUM1 +, CD45 -/+, CD20 -/+, PAX5 -/+. Les cellules sont EBV+ (EBER+, LMP1-) dans plus de 50% des cas [112].

2.13 Lymphome B à grandes cellules sur lésions de maladie de Castleman HHV-8+

Ces lymphomes sont rares, surviennent sur des lésions de maladie de Castleman et la coinfection avec le virus herpès humain de type 8 (HHV-8) et l'EBV. Ils se développent presque exclusivement chez des patients infectés par le VIH. Les cellules lymphomateuses sont CD20+, CD79a+, CD138- [113].

2.14 Lymphome primitif des séreuses

La prolifération est restreinte aux séreuses, se présentant avec un épanchement pleural, péritonéal ou péricardique souvent sans masse contigüe. Ces lymphomes rares sont toujours associés au virus HHV-8 et dont 50% des cas au virus EBV et survenant principalement chez les patients VIH+ et plus fréquent chez l'homme âgé. Les marqueurs B sont négatifs (CD20, CD79a, CD19). Les antigènes les plus fréquemment exprimés sont les Ag d'activation ou de différenciation plasmocytaire [61, 114].

2.15 Formes frontières

2.15.1 Lymphome B, inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un LDGCB et un lymphome de Burkitt

Ce sont des tumeurs rares survenant principalement chez l'adulte. Il est essentiel de reconnaître ces formes, car leur pronostic est très péjoratif. L'anomalie moléculaire majeure

du Burkitt (le réarrangement de C-myc) est observée dans environ 10% des cas. Le plus souvent, ils présentent une translocation “ double- hit ” t (14, 18) ou moins fréquemment un réarrangement BCL-6 associée à la translocation t (8, 14). Dans ces cas de LBDGC avec réarrangement de C-myc, le caryotype est souvent complexe par opposition au Burkitt ou le caryotype comporte essentiellement la translocation impliquant c-myc [115].

2.15.2 Lymphome B intermédiaire entre LDGCB et lymphome de Hodgkin classique

Il s’agit de formes rares survenant chez le jeune homme. La plupart des cas se présentent avec une volumineuse masse siégeant dans le médiastin, associée à un syndrome cave supérieure. Une infection par l’EBV est retrouvée dans 20% des cas. Les marqueurs des deux types de lymphomes sont exprimés (CD20, CD79a,) associé à une positivité du CD30 et CD15 [61].

VII Facteurs pronostiques

En dehors du sous type du lymphome, de nombreux paramètres cliniques, biologiques ou moléculaires ont été identifiés comme associés à la réponse au traitement et à la survie [116]. Ces facteurs pronostiques permettent de classer les patients en groupe de risques homogènes et de leur proposer un traitement adapté [117].

1 Facteurs pronostiques cliniques

1.1 Facteurs liés au patient

- L’âge avancé est retenu comme facteur péjoratif. Les sujets âgés supportent moins le traitement. Les chimiothérapies proposées sont couramment adaptés à l’âge et ces traitements peuvent dorénavant s’appliquer aux sujets de plus de 80 ans [80].
- Il a été observé une influence du sexe dans la réponse au traitement par une chimiothérapie comportant du rituximab. Le sexe masculin peut affecter négativement les résultats du traitement dans les LDGCB en raison de la clearance plus rapide du rituximab par rapport au sexe féminin [118, 119]. L’état général est évalué par la mesure de performance statut selon l’échelle semi-quantitative décrite par ECOG (Tableau I). Celui-ci permet d’apprécier la tolérance du patient aux différentes modalités de traitement.
- La présence de signes généraux (symptômes B) est de mauvais pronostic [117].

1.2 Le stade Ann-Arbor

L'extension de la maladie se définit par son stade, déterminé selon les recommandations actualisées de la conférence d'Ann-Arbor [120] (tableau II). La prise en compte des localisations extra-ganglionnaires est importante dans l'évaluation du stade des LNH. La présentation disséminée (stade III et IV) de la maladie au diagnostic est associée à un risque de rechute plus élevé. La présence de plus d'une localisation extra-ganglionnaire représente un facteur de mauvais pronostic [121].

1.3 La taille de la masse tumorale

La taille de la masse tumorale a une signification pronostique classique, mais n'est pas prise en compte dans le modèle IPI et suivant les séries, une taille supérieure à 7 ou 10 cm définit une maladie « Bulky ». Certains auteurs considèrent qu'une maladie localisée stade I / II, comportant une masse tumorale supérieure à 7 ou 10 cm doit être traitée comme une maladie étendue. Une tumeur dont le plus grand diamètre est supérieur à 10 cm a un impact négatif sur les résultats thérapeutiques des LDGCB de bon pronostic [122].

2 Facteurs pronostiques biologiques

2.1 Envahissement médullaire

Seuls 20 à 25% des patients ayant un LDGCB ont une infiltration médullaire au moment du diagnostic et ils ont une réponse au traitement plus mauvaise et une survie plus courte que ceux qui n'ont pas d'envahissement médullaire au moment du diagnostic [123, 124].

2.2 Le taux des LDH

La présence d'un taux élevé, supérieur à la normale des LDH a été identifié depuis longtemps comme étant un facteur de mauvais pronostic quelque soit le type du lymphome. Un taux de LDH élevé apparaît comme étant l'un des paramètres principaux corrélé avec un risque de rechute [125].

2.3 Le taux de Béta- 2 microglobuline

Le pronostic péjoratif associé à un taux élevé de béta 2 microglobuline au dessus de 3mg/l a été reconnu depuis de nombreuses années. Ce paramètre est moins souvent utilisé et son importance est irrégulière suivant le type de lymphome [125, 126].

2.4 Facteurs Immunologiques

2.4.1 CD5

Exprimé dans 5 à 10% des LDGCB, les patients se présentent en général avec un stade clinique disséminé, un taux de LDH élevé et des localisations extra nodales. Un CD5 positif est un facteur de risque Indépendant de l'IPI [127].

2.4.2 Ki-67

Un pourcentage de cellules marquées par l'anticorps Ki-67 supérieur à 60% serait un facteur de mauvais pronostic [61].

2.5 Facteurs pronostiques moléculaires

De nombreuses anomalies moléculaires ont été décrites dans les lymphomes. Elles ont un intérêt diagnostique et pronostique. La détection de ces anomalies peut se faire par cytogénétique conventionnelle Fish (hybridation in situ par sonde fluorescente) multicolore, CGH array (hybridation génomique comparative) ou analyse du transcriptome par puces ADN. Les anomalies moléculaires s'accompagnent parfois de l'expression anormale d'une protéine qui peut être détectée par immunohistochimie [69].

2.5.1 LDGCB Centro-folliculaire (CG) et type B activé

L'analyse des profils d'expression génique sur puces à ARN a permis d'identifier deux sous groupes de LGCB qui peuvent être identifiés par immunohistochimie en fonction de l'expression de bcl-6, CD10 et MUM1 [69]. Le premier de type Centro-folliculaire sur exprime un panel de gènes caractéristiques et confère un meilleur pronostic comparé au second type B activé. Les patients avec une tumeur de type centre germinatif avaient une meilleure survie globale à cinq ans que ceux porteurs d'une tumeur de type B activé (76% contre 16%). L'IPI et la signature moléculaire permettent de mieux prédire l'évolution des LDGCB [66,68]. Ces études ont été réalisées avant l'introduction du rituximab dans le traitement des DLBCL. Ce critère pronostique n'a pas été validé après introduction des anticorps monoclonaux.

2.5.2 L'expression de BCL6

BCL-6 proto oncogène, normalement exprimé dans la cellule B du centre germinatif, a été décrit comme associé à un meilleur pronostic chez des patients traités par chimiothérapie standard. L'expression de Bcl-6 perd sa valeur pronostique après traitement par R-CHOP [128].

2.5.3 Protéine LMO2

Elle a un rôle dans l'érythropoïèse et l'angiogenèse. La protéine LMO2 qui est un marqueur des cellules engagées dans le centre germinatif en immunohistochimie était associée à un pronostic significativement meilleur et semble plus puissant que d'autres marqueurs du centre germinatif. Ce facteur pronostique est indépendant de l'IPI [129].

2.5.4 CCND 2

CCND2, figure dans la signature du groupe des lymphomes à cellules B activées. CCND2 code pour une protéine appartenant à la famille des cyclines et contrôle la progression du cycle de la phase G1 à la phase S. Ce gène est associé à une survie raccourcie [130].

2.5.5 SCYA 3

Elle figure aussi dans la signature des lymphomes à cellules B activées. SCYA 3 est aussi connu sous le nom de MIP-1-alpha ou CCL3, sa fonction dans les cellules B n'est pas connue. Ce gène est associé à un mauvais pronostic [130].

2.5.6 FOXP1

La valeur pronostique de L'expression de FOXP1 était controversée. Certaines études ont rapporté que FOXP1 ne prédisait pas la survie globale et la survie sans événements dans le groupe GCB ni dans le groupe non-GCB [69]. D'autres groupes démontraient que la médiane de survie globale était significativement inférieure chez les patients avec une forte expression de FOXP1 [131]. Une autre étude a montré que l'expression de FOXP1 a un effet négatif sur la survie des patients atteints de LDGCB extranodale [132].

2.5.7 P53

Les altérations du gène p53 sont présentes dans environ la moitié des cancers. P53 joue un rôle crucial dans la vie cellulaire et la protection de l'intégrité du patrimoine génétique. Les altérations de p53 se voient dans 30% des lymphomes de hauts grades. Des études ont confirmé la valeur pronostique péjorative de la mutation p53 dans les LDGCB et cela indépendamment de l'IPI et du traitement notamment à l'ère du R-CHOP [133].

2.5.8 Bcl-2

Bcl-2 est une protéine anti apoptotique qui est importante dans le développement et la différenciation des lymphocytes B. La surexpression de Bcl-2 a été rapportée dans environ 40 à 60% des LDGCB et a été associée à une mauvaise survie [134]. Cependant cette corrélation n'a pas été observée chez les patients recevant une chimiothérapie associée au rituximab [135]. Plus récemment, la signification pronostique de Bcl-2 a été évaluée dans les sous groupes moléculaires des LDGCB traités avec le R-CHOP. Bcl2 est associée à un mauvais pronostic dans le sous groupe centre germinatif mais pas dans le sous groupe ABC [136, 137].

2.5.9 Réarrangement de Myc

Le réarrangement de l'oncogène Myc (Myc-R) est une caractéristique du lymphome de Burkitt et peut être identifié dans environ 5 à 10% des patients présentant un LDGCB. Une forte expression de l'oncoprotéine Myc favorise la croissance et la prolifération cellulaire. Plusieurs études ont montré que la présence d'un Myc-R est associée à un mauvais pronostic chez les patients atteints d'un LDGCB traités par le R-CHOP. La PFS à 3- 5 ans est de l'ordre de 30 à 35%. Ce taux représente la moitié de celui retrouvé chez les patients sans Myc-R. Cet impact négatif est indépendant de l'IPI. Le Myc-R est également associé à un risque plus élevé de rechutes cérébroméningées [138, 139].

2.5.10 Double- Hit (Myc-Bcl-2)

Les LGCB qui présentent à la fois une translocation Myc et Bcl2 ont été appelés « Double hit ». Ils sont observés dans 5% des cas et sont associés à un très mauvais pronostic avec une médiane de survie de moins de un an chez les patients traités par le R-CHOP. Des auteurs suggèrent que le traitement optimal chez les patients présentant un lymphome à double hit est la greffe de moelle, si une réponse est obtenue [140].

2.5.11 Signatures stromal 1 et stromal 2

L'étude de Lenz et al a mis en évidence trois nouvelles signatures [67] : le type « B centre germinatif », le type « stromal1 » qui dépend de la matrice extracellulaire et de l'infiltration histiocytaire. « Stromal 1 » est associée à un pronostic favorable. La signature « stromal 2 » reflète la densité des vaisseaux, elle inclut des gènes clés dans la régulation de l'angiogenèse et elle est associée à un mauvais pronostic [141].

3 Impact pronostique du TEP scan

L'évaluation de la réponse au traitement sur le plan clinique, moléculaire ou radiologique est souvent un facteur hautement prédictif de la survie future du patient. Plusieurs études ont démontré l'intérêt de l'évaluation précoce de la réponse au traitement après deux cycles de chimiothérapie par le TEP scan. Le résultat de la TEP après deux cycles a une valeur pronostique indépendante des indices pronostiques classiques dans les LDGCB.

La persistance d'un hyper métabolisme tumoral sur la TEP réalisée après deux cycles est associée à un risque élevé d'échec du traitement [142]. Sa valeur pronostique a incité plusieurs groupes coopérateurs à développer des stratégies de traitement adaptées au risque évalué par la TEP après deux cures.

4 Index pronostiques

L'insuffisance de valeur discriminatrice de la classification d'Ann-Arbor a nécessité la construction d'un nouvel index pronostique international (IPI) qui a été publié par Shipp et al en 1993[143].

4.1 IPI classique (Tableau IV)

Il est composé de 5 paramètres qui sont :

- L'âge (\geq à 60 ans vs moins de 60 ans)
- Le stade Ann-Arbor (localisé I/II vs disséminé III / IV)
- Le taux sérique des LDH (inférieur vs supérieur à la normale)
- L'index d'activité selon l'échelle ECOG (PS 0-1 vs 2-4)
- Le nombre de sites extra-ganglionnaires (0-1 vs \geq 2).

En fonction de ces différents paramètres, on accorde au patient une valeur comprise entre 0 et 5, permettant de le classer dans un des quatre groupes de risque. Ceux-ci présentant des

différences significatives en termes de réponse complète au traitement, de survie globale et de survie sans récurrence à 5 ans.

4.2 IPI ajusté à l'âge (IPI aa) (Tableau V)

C'est un index pronostique spécifique aux patients âgés de moins de 60 ans ou aux patients auxquels des thérapeutiques plus ou moins agressives peuvent être proposées. L'IPI-aa est construit sur 3 variables : stades I,II versus III,IV, taux de LDH normal versus supérieur à la normale, performance statu 0-1 versus 2-4 [143].

Tableau IV : Index pronostique international (IPI) des LNH

Groupes de risque	Nombre de facteurs	Survie sans récurrence à 5 ans (%)	Survie globale à 5 ans (%)
Faible	0 ou 1	70	73
Faible intermédiaire	2	50	51
Intermédiaire haut	3	49	43
Haut	4 ou 5	40	26

Tableau V : Index pronostique international ajusté à l'âge (IPI aa) des LNH

Groupes de risque	Nombre de facteurs	Survie sans récurrence à 5 ans (%)	Survie globale à 5 ans (%)
Faible	0	86	83
Faible intermédiaire	1	66	69
Intermédiaire haut	2	53	46
Haut	3	58	32

4.3 IPI révisé (R-IPI) (Tableau VI)

Selon une étude faite par le British Columbia, la redistribution des facteurs IPI dans l'IPI révisé fournit des éléments intéressants pouvant prédire les résultats thérapeutiques des LDGCB avec R-CHOP. Le R-IPI permet de séparer les patients en trois groupes de risque ayant des survies globales et sans progression à quatre ans significativement différentes [144].

Tableau VI : Index pronostique international révisé (R- IPI).

Groupes	Nombre de facteurs	Survie sans progression à 4 ans (%)	Survie globale à 4 ans (%)
Très bon pronostic	0	94	94
Bon pronostic	1, 2	80	79
Mauvais pronostic	3, 4, 5	53	55

VIII Traitement

1 Chimiothérapie

L'adjonction d'une anthracycline type adriamycine dans le milieu des années 70 a constitué l'avancée majeure dans le traitement des lymphomes agressifs.

La chimiothérapie la plus utilisée était le CHOP associant cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone, administrée toutes les 3 semaines.

A la fin des années 70, plusieurs équipes ont développé des schémas de 2^{ème} et 3^{ème} générations (m. BACOD –PROMACE-Cyta BOM et MACOP-B).L'objectif principal a été de tenter de réduire le taux d'échec initial et de rechutes [16, 17,18].

L'étude de Fisher en 1993 et l'étude multicentrique de Swog comparant le CHOP et trois protocoles de 2^{ème} et 3^{ème} générations ont montré que le taux de réponse complète, le pourcentage de survie sans progression et le pourcentage de survie globale ce sont révélés quasi identiques. Le schéma CHOP est plus facile à administrer et moins toxique [145].

Ces dernières années, plusieurs modifications du traitement ont été apportées afin d'améliorer les résultats du CHOP21 dans les LDGCB par :

- Effets dose et intensité de dose de la chimiothérapie. Le paramètre dose intensité correspond à la dose totale des médicaments chimio thérapeutiques reçus divisée par le nombre de semaines [146]. Le GELA a développé dès 1980, une chimiothérapie type ACVBP. Ce schéma est 2,3 fois supérieur au schéma CHOP pour l'adriamycine

et le cyclophosphamide. Des taux de survie à long terme de l'ordre de 60% ont été obtenus [147]. Le CHOP plus étoposide (CHOEP) développé par German high grade non hodgkin's lymphoma group DSHNHL (Deutsche studien groupe Hochmaligne non Hodgkin lymphoma), a prouvé qu'il est supérieur au CHOP chez les patients jeunes avec LDH normal. Une autre manière d'augmenter la dose intensité est de raccourcir l'intervalle entre les cures (CHOP 14) [148,149].

- L'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Les anticorps monoclonaux et la radio-immunothérapie.
- L'association chimiothérapie rituximab.
- L'immunothérapie allogénique.
- Les nouvelles drogues (anti angiogéniques, anti-protéasome....)

1.1 Objectifs de la chimiothérapie

L'objectif du traitement des LDGCB est :

- De tenter de guérir la maladie dès la première ligne de traitement et pour cela d'obtenir une rémission complète de bonne qualité.
- D'adapter l'intensité du traitement aux facteurs pronostiques.
- D'évaluer la réponse précoce de la chimiothérapie par le TEP-Scan.

2 Place de la radiothérapie

Le rôle de la radiothérapie(RT) dans les lymphomes diffus à grandes cellules B est un sujet de controverse. Certaines études sont en faveur de son utilisation [150,151] et d'autres non [152]. Avant l'ère du rituximab, la radiothérapie administrée comme traitement de consolidation des lésions volumineuses ou masses résiduelles après chimiothérapie type CHOP a longtemps constitué le traitement standard des stades localisés [150]. Toutefois, une chimiothérapie plus intense (ACVBP) est supérieure à l'association CHOP-RT [153].

Une étude rétrospective Américaine de M.D.Anderson cancer center a montré le bénéfice de la radiothérapie en terme de SG et SSP chez des patients présentant un LDGCB traités par R CHOP. Ce bénéfice a été mis en évidence dans les stades localisés I-II (SG à 5 ans : 92% dans le bras R CHOP+RT vs 73% dans le bras R CHOP seul, $p= 0.0007$) et les stades étendus III-IV (SG à 5ans : 89% vs 66%, $p=0.008$, en faveur de la RT) [154].

Des incertitudes persistent encore sur la stratégie optimale à utiliser dans les stades localisés à l'ère du rituximab. Certains auteurs pensent que la RT n'a sa place en première ligne que dans des situations particulières telle qu'une compression menaçante ne répondant pas rapidement à la chimiothérapie [155].

3 Rituximab

3.1 Historique

Les anticorps monoclonaux (Ac M) sont apparus au début des années 1980 grâce à la découverte par Köhler, et Milstein en 1975 de la technique des hybridomes [156], découverte qui leur a valu le prix Nobel de médecine en 1984. Dès lors, il était possible de fabriquer des anticorps monoclonaux murins capables de reconnaître les cibles anti-géniques.

Les limites des Ac M d'origine murine sont rapidement apparues. En effet, l'anticorps monoclonal devenait rapidement inefficace du fait, en partie, de l'apparition rapide d'anticorps dirigés contre les anticorps murins HAMA (human anti mouse anti bodies). En 1984, des progrès sont venus par la production d'anticorps hybrides homme-souris [157] constitués des parties variables du fragment Fab d'origine murine tandis que les parties constantes sont d'origine humaine. Le caractère hybride a pu être amélioré en créant des anticorps humanisés. Seule la région CDR (complementary determining regions) des chaînes variables est d'origine murine [158] (figure 7). Les avantages de ces anticorps sont multiples :

- Demi-vie beaucoup plus longue, similaire à celle des Ig humaines.
- Capacité supérieure d'activation du complément et de liaison aux cellules cytotoxiques.
- Incidence de développement d'anticorps HAMA très inférieure.

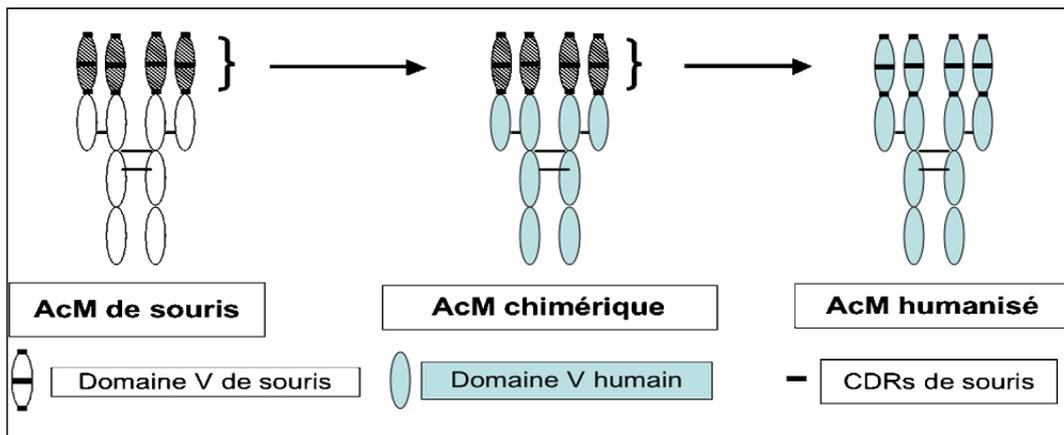


Figure 7 : Passage d'un anticorps monoclonal de souris à un anticorps chimérique et à un anticorps humanisé.

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti CD20 de type Ig G1 kappa, commercialisé sous le nom de mabthéra en France et Rituxan aux USA et au Canada. C'est le premier anticorps monoclonal approuvé par le FDA (Food and Drug Administration) aux USA en 1997 dans le traitement des cancers humains. C'est le premier anticorps monoclonal à avoir obtenu l'AMM en France en 1998 [159]. La démonstration de son intérêt a d'abord été dans les lymphomes folliculaires en rechute ou réfractaires [160].

3.2 Structure du rituximab

Le rituximab est constitué de 1328 acides aminés, Son poids moléculaire est de 144 KDa. C'est une Ig chimérique qui est constituée de deux parties :

- une partie d'origine murine au niveau des régions variables (fab) des chaînes légères et lourdes. C'est une partie qui se lie spécifiquement à l'Ag CD20 des cellules B et pré B.
- une partie d'origine humaine au niveau des régions constantes (FC) qui permet au rituximab d'agir en synergie avec les mécanismes effecteurs du système immunitaire humain [161].

3.3 Production

Le rituximab est produit par génie génétique et le procédé de fabrication repose sur l'immunisation de souris par des cellules tumorales de patients atteints de lymphomes B. La souris est immunisée de façon répétitive avec un antigène choisi conduisant à la production par les cellules B d'anticorps dirigés spécifiquement contre cet antigène [156, 162].

Une chimère de l'anticorps produit par la souris est mise au point grâce aux techniques de recombinaison génétique qui assemble les gènes codant la région variable (fab) murine avec la région constante (FC) humaine.

3.4 Le CD20

3.4.1 Structure

Le rituximab, de par sa région variable fab d'origine murine, se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20. Cette molécule est une phosphoprotéine non glycosylée de 35000Da et de 297 acides aminés. Le CD20 est exprimé dans plus de 95% des cellules B des LNH. L'Ag CD20 est présent à la surface des lymphocytes pré-B et B matures normaux ou néoplasiques, mais pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les lymphocytes pro-B, la grande majorité des plasmocytes normaux et les autres tissus normaux [161].

L'administration du rituximab n'affecte donc pas les cellules souches. Ceci permet aux cellules B saines de se régénérer et de revenir à un niveau normal après un délai de quelques mois (9 à 12 mois). Le gène codant pour la protéine CD20 se trouve sur le bras long du chromosome 11. Le CD20 ne s'internalise pas lors de la liaison à l'anticorps et n'est pas libéré de la surface cellulaire. Il ne circule pas sous forme libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps [163].

3.5 Mécanismes d'action du rituximab

Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 localisé à la surface des pré- lymphocytes B et des lymphocytes B matures [164] (figure 8).

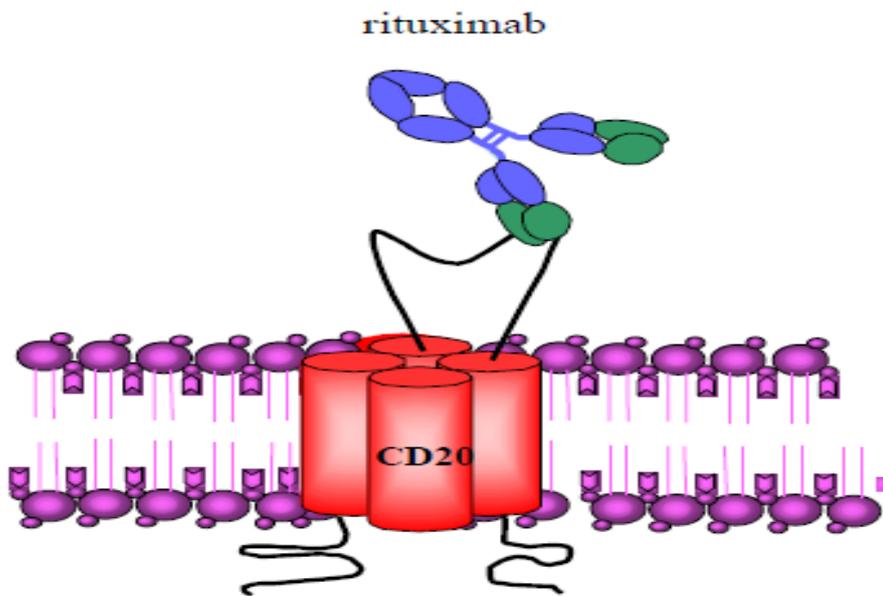


Figure 8: Fixation du Rituximab au CD20. Liaison du fragment variable murin du rituximab (en vert) à la boucle extra cellulaire du CD20

La liaison du rituximab sur le CD20 initie une cascade de signaux intracellulaires. Les molécules de CD20 forment des dimères qui s'associent aux radeaux lipidiques après fixation du rituximab. Certains mécanismes d'action du rituximab sont mis en évidence in vitro (figure 9), tels que :

- La Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)
- La Cytotoxicité dépendante du complément (CDC)
- L'Apoptose

Les mécanismes d'action ne sont pas complètement élucidés, de même, il demeure incertain de savoir lequel de ces mécanismes est le plus important dans l'activité du rituximab.

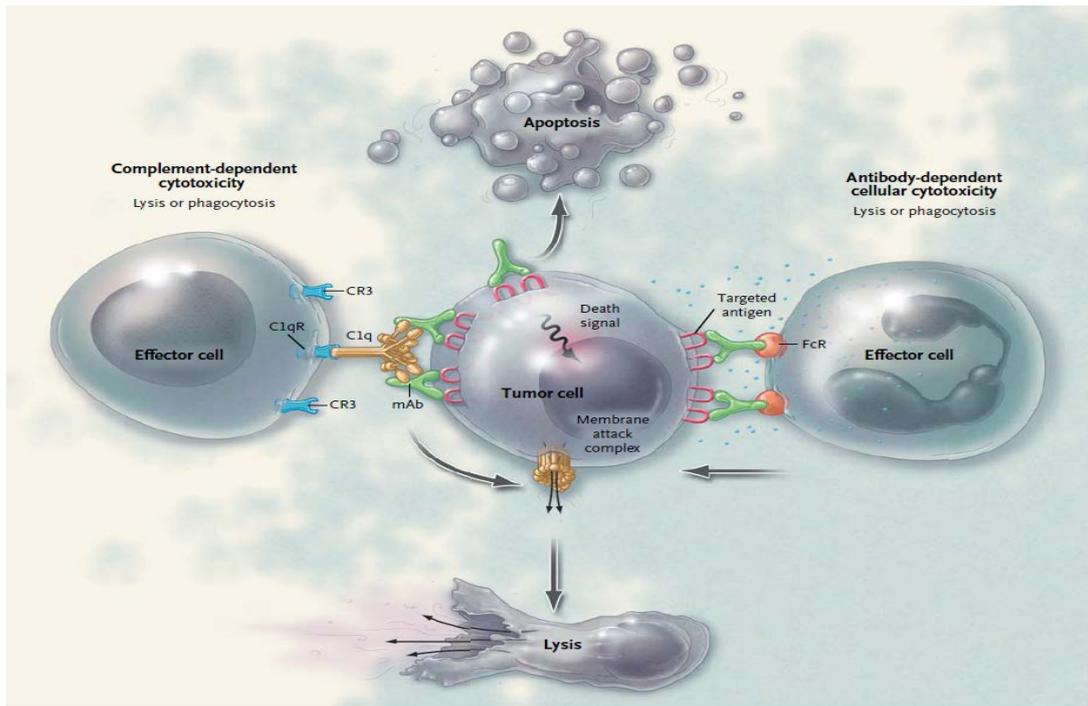


Figure 9: Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux (Cheson BD, NEJ Med 2008 [169])

3.5.1 ADCC (Figure 10)

L'ADCC est un mécanisme impliquant la liaison de la portion Fc de l'anticorps au récepteur Fcγ exprimé à la surface des cellules immunitaires cytotoxiques telles que les cellules NK (Natural killer), les monocytes et les granulocytes. Ces cellules vont conduire à la destruction du complexe rituximab-cellule B, soit par phagocytose, soit par la libération de granules cytotoxiques [165, 166]. Les cellules effectrices agissent, après liaison de la portion Fc de l'Ig G du rituximab sur leur récepteur spécifique Fcγ R. Il existe trois types de récepteurs : FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) et FcγRIII (CD16). Ils comprennent des récepteurs activateurs tels que FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIc et FcγRIIIa [167].

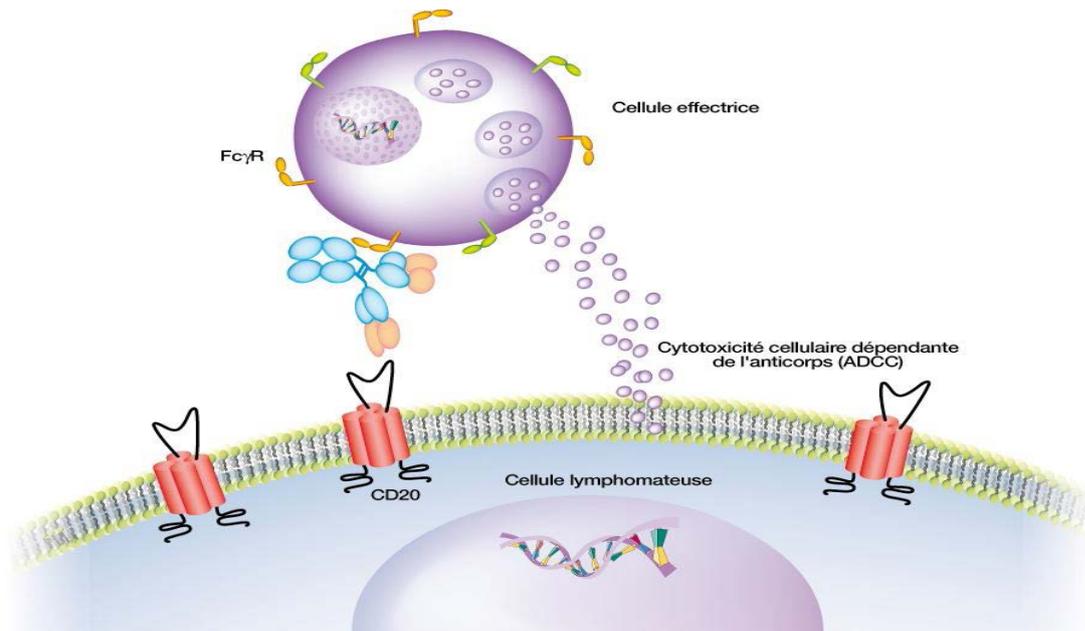


Figure 10 : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) (D'après Cartron G. 2007 [19])

3.5.2 CDC (figure 11)

La portion Fc possède aussi un site de fixation de la protéine C1q ; cette dernière fait partie du système du complément, et sa fixation sur la portion Fc permet l'activation de la voie classique du complément aboutissant à la formation du complexe d'attaque membranaire et à la lyse de la cellule cible (CDC : complément dépendant Cytotoxicité) par les différentes fractions du complément [167]. L'activation du complément aboutit d'une part à la libération d'anaphylatoxine (C3a et C5a) conduisant aux recrutements d'effecteurs cellulaires (polynucléaires, macrophages, cellules NK) sur le site d'activation, d'autre part à l'opsonisation d'une sous-unité de C3 (C3bi) sur la membrane de la cellule cible. Les cellules effectrices qui expriment les récepteurs au C3b vont alors être recrutées et exerceront leur activité cytolytique ou de phagocytose envers la cellule lymphomateuse [168].

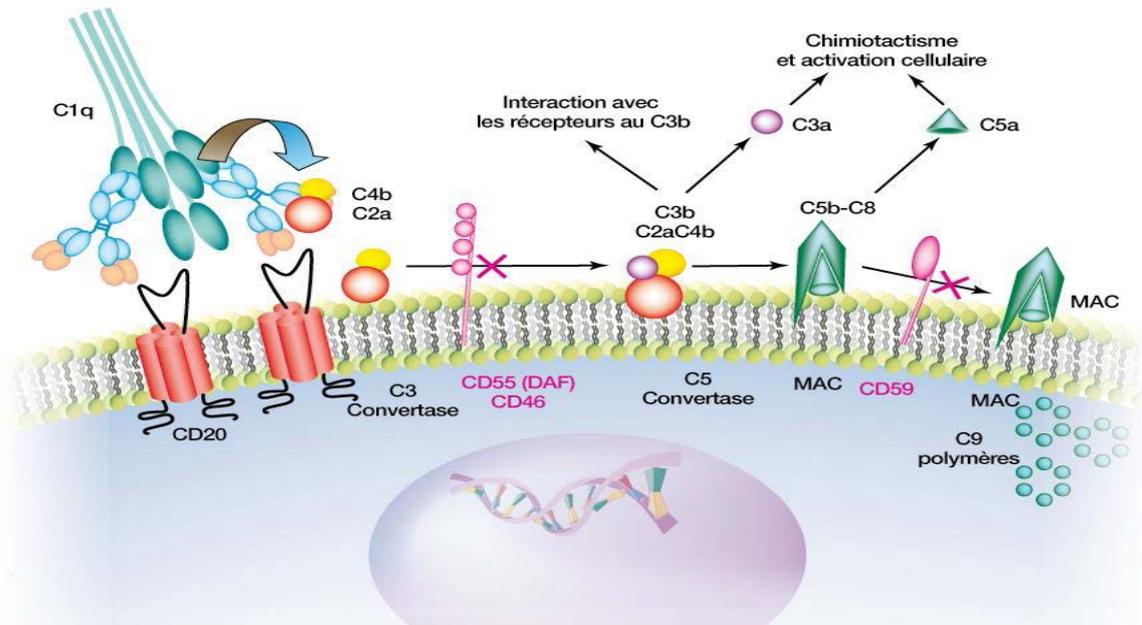


Figure 11: Cytotoxicité cellulaire dépendante du complément (CDC) (d'après Cartron G. 2007 [19])

3.5.3 Apoptose (figure12)

Il existe deux voies apoptotiques : la voie mitochondriale utilisée préférentiellement par le rituximab et la voie des TNF-R ou Fas. Ces deux voies conduisent à l'activation des caspases (protéines cystéines, cytosoliques). L'apoptose est nécessaire à la survie de l'organisme et est régulée par un nombre important de gènes dont la famille Bcl-2. La protéine bcl-2 inhibe le mécanisme de mort cellulaire en bloquant l'activité de la caspase, en régulant le flux de Ca^{2+} ou en exerçant une activité anti oxydative [168]. Plusieurs études ont prouvé que le rituximab régule l'activité des protéines anti apoptotiques telles que bcl-2, Mcl-1 et XIAP permettant ainsi l'apoptose. La liaison du RTX à sa cible conduirait à une activation des protéines tyrosines kinases puis à la phosphorylation de la phospholipase C, augmentant ainsi le calcium intracellulaire et altérant la prolifération cellulaire en inhibant la progression cellulaire de la phase G1 à la phase S/G2+M. Cette activité sur le flux de calcium conduit donc à l'apoptose [167].

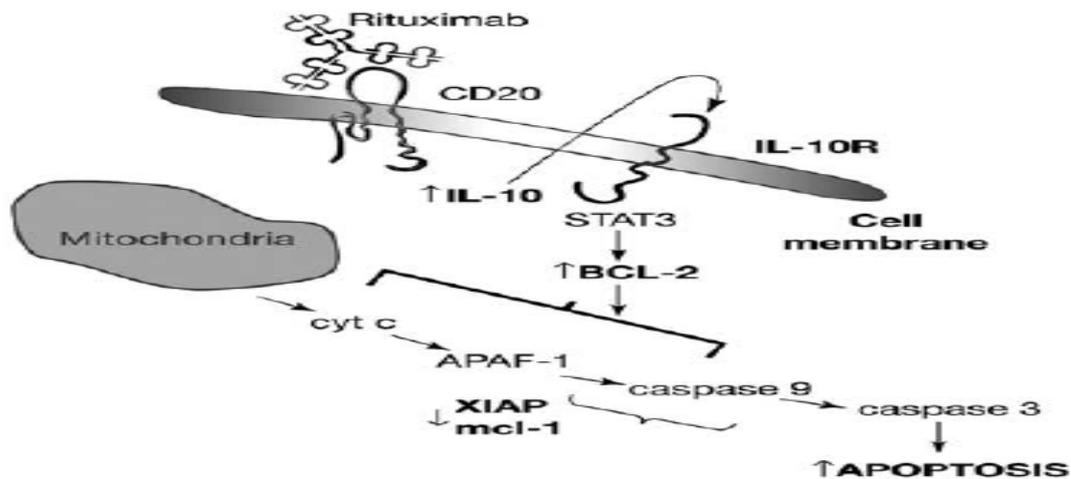


Figure 12: Voie de l'apoptose médiée par la liaison du RTX au CD20 (d'après Smith MR [158])

3.6 Résistance au rituximab

Différents facteurs dépendants ou non du CD20 sont à l'origine de l'hétérogénéité de la réponse et des phénomènes de résistance chez les patients traités par RTX [169].

3.6.1 Niveau d'expression du CD20

Le CD20 est exprimé de manière hétérogène dans les différents types de tumeurs et même au sein des cellules tumorales d'un individu. Certains auteurs ont évoqué un lien entre l'expression du CD20 et la réponse clinique [169,170]. L'expression chronique au rituximab pourrait conduire à une régulation négative du gène et / ou de la protéine CD20, modifiant l'expression et l'activité de la protéine CD20.

3.6.2 Signalisation cellulaire

Après liaison du RTX au CD20, une cascade de signaux intracellulaires serait initiée, impliquant l'activation de la phospholipase C. La résistance au RTX pourrait s'expliquer par une dérégulation de ces signaux intracellulaires [171]. Une rupture de l'intégrité des radeaux lipidiques pourrait limiter les signaux intracellulaires.

3.6.3 Polymorphisme du récepteur FcγR III a

L'ADCC est un des mécanismes du rituximab nécessaire à l'éradication des cellules tumorales. Il nécessite l'interaction entre la portion Fc de l'IgG et le récepteur de la famille

Fcy R porté sur les cellules effectrices. Il existe un polymorphisme connu pour le récepteur Fcy R IIIa (CD16a) susceptible de modifier son affinité de liaison à la portion Fc de l'anticorps [172]. Le polymorphisme serait susceptible de modifier la réponse de l'ADCC déclenchée par le rituximab et pourrait ainsi influencer la réponse au traitement [173].

3.6.4 Les inhibiteurs du complément CD55 et CD59

La CDC fait partie des mécanismes d'action importants du RTX. La lyse induite par le complément est régulée par de nombreuses protéines inhibitrices du complément (CD35, CD46, CD55, CD59) dont certaines notamment le CD55, DAF (decay accelerating factor) et CD59 pourraient intervenir dans les phénomènes de résistance [174].

3.6.5 L'expression de la protéine Bcl-2

L'expression de molécules anti-apoptotiques telles que Bcl-2 confère une résistance contre l'apoptose induite par le rituximab in vitro [175]. La régulation pharmacologique des protéines de la famille Bcl-2 ou l'expression de leur inhibiteur est une stratégie prometteuse pour pallier à la résistance au rituximab. L'expression des protéines Bcl-2 serait associée à l'interleukine 10 (IL-10) qui agit comme facteur protecteur, favorisant la croissance cellulaire [176].

3.7 Propriétés pharmacodynamiques

L'action du rituximab se traduit par la liaison de son fragment Fab avec le CD20 des cellules B. Ceci conduit à la lyse de ces cellules par des mécanismes évoqués précédemment. Après l'administration de la première dose de rituximab, on observe une chute du nombre des lymphocytes B périphériques au-dessous de la normale et ceci dès la première dose du rituximab [177]. Cette déplétion dure environ 6 mois. La reconstitution lymphocytaire B débute dans les 6 mois suivant l'instauration du traitement. Le patient retrouve un taux normal de lymphocytes B, 9 à 12 mois après la fin de celui-ci.

3.8 Propriétés pharmacocinétiques

- Chez les patients recevant la dose de 375mg/m², en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines, la demi-vie plasmatique moyenne du rituximab était de 68,1 heures, la concentration maximale de 238,7µg/ml et la clairance plasmatique moyenne de 0,0459 L/h après la 1^{ère} perfusion. Après la quatrième perfusion, les valeurs respectives étaient de 189,9 heures, 480mg/ml et 0,0145 L/h.

- Très peu de données sont disponibles sur les voies d'élimination du rituximab [178].
- La demi-vie médiane d'élimination terminale estimée du rituximab est de 22 jours (valeurs extrêmes 6,1 à 52 jours).

La longue demi-vie d'élimination a pour conséquence la persistance de concentration détectable plusieurs mois (3 à 6 mois) après la fin du dernier traitement.

L'âge, la race et l'état général ne modifient pas la pharmacocinétique du rituximab.

3.9 Posologie et mode d'administration

Le rituximab se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion, cette solution contient 10mg/ml de rituximab. La concentration finale doit être entre 1 et 4mg/ml dans une poche pour perfusion contenant soit du NaCl ou du (D5W) SG5%. L'administration se fait par voie intraveineuse par perfusion lente [179].

Pour les LDGCB, La posologie est de 375mg/m² le 1^{er} jour de chacune des cures.

3.10 Effets indésirables

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ou observés sont des réactions liées à la perfusion incluant le syndrome de relargage des cytokines, le syndrome de lyse tumorale. Des études ont montré que ces effets seraient dus au mécanisme de CDC [180].

3.10.1 Effets indésirables liés à la perfusion

Des effets secondaires et symptômes liés à la perfusion ont été rapportés chez plus de 50% des patients et surviennent habituellement dans les deux premières heures suivant la première perfusion [181].

- Symptômes généraux : fièvre, frissons, tremblements, céphalées, asthénie, nausées, douleurs au site de perfusion, prurit, urticaire/rash, angio-œdème, vertiges, érythème, rhinite, irritation laryngée ($\geq 1/10$).
- Symptômes respiratoires : bronchospasme, dyspnée, toux, observés dans environ 10% des cas ($\geq 1/100$ et $< 1/10$).
- Symptômes cardio-vasculaires : hypertension, hypotension, bouffées vasomotrices, infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire et œdème pulmonaire ($\geq 1/100$ et $\leq 1/10$). Des exacerbations de troubles cardiaques existants tels qu'angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive, fibrillation auriculaire. Les patients ayant des antécédents de pathologies cardiovasculaires devront être étroitement surveillés [182].

- Syndrome de lyse tumorale : Le RTX provoque la lyse rapide des cellules B exprimant le CD20 et peut déclencher un syndrome de lyse tumorale avec hyper-uricémie, hyperphosphatémie, élévation des taux de lactates déshydrogénases (LDH) et une insuffisance rénale aiguë [181]. Les patients présentant une masse tumorale importante ont plus de risque de développer ce syndrome et doivent être traités avec prudence. Pour réduire ce risque, les patients devront être bien hydratés et traités par des uricostatiques 12 à 24 heures avant la première perfusion du rituximab.
- Syndrome de relargage des cytokines : L'effet le plus grave, est le syndrome de relargage des cytokines. Il est caractérisé par une dyspnée sévère, souvent accompagnée de bronchospasme et d'hypoxie, associés à de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'urticaire et des angio-œdèmes. Ce syndrome peut être accompagné d'hyper-uricémie, d'hyper-kaliémie, d'hypocalcémie, d'hyperphosphatémie, d'un taux de LDH élevé, d'une insuffisance rénale aiguë ou d'une insuffisance respiratoire qui met en jeu le pronostic vital [183]. Ce syndrome apparaît pendant la première ou la 2^{ème} heure qui suit le début de la perfusion et conduit à l'arrêt immédiat du traitement et un traitement symptomatique devra être instauré. Ces patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à disparition totale des troubles. La perfusion ne doit pas être reprise avant disparition complète de tous les symptômes. La perfusion peut ensuite être reprise à une vitesse réduite au moins de moitié par rapport à la vitesse initiale. L'arrêt du traitement doit être envisagé au cas par cas, surtout si les réactions graves surviennent de nouveau. Il faut être extrêmement prudent chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance respiratoire. La perfusion peut être répartie sur deux jours chez des patients qui présentent une masse tumorale importante (lésion > 10cm) avec un taux de cellules malignes élevé (> 25x 10⁹/L) car le syndrome a plus de risque de se déclencher chez ces derniers.

3.10.2 Effets indésirables hématologiques

3.10.2.1 Neutropénie

Une neutropénie sévère (grade 3/4) a été rapportée chez 4,2% des patients, lors des études cliniques avec rituximab en monothérapie. Des neutropénies tardives sont survenues plus de 4 semaines après la dernière perfusion de rituximab [184].

3.10.2.2 Anémie et thrombopénie

L'incidence de l'anémie et thrombopénie est faible, 1,1% des patients pour l'anémie et 1,7% des patients pour la thrombopénie.

3.10.3 Infections

RTX induit une déplétion en lymphocytes B chez environ 70 à 80% des patients. Le taux d'immunoglobulines n'est pas significativement modifié. Des infections localisées à candida ainsi que des zozonas ont été rapportés avec une incidence plus élevée dans le groupe rituximab lors des études randomisées. Des infections sévères ont été rapportées chez environ 4% des patients. D'autres infections virales graves, nouvelles, réactivées ou exacerbées ont été rapportées lors du traitement par rituximab. Des cas de réactivation de l'hépatite B ont été rapportés chez des sujets recevant rituximab associé à la chimiothérapie [185]. Une prophylaxie par l'entécavir est discutée [186].

3.10.4 Réactions anaphylactoïdes

Ces réactions d'hypersensibilité sont rares (< 1/1000), elles peuvent apparaître dans les minutes suivant le début de la perfusion ou au cours de la perfusion. De l'adrénaline, des antihistaminiques et des glucocorticoïdes doivent être disponibles pour un usage immédiat en cas de réaction allergique [179].

3.11 Contre indications

- Hypersensibilité à l'un des composants
- Hypersensibilité connue aux protéines murines.
- Administration rapide ou en bolus
- Grossesse : aucune étude clinique n'a été réalisée chez l'homme. Les IgG passant la barrière placentaire, peuvent induire une déplétion lymphocytaire chez le fœtus. Le traitement ne sera envisagé que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel.
- Allaitement : le passage du rituximab dans le lait maternel n'est pas connu cependant les IgG maternelles passent dans le lait. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par rituximab et pendant 12 mois suivant son arrêt.
- Toute femme en âge de procréer et traitée par rituximab doit utiliser une contraception efficace pendant le traitement jusqu'à 12 mois après son arrêt [179].

3.12 Principales Indications thérapeutiques

Le rituximab a prouvé son efficacité dans un grand nombre d'indications depuis sa découverte, que celle-ci soit en AMM ou non. En France, le rituximab est actuellement indiqué officiellement :

- En association à une chimiothérapie des lymphomes folliculaires de stade III – IV n'ayant jamais -été précédemment traité.
- Le traitement en monothérapie des patients atteints d'un lymphome folliculaire de stade III – IV en cas de chimio-résistante ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie [16].
- Le traitement d'entretien chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire [187].
- Le traitement en association à une chimiothérapie CHOP dans le LNH agressif diffus à grandes cellules B.
- Le rituximab a obtenu en 2008 en Europe l'approbation pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en première intention et en association à une chimiothérapie type FC (fludarabine, cyclophosphamide) [168].

4 Rituximab dans les LDGCB

4.1 Rituximab en monothérapie

L'utilisation première du rituximab dans les LDGCB a été faite en monothérapie chez des patients en rechute ou réfractaire qui ont reçu 8 injections hebdomadaires de rituximab [188]. Le taux de réponse objective a été de 33%, soit un taux relativement faible pour des lymphomes mais important pour une monothérapie.

4.2 Rituximab plus chimiothérapie

L'intérêt de l'association chimiothérapie (CHOP) et rituximab a été démontré dans une étude de phase II dans laquelle 33 patients avec un LGCB et non traités antérieurement ont reçu du rituximab à J-2 d'une chimiothérapie CHOP pour un total de 6 cures [189]. Dans cette étude, le taux de réponse globale est de 94% dont 61% de RC.

4.3 Essais cliniques

4.3.1 Essai GELA LNH 98-5

L'étude du GELA a été la première à comparer 8 cycles de CHOP 21 seul à l'association CHOP 21 + rituximab chez des patients de 60 à 80 ans avec un LDGCB et n'ayant jamais reçu de traitement antérieur [190]. Cet essai a démontré une amélioration significative du taux de réponse, de la survie sans progression et de la survie globale de l'association R- CHOP. Cet avantage a été observé quelque soit le score IPI et se maintenait dans le temps [191, 192, 193].

4.3.2 L' essai inter-group / ECOG trial

L'essai américain de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4494/ Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9793 avec la participation du SWOG, qui est une étude randomisée prospective phase III a comparé la survie sans rechute (FFS) chez les sujets âgés présentant un LDGCB traités par RCHOP ou CHOP [194]. Les patients répondeurs au traitement d'induction font l'objet d'une deuxième randomisation entre un traitement de maintenance par rituximab ou observation ; cette étude a confirmé les bons résultats de l'association R-CHOP sur la FFS. L'addition d'un traitement d'entretien par rituximab chez les patients ayant reçu du RCHOP en induction ne montrait pas de bénéfice.

4.3.3 Etude Canadienne British Columbia agency

L'étude réalisée en Colombie Britannique avait trait aux LDGCB chez des sujets de tous âges (10 à 86 ans) [195]. Dans cette province canadienne, les patients sont traités selon les recommandations de l'agence contre le cancer qui a émis en mars 2001 la recommandation d'utiliser le R- CHOP. La comparaison porte sur des effectifs de 142 patients avant cette date et 152 patients après cette date (85% avec du rituximab).

Les différences de survie globale et de survie sans progression observées à 2 ans sont significatives, avec respectivement 53% et 52% dans le groupe pré-rituximab et 77% et 71% dans celui post- rituximab. Ces différences sont retrouvées chez les patients de moins de 60 ans comme chez les sujets âgés (Figures 13,14).

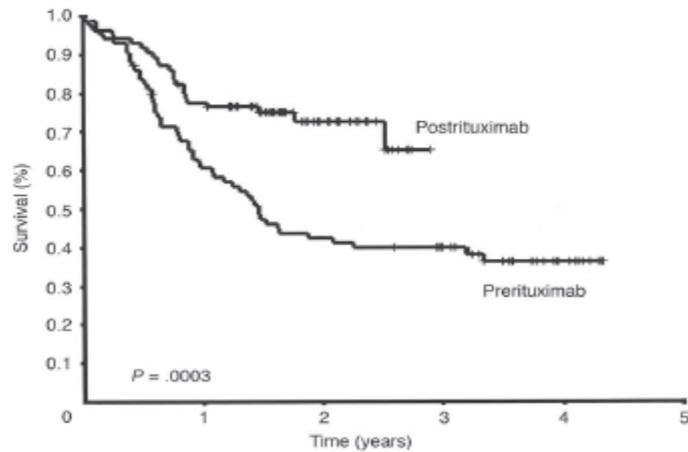


Figure 13: Survie globale, sujets âgés

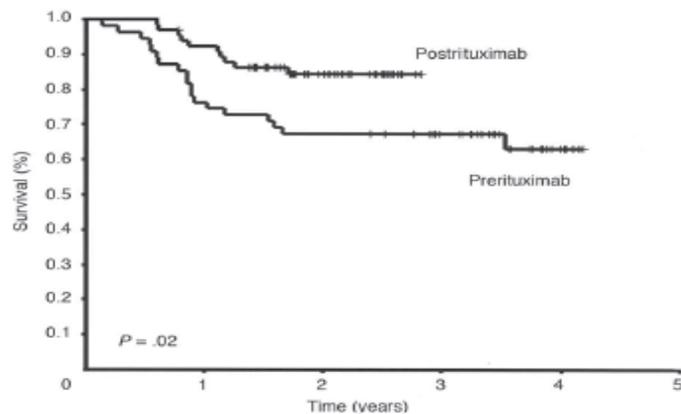


Figure 14 : Survie globale, patients jeunes

4.3.4 Essai M in T (Mabthera international Trial)

L'étude Mint (Mabthera international trial) a comparé 6 cycles de R-CHOP 21 à la chimiothérapie seule chez les sujets jeunes de 18 à 60 ans présentant LDGCB de bons pronostics avec aa IPI de 0 ou 1 de stade II à IV ou I Bulk [196]. 413 patients ont reçu 6 cycles de chimiothérapies équivalentes du CHOP (CHOP like) plus rituximab et 411 patients ont reçu du CHOP Like seul. Les formes bulk et les atteintes extra nodales ont reçu un complément de radiothérapie. Là encore les résultats confirment la supériorité de l'association rituximab + chimiothérapie avec une EFS à 3 ans pour le R- CHOP de 79% vs 59% pour le CHOP et l'OS à 3 ans de 93% pour le R- CHOP vs 84% pour le CHOP. Ce bénéfice est maintenu après un suivi de 6 ans [197].

