

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE : 2014

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
Le 20 juin 2014 à Poitiers
Par Marielle LE GOFF
Née le 02 Janvier 1985

Titre

Intérêt du traitement par Kidrolase – Torisel – Rituximab dans les lymphomes
malins non hodgkiniens B réfractaires
Etude rétrospective poitevine

COMPOSITION DU JURY

Présidente : Madame Catherine THIEBLEMONT (Professeur des Universités – Praticien Hospitalier)

Membres :

Monsieur François GUILHOT GAUDEFFROY (Professeur des Universités – Praticien Hospitalier)

Monsieur Emmanuel GYAN (Professeur des Universités – Praticien Hospitalier)

Madame Laurence LACOTTE – THIERRY (Praticien Hospitalier)

Monsieur Pierre LEVILLAIN (Professeur des Universités – Praticien Hospitalier)

Madame Lydia ROY (Maître de conférences des Universités – Praticien Hospitalier)

Directeur de thèse : Monsieur Vincent DELWAIL (Praticien Hospitalier)



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2013 - 2014

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- | | |
|--|---|
| 1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie | 51. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation |
| 2. ALLAL Joseph, thérapeutique | 52. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie |
| 3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie | 53. NEAU Jean-Philippe, neurologie |
| 4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie - radiothérapie | 54. ORIOT Denis, pédiatrie |
| 5. BRIDOUX Frank, néphrologie | 55. PACCALIN Marc, gériatrie |
| 6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie | 56. PAQUEREAU Joël, physiologie |
| 7. CARRETIER Michel, chirurgie générale | 57. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique |
| 8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire | 58. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire |
| 9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie | 59. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique |
| 10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire | 60. POURRAT Olivier, médecine interne |
| 11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice | 61. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique |
| 12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation | 62. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire |
| 13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie | 63. RICHER Jean-Pierre, anatomie |
| 14. DORE Bertrand, urologie (surnombre) | 64. ROBERT René, réanimation |
| 15. DROUOT Xavier, physiologie | 65. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales |
| 16. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie | 66. ROBLOT Pascal, médecine interne |
| 17. EUGENE Michel, physiologie (surnombre) | 67. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie |
| 18. FAURE Jean-Pierre, anatomie | 68. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes |
| 19. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique | 69. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie |
| 20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique | 70. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie |
| 21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie | 71. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale |
| 22. GILBERT Brigitte, génétique | 72. TOUCHARD Guy, néphrologie |
| 23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie | 73. TOURANI Jean-Marc, cancérologie |
| 24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques | 74. WAGER Michel, neurochirurgie |
| 25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion | |
| 26. GUILLET Gérard, dermatologie | |
| 27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale | |
| 28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques | |
| 29. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire | |
| 30. HERPIN Daniel, cardiologie | |
| 31. HOUETO Jean-Luc, neurologie | |
| 32. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale | |
| 33. IRANI Jacques, urologie | |
| 34. JABER Mohamed, cytologie et histologie | |
| 35. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire | |
| 36. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie | |
| 37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (de septembre à décembre) | |
| 38. KITZIS Alain, biologie cellulaire | |
| 39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie | |
| 40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale | |
| 41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire | |
| 42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile | |
| 43. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie | |
| 44. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques | |
| 45. MACCHI Laurent, hématologie | |
| 46. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (surnombre) | |
| 47. MARECHAUD Richard, médecine interne | |
| 48. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire | |
| 49. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire | |
| 50. MEURICE Jean-Claude, pneumologie | |

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNIER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. HURET Jean-Loup, génétique
13. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
14. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
15. MIGEOT Virginie, santé publique
16. ROY Lydia, hématologie
17. SAPANET Michel, médecine légale
18. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
19. THILLE Arnaud, réanimation
20. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeur associé des disciplines médicales

MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique

Professeur associé de médecine générale

VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
LILWALL Amy, maître de langues étrangères

Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine

MAGNET Sophie, microbiologie, bactériologie

Professeurs émérites

1. DABAN Alain, cancérologie radiothérapie
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
3. GIL Roger, neurologie
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONToux Daniel, rhumatologie (ex émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie - virologie - hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
16. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
17. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
18. GOMBERT Jacques, biochimie
19. GRIGNON Bernadette, bactériologie
20. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
21. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
22. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex émérite)
23. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
24. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
25. MARILLAUD Albert, physiologie
26. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

A mes parents, je vous remercie de m'avoir toujours soutenue, vous avez gardé les bras levés lorsque j'ai baissé les miens. Vous m'avez appris tout ce que la médecine ne m'a pas enseigné.

Remerciements

A madame le Professeur Catherine Thieblemont d'avoir accepté de présider cette thèse, nécessitant un déplacement jusqu'à Poitiers, en espérant qu'elle soit à la hauteur de vos espérances. Je tiens aussi à vous remercier d'avoir permis la réalisation de ce travail en proposant ce protocole de traitement.

A monsieur le Professeur François Guilhot-Gaudeffroy, qui en plus de m'avoir fait bénéficier de stages formateurs dans son service, a accepté de faire partie du jury.

A monsieur le Professeur Emmanuel Gyan, qui a accepté spontanément de juger mon travail et de partager avec l'équipe poitevine ses travaux récents.

A monsieur le Professeur Pierre Levillain, qui après m'avoir encadrée pour mon master 1 a accepté de juger ma thèse 5 ans plus tard.

A madame Lydia Roy, maître de conférence, d'avoir accepté de faire partie du jury. Je te remercie également pour ton encadrement et tes conseils pendant mon internat.

A madame le Docteur Laurence Lacotte-Thierry, je te remercie vivement d'avoir accepté de participer non seulement au jury de cette thèse mais également aux relectures avec efficacité.

A monsieur le Docteur Vincent Delwail, un grand merci pour m'avoir confié ce travail si intéressant, pour les critiques constructives et pour toutes tes idées judicieuses lorsque nous avons travaillé ensemble dans le service.

Aux hématologues qui m'ont fait découvrir