4.4 Intensification de l'immunochimiothérapie

4.4.1 L'association R- chimiothérapie dose-dense

Des études ont démontré une longue survie globale du standard CHOP administré tout les 14 jours (CHOP-14) par rapport au CHOP-21 [148]. Plusieurs essais ont été réalisés comparant le R-CHOP14 au R-CHOP-21. Des auteurs considèrent que le RCHO-P14 est plus toxique que le standard RCHOP-21, et que ce protocole nécessite une prophylaxie primaire par le G.CSF du fait de l'association d'un haut risque de neutropénies grade 3 et 4 et de neutropénies fébriles.

4.4.1.1 Essai Ricover -60

Afin d'établir si l'adjonction de rituximab augmente les effets bénéfiques du CHOP-14 à dose intensifiée, le groupe d'étude allemand high grade NHL a réalisé un essai randomisé, Ricover-60 [198]. Cette étude comparait 6 à 8 cycles de CHOP-14 avec et sans adjonction de 8 doses de rituximab chez 1222 patients âgés atteints de LDGCB. Les résultats ont montré que l'addition de 8 R améliore nettement les résultats en terme de survie sans événements et survie globale. Le meilleur bras est 6xR-CHOP-14+2R.

4.4.1.2 Essai Hovon

L'essai multicentrique, prospectif randomisé phase 3 mené par le groupe Dutch-Belgian Hematology-oncology group [199] qui a comparé le CHOP-14 et le R-CHOP14, a montré un bénéfice significatif pour le R-CHOP14.

4.4.1.3 Etude du groupe Italien Lymphoma Fondation (FIL)

C'est une étude récente rétrospective multicentrique qui a comparé le R-CHOP-21 vs R CHOP-14 chez 950 patients présentant un DLBCL [200]. Après une médiane d'observation de 3 ans, il n'a pas été rapporté de différence sur la survie globale, la PFS et la DFS : 80% vs 84%, 69% vs 71% et 54% vs 56% respectivement. La toxicité hématologique grade 3 et 4 a été plus fréquente pour le R-CHOP-14, mais il n'a pas été observé de différence pour la toxicité extra-hématologique.

4.4.1.4 Autres essais

Deux essais randomisés de phase III comparant le R-CHOP-21 au R-CHOP-14 n'ont pas montré un avantage pour le R-CHOP-14 [201,202]. L'essai GELA LNH03-6B favorise le R-CHOP21 chez les sujets âgés de plus de 60 ans présentant un LDGCB.

4.4.2 Association du rituximab à des chimiothérapies intensives

4.4.2.1 R ACVBP/ACVBP

Avant l'ère du rituximab deux essais ont montré la supériorité de la chimiothérapie intensive ACVBP (doxorubicine, cyclophosphamide, vindesine, bléomycine et adriamycine suivis de consolidation incluant, MTX, ifosfamide, étoposide et aracytine) par rapport au CHOP standard dans les DLBCL [147,153].

Pour évaluer l'intérêt de l'association rituximab à une chimiothérapie intensive, le GELA a initié en 2003 un essai randomisé phase III qui a comparé l'efficacité et la tolérance du R-ACVBP versus R-CHOP chez les sujets jeunes de 18 à 59 ans avec aa IPI= 1 facteur [203]. Le taux de réponse est similaire (83% vs 80%) ; une supériorité pour l'EFS à 3 ans (81% vs 67%) et OS (92% vs 84%) respectivement pour le R-ACVBP et le R-CHOP.

L'ACVBP et le R ACVBP sont associés à une toxicité hématologique grade 3 et 4 plus élevée notamment pour le syndrome myélodysplasique, leucémies aiguës secondaires et le cancer du poumon [204].

4.4.2.2 R CHOP21/R CHOEP21

L'addition de l'étoposide au R CHOP (R CHOEP) a montré un bénéfice sur la survie pour les patients présentant un LDGCB à haut risque [205].

5 Intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches

Une autre façon d'améliorer les résultats de la chimiothérapie chez les patients jeunes avec un lymphome agressif et un index IPI élevé est le recours à l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH). Durant ces dernières années, plusieurs essais randomisés sur l'intensification thérapeutique avec autogreffe en 1^{re} ligne chez des patients présentant un LGCB avec un IPI défavorable ont été rapportés. Cette approche thérapeutique a été utilisée chez des patients en réponse complète ou partielle au régime de chimiothérapie initial. Dans ces essais les résultats sont controversés.

5.1 Essais avant rituximab

L'essai du GELA (LNH 87-2) [206] a été réalisé chez des patients âgés de moins de 55 ans avec un aa-IPI 2,3. Il a montré après un recul de 8 ans un bénéfice du bras intensif dans la survie sans maladie et la survie globale (55% et 64%, $p=0,02$ versus 39 et 49%, $p=0,04$) respectivement. L'avantage de l'autogreffe a été observé dans le sous groupe IPI3. Une étude du groupe Ouest-Est des leucémies et des autres maladies du sang (GOELAMS) a montré aussi la supériorité de l'intensification thérapeutique et de la greffe autologue dans le sous groupe IPI 2 facteurs [207].

5.2 Essais à l'ère du rituximab

- L'essai randomisé phase III US Canadian intergroup (essai Swog S 9704) [208] a évalué l'autogreffe de CSH après 5 cycles de CHOP standard associé ou non au rituximab chez des patients de moins de 65 ans à risque intermédiaire ou risque élevé. Les patients en rémission complète ou partielle sont randomisés entre CHOP+/- Rtx 1 cure suivie d'autogreffe Versus CHOP ± R x 3. Le bras autogreffe est associé à une meilleure PFS à 2 ans (69% vs 56% $p=0,0005$), sans bénéfice pour la survie globale à 2 ans (74% vs 71% ; $p=0,32$).
 - L'essai randomisé prospectif de Goelams 075 n'a pas montré de bénéfice en faveur d'ACSH [209].
 - L'essai italien DLCLo4 [210] n'a pas retrouvé de différence significative dans la survie globale entre la chimiothérapie seule et la chimiothérapie plus ACSH.
 - Une méta analyse de 15 essais randomisés [211] avec un total de 3079 patients présentant un lymphome agressif et traité par une chimiothérapie intensive avec autogreffe de CSH a montré dans 13 études incluant 2018 patients un taux de RC plus élevé dans le groupe autogreffe, mais il n'y a pas de différence significative pour la survie globale et la survie sans événements entre chimiothérapie seule et intensification thérapeutique avec ACSH.
- En considérant les résultats préliminaires des essais randomisés à l'ère du Rituximab [208, 209, 210], la majorité des auteurs conclue que l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ne doit pas être utilisée en 1^{re} ligne chez les patients jeunes à haut risque en dehors des essais cliniques prospectifs.

6 La greffe allogénique

Malgré les progrès obtenus par l'intensification avec autogreffe, le taux élevé de rechute reste important. La greffe allogénique apporte l'intérêt, par rapport à la greffe autologue de fournir un greffon indemne de toute cellule lymphomateuse, mais aussi de pouvoir exercer un effet du greffon contre le lymphome (effet GVL), permettant de diminuer le taux de rechute [212]. En revanche, elle entraîne une morbidité et une mortalité plus importante liées au caractère allogénique (traitement immunosuppresseur et GVH) [213]. Au cours des 20 dernières années, la greffe allogénique de cellules souches a été de plus en plus appliquée à des patients présentant un lymphome en raison de la transition vers une intensité réduite et conditionnement non myéloablatif. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut guérir 40 à 60% de lymphomes B agressifs, mais des résultats défavorables ont été observés en cas de maladie réfractaire et évolutive au moment de l'allogreffe. Selon certaines études, les résultats des greffes non myéloablatives étaient meilleurs pour les patients en rémission complète par rapport aux patients en rémission partielle avant l'allogreffe [214,215]. Le taux de mortalité liée à la greffe (TRM) a été considéré comme trop élevé chez les patients qui rechutent après autogreffe de CSH, atteignant 50- 80% [216].

7 Indications thérapeutiques

Les stratégies thérapeutiques actuelles sont basées sur les études multicentriques menées en particulier par les groupes français et allemands ces dernières années. Elles doivent être stratifiées selon l'âge et l'index pronostique international. Le meilleur traitement d'un lymphome à grandes cellules B n'est pas définitivement établi et les évolutions dans ce domaine sont rapides.

7.1 Propositions pour les patients de moins de 60 ans

7.1.1 Patients à faible risque (aaIPI =0) sans Bulky

- Six cycles de R-CHOP21 est l'option standard [196]. La consolidation par une radiothérapie des sites initiaux n'a pas apporté de bénéfice clair [153].

7.1.2 Patients à risque faible (aaIPI=1) ou à faibles risques (aaIPI=0) avec Bulky

- Dans cette catégorie de patients, 6 x RCHOP21 avec une radiothérapie sur la masse bulky [122] ou un régime de chimiothérapie intensifié R-ACVBP administrée toutes les deux semaines suivies de séquences de consolidation sont recommandés [203].
- Une chimiothérapie à haute dose avec une autogreffe de cellules souches n'a pas montré de bénéfice dans l'analyse de ces sous groupes des essais randomisés [208, 209,210].

7.1.3 Patients à risque élevé et intermédiaire élevé (aaIPI ≥ 2)

Il n'existe aucune option standard actuelle dans ce sous groupe de patients. Ils doivent être traités préférentiellement dans des essais cliniques.

- 6 à 8 cycles de chimiothérapie CHOP associé à 8 doses de rituximab administré tous les 21 jours sont le plus souvent appliqués.
- Le traitement à doses denses R- CHOP14, n'a pas démontré un avantage pour la survie par rapport au R-CHOP21 [201].
- Un traitement intensif avec R-ACVBP ou R-CHOEP sont fréquemment utilisés.
- Une chimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches en 1^{ère} ligne peut être proposée pour les patients à risque élevé [217].

7.2 Patients âgés de 60 à 80 ans

La définition d'un sujet âgé est largement arbitraire et subjective. Différentes échelles ou standards peuvent être utilisés parmi lesquels l'âge chronologique, des échelles d'activités, l'altération fonctionnelle de certaines fonctions organiques, la capacité à tolérer tel ou tel traitement [218]. Les patients âgés sont définis classiquement par un âge supérieur à 60 ans. Ils représentent 50% des patients avec un lymphome agressif [219].

- Le standard actuel est 8 cycles de R- CHOP administré tous les 21 jours [190, 219].
- Si R- CHOP est administré tous les 14 jours, six cycles de CHOP + 8 cycles de rituximab paraissent suffisants [198].
- Pour les formes localisées de la maladie, 6 cycles de R-CHOP semblent suffisants, plusieurs études ont montré l'absence de bénéfice associé à la radiothérapie [152].

7.3 Patients de plus de 80 ans

Une évaluation gériatrique est recommandée pour aider à déterminer le choix du traitement chez les patients très âgés. La combinaison du rituximab avec une chimiothérapie atténuée tel que le R-mini CHOP permet d'obtenir un taux important de RC et une longue survie chez les patients sans comorbidités âgés de plus de 80 ans [220]. La doxorubicine peut être remplacée par l'étoposide [221] ou les dérivés des anthracyclines (épirubicine, mitoxantrone, la doxorubicine liposomale) dès le début ou après quelques cycles chez les patients avec une dysfonction cardiaque. L'éventuelle diminution de l'incidence de la cardiotoxicité a souvent été balancée par une diminution significative d'efficacité anti tumorale [218].

7.4 Prophylaxie neuroméningée

Le risque de progression ou rechute méningée augmente avec l'IPI, mais particulièrement chez des patients qui ont plus d'une atteinte extra nodale ou LDH élevé [222]. Une prophylaxie est conseillée pour les patients ayant un IPI ≥ 1 . Elle est également réalisée dans certaines localisations comme le testicule, sinus para nasale, cavum, orbite, mammaire, masse paravertébrale et moelle osseuse. Elle repose habituellement sur quatre injections intrathécales de méthotrexate parfois associées à des perfusions de méthotrexate à haute dose [223].

7.5 Indications dans certaines localisations extranodales

7.5.1 LDGCB primitif du testicule

Cette localisation s'accompagne fréquemment de rechute méningée. Le traitement standard des stades localisés (I ou II) est le R- CHOP21 avec une prophylaxie neuroméningée. L'irradiation du testicule atteint (en l'absence d'orchidectomie initiale) accompagnée d'une irradiation du testicule controlatéral est recommandée [224].

7.5.2 LDGCB primitif du système nerveux central

Le traitement doit comporter du MTX à haute dose. L'addition de l'aracytine à haute dose a augmenté le taux de RC et l'irradiation du CNS est habituellement indiquée [225].

7.5.3 LDGCB primitif du médiastin

Le R-CHOP21 n'est pas établi comme option thérapeutique définitive et la radiothérapie reste controversée [226].

7.6 LDGCB associés au VIH

Le problème du traitement de patients atteint de VIH associé au lymphome n'est pas complètement résolu. Les patients dont le lymphome est apparu tardivement sont plus fragiles en raison de nombreuses infections opportunistes et d'une numération faible de CD4 au moment du diagnostic [30]. Ces patients ne tolèrent pas les chimiothérapies standards et doivent être traités avec des posologies adaptées. Les patients atteints d'un lymphome au début de l'infection par le VIH peuvent être traités comme d'autres patients avec un LDGCB [219].

8 Evaluation de la réponse au traitement

L'évaluation des lymphomes est fondée essentiellement sur les résultats de l'examen clinique, la tomодensitométrie (TDM) et la biopsie ostéo-médullaire(BOM), permettant de déterminer le stade initial de la maladie et d'apprécier la réponse thérapeutique selon des critères internationaux standardisé définis en 1999 [227]. La réponse thérapeutique fondée sur les dimensions des masses lymphomateuses mesurées en TDM, détermine 5 types de réponses : la réponse partielle (RP), la réponse complète incertaine (RCI), la réponse complète(RC), la stabilité et l'échec ou la progression de la maladie.

8.1 Place de la TEP dans l'évaluation de la réponse tumorale

L'apport de la TEP au FDG a été démontré dans l'évaluation des lymphomes (figure 15) et de nouveaux critères d'évaluation standardisés intégrant l'approche d'imagerie moléculaire ont été publiés en 2007 [228] (Tableau VII). Des critères d'interprétation standardisés en fin de traitement ont été proposés [229].

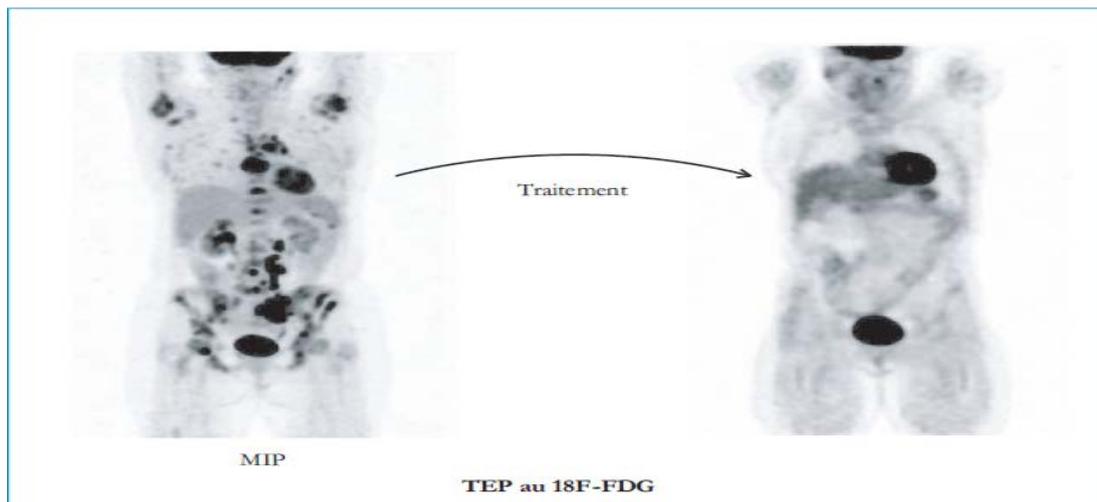


Figure 15: TEP au 18-FDG avant et en fin de traitement.

8.1.1 Evaluation précoce

Des études ont montré la pertinence de l'évaluation précoce après 2-3 cycles de chimiothérapie par la TEP-FDG dans les lymphomes agressifs [142, 230] : la probabilité d'être en RC à la fin du traitement est de 83% contre seulement 58% en cas de TEP encore positive après 02 cures. La valeur pronostique des évaluations intermédiaires apparaît certaine dans les LBDGC mais l'impact d'un changement thérapeutique précoce induit par la TEP reste à déterminer.

8.1.2 Evaluation en fin de traitement

Dans le bilan de fin de traitement, la TEP au FDG permet une évaluation avec une exactitude de 80 à 90% largement supérieure à la TDM dont l'exactitude ne dépasse pas 40% [231]. La TEP au FDG permet de distinguer le tissu viable du tissu cicatriciel des masses résiduelles. Des études ont comparé les critères d'évaluation classique IWC (international workshop criteria) fondées sur la TDM à une évaluation intégrant la TEP et la TDM (IWC+TEP), ce qui a permis d'établir de nouveaux critères d'évaluation dans lesquels les RCI ont disparu [228, 229]. L'évaluation de fin de traitement nécessite de respecter des délais suffisants par rapport à la fin des traitements pour réduire l'impact des phénomènes inflammatoires, délais d'au moins trois semaines après la fin de chimiothérapie et de 8 à 12 semaines après la fin de radiothérapie [231].

Tableau VII : Critères de réponse au traitement (international workshop criteria [IWC] 1999 et 2007). (TEPO : TEP réalisée au moment du diagnostic, avant tout traitement)

Type de réponse	IWC 1999 (227)	IWC 2007 (228)
Réponse complète	TDM normale	TEP négative (TPO +) ou TDM Normale (TPO -)
Réponse complète incertaine	TDM : Diminution > 75%	
Réponse partielle	TDM : Diminution \geq 50%	Diminution \geq 50% (TDM) et TEP positive (TEPO+)
Stabilité	TDM : Diminution < 50%	Diminution \leq 50% (TDM) Et TEP positive (TEPO+)
Progression/ Rechute	Nouvelle lésion > 1,5cm ou Augmentation lésion \geq 50%	Nouvelle lésion > 1,5 cm ou Augmentation lésion initiale \geq 50% et TEP positive (TEPO +)

8.1.3 Les pièges d'interprétation après traitement

8.1.3.1 Les faux positifs et les faux négatifs

Les faux positifs (FP) sur le site initial de la maladie sont liés à une hyperplasie thymique, une inflammation post thérapeutique (radiothérapie en particulier) ou une fixation des graisses brunes.

Les FP en dehors du site initial de la maladie sont liés à une infection, une hyperactivité médullaire et splénique après chimiothérapie ou facteurs de croissance.

Les faux négatifs (FN) concernent les lésions de moins de 1cm en raison de l'effet de volume partiel [229].

8.1.3.2 La valeur prédictive négative (VPN) et la valeur prédictive positive (VPP)

-La VPN de la TEP en fin de traitement est de l'ordre 80 à 90% dans l'ensemble des études.

Les 15% des FN sont dus à l'incapacité de la technique à détecter des maladies microscopiques qui conduiront à des rechutes.

-**La VPP** pour les LNH agressifs est de 85%. Les FP étant liés essentiellement à des fixations minimales résiduelles qui sont rapportées à des phénomènes inflammatoires post-thérapeutiques [229].

9 Surveillance post-thérapeutique

Le suivi à long terme évalue les risques de rechute et les effets secondaires des traitements. Il est recommandé de réaliser un examen clinique, un hémogramme et le taux de LDH tous les 3 mois pendant une année, tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuellement [217].

Un bilan scannographique est habituellement réalisé à 6, 12 et 24 mois après la fin du traitement pour vérifier la réponse et l'absence d'évolution. Il n'y a cependant pas de preuve de l'intérêt du bilan radiologique chez les patients en rémission complète dans l'appréciation de la rechute [232]. Il n'y a pas d'indication de PET scan systématique de surveillance [228].

10 Rechutes et échecs primaires des LDGCB

Les rechutes et les échecs après une première ligne thérapeutique sont de mauvais pronostic. Le traitement des rechutes des LDGCB par un traitement de rattrapage suivi en cas de réponse d'une consolidation par une autogreffe de cellules souches a été validé après les résultats de l'essai randomisé international PARMA qui a comparé l'autogreffe à la chimiothérapie conventionnelle de rattrapage. Après une médiane de suivie de 5 ans l'EFS et l'OS sont significativement meilleures avec l'autogreffe de cellules souches (46% vs 12% et 53% vs 32% respectivement) [233].

Plusieurs régimes de chimiothérapie de rattrapage sont utilisés dans les LDGCB incluant : Ifosfamide, Carboplatine et Etoposide (ICE) ; Etoposide, Méthyl prednisolone, Aracytine à haute dose et Cisplatine (ESHAP) ; Gemcitabine, Dexaméthasone et Cisplatine (GDP) avec des taux de réponses variables.

L'addition du rituximab à la chimiothérapie de rattrapage a significativement amélioré le taux de réponse. La démonstration la plus importante du bénéfice de l'association du rituximab a été rapportée par le groupe Hovon dans un essai randomisé prospectif [234].

La chimiothérapie optimale de rattrapage a été déterminée après les résultats de l'essai randomisé international CORAL qui a comparé R-DHAP à R-ICE [235]. Après 3 cycles de chimiothérapies, les répondeurs ont été traités par une chimiothérapie intensive et autogreffe.

Une deuxième randomisation a été réalisée entre une maintenance après autogreffe et une observation. Il n'y avait pas de différence en termes de réponse entre R-ICE (63,5%) et R-DHAP (62,8%) et l'EFS à 3 ans (26% vs 35% p=0,6). Il a été rapporté moins de toxicités sévères avec le R-ICE. Le traitement d'entretien post autogreffe par rituximab est sans efficacité [236]. L'avantage du R-DHAP a été rapporté dans le sous groupe centre germinal [237]. La greffe allogénique peut être indiquée chez les patients réfractaires, en cas de rechute précoce ou rechute après une autogreffe de cellules souches [238].

11 Les nouvelles thérapies ciblées

Les études du profil d'expression génique ont mené à la découverte de cibles thérapeutiques potentielles dans les LDGCB. Cela s'est traduit par le développement de nouveaux agents avec une plus forte spécificité tumorale et une toxicité généralement inférieure [239].

11.1 Bortezomib

Le bortezomib a une action dans l'inhibition de la voie de signalisation NF-Kb.

Il bloque la dégradation de Ikb α (protéine d'inactivation de NF-Kb) dans le protéasome.

L'association du bortezomib à une chimiothérapie EPOCH-R dans les LGDCB en rechute a montré une réponse significativement plus élevée et une survie globale meilleure dans le sous type ABC par rapport au GCB [240]. Des études en cours comparent l'association du bortezomib au R-CHOP par rapport à R- CHOP seul dans les LDGCB non traités.

11.2 Fostamatinib disodique

C'est un inhibiteur de Syk (spleen tyrosine kinase) par voie orale. Il a démontré une réponse clinique dans plus de 20% des patients atteint d'un LGCB réfractaire en phase I, II [241].

11.3 Ibrutinib (PCI-32765)

C'est un inhibiteur par voie orale de Btk (bruton's tyrosine kinase). Il a démontré 29% de réponse dans les LDGCB [242, 243].

11.4 Enzastaurin

C'est un inhibiteur sélectif de la PKC β (protein kinase C beta inhibiteur). Il favorise l'angiogenèse et la prolifération tumorale, il a une action démontrée dans les LDGCB-ABC [244]. Un essai de phase 3 évalue enzastaurin comme traitement d'entretien après R-CHOP dans les LGCB à risque élevé.

11.5 Inhibiteurs de m-Tor

Leurs mécanismes d'action restent mal compris, anti-angiogéniques, immunorégulateurs [245]. Les inhibiteurs m-Tor de 1 ère génération : rapamycine, le temsirolimus et évérolimus, ce dernier a obtenu une réponse globale de 30% dans les LDGCB. Il est utilisé comme traitement d'entretien dans les LDGCB en RC après le R-CHOP dans un essai de phase II [246].

11.6 Lénalidomide

C'est un agent immunomodulateur qui a une activité anti-angiogénique et inhibiteur de NF-Kb. Il a une action dans le sous groupe de patients avec une expression de la signature stromal-2 et dans le sous groupe moléculaire ABC [247]. Des études en cours évaluent le rôle de lénalidomide dans le LDGCB non traités dont un essai de phase III qui évalue le lénalidomide en traitement d'entretien chez les sujets âgés ayant répondu au R-CHOP [239].

11.7 GA 101

C'est un nouvel anticorps monoclonal anti- CD20 qui a une forte affinité pour le FCRIII. Un essai randomisé européen de phase III finalisé qui compare rituximab vs GA 101 en association avec le CHOP est en cours [248].

I Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective portant sur 124 patients atteints d'un LDGCB, traités par l'association Rituximab polychimiothérapie CHOP (R-CHOP) dont certaines formes localisées (I et II) et bulky ont bénéficié d'une radiothérapie. Les patients sont recrutés de Février 2009 à Septembre 2011 aux services d'hématologie du centre hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou et du centre Pierre et Marie Curie d'Alger.

L'évaluation des patients a été faite en Juin 2013 avec un recul maximum de 53 mois et minimum de 21 mois par rapport à la date du diagnostic.

1. Patients et critères d'inclusion

Tous les patients inclus sont diagnostiqués en consultation d'hématologie puis hospitalisés pour complément de bilan et traitements. Une fiche technique détaillée (en annexe 1) est renseignée pour chaque patient.

1.1. Critères d'inclusion

- Patients âgés de 16 ans et plus
- Patients qui présentent un LDGCB de novo avec un CD20 positif à l'immunohistochimie
- Patients qui présentent un stade clinique I à IV selon la classification d'Ann-Arbor

1.2. Critères de non inclusion

- Patients déjà traités pour un LDGCB
- Patients présentant un lymphome T
- Antécédents d'un lymphome indolent ou de cancer au cours des 5 dernières années
- Patients présentant un lymphome primitif du système nerveux central ou lymphome gastro-intestinal
- Contre-indication cardiaque à la Doxorubicine et neurologique à la vincristine
- Insuffisance rénale (créatininémie supérieure à 2 fois la normale)

-Insuffisance hépatique (bilirubine totale > 344mol/l, transaminases supérieures à 3 fois la normale) sauf si liée à la tumeur

-Patients qui présentent une sérologie HIV positive, une hépatite B chronique active ou hépatite C

2. Méthodes

2.1 Les étapes diagnostiques

2.1.1 L'examen clinique

Un interrogatoire minutieux est réalisé pour chaque patient afin de préciser :

- les antécédents
- les manifestations tumorales qui ont conduit au diagnostic : adénopathie le plus souvent, ou localisation extra-ganglionnaire, forme localisée ou disséminée.
- la date de l'apparition de l'adénopathie ou du 1^{er} symptôme,
- l'évolution de sa taille au cours du temps,
- les symptômes B associés : fièvre pendant plus de 8 jours sans foyer infectieux, amaigrissement de plus de 10% du poids du corps dans les 6 derniers mois, sueurs nocturnes mouillant le linge.
- On précise les différents caractères de l'adénopathie : la consistance, la mobilité, la sensibilité, l'inflammation, la symétrie, la compression.
- Lorsque l'adénopathie est isolée, on recherche des arguments en faveur d'une pathologie infectieuse locorégionale (angine, lésions cutanées, intertrigo,...) ou en faveur d'une maladie infectieuse générale comme la tuberculose, ainsi qu'une maladie tumorale locorégionale.

Dès la première consultation, certains éléments peuvent faire suspecter plus précisément une hémopathie lymphoïde :

- la présence d'une altération de l'état général
- la présence de sueurs nocturnes mouillant le linge
- un prurit (non spécifique)

2.1.2 Bilan d'orientation

Des examens de première intention doivent permettre une orientation diagnostic :

- Un hémogramme (recherche d'un syndrome mononucléotique, recherche de cellules anormales, hyper lymphocytose, polynucléose).
- Un bilan inflammatoire (VS, dosage de la protéine C réactive, fibrinogénémie,...)
- Une IDR à la tuberculine.
- Une radiographie thoracique.
- La ponction ganglionnaire d'une adénopathie est pratiquée en consultation à l'aide d'une aiguille fine et courte, sans aspiration, permettant d'obtenir suffisamment de suc ganglionnaire pour réaliser des frottis sur lames, qui sont séchés à l'air libre et colorés au MGG. La lecture est réalisée le plus souvent au laboratoire d'hématologie par l'hématologue. La cytoponction permet une interprétation rapide montrant la présence de pus dans le cadre d'une pathologie infectieuse bactérienne, de caséum évoquant une tuberculose, des cellules tumorales dans le cadre d'une métastase, ou suggérant d'emblée la possibilité d'une hémopathie lymphoïde en présence de cellules lymphomateuses.

2.1.3 Bilan de certitude

-Biopsie ganglionnaire : Rappelons que toute adénopathie ayant une taille de plus de 1 centimètre, évoluant depuis plus d'un mois et ne faisant pas sa preuve, doit être biopsiée. La biopsie ganglionnaire reste obligatoire même si la cyto-ponction évoque fortement un lymphome à grandes cellules.

- Le prélèvement doit être assez volumineux pour réaliser une bonne analyse ; non seulement anatomo-pathologique mais aussi immunohistochimique. Dans la pratique habituelle, deux techniques sont possibles :
 - La technique classique, sous anesthésie locale ou générale en fonction de la localisation anatomique. Il est préférable de réséquer la totalité du ganglion ou tout au moins une partie du ganglion ou de l'organe atteint (amygdale, thyroïde...).
 - La biopsie sous contrôle tomодensitométrique ou échographique est réalisée dans un service de radiologie. (Masse abdominale, masse médiastinale,...).

- La prise en charge optimale du prélèvement nécessite une collaboration étroite, dans les conditions idéales, entre hématologue, chirurgien et anatomopathologiste.
- Le prélèvement est placé sur compresse stérile, bien imprégnée de sérum physiologique puis acheminé immédiatement au laboratoire d'anatomopathologie.
- Une apposition sur lame pour une étude cytologique est effectuée à partir d'une section d'un fragment du ganglion à l'état frais.
- Un fragment est fixé dans du formol. Celui-ci est inclus en paraffine, coupé et déposé sur lame pour être analysé après coloration (coloration hématine, éosine le plus souvent).
- Un fragment est congelé dans de l'azote liquide, ce dernier est découpé et des lames sont réalisées pour une étude immunohistochimique.

Les études moléculaires et cytogénétiques n'ont pas été réalisées chez nos patients.

L'examen morphologique ganglionnaire : a comporté une analyse de l'architecture ganglionnaire et des cellules qui le constituent. Les marqueurs immunologiques utilisés sont au minimum le CD₂₀ et le CD₃.

Une relecture des lames a été réalisée par le comité de lecture du centre du groupe d'étude Algérien des lymphomes (GEAL) pour un grand nombre de patients notamment pour ceux dont l'interprétation est difficile.

2.2 Evaluation initiale

Lorsque le diagnostic de LDGCB est posé, un bilan d'extension est réalisé visant à déterminer l'extension, le retentissement et les différents facteurs pronostiques.

2.2.1 L'examen clinique

L'examen clinique permet :

- D'apprécier l'état général du patient qui est codifié selon l'échelle ECOG (Tableau I).
- De faire l'inventaire précis des localisations accessibles (adénopathies superficielles, splénomégalie, mesure du débord splénique et de la flèche hépatique).
- L'examen clinique de l'anneau de Waldeyer est réalisé chez tous les patients. S'il ya des lésions suspectes une biopsie est pratiquée.
- Préciser la présence ou l'absence de symptômes B.

2.2.2 Bilan radiologique et endoscopique

- Une radiographie pulmonaire.
- une échographie abdomino-pelvienne.
- Un scanner thoracique, abdominal et pelvien avec mesure des lésions tumorales.
- La scintigraphie au Technicium⁹⁹ n'est pratiquée que chez des patients symptomatiques.
- L'imagerie par résonance magnétique est réalisée pour évaluer certaines atteintes osseuses et rachidiennes.
- La fibroscopie œsogastroduodénale est réservée aux seuls malades symptomatiques ou en cas de localisation ORL.

2.2.3 Bilan biologique

- Une biopsie médullaire à la recherche d'une infiltration de la moelle osseuse.
- Un bilan hépatique complet.
- Des taux sériques des LDH.
- Une ponction lombaire avec un examen cytologique du LCR est parfois réalisée dans les formes disséminées.

2.3 Classification

- Au terme du bilan d'extension, la maladie est classée selon la classification d'Ann-Arbor modifiée (Tableau II) et selon la présence ou non de symptômes B.

- Les patients sont stratifiés en groupes pronostiques selon IPI, IPI révisé (R-IPI) et IPI ajusté à l'âge (IPI aa).

- La forme Bulky est définie par la présence d'une masse tumorale \geq à 7,5 cm.

2.4 Bilan pré-thérapeutique

- Hémogramme avec équilibre leucocytaire.
- Taux de bilirubine et des transaminases (ASAT, ALAT).
- Test de Coombs direct.

- Bilan biochimique : glycémie, urée, créatinémie, acide urique, calcémie, phosphorémie, ionogramme sanguin, protides totaux et albuminémie.
- Sérologies des hépatites B, C et HIV.
- Echocardiographie avec mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche.

2.5 Traitement

Le traitement est réalisé au milieu hospitalier sous contrôle d'un hématologue.

- Les patients sont traités par l'association Rituximab, polychimiothérapie (R-CHOP) à raison de 4 à 8 cycles toutes les 3 semaines ; cette association comporte :

- Rituximab (Mabthéra[®]) : 375mg/m² en perfusion le 1^{er} jour. Le Rituximab est administré après la perfusion intraveineuse de glucocorticoïdes contenus dans le CHOP. Une prémédication est réalisée avec un antiémétique, un antipyrétique (paracétamol), un antihistaminique (polaramine). Une corticothérapie est recommandée avant chaque perfusion du Rituximab. La vitesse de la première perfusion est de 50 mg/h pendant 30mn puis augmentation de 50mg/h toutes les 30mn jusqu'à un maximum de 400mg/h. Les perfusions suivantes peuvent être administrées à une vitesse initiale de 100mg/h et peut être augmentée de 100mg/h toutes les 30mn jusqu'à la vitesse maximale de 400mg/h.

Les autres composants de la chimiothérapie sont administrés après la perfusion du Rituximab. La dose de Mabthéra n'est jamais réduite lorsqu'il est associé au CHOP. Aucune adaptation posologique n'est réalisée chez les patients âgés.

- Cyclophosphamide 750mg/m², Doxorubicine 50mg/m², Vincristine 1,4mg/m² (maximum 2mg) en intraveineux le 1^{er} jour et prednisone 40mg/m² du premier au 5^{ème} jour.

- Un hémogramme et un bilan métabolique sont réalisés au cours et en fin de cure en cas de masse tumorale importante.

- Une surveillance clinique étroite est réalisée au cours de la 1^{re} perfusion du Rituximab. Des médicaments pour un usage immédiat en cas de réaction allergique d'hypersensibilité liée à la perfusion de l'anticorps monoclonal, sont toujours disponibles à proximité (adrénaline, antihistaminique et l'hémi succinate d'hydrocortisone).

- Tout traitement antihypertenseurs est arrêté 12 heures avant la perfusion du fait d'une hypotension éventuelle pendant la perfusion.
- Les patients aux antécédents cardiaques ont bénéficié d'une surveillance particulière du fait du risque de récurrence d'angor et du trouble du rythme.
- Les patients avec une masse tumorale importante qui sont plus exposés à l'apparition d'un syndrome sévère de relargage des cytokines sont étroitement suivis et traités avec une très grande prudence, en réduisant la vitesse de la perfusion, ou parfois en répartissant la posologie du Rituximab sur deux jours pour le premier cycle.
- En cas de réactions légères ou modérées, la vitesse de perfusion est réduite, celle-ci peut être ré-augmentée en fonction de l'amélioration des symptômes. En cas de signes évidents de réactions graves (frissons, dyspnée, bronchospasme, angio-œdème...) la perfusion est arrêtée immédiatement et un traitement symptomatique est instauré. La perfusion du Rituximab est reprise, si disparition complète des symptômes mais à une vitesse réduite au moins de moitié par rapport à la vitesse initiale. Si une nouvelle réaction grave apparaît le Rituximab est arrêté définitivement et le patient sort de l'étude.
- Les patients ayant une masse tumorale importante ont aussi plus de risque de développer un syndrome de lyse tumorale. Ils sont donc bien hydratés et traités par l'allopurinol 12 à 24 heures avant la première perfusion de Rituximab.
- Chez les patients ayant développé une neutropénie grade 4, ou neutropénie fébrile, les autres cycles de R-CHOP sont administrés avec le G-CSF 48 heures après la fin du cycle.
- Les doses de cyclophosphamide et de doxorubicine sont diminuées de 50% notamment chez le sujet très âgé et en cas de neutropénie grade 3 à 4 fébrile prolongée malgré le G-CSF.

3 Evaluation du traitement

Sont inclus dans l'évaluation tous les patients ayant reçu au moins une cure de R-CHOP.

La réponse au traitement est évaluée après 4 et 8 cycles ou à la fin du traitement, Sur les résultats de l'examen physique, radiologique, tomodensitométrique et la biopsie ostéo-médullaire qui ont permis de déterminer le stade initial de la maladie. Les réponses sont classées en : réponse complète (RC), réponse complète incertaine (RCI), réponse partielle (RP), maladie stable ou progression selon les critères internationaux définis en 1999 (TDM)

- la RC : est définie par la disparition de toutes les lésions et de toutes les anomalies radiologiques ou biologiques observées lors du diagnostic et l'absence de nouvelles lésions.
- la RCI : est définie comme la RC avec la persistance de quelques anomalies radiologiques qui ont régressé de plus de 75%.
- la RP : est définie par la régression d'au moins 50% de toutes les lésions mesurables et l'absence de nouvelles lésions.
- la Maladie stable : est définie par la régression des lésions mesurables de moins de 50% ou le non changement des lésions non mesurables, mais sans augmentation des lésions existantes ou plus ou moins apparition de nouvelles lésions.
- la Progression : est définie comme l'apparition de nouvelles lésions, l'augmentation des lésions initiales de plus de 25%, ou augmentation du volume des lésions mesurables qui ont régressé durant le traitement de plus de 50%.

4 Evaluation des effets toxiques du traitement

Tous les effets toxiques ou effets secondaires rapportés par le patient ou constatés par le médecin sont collectés et classés en grade de toxicité selon la cotation OMS.

5 Surveillance post- thérapeutique

La surveillance post-thérapeutique a permis d'évaluer le risque de rechutes et les effets secondaires du traitement. Un examen clinique, un hémogramme et le taux de LDH sont réalisés tous les 3 mois les 2 premières années après le traitement, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis chaque année. Les TDM thoraciques et ou abdomino-pelviennes sont pratiquées à 6 mois, 12 et 24 mois après la fin du traitement puis en cas de signes d'appels.

6 Paramètres d'évaluation

- Le critère d'évaluation principal est la survie globale (SG) qui est calculée de la date de l'entrée à l'étude à la date du décès quelque soit la cause du décès.
- Les critères d'évaluation secondaire sont la réponse au traitement qui a été classé en RC, RCI, RP, maladie stable ou l'échec et la progression de la maladie définies précédemment, ainsi que les effets toxiques du traitement, la survie sans événements (SSE) et la survie sans progression (SSP). La SSE est évaluée de la date de l'entrée à l'étude à la date de l'apparition

de l'événement, qui est défini comme la progression, l'échec, la rechute, ou le décès quelque soit sa cause. La définition de la SSP est similaire à la SSE, sauf que les décès qui ne sont pas en relation avec la maladie ou son traitement sont censurés et ne sont pas comptés comme un échec du traitement.

7 Analyses statistiques

Les logiciels utilisés : S PSS version 21 et Epi Info version 6.

Les courbes de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan Meier et les différences entre les groupes pronostiques sont comparées en utilisant le test de Log- Rank.

La comparaison des pourcentages est effectuée par le test du Khi^2 .

Les analyses multivariées (régression logistique) qui permettent d'estimer le risque de survenue d'un événement lié à un facteur de risque, ont été effectuées par l'utilisation du modèle de Cox.

Les différences entre les groupes ont été considérées comme significatives pour des valeurs p inférieures à 0,05.

II. Résultats

1. Patients

De janvier 2009 à septembre 2011, 124 patients présentant un LDGCB traités par le protocole R CHOP sont colligés. Ces patients ont été pris en charge dans les services d'hématologie du CHU Tizi Ouzou et du CPMC d'Alger.

1.1 Répartition selon la structure d'hospitalisation (Tableau VIII)

80 patients soit 64,5% sont traités au CHU Tizi Ouzou et 44 (35,5%) au CPMC d'Alger.

Tableau VIII: Répartition selon le service

	Nombre	Pourcentage
CHU de Tizi Ouzou	80	64,5
CPMC Alger	44	35,5
Total	124	100,0

1.2 Répartition selon la tranche d'âge (Tranche de 10 ans)

L'âge moyen est de 51 ans \pm 16,05, l'âge médian est de 53 ans avec des extrêmes de 16 et 81 ans. On note un plus grand effectif entre 65 et 74 ans (23,4%). Les pts sont répartis de façon équivalente entre 35- 44ans, 45- 54 ans, 55- 64 ans. Seulement 5 pts (4%) sont âgés entre 75 et 84 ans (Tableau IX, Figure 16).

Tableau IX : Répartition selon l'âge

Age	Nombre	Pourcentage
16-24	8	6,5
25-34	13	10,5
35-44	22	17,7
45-54	23	18,5
55-64	24	19,4
65-74	29	23,4
75-84	5	4,0
Total	124	100,0

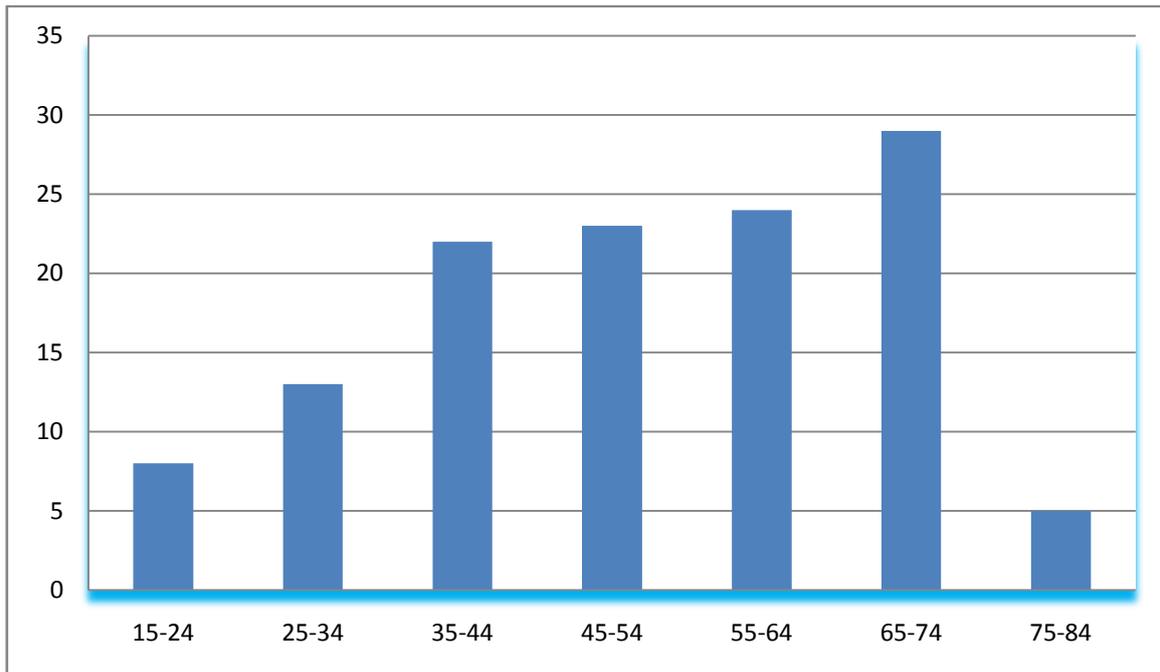


Figure 16 : Répartition selon l'âge

1.3 Répartition des patients selon le sexe (tableau X, figure 17)

La répartition selon le sexe est presque identique 64 hommes (51,6%), 60 (48,4%) femmes avec un sexe ratio Homme/Femme à 1,06.

Tableau X : Répartition selon le sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage
Hommes	64	51,6
femmes	60	48,4
Total	124	100,0

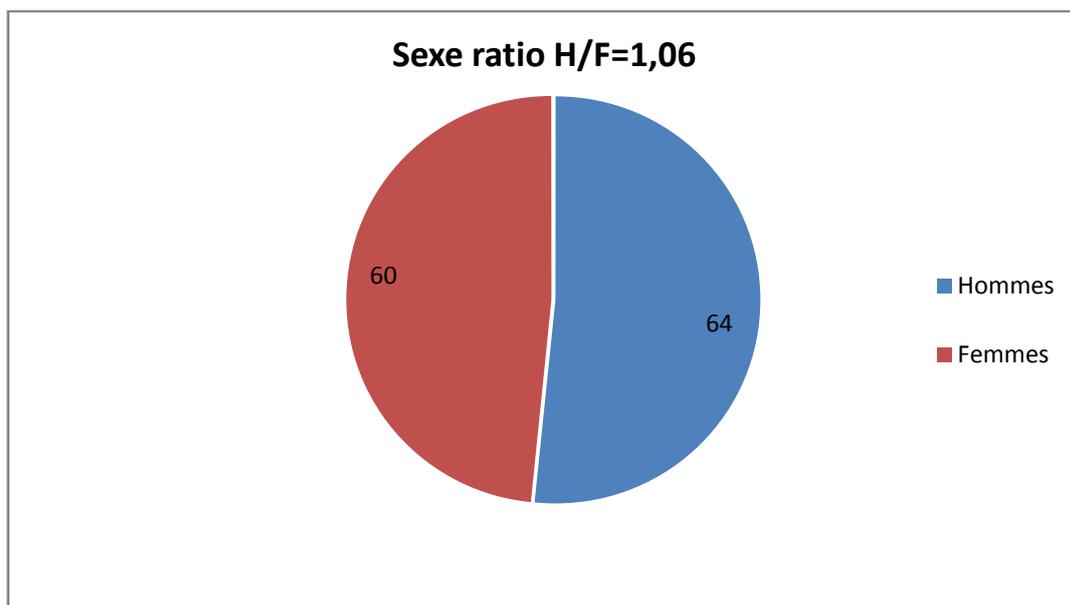


Figure 17: Répartition selon le sexe

1.3 Antécédents

9 patients (7,2%) avaient des antécédents familiaux de néoplasies dont 2 pts des antécédents d'hémopathies malignes (un père décédé d'une leucémie aigue et un frère décédé d'un lymphome Hodgkinien).

1.4 Répartition des patients selon la Profession

- Sans profession : 45 pts (36,4%).
- Non précisés : 17 pts (13,7%)
- Employés : 13 pts (10,5%).
- Agriculteurs : 12 pts (9,7%).
- Commerçants : 08 pts (6,4%).
- Etudiants ; lycéens : 13 (10,5%)
- Enseignants : 06 pts (5%).
- Ouvriers et techniciens : 10 (8%)

2. Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic

2.1 Délai diagnostic

Le délai moyen du diagnostic est de 6 mois \pm 4,94. Le délai médian est de 4,5 mois avec un minimum de 1 mois et un maximum de 31 mois.

2.2 Circonstances de découverte (Tableau XI)

Les circonstances de découverte sont variables :

- 62 patients (50%) ont consulté la première fois pour des adénopathies superficielles dont 48 pts (39%) ont consulté pour des adénopathies cervicales.
- Douleurs abdominales chez 16 pts (13%).
- Dysphagie-dysphonie, obstruction nasale, hypertrophie amygdalienne, tuméfaction de la face qui reflète une atteinte ORL sont retrouvées chez 19 patients (15,2%).
- Asthénie : 4 pts (3,2%).
- Lombalgies : 4 pts (3,2%).
- Toux : 4 pts (3,2%)
- Masse pariétale : 3 /124 patients (2,4%).
- Masse du sein : 3 pts (2,4%).
- Fièvre : 2 pts (1,6%).
- Dyspnée : 2 pts (1,6%).
- Autres : 3pts (2,4%).

Tableau XI : Circonstances de découverte

1^{er} symptôme	Nombre	Pourcentage
Adénopathies cervicales	48	39
Adénopathies inguinales	8	6,5
Adénopathies axillaires	6	4,8
obstruction nasale	3	2,4
Dysphagie-dysphonie	8	6,4
Masse abdominale	2	1,6
Douleur abdominale	16	13
Masse pariétale	3	2,4
Toux	4	3,2
Hypertrophie amygdale	4	3,2
Douleur Hanche	1	0,8
Lombalgies	4	3,2
Tuméfaction de la face	4	3,2
Fièvre	2	1,6
Asthénie	4	3,2
Lésion cutanée	1	0,8
Masse du sein	3	2,4
Masse de la thyroïde	1	0,8
Dyspnée	2	1,6

2.3 Répartition des patients selon L'ECOG (Tableau XII).

La majorité des patients avaient un bon état général au diagnostic, 93 pts (75%) avaient un score ECOG 0-1, et 31 pts (25%) avaient un score ECOG ≥ 2 .

Tableau XII : Répartition des patients selon L'ECOG

ECOG	Nombre	Pourcentage
0	24	19.4
1	69	55.6
2	26	21.0
3	5	4.0
Total	124	100.0

2.4 Répartition des patients selon les signes généraux (Tableau XIII, Figure 18).

74 patients (60%) ont présenté des symptômes B, et 50 (40.3%) sont classés A.

Tableau XIII : Répartition des patients selon la présence ou non de symptômes B

Signes généraux	Nombre	Pourcentage
A	50	40,3
B	74	59,7
Total	124	100,0

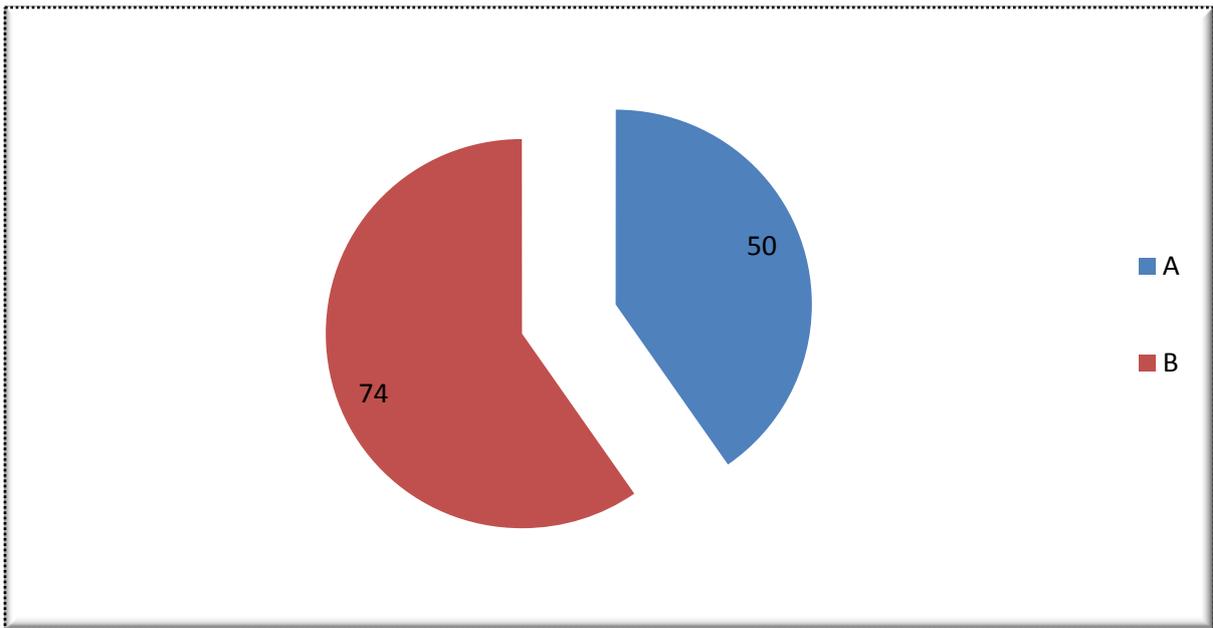


Figure 18 : Répartition des patients selon les Symptômes A/B

2.5 Présentations cliniques initiales

2.5.1 Syndrome tumoral périphérique (tableau XIV)

La présence d'adénopathies superficielles est retrouvée chez 85 pts (68.5%), une splénomégalie chez 27 pts (22%), une hépatomégalie chez 07 pts (5.6%) et une hypertrophie amygdalienne chez 15pts (12%). 14 pts (11%) ont présenté d'autres masses tumorales telles qu'une tumeur de la face chez 04 pts (3.2%), une masse mammaire chez 3 pts (2.4%).

Tableau XIV : Syndrome tumoral périphérique

Syndrome tumoral	Nombre	Pourcentage
Adénopathies superficielles	85	68.5%
Cervicale + sus claviculaire	50	40
Axillaire	12	09.6
Inguinale	08	06.4
Généralisée	13	10.5
Splénomégalie	27	22
Hépatomégalie	07	05.6
Hypertrophie amygdalienne	15	12
Autres masses tumorales	14	11.3
Tumeur du massif facial	04	3.2
Masse mammaire	03	02.4
Masse pariétale	02	01.6
Masse pelvienne	02	01.6
Masse musculaire	02	01.6
Masse thyroïdienne	01	0.8

2.5.2 Syndrome tumoral profond (tableau XV)

Le syndrome tumoral profond est mis en évidence par un bilan radiologique (radiographie du thorax, échographie, TDM thoracique et abdomino pelvienne).

- Des adénopathies médiastinales sont retrouvées chez 33 patients (26,6%).
- Une atteinte abdominale est retrouvée dans 55% des cas.

Tableau XV : Syndrome tumoral profond (médiastinal et abdominal)

Syndrome Tumoral	Nombre	Pourcentage
Adénopathies médiastinales	33	26.6
Atteinte pulmonaire	14	11.3
Atteinte abdominale	68	55
▪ Adénopathies + masses abdominale.	28	22.6
▪ Splénomégalie et ou rate nodulaire.	33	26.6
▪ Hépatomégalie et ou foie nodulaire.	10	08
▪ Nodules rénaux.	06	05
▪ Nodules surrenaliens.	02	01.6
▪ Nodules pancréatiques.	05	04
▪ Epaissement de la paroi gastrique	09	07

2.5.3 Répartition des patients selon le nombre d'atteintes extranodales (tableau XVI)

- 40 patients (32.3%) n'ont pas d'atteinte extranodale.
- 61(49.2%) patients ont 1 atteinte extranodale.
- 23 patients (18.5%) ont 2 atteintes extranodales ou plus.

Tableau XVI: Répartition des patients selon le nombre d'atteintes extranodales

Sites atteints	Nombre	Pourcentage
0	40	32.3
1	61	49.2
2	18	14.5
3	5	4.0
Total	124	100.0

2.5.4 Répartition des patients selon la localisation extranodale (tableau XVII, figure 19)

Tableau XVII : Répartition selon les localisations extranodales.

Localisations extranodales	Nombre	Pourcentage
Sphère ORL	32	25.8
Poumon	14	11.3
Foie	10	8.0
Estomac	8	6.4
Moelle Osseuse	6	4.8
Os	4	3.2
Sein	4	3.2
Pancréas	4	3.2
Plèvre	3	2.4
Thyroïde	2	1,6
Rein	6	4.8
Surrénales	2	1.6
Utérus	1	0.8
Parties Molles	6	4.8
Massif facial	4	3.2
Cutanée	1	0.8
Ovaire	1	0.8

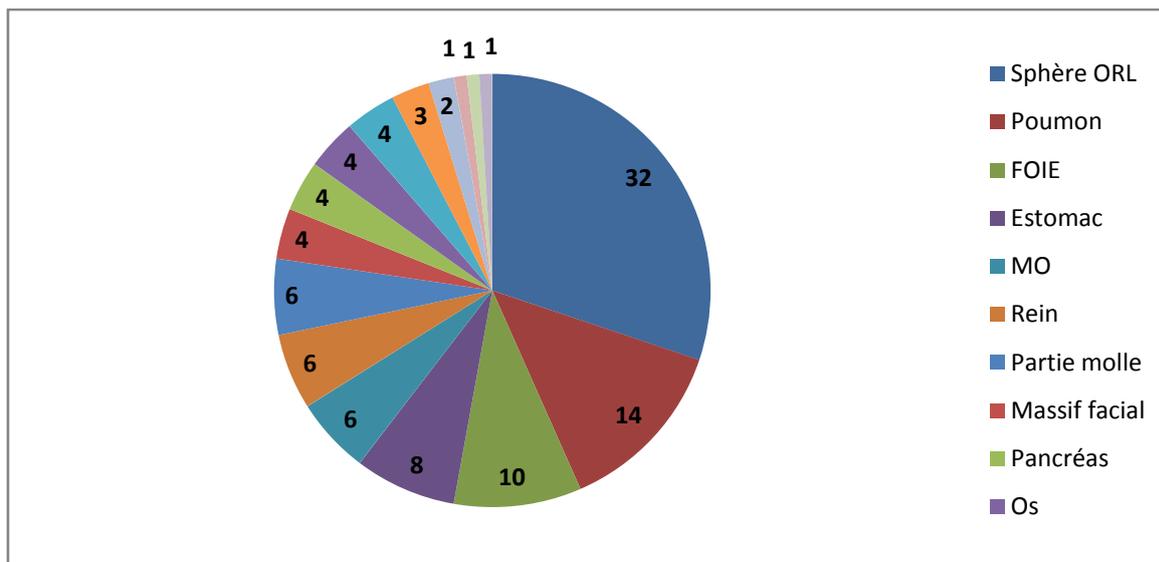


Figure 19 : Répartition des patients selon les localisations extranodales

2.5.5 Classification selon les stades cliniques Ann Arbor (tableau XVIII)

- Les stades I : 22 pts (17.7%) dont 15/22 pts sont des stades IE.
- Les stades II sont les plus fréquents : 36 pts (29%) dont 21/36 pts sont des stades IIE et 7/36 pts sont des stades II/sous diaphragmatique.
- Les stades III : 31 pts (25%).
- Les stades IV : 35 pts (28.2%).

Tableau XVIII : Classification des patients selon les stades cliniques Ann Arbor

Stades cliniques	Effectifs	Pourcentage
Stades I	22	17.7
Stades II	36	29
Stades III	31	25
Stades IV	35	28.2
Total	124	100

2.5.6 Formes selon le volume tumoral (tableau XIX)

- La forme bulky, définie pour une masse tumorale $\geq 7,5$ cm est retrouvée chez 51 patients (41%).
- La forme bulky ≥ 10 cm est retrouvée chez 36 pts /124pts (29%).
- 73 (59%) pts n'avaient pas la forme Bulky.

Tableau XIX : Formes selon le volume tumoral

Formes Bulky	Nombre	Pourcentage
Bulky ≥ 10 cm	36	29.0
Bulky < 10 cm	15	12.1
Non Bulky	73	58.9
Total	124	100.0

4.2.5.7 Répartition des patients selon le taux de LDH (Tableau XX).

Le taux de LDH est élevé chez 86 pts (69.4%), il est normal chez 38 pts (30.6%).

Tableau XX : Répartition des patients selon le taux de LDH

Taux de LDH	Nombre	Pourcentage
Normal	38	30.6
Elevé	86	69.4
Total	124	100.0

2.6 Classification des patients selon les groupes de risque

2.6.1 IPI Standard (tableau XXI)

49 pts (39.9%) ont 0 ou 1 facteur de risque et sont classés faible risque selon IPI classique.

- 26 (21%) ont 2 facteurs de risque et sont classés intermédiaires faibles.
- 28 (22.6%) sont classés intermédiaires élevés.
- 21 (17%) ont 4 ou 5 facteurs et sont classés à risque élevé (Tableau XXI).

Tableau XXI : Classification des patients selon IPI Standard

Groupes de risque	Nombre	Pourcentage
0-1	49	39.5
2	26	21.0
3	28	22.6
4-5	21	16.9
Total	124	100.0

2.6.2 IPI ajusté à l'âge (IPIaa) (tableau XXII)

Selon l'index pronostique international ajusté à l'âge :

- 27 patients (21.8%) n'ont aucun facteur de risque et sont classés à faible risque.
- 36 patients (29%) ont 1 facteur et sont classés intermédiaires faibles.
- 35 pts (28%) ont 2 facteurs de risques et sont intermédiaires élevés.
- 26 pts (21%) ont 3 facteurs, ils sont classés à risque élevé.

Tableau XXII : Classification selon IPIaa

Groupes de risque	Nombre	Pourcentage
0	27	21.8
1	36	29.0
2	35	28.2
3	26	21.0
Total	124	100.0

2.6.3 IPI Révisé (R IPI) (tableau XXIII)

Selon l'IPI révisé, 14 pts (11%) sont de très bon pronostic, 61 pts (49%) ont un ou 2 facteurs et sont classés de bon pronostic et 49 pts (39.5%) ont 3 facteurs ou plus et sont classés de mauvais pronostic.

Tableau XXIII : Classification selon R IPI

Groupes de risque	Nombre	Pourcentage
Très bon (0 facteur)	14	11.3
Bon (1 ou 2 facteurs)	61	49.2
Mauvais (3, 4, ou 5 facteurs)	49	39.5
Total	124	100.0

2.7 Histologie

La relecture des lames a été réalisée chez 56 patients (45%) par le comité de lecture anatomopathologique du groupe Algérien d'étude du lymphome (GEAL) qui a confirmé le diagnostic du LDGCB.

- LDGCB : 109 pts (88%)
- Lymphome à grandes cellules B riche en T : 7 pts (5.6%)
- Lymphome B anaplasique : 04 pts (3.2%).

- Lymphome immunoblastique : 03 pts (2.4%)
- Inclassable : 01 patient (0.8%)

3 Résultats thérapeutiques

- Les patients ont reçu en moyenne 6 cures (fig 20) :

- 67 pts (54%) ont reçu 8 cures
- 17 pts (13.7%) ont reçu 6cures
- 16 (13%) ont reçu 4 cures

- La dose totale de chimiothérapie, notamment l'adriamycine a été diminuée de 50% chez 6 patients (5%) âgés de plus de 70 ans.

- La prophylaxie neuroméningée avec une chimiothérapie intrathécale n'a été réalisée que chez 10 patients (8%) avec un IPI défavorable.

- Une radiothérapie complémentaire, 40 Gry a été délivrée à 26 patients (30%) dont 25 /26 sont des stades localisés (I et II), un seul patient stade IV a reçu une radiothérapie sur le médiastin, 10/26 pts (38.5%) sont des formes bulky. Les territoires irradiés sont représentés sur le tableau XXIV.

- Aucun patient n'a été autogreffé ni en 1^{ère} ni en 2^{ème} rémission.

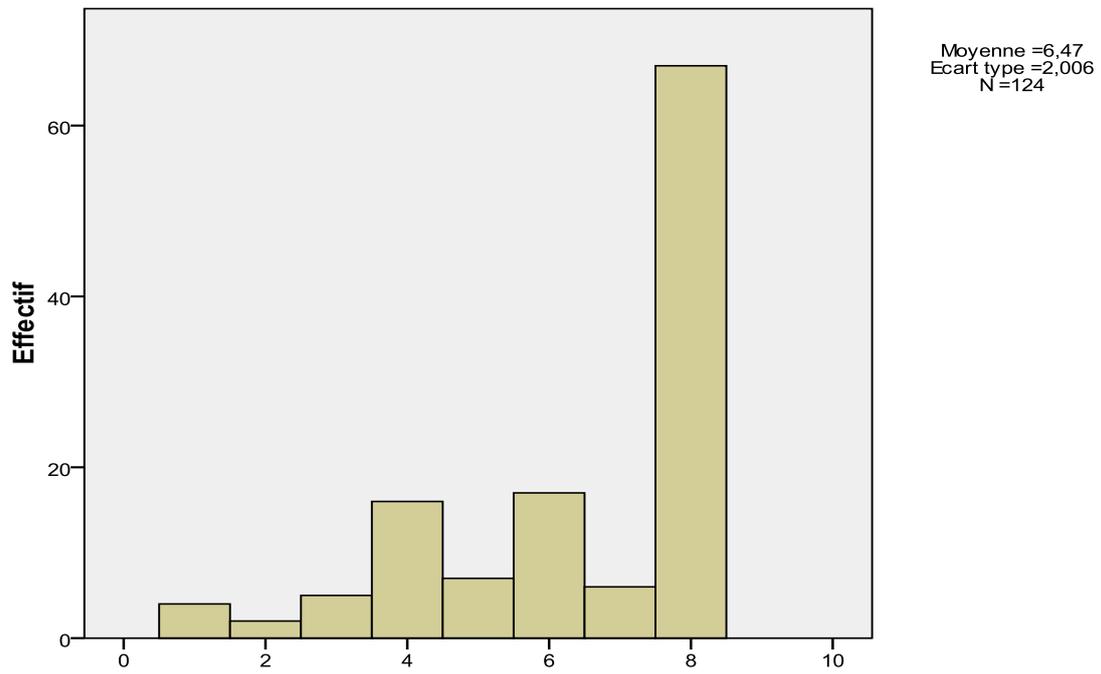


Figure 20: Répartition des patients selon le nombre de cures

Tableau XXIV : Territoires irradiés

Territoires irradiés	Nombre	Pourcentage
Cervical + Anneau de Waldeyer	17	13.7
Cervical isolé	3	2.4
Sein	2	1.6
Mantelet adapté	1	0.8
Médiastin	1	0.8
Face	1	0.8
Face interne de la cuisse	1	0.8

3.1 Evaluation de la toxicité du traitement

La tolérance du traitement a été appréciée selon la cotation OMS des effets secondaires des traitements anti cancéreux de 1 à 4 (Voir annexe 2).

3.1.1 Toxicité hématologique (tableau XXV)

Une toxicité hématologique a été observée chez 77 pts (62%)

- Une neutropénie a été retrouvée chez 54 pts (43.5%)
- Une anémie : 18 pts (14.5%)
- Une thrombopénie : 05 pts (4%)

Tableau XXV : Toxicité hématologique

Toxicité Hématologique	Nombre	Pourcentage
Neutropénie	54	43.5
Anémie	18	14.5
Thrombopénie	05	4

3.1.1.1 Neutropénie (tableau XXVI)

- Une neutropénie grades 1 et 2 a été observée chez 42 pts (34%).

- 12pts (9.6%) ont présenté une neutropénie grade 3 et 4.

-17 pts ont reçu le G-CSF.

Tableau XXVI : Neutropénie selon les grades

Neutropénie	Nombre	Pourcentage
Grade 1 - 2	42	34
Grade 3 - 4	12	9.6

3.1.1.2 Anémie (XXVII)

- 08 pts (6.4%) ont présenté une anémie de grade 3 et 4.

- 6 pts ont reçu l'érythropoïétine et 7 pts ont nécessité une transfusion sanguine.

Tableau XXVII : Anémie selon les grades

Anémie	Nombre	Pourcentage
G1- G2	10	8
G3- G4	08	6.4

3.1.2 Toxicités extra hématologiques (tableau XXVIII)

- Des effets secondaires grades 3 ou 4 liés à la perfusion de rituximab ont été observés chez 10 pts (8%). Les plus fréquents sont des signes respiratoires avec ou sans bronchospasmes. Tous ces symptômes avaient disparus après diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion. Chez tous ces patients la reprise de la perfusion du rituximab a été sans incidents. Aucun décès lié à la perfusion n'a été observé.

- La toxicité neurologique a été observée chez 11 pts (8.8%), le plus souvent après 5 à 6 cures. Chez tous ces patients une réduction de la dose, voir l'arrêt de la vincristine a été nécessaire.

- Une toxicité cardiaque de grade 3 ou 4 a été observée chez 07 pts (5.6%), à type d'insuffisance ventriculaire gauche. Cette toxicité a été révélée en fin de traitement chez 5 patients et après 4 cures et 6 cures chez 2 pts âgés de 65 ans et 72 ans.

- Une toxicité digestive grade 3 ou 4 à type de nausées et vomissements a été constatée chez 09 pts (7.2%).

- D'autres toxicités ont été observées, telles que : une hypocalcémie, une hyperphosphatémie et une hyperkaliémie liées à la masse tumorale chez 2 patients.

Tableau XXVIII : Toxicités extra hématologiques

Toxicités extra hématologiques Grades 3 - 4	Nombre	Pourcentage
Réactions liées à la perfusion du rituximab	10	8
Toxicité Neurologique	11	8.8
Toxicité cardiaque	07	5.6
Toxicité digestive	09	7.2
Toxicité hépatique	02	1.6
Toxicité rénale	01	0.8
Autres toxicités	12	9.6

3.1.3 Complications infectieuses

L'infection a été la plus fréquente des effets toxiques grades 3 ou 4 de l'association R CHOP, elle a été observée chez 16 pts (13%).

3 patients ont présenté un zona. Les autres infections n'ont pas été documentées en majorité, elles sont traitées le plus souvent en ambulatoire.

3.2 Evaluation du traitement (Tableau XXIX)

- 7 patients (5.6%) n'étaient pas évaluable (décès précoces).
- Une réponse globale a été obtenue chez 108 /117 pts (92%), dont 59 % de réponses complètes, 6% de réponses complètes incertaines et 27.3% de réponses partielles.
- Un échec ou une maladie stable a été observé chez 3 pts (2.5%), une progression de la maladie durant le traitement a été rapportée chez 6 pts (5%).

Tableau XXIX : Réponse au traitement des patients évaluable

Réponses	Nombre	Pourcentage
RG	108	92
RC	69	59
RCI	7	6
RP	32	27.3
Echec	3	2.5
Progression	6	5
Total	117	100

3.2.1 Réponses selon les index pronostiques

3.2.1.1 Réponses selon IPI standard (Tableau XXX, fig 21)

Parmi les 117 pts évaluable le maximum de RC/RCI est obtenu dans le groupe pronostique 0 ou 1 facteur de risque selon IPI (81,3%). Le taux de RC/RCI diminue avec l'augmentation du nombre de facteurs de risque.

Le taux d'échec et progression augmente avec le nombre de facteurs de risques (2% IPI 0,1 et 16.7% IPI >3).

Tableau XXX : Réponses selon IPI standard

	RC/RCI	RP	Echec- Progression
0 – 1 facteurs	39pts	8 pts	1 pt
	81,3%	16,7%	2.1%
2 facteurs	19 pts	6 pts	1 pt
	73%	23%	3.8%
3 facteurs	9 pts	12pts	4 pts
	36%	48%	16.6%
4 – 5 facteurs	9 pts	6 pts	3
	50%	33.3%	16.7%

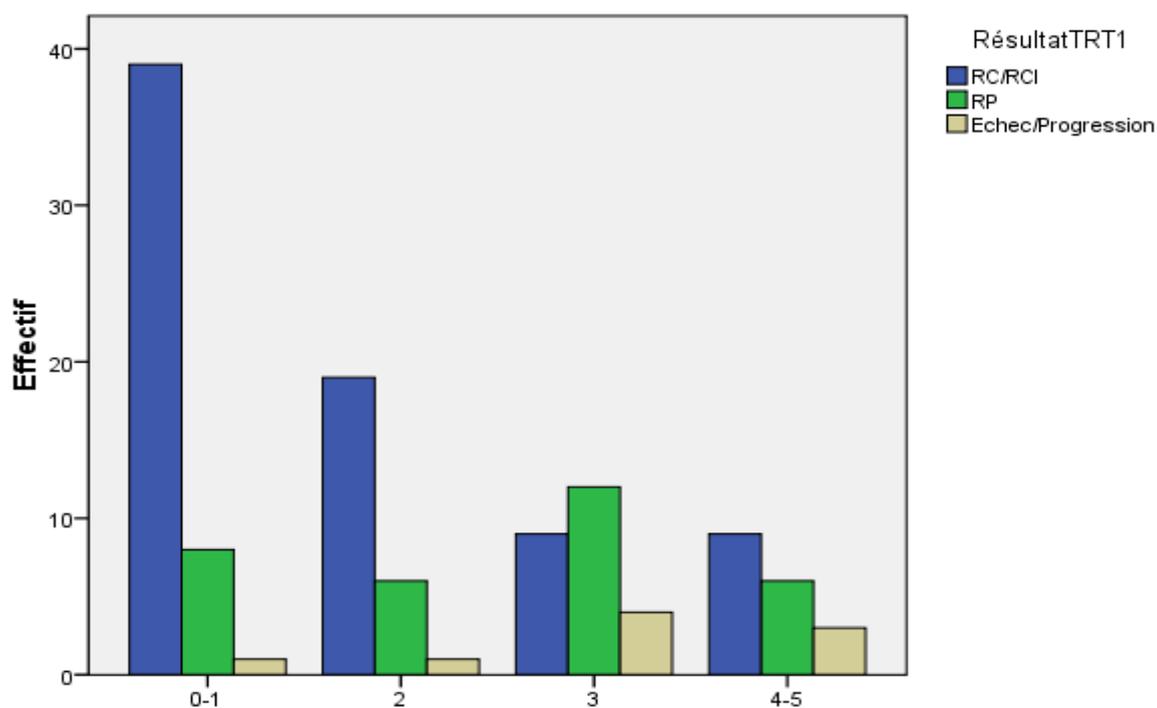


Figure 21: Réponses selon IPI standard

3.2.1.2 Réponses selon IPI ajusté à l'âge (Tableau XXXI)

- Le taux de RC/RCI est plus important dans le groupe faible risque (90%). Le taux de RC/RCI n'est que de 30.4% dans le risque élevé selon IPI aa.

- Le taux de RP est plus élevé dans IPI aa avec 3 facteurs de risque.

- Le taux d'échec ou progression augmente avec le nombre de facteurs de risque (0% pour 0 facteur et 17.4% pour 3 facteurs)

Tableau XXXI : Réponses selon IPI ajusté à l'âge

	RC /RCI	RP	Echec - progression
0	24 pts	3 pts	0 pt
	90%	11%	0%
1	25 pts	8 pts	1 pt
	73.5%	23.5%	2.9%
2	20 pts	9 pts	4 pts
	60.6%	27.3%	12.1%
3	7 pts	12 pts	4 pts
	30.4%	52.2	17.4%

3.2.1.3 Réponses selon IPI révisé (XXXII)

- Une RC/RCI est obtenue chez tous les patients en très bon pronostic selon R-IPI (100%). Ce taux diminue avec l'augmentation du nombre de facteurs de risque.

- Les taux de RP ainsi que les échecs ou progression augmentent avec le nombre de facteurs de risque.

Tableau XXXII : Réponses selon IPI révisé

	RC/RCI	RP	Echec - Progression
Très bon Pc	14 pts	0 pt	0 pt
	100%	0%	0%
Bon Pc	44 pts	14 pts	2 pts
	73.3%	23.3%	3.3%
Mauvais Pc	18 pts	18 pts	7 pts
	41.9%	41.9%	16.3%

3.2.2 Réponses selon les stades cliniques (Tableau XXXIII)

Le taux de RC/RCI est plus élevé dans les stades localisés. Les taux de RP, les échecs et progression sont plus élevés dans les stades étendus.

Tableau XXXIII : Réponses selon les stades cliniques

Stades cliniques	RC/RCI	RP	Echec - Progression
Stades I –II	47 (82.5%)	8 (14%)	2 (3.5%)
Stades III – IV	29 (48.3%)	24 (40%)	7 (11.7%)

3.2.3 Réponses selon le nombre de cures (tableau XXXIV, Fig. 22)

- Les taux les plus élevés de RC/RCI sont obtenus avec 6 cures (82.4%) et 4cures (75%). La majorité des patients ayant reçu 4 ou 6 sont des stades localisés (81.3% et 64.7% respectivement).
- Le taux le plus élevé de RP est constaté avec 8 cures (37.3%) dont plus de la moitié de ces patients (64.2%) sont des stades étendus.

Tableau XXXIV : Réponses selon le nombre de cures

	8 cures 67 pts	7 cures 6 pts	6 cures 17 pts	5 cures 7 pts	4 cures 16 pts	3 cures 5 pts
RC/RCI	41 61.2%	4 66.7%	14 82.4%	5 71.4%	12 75%	0 0%
RP	25 37.3%	2 33.3%	1 5.9%	1 14.3%	2 12.5%	1 2.5%
Echec- Progression	1 1.5%	0 0%	2 11.8%	1 14.3%	2 12.5%	3 75%

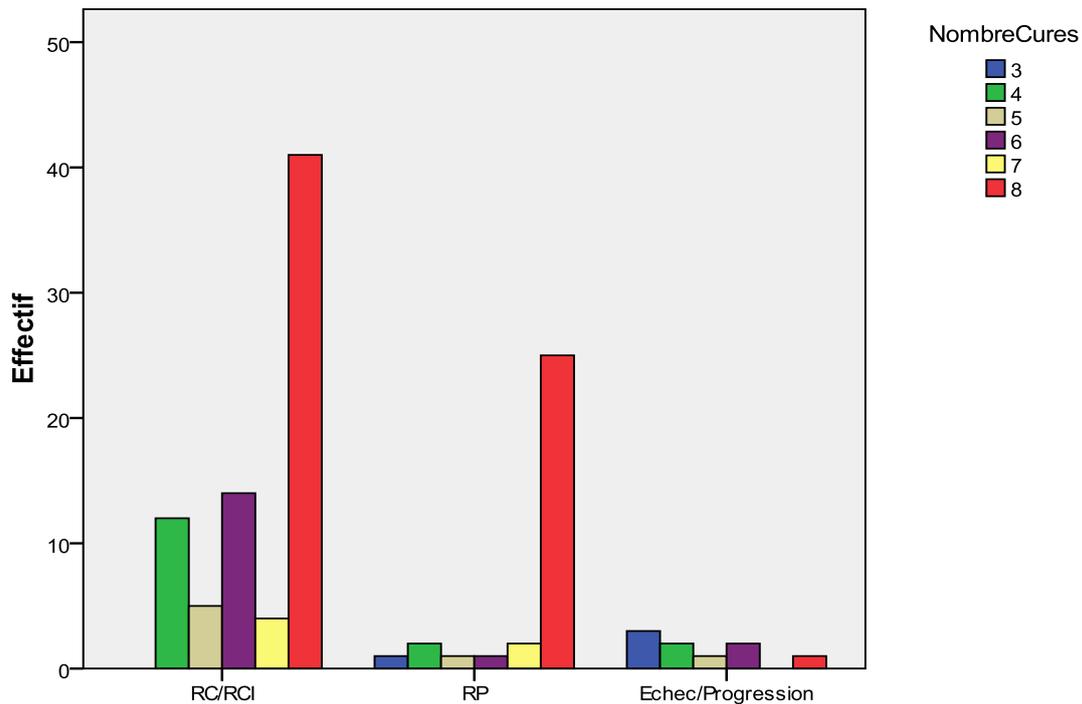


Figure 22: Réponses selon le nombre de cures

3.3 Devenir des patients

Sur les 124 patients, 92 sont vivants, 84 (68%) sont en rémission persistante, 8 sont vivants après traitement de relai, 32 pts sont décédés. 20 patients ont rechuté et un seul patient est perdu de vue en rémission partielle.

3.3.1 Les rechutes

20 patients soit 16% ont rechuté dans un délai médian de 12.5 mois avec des extrêmes de 6 mois et 31 mois. Nous avons observé 6/20 (30%) rechutes cérébro-méningées. Parmi ces rechutes, 8 sont vivants après traitement et 12 sont décédés après un délai moyen de 12 mois (2m - 31m)

3.3.1.1 Caractéristiques des patients en rechute (tableau XXXV)

Les rechutes précoces sont observées chez 13/20 pts (65%), 40% des rechutes étaient en RC ou RCI et 60% en réponse partielle. La forme Bulky a été retrouvée chez 9 patients (45%). On a noté 6 soit 30% de rechutes cérébro-méningées.

Tableau XXXV : Caractéristiques des rechutes

Rechutes (n= 20)	Nombre	Pourcentage
Rechutes précoces \leq 12 mois	13	65
Rechutes tardives $>$ 12 mois	7	35
Rechutes après RC/RCI	8	40
Rechutes après RP	12	60
Formes Bulky	9	45
Non Bulky	11	55
Rechutes cérébro-méningées	6	30

3.3.1.2 Rechutes selon IPI standard (Tableau XXXVI)

Selon l'index pronostique international standard, 45% avaient un score IPI faible et 55% avaient un score élevé.

Tableau XXXVI: Répartition des rechutes selon IPI standard

	Nombre de rechutes	Pourcentage
IPI Standard Faible	9	45
0-1-2 facteurs		
IPI Standard Elevé	11	55
3-4-5 facteurs		

3.3.1.3 Rechutes selon IPI ajusté à l'âge (Tableau XXXVII)

Les 2/3 des rechutes avaient un score pronostique élevé (\geq 2 facteurs) selon IPI aa.

Tableau XXXVII: Répartition des rechutes selon IPI aa

	Nombre de rechutes	Pourcentage
IPI aa		
0-1 facteurs	6	30
IPI aa		
2-3 facteurs	14	70

3.3.1.4 Rechutes selon IPI révisé (Tableau XXXVIII)

Aucune rechute n'a été observée dans le groupe très bon pronostic selon R- IPI. Les taux de rechute ont été répartis de façon équivalente dans les groupes bon et mauvais pronostics.

Tableau XXXVIII : Répartition des rechutes selon R-IPI

	Nombre de rechutes	Pourcentage
Très Bon Pc	0	0
Bon PC	10	50
Mauvais Pc	10	50

3.3.2 Les décès

32 pts (26%) sont décédés.

- 7 patients sont décédés précocement sous traitement, ils ne sont pas évaluable. Parmi ces pts, 5 sont des sujets âgés de plus de 65 ans ayant un score ECOG à 2 avec un IPI défavorable, des symptômes B et sont des stades III à IV. Tous ces patients sont décédés d'infections. .
- 1 patient est décédé d'infection sous traitement en RC.
- 3 patients sont décédés après traitement sans progression, c'est des décès qui ne sont pas en relation avec le lymphome ni avec son traitement.
- 21 décès sont en relation avec la progression de la maladie.

3.4 Courbes de survie

Après une médiane de suivi de 28,5 mois (2 mois - 52 mois), 40 événements ont été observés (progression, rechutes, ou décès).

3.4.1 Courbes de survie globale (fig 23)

On a observé 25 décès à 2 ans et 32 décès à 52 mois.

-La survie globale à 2 ans est de 79,8% avec un intervalle de confiance IC à 95% [73% - 87%].

-La survie globale à 52 mois est de **70,1 %** avec IC à 95% [61 % - 79%].

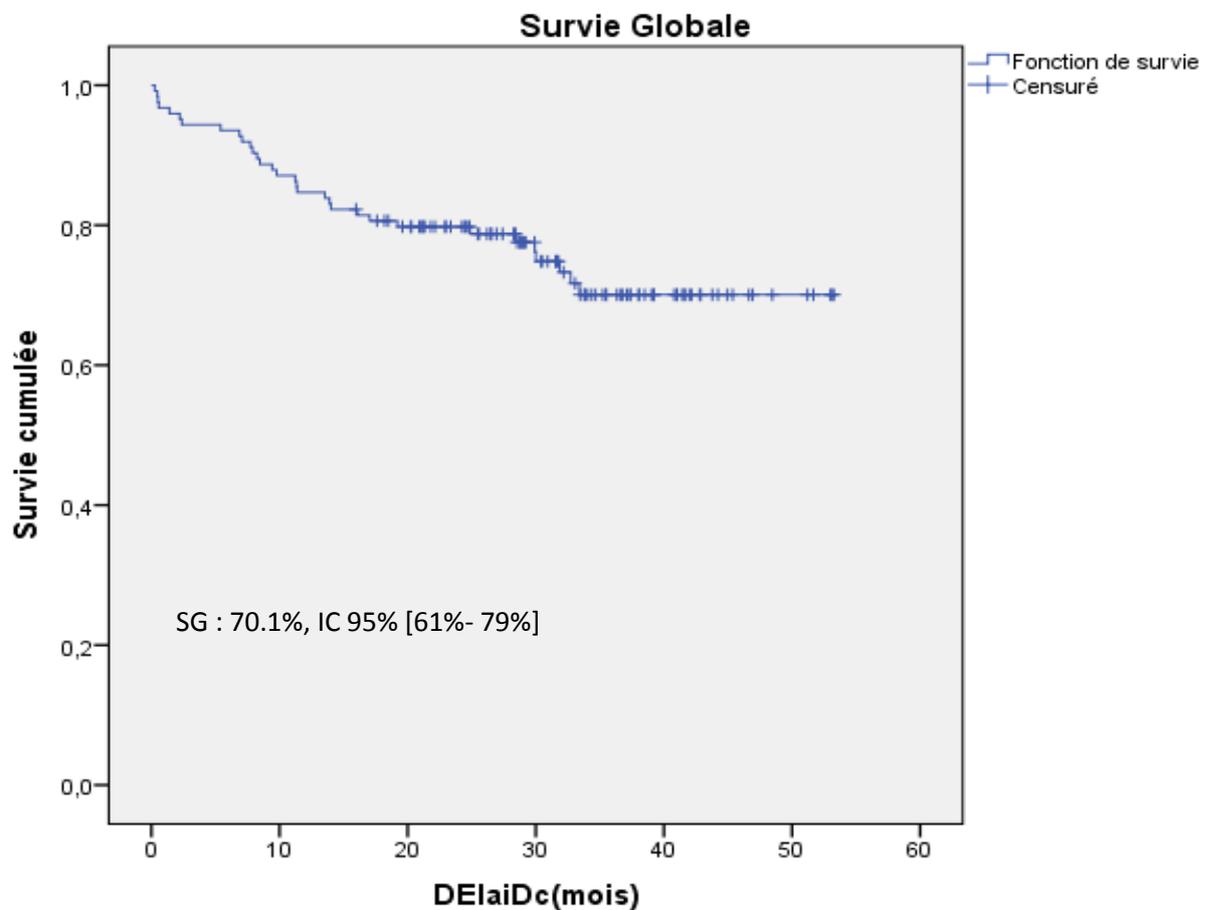


Figure 23 : Survie globale à 52 mois

3.4.2 Survie sans événements (fig 24)

35 évènements ont été observés à 2 ans et 40 évènements à 52 mois.

La survie sans évènement (SSE) à 2 ans est de 71,7 % avec IC à 95% [63,6% - 79,7%].

La survie sans événements à 52 mois est de **65%**, IC à 95% [56% - 74%].

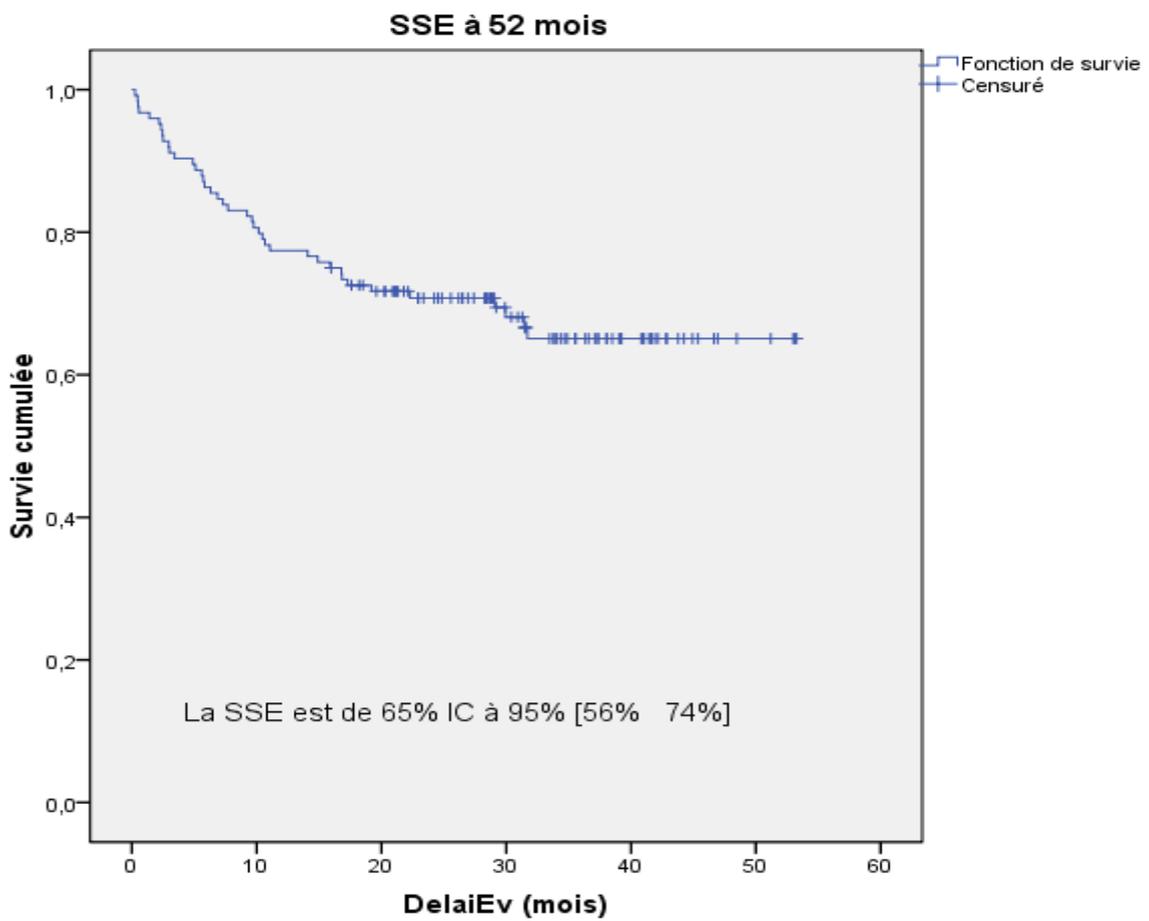


Figure 24 : SSE à 52 mois

3.4.3 Survie sans progression (Fig 25)

- 37 événements ont été observés à 52 mois car 3 décès n'étaient pas en relation avec la maladie ni avec son traitement.

- La SSP à 2 ans est de 72,7%, IC à 95% [62% - 79%].

- La SSP à 52 mois est de 68,6%, IC à 95% [60% à 77%].

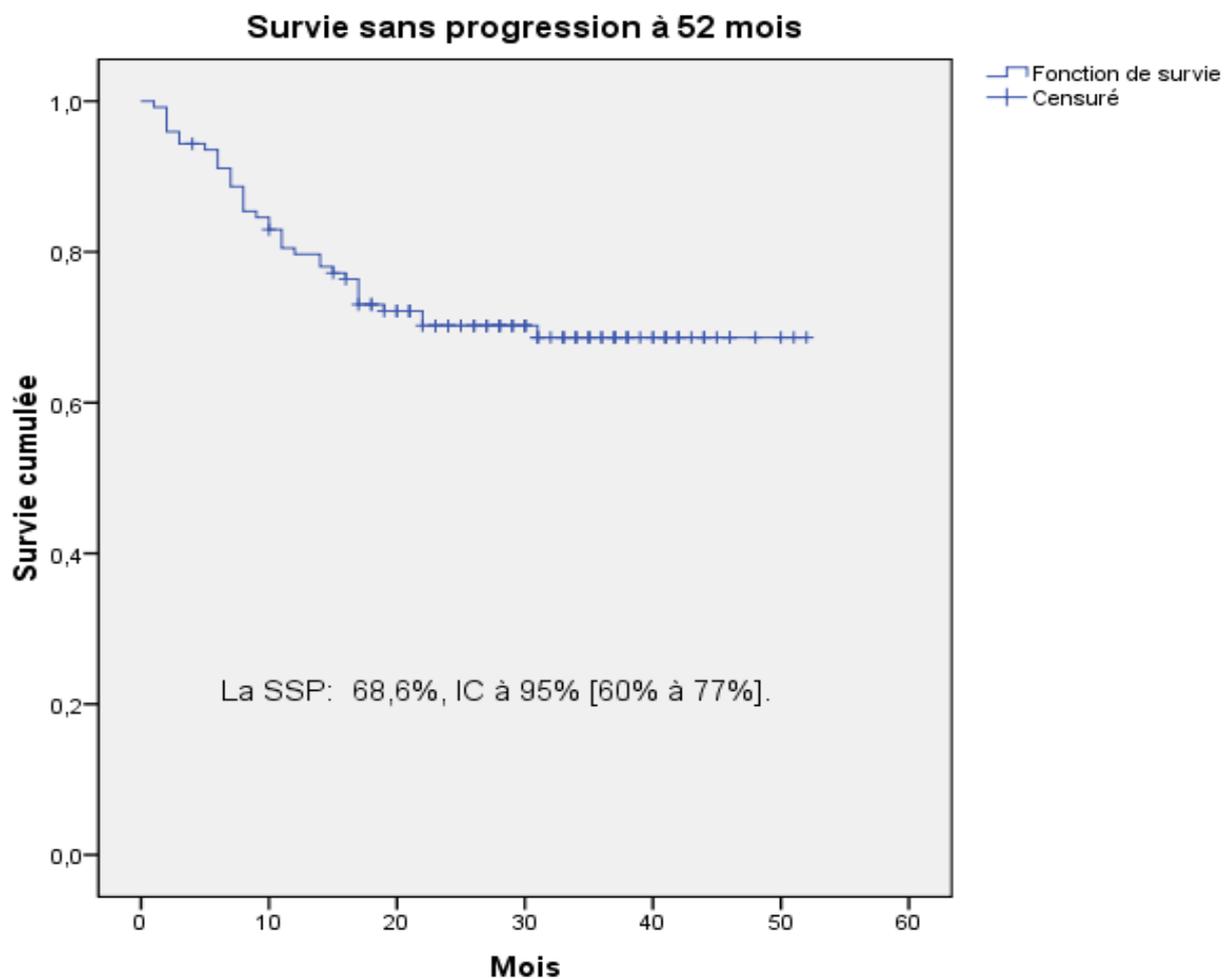


Figure 25 : SSP à 52 mois

3.4.4 Comparaison des survies selon les facteurs pronostiques

3.4.4.1 Comparaison des survies selon l'âge

3.4.4.1.1 Survie globale selon l'âge <60 ans et ≥ 60 ans (fig 26)

Le taux de décès selon l'âge inférieur à 60 ans et supérieur ou égal à 60 ans est indiqué sur le tableau XXXIX.

Tableau XXXIX: Nombre de décès selon l'âge

Age	Nombre patients	Nombre de décès à 52 mois
< 60 ans	81	19
≥ 60 ans	43	13
Global	124	32

-Le taux de SG pour l'âge < à 60 ans est de 81,5% à 2 ans, IC à 95% [73,3% - 89,7%] et de 71,3% à 52 mois avec IC à 95% [59,3 - 83.3%].

-Pour les sujets ≥ 60 ans la SG à 2 ans est 76,6% [64% - 89%] et de 67% à 52 mois; IC à 95% [52% - 82%]. (Figure 10)

- Pour la comparaison des taux de survie selon l'âge, nous avons réalisé un test de Log Rank, il n'y a pas de différence significative dans la SG à 2 ans ($p= 0,557$) et à 52 mois ($p=0,481$) entre l'âge ≥ 60 ans et l'âge < 60 ans.

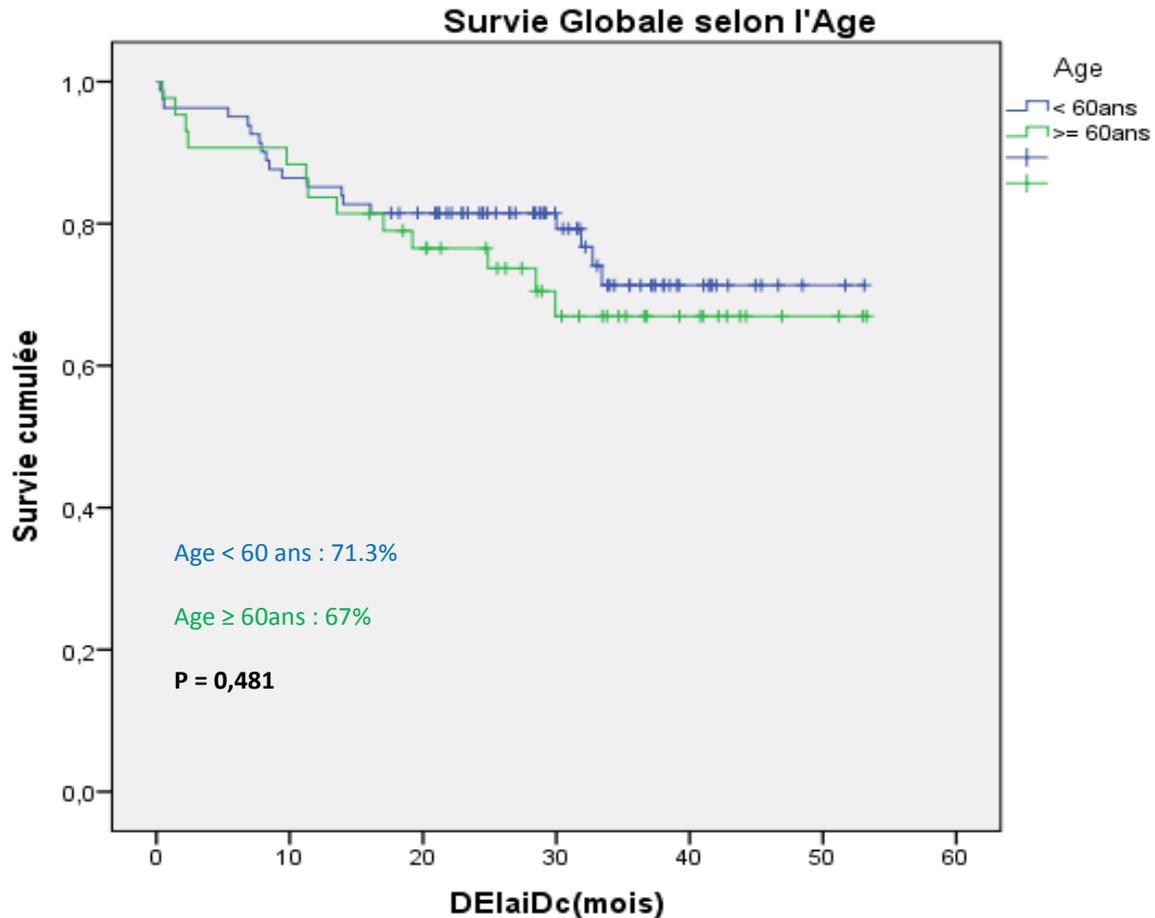


Figure 26 : SG à 52 mois selon l'âge <60 ans vs ≥ 60 ans

3.4.4.1.2 Survie sans événements selon l'âge (fig 27)

- Pour les patients âgés de moins de 60 ans, 20 événements ont été observés à 2 ans, et 24 à 52 mois.

-15 événements ont été observés à 2 ans et 16 à 52 mois pour les sujets de 60 ans et plus.

- La SSE à 2 ans est de 75,3 % [66% 84,7%] pour l'âge < 60 ans versus 64,6% [50% 79%] chez les pts ≥ 60 ans.

-La SSE à 52 mois est de 67% ; IC à 95% [56% 79 %] pour l'âge <60 ans vs 60.8% avec IC à 95% [56% 76%] pour l'âge ≥ 60 ans.

Pour la comparaison des SSE à 2 ans selon l'âge, la différence n'est pas significative, $p = 0,265$. La différence est non significative dans la SSE à 52 mois selon l'âge $< \text{ou} \geq 60$ ans, $p = 0,448$.

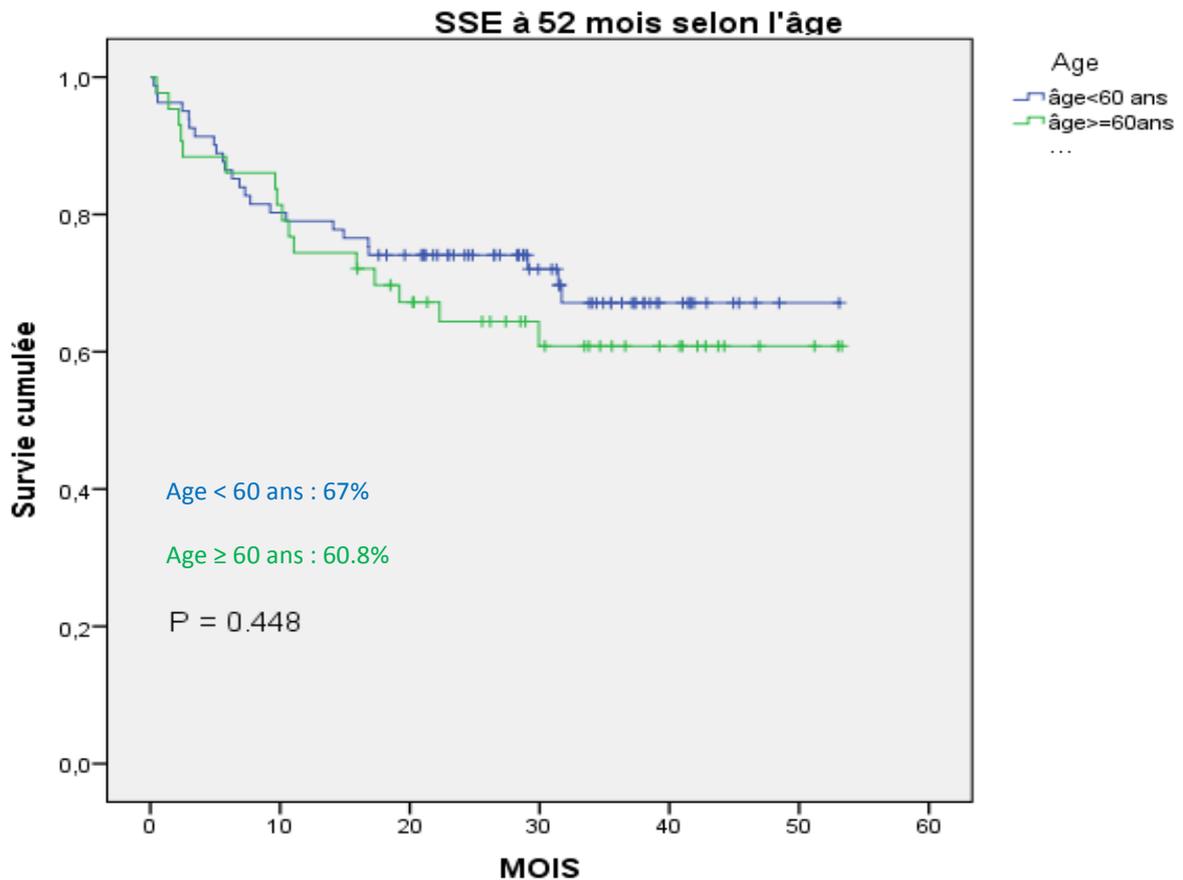


Figure 27 : SSE à 52 mois selon l'âge < 60 ans vs ≥ 60 ans

3.4.4.1.3 Survie sans progression selon l'âge (fig 28)

La SSP à 52 mois chez les patients de moins de 60 ans est de 70% IC à 95% [59% - 80%] versus 65,4% chez les patients de 60 ans et plus et la différence n'est pas significative, $P = 0,589$.

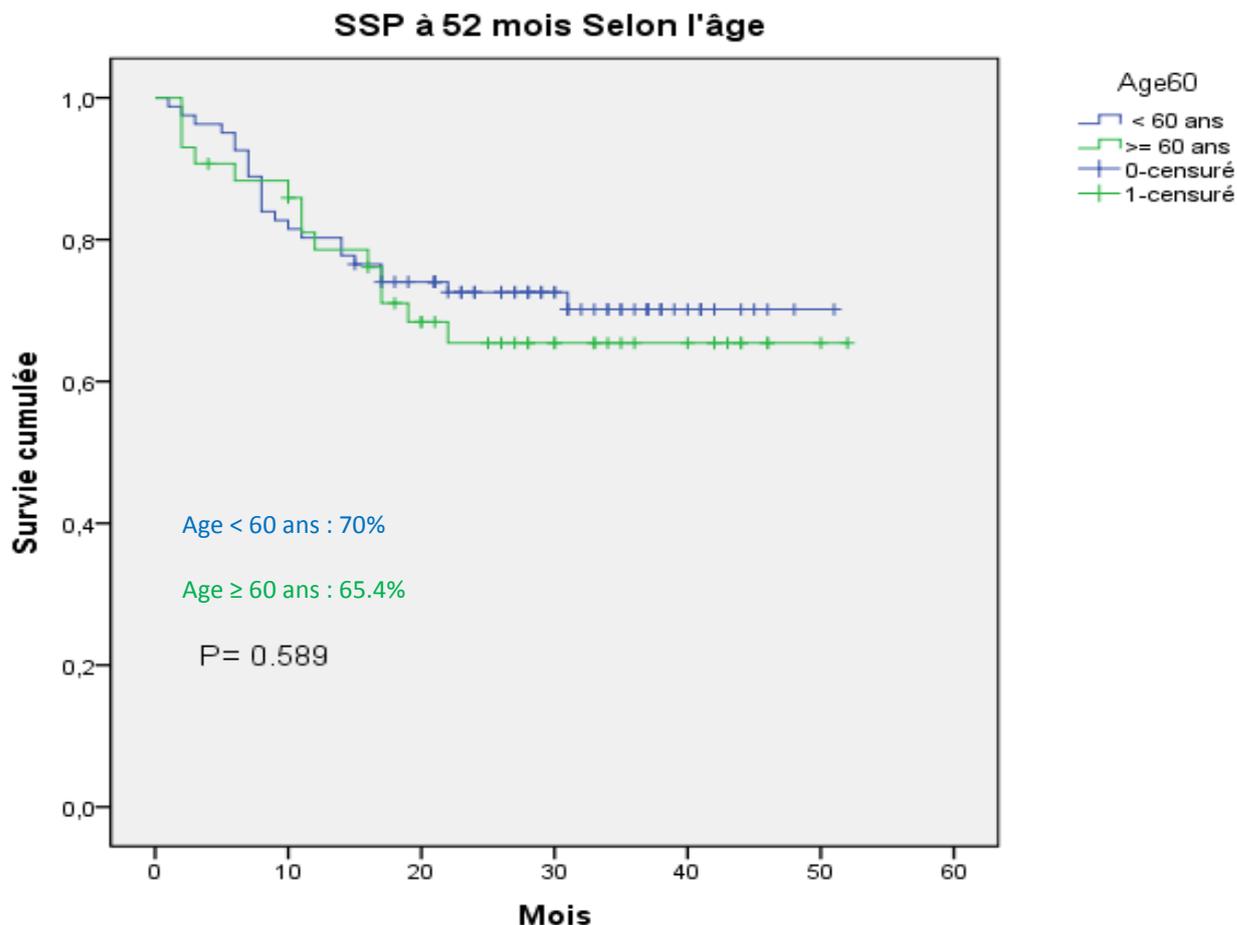


Figure 28 : SSP à 52 mois Selon l'âge ≥ 60 ans versus < 60 ans

3.4.4.2 Comparaison des survies selon le sexe

3.4.4.2.1 Survie globale selon le sexe (fig 29)

- A deux ans 9 femmes et 16 hommes sont décédés.
 - A 52 mois 13/60 femmes (21,6%) sont décédés et 19 sur 64 hommes (29,6%) sont décédés.
 - La SG pour le sexe féminin est de 85% (IC à 95%, 76% à 94%) à 2 ans vs 75% (IC à 95%, 64,4% à 85,5%) à 2 ans pour le sexe masculin. La différence dans la SG à 2 ans entre le sexe féminin et masculin est non significative ($p = 0,151$).
 - La SG est de 73.8% à 52 mois pour le sexe féminin avec IC à 95% [61% 86,6%] vs 66% à 52 mois avec IC à 95% [53% 79%] pour le sexe masculin.
- La différence dans la SG à 52 mois selon le sexe est non significative ($P = 0,257$).

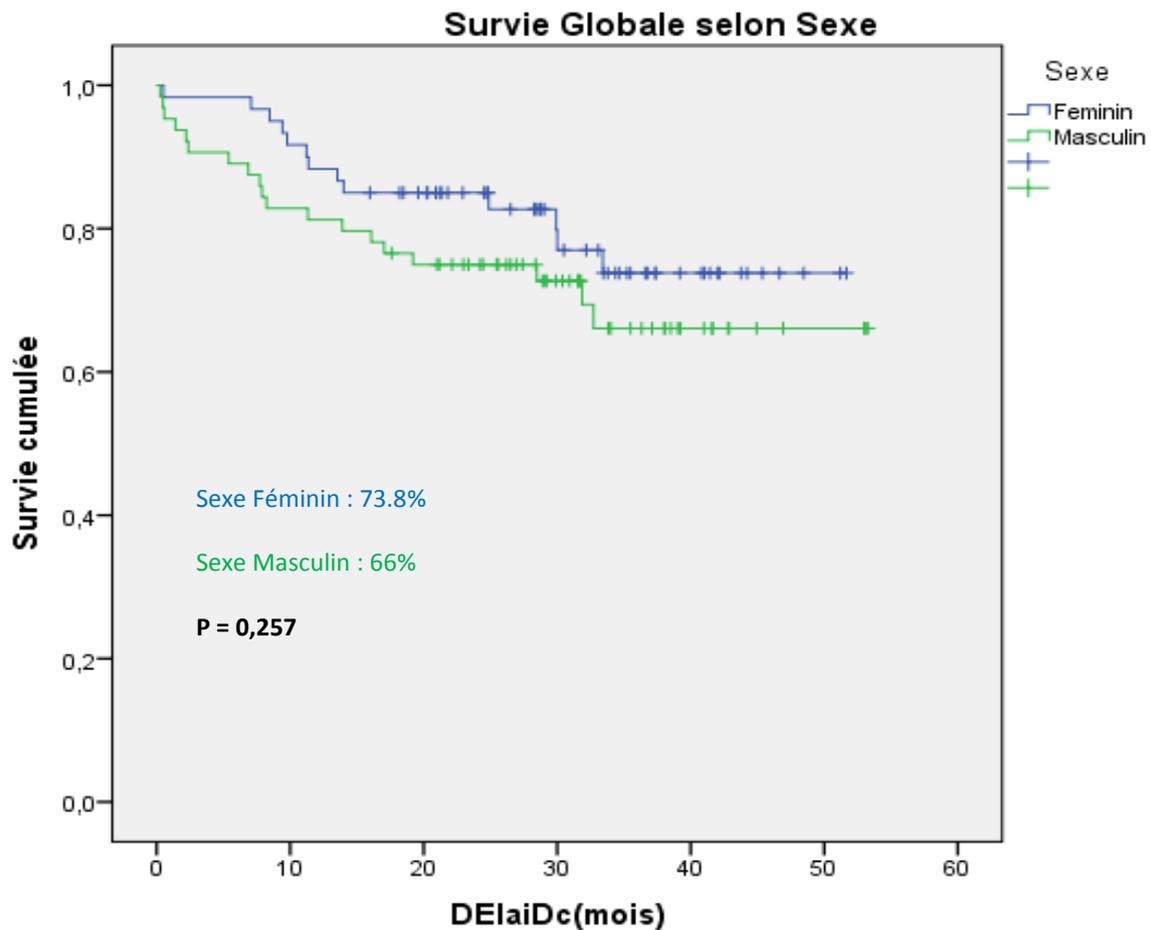


Figure 29 : SG à 52 mois selon le sexe

3.4.4.2.2 Survie sans événements selon le sexe (fig 30)

- Parmi les 60 femmes, 14 ont présenté un événement à 2 ans et 17 à 52 mois. 21 sur 64 hommes ont présenté un événement à 2 ans et 23 à 52 mois.

- La SSE à 2 ans chez la femme est de 76,4% (IC à 95%, 65,6% à 87%) vs 67,2% (IC à 95%, 55,6% à 78,7%) chez l'homme. La différence est non significative ($p=0,170$).

- La SSE à 52 mois est de 68,4 % [IC à 95%, 55% à 81,5%] chez la femme vs 62% (IC à 95%, 49% à 47%) chez l'homme. La différence de la SSE à 52 mois entre le sexe féminin et masculin est non significative, ($p= 0,290$).

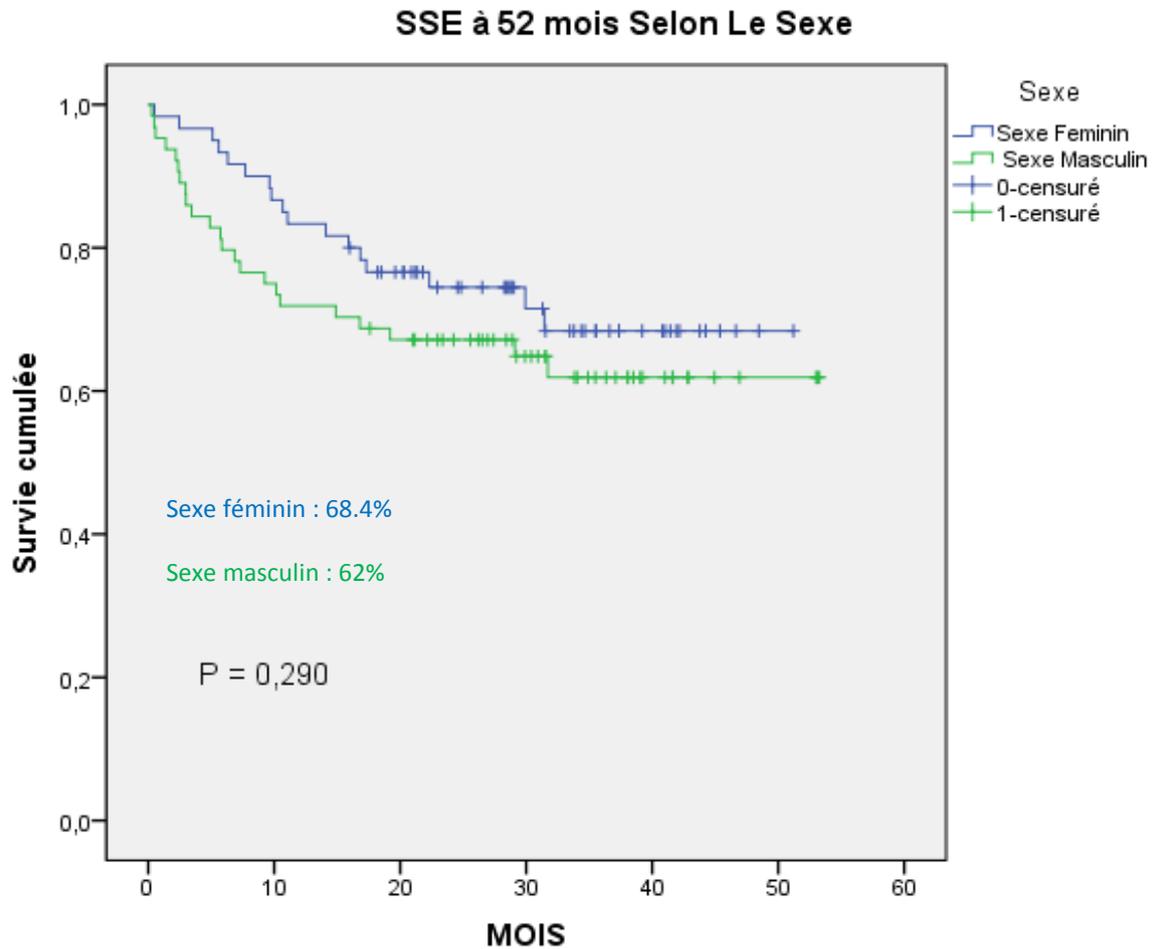


Figure 30 : SSE à 52 mois selon le sexe

3.4.4.2.3 Survie sans progression selon le sexe (fig 31)

Le taux de survie sans progression à 52 mois est plus élevé chez la femme, 73% (IC 95%, 61% à 85%) versus 64% (IC 95%, 52% à 77%) chez l'homme. La différence de la SSP à 52 mois selon le sexe est non significative, $p = 0,231$ (Figure 29).

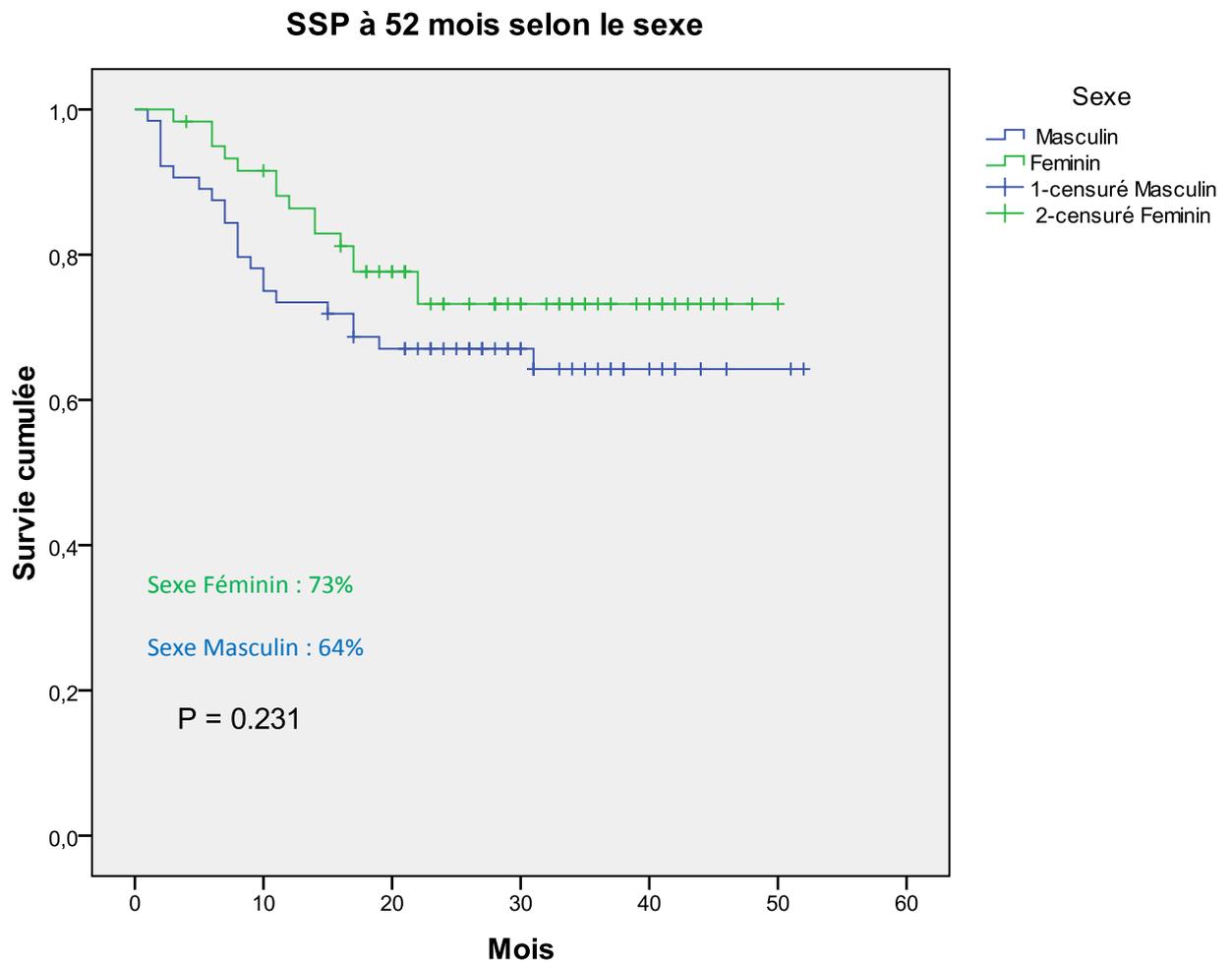


Figure 31: SSP à 52 mois selon le sexe

3.4.4.3 Comparaison des survies selon L'ECOG

3.4.4.3.1 Survie globale selon ECOG 0-1 vs ECOG ≥ 2 (fig 32)

La SG à 52 mois des patients présentant un score ECOG 0-1 est de **76%** [66.8 % - 85%] versus **51.8%** [33% - 71%] pour un score ECOG ≥ 2 . La différence est significative, **P = 0.002**.

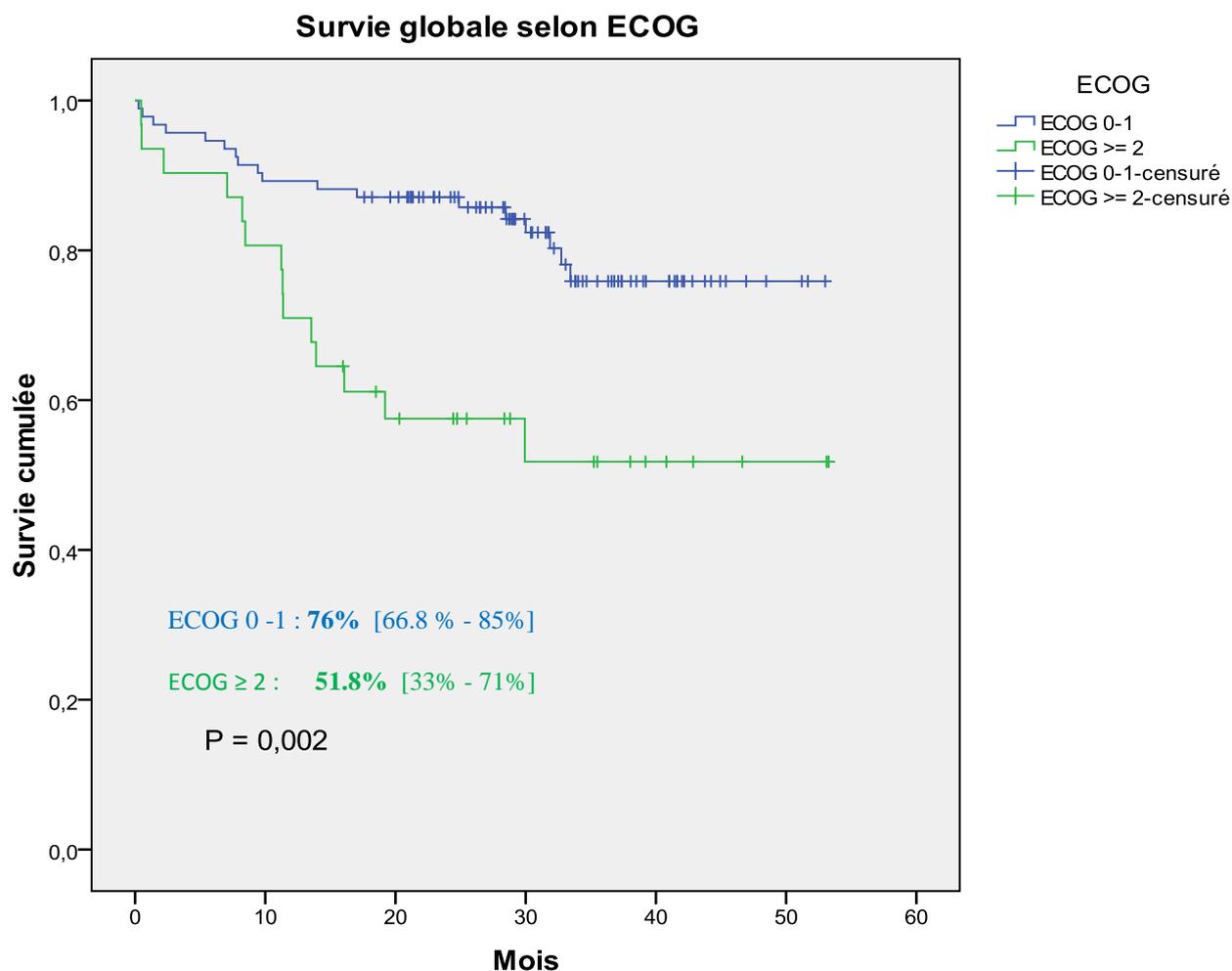


Figure 32: SG à 52 mois Selon ECOG

3.4.4.3.2 Survie sans événements selon ECOG (fig 33)

La médiane de la SSE des patients présentant un score ECOG ≥ 2 est de 11 mois [1m – 41m].

La SSE des patients présentant un score ECOG 0-1 est de **72.3%** [62% - 82.4%]. Elle est de **43%** [25% - 61.3%] chez les patients présentant un score ECOG ≥ 2 . La différence entre les deux groupes est significative, **p = 0.001**.

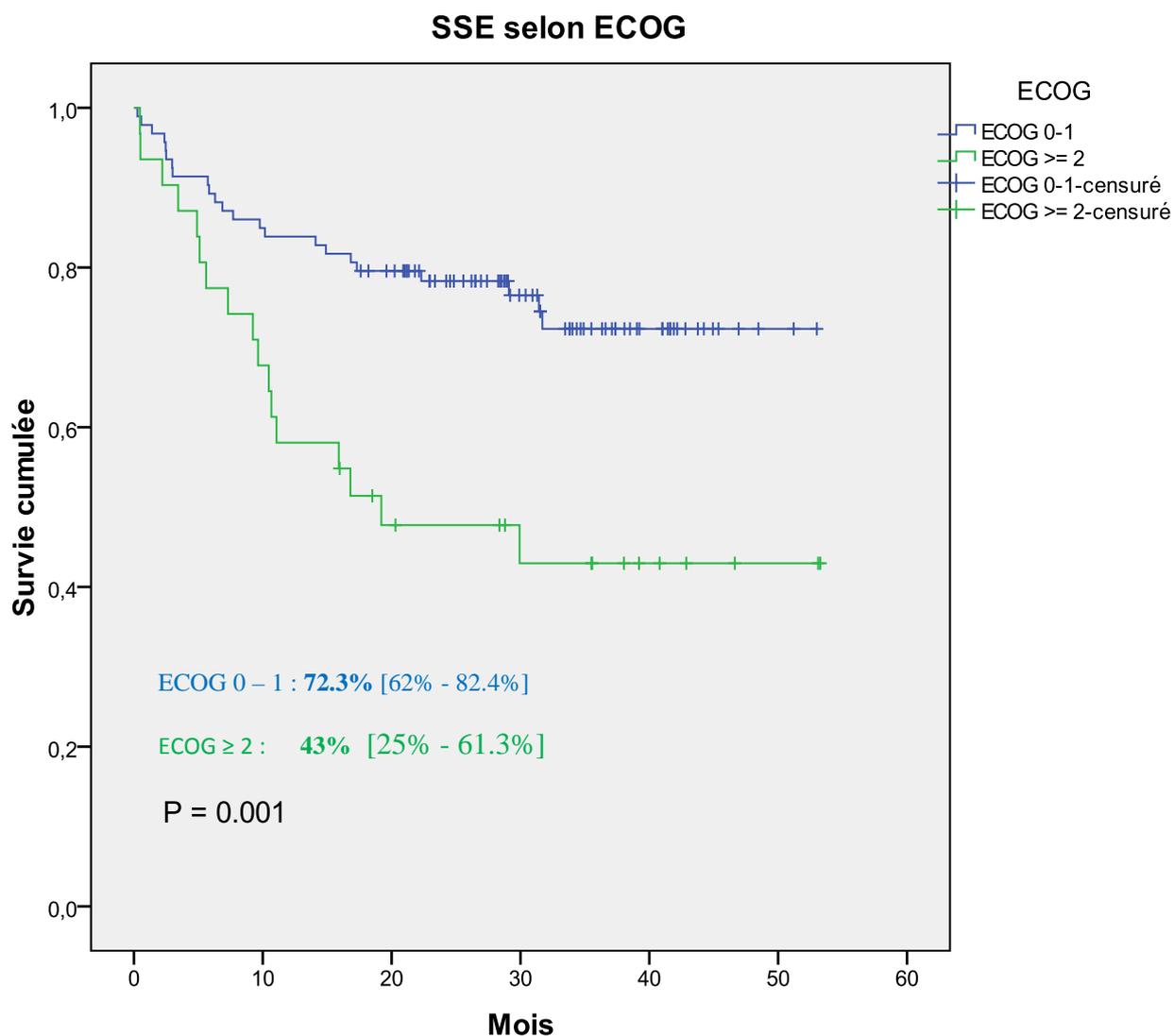


Figure 33: SSE à 52 mois Selon ECOG

3.4.4.3.3 Survie sans progression selon ECOG (fig 34)

La médiane de survie sans progression des patients présentant un score ECOG ≥ 2 est de 17 mois.

La SSP des patients présentant un score ECOG 0-1 et ≥ 2 est de **76%** [66.6% - 85%] vs **46%** [28% - 64%] respectivement. La différence entre les deux groupes est significative, **P = 0.001**.

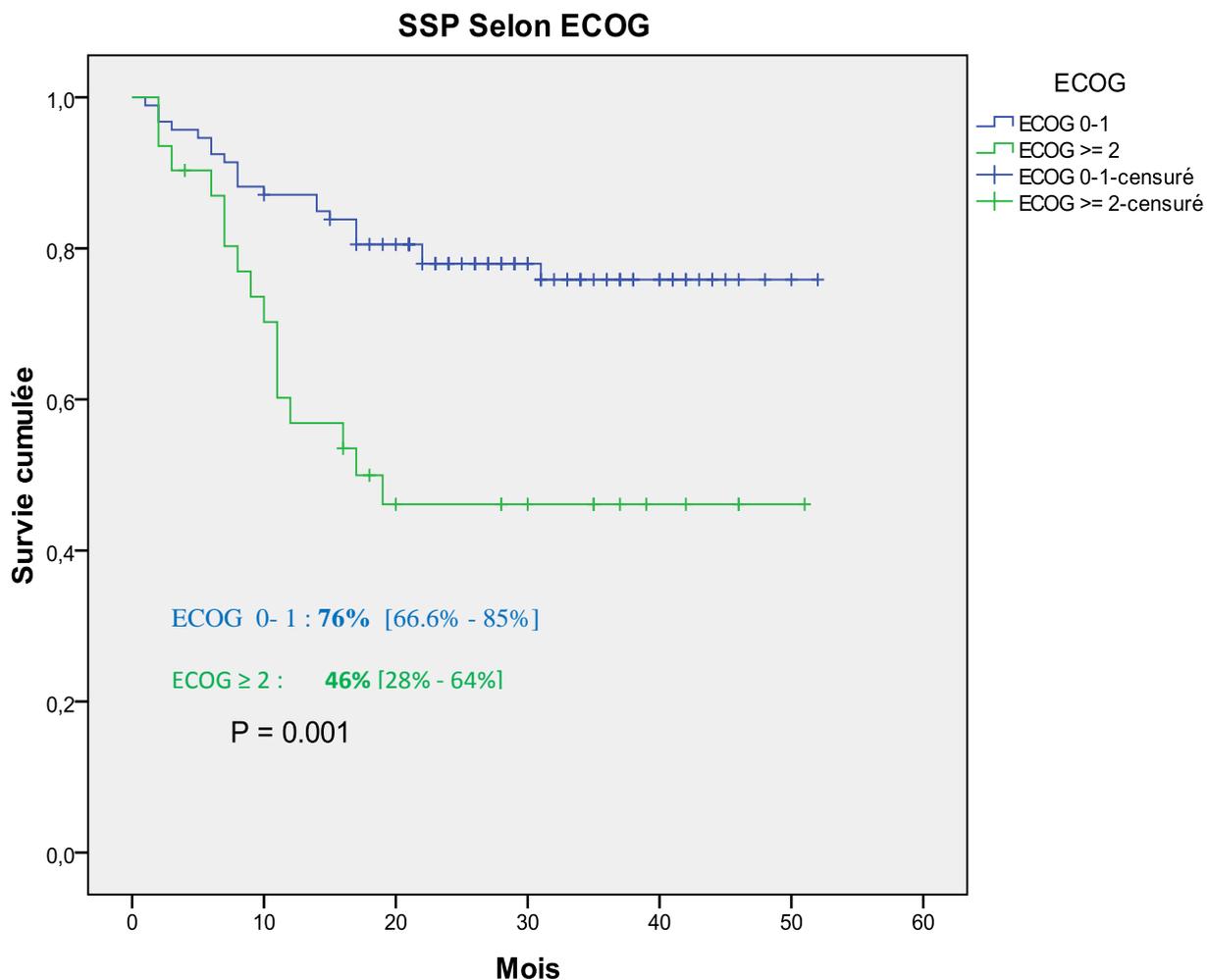


Figure 34: SSP à 52 mois Selon ECOG

3.4.4.4 Comparaison des survies selon les stades cliniques

3.4.4.4.1 Survie globale selon les stades cliniques localisés vs stades étendus (fig 35)

- Stades localisés I et II : 58 patients dont 10 sont décédés.
- Stades étendus III et IV : 66 patients dont 22 décès.
- La SG à 2 ans pour les stades I, II est de 89,7%, (IC à 95%, 82% à 97,7%) vs 71% (IC à 95%, 60% à 82%) pour les stades III et IV. La différence dans la SG à 2 ans entre les stades localisés et étendus est significative, **p= 0,01**.

- La SG à 52 mois pour les stades localisés est de **78,8%** ; IC à 95% [66,4% - 91%] vs **62,3%** pour les stades étendus avec IC à 95% [49% - 75,6%]. La différence entre les deux groupes est significative, **p = 0,029**.

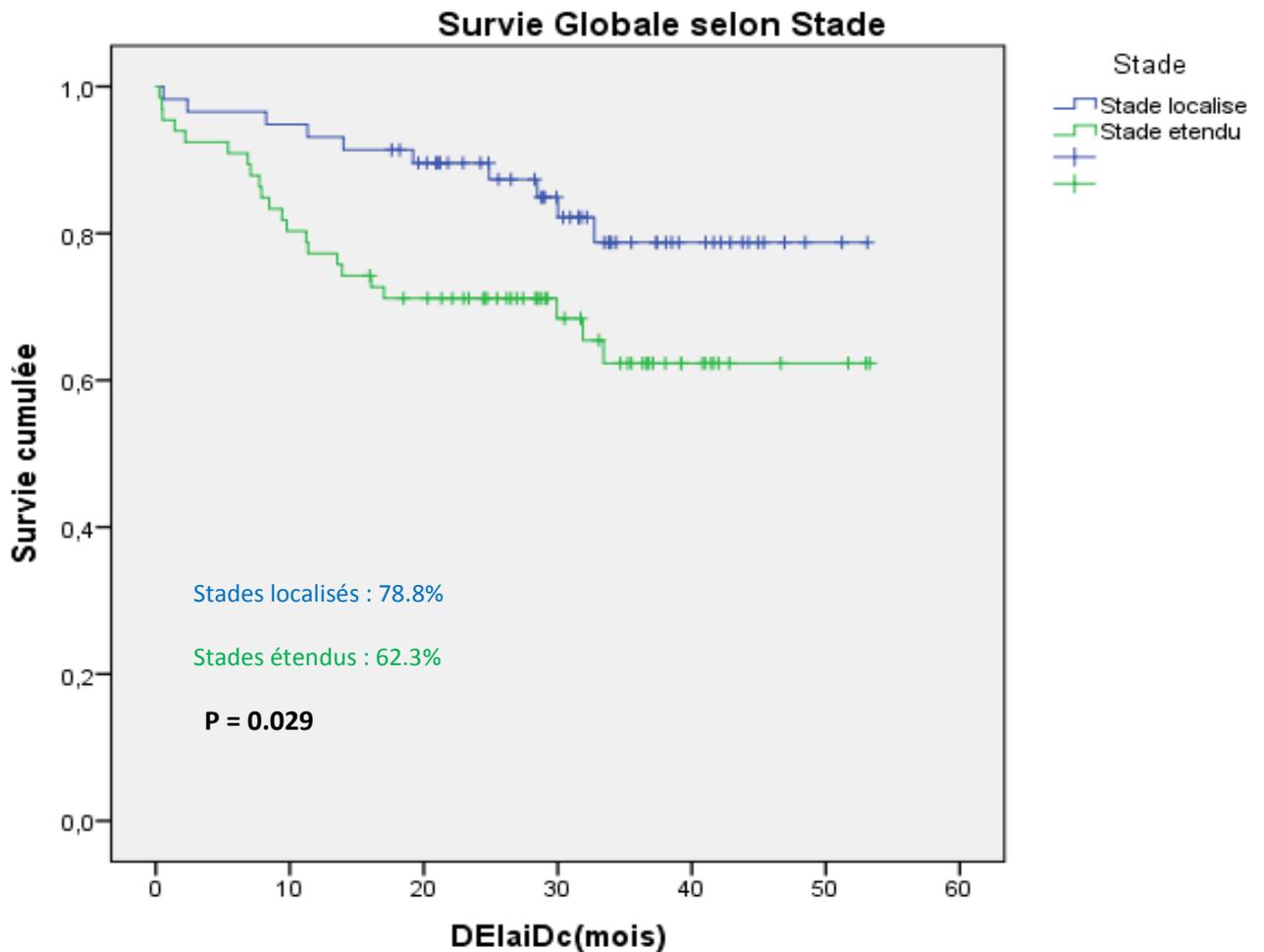


Figure 35 : SG à 52 mois selon les stades cliniques I, II vs III, IV

3.4.4.4.2 Survie sans événements selon les stades cliniques (fig 36)

- 10 événements ont été répertoriés pour les stades localisés, et 30 pour les stades étendus.

- La SSE à 2 ans pour les stades localisés est de 86,2% (IC à 95%, 77% à 95%) vs 58.9% IC à 95% [47% à 70,8%] pour les stades étendus. La différence de la SSE à 2 ans entre les deux stades est significative, **p = 0.001**.

- La SSE à 52 mois pour les stades localisés est de **81%** ; IC à 95% [70% - 92%] et la SSE pour les stades étendus est de **50.7%** avec IC à 95% [37% - 64%].

- La différence des SSE à 52 mois entre les deux stades localisés et étendus est significative, **P= 0.001**.

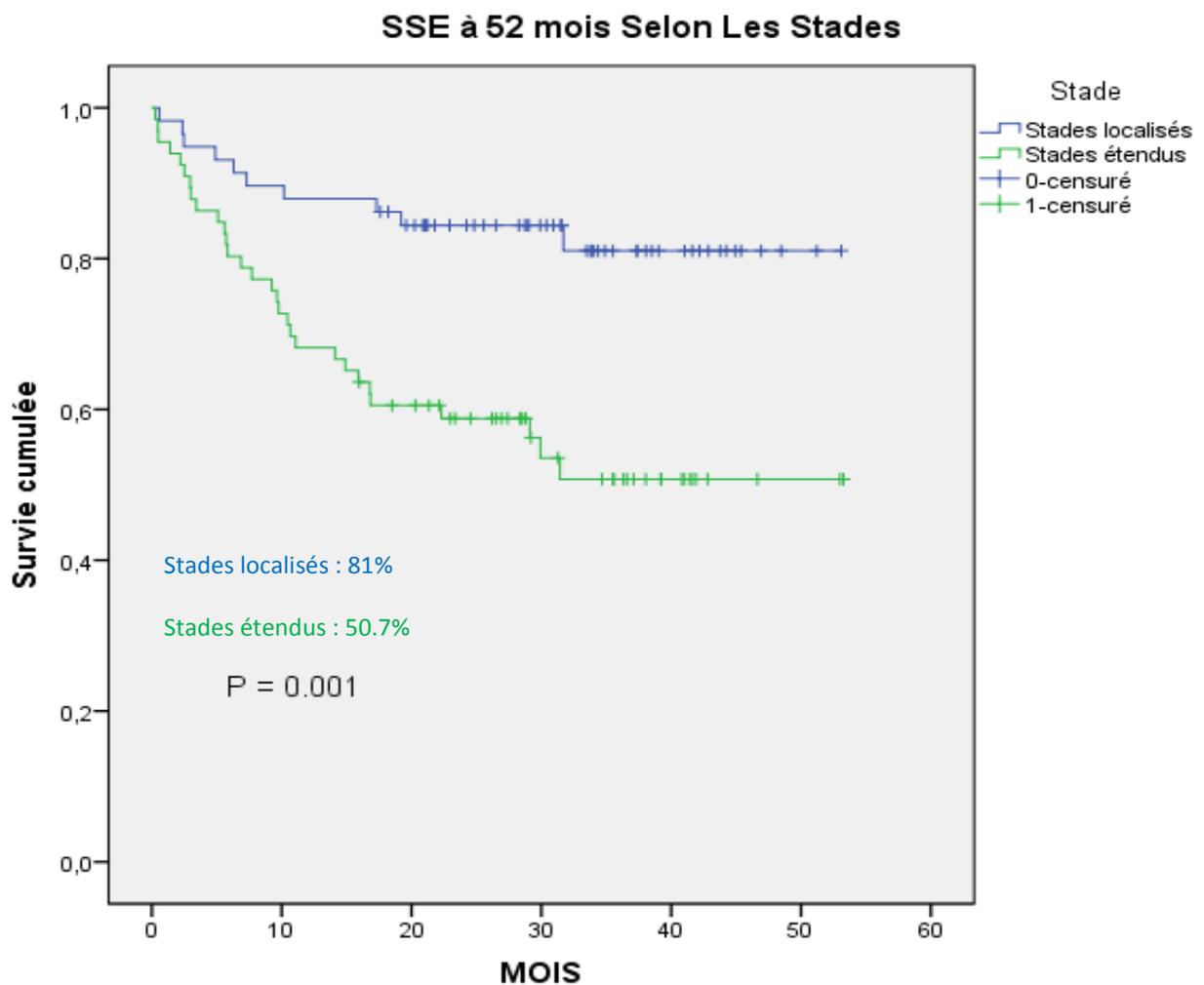


Figure 36: SSE à 52 mois selon les stades cliniques

3.4.4.4.3 Survie sans progression selon les stades cliniques (fig 37)

La SSP à 52 mois pour les stades localisés I, II est de **80%**, (IC à 95%, 69% à 91%)), versus **58.4%** (IC à 95%, 46% à 70,7%) pour les stades étendus. La différence entre les stades est significative, **p = 0.0045**.

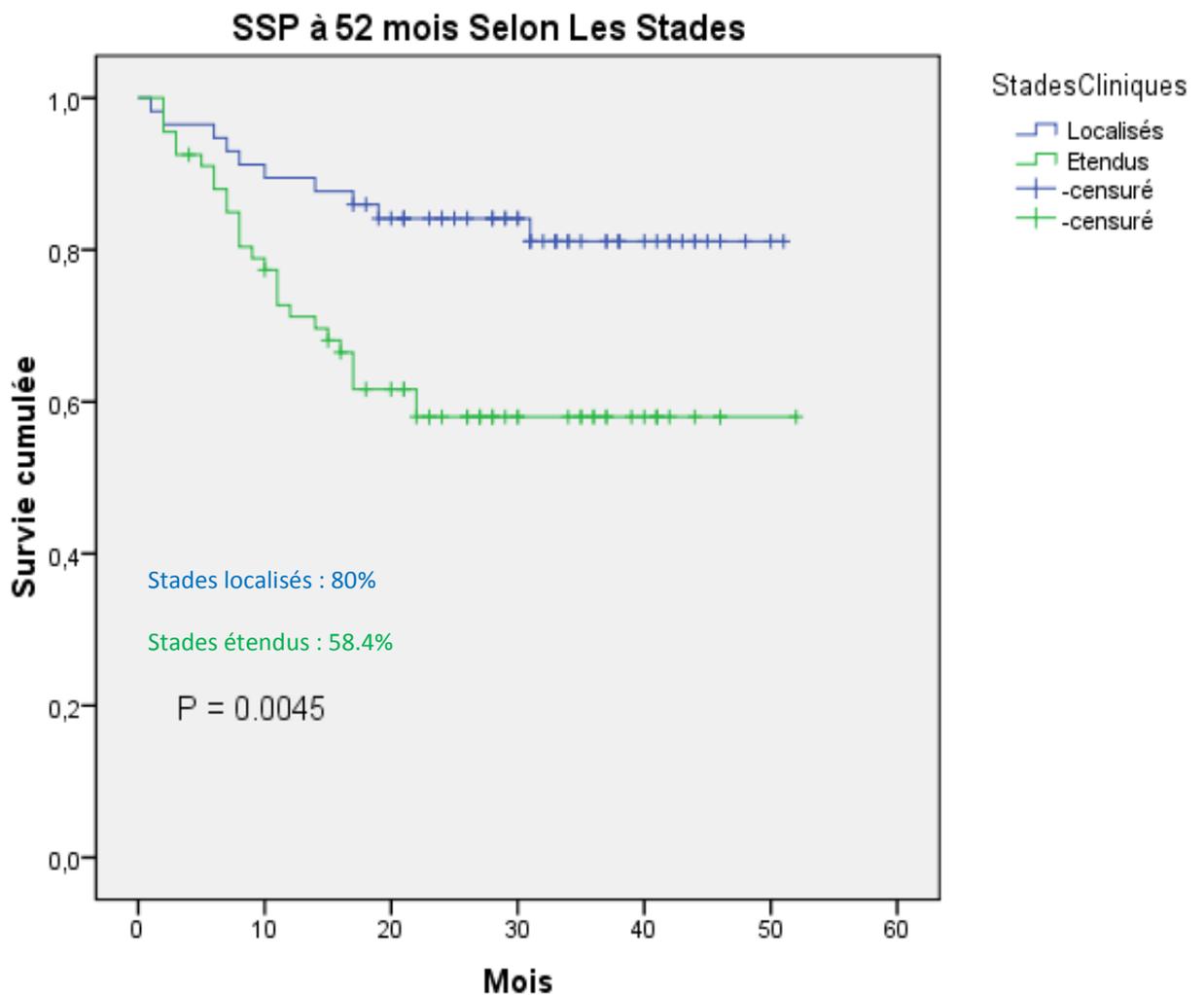


Figure 37: SSP à 52 mois selon les stades cliniques

3.4.4.5 Comparaison des Survies selon le nombre d'atteintes extranodales

3.4.4.5.1 Survie globale selon le nombre d'atteintes extranodales (fig 38)

- 101 pts avaient 0 ou 1 atteinte extranodale dont 23 décès (23%) et 23 pts avaient 2 atteintes extranodales ou plus dont 9 décès (39%).

- La survie globale à 52 mois selon 0 ou 1 atteinte extranodale est de **72.2%**, IC à 95% [62% 82,3%] vs **55.4%**, IC à 95% [31,5% 79,3%] pour 2 atteintes extranodales ou plus.

La différence de la survie globale pour 0 ou 1 atteinte et \geq à 2 atteintes n'est pas significative, **P = 0.107**.

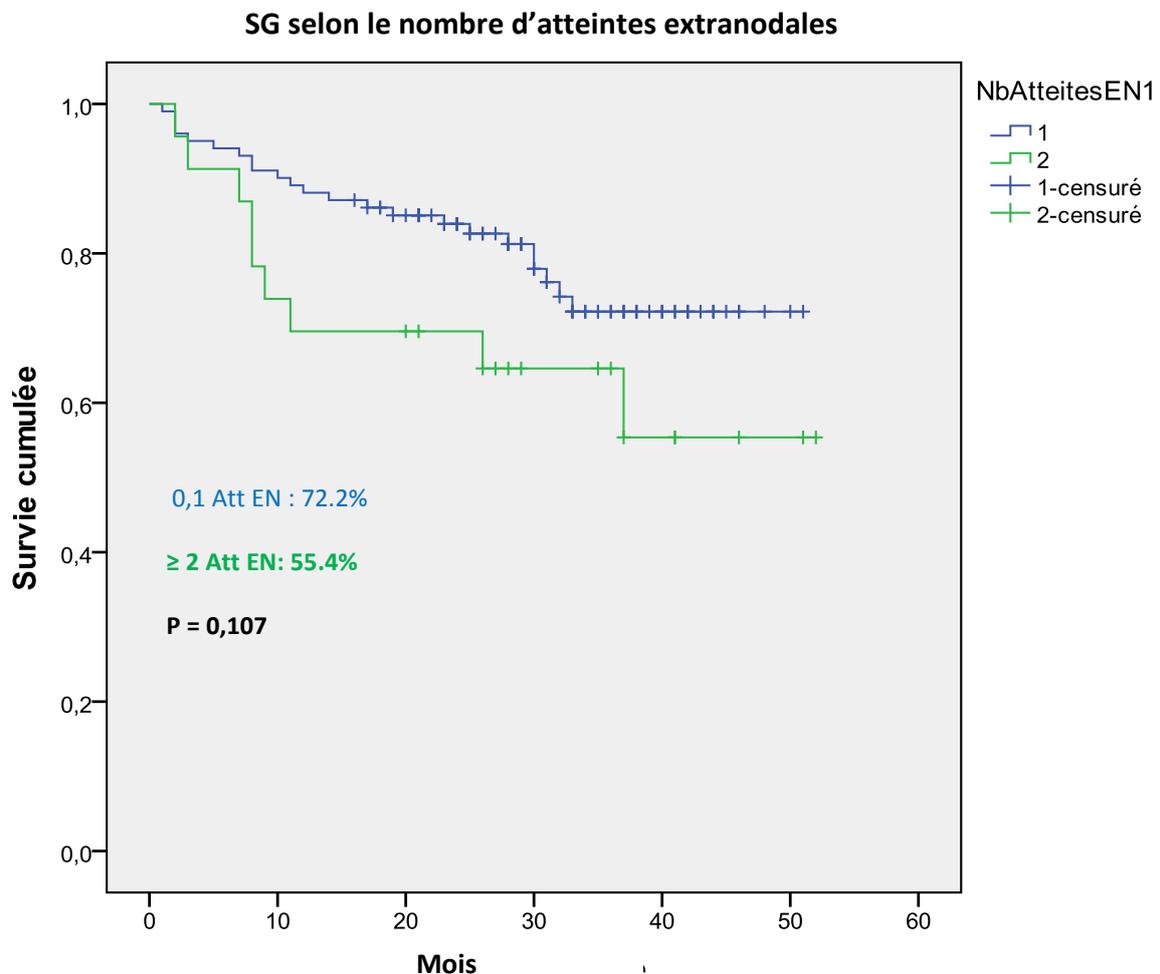


Figure 38: SG à 52 mois selon le nombre d'atteintes extranodales

3.4.4.5.2 Survie sans événements selon le nombre d'atteintes extranodales (fig 39)

La SSE est de **66%** [56% - 76%] pour 0 ou 1 atteinte extranodale vs **61%** [41.4% - 80.6%] pour 2 atteintes ou plus. La différence n'est pas significative, $P = 0.309$.

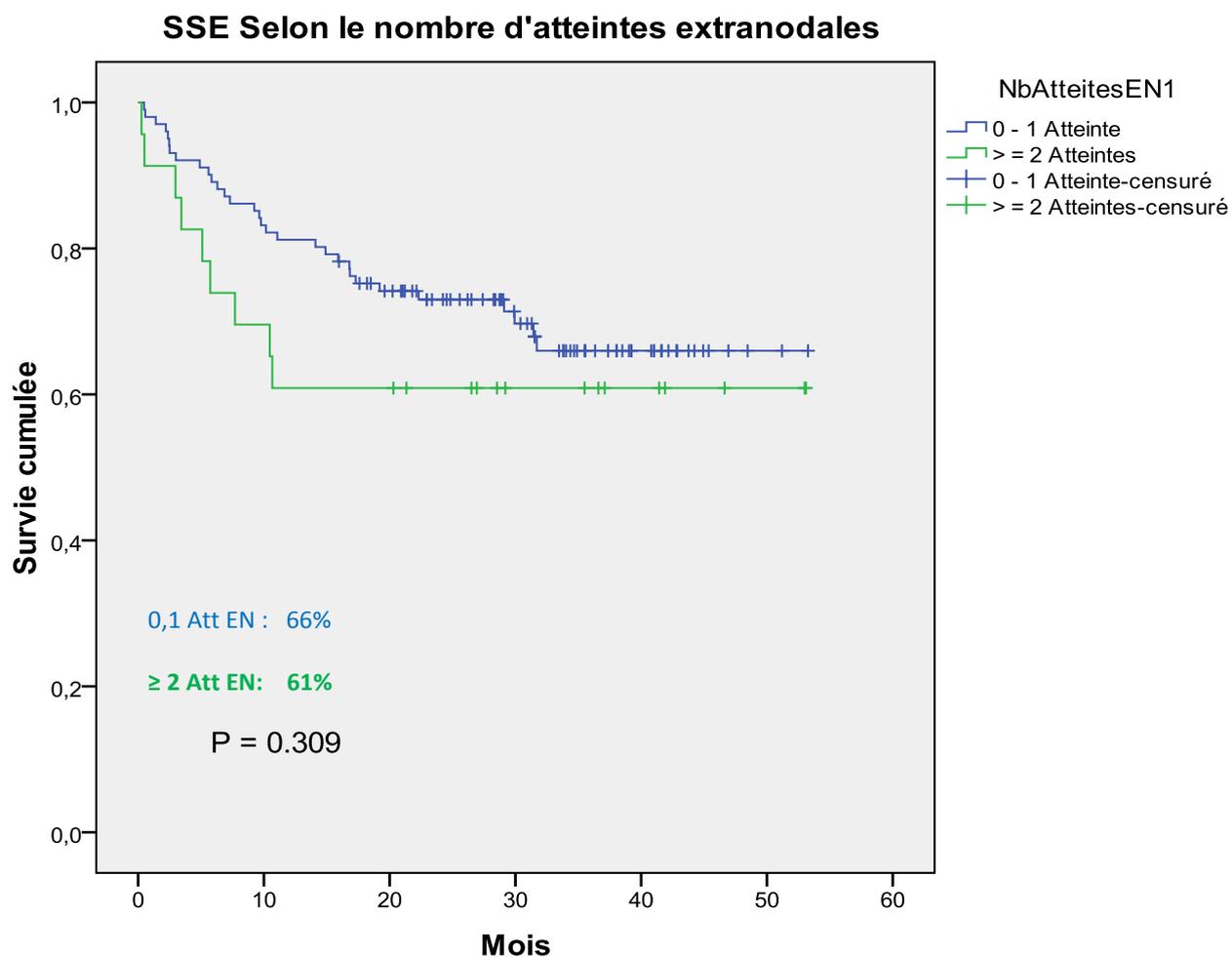


Figure 39: SSE à 52 mois selon le nombre d'atteintes extranodales

3.4.4.5.3 Survie sans progression à 52 mois selon le nombre d'atteintes extranodales

(fig40)

La SSP selon le nombre d'atteintes extranodales est de **70,4%**, IC à 95% [61% 79,8%] pour 0 ou 1 atteinte vs **60,9%**, pour 2 atteintes ou plus, IC à 95% [41% 80,6%]. La différence est non significative, $p = 0.235$.

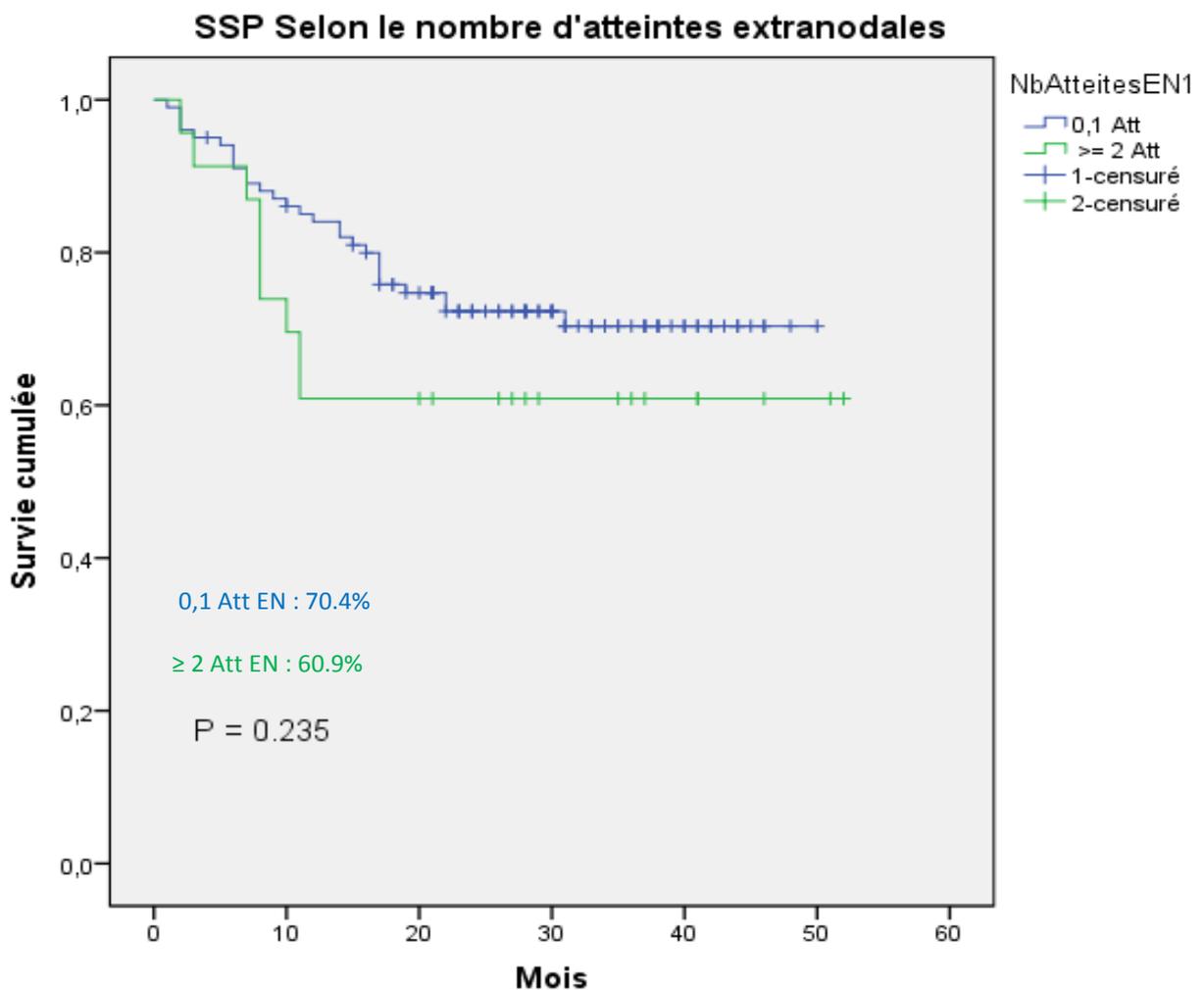


Figure 40: SSP à 52 mois selon le nombre d'atteintes extranodales

3.4.4.6 Comparaison des survies selon le taux de LDH

3.4.4.6.1 Survie globale selon le taux de LDH (fig 41)

- 1 seul décès soit (3%) a été noté pour un taux de LDH normal et 31(96,8%) pour un taux de LDH élevé.

- La SG à 52 mois est de **95,2%** pour le taux de LDH normal ; IC à 95% [86% - 100%], elle est de **58,4%** pour un taux de LDH élevé avec IC à 95% [46,2% - 70,5%].

- La différence de la SG entre les taux normal et élevé de LDH est significative, **P < 0.0001** (figure 35).

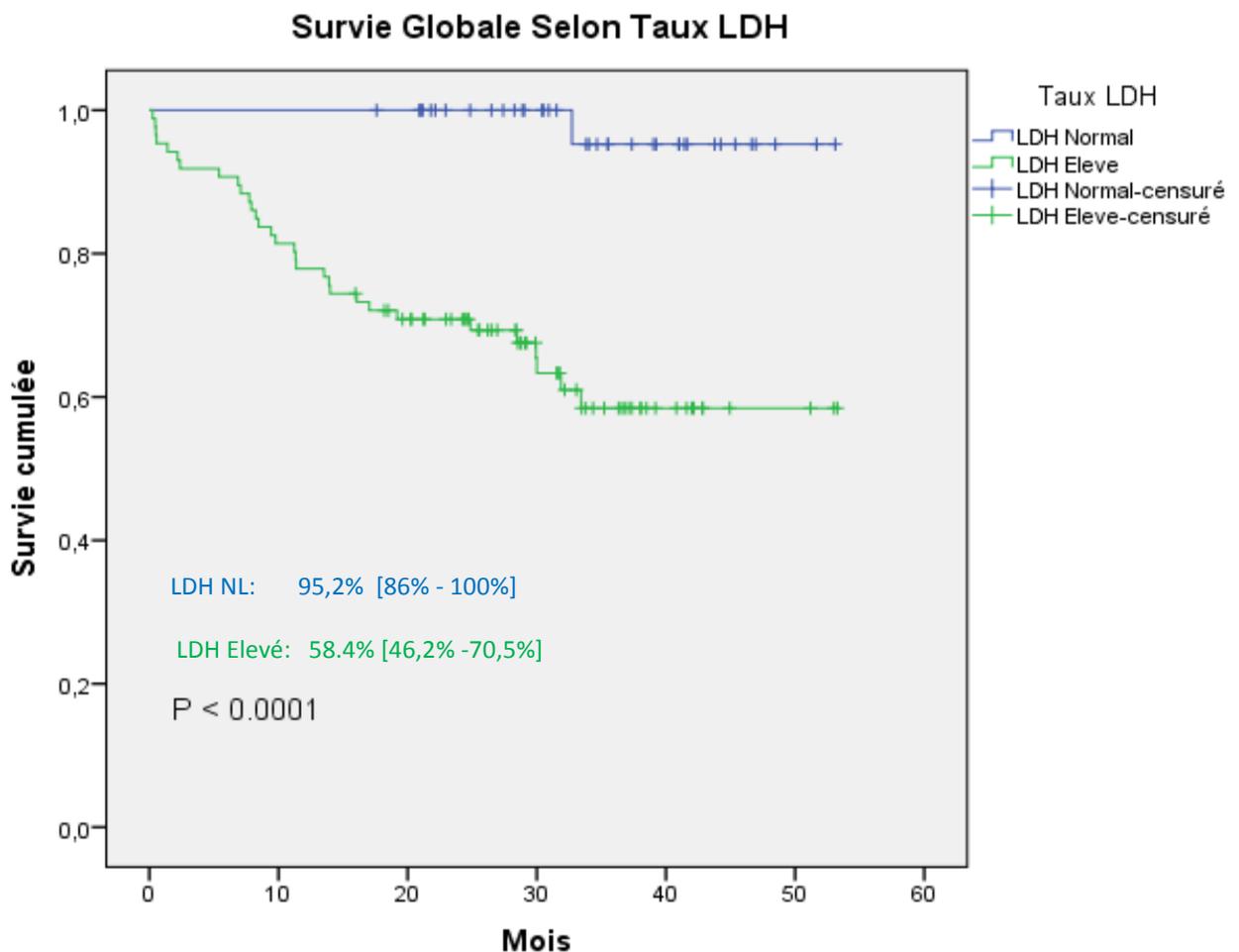


Figure 41 : Survie globale à 52 mois selon le taux de LDH

3.4.4.6.2 Survie sans événement à 52 mois selon le taux de LDH (fig 42)

- 2 événements sont apparus chez les patients avec un taux de LDH normal et 38 chez les patients avec un taux de LDH élevé.

- La SSE est de **90,7%** pour le taux de LDH normal, IC à 95% [78,3% - 100%].

- La SSE est de **53,7%** pour le taux de LDH élevé, IC à 95% [42,5% - 64,8%].

- La différence des taux de SSE selon le taux de LDH est significative, **P < 0.0001**.

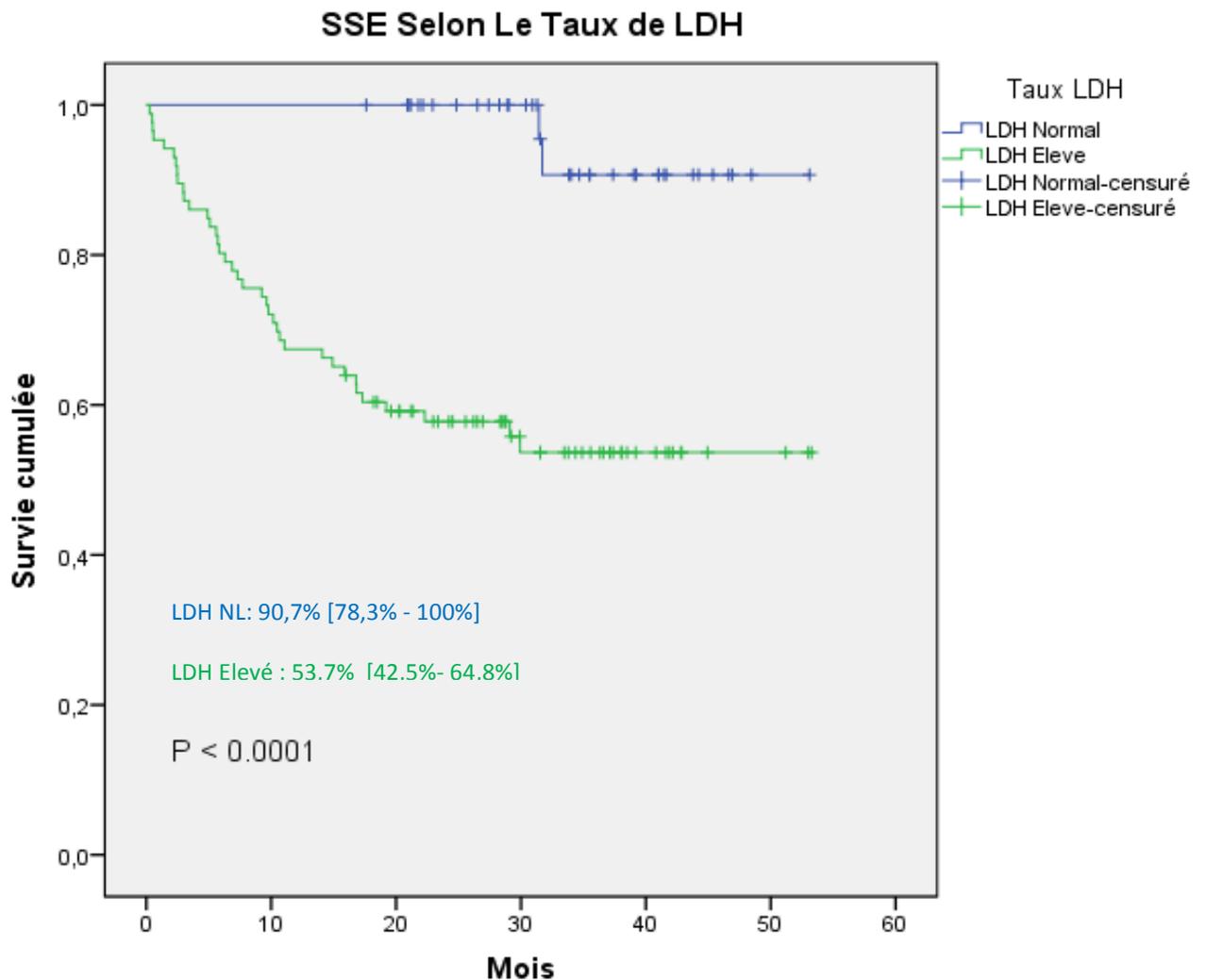


Figure 42 : Survie sans événement à 52 mois selon le taux de LDH

3.4.4.6.3 Survie sans progression à 52 mois selon le taux de LDH (fig 43)

Le taux de SSP est plus élevé pour le taux de LDH normal par rapport au taux de LDH élevé, **92,4%** (IC 95%, 82% à 100%) versus **58 %** (IC 95%, 47,4% à 68,5%) et la différence est significative, **p< 0.0001**.

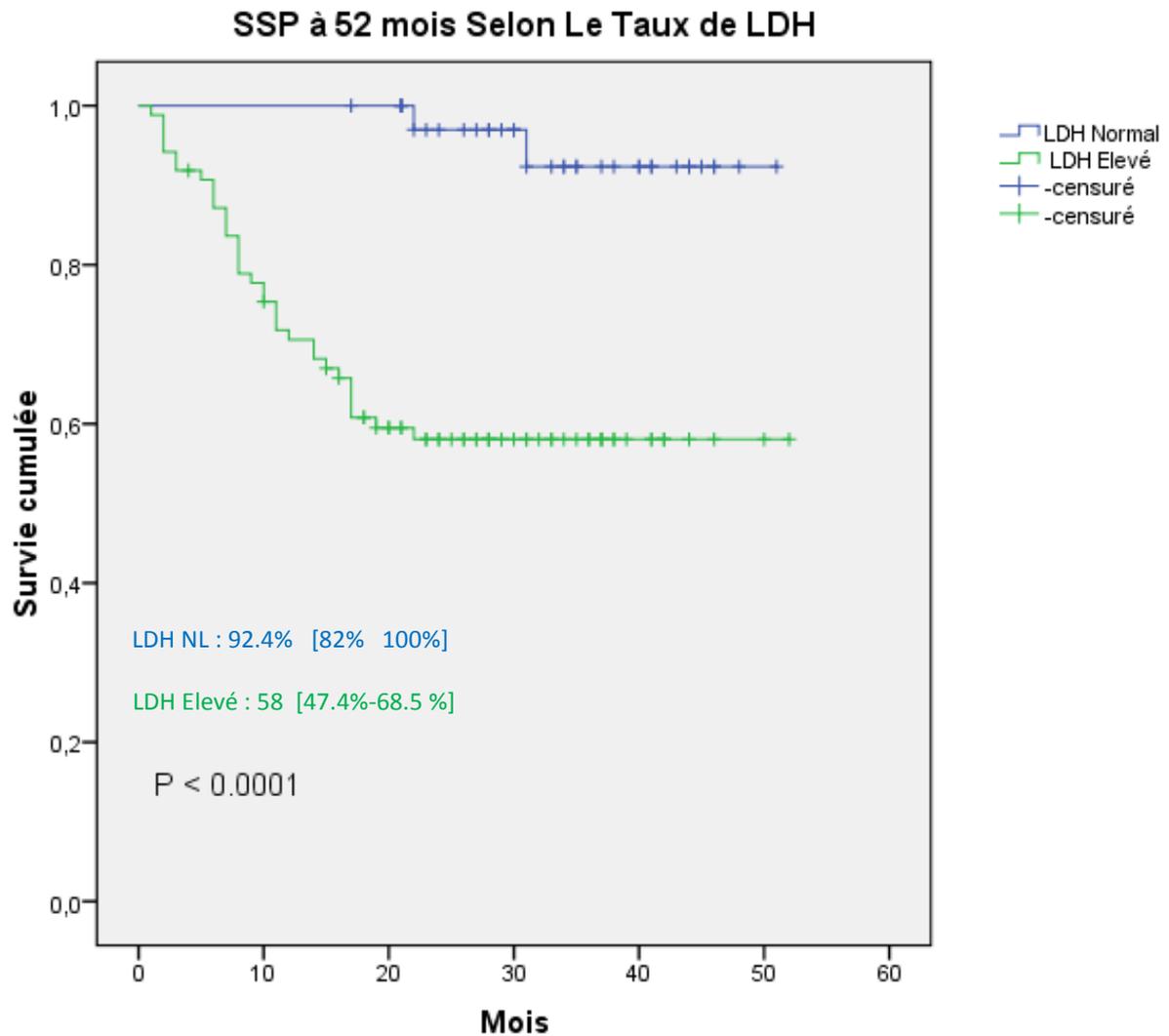


Figure 43: SSP selon le taux de LDH

3.4.4.7 Comparaison des survies à 52 mois selon IPI standard

3.4.4.7.1 Survie globale selon IPI standard (fig 44)

- 49 patients ont 0, 1 facteurs de risque selon IPI standard dont 5 pts sont décédés (10%), 26 pts ont 2 facteurs, 28 pts ont 3 facteurs, 21 pts ont 4, 5 facteurs avec respectivement 6 (23%), 11 (39%) et 10 (48%) décès.

-La médiane de survie globale du groupe pronostic 4, 5 facteurs est de 29,9 mois, la médiane de survie est non atteinte pour les autres groupes pronostics.

- La SG du groupe pronostic faible est de **85,2%**, IC à 95 % [72,4% - 98%], la SG du groupe intermédiaire faible est de **71,8%**, IC à 95% [52% - 91,5%], elle est de **60,3%** IC 95% [42% - 78,5%] dans le groupe intermédiaire élevé. La SG est de **49%** pour le risque élevé (> 3 facteurs) (IC à 95%, 25,6% à 72%). La différence des taux de SG entre les groupes pronostics est significatif, **P < 0,0001**.

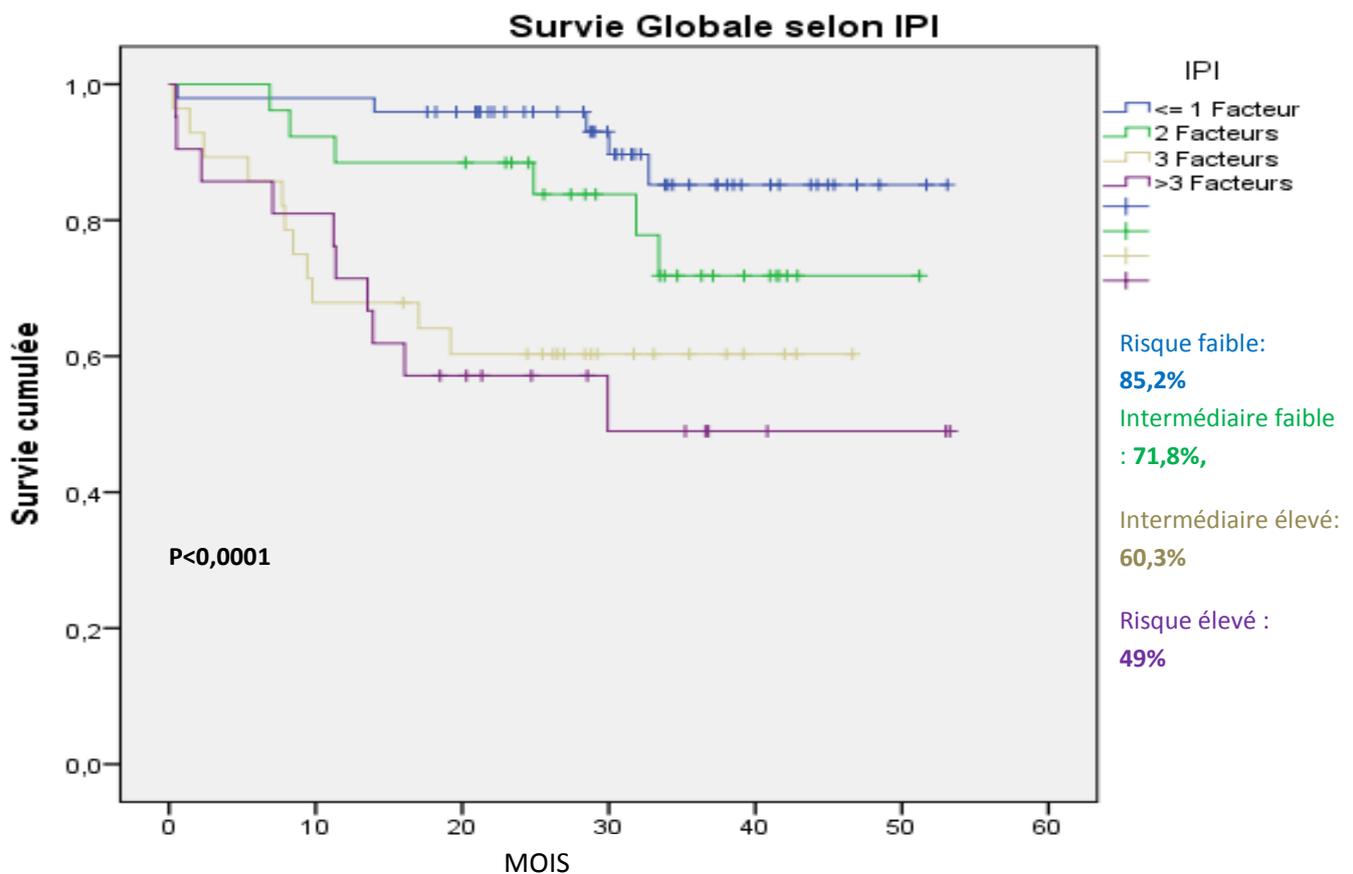


Figure 44: Survie globale selon IPI Standard

3.4.4.7.2 Survie sans événements selon IPI standard (fig 45)

- Nous avons noté 6 événements Pour IPI 0- 1 facteurs, 7 événements pour IPI 2 facteurs, 15 événements pour IPI 3 et 12 événements pour IPI 4 ,5 facteurs.

- La médiane de SSE pour IPI 3 facteurs est de 16,8 mois, la médiane de survie pour IPI 4,5 est de 23,3 mois et la médiane de SSE pour les autres groupes pronostics est non atteinte.

- La SSE est de **83,6%** IC à 95% [71% 96%], dans le groupe IPI 0,1, elle est de **71%**, IC 95% [52 89] pour IPI 2 facteurs, **45,7%**, IC à 95% [27% 64%] pour IPI 3 facteurs et **38,2%** pour IPI 4, 5 facteurs et la différence entre les groupes risque est significative, **P<0, 0001**.

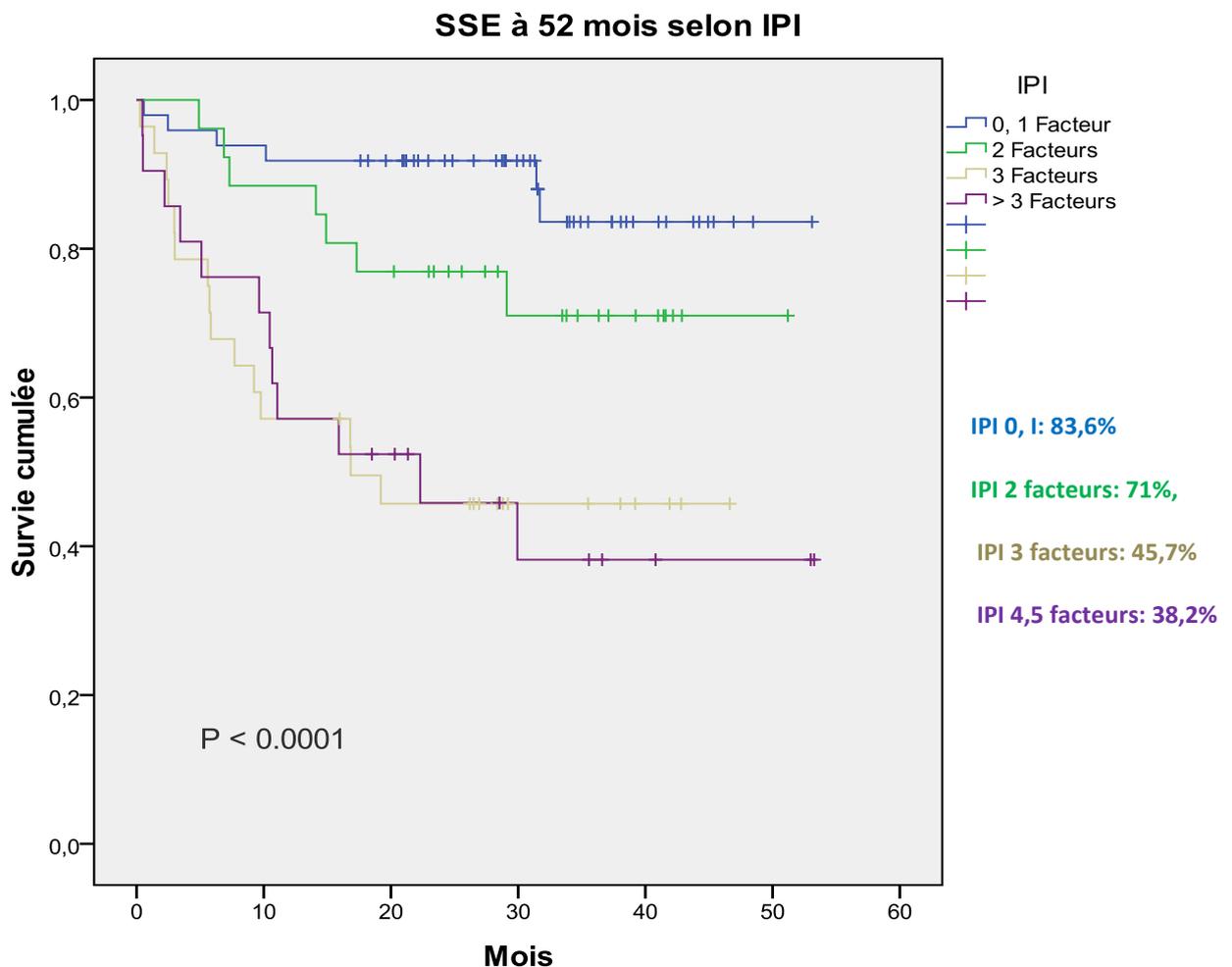


Figure 45: Survie sans événements selon IPI standard.

3.4.4.7.3 La survie sans progression selon IPI standard (fig 46)

- La médiane de SSP dans le groupe pronostique IPI, 3 facteurs de risque est de 19 mois, elle est de 22 mois dans le groupe pronostic 4,5 facteurs. La médiane pour les autres groupes est non atteinte.

- Le taux de SSP est plus élevé dans les groupes pronostiques 0,1 facteurs, et 2 facteurs : **85,5%** IC 95% [74% 97%] et **76,7%** IC95% [60,4% 93%]. La SSP est moins bonne dans les groupes 3 facteurs et 4,5 facteurs : **48%** IC 95% [29% 67%] et **43%** IC 95% [20% 66%] et la différence entre les groupes pronostiques est significative, **p < 0,0001**.

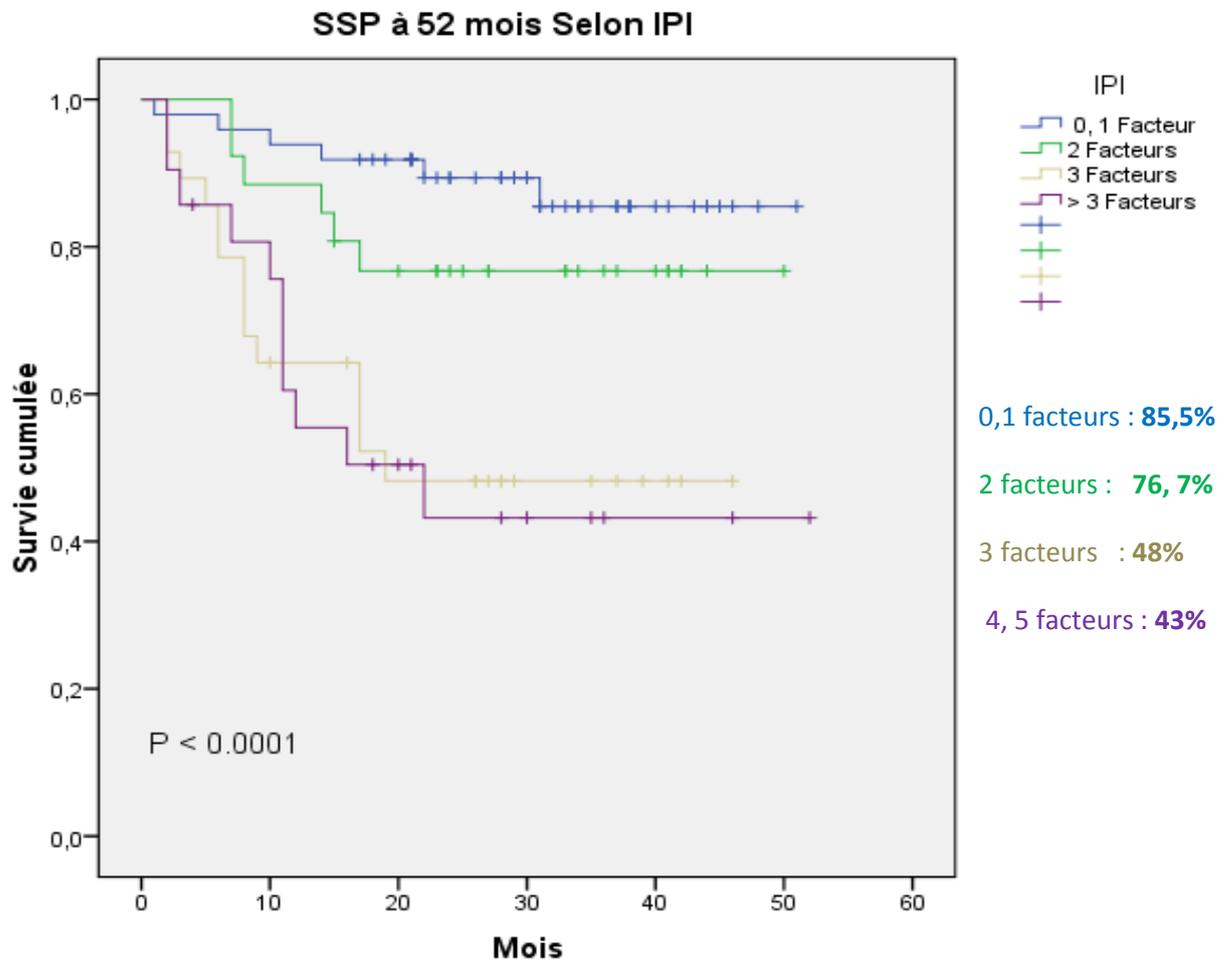


Figure 46: SSP selon IPI standard

3.4.4.8 Comparaison des survies selon IPI ajusté à l'âge

3.4.4.8.1 Survie globale à 52 mois selon IPI-aa (fig 47)

- La SG est de **89 %**, IC à 95% [73,4% - 100%] pour le groupe faible risque. Elle est de **80 %** IC à 95% [65.4% - 95%] pour l'intermédiaire faible vs **57%** pour l'intermédiaire élevé, IC à 95% [37.6% - 76.5%] vs **53.6%** [32% - 77.8%] pour le groupe de risque élevé.

-La différence entre les groupes est significative, **P = 0,003**.

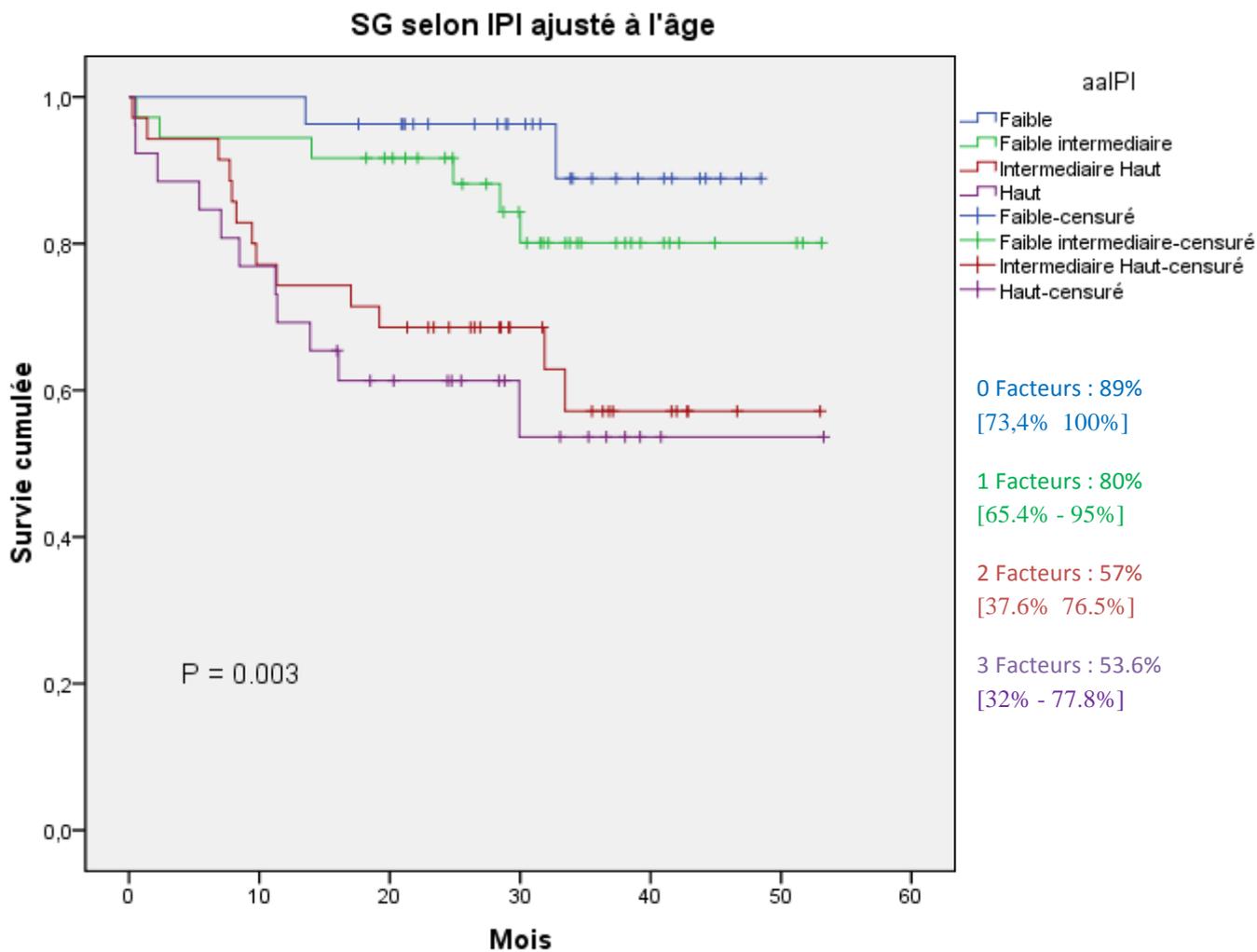


Figure 47: Survie globale selon IPI aa

3.4.4.8.2 Survie sans événements à 52 mois selon IPI aa (fig 48)

- La médiane de survie sans événements du groupe pronostic IPI aa ,3 facteurs de risque est de 17 mois, IC à 95% [1m 36 m], la médiane pour les autres groupes est non atteinte.

- La SSE du groupe IPI aa 0 facteur de risque est de **89%**, IC à 95% [73.4% 100%] vs **78.7%** IC à 95% [64.2% 93%] pour IPI aa 1 facteur vs **51,8%**, IC 95% [34% 69.6%] pour IPI aa 2 facteurs vs **39%** [19% - 59.4%] pour IPI aa 3 facteurs de risque. la différence entre les groupes de risque est significative, **P < 0,0001**.

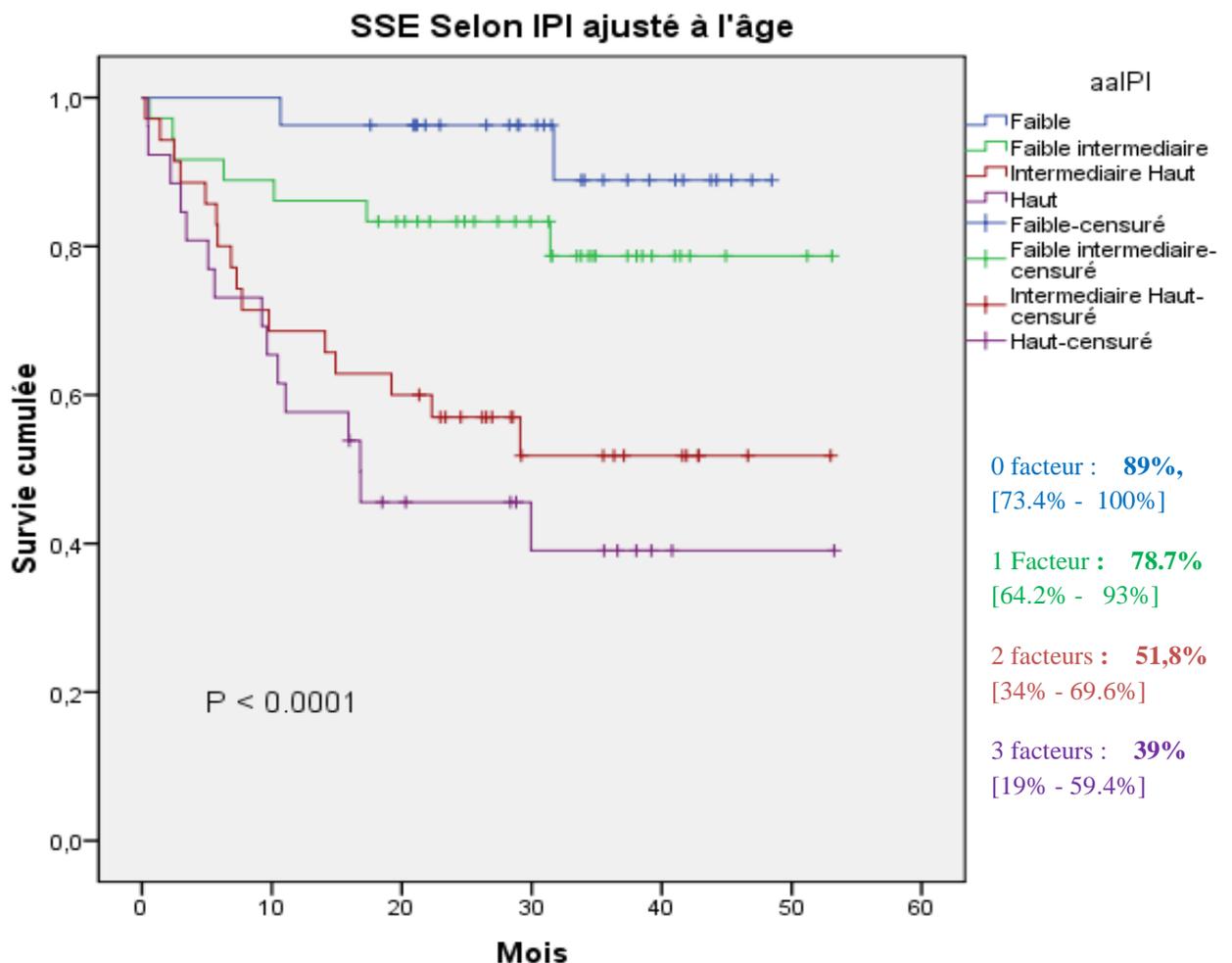


Figure 48: Survie sans événements selon IPI ajusté à l'âge

3.4.4.8.3 SSP à 52 mois selon IPI aa (fig 49)

- La médiane de SSP dans le groupe IPI aa élevé est de 17 mois, IC à 95% [9m – 24m], la médiane pour les autres groupes est non atteinte.

La SSP dans le groupe 0 facteur de risque est de **89.4 %**, IC à 95% [75% - 100%], la SSP est de **80%** IC à 95% [70% - 93%] dans le groupe 1 facteur vs **58.9%** dans le groupe 2 facteurs de risque, IC à 95% [42% - 75.5%] vs **43.6%** [24% - 63.2%] pour IPI aa 3 facteurs .

-La différence entre les groupes de risque est significative, **P < 0.0001**.

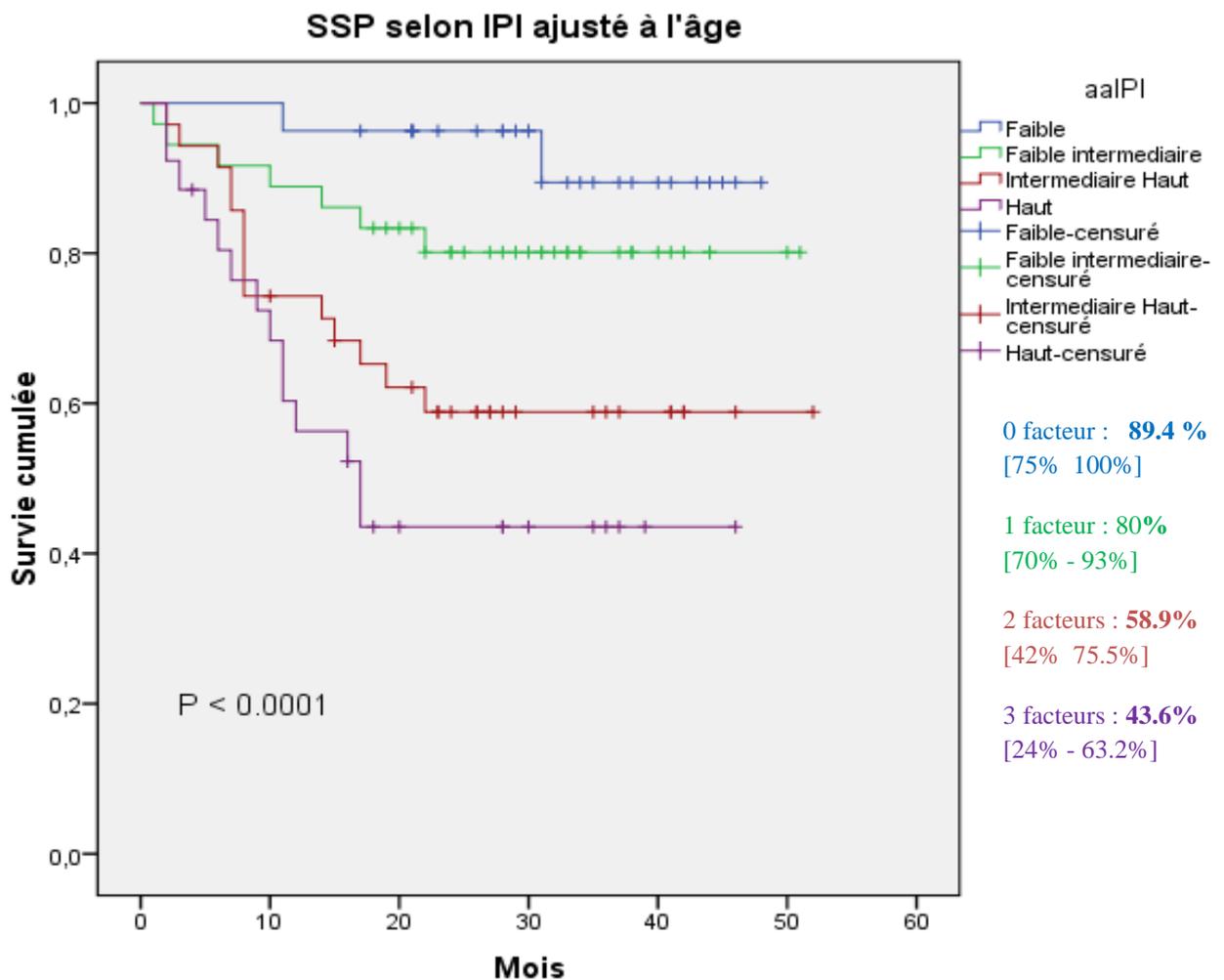


Figure 49: SSP selon IPI ajusté à l'âge

3.4.4.9 Comparaison des survies selon IPI révisé (R IPI)

3.4.4.9.1 Survie globale à 52 mois selon R IPI (fig 50)

- 22 pts sont de très bon pronostic (0 facteurs de risques), 53 pts sont de bon pronostic (1 ou 2 facteurs) et 49 pts sont de mauvais pronostic (3, 4, 5) facteurs avec respectivement 1 décès, 10 décès et 21 décès.

- La SG du groupe R IPI de très bon pronostic est de **90%**, IC à 95% [71.3% 100%) vs **76.1%**, IC à 95% [62.5% 89.6%] pour le groupe de bon pronostic vs **55%**, IC 95% [40% 70%] pour le mauvais pronostic.

-La différence entre les groupes est significative, **P<0.0001**.

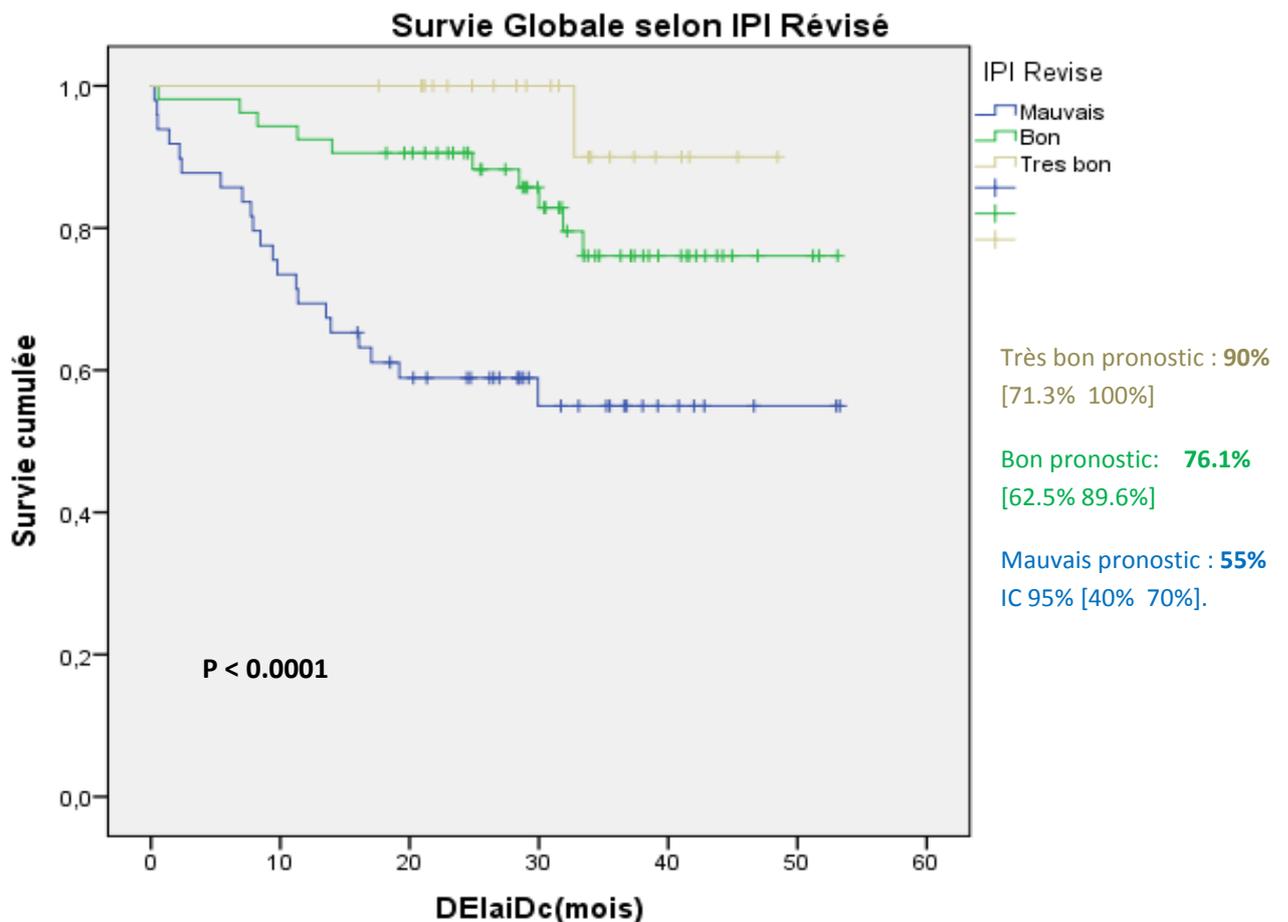


Figure 50: Survie globale selon IPI révisé

3.4.4.9.2 Survie sans événements à 52 mois selon R IPI (fig 51)

- Les 40 événements sont répartis entre 26 événements dans le groupe mauvais pronostic, 13 dans le bon pronostic et 1 seul dans le très bon pronostic.

- La médiane de survie dans le groupe de mauvais pronostic est de 22 mois, IC à 95% [4m 41m]. La médiane n'est pas atteinte pour les autres groupes.

- La SSE est de **90%**, IC 95% [71% 100%] dans le groupe très bon pronostic versus **73.5%**, IC 95% [60.7% 86%] dans le groupe bon pronostic versus **44.3%**, IC à 95% [29% 59%] dans le mauvais pronostic.

-La différence entre les groupes pronostic est significative, **P < 0.0001**.

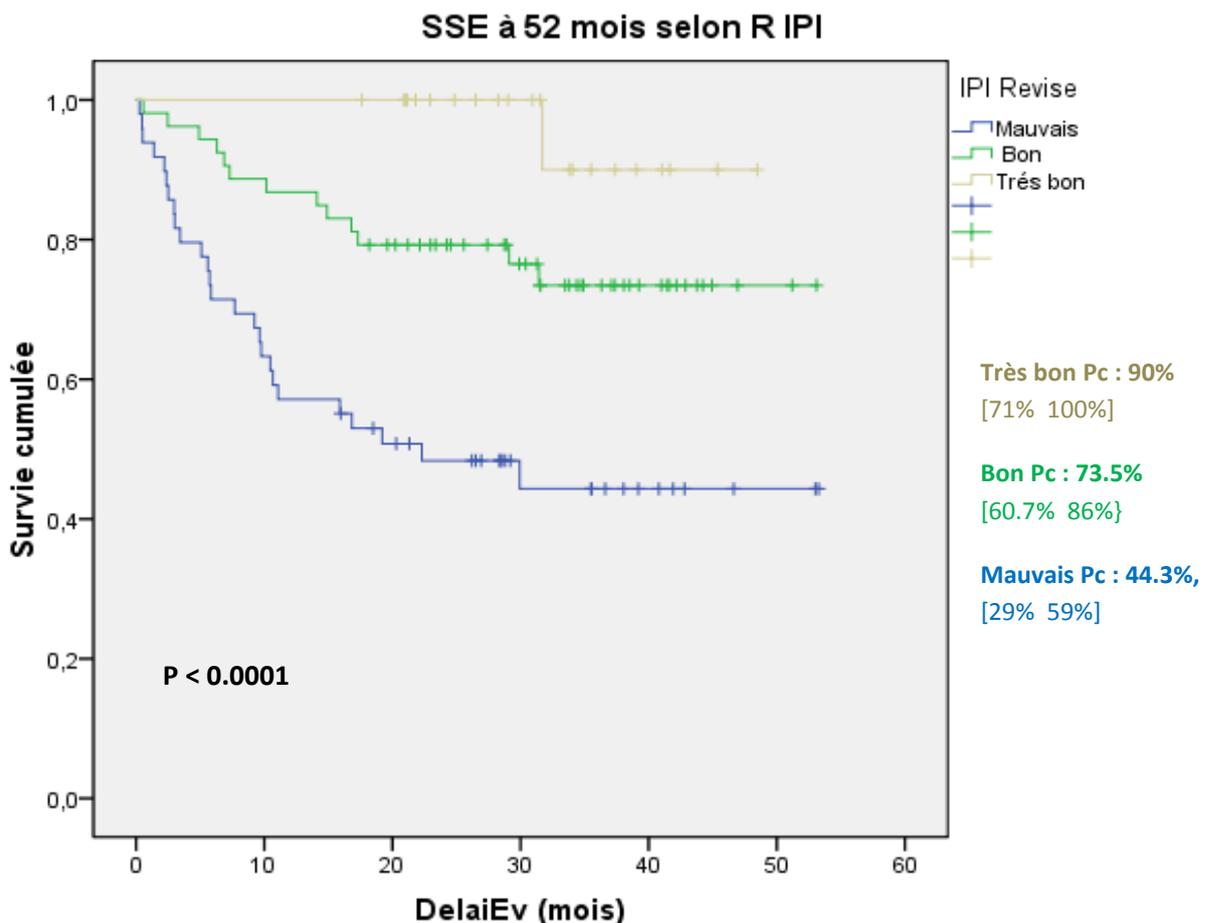


Figure 51: Survie sans événements selon IPI révisé

3.4.4.9.3 Survie sans progression à 52 mois selon IPI révisé (fig 52)

- Aucun événement n'a été observé dans le groupe très bon pronostic.

- La médiane de SSP est de 23 mois dans le groupe mauvais pronostic. La médiane de SSP dans les autres groupes pronostics n'est pas atteinte.

- La SSP est de **100%** dans le groupe très bon pronostic versus **77.6%** IC à 95% [66.6% 88.5%] dans le groupe bon pronostic versus **48.8 %** IC 95% [34% 63,3%] dans le mauvais pronostic et la différence de la SSP entre les groupes pronostics est significative, **p <0.0001**.

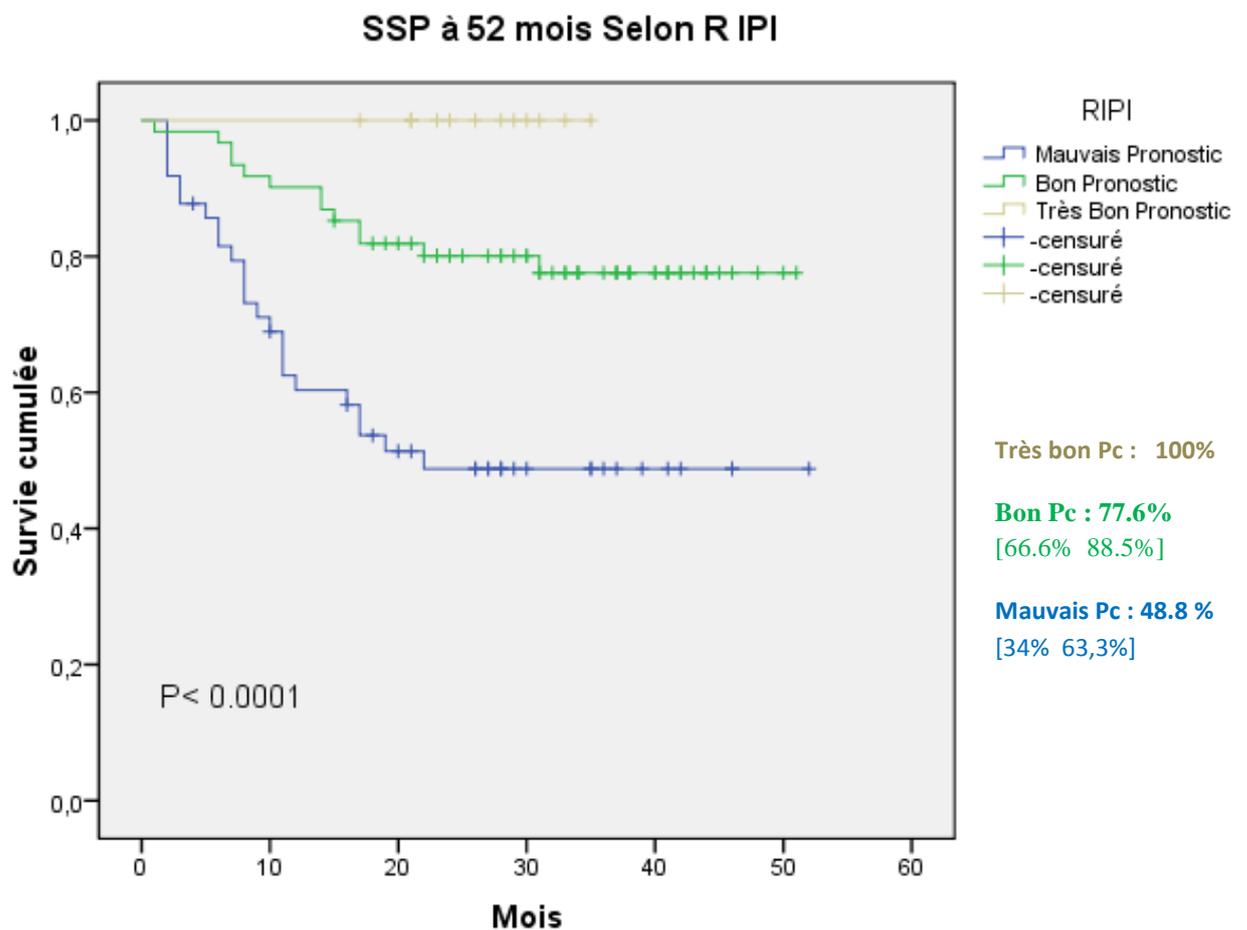


Figure 52: SSP selon R IPI

3.4.4.10 Comparaisons des survies selon les formes Bulky

3.4.4.10.1 Survie globale à 52 mois selon bulky (fig 53)

-- La SG selon la présence ou l'absence de formes Bulky ≥ 7.5 cm

- Parmi les 51 pts avec une forme bulky ≥ 7.5 cm, 18 (35%) sont décédés et parmi les 73 pts sans formes bulky 14 (19%) sont décédés.

- Le taux de SG est de **75.8%**, IC à 95% [63.6% 88%] dans les formes non bulky, il est de **61.7%** dans les formes bulky ≥ 7.5 cm, IC 95% [47% 76%]

- la différence entre les deux formes n'est pas significative, $P = 0.066$.

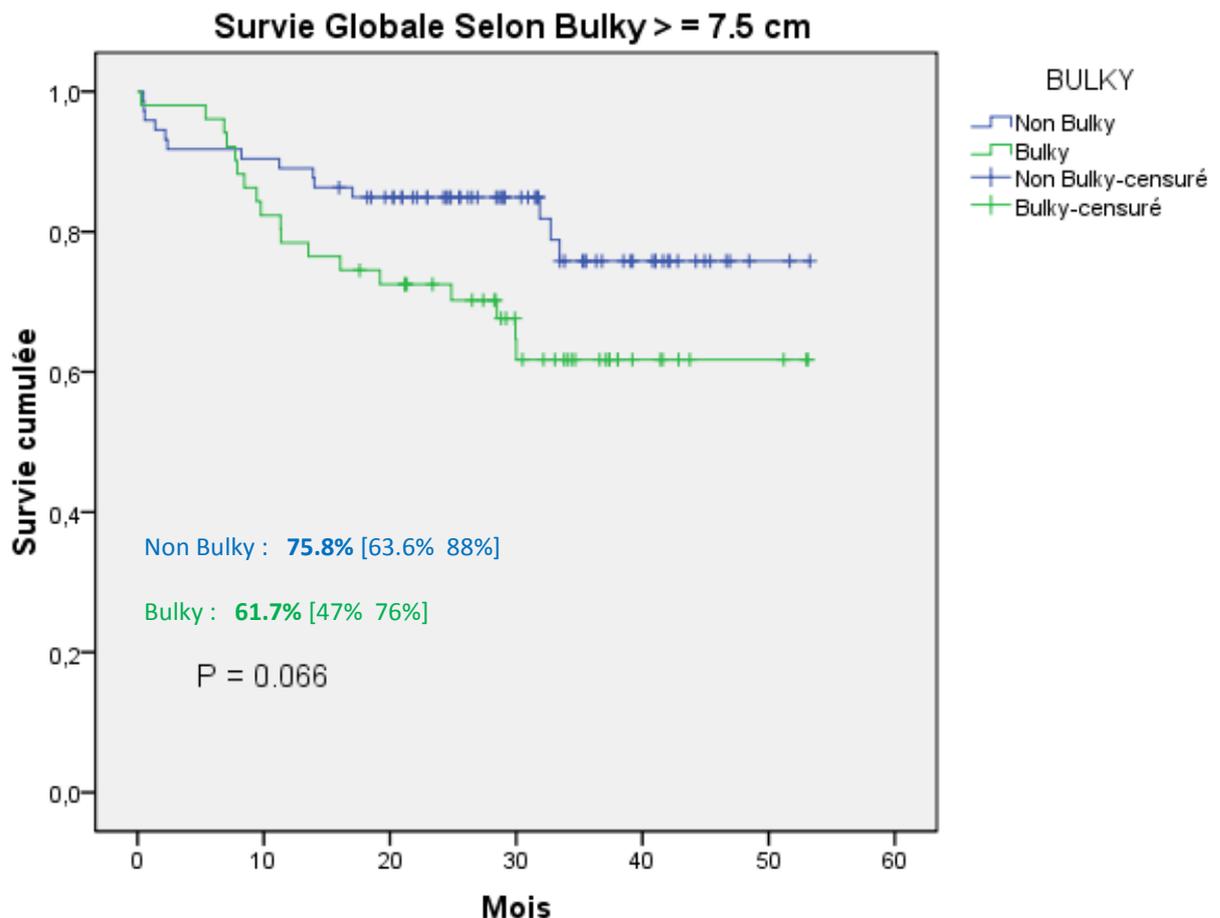


Figure 53: SG à 52 mois selon Bulky ≥ 7.5 cm

-- SG à 52 mois selon la présence ou l'absence de Bulky ≥ 10 cm (fig 54)

- 36 pts ont la forme bulky ≥ 10 cm et 13/36 pts (36%) sont décédés.

- La survie globale est de **74 %**, IC à 95% [63% 84.7%] dans les formes sans bulky, la SG est de **55.7%** dans les formes avec bulky ≥ 10 cm avec IC à 95% [35.5% 76%].

-La différence entre les formes avec bulky ≥ 10 cm et les non bulky n'est pas significative, $p= 0.142$.

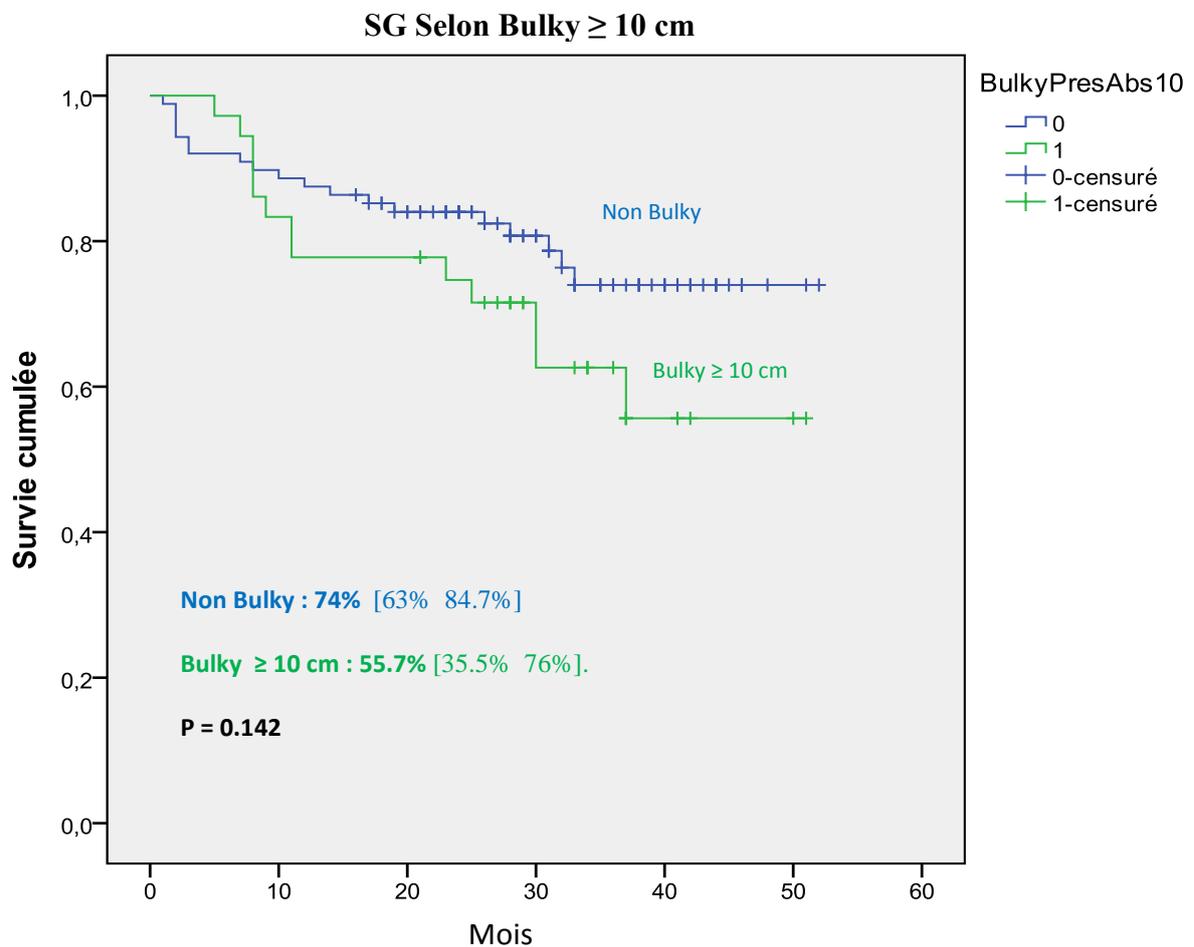


Figure 54: SG à 52 mois selon Bulky ≥ 10 cm

3.4.4.10.2 Survie sans événements à 52 mois selon les formes bulky

-- SSE selon la présence ou l'absence de bulky ≥ 7.5 cm (fig 55)

19 (37%) événements sont apparus dans les formes bulky > 7.5 cm et 21 (28.7%) dans les formes sans bulky.

Le taux de SSE est de **67.7%** [55% 79.5%] dans les formes sans bulky versus **61,6%** [47.7% 75.5%] dans les formes avec bulky ≥ 7.5 cm, Log-Rank $p = 0.368$, non significatif.

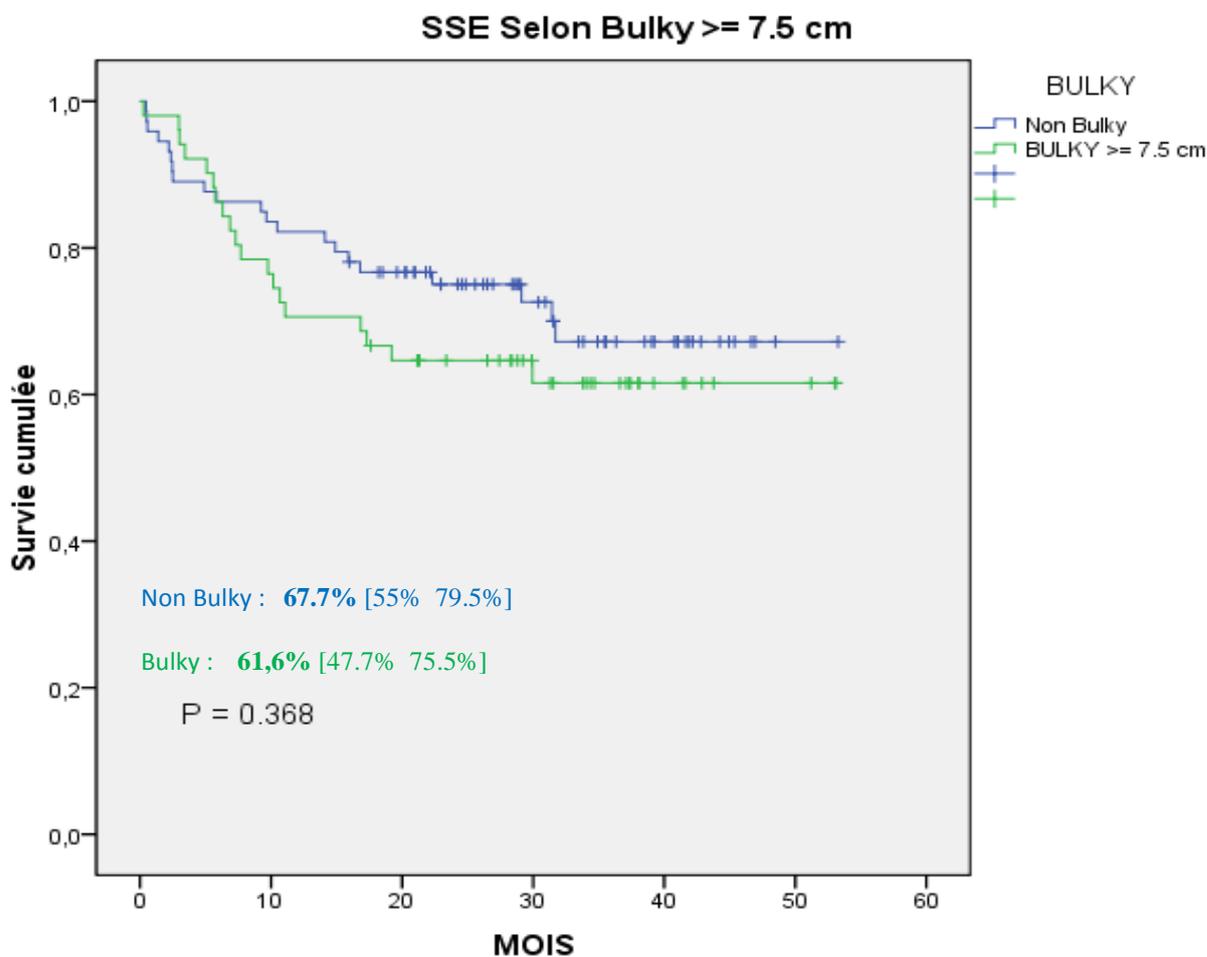


Figure 55 : SSE Selon Bulky ≥ 7.5 cm

3.4.4.10.3 Survie sans progression à 52 mois selon les formes bulky

-- SSP selon la présence ou l'absence de bulky > 7.5 cm (fig 56)

La SSP des formes non bulky est de **70%**, IC à 95% [58.6% 81%] vs **66%**, IC à 95% [53% 79%] dans les formes bulky ≥ 7.5 cm et la différence est non significative, $p = 0.475$.

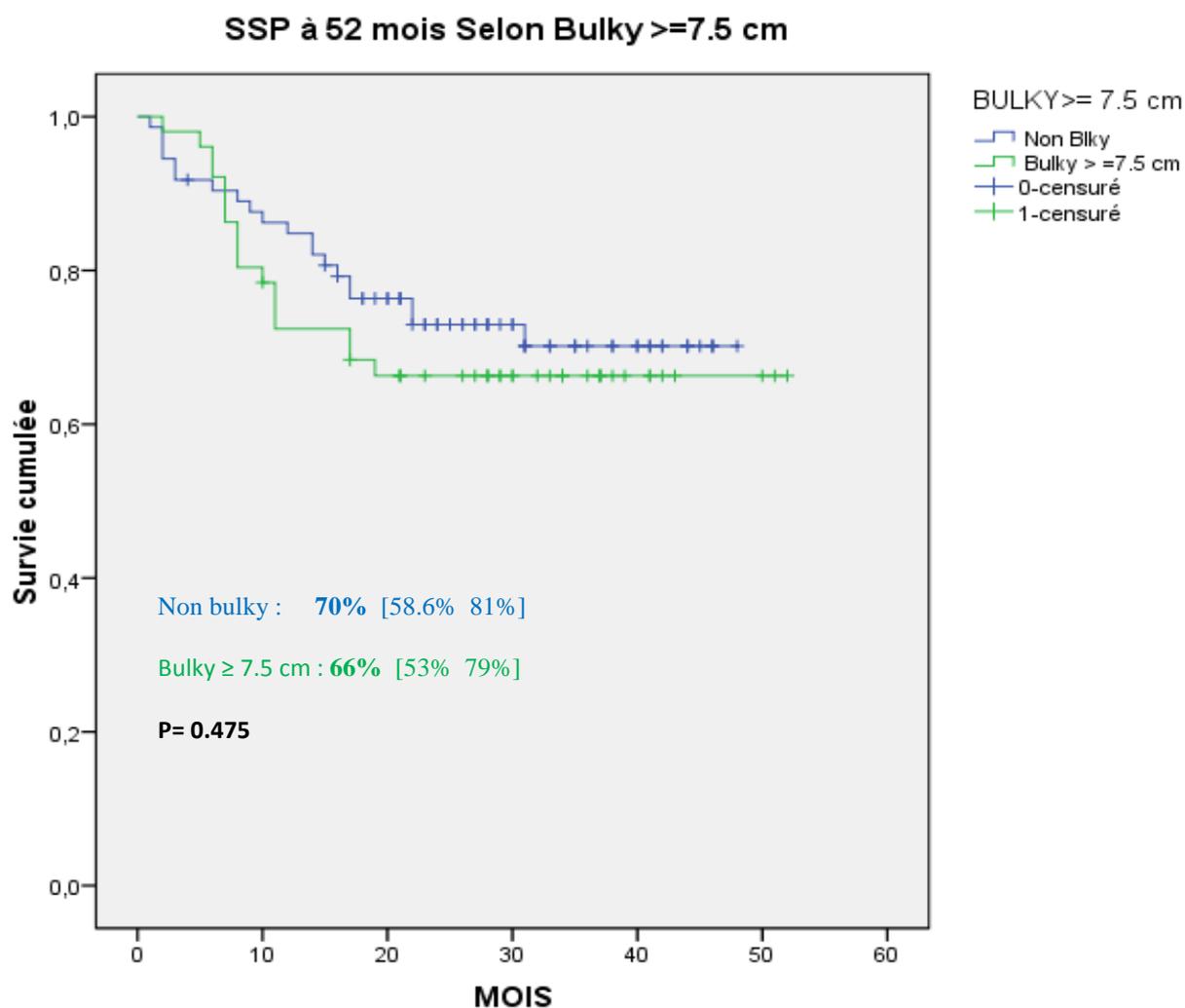


Figure 56: SSP selon la présence ou l'absence de forme bulky ≥ 7.5 cm

-- SSP selon l'absence ou la présence de forme bulky ≥ 10 cm (fig 57)

Pour les formes bulky ≥ 10 cm, la SSP est de **64%**, IC 95% [48,3% 79,6%] vs **70,6%**, IC 95% [60,4% 80,7%] dans les formes non bulky.

La différence entre les bulky ≥ 10 cm et les non bulky est non significative, $p = 0,344$.

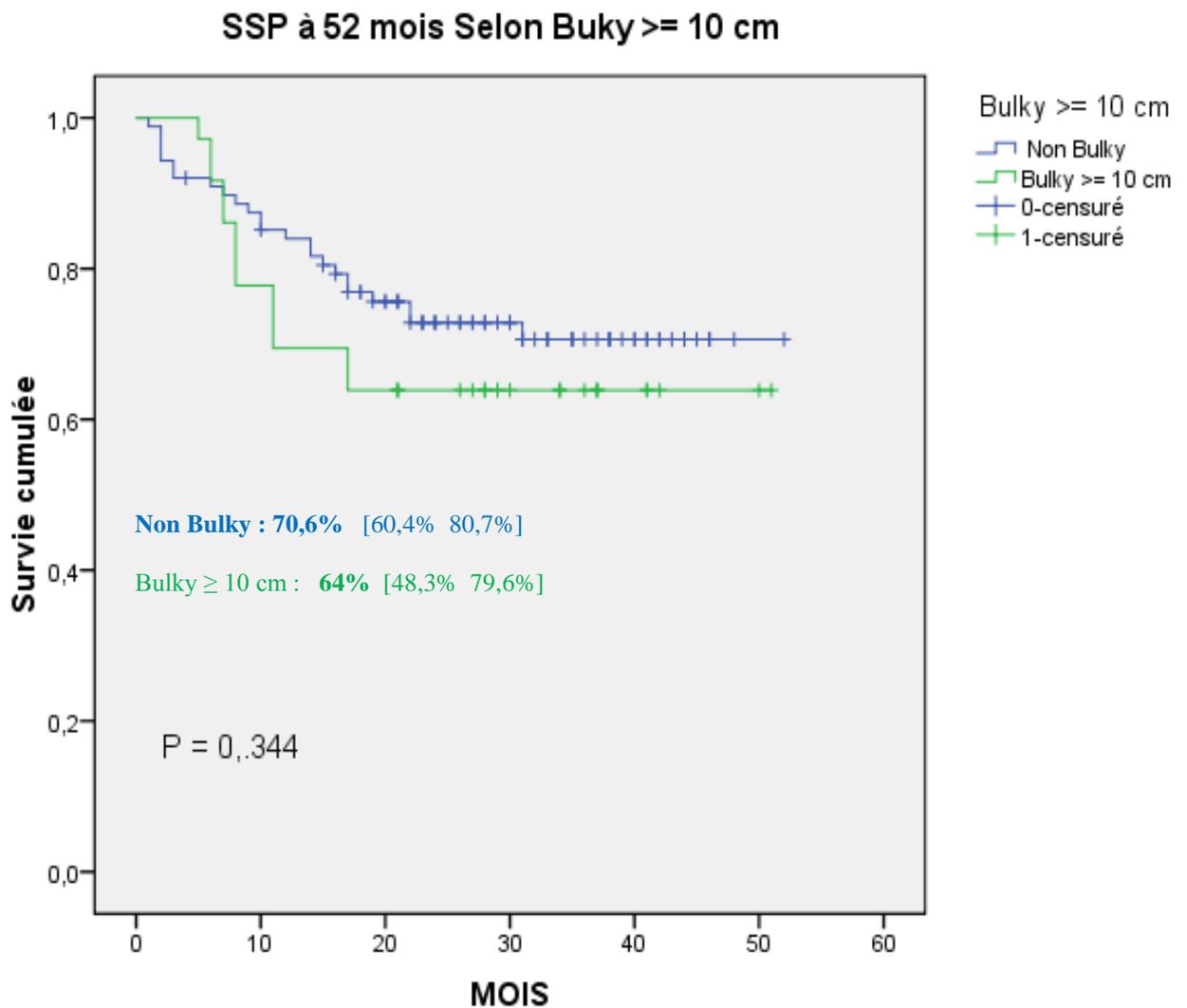


Figure 57: SSP selon la présence ou l'absence de formes bulky ≥ 10 cm

3.4.5 Comparaison des survies selon la réponse au traitement

3.4.5.1 Survie globale à 52 mois selon la réponse au traitement (fig 58)

- Une RC/ RCI est obtenue chez 76 pts dont 8 pts (10%) sont décédés, parmi les 32 pts en RP, 8 (25%) sont décédés, les 9 pts en échec primaire sont tous décédés.

- La médiane de la survie globale des échecs thérapeutiques est de 6 mois [2m 15m].

- Les patients en RC/RCI et en RP ont une survie globale de **84.3%** (IC à 95%, 73.7% à 94.8%) versus **71%** [IC à 95%, 53% à 89%] respectivement, les échecs primaires sont tous décédés. La différence entre les groupes de réponses est significative, **p < 0.0001**.

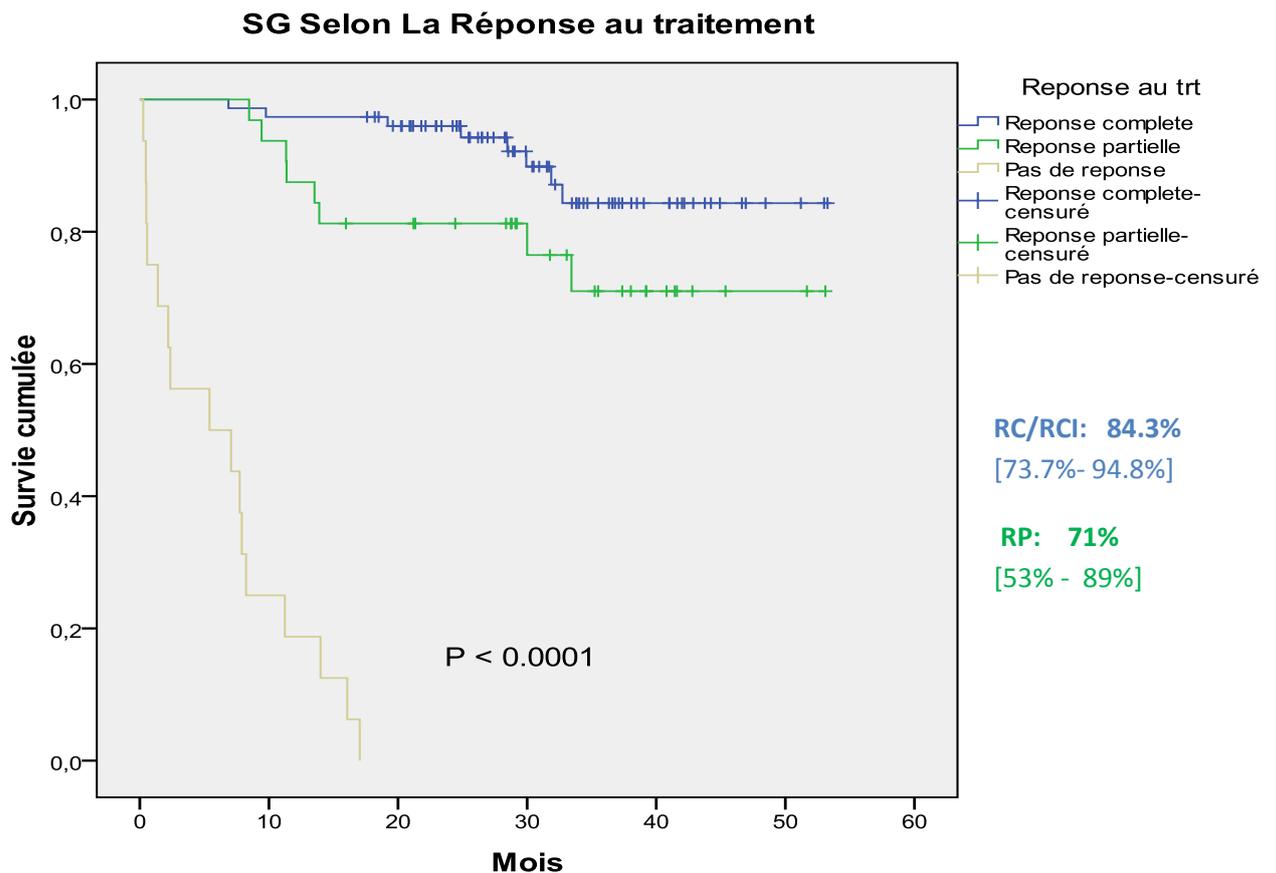


Figure 58: Survie globale selon la réponse au traitement

3.4.5.2 Survie sans événements selon la réponse au traitement (fig 59)

- La médiane de la survie sans événements dans les échecs thérapeutiques est de 3,5 mois, IC à 95% [2m 4m].

- La SSE est de **81.4%**, IC à 95% [71,2% 91,6%] versus **59.7%**, IC à 95% [41.5% 78%] dans les groupes RC/RCI et RP respectivement. La différence est significative, **p < 0.0001**.

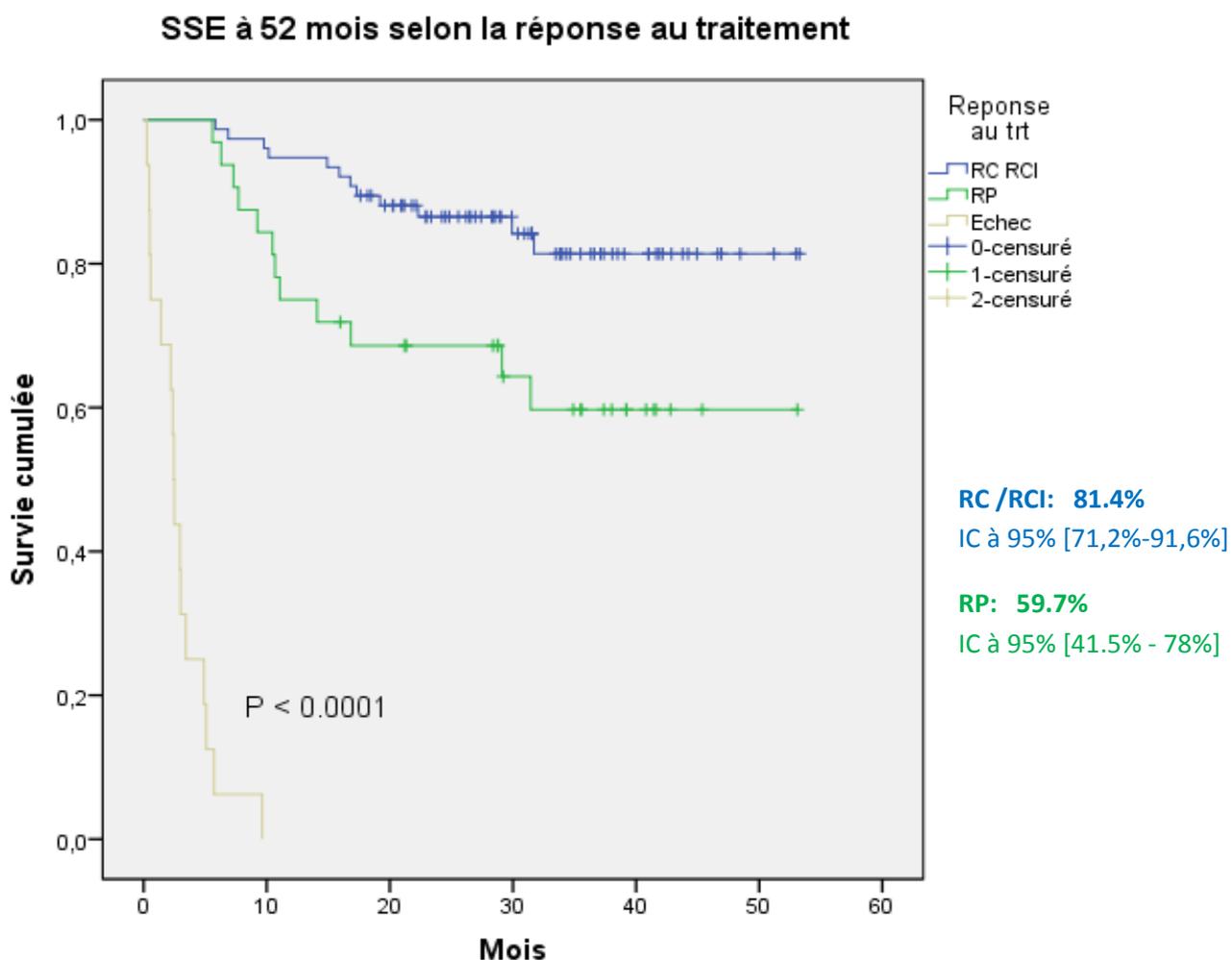


Figure 59: Survie sans événements selon la réponse au traitement.

3.4.5.3 Survie sans progression selon la réponse au traitement (fig 60)

Le taux de SSP à 52 mois en cas de RC ou RCI est nettement plus élevé par rapport à la RP **86.3%**, IC 95% [77.5% - 95%] vs **60.6%**, IC 95% [43% - 78%].

La différence entre les réponses au traitement est significative, **p < 0.0001**.

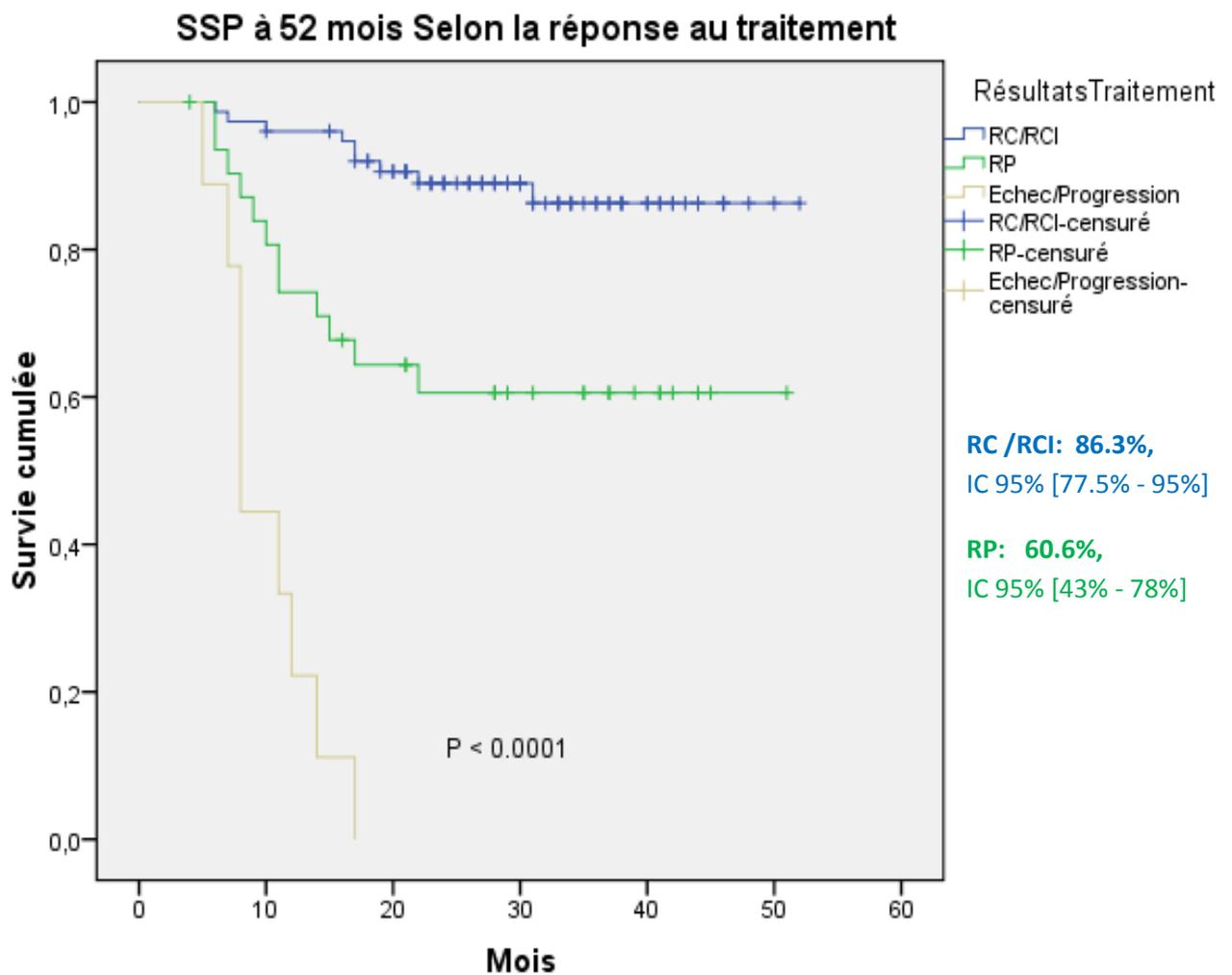


Figure 60: SSP selon la réponse au traitement

3.4.6 Comparaison des survies selon le traitement des stades localisés par R CHOP associé à une radiothérapie (RT) ou R CHOP seul

3.4.6.1 Caractéristiques des patients traités ou non par une RT (Tableau XL)

58 pts sont des stades localisés, 25 (43%) ont reçu R- CHOP associé à une radiothérapie complémentaire après obtention d'une rémission et 33 pts (57%) ont été traité par R- CHOP sans RT. Les caractéristiques de ces groupes thérapeutiques sont représentées dans le tableau XL.

Tableau XL : Caractéristiques des patients stades localisés traités avec ou sans RT

Caractéristiques des pts	Radiothérapie	Sans radiothérapie
	%	%
Nombres de pts	43	57
Stades I	40	39
Stades II	60	61
Bulky \geq 7.5 cm	36	30
LDH élevé	44	54.5
Score IPI		
0	48	30
1 – 2	52	67
\geq 3	0	3
Evénements	1	9
Décès	1	9

3.4.6.2 Survie globale des patients traités avec ou sans Radiothérapie (fig 61)

La moyenne du délai de survie globale des pts sans RT est de 39 mois, IC à 95% [34m 45m], et celle des patients ayant reçu la RT est de 51 mois, IC à 95% [46m 55m].

La SG des patients traité avec R- chimiothérapie sans RT est de **70.8%** [54% 87%] vs **90 %** [71.4% 100%] du groupe R- chimiothérapie associée à la RT.

La différence entre les groupes thérapeutiques est significative, **p = 0.034**.

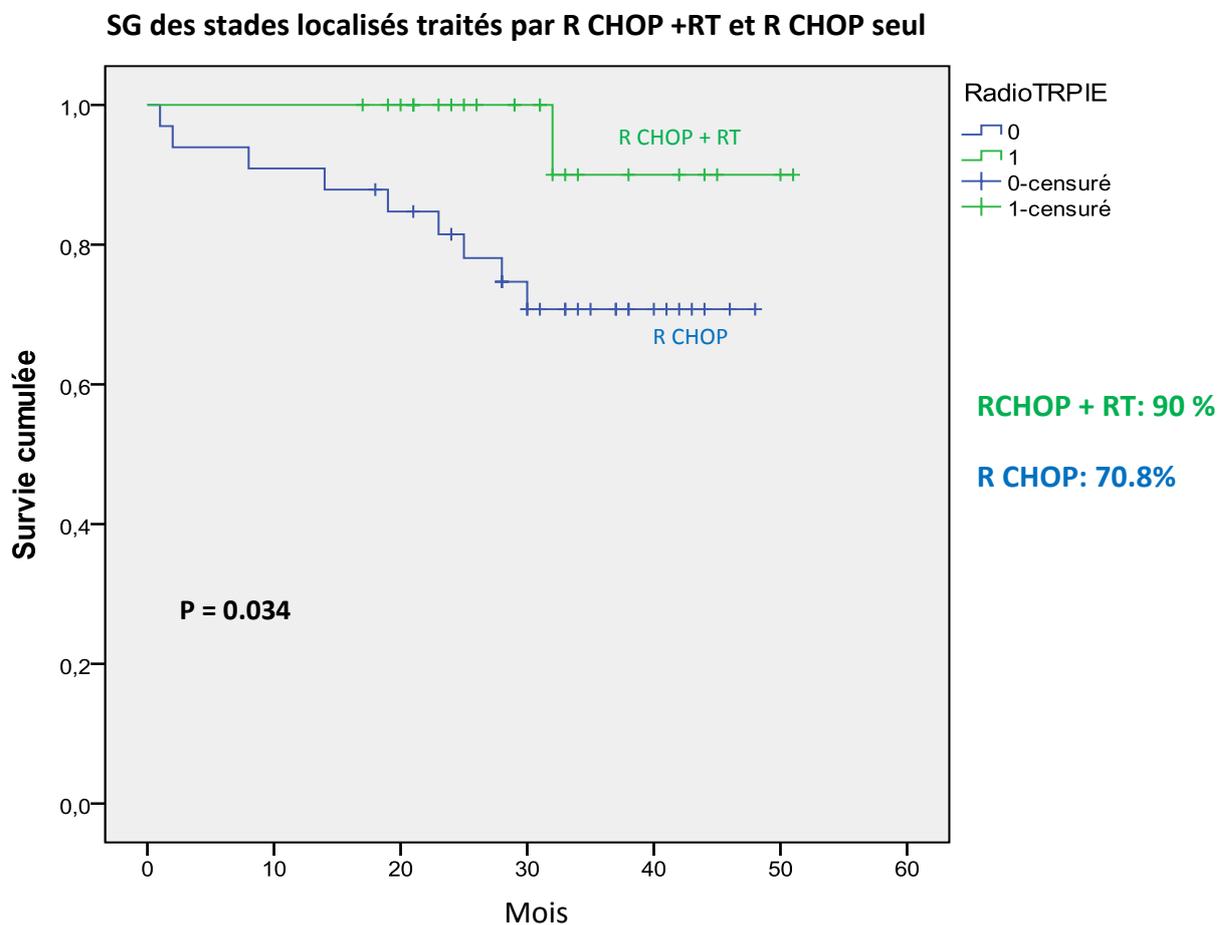


Figure 61: Survie globale des patients stades localisés traités par R CHOP avec ou sans RT

3.4.6.3 Survie sans événements selon le traitement des stades localisés avec R CHOP seul ou RCHOP associé à la RT (fig 62)

Le groupe traité avec le R-CHOP associé à la RT a un taux de SSE plus élevé **88.9%**, IC à 95% [68% 100%] que le groupe chimiothérapie seule, **72.6%** [57% 88%].

La différence entre les deux groupes est significative, **p =0,024**.

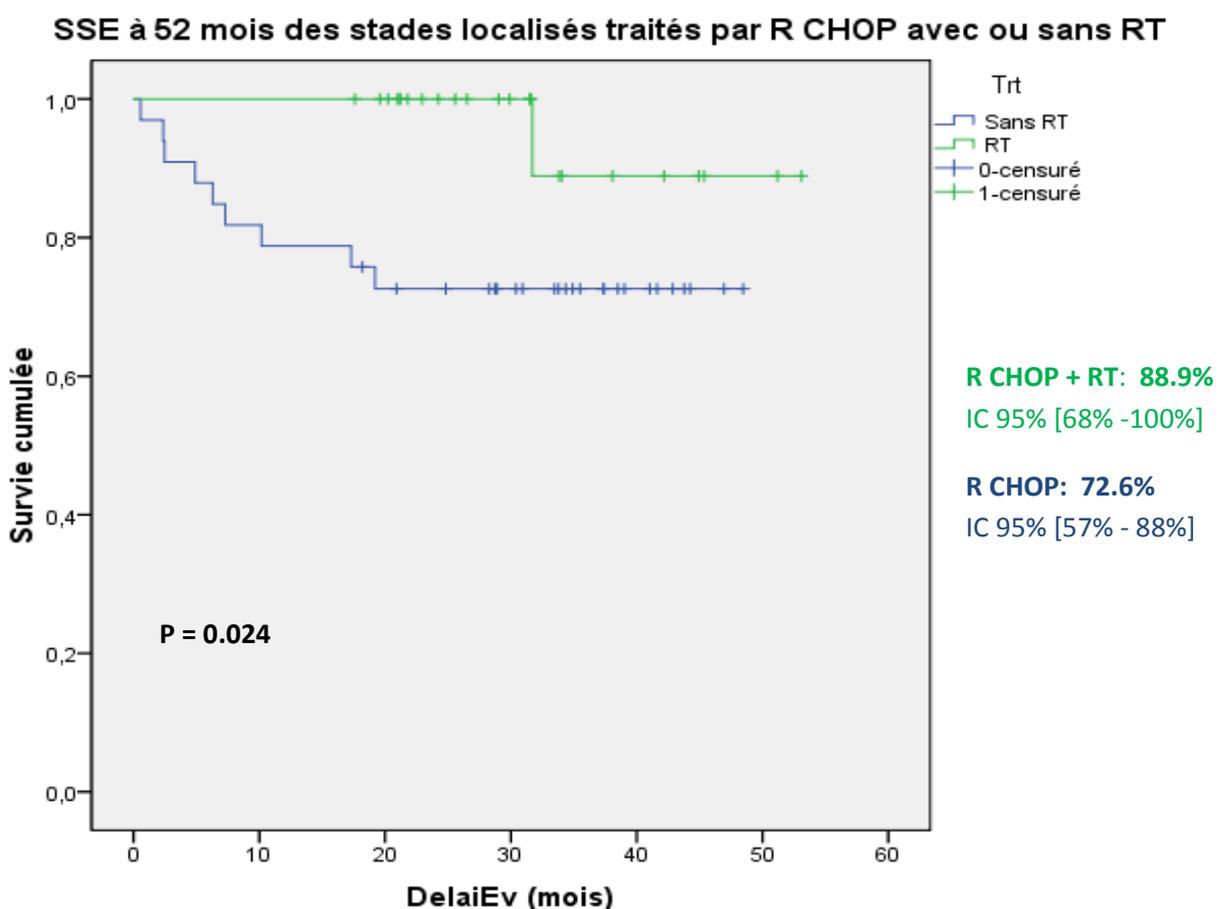


Figure 62: SSE des patients stades localisés traités par R CHOP avec ou sans RT

3.4.6.4 Survie sans progression des stades localisés traité par R CHOP seul ou RCHOP associé à la RT (fig 63)

La SSP pour les patients ayant reçu R CHOP associé à la RT est de **91.7%**, IC à 95% [76% 100%] vs **73.5%** IC 95% [55% 85,7%] pour les patients sans RT.

La différence entre les deux groupes thérapeutiques est significative, **p = 0,015**.

SSP à 52 mois des stades localisés Traités par R CHOP avec ou sans RT

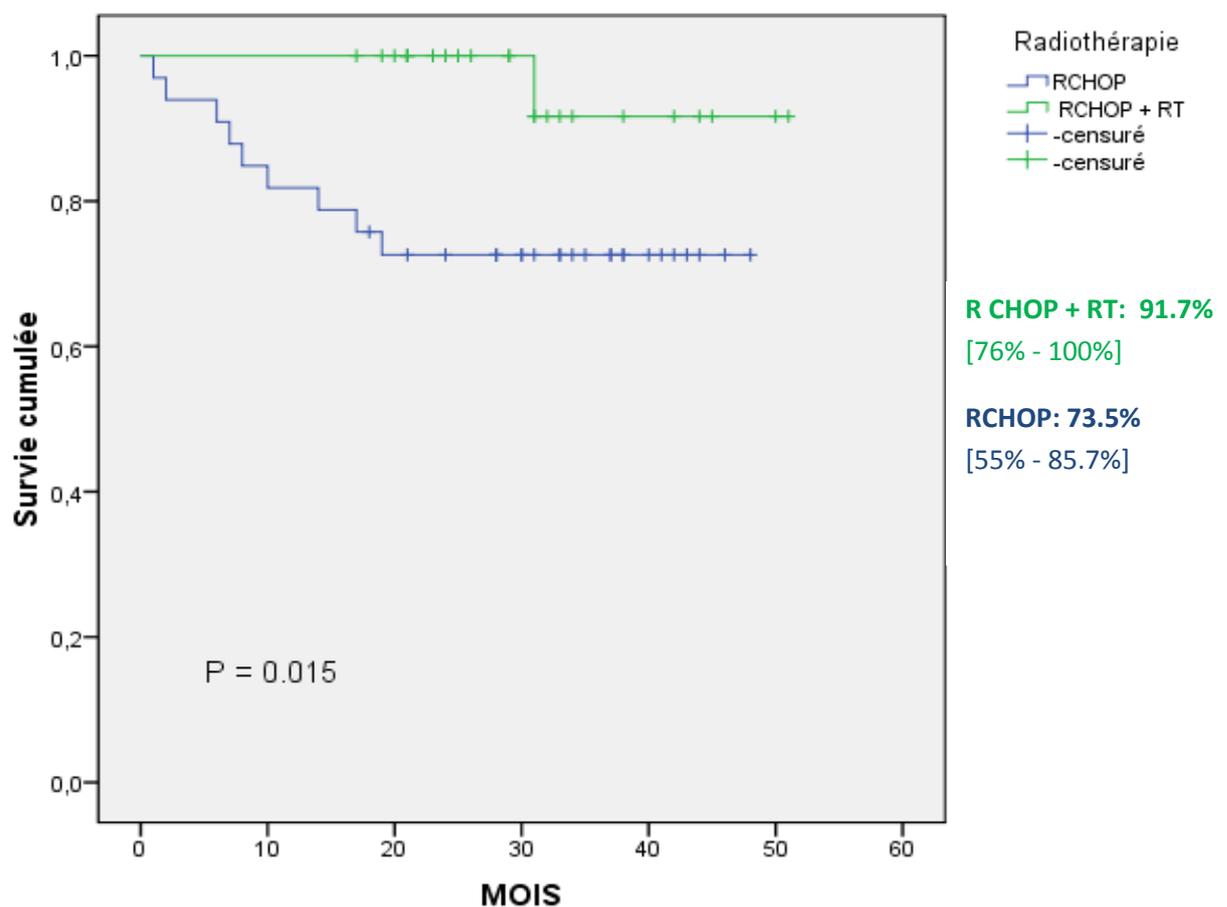


Figure 63: SSP des stades localisés selon le traitement par chimiothérapie ou chimiothérapie associée à la RT

4.4. Analyse multivariée des facteurs pronostiques.

La part propre de chaque facteur est analysée en réalisant une analyse multivariée à type de Cox. Toutes les variables significatives ($p < 0.005$) ou à la limite de la significativité ($p < 0.10$) sont introduites dans le modèle. Le risque propre lié à chaque facteur est estimé par le risque relatif ajusté (RRa = Hasard Ratio) avec un IC à 95%.

Dans l'analyse multivariée des facteurs pronostiques de la SG et de la SSE, nous avons mis en évidence une différence significative de l'effet des facteurs : LDH normal ou élevé ; réponse partielle au traitement ; pas de réponse au traitement, une fois ajustés sur les autres facteurs pronostiques (Tableaux XLI, XLII).

Tableau XLI : Analyse multivariée de la SG

SURVIE GLOBALE			
Variables	HR	IC à 95%	P*
LDH NL ou élevé	9.63	1.27 - 40.6	0.028
Réponse partielle	7.9	4.46 - 13.95	$< 10^{-3}$
Pas de réponse	6.4	3.6 - 11.3	$< 10^{-3}$

HR : Hasard Ratio ; P* : Degré de signification résultant du test de Wald.

Tableau XLII : Analyse multivariée de la SSE

SURVIE SANS EVENEMENT			
Variables	HR	IC à 95%	P*
LDH NL ou élevé	6.88	1.62 - 29.2	0.009
Réponse partielle	8.7	4.93 - 15.34	$< 10^{-3}$
Pas de réponse	7.18	4.06 - 12.69	$< 10^{-3}$

III Discussion

Le lymphome diffus à grande cellule B est le plus fréquent des LNH. Le protocole CHOP qui comprend le cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et la prednisone, a été considéré comme le gold standard du traitement de ces lymphomes pendant plus de 25 ans. Bien que certains patients soient guéris, la survie sans progression à 3 ans et la survie globale restent décevantes, 44 % et 52% respectivement. Les régimes de 3^{ème} génération n'ont pas démontré un avantage supplémentaire. La dose intensité du régime CHOP ou l'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques a amélioré les résultats thérapeutiques chez les patients jeunes à haut risque mais ces traitements ont enregistré une toxicité plus élevée et ils ne sont pas tolérés par les sujets âgés.

Rituximab (Mabthera), une immunoglobuline chimérique G1 anticorps monoclonal anti CD20, a été approuvée par la FDA (Food and Drug administration Américaine) en 1997 pour le traitement des lymphomes folliculaires réfractaires ou en rechute. Les premières études ont également montré une action du Rituximab dans les LDGCB avec un taux de réponse de 37% en monothérapie. La faisabilité et la tolérance de l'association CHOP – rituximab ont été démontrées dans un essai de phase II, qui a enregistré un taux de rémission complète de 61%, plus élevé que prévu [189]. En décembre 2000, le groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA) a rapporté les résultats préliminaires d'un essai randomisé comparant CHOP plus rituximab au CHOP seul chez les patients de 60 ans ou plus présentant un LDGCB. L'adjonction du rituximab a entraîné une amélioration à la fois de la survie sans événements et de la survie globale [190]. Sur la base de ces résultats encourageants, d'autres études ont confirmé l'avantage de l'association rituximab au CHOP.

Des progrès ont été enregistrés ces 6 dernières années en Algérie dans le diagnostic des lymphomes non Hodgkiniens depuis le développement de l'immunohistochimie et la relecture des lames anatomopathologiques au sein du GEAL. Dans notre service nous avons commencé l'utilisation du rituximab de façon régulière dans les LDGCB en 2007. Nous allons comparer les résultats de notre série à la littérature notamment à l'étude de pratique de la British Columbia [195] et à celle du centre M.D. Anderson cancer [154]. Ces deux études ont rapporté les résultats du RCHOP chez les sujets de tout âge.

1 Comparaison des caractéristiques cliniques

1.1 Données épidémiologiques

- La médiane d'âge de nos patients est de 53 ans (16 - 81 ans). Elle est de 63 ans dans une étude de pratique de la British Columbia cancer agency qui a comparé les résultats du CHOP versus R CHOP chez l'adulte de 18 à 86 ans présentant un DLBCL (). Selon une étude rétrospective du CPMC sur 10 ans, évaluant le traitement des LDGCB chez 196 pts [249], la médiane d'âge est de 57 ans (16 – 83) ce qui est proche de notre série.

- Le sex ratio dans notre série est de 1.06, avec une légère prédominance masculine (64 hommes et 60 femmes), il est différent de la série du CPMC qui est de 1.3 et de celle de la british Columbia qui est de 1.6 [195, 249].

-Nous avons noté une proportion importante de patients sans profession : 45 pts (36.4%). La répartition des autres patients selon la profession est ubiquitaire. Selon une approche épidémiologique des LNH ganglionnaires de l'adulte en Algérie, la profession d'agriculteurs est la plus affectée (20%), suivie par celle de commerçants (13%) [26].

1.2 Données cliniques

- Le délai moyen diagnostic est de 6 mois \pm 4,94. Le délai médian est de 4.5 mois (1 – 31 mois), il est proche de la série du CPMC qui est de 5 mois (1m -48 m). On note un délai qui est long, avec un retard diagnostic dans les deux séries.
- Les manifestations tumorales qui ont conduit au diagnostic du LGCB sont variées. Elles sont dominées par les adénopathies superficielles (50%), suivies de manifestations ORL (15%) dans notre série. On retrouve des taux similaires dans la littérature : 60% d'adénopathies superficielles et le même pourcentage (15%) pour la sphère ORL [80].
- Selon la Performance statut, 75% de nos patients avaient un score ECOG 0,1 et 25 % avaient un score > 1. Il n'y avait pas de différence avec l'étude du GELA LNH98-5 qui retrouve un score ECOG 0,1 chez 78% des patients et un score > 1 dans 22% des cas. La présence de symptômes B est beaucoup plus fréquente dans notre série, 60% versus 39% dans le groupe R CHOP de l'étude du GELA LNH98-5 [190].
- Concernant la présentation clinique initiale, nous avons comparé notre série à celle du protocole LNH 84 [250] et nous avons trouvé des similitudes pour la présence de la SPMG (22% dans notre série et 21% dans la série LNH 84, p= 0,9) et la masse

médiastinale (26% dans notre série versus 23% dans la série LNH 84). Les adénopathies et ou les masses abdominales sont retrouvées chez 23% de nos patients et 34% des patients de la série LNH 84 ($p = 0,025$).

- Des différences significatives ont été retrouvées dans les localisations extranodales avec l'étude LNH 84. En effet, l'atteinte extranodale la plus fréquente chez nous est la sphère ORL (26%), elle n'est que de 12% dans la série LNH 84. L'atteinte médullaire est de 5% dans notre série versus 21% dans la série LNH 84 et 28% dans l'étude du GELA LNH 98- 5. Il n'y a pas de différence significative pour la localisation pulmonaire (tableau XLIII).

Tableau XLIII: Comparaison des localisations extranodales

Atteintes extra nodales	Notre série N= 124	LNH 84, N= 737 (250)	P
ORL	32 (26%)	88 (12%)	0.001
Poumon	14 (11%)	66 (9%)	0.5
Foie	10 (8%)	118 (16%)	0.025
Os	4 (3%)	66 (9%)	0.025
MO	6 (5%)	155 (21%)	0.001

- Le nombre d'atteintes extranodales est moins important dans notre série, 18% par rapport à la série de la British Columbia (32%). Il rejoint celui de la Série du GELA LNH 98-5 (Tableau XLIV).

Tableau XLIV : Comparaison du nombre d'atteintes extranodales

Nombre d'atteintes extranodales	Notre série Age > 15 ans N = 124	British Columbia (195) Age >15 ans N = 152	P	GELA LNH 98-5 (190) Age ≥60 ans N= 202	P
0,1	101 (81%)	103(68%)	0.01	141(70%)	0.50
>1	23 (18%)	49(32%)	0.01	61(30%)	0.5

- La répartition de nos patients, selon les stades cliniques, est presque similaire entre les stades localisés (47%) et les stades étendus (53%). Au contraire, la série de la British Columbia a retrouvé plus de stades étendus (65%) que de stades localisés (35%). La différence avec notre série est significative. Par contre nos résultats rejoignent ceux de l'étude Américaine M.D Anderson (40.5% de stades localisés et 59.5% de stades étendus) où la différence est non significative (Tableau XLV).

Tableau XLV : Comparaison de la répartition selon les stades cliniques

Stades cliniques	Notre série Age > 15 ans N = 124	British Columbia (195) Age >15 ans N = 152	P	MD Anderson (154) Age ≥20 ans N= 469	P
Stades localisés I, II	58 (47%)	53 (35%)	0.025	190 (40,5%)	0.20
Stades étendus III, IV	66 (53%)	99 (65%)	0.025	279 (59,5%)	0.20

- Selon les formes bulky, 51 pts (41%) ont une masse tumorale avec un plus grand diamètre $\geq 7,5$ cm dont 36 (29%) ont un plus grand diamètre ≥ 10 cm. Nous avons comparé nos résultats au groupe de la série de la British Columbia traité par RCHOP

qui retrouve un taux de forme bulky ≥ 10 cm chez 58 pts (38%) et la différence est non significative ($p < 0,20$).

- Plus de la moitié de nos patients avaient un taux de LDH élevé (69,4%) ; là encore nos résultats rejoignent celle de la série de British Columbia qui a retrouvé un taux de LDH élevé chez 90 pts (59%).
- En ce qui concerne la répartition de nos patients selon les groupes pronostiques IPI standard, elle rejoint celle de la série de la british Columbia sauf dans le groupe pronostique faible où on note une différence significative (39% dans notre série vs 25% dans la série Canadienne (Tableau XLVI)

Tableau XLVI : Comparaison des groupes de risque selon IPI standard

IPI standard	Notre série	British Columbia (195)	
Nbre de facteurs	N = 124	N = 152	P
0, 1	49 (39%)	38 (25%)	0.01
2	26 (21%)	40 (26%)	0.3
3	28 (23%)	38 (25%)	0.9
4,5	21 (17%)	36 (24%)	0.2

- Pour la comparaison de la répartition de nos patients selon l'index pronostique international révisé par la British Columbia, nous avons trouvé une différence significative dans le groupe mauvais pronostic avec la série de M.D. Anderson, 39,5% dans notre série vs 25% dans la série Américaine (Tableau XLVII).

Tableau XLVII : Comparaison des groupes de risque selon R IPI

R IPI	Notre série N = 124	M.D. Anderson N = 469	P
Très bon	14(11,3%)	77(16,4%)	0.20
Bon	61(49,2%)	274(58,4%)	0.10
Mauvais	49(39,5%)	118(25%)	0.01

2 Comparaison de nos résultats thérapeutiques à la littérature

2.1 Comparaison de nos réponses au traitement à celle du protocole CHOP

(Tableau XLVIII)

Nous avons comparé nos réponses au traitement à celles du protocole CHOP de la série de Fisher [145]. Nous constatons que le taux de RC/ RCI est supérieur dans le protocole R CHOP par rapport au CHOP de la série de Fisher avec une différence significative. Dans les taux de réponses partielles, il n'y a pas de différence significative.

Tableau XLVIII : Comparaison de nos réponses à celles du CHOP (R.Fisher)

Réponses	Notre série (R CHOP) N = 124	RI. Fisher (CHOP) (145) N = 225	P
RC/RCI	76 (61%)	99 (44%)	P = 0,01
RP	32 (26%)	81 (36%)	P = 0,10

2.2 Comparaison de nos réponses à celles du R CHOP de la littérature (tableau XLIX)

Tableau XLIX : Comparaison de nos réponses à celles du R CHOP de la littérature

Références	RC	RCI	RP	Progression- Echec	Décès sous traitement
Notre série N = 124	69 (55,6%)	7 (5,6%)	32(26%)	9 (7%)	7 (5,6%)
GELA LNH 98-5 N= 202 (190)	106 (52%)	46 (23%)	15 (7%)	21 (10%)	12 (6%)
P	0,9	0,001	0,001	0,5	0,95
M.D. Anderson N= 469 (154)	347 (74%)	42 (9%)	57 (12%)	24 (5%)	0
P	0,001	0,30	0,001	0,50	0,001

Nous n'avons pas trouvé de différence significative pour le taux de RC avec l'étude du GELA. La différence est non significative pour le taux de RCI avec l'étude Américaine M.D Anderson (5.6% dans notre série vs 9%). Par contre, le taux de réponse partielle est plus élevé dans notre série comparé à celles du GELA et du M.D. Anderson, 26% vs 7% ($p < 0.001$) et 26% vs 12% ($p < 0.001$) respectivement.

La différence du taux de RP par rapport à la littérature peut s'expliquer par le fait que nous avons évalué nos réponses selon les critères définis en 1999 (TDM) [227]. Cependant, la persistance d'une masse résiduelle ne signifie pas toujours la présence d'une maladie active, notamment quand il existe une volumineuse masse médiastinale ou abdominale initiale, sachant que près de 40% des patients traités pour un lymphome gardent une masse résiduelle dont seulement 20 à 30% correspondent à une maladie active [231]. Nous avons aussi des difficultés dans l'analyse et l'interprétation des scanners. La série de MD. Anderson a évalué

ses réponses selon les critères révisés en 2007 [228] où la TEP a été donc utilisée dans la définition des réponses au traitement. En effet l'imagerie fonctionnelle apporte de nouvelles informations permettant d'évaluer la présence d'une maladie active tumorale au sein d'une masse résiduelle. La TEP permet ainsi de reclasser un bon nombre de réponses partielles évaluées par tomodensitométrie. Selon la littérature, 71% des réponses complètes incertaines, 53% des réponses partielles et 22% des maladies stables ne fixent pas à la TEP et peuvent être reclassées en réponses complètes [90].

Les taux de progression et la stabilité de la maladie rejoignent ceux de la littérature, la différence est non significative avec l'étude du GELA et celle du centre M.D Anderson.

7 patients (5,6%) sont décédés précocement sous traitement. Tous ces patients sont décédés d'infections. Ce taux rejoint la série du GELA qui a rapporté 12 décès (6%) et dont la population évaluée est âgée de 60 ans et plus.

2.3 Comparaison des événements (tableau L)

Le nombre d'événements apparus dans notre série est moins important que dans l'étude du GELA, 40 (32%) vs 106 (52,5%). La différence se situe dans le taux de progression et la stabilité de la maladie durant le traitement qui sont plus importants dans la série du GELA.

Le taux de rechute rejoint celui de la littérature, 16% dans notre série vs 20% dans l'étude du GELA et la différence est non significative.

Dans notre série le taux de rechute précoce ≤ 12 mois est plus élevé 13/20 soit 65% des rechutes, le taux est plus élevé en cas de RP 12/20 (60%) que dans les RC/ RCI ; il est également plus élevé dans le groupe pronostique défavorable (3,4,5, facteurs) 13pts (65%) que dans le groupe favorable (1,2,3) facteurs. 9 pts/21 (45%) avaient une forme bulky $> 7,5$ cm.

30% des rechutes (6/20pts) sont des rechutes cérébro-méningées et parmi ces pts aucun n'a reçu une prophylaxie neuroméningée. Dans la littérature on rapporte une incidence d'une rechute isolée du SNC de l'ordre de 1,1% à 10,4% [251, 252]. Le risque de progression ou rechute méningée augmente avec l'IPI, le nombre d'atteintes extranodales (> 1) et dans certaines localisations extranodales (testicule, moelle osseuse, orbite, sinus paranasaux.....). Le rôle de la prophylaxie neuroméningée est moins bien défini dans les LDGCB et le rôle du

R CHOP dans la réduction des rechutes du SNC n'est pas aussi clair. 4/6 pts qui ont rechuté au niveau du SNC dans notre série ont un risque intermédiaire élevé ou élevé selon IPI, plus d'une atteinte extranodale dont 3 localisations rénales. 2 pts sur 6 étaient des stades localisés, IPI faible avec une atteinte du cavum pour un patient et une atteinte du massif faciale pour le 2^{ème} patient. Il a été rapporté dans la littérature que l'atteinte du rein et certaines localisations de la sphère ORL augmentent le risque de rechute du SNC [253, 254].

Tableau L : Comparaison des événements

Événements	Notre série N = 124	GELA LNH 98-5 (190) N = 202	P
Total événement	40 (32%)	106 (52,5%)	0.001
Progression durant le traitement – Echec	9 (7,3%)	37 (18,3%)	0.01
Rechute	20 (16%)	40 (20%)	0.50
Décès durant le trt	7 (5,6%)	12 (6%)	0.95
Décès en RC	4(3%)	17 (8,4%)	0.10

2.4 Les décès

Le taux de décès est similaire à la série Canadienne mais il diffère de l'étude du GELA car beaucoup de patients du groupe RCHOP du GELA sont âgés et décèdent de causes qui ne sont pas en relation avec le lymphome ni avec son traitement mais plutôt en rapport avec des comorbidités qui sont souvent présentes avant le diagnostic du lymphome (tableau LI).

Tableau LI : Comparaison des décès

	Notre série N = 124	GELA LNH 98-5 (190) N=202	British Columbia (195) N= 152
décès	32 (26%)	85 (42%)	34 (22,4%)
p		0,01	0,50

2.5 Causes de décès (Tableau LII)

Les taux de décès en relation avec le traitement et avec le lymphome rejoint celui de la série Canadienne.

Tableau LII : Comparaison des causes de décès

Causes de décès	Notre série = 32 N= 124	British (195) = 34 N = 152	P
Décès en relation avec le lymphome	21 (17%)	29 (19%)	0,10
Décès en relation avec le traitement	7 (5,6%)	2 (1,3%)	0,20
Autres causes	4 (3,2%)	3 (2,4%)	0,95
Total décès	32 (26%)	34 (22,4%)	0,5

2.6 Comparaison des survies

2.6.1 SG, SSE, SSP (tableau LIII)

Nous rapportons les résultats du R CHOP de certaines études qui ont comparé le CHOP ou l'équivalent du CHOP (CHOP like) au R CHOP ou RCHOP like.

Tableau LIII : Comparaison de la SSE, SSP et SG

Études	Caractéristiques des études	SSE	SSP	SG
Notre série	Étude prospective, âge > 15 ans, tout IPI N = 124	2 ans : 71,7% 52 mois : 65%	2 ans : 72,7% 52 mois : 68,6%	2 ans : 79,8% 52 mois : 70,1%
GELA LNH 98-5 (190)	Randomisée, Age 60- 80 ans, tout IPI. N = 202	2 ans : 57 % 5 ans : 47 %	- 5 ans : 54 %	2 ans : 70 % 5 ans : 58 %
British Columbia (195)	Analyse rétrospective Age > 15 ans, tout IPI, N= 152.	-	2 ans : 69 %	2 ans : 78 %
Mint (196)	Randomisée, Age 18- 60 ans, IPI 0,1, Stades II- IV ou I bulky. N = 413	3 ans : 79% 6 ans : 74,3%	3 ans : 85% 6 ans : 80,2%	3 ans : 93% 6 ans : 90,1%

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature notamment ceux de la série Canadienne du British Columbia dont la population étudiée est similaire à la notre. La SSP à 2 ans est de 72.7% vs 69% dans la série de la British Columbia et la SG à 2 ans est de 79,8% dans notre série vs 78% dans la série Canadienne. Nous avons retrouvé une différence dans la SSE à 2 ans avec l'étude du GELA (71,7% dans notre série vs 57% dans le GELA) où le nombre d'événements est plus élevé car, la population étudiée dans ce groupe est âgée de 60 à 80 ans. Les taux de survie dans l'étude Mint (Mabthera international trial) sont meilleurs car l'étude est réalisée chez les sujets jeunes de bons pronostics avec IPI 0,1[196].

2.6.2 Survie selon l'âge (Tableau LIV)

Tableau LIV : Comparaison de la SSP et la SG selon l'âge

	SSP %	P	SG %	P
Notre série				
Age ≥ 60 ans	52 mois : 65,4	0,589	52 mois : 67	0,481
Age < 60 ans	52 mois : 70		52 mois : 71,3	
British Columbia (195)				
Age ≥ 60 ans	2 ans : 68	0,68	2 ans : 73	0,99
Age < 60 ans	2 ans : 70		2 ans: 85	
M.D. Anderson (154)				
Age ≥ 60 ans	5 ans : 67	0,301	5 ans : 75	0,15
Age < 60 ans	5 ans : 64		5 ans : 75	

Nous n'avons pas trouvé de différence significative dans la SSP et la SG entre l'âge ≥ 60 ans et < 60 ans et nos résultats rejoignent ceux des deux études Canadienne et du MD Anderson.

2.6.3 Survie selon le sexe

Les taux de SG, SSE et SSP sont plus élevés dans le sexe féminin par rapport au sexe masculin mais sans différence significative. La SSP à 52 mois est de 73% chez la femme vs 64% chez l'homme. Dans l'essai Ricover 60 [255], la SSP à 4 ans dans le groupe traité par le R CHOP14 est de 72% chez les patients de sexe féminin vs 64% chez les patients de sexe masculin ; le risque relatif (RR) de la progression dans le groupe R CHOP était significativement plus élevé chez l'homme par rapport à la femme (RR. 1,592 ; p = 0,004). Ce risque a été associé à des niveaux sériques minimal de Mabthera qui sont inférieurs chez les patients de sexe masculin par rapport au sexe féminin .D'autres études ont confirmé que le sexe masculin est considéré comme facteur de mauvais pronostic [256], la clairance du rituximab étant significativement réduite chez la femme et elle est de 1,5 fois plus rapide chez l'homme (8,21 vs 12,68 ml /h) [257].

2.6.4 Survie selon le score ECOG

Nos avons trouvé une différence significative dans les SG, SSE et SSP selon le score ECOG 0-1 vs ≥ 2 et cette différence a été retrouvée aussi dans l'étude du GELA (SG à 7 ans : 57% pour le score 0-1 vs 39% pour le score ECOG ≥ 2) [192].

2.6.5 Survie selon les stades cliniques (Tableau LV)

Les SSE, SSP et SG sont meilleures dans les stades localisés I, II par rapport aux stades étendus III et IV avec une différence significative. Cette différence a été retrouvée aussi dans plusieurs autres études telles que l'étude du MD. Anderson qui rapporte une SSP à 5 ans de 76 % vs 59% pour les stades localisés et étendus respectivement (p=0,0001) et la SG à 5 ans a été de 78,8% pour les stades localisés vs 62,3% pour les stades étendus. L'étude multicentrique du GEAL du centre du pays, retrouve aussi des taux de SSE et SG plus élevés dans les stades I, II que les stades III et IV [258, 259]. Selon une évaluation du R CHOP dans les LDGCB réalisée en 2012 au CHU TO, la SSE et la SG à 5 ans étaient meilleures dans les stades localisés que dans les stades étendus (77 % vs 50.5% et 85.3% vs 64.6% respectivement) [260].

Tableau LV : Comparaison de la SSP, SSE et la SG selon les stades cliniques avec la littérature

	SSP	SSE	SG
Notre série	52 mois	52 mois	52 mois
Stades I, II	80%	81%	78,8%
Stades III, IV	58,4%	50,7%	62,3%
	P= 0, 006	p= 0, 001	p = 0,029
M.D. Anderson (154)	5 ans		5 ans
Stades I, II	76%,		83%
Stades III,IV	59%		70%
	p =0,0001		p = 0,029
GEAL 2013		6 ans	6 ans
Stades I, II (258)		56%	63%
Stades III, IV (259)		46%	55%

2.6.6 Survie selon le taux de LDH

La présence d'un taux élevé supérieur à la normale des LDH a depuis longtemps été identifiée comme étant un facteur péjoratif pour les malades ayant un lymphome non Hodgkinien et ce risque persiste même à l'ère du rituximab. La survie globale dans notre série est de 95,2% à 52 mois pour un taux de LDH NL vs 58,4% pour un taux élevé ($p < 0,0001$). La SSP est de 92,4% à 52 mois vs 58% respectivement pour un taux de LDH

normal et élevé ($p < 0,0001$). Nos résultats rejoignent ceux de la littérature notamment ceux de la série du GELA qui retrouve un taux de SG à 7 ans de 69% pour un taux de LDH normal vs 45% pour le taux de LDH élevé avec une différence significative [192].

2.6.7 Survie selon les index pronostiques (LVI)

L'index pronostique international est le principal moyen utilisé pour prédire les résultats thérapeutiques des patients présentant un LDGCB. 4 groupes pronostiques distincts ont été identifiés en fonction du nombre de facteurs présents au moment du diagnostic. Nous avons comparé nos résultats (IPI standard et R IPI) à l'analyse rétrospective des patients présentant un LDGCB traités avec le R CHOP qui a été réalisée dans la province de la Colombie Britannique [119]. Cette analyse a été effectuée pour déterminer la valeur de l'IPI à l'ère du rituximab et pour déterminer aussi si une autre redistribution des facteurs IPI (IPI Révisé) en 3 groupes pronostiques permettrait une prédiction plus pertinente des résultats. Comme pour l'analyse de la Colombie britannique, nous avons trouvé une différence significative entre les groupes pronostiques IPI standard et IPI Révisé.

Nous avons trouvé aussi une différence significative dans la SG, la SSE et la SSP selon IPI ajusté à l'âge. L'étude du GELA a retrouvé également une meilleure SG à 7 ans dans le bras RCHOP pour IPIaa 0-1(71% pour IPIaa 0-1 vs 42% pour IPI aa 2-3) [192].

Tableau LVI : Comparaison de la SSP et la SG selon les index pronostiques

Groupes PC	Notre série (N = 124)		British Columbia (N = 365)	
	SSP à 52 mois %	SG à 52 mois%	SSP à 4 ans %	SG à 4 ans %
IPI				
0, 1	85,5	85,2	85	82
2	76,7	71,8	80	81
3	48	60,3	57	49
4,5	43	49	51	59
	P<0,0001	p <0,0001	P< 0,001	p<0,001
R IPI				
Très bon 0	100	90	94	94
Bon 1, 2	77,6	76,1	80	79
Mauvais 3, 4,5	48,8	55	53	55
	P <0, 0001	p<0,0001	P<0,001	p < 0,001
IPI aa				
0	89.4	89		
1	80	80		
2	58.9	57		
3	43.6	53.6		
	P < 0,0001	p = 0,003		

2.6.8 Survie selon les formes bulky

La définition de la forme bulky n'est pas uniforme dans toutes les études publiées (> 5 cm, > 7,5 cm, > 10 cm), son effet négatif a été noté dans plusieurs études à l'ère du pré rituximab. Nous avons analysé le rôle pronostique de ce paramètre avec l'association rituximab CHOP mais, nous n'avons pas trouvé de différence significative dans la SG, SSE et SSP entre les formes bulky et non bulky qu'elle soit supérieure à 7,5 cm ou supérieure à 10 cm. L'étude de M.D. Anderson ne retrouve pas aussi de différence significative dans la SG à 5 ans (80% vs 71%, $p=0,60$) entre la forme non bulky et la forme bulky > 5 cm respectivement et la SSP à 5 ans (74% vs 58%, $p=0,229$). Le GELA LNH 98-5 a retrouvé un taux de SG à 7 ans de 60% pour les non bulky vs 36,5% pour les formes bulky ≥ 10 cm [192].

2.6.9 Comparaison des survies selon la réponse au traitement

Une différence significative a été retrouvée dans la SG, SSE et SSP selon la réponse au traitement. La SG à 2 ans et à 52 mois en cas de RC et RP est de 96% et 84.3% vs 81,3% et 71% respectivement dans notre série. Une différence significative a été retrouvée également dans la SG et SSP à 5 ans dans la série du M.D. Anderson (SG à 5 ans est de 83% en cas de RC vs 58% en cas de RP, $p=0.001$).

2.7 Comparaison des résultats du traitement des stades localisés avec ou sans RT

(Tableau LVII)

Des incertitudes persistent encore sur la stratégie optimale des stades localisés et sur le rôle de la RT dans le traitement des LDGCB. Les résultats des études sur le bénéfice de la RT sont controversés. Les essais randomisés de phase III du GELA avaient montré que 3 cycles de chimiothérapie ACVBP suivis d'une consolidation séquentielle a été supérieure à 3 cycles de CHOP plus RT chez des sujets jeunes présentant un LDGCB localisé [153]. Cependant, une évaluation à long terme a montré une toxicité significative avec l'ACVBP avec un risque accru de tumeurs secondaires [204] (leucémies aiguës myéloïdes, syndromes myélodysplasique et cancer du poumon). De même l'essai randomisé du GELA réalisé chez les patients âgés avec des stades localisés n'a pas démontré une amélioration de la survie

avec une chimiothérapie CHOP associée à la RT par rapport au CHOP seul [152]. L'essai randomisé du groupe South West oncology [150] publié en 1998 avait montré clairement que 3 cycles de CHOP + RT était plus efficace que 8 cycles de CHOP seuls dans les LDGCB stade localisé (PFS et OS à 5 ans étaient respectivement de 77% et 92% vs 64% et 72%). Une mise à jour de cette étude à 7 ans et à 9 ans a montré qu'il n'y avait plus de différence dans la survie entre les deux groupes de traitement et cela était dû en grande partie à des rechutes et décès tardifs chez les patients qui ont reçu CHOP plus RT [261]. Le risque des cancers secondaires est souvent évoqué comme un problème de l'utilisation de la RT notamment chez des patients ayant une chance importante de guérison. Une étude de la british Columbia [262] a montré un avantage de la SSP et de la SG à 10 ans de la chimiothérapie associée à la RT par rapport à la chimiothérapie seule dans les LDGCB stade localisé. Elle a démontré aussi que seul 14% des cancers secondaires sont développés dans le champ de rayonnement et que les autres cancers semblent être liés à la sensibilité sous jacente plutôt qu'au traitement. D'autres études ont également montré que la myélotoxicité et la toxicité cardiaque sont plus importantes dans le bras chimiothérapie seule comportant des anthracyclines [150, 204]. Toutes ces études et essais randomisés ont été réalisés avant l'avènement des anticorps monoclonaux. Nous avons comparé nos résultats à ceux de la littérature dont l'objectif principal de ces différentes études était de déterminer le bénéfice de la RT chez des patients présentant un LDGCB stade localisé traité par R CHOP, tels que : la série du M.D. Anderson, la série japonaise, l'étude Swog 0014 et l'étude du CPMC [154, 263, 264, 249].

La SSE, la SSP et la SG à 52 mois dans notre série sont meilleures dans le groupe R CHOP plus RT par rapport à R CHOP seul (89% vs 72,6% ; 91,7% vs 73,5 et 83,3% vs 70,8% respectivement) avec une différence significative.

Nos résultats rejoignent ceux de la série Américaine et du CPMC qui retrouvent un bénéfice pour le traitement combiné R CHOP plus RT des stades localisés des LDGCB. Le groupe d'étude des lymphomes d'Osaka qui a comparé 3 à 4 cycles d'immuno chimiothérapie R CHOP like associée à la RT à 6 ou 8 cycles de R CHOP like dans le traitement des stades localisés des LDGCB, retrouve des taux de SSP et de SG qui sont plus élevés dans le groupe R CHOP plus RT mais sans différence significative .

Le problème de la nécessité de la radiothérapie dans le traitement des stades I et II de la classification Ann Arbor n'est pas encore résolu. Il serait peut être intéressant de réaliser une étude nationale prospective et multicentrique afin d'évaluer son rôle dans le traitement des stades localisés des LDGCB et de l'intégrer ou non à notre consensus thérapeutique.

Tableau LVII: Résultats des différentes études comparant R CHOP plus RT vs R CHOP seul dans les stades localisés

Etudes	Régimes	Comparaison des survies	
Notre série n= 58 52 mois	R CHOP + RT vs RCHOP	SSP 91,7% vs 73,5% SSE 89% vs 72,6% SG 90% vs 70,8%	p=0,015 p= 0,024 P= 0,034
M.D. Anderson (154) n= 190 5 ans	R CHOP + RT vs RCHOP	SSP 82% vs 68% SG 92% vs 73%	p = 0,0003 P = 0,007
Osaka lymphoma study group (263) n= 137 3 ans.	R CHOP + RT vs RCHOP	SSP 89,7% vs 74,3% SG 96,2% vs 85,5%	p = 0,185 p = 0,225
SWOG 0014 (264) n= 60 R CHOP + RT n= 68 CHOP + RT 4 ans	R CHOP + RT vs CHOP + RT	SSE 88% vs 78% SG 92% vs 88%	
CPMC d'Alger (249) n=90 10 ans	CHOP±R + RT vs CHOP± R	SSE 50% vs 36% SG 66% vs 36%	0,01< p<0,02 0,001<p<0,01

2.8 Comparaison de nos toxicités du traitement avec celles de la littérature

2.8.1 Toxicités Hématologiques

Nous avons comparé les neutropénies grade 3-4 de notre étude à celle de l'essai Mabthera international trial et nous n'avons pas trouvé de différence significative (tableau LVIII).

Tableau LVIII : Comparaison des neutropénies

Neutropénie	Notre série n=124	Mint (196) n = 404	P
Grade 3 - 4	12 (9,6%)	29 (7%)	0,5

Le taux d'anémie grade 3-4 a été plus élevé dans notre série par rapport à l'essai Mint, par contre, il a été moins important dans l'essai GELA LNH 98-5. Il est à noter que les populations étudiées sont différentes : tout âge dans notre étude, sujets jeunes dans l'essai Mint et sujets âgés dans l'essai GELA (Tableau LIX).

Tableau LIX : Comparaison de l'anémie

Anémie	Notre série	GELA LNH 98-5 (190) n= 202	Mint (196) n=404
G3- G4	08 (6,4%)	28 (14%) P = 0,025	3 (< 1%) P = 0,001

2.8.2 Toxicités Extra Hématologiques (LX)

Nous avons comparé nos toxicités extra Hématologiques à celles du GELA LNH 98-5, nous n'avons pas trouvé de différence, sauf pour la toxicité rénale qui a été plus importante dans l'essai GELA (Tableau LX).

Tableau LX : Comparaison des toxicités extra Hématologiques

Toxicités extra hématologiques Grades 3 - 4	Notre série n = 124	GELA (191) n = 202	P
Réactions liées à la perfusion du rituximab	10 (8%)	19 (9,4%)	0,9
Infection	16 (13%)	24 (12%)	0,9
Toxicité Neurologique	11 (8,8%)	10 (5%)	0,20
Toxicité cardiaque	07 (5,6%)	16 (8%)	0,5
Toxicité digestive	09 (7,2%)	8 (4%)	0,20
Toxicité hépatique	2 (1,6%)	6 (3%)	0,9
Toxicité rénale	01 (<1%)	16(8%)	0,025

Conclusion

Des progrès importants ont été réalisés dans notre pays ces dernières années dans le diagnostic et la prise en charge des lymphomes non hodgkiniens en particulier les lymphomes diffus à grandes cellules B. L'immuno-chimiothérapie R CHOP a été débutée au CHU Tizi- Ouzou en 2007. L'objectif principal de notre travail est d'évaluer ce protocole dans le traitement des LDGCB chez des patients de 16 ans et plus, en terme de survie globale, survie sans évènements et de les comparer à ceux de la littérature.

Sur le plan épidémiologique, la médiane d'âge dans notre population est plus jeune que celle de la majorité des études internationales. On note une légère prédominance masculine dans notre série, elle est plus nette dans la série Canadienne et la série du CPMC. Des différences significatives résident également dans la répartition de nos patients selon l'atteinte extranodale en particulier pour la localisation médullaire qui est beaucoup moins fréquente dans notre série par rapport aux séries internationales. Une explication plausible n'est pas retrouvée.

Concernant la répartition de nos patients selon l'IPI standard, une différence est retrouvée dans le groupe de risque intermédiaire faible qui est plus important dans notre série par rapport à la série de la Colombie britannique. Dans la répartition des patients selon IPI révisé, une différence est retrouvée dans le groupe mauvais pronostic qui est plus élevé dans notre étude par rapport à l'étude Américaine.

Un bénéfice en terme de réponse complète et réponse complète incertaine a été obtenu avec le traitement R CHOP par rapport au protocole CHOP. En effet le taux de RC/RCI est de 61% dans notre série vs 44% dans la série de Fisher.

Une différence significative a été notée dans le taux de réponse partielle dans notre série par rapport aux séries internationales qui ont utilisé le TEP scan dans leurs évaluations thérapeutiques. En effet le TEP scan est un outil intéressant dont il faut en disposer à l'avenir. Il permettra de régler le problème des masses résiduelles qui sont le plus souvent des masses fibronécrotiques et nous pourrons ainsi classer correctement nos réponses. La TEP nous permettra également d'adapter nos traitements en fonction de la réponse initiale.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative dans le taux de rechute par rapport à l'étude du GELA LNH 98-5, par contre cette dernière n'a pas constaté de rechutes neuroméningées durant le suivi. Le taux de rechutes neuroméningées dans notre série est de 4,8%. C'est pour cela que nous devrions pratiquer une prophylaxie neuroméningée chez tous les patients à risques élevés et ou avec certaines localisations extranodales telles que le testicule, le rein, la sphère ORL.

Les taux des SG, SSE et SSP rejoignent ceux de la littérature, notamment ceux de la série Canadienne et de la série Américaine dont la population étudiée est similaire à la notre. Selon les facteurs pronostiques, nous n'avons pas trouvé de différence significative dans les

survies selon le sexe masculin et féminin. Comme dans la littérature, une différence significative a été retrouvée dans les survies en fonction des groupes pronostiques IPI standard, IPI ajusté à l'âge et IPI révisé. Comme dans l'étude de M.D. Anderson, nous n'avons pas trouvé de différence dans les survies selon les formes bulky quelque soit le plus grand diamètre de la masse tumorale. Une différence significative a été retrouvée dans la SG à 7 ans dans l'essai GELA LNH 98-5 entre une forme bulky < 10 cm et \geq 10 cm.

Nous avons trouvé un bénéfice dans les SG, SSE et SSP de l'association radiothérapie au R CHOP dans le traitement des stades localisés des LDGCB, qui rejoint la série Américaine et celle du CPMC, mais notre série manque de puissance car notre échantillon de stade localisé est faible. D'autres études sont nécessaires afin de déterminer le rôle de la RT dans le traitement des stades localisés des LDGCB.

Il est clair que maintenant, nous devrions classer nos patients en groupes de risques homogènes en utilisant l'index pronostique international. Cette classification nous permettra de guider nos options thérapeutiques initiales. Ainsi, les patients à risques élevés pour lesquels l'immuno - chimiothérapie R CHOP est insuffisante vont bénéficier de traitements intensifiés. La tendance actuelle dans notre service, en l'absence d'autogreffe, est de traiter les patients jeunes de mauvais pronostic avec le protocole R ACVBP ; qui semble être bien toléré dans cette catégorie de patients avec un support de facteur de croissance. Notre étude confirme le bénéfice de l'association immuno - chimiothérapie, prouvé par les essais randomisés.

Bibliographie

1. Hamladji RM.

Intérêt des premières études épidémiologiques effectuées sur une période de 10 ans (1995 à 2004) en Algérie dans le domaine de l'hématologie.
Revue Algérienne d'hématologie Mars 2009 :2-3.

2. Wilks S.

Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease) with remarks, Guy's Hosp.Rep. 1865 ; 11 : 56-67.

3. Rappaport H.

Tumors of the Hematopoietic System Washington, DC.
Armed Forces Institute of Pathology 1966.

4. Lennert K, Mohri N, Stein H, Kaiserling E.

The histopathology of malignant lymphoma.
Br J Haematol 1975 ; 31:193- 203.

5. Lukes R, Collins R.

Immunologic characterization of human malignant lymphomas.
Cancer 1974 ; 34:1488-1503.

6. 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 For mulation for clinical usage.
Cancer 1982 ; 49:2112-35.

7. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al.

A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group.
Blood 1994 ; 84:1361-92.

8. Harris N.

Principles of the revised European-American lymphoma classification (from the International Lymphoma Study Group)
Annals of Oncology 1997; 8:11-16.

- 9. Jaffe ES, Harris N, Stein H, Vardiman JW.**
World Health Organization (WHO) Classification of Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.
IARC Press ; 2001.

- 10. Delsol G.**
Classification OMS 2008 des lymphomes.
Annale de pathologie 2008 ; 28 : 20-24.

- 11. Jones SE, Rosenberg S et Rosenberg S** Non Hodgkin's lymphomas.
Preliminary results of radiotherapy and proposal for new clinical trials.
Radiol 1972; 103: 657.

- 12. Hoppe R.**
The role of radiation therapy in the management of the non-Hodgkin's lymphomas.
Cancer 1985; 55: 2176-2183.

- 13. Reddy S, Saxena V, Pelletiere E, et al.**
Stage I and II non-Hodgkin's lymphomas: long- term results of radiation therapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phy 1989; 17: 767-771.

- 14. Bush R, Gospodarowics M, Sturgeon J, et al.**
Radiation therapy of localized non-Hodgkin's lymphoma.
Cancer treatment Rev 1977;61: 1129-1136.

- 15. Benett J, Lenhard R, Ezdinli E.**
Chemotherapy of non Hodgkin's lymphomas: Eastern Cooperative Oncology Group experience. Cancer Treat Rep 1977; 61: 1079.

- 16. Armitage JO, Dick FR, Corder MP et al.**
Predicting therapeutic outcome in patients with diffuse histiocytic lymphoma treated with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP). Cancer 1982 ; 50 :1695.

- 17. Coleman M, Gerstein G, Topilow A et al.** Advances in chemotherapy for large cell lymphoma. Semin Hematol 1987; 24:8.

- 18. Klimo P, Connors J.**
Updated clinical experience with MACOP-B.
Semin Hematol, 1987; 24: 26.

- 19. CARTRON G.**
In Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie.
John Libbey Eurotext 2007. Livre (152 p)

- 20. Coiffier B.**
Traitement des lymphomes et leucémies par les anticorps monoclonaux.
Hématologie 2000 ; 6 : 3-21.
- 21. Maynadié M.**
Registre des Hémopathies Malignes de côte d'or.
EA 4184- Université de Bourgogne.
- 22. Smith A, Howell D, Patmore R et al.**
Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the
Haematological Malignancy Research Network.
British Journal of Cancer. 2011 ; 105 : 1684–1692.
- 23. Jemal A, Siegel R, Ward E et al.**
Cancer statistics, 2006
CA Cancer J Clin 2006 ; 56 : 106–110.
- 24. Morton L.M, Wang S.S, Devesa S.S et al.**
Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001.
Blood 2006 ; 107 : 265–276
- 25. Boudjerra N.**
Etude Descriptive Des Lymphomes En Algérie 2007 – 2012.
5^{èmes} Journées du GEAL 2013.
- 26. Boudjerra N**
Approche épidémiologique des LNH ganglionnaires de l'adulte portant sur 1723 cas
(1993–2002).
Revue Algérienne d'Hématologie 2009 : 5-7.
- 27. Rothman N, Skibola CF, Wang SS, et al.**
Genetic variation in TNF and IL10 and risk of non-Hodgkin lymphoma a report from
the interlymph consortium.
Lancet Oncol 2006; 7: 27-38.
- 28. Wang S, Slager S, Brennan P, et al.**
Family history of hematopoietic malignancies and risk of non - Hodgkin lymphoma a
pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the International Lymphoma
Epidemiology consortium (Interlymph).
Blood 2007, 109 : 3479- 88.

- 29. Bosly A, Delos M, Michaux L.**
Lymphome diffus à grandes cellules B.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-016-A-60, 2007.
- 30. Raphael M, Said J, Borisch B, et al.**
Lymphomas associated with HIV infection.
4th ed. Lyon: IARC Press; 2008 : 340–341
- 31. Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, et al.**
Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients.
American Journal of Surgical Pathology 2003;27:16–26
- 32. Nakamura K, Jaffe ES, Swerdlow S.**
EBV positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. editor. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues.
4th ed. Lyon: IARC Press 2008 : 243–244
- 33. Oyama T, Yamamoto K, Asano N, et al.**
Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients.
Clinical Cancer Research 2007;13:5124–5132.
- 34. Isaacson P, Campo E, Harris NL.**
Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease.
4th ed. Lyon: IARC Press; 2008 : 258–259.
- 35. Casper C.**
The aetiology and management of Castleman disease at 50 year: translating pathophysiology to patient care.
British Journal of Haematology. 2005;129 : 3–17.
- 36. De Vita S, Sacco C, Sansonno D, et al.**
Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection.
Blood 1997;90:776–782
- 37. Ascoli V, Lo Coco F, Artini M, et al.**
Extranodal lymphomas associated with hepatitis C virus infection.
American Journal of Clinical Pathology. 1998;109: 600–609.

- 38. Cucuianu A, Patiu M, Duma M, et al.**
Hepatitis B and C infection in Romanian non Hodgkin's lymphoma patients.
Br J Haematol 1999 ; 107 : 353-6.
- 39. Gisbert JP, Garcia BL, Pajaras JM, et al.**
Prevalence of hepatitis c virus infection in B cell non Hodgkin's lymphoma :
Systematic review and meta analysis.
Gastroenterology 2003 ; 125 :1723 – 32.
- 40. Dalia S, Chavez J, Castillo J.J, Sokol L et al.**
Hepatitis B Infection Is Associated with an Increased Risk of Non-Hodgkin
Lymphoma: A meta-Analysis.
54 th ASH Annual Meeting Atalanta 2012, Abstract 2658.
- 41. Ziakas PD, Karsaliaked P and Mylanakis E.**
Effect of prophylactic Lamivudine for chemotherapy associated hepatitis B
reactivation in lymphoma : a meta-analysis of published clinical trials and a decision
tree adressing prolonged prophylaxis and maintenance.
Haematologica 2009 ; 94 : 998-1005.
- 42. Frankenfeld CL, Cerhan JR, Cozen W, et al.**
Dietary flavonoid intake and non-Hodgkin lymphoma risk.
Am I Clin Nutr 2008; 87: 1439-45.
- 43. Castillo J, Ingham R, Reagan J, et al.**
Higher body mass index is associated with an increased risk of diffuse Large B-cell
lymphoma.
ASH 2012, Abstract 1605.
- 44. Morton LM, Holford TR, Leaderer B et al.**
Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes among women.
British Journal of Cancer 2003 ; 89 : 2087–2092.
- 45. Briggs NC, Levine RS, Bobo LD, et al.**
Wine drinking and risk of non-Hodgkin's lymphoma among men in the United States:
a population-based case-control study.
Am J Epidemiol 2002; 156: 454-62.
- 46. Sanjosé S, Benavente Y, Nieters A, et al.**
Association between Personal Use of Hair Dyes and Lymphoid Neoplasms in Europe.
American Journal of Epidemiology 2006 ; 164 : 47-55.

47. Ekstrom SE, Vajdik CM, Falster M, et al.

Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes : a pooled analysis within the inter lymph consortium.
Blood 2008 ; 111 :4029-38.

48. Briggs NC, Levine RS and Brann EA.

Allergies and risk of non-Hodgkin's lymphoma by subtype.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002 ; 11 : 401-7.

49. Becker N, Deeg E, Rüdiger T, Nieters A.

Medical history and risk for lymphoma: results of a population-based case-control study in Germany.
European Journal of Cancer 2005 ; 41 : 133-142.

50. Kricker A, Armstrong_BK, Hughes_AM, et al.

Personal sun exposure and risk of non Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the Interlymph Consortium.
Int J Cancer 2008 ; 122:144-54.

51. Boffeta P, Van der Hel O, Kricker A, et al.

Exposure to ultraviolet radiation and risk of malignant lymphoma and multiple myeloma- a multicentre European case control study.
In J Epidemiol 2008 ; 37 : 1080-94.

52. Rafnsson v.

Incidence of cancer among bookbinders, printers, photo engravers, and type setters
Occup Environ Med. 2001; 58: 523–527.

53. Viel JF.

Non Hodgkin's lymphoma risk and past dioxin emissions from municipal solid waste incinerators.
Environmental Health 2008 ; 7 :1 .

54. Vajdic C, Fritschi L., Grulich A, et al.

Atopy, exposure to pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma.
International journal of cancer2007 ; 120 : 2271-2274.

- 55. Lamm SH, Engel A, Byrd DM, et al.**
Non- Hodgkin lymphoma and benzene exposure : a systematic littérature review.
Chem Biol Interac 2005 ; 154 :231-7.
- 56. Fortuny J, Sanjosé S, Becker N et al.**
Statin Use and Risk of Lymphoid Neoplasms: Results from the European Case-
Control Study Epilymph.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:921-5.
- 57. Vajdic CM, van Leeuwen MT.**
Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation.
Int J Cancer 2009; 125: 1747-54.
- 58. Dadoune JP.**
Histologie. Système immunitaire.
Ed Médecine science Flammarion. De la biologie à la clinique.
- 59. Maloum K, Settegrana C.**
Cytoponction ganglionnaire. Technique, analyse des frottis, valeur diagnostique.
EMC 2009 (Elsevier Masson SAS, Paris), hématologie, 13000-B-10.
- 60. Anne ploriquet.**
Différenciation lymphoïde B: physiologies, méthodes d'exploration et application à
l'étude des proliférations B.
Revue Francophone des laboratoires 2006 ; 379 : 21- 36.
- 61. Russans G, Laurant C, Lamant L, et al.**
Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des
lymphomes non Hodgkiniens.
EMC 2009 (Elsevier Masson SAS) 13-013-A-20.
- 62. Shaffer A, Rosenwald A.**
Lymphoid malignancies: The dark side of B-cell differentiation.
Nat Rev immunol 2002; 2: 920-32.
- 63. McBride KM, Gazumyan A, Woo EM, et al.**
Regulation of class switch recombination and somatic mutation by AID
phosphorylation.
J Exp Med. 2008 Oct;205(11):2585-94.
- 64. Kùppers R.**
Mechanisms of B- cell lymphoma pathogenesis.
Nat Rev cancer 2005 ; 4 : 256-62.

65. Lenz G, Staudt L.

Aggressive lymphoma, Mechanisms of disease.
N Engl J of Med 2010; 362: 1417- 29.

66. Alizadeh A, Eisen M, Davis R et al.

Distinct types of diffuse large B- cell lymphoma identified by gene expression profiling.
Nature 2000; 403: 503- 511.

67. Shipp M, Ross K, Tomayo P, et al.

Diffuse large B- cell lymphoma outcome prediction by gene expression profiling and supervised machine leaning.
Nat Med 2002; 8: 68-74.

68. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al.

The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B- cell lymphoma.
N Engl J Med 2002; 346: 1937-47.

69. Hans CP, Weisenburger D, Creiner T, et al.

Confirmation of the molecular classification of diffuse large B- cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray.
Blood 2004; 103: 275-282.

70. Jost P, Ruland J.

Aberrant NF-kappa B signaling in lymphoma: mechanisms, consequences and therapeutic implications.
Blood 2007; 109: 2700-7.

71. Vallabhapurapu S, Karim M.

Regulation and function of NF-kappa B transcription factors in the immune system.
Annu Rev immunol 2009; 27: 693- 733.

72. Campagns M, Lim W, Grunn A, et al.

Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-kappa B in diffuse large B- cell lymphoma.
Nature 2009; 459: 717- 21.

73. Molina TJ.

Physiopathologie des lymphomes diffus à grandes cellules B.
Hématologie 2009 ; 15 : 214- 22.

74. Iqbal J, Greiner T, Patel K, et al.

Distinctive patterns of Bcl6 molecular alterations and their functional consequences in different sub groups of diffuse large B-cell lymphoma.
Leukemia 2007; 21: 2332- 43.

75. Mueller C, Boik C, Kwan W, et al.

Critical role of monocytes to support normal B cell and diffuse large B cell lymphoma survival and proliferation.
J Leukoc Biol 2007; 82: 567- 75.

76. Lenz G, wright G, Dave S, et al.

Stromal gene signatures in large B- cell lymphomas.
N Engl J Med 2008; 359: 2313-2323.

77. Rothman N, Skibola C, Wang S, et al.

Genetic variation in TNF and IL10 and risk of non-Hodgkin lymphoma: a report from the interlymph consortium.
Lancet oncol 2006; 7: 27- 38.

78. Colombat P , Lissandre S, Faussard C et al.

Modes de révélation et présentation cliniques des entités les plus fréquentes de lymphomes. EMC (Elsevier Masson), médecine nucléaire 2009 ; 33 : 476 -477.

79. Solal Celigny Ph, Brousse N, Reys F, Gisselbrecht C et B.Coiffier.

Lymphomes non hodgkiniens.
2^{ème} Edition. Edition Frison Roche 1997.

80. Bertrand coiffier.

Les lymphomes non hodgkiniens.
Présentations clinique, traitements et évolution.
Edition Roche 1999.

81. Ruskoné-Fourmestreaux A, Thieblemont C, Fabiani B.

Lymphomes du tube digestif.
EMC-Hématologie 2013 ; 8 (2) : 1-13 [Article 13-018-A-10].

82. Zucca E, Roggero E, Bertoni F et al.

Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Head and neck, central nervous system and other less common sites.
Ann Oncol 1999 ; 10 : 1023-33.

83. Benouaich- Amiel A, Kaloshi G, Khe HX.

Lymphome cérébral primitif.
Rev Prat 2006 ; 56 :1787-91.

- 84. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al.**
Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the international extranodal Lymphoma Study Group.
Journal of Clinical Oncology. 2003;21(1):20–27
- 85. Pappa VI, Hussain HK, Reznik RH et al.**
Role of image-guided core-needle biopsy in the management of patients with lymphoma.
J Clin Onc 1996 ; 14:2427-30.
- 86. Delarue R.**
Devant quel tableau clinique suspecté un lymphome et comment orienter la prise en charge.
La revue du praticien 2010 ; 60 : 41-47.
- 87. Sollal Celigny Ph.**
Bilan d'extension des lymphomes non hodgkiniens.
2^{ème} Edition. Edition Frison Roche.
- 88. De kerviler E, Zagdanski AM, Feger C, et al.**
Imagerie des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.
Encycl med chir (elsevier ; paris), hématologie, 13 000 N 50 1996 8p.
- 89. Olivier Casanovas**
Imagerie des lymphomes.
La revue du praticien 2010 ; 60 : 53-58.
- 90. Juweid ME, Cheson BD.**
Current concepts: positron-emission tomography and assessment of cancer therapy.
N Engl J Med 2006 ; 354 :496-7.
- 91. Pakos EE, Fotopoulous AD, Laanides JP.**
18 FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a Meta analysis.
J Nucl Med 2005; 46: 958-963.
- 92. Hernandez-Maraver D, Hernandez –Nararro F, Games-Leon N et al.**
Positron emission tomography compared tomography : Diagnostic accuray in lymphoma.
Br J Haematolol 2006; 155: 293-302.

93. Allen -Auerbach M, Ouon A, Weber W, et al.

Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-Glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hard-ware fusion for staging of patients with lymphoma.
Mol Imaging Biol 2004; 6: 411-6.

94. Campo E, Swerdlow S, Harris N, et al.

The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications.
Blood 2011; 117: 5019- 5032.

95. Ott G, Ziepert M, Klapper W, et al.

Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/ non GCB classifier predicts outcome in diffuse large B –cell lymphoma in the Rituximab – 60 trial of the DSHNHL.
Blood 2010 ; 116 (23) : 4916 -25

96. Pitaluga S, Jaffe E.

histiocyte – rich large B cell lymphoma.
Haematologica 2010; 95: 352- 356.

97. Achten R, Verhoef G, Vanuytsel I, et al.

Histiocyte – rich, T- cell lymphoma subtype showing characteristic morphologic and immunophenotypic features.
Histopathology 2002; 40: 31-45.

98. Achten R, Verhoef G, vanuytsel I, et al.

T –cell / histiocyte – rich large B - cell lymphoma, a distinct clinicopathologic entity.
J clin oncology 2002; 20: 1269- 1277.

99. Berel V, Peterman T, Berkelman R, et al.

AIDS- associated non-hodgkin lymphoma.
Lancet 1991; 337: 805 – 9.

100. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al.

WHO – EORTC classification for cutaneous lymphoma.
Blood 2005; 105: 3768 – 3785.

101. Hoefnagel J, Dijkman R, Basso K, et al.

Distinct types of primary cutaneous large B –cell lymphoma identified by gene expression profiling. Blood 2005; 105: 3671 – 3678.

102. Oyama J, Yamamoto K, Asano N, et al.

Age related EBV associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group a study of 96 patients.
Clinical cancer Research 2007; 13: 5124 – 32.

103. Aozasa K, Takakowa T, Nakatsuka S.

Pyothorax – associated lymphoma. A lymphoma developing in chronic inflammation.
Adv Anat Pathol 2005 : 12 : 324 – 331.

104. Gifelson E, Saleem T A, Smith MR.

Review : lymphomatoid granulomatosis : challenges in diagnosis and treatment.
Clin adv hematol oncol 2009; 7: 68 - 70.

105. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P et al.

Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 non mediastinal large B-cell lymphomas, a GELA (Groupe d'Etude des lymphomes de l'adulte) study.
Am J surg pathol, 1996 ; 20 : 877 – 888.

106. Maurizio M, Andrés J, Ferrerj M, et al.

Primary mediastinal large B-cell lymphoma.
Critical Reviews in Oncology / Hematology 2008; 68: 256- 263

107. Savage Kj, Monti S, Kutok JL, et al.

The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphoma and shares features with classical Hodgkin lymphoma.
Blood 2003; 102: 3871 – 9.

108. Ponzoni M, Ferreri AJ, campo E, et al.

Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting.
Journal of clinical oncology 2007; 25: 3168 -73.

109. Shimada K, Kinoshita T.

Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma.
The lancet oncology 2009 ; 10 : 895 – 902.

110. Delsol G, Lamant L, Marianne B, et al.

A new subtype of large B -cell lymphoma expressing the ALK kinase and lacking the 2; 5 translocation.
Blood 1997; 89: 1483 –1490.

111. Laurent C, DO Catherine, Gascoyne RD, et al.

Anaplastic lymphoma kinase -positive diffuse large B-cell lymphoma a rare clinicopathologic entity with poor prognosis.
J clin oncol 2009; 27: 4211- 4216.

112. Folk G, Abbondanzo S, Childers E, et al.

Plasmablastic lymphoma: a clinicopathologic correlation.
Ann Diagn pathol 2006; 10: 8 – 12.

113. Van RF, Stone K, Szmania S, et al.

Castelmen disease in the 21 century: an update on diagnosis, assessment and therapy.
Clin Adv hematol oncol 2010; 8: 486 – 498.

114. Cobo F , Hernandez S, Hernandez L, et al.

Expression of potentially oncogenic HHV- 8 genes in an EBV- negative primary effusion lymphoma occurring in an HIV seronegative patient.
J Pathol 1999; 189 (2): 288 – 293.

115. Snuderl M, Kolman OK, Chen YB, et al.

B-cell lymphomas with concurrent IGH-bcl2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma.
Ann J surg Pathol. 2010; 34 : 327 6 340.

116. Cuenca X, Xhaard A, Mounier N, et al.

Facteurs pronostiques dans les lymphomes non hodgkiniens et les lymphomes de Hodgkin.
Bulletin du cancer 2009 ; 96 : 461-472.

117. Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM, et al.

Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas. Description and validation of prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy.
J Clin Oncol 1991 ; 9 : 211-9.

118. Haberman TM, Fangkin H, Vichi A, et al.

Differences in outcomes in males and females with diffuse large B-cell lymphoma with induction rituximab and follicular lymphoma treated with maintenance rituximab.
ASH annual meeting 2012. Abstract 3705.

119. Miller C, Murawski N, Wiesen MH, et al.

The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patient with DLBCL.
Blood 2012; 119: 3276-3284.

120. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al.

Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting.
J Clin Oncol 1989 ; 7 : 1630-6.

121. Mounier N, Moral P, Haioun C, et al.

A multivariate analysis of the survival of patients with aggressive lymphoma. Variation in the predictive value of prognostic factors during the course of the disease.
Cancer 1998; 82: 1952- 62.

122. Pfreundschuh M, Anthony D, Cavallin-Stahl E, et al.

Prognostic significance of maximum tumor (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the mabthera international trial group (MinT) study.
The Lancet oncology 2008; 9: 435-444.

123. Hiroshi A, Hayalo M, Kaji N, et al.

Impact of occult Bone Marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP.
ASH Annual Meeting 2011. Abstract 1578.

124. Sehn L, Scott D, Chhamabhai M, et al.

Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP.
J clin oncol 2011; 29: 1452-1457.

125. Swan F, Velasquez WS, Tucker S, et al.

A new serologic staging system for large cell lymphomas based on initial beta-2 microglobulin and lactate dehydrogenase levels.
J clin oncol 1989; 7: 1518- 1527.

126. Constatinide IP, Patthouli C, Vountzisz K.

Serum beta2-microglobulin in malignant lympho-proliferative disorders.
Cancer 1985; 55: 2384-2389.

127. Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, et al.

De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients.
Blood 2002; 99: 815–821.

128. Winter J, Weller E, Horming S, et al.

Prognostic significance of bcl6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP. A prospective correlative study.
Blood 2006; 107: 4207-13.

129. Natkunam Y, Farinha P, Hsi E, et al.

LMO2 protein expression predicts survival in patient with diffuse large B –cell lymphoma in the pre- and post rituximab treatment eras.
ASH Annual meeting 2007. Abstract 52.

130. Lossos I, Morgensztern D.

Prognostic biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma.
J clin oncol 2006; 24: 995-1007.

131. Barrans S, Fonton J, Banham A, et al.

Strong expression of FoxP1 identifies a distinct subset of diffuse large B- cell lymphoma patient with poor outcome.
Blood 2004; 104: 2933-2935.

132. Baohma Y, Yiaoyan Z, Baizhon L, et al.

FOXP1 expression and its clinicopathologic significance in nodal and extranodal diffuse large B-cell lymphoma.
Ann Hematol 2011; 90: 701-708.

133. Chapuy B, Monti S, Takeyama K, et al.

A Structural Basis for p53-Deficiency, Deregulated Cell Cycle and Unfavorable Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma.
ASH Annual meeting 2012. Abstract 1534.

134. Lossos I, Jones C, Waruke R, et al.

Expression of single gene Bcl2, strongly predicts survival in patient with diffuse large B- cell lymphoma.
Blood 2001; 98: 945-51.

135. Mounier N, Brière J, Gisselbrecht C, et al.

Rituximab plus CHOP overcomes bcl-2 associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B- cell lymphoma (DLBCL).
Blood 2003; 101: 4279-4284.

136. Iqbal J, Meyer P, Smith L, et al.

Bcl2 predict survival in germinal center B-cell like diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP-like therapy and rituximab.
Clin Cancer Rev 2011; 17: 7789- 7795.

137. I qbal J, Neppalli V, wright G, et al.

Bcl2 expression is a prognostic marker for the activated B-cell like type of diffuse large B-cell lymphoma.
J clin oncol 2006; 24: 961-968.

138. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al.

Rearrangement of Myc is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B- cell lymphoma treated in the era of rituximab.
J clin oncol 2010; 28: 3360-3365.

139. Savage K, Johnson N, Ben-Nerial S, et al.

Myc gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B- cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy.
Blood 2009; 114: 3533-3537.

140. Aukema S, Siebert R, Schuring E, at al.

Double- hit B-cell lymphomas.
Blood 2011; 117: 2319-2331.

141. Gratzinger D, Zhao S, Thibshiranj R, et al. Prognostic significance of VEGF, VEGF receptors, and microvessel density with anthracycline based chemotherapy.
ASH Annual meeting 2007. Abstract 53.

142. Haioun C, Itti E, Rahmouni A et al.

[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome.
Blood 2005; 106:1376–1381.

143. Shipp M.A., Harrington D.P, Anderson J.R., et al.

A predictive model for aggressive non Hodgkin's lymphoma: the international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project.
N Engl j Med 1993; 329: 987-94.

144. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al.

The revised international prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP.
Blood 2007; 109: 1857-1861.

145. Fisher RI, Gaynov ER, Dahlberg S, et al.

Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non- Hodgkin's lymphoma.
New Engl J of Med 1993; 328: 1002-1006.

- 146. Zwick C, Held G, Pfreundschuh, et al.**
Dose intensified treatment of diffuse large B- cell lymphomas.
European journal of cancer 2008; 6: 24 - 30.
- 147. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al.**
Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor prognosis aggressive non - Hodgkin lymphoma.
Blood 2003; 102: 4284-4289.
- 148. Pfreundschuh M, Trumper L, Klous M, et al.**
Two-weekly or 3 weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas, results of the NHL B2 trial of the DSHNHL.
Blood 2004; 104: 634-641.
- 149. Mitchell A, Bertand C.**
Recent developments in the treatment of aggressive non Hodgkin lymphoma.
Blood Reviews 2009; 23: 11-23.
- 150. Miller TP, Dahlberg S, Carredy JR, et al.**
Chemathery alone compared to chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate - and high- grade non – hodgkin’s lymphoma.
N Engl J Med 1998; 63: 177-182.
- 151. Homing SJ, Weller E, Kim K, et al.**
Chemotherapy with or without radiotherapy in limited stage diffuse aggressive non-Hodgkin’s lymphoma. Easter cooperative oncology study 1484.
J Clin oncol 2004; 22: 3032- 3038.
- 152. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al.**
CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients. A study by the groupe d’Etude des lymphomes de l’Adulte.
J Clin oncol 2007; 25: 787 – 792.
- 153. Reyes F, Lepage E, Ganew G, Molina TJ et al.**
ACVBP regimen versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma.
N Engl J Med 2005; 352: 1197- 1205.
- 154. JACK phan, Mazloom A, Meidrous L et al.**
Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R CHOP chemotherapy.
J Clin Oncol 2010 ; 28: 4170- 4176

155. Aviles A, Neri N, Delgado S, et al.

Residual disease after chemotherapy malignant lymphoma. The role of radiotherapy
Med oncol 2005; 22: 383- 387.

156. kohler G, Milstein C.

Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity.
Nature 1975; 256: 495- 7.

157. Morrison SL.

Transfectomas provide novel chimeric antibodies.
Science 1986; 229: 379 – 93.

158. Jones PT, Dear PH, Foote J et al:

Replacing the complementary determining regions in a human antibody with those
from a mouse.
Nature 1986 ; 321: 522 : 5.

159. Bruce D. Cheson.

Monoclonal antibody therapy of hematologic malignancies.
N Eng J Med 2002; 346: 714.

160. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al.

Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy of relapsed indolent
lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program.
J Clin Oncol 1998; 16:2825-2833.

161. Cartron G, Watier H, GOLAY J and al.

Ways to improve rituximab efficacy.
Blood 2004 ; 104 : 2635-2642.

162. Rossignol A, Watier H.

les anticorps monoclonaux : une ingénierie technologique au service de l'efficacité
thérapeutique.
Hématologie 2009 ; 15 : 5-13.

163. Deas TP, kait L, Ledbetter JA, et al.

Association of 75/80 KDa phosphoproteins and the tyrosine kinases lyn, Fyn and Lck
with the B cell molecule CD20.
J Biol chem 1995; 270: 22632-8.

164. Solal Celigny PH.

Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux. Applications au traitement des syndromes lymphoprolifératifs de phénotype B.
Hématologie 2000 ; 6 : 5-10.

165. Manches O, Lui G, Chaperot L, et al.

In vitro mechanisms of action of rituximab on primary non-Hodgkin lymphomas.
Blood 2003 ; 101 : 949-954.

166. Smith MR.

Antibodies and hematologic malignancies.
Cancer J 2008; 14: 184 – 190.

167. Smith M.R.

Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance.
Oncogene 2003; 22: 7359-7369.

168. Paul F, Rossi JF, Cartron G, et al.

Anticorps monoclonaux dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens.
La Rev du Praticien 2010; 60: 59-63.

169. Cheson BD, Leonard JP.

Monoclonal Antibody therapy for B-Cell non-Hodgkin's lymphoma.
N Engl J Med 2008; 359: 613-626.

170. Rezvani AR , Maloney DG.

Rituximab resistance.
Best Pract Res clin haematol 2011; 24: 203- 206.

171. Jazirehi AR, Vega MI, Bonavida B.

Development of rituximab-resistant lymphoma clones with altered cell signaling and cross-resistance to chemotherapy.
Cancer Res 2007; 67:1270-81.

172. Cartron G, Dacheux L, Salles G, et al.

Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene.
Blood 2002; 99: 754-8.

173. Kim DH, Jung HD, Kim JG, et al.

FcγRIIIa gene polymorphisms may correlate with response to frontline R-CHOP therapy for diffuse large B-cell lymphoma.
Blood 2006; 108: 2720-5.

174. Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, et al.

Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis.
Blood 2000; 95: 3900-3908.

175. Stolz C, Hess G, Hahnel P, et al.

Targeting Bcl-2 family proteins modulates the sensitivity of B-cell lymphoma to rituximab-induced apoptosis.
Blood 2008 ; 112 : 3312-3321.

176. Bello C , Sotomayor EM.

Monoclonal antibodies for B-cell lymphomas: Rituximab and Beyond
ASH- Education program book 2007: 233-42.

177. Reff M, Carner K, Chambers K, et al.

Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20.
Blood 1994 ; 83 : 435-445.

178. Leveque D.

Propriétés pharmacocinétiques des anticorps monoclonaux.
Journal de pharmacie clinique 2002; 21 : 271 – 7.

179. Rituxan (Rituximab) – Accessdata FDA- Food and Drug administration

U.S.BL 103705/5297 Amendment : Rituximab- Genentech,Inc.

180. Van Der Kolk L.E, Grillo-Lopez A.J, Baars J.W,et al.

Complement activation plays a key role in the side-effects of rituximab treatment.
British Journal of Haematology (2001) 115, 807-811.

181. Eva kimby.

Tolerability and safety of rituximab (mabthera).
Cancer treatment reviews 2005 ; 31 : 456-473.

182. Tournamille JF, Huguet F, Pathak A, et al.

Effets cardiaques des cytokines relarguées lors de l'administration de rituximab.
Bulletin du cancer 2005 ; 92 : 769 – 71.

183. Winkler U, Jensen M, Manzke O, et al.

Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody.
Blood 1999 ; 94 : 2217-2224.

184. Wolach OF, Bairey OS, Lahav M, et al.

Late-Onset Neutropenia After Rituximab Treatment Case Series and Comprehensive Review of the Literature
Medicine 2010 ; 89 :308-318.

185. Niitsu N, Hagiwara Y, Tanae K, et al.

Prospective Analysis of hepatitis B virus Reactivation in patients with diffuse large B-cell lymphoma after rituximab combination chemotherapy.
JCO 2010,29 :7531

186. Bednarik J, Smethers K, Katz D, et al.

Hepatitis B Virus (HBV) Screening in Hematology/Oncology Patients Who Receive Rituximab: Continued Need for Evidence-Based Standardized Recommendations and Effective Implementation Into Clinical Practice.
ASH Annual Meeting 2012. Abstract 970.

187. Van oers M, KLasas R, Marcus RE et al.

Rituximab maintenance improves clinical outcomes of relapsed / resistant follicular non – hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: Results of prospective randomized phase 3 intergroup trial.
Blood 2006; 108: 3295-301.

188. Coiffier B, Haioun C, ketterer N et al.

Rituximab (anti CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma. A multicenter phase II study.
Blood 1998; 92: 1927- 32.

189. Vose JM, link BK

Phase II study of rituximab in combination with chop chemotherapy in patients with previously untreated aggressive non Hodgkin's lymphoma.
J clin oncol 2001; 19: 389 – 97.

190. Coiffier B, lepage E, Briere J et al.

CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma.
N Eng J Med 2002; 346: 235 – 42.

191. Feugier P, van Hoo F A, Sebban C et al.

long term results of the R-CHOP study in the treatment on elderly patients with diffuse B-cell lymphoma : a study by the groupe d'étude des lymphomes de l'adulte
J clin oncol 2005; 23: 4117 -26.

192. Coiffier B.

long – term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show a long –term benefit for the adjunction of rituximab to CHOP.
EHA 2007 abstract 407.

193. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Nerte E et al.

Long-term outcome of patients in the LNH – 98. 5 trial, the first randomized study comparing rituximab.-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the groupe d'études des lymphomes de l'adulte .
Blood 2010; 116: 2040 – 2045.

194. Habermann TM, weller EA, Morrison VA, et al.

Rituximab – CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma.
J clin oncol 2006; 24: 3121 – 3127.

195. Sehn L, Donaldson J, Chhanabhai M et al.

Introduction of Combined CHOP plus Rituximab Therapy Dramatically Improved Outcome of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in British Columbia.
J Clin Oncol 2005 ; 23 : 5027-5033.

196. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A et al.

CHOP like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the mabthera international trial (MInT) group.
The lancet oncology 2006; 7: 379 – 391.

197. Pfreundschuh M , Kuhnt E, Trümper L.

CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomized study of the Mabthera International Trial (MInT) Group
the lancet oncology 2011; 12: 1013 – 1022.

198. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al.

Six versus eight cycle of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER – 60)
The lancet oncol 2008; 9: 105 – 116.

199. Sonneveld P, Putten W, Biesma D et al.

Phase III trial of 2- weekly CHOP with rituximab for aggressive B-cell non Hodgkin's lymphoma in elderly patients.

ASH Annual Meeting 2006. Abstract 210.

200. Rigacci L, Puccini B, Giuseppina M et al.

R-CHOP -21 vs R-CHOP14 in 950 diffuse large B-cell lymphoma patients: Results of multicentre retrospective study from Italian lymphoma Foundation (FIL).

ASH Annual Meeting 2012. Abstract 1615.

201. Cunningham D, Smith P, Mouncey P et al.

R-CHO14 versus R-CHOP21: Result of randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnostic diffuse large B-cell non Hodgkin lymphoma.

J clin oncol 2011; 29: abstract 8000.

202. Delarue R, Tilly H, Salles G, et al.

R-CHOP14 compared to R-CHOP21 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: Results of the interim analysis of the LNH 03-06 B GELA study.

ASH annual meeting 2009; 114: abstract 406.

203. Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al.

Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH 03- 2B) : an open – label randomized phase 3 trial.

Lancet 2011; 378: 1856 – 1867.

204. André M, Mounier N, Lelen X et al.

Second cancers and late toxicities after treatment of aggressive non Hodgkin lymphoma with the ACVBP regimen: a GELA cohort study on 2837 patients.

Blood 2004; 103: 1222 – 12228.

205. Gang A O, Strom C, Pedersen M, et al.

R-CHOEP-14 improves overall survival in young high risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP 14. A population based investigation from the Danish lymphoma group.

Ann oncol 2012; 23: 147 – 153.

206. Haioun C, Lepage E, Gisselbrech C, et al.

Survival benefit of high – dose therapy in poor – risk aggressive non Hodgkin's lymphoma :Final analysis of the prospective LNH 87-2 protocol : a groupe d'étude des lymphomes de l'adulte

J clin oncol 2000; 18: 3025 – 30.

207. Milpied N, Deconinck B, Gaillard E et al.

Initial treatment of aggressive lymphoma with high – dose chemotherapy and autologous stem –cell support.

N Engl. J. Med 2004; 350: 1287 – 95.

208. Stiff PJ, Unger J, Cook J, et al.

Randomized phase III U. S. / Canadian intergroup trial (SWOG S 9704) comparing CHOP ± R for eight cycles to CHOP ± R for six cycles followed by transplant for patients with high -intermediate (H-int) or high IPI grade diffuse aggressive non Hodgkin lymphoma (NHL).

J Clinical Oncol ASCO Annual Meeting 2011; 29: abstract 8001.

209. Milpied N, Legouil S, Lamy T et al.

No Benefit of first line rituximab (R) - High – Dose therapy (R-HDT) over R-CHOP14 for young adults with diffuse large B-cell lymphoma. Preliminary results of the GOELAMS 075 prospective multicentre randomized trial.

Blood ASH Annual Meeting 2010; 116: abstract 685.

210. Vitolo U, Chappela A, Brusamolino E et al.

A randomized multicentre phase III study for first line treatment of young patients with high risk (aa IPI -2-3) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): rituximab (R) plus dose-dense chemotherapy CHOP14/ mega CHOP 14 with or without intensified high-dose chemotherapy (HDC) and autologous stem cell transplantation (ASCT).

Results of DLCL04 trial of Italian lymphoma Foundation (FIL).

Annals of oncology 2011; 22: abstract 072.

211. Greb A, Bohlius J, Schiefer D, et al.

High – dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non Hodgkin lymphoma (NHL) in adults.

The cochrane Database Syst Rev 2008, CD004024.

212. Peneket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al.

Allogeneic transplantation for lymphoma produces a lower relapse rate than autologous transplantation but survival is worse because of higher treatment related mortality: a report of 764 cases from the EBMT lymphoma registry.

Blood 1997; 90: abstract 1121.

213. Bierman BJ.

Allogeneic bone marrow transplantation for lymphoma

Blood Rev 2000; 14: 1 – 13.

214. Corredini P, Farina L.

Allogeneic transplantation for lymphoma: long-term outcome.

Current opinion in hematology 2010, 17: 522 – 530.

215. Thomson KJ, Morris EC, Bloor A, et al.

Favorable long-term survival after reduced – intensity allogeneic transplantation for multiple – relapse aggressive non Hodgkin’s lymphoma.

J clin oncol 2009; 27: 426 – 432.

216. Tsai T, Goodman S, Saez R, et al.

Allogeneic bone marrow transplantation in patients who relapse after autologous transplantation.

Bone Marrow Transplant 1997; 20:859–863.

217. H.Tilly, U. Vitalo, J.Walewski et al.

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up.

Annals of oncology 2012; 23:78-82.

218. Dupuis J, Corine Haioun C.

Lymphome non hodgkinien du sujet âgé : Lymphome à grandes cellules B et lymphome folliculaire.

Bull Cancer 2008; 95: 79-83.

219. Bertrand Coiffier.

Current strategies for the treatment of diffuse large B cell lymphoma.

Current opinion in hematology 2005; 12:259-265.

220. Peyrad I, Jardin F.

Attenuated immune chemotherapy regimen: R-mini CHOP in elderly patients after than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma a multicentre, single-arm, phase 2 trial.

Lancet Oncol 2011;12: 460-468.

221. Van Dalen E C, et al.

Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients.

Cochrane Database syst Rev 2006 :(CD 005006).

222. Kridel R, Dietrich P.

Prevention of CNS relapses in diffuse large B-cell lymphoma.

Lancet Oncol 2011;12:1258-1266.

223. Barosi G, Carella A, Lazzarino M et al.

Management of nodal diffuse large B-cell lymphoma: Practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian society of experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow. Transplantation.
Hematologica 2006;91:96-103.

224. Vitolo U, Chiapella A, Ferreri AJ et al.

First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-chop, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation; final results of an international phase II trial.
J Clin Oncol 2011; 29:2766-2772.

225. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M et al.

High dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma; a randomized phase 2 trial.
Lancet 2009; 374:1512-1520.

226. Martelli M, Ferreri AJ, Jhonson P.

Primary mediastinal large B-cell lymphoma.
Crit Rev Oncol hematol 2008; 68:256-263.

227. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al.

Report of an international workshop to standardize response criteria for non Hodgkin's lymphoma. NCI sponsored international working group.
J clin oncol 1999; 17: 1244- 1253.

228. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al.

Revised response criteria for malignant lymphoma.
J Clin oncol 2007; 25:579-86.

229. Juweid ME, Sigrid Stroobants S, Hoekstra O.

Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma.
J Clin Oncol 2007 ; 25: 571-578.

230. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al.

Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma.
Ann Oncol 13:1356-1363, 2002.

231. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, et al.

Response assessment of aggressive non- Hodgkin's lymphoma by integrated international workshop criteria.
J Clin oncol 2005; 23: 4652-61.

232. Armitage JO, Lobeitax FR.

Is there a place for routine Imaging for patients in complete remission from aggressive lymphoma?
Ann oncol 2006; 17:883-4.

233. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al.

Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma.
N Engl J Med 1995;333:1540–1545.

234. Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB, et al.

Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed progressive aggressive CD20+NHL: a prospective randomized HOVON trial.
Blood 2008;111:537–543.

235. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N.

R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) followed by an autologous transplantation: CORAL study.
J Clin Oncol 2009; 27: abstract 8509.

236. Gisselbrecht C, Glass B, Laurent G et al.

Maintenance with rituximab after autologous stem cell transplantation in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): CORAL final analysis.
J Clin Oncol 2011; 29.abstr 8004.

237. Thieblemont C, Briere J, Mounier N et al.

The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a Bio-CORAL study.
J Clin Oncol 2011; 29: 4079

238. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al.

High-dose chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation in high-risk relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: results of a prospective study of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group.
J Clin Oncol 2012; 30.abstr 8004.

239. Laurie H. Sehn.

Paramount prognostic Factors that guide therapeutic strategies in diffuse large B-cell lymphoma.

ASH Education Book 2012; 1:402-409.

240. Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman M, et al.

Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma.

Blood 2009; 113:6069-6076.

241. Freidberg JW, Sharman J, Sweetenham J, et al.

Inhibition of Syk with Fostamatinib disodium has significant clinical activity in non Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia.

Blood 2010; 115:2578-2585.

242. Advani R, Sharman J, Smith S. et al.

The BTK inhibitor PCI-32765 is highly active and well tolerated in patients with relapsed refractory B-cell malignancies. Final results from a phase I study.

Ann oncol 2011;22:153-(abstract).ULAT

243. Staudt L, Dunleavy K, Buggy J, et al.

The bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor PCI-32765. Modulates chronic active BCR signaling and induces Tumor Regression in Relapsed/ Refractory ABC DLBCL. Blood ASH Annual Meeting 2011; 118: Abstract 2716.

244. Hainsworth J, AnowSmith E, Mecleod M et al.

Randomised phase II Study of R-CHOP plus enzastaurin Versus R-CHOP in first-line treatment of patients with intermediate and high risk diffuse large B-cell lymphoma-preliminary analysis.

Ann oncol 2011; 22: abstract 8016.

245. Thomson AW, Turnquist HR, Raimondi G.

Immunoregulatory functions of mTOR inhibition.

Nature Reviews Immunology 2009; 9 :324-337.

246. Witzig TE, Reeder CB, LaPlant BR, et al.

A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed aggressive lymphoma.

Leukemia 2011;25:341-347.

247. Hernandez Illiza L, Deeb G, zinzani P, et al.

Higher response to lenalidomide in relapsed refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongerminal center B-cell like than in germinal center B-cell like phenotype.

Cancer 2011; 117: 5058-5066.

248. Alduaij W, Ivanov A, Honeychurch J, et al.

Novel type II anti-CD20 monoclonal antibody (GA101) evokes homotypic adhesion and actin-dependent, lysosome-mediated cell death in B-cell malignancies.

Blood 2011;117:4519–4529.

249. Ait Amer N, Tensaout F, Moussaoui H et al.

Therapeutic results of diffuse large B-Cell lymphoma.

Congres Maghrébin d'hématologie 2012

250. Coiffier B, Gisselbrecht C, Herbrecht R et al.

LNH-84 regimen : a multicenter study of intensive chemotherapy in 737 patients with aggressive malignant Lymphoma.

J Clin Oncol 1989; 7: 1018-26.

251. Villa D, Connors JM, Shenkier TN et al.

Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy.

Ann Oncol 2010; 21: 1046-1052.

252. Arkenau HT, Chong G, Cunningham D, et al.

The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B cell lymphoma.

Ann Oncol 2007; 18:541-545.

253. Tai W, Chung J, Tang P, et al.

Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre- and post rituximab.

Ann Hemato 2011; 90: 809-818.

254. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, et al.

CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the Ricover -60 trial of the German high - grade non- Hodgkin lymphoma study group (DSHNHL).

Blood 2009; 113: 3896- 3902.

255. Pfreundschuh M, Murawski N, Zeynalova S, et al.

Male sex is associated with lower Rituximab trough serum levels and evolves as a significant prognostic factor in elderly patients with DLBCL treated with R-CHOP: Results from 4 prospective trials of the German High-Grade Non-Hodgkin-Lymphoma Study Group (DSHNHL).
Blood ASH Annual Meeting 2009;114:Abstract 3715.

256. Riihijarvi S, Taskinen M, Jerkeman M, et al.

Male gender is an adverse prognostic factor in B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy.
Eur J Haematol 86:124-128, 2011.

257. Müller C, Murawski N, Wiesen M, et al.

The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBC.
Blood 2012 119: 3276-3284.

258. Tensaout F, Ait Amer N, Boudjerra N, Hamladji RM, et al : GEAL

Résultats thérapeutiques des lymphomes diffus à grandes cellules B localisés. Etude multicentrique, région centre.
5èmes Journées du GEAL Avril 2013.

259. Allouda M, Afisse H, Ouanes O, Ait Ali H, et al : GEAL

Résultats thérapeutiques des lymphomes diffus à grandes cellules B stades étendus : Etude multicentrique, région centre.
5èmes Journées du GEAL Avril 2013.

260. Allouda M, Ouanes O, Aftisse H, Ait Ali H, et al.

Results of protocol R CHOP in diffuse large B- cell lymphomas.
9^{ème} Congrès Maghrébin d'Hématologie, Sousse Mai 2012.

261. Miller TP, LeBlanc M, Spier E et al.

CHOP alone compare to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non hodgkin's lymphomas : up date of the South West Oncology group (SWOG) randomized trial .
Blood 2001; 98: 724 – 725.

262. Shenkier TN, Voss N, Fairey R, et al.

Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: An 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency.
J Clin Oncol 2002 ; 20:197–204.

263. Yoshiki Terada Y, Take H, Shibayama H et al.

Short Cycle of Immunochemotherapy Followed by Radiation Therapy Compared with Prolonged Cycles of Immunochemotherapy for Localized DLBCL: The Osaka Lymphoma Study Group (OLSG) Retrospective Analysis.
54 th ASH Annual Meeting Atlanta 2012, Abstract 1628.

264. Persky DO, Unger JM, Spier CM et al.

Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved - field radiotherapy for patients with limited- stage aggressive B-cell lymphoma. South west oncology group study 0014.
J Clin oncol 2008; 26: 2258- 2263.

ANNEXE 1**FICHE TECHNIQUE : (collecte des données)****- IDENTIFICATION :**

- Nom : Prénom : Sexe : Profession :
- N° dossier : Fiche de consultation :
- Date et lieu de naissance : (âge au diagnostic)
- Adresse : N° Tel :
- Hôpital :
- Date d'hospitalisation :

- ATCD : - ATCD personnels

- ATCD familiaux : cancer dans la famille

- Diagnostic anapath N°: date: CHU:

- immunohistochimie :

- Relecture comité lymphome :

- Examen clinique : Date : début :

- Etat général selon ECOG :
- SG : fièvre > 38 sueur : amaigrissement :

- Siège et taille des adénopathies :

Cervicale :

Sus claviculaire :

Axillaire :

Inguino-crurale :

Autres localisations :

- SPMG : DS : HPMG : FH :

- Examen du cavum :

Bilan d'évaluation :

- Nom : Prénom : DH :

- Hôpital :

- Examen clinique : Date :

- Etat général selon ECOG :

- Fièvre : sueurs profuses : amaigrissement :

-Siège et taille des adénopathies :

- cervicale :

- sus-claviculaire :

- axillaire :

- inguino-crurale :

- SPMG : DS : HPMG : FH :

- Examen ORL si atteinte initiale :

- Autres localisations :

- **Bilan radiologique :**

- TLT : médiastin : IMT : AH, pleurale :

- TDM thoracique :

- Echographie abd :

- TDM abdominale :

- PBO si atteinte initiale :

- **Biologie:**

Hb : GB : %lympho : plq :

Ph. Alc : GammaGT : Glycémie: Urée : Créatinémie :

VS : LDH : TCD : Fg :

PT : Alb : Alpha2 : Gamma :

Echo-cœur :

- Traitement :

- Nom : Prénom : Sexe :
- N° dossier : Hôpital :

Type : R.CHOP : Nbre de cures :

- dates des cures : 1^{ère} cure :

- Radiothérapie : OUI : NON

Siège :

Date :

- Résultats :

RC : Date : Durée :

RP : Date : Durée :

Echec :

Progression :

Rechute : Date :

PDV : Date de la dernière consultation :

DCD : Date : Cause :

VIVANT : Date des dernières nouvelles :

- Effets toxiques du traitement

ANNEXE 2

Classement OMS des grades de toxicités

	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
HEMATOLOGIE					
Hémoglobine (g/l)	> 110	95-109	80-94	65-79	< 65
Leucocytes (109/l)	> 4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1
Granulocytes (109/l)	> 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Plaquettes (109/l)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Non	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives
DIGESTIF					
Bilirubine	<1.25 x N*	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
ASAT/ALAT	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Phosph. alcalines	<1.25 x N	1.26-2.5 xN	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Muqueuse buccale	Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères, nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
Nausées/vomissements	Aucun	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements requérant un traitement	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Aucune	Passagère < 2 jrs	Tolérable > 2 jrs	Intolérable requérant un traitement	Déshydratation/diarrhée hémorragique
Constipation**	Aucune	Minime	Modérée Sub	occlusion	Occlusion
REIN, VESSIE					
Créatinine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Protéinurie	Aucune	1+ ; <3 g/l	2-3 + ; 3-10 g/l	4+ ; > 10 g/l	Syndrome néphrotique
Hématurie	Aucune	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique + caillots	Syndrome obstructif
PULMONAIRE	Aucun signe	Symptômes légers	Dyspnée d'effort	Dyspnée au repos	Repos complet au lit requis
FIEVRE MEDICAMENTEUSE	Aucune	< 38 ° C	de 38 ° C à 40 ° C	> 40 ° C	Fièvre avec hypotension
REACTION ALLERGIQUE	Aucune OEdème	me	Bronchospasme n'appelant pas de réanimation	Bronchospasme appelant réanimation	Choc anaphylactique
CUTANE	Pas de modification	Erythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération	Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale
CHEVEUX	Pas de perte	Perte minime	Alopécie modérée, en plaque	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
INFECTION	Aucune I	nfection mineure, foyer mineur	Infection modérée, foyer curable	Infection majeure	Infection majeure avec hypotension
CARDIAQUE					
Rythme cardiaque	Pas de changement	Tachycardie sinusale > 110 au repos	Extrasystoles unifocales, arythmie sinusale	Extrasystoles multifocales nécessitant traitement	Tachycardie ventriculaire
Fonction cardiaque	Pas de modification	Asymptomatique mais signes cardiaques anormaux	Dysfonctionnement symptomatique transitoire, pas de traitement requis	Dysfonctionnement symptomatique sensible au traitement	Dysfonctionnement symptomatique ne répondant pas au traitement
Péricarde	Pas de modification Epanche	ment asymptomatique	Symptomatique, Ponction non nécessaire	Adiastolie, Ponction requise	Adiastolie, chirurgie nécessaire
NEUROTOXICITE					
Etat de conscience	Vigile	Assoupissements	Somnolence < 50 % d'heures d'éveil	Somnolence > 50 % d'heures d'éveil	Coma
Périphérique	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	Paralyse
DOULEUR ***	Aucune	Minime	Modérée	Sévère	Résistante au traitement
PRESSION ARTERIELLE					
Hypotension PS : pression systolique	Inchangée	Diminution ≤20 mmHg de la PS ou sudation profuse, sensation de tête vide : pas de traitement nécessaire	Diminution >20-≤30 mmHg de la PS ou symptômes orthostatiques, augmentation du pouls >15 en station debout : pas de traitement nécessaire	Diminution >30-≤40mmHg de la PS ou hypotension nécessitant administration de fluides	Diminution >40-≤60 mmHg de la PS ou hypotension nécessitant des vasopresseurs ou l'administration de fluides I.V. pendant plus de 4 heures
PRISE DE POIDS (Oedème)		Prise de poids > 5 % mais ≤ 10 %	Oedèmes périphériques, prise de poids >10 % à ≤ 15 %	Epanchement pleural ou ascite asymptomatiques, prise de poids >15 % à ≤ 20 %	Epanchements symptomatiques, prise de poids > 20 %
ASTHENIE IK : Indice de Karnofsky	IK sans changement	Diminution de 10 % de l'IK	Diminution de 20 % de l'IK	Diminution de 30 % de l'IK	Diminution de 40 % de l'IK

ANNEXE 3

Liste, caractéristiques initiales et évolution des patients

Nom Prénom	Age	Sexe	ECOG	Bulky cm	Stade Clinique	LDH	IPI	RIP1 Prognostic	aa IPI	CT Nombre Cures	RT	Réponse	Rechute délai (mois)	Vivant	décédé	Délai Suivi (mois)
O N	65	M	2	-	IV	↑	E	MVS	E	8	-	RC	-	RC	-	53
A A	70	M	1	8	III	↑	E	MVS	IE	5	-	RCI	-	RC	-	53
T Y	67	F	1	18	II	↑	IF	B	IF	8	+	RC	-	RC	-	51
C H	44	M	2	19	II	NL	F	B	IF	8	+	RP	-	RC	-	53
B Z	57	F	2	27	IV	↑	E	MVS	E	3	-	Echec	-	-	+	7
B F	61	F	0	15	I	↑	IF	B	IF	6	-	RC	15m	-	+	25
L O	56	F	0	-	III	NL	F	B	IF	8	-	RP	27m	Rechute	-	52
M S	50	M	1	8	IV	↑	IE	MVS	IE	1	ME	-	-	-	+	1
S M	24	F	0	-	II	NL	F	TB	F	8	-	RC	-	RC	-	48
L K	58	F	2	-	IV	NL	IE	MVS	IE	8	-	RC	-	RC	-	47
K Y	44	M	1	-	IV	↑	IF	B	IE	8	-	RC	14	-	+	32
B K	69	M	3	-	II	↑	IE	MVS	IE	8	-	RC	-	-	+	19
B H	70	M	1	-	II	NL	F	B	F	6	-	RC	-	RC	-	47
C D	28	M	0	-	II	NL	F	TB	F	4	+	RC	28	-	+	33
M A	16	M	0	-	I	↑	F	B	IF	4	+	RC	-	RC	-	45
S I	25	M	1	-	I	NL	F	TB	F	8	-	RC	-	RC	-	42
A S	71	M	1	-	III	↑	IE	MVS	IE	2	-	NE	-	-	+	1
D S	53	F	1	-	II	↑	F	B	IF	4	-	Echec	-	-	+	14
A H	70	F	3	-	IV	↑	E	MVS	E	8	-	RP	-	RC	-	41
B H	50	F	1	-	II	NL	F	TB	F	6	-	RC	-	RC	-	41
O H	54	M	1	16	IV	↑	IE	MVS	IE	6	-	Echec	-	-	+	8
B I	68	M	1	-	III	↑	IE	MVS	IE	4	-	RP	-	RP	-	43
B K	55	F	1	-	III	↑	IF	B	IF	8	-	RP	11	-	+	33
G E	67	F	1	-	II	NL	F	B	F	8	-	RC	-	RC	-	44
S F	69	F	1	-	I	↑	IF	B	IF	4	+	RC	-	RC	-	42

ANNEXE 3

Liste, caractéristiques initiales et évolution des patients

Nom Prénom	Age	Sexe	ECOG	Bulky cm	Stade Clinique	LDH	IPI	R IPI Pronostic	aa IPI	CT Nombre Cures	RT	Réponse	Rechute délai (mois)	Vivant	décédé	Délai Suivi (mois)
C M	71	M	1	-	III	NL	IF	B	IF	6	-	RC	-	RC	-	41
A Z	61	F	0	9	I	NL	F	B	F	8	-	RC	-	RC	-	44
B M	66	M	1	-	II	↑	IE	MVS	F	3	-	NE	-	-	+	2m
D A	54	M	2	10	II	↑	IF	B	IE	8	-	RC	-	RC	-	43
B S	17	F	1	18	II	↑	F	B	IF	4	-	RC	-	RC	-	37
D A L	56	M	1	13	IV	↑	IF	B	IE	8	-	RP	-	RP	-	42
A S	35	F	1	-	IV	↑	IE	MVS	IE	8	-	RCI	-	RC	-	42
D A R	71	M	1	-	IV	NL	IF	B	F	8	+	RP	-	RP	-	39
R D	57	M	1	-	I	↑	F	B	IF	8	-	RC	-	RC	-	39
K B	69	F	1	-	III	↑	E	MVS	IE	7	-	RC	18	Rechute	-	37
C K	30	F	1	14	IV	NL	IF	B	IF	8	-	RP	-	RC	-	41
B H	51	F	2	8	III	↑	IE	MVS	E	8	-	RP	-	RC	-	39
O A	58	M	2	-	II	↑	IF	B	IE	3	-	Prog	-	-	+	8
A T	67	F	1	12	III	↑	E	MVS	E	8	-	RCI	-	RC	-	37
S M	70	M	1	-	III	↑	IE	MVS	IE	6	-	Prog	-	-	+	17
A S	39	M	0	-	II	NL	F	TB	F	8	-	RC	-	RC	-	39
B K	42	M	1	16	IV	↑	IE	MVS	IE	5	-	Prog	-	-	+	8
B M	32	M	1	-	II	↑	F	B	IF	5	+	RC	-	RC	-	32
B Y	47	M	1	8	III	↑	IF	B	IE	8	-	RC	-	RC	-	37
A H	41	F	1	-	I	NL	F	TB	F	8	+	RP	-	RC	-	45
L M	22	M	2	19	IV	↑	E	MVS	E	4	-	Echec	-	-	+	16
B N	40	F	1	14	I	NL	F	TB	F	8	-	RP	-	RC	-	37
Z A	46	M	0	7,5	IV	↑	IF	B	IE	7	-	RC	-	-	+	7
B M	43	M	2	-	IV	NL	IE	MVS	IE	8	-	RP	-	RP	-	36
D B	36	M	2	15	IV	↑	IE	MVS	E	8	-	RP	-	RC	-	38

ANNEXE 3

Liste, caractéristiques initiales et évolution des patients

Nom Prénom	Age	Sexe	ECOG	Bulky cm	Stade Clinique	LDH	IPI	R IPI Pronostic	aa IPI	CT Nombre Cures	RT	Réponse	Rechute délai (mois)	Vivant	décédé	Délai Suivi (mois)
T L	39	M	0	8	II	↑	F	B	IF	4	+	RC	-	RC	-	38
H T	40	M	1	10	II	NL	F	TB	F	6	+	RC	-	RC	-	34
K F Z	70	F	2	-	III	↑	E	MVS	E	8	-	RP	-	RP	-	35
G F	46	F	1	-	I	NL	F	TB	F	8	-	RC	-	RC	-	36
B F	65	F	1	12	III	NL	IF	B	IF	8	-	RC	-	RC	-	35
H G	54	F	1	12	II	↑	F	B	IF	8	-	RP	6	-	+	30
K B	44	M	1	-	III	↑	IF	B	IE	8	-	RC	-	RC	-	36
A W	16	M	1	-	II	NL	F	TB	F	5	+	RC	-	RC	-	34
L A	40	M	1	16	III	↑	IE	MVS	E	3	-	Prog	-	-	+	5
S S	38	F	0	10	I	↑	F	B	IF	8	-	RC	-	RC	-	34
B D	66	F	2	11	III	↑	E	MVS	E	8	-	RC	-	-	+	30
C D	81	F	1	8	II	↑	IF	Bon	IF	6	-	RC	-	RC	-	34
M F Z	28	F	2	15	IV	↑	IE	MVS	E	6	-	RP	6	-	+	8
C A	71	M	1	-	II	NL	F	Bon	F	7	-	RC	-	RC	-	30
Z D	63	F	1	-	I	↑	F	B	F	8	-	RC	-	RC	-	33
D M	44	M	1	-	I	↑	F	B	IF	7	-	RP	-	RC	-	32
L N	51	F	1	8	I	↑	F	B	IF	5	+	RC	-	RC	-	32
I T	31	F	1	75	III	NL	F	B	IF	8	-	RC	-	RC	-	31
T F	24	F	1	11	III	↑	IE	MVS	E	8	-	RP	13	v v STR	-	33
D K	30	F	2	10	IV	↑	IE	MVS	E	8	-	RP	-	RP	-	28
D M	70	M	1	-	III	↑	IE	M	IE	6	-	RCI	3	v v STR	-	32
B A	71	M	2	-	III	↑	E	M	E	1	-	NE	-	-	+	30 j
C A	57	M	0	-	I	NL	F	TB	F	8	-	RC	-	RC	-	31
T M	53	M	0	-	II	NL	F	TB	F	4	+	RC	-	RC	-	32
B E	68	F	3	11	IV	↑	E	M	E	3	-	RP	8	-	+	14

ANNEXE 3

Liste, caractéristiques initiales et évolution des patients

Nom Prénom	Age	Sexe	E C O G	Bulky cm	Stade Clinique	L D H	I P I	R I P I Pronostic	aa I P I	C T Nombre Cures	R T	Réponse	Rechute délai (mois)	Vivant	décédé	Délai Suivi (mois)
A S	60	M	0	8	II E	↑	F	Bon	IF	6	-	RC	7	-	+	28
B A	70	M	1	-	II	NL	F	Bon	F	8	-	RC	-	RC	-	29
B S	46	M	1	20	II	N	F	B	IF	4	+	RC	-	RC	-	30
B B	61	M	0	13	III	NL	IF	B	IF	8	-	RC	-	RC	-	27
Z O	56	M	1	-	III	↑	IF	B	IE	8	-	RP	11	v v STR	-	29
M S Z	77	F	1	9	III	↑	IE	MVS	IE	6	-	RC	-	-	+	10
A M	31	F	1	-	II	NL	F	TB	F	4	+	RC	-	RC	-	29
K A K	35	M	1	-	II	↑	F	B	IF	1	-	NE	-	-	+	1
F F	63	F	1	-	IV	↑	E	MVS	IE	8	-	RC	-	RC	-	29
B A	78	F	2	11	III	↑	E	MVS	E	8	-	RP	4	-	+	11
H H	38	F	1	10	II	NL	F	TB	F	8	-	RC	-	RC	-	28
D M	57	M	1	12	IV	↑	IE	MVS	IE	8	-	RP	-	v v RP	-	29
R A	71	M	1	-	IV	↑	IE	M	IE	8	-	RCI	-	RC	-	26
Y O	53	F	1	-	II	↑	F	B	IF	8	-	RP	-	v v RP	-	29
S A S	58	M	0	-	IV	↑	IE	M	IE	8	-	RC	-	RC	-	27
N N	51	F	0	-	II	NL	F	TB	F	4	+	RC	-	RC	-	27
B Z	35	F	0	15	III	↑	IE	MVS	E	8	-	RP	-	v v RP	-	29
K Y	47	M	1	-	III	↑	IF	MVS	IE	8	-	RC	-	RC	-	28
A B B	33	M	1	15	IV	↑	IE	MVS	IE	8	-	RC	-	RC	-	27
S O	72	F	2	-	IV	↑	E	MVS	E	8	-	Prog	-	-	+	11
Y H	55	M	2	-	IV	↑	IE	MVS	E	8	-	RP	4	v v STR	-	24
I H	21	M	0	-	I	↑	F	B	IF	4	+	RC	-	RC	-	24
G M	42	M	2	12	II	↑	IF	B	IE	8	-	RP	7	-	+	11
A S	45	F	1	-	IV	↑	IF	B	IE	8	-	RC	-	RC	-	25
I A	48	M	1	-	IV	↑	IF	B	IE	8	-	RC	-	RC	-	23

ANNEXE 3

Liste, caractéristiques initiales et évolution des patients

Nom Prénom	Age	Sexe	ECOG	Bulky cm	Stade Clinique	LDH	IPI	RIPi Pronostic	aa IPI	CT Nombre Cures	RT	Réponse	Rechute délai (mois)	Vivant	décédé	Délai Suivi (mois)
D D	65	F	2	-	IV	↑	E	MVS	E	8	-	RC	12	v v STR	-	25
L H	58	F	1	-	II	NL	F	TB	F	8	-	RC	-	RC	-	25
A Z	66	F	2	-	III	↑	IE	MVS	E	8	-	RP	-	PDV	-	16
K S	51	M	0	8	III	↑	IF	B	IE	8	-	RC	-	RC	-	23
Z N	61	M	0	-	I	↑	IF	Bon	IF	6	+	RCI	-	v v RCI	-	26
M L	57	M	1	-	I	NL	F	TB	F	4	+	RC	-	RC	-	21
F A	37	M	2	-	IV	↑	IE	B	E	8	-	RC	14	v v STR	-	25
B A	25	F	0	-	II	NL	F	TB	F	4	+	RC	-	RC	-	23
M Y	21	F	1	-	I	NL	F	TB	F	6	-	RC	-	RC	-	21
H A	48	M	0	10	II	NL	F	TB	F	8	+	RC	-	RC	-	21
O S	50	F	1	10	I	↑	F	B	IF	5	+	RP	-	v v RP	-	21
O I	37	M	3	-	IV	↑	E	M	E	7	-	RP	5	-	+	14
B A	39	M	0	8	II	NL	F	TB	F	7	+	RC	-	RC	-	18
A H	27	F	0	-	I	↑	F	B	IF	6	+	RC	-	RC	-	20
H K	60	F	2	-	IV	↑	E	M	E	8	-	RCI	-	v v RCI	-	20
A K	26	F	1	-	II	NL	F	TB	F	5	+	RC	-	RC	-	22
B N	27	F	1	11	IV	↑	IE	M	IE	8	-	RP	4	-	+	9
A R	38	M	0	-	III	NL	F	B	IF	8	-	RC	-	RC	-	22
T K	51	F	2	-	IV	↑	E	MVS	E	1	-	NE	-	-	+	30j
S F t	75	F	1	-	I	↑	IF	B	IF	6	+	RC	-	RC	-	20
L R	68	M	3	-	II	↑	E	MVS	E	2	-	NE	-	-	+	2
S F a r	45	F	1	-	I	↑	F	B	IF	6	-	RC	-	RC	-	18
A O	71	F	1	10	IV	↑	E	MVS	IE	4	-	RP	-	RP	-	21
K Z	71	F	2	-	IV	↑	E	MVS	E	8	-	RC	-	RC	-	19

ANNEXE 4

Liste des figures

Figure 1: Structure d'un ganglion lymphatique	11
Figure 2 : Différenciation des lymphocytes B	12
Figure 3: Composition du follicule secondaire	13
Figure 4: Gènes expression array. Les sous types de LDGCB	15
Figure 5 : Algorithme immunohistochimique de Hans	15
Figure 6 : Voies oncogéniques dans les lymphomes diffus à grandes cellules B	17
Figure 7 : Passage d'un anticorps monoclonal de souris à un anticorps chimérique et à un anticorps humanisé	44
Figure 8: Fixation du Rituximab au CD20. Liaison du fragment variable murin du rituximab à la boucle extra cellulaire du rituximab	46
Figure 9 : Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux	47
Figure 10 : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)	48
Figure 11: Cytotoxicité cellulaire dépendante du complément (CDC)	49
Figure 12: Voie de l'apoptose médiée par la liaison du RTX au CD20	50
Figure 13: Survie globale, sujets âgés	57
Figure 14 : Survie globale, patients jeunes	57
Figure 15: TEP au 18-FDG avant et en fin de traitement	65
Figure 16 : Répartition selon l'âge	80
Figure 17: Répartition selon le sexe	81
Figure 18 : Répartition des patients selon les Symptômes A/B	85
Figure 19 : Répartition des patients selon les localisations extranodales	89
Figure 20 : Répartition des patients selon le nombre de cures	94
Figure 21 : Réponses selon IPI standard	99
Figure 22 : Réponses selon le nombre de cures	103
Figure 23: Survie globale à 52 mois	106
	233

Figure 24 : SSE à 52 mois	107
Figure 25 : SSP à 52 mois	108
Figure 26 : SG à 52 mois selon l'âge <60 ans vs ≥ 60 ans	110
Figure 27 : SSE à 52 mois selon l'âge < 60 ans vs ≥ 60 ans	111
Figure 28 : SSP à 52 mois Selon l'âge ≥ 60 ans versus < 60 ans	112
Figure 29 : SG à 52 mois selon le sexe	113
Figure 30 : SSE à 52 mois selon le sexe	114
Figure 31 : SSP à 52 mois selon le sexe	115
Figure 32 : SG à 52 mois selon ECOG	116
Figure 33 : SSE à 52 mois selon ECOG	117
Figure 34 : SSP à 52 mois selon ECOG	118
Figure 35 : SG à 52 mois selon les stades cliniques I, II vs III, IV	119
Figure 36 : SSE à 52 mois selon les stades cliniques	120
Figure 37 : SSP à 52 mois selon les stades cliniques	121
Figure 38 : Survie globale à 52 mois selon le nombre d'atteintes extra nodales	122
Figure 39 : SSE à 52 mois selon le nombre d'atteintes extra nodales	123
Figure 40 : SSP à 52 mois selon le nombre d'atteintes extranodales	124
Figure 41 : Survie globale à 52 mois selon le taux de LDH	125
Figure 42 : Survie sans événement à 52 mois selon le taux de LDH	126
Figure 43 : SSP selon le taux de LDH	127
Figure 44 : Survie globale selon IPI Standard	128
Figure 45 : Survie sans événements selon IPI Standard	129
Figure 46 : SSP selon IPI standard	130
Figure 47 : Survie globale selon IPI aa	131
Figure 48 : Survie sans événements selon IPI aa	132
Figure 49 : SSP selon IPI aa	133

Figure 50: Survie globale selon IPI révisé	134
Figure 51: Survie sans événements selon IPI révisé	135
Figure 52: SSP selon R IPI	136
Figure 53: SG à 52 mois selon Bulky $\geq 7,5$ cm	137
Figure 54: SG à 52 mois selon Bulky ≥ 10 cm	138
Figure 55 : Survie sans événements selon bulky $\geq 7,5$ cm	139
Figure 56: SSP selon la présence ou l'absence de forme bulky $\geq 7,5$ cm	140
Figure 57: SSP selon la présence ou l'absence de formes bulky ≥ 10 cm	141
Figure 58: Survie globale selon la réponse au traitement	142
Figure 59: Survie sans événements selon la réponse au traitement	143
Figure 60: SSP selon la réponse au traitement	144
Figure 61: SG des patients stades localisés traités par R CHOP avec ou sans RT	146
Figure 62: SSE des patients stades localisés traités par R CHOP avec ou sans RT	147
Figure 63 : SSP des stades localisés selon le traitement par chimiothérapie ou chimiothérapie associée à la RT	148

ANNEXE 5

Liste des tableaux

Tableau I : Echelle d'activité de l'« Eastern Cooperative Oncology Group	24
Tableau II : Classification d'Ann Arbor modifiée.	24
Tableau III : Classification des lymphomes B agressifs selon OMS 2008	28
Tableau IV : Index pronostique international (IPI) des LNH agressifs	40
Tableau V : Index pronostique international ajusté à l'âge (IPIaa) des LNH agressifs	40
Tableau VI : Index pronostique international révisé (R – IPI)	41
Tableau VII : critères de réponse au traitement (international workshop criteria [IWC] 1999 et 2007)	66
Tableau VIII : Répartition selon le service	79
Tableau IX : Répartition selon l'âge	79
Tableau X : Répartition selon le sexe	80
Tableau XI : Circonstances de découvertes	83
Tableau XII : Répartition des patients selon la Performance statut	84
Tableau XIII : Répartition des patients selon la présence ou non de Symptômes B	84
Tableau XIV : Syndrome tumoral périphérique	86
Tableau XV : Syndrome tumoral profond (médiastinale et abdominal)	87
Tableau XVI : Répartition des patients selon le nombre d'atteintes extranodales	87
Tableau XVII : Répartition selon les localisations extranodales	88
Tableau XVIII : Classification des patients selon les stades cliniques Ann Arbor	89
Tableau XIX : Formes selon le volume tumoral	90
Tableau XX : Répartition des patients selon le taux de LDH	90
Tableau XXI : Classification des patients selon IPI Standard	91
Tableau XXII : Classification selon IPI aa	92
Tableau XXIII : Classification selon R IPI	92
	236

Tableau XXIV : Territoires irradiés	94
Tableau XXV : Toxicité hématologique	95
Tableau XXVI : Neutropénie selon les grades	96
Tableau XXVII : Anémie selon les grades	96
Tableau XXVIII : Toxicités extra hématologiques	97
Tableau XXIX : Réponse au traitement des patients évaluables	98
Tableau XXX : Réponses selon IPI standard	99
Tableau XXXI : Réponses selon IPI aa	100
Tableau XXXII : Réponses selon IPI révisé	101
Tableau XXXIII : Réponses selon les stades cliniques	101
Tableau XXXIV : Réponses selon le nombre de cures	102
Tableau XXXV : Caractéristiques des rechutes	104
Tableau XXXVI : Répartition des rechutes selon IPI standard	104
Tableau XXXVII : Répartition des rechutes selon IPI aa	105
Tableau XXXVIII : Répartition des rechutes selon R IPI	105
Tableau XXXIX: Nombre de décès selon l'âge	109
Tableau XL: Caractéristiques des patients stades localisés traités avec ou sans radiothérapie	145
Tableau XLI : Analyse multivariée de la SG	149
Tableau XLII : Analyse multivariée de la SSE	149
Tableau XLIII: Comparaison des localisations extranodales	152
Tableau XLIV: Comparaison du nombre d'atteintes extranodales	152
Tableau XLV: Comparaison de la répartition selon les stades cliniques	153

Tableau XLVI: Comparaison des groupes de risque selon IPI standard	154
Tableau XLVII: Comparaison des groupes pronostiques selon R IPI	155
Tableau XLVIII: Comparaison de nos réponses à celles du CHOP (R. Fisher)	155
Tableau XLIX: Comparaison de nos réponses à celles du R CHOP de la littérature	156
Tableau L: Comparaison des évènements	158
Tableau LI: Comparaison des décès	159
Tableau LII: Comparaison des causes de décès	159
Tableau LIII: Comparaison de la SSE, SSP et SG	160
Tableau LIV: Comparaison de la SSP et la SG selon l'âge	161
Tableau LV: Comparaison de la SSP et la SG selon les stades cliniques avec la littérature	163
Tableau LVI: Comparaison de la SSP et la SG selon les groupes pronostics	165
Tableau LVII: Résultats des différentes études comparants R CHOP plus RT vs R CHOP seul dans les stades localisés	168
Tableau LVIII: Comparaison des neutropénies	169
Tableau LIX: Comparaison de l'anémie	169
Tableau LX: Comparaison des toxicités extra Hématologiques	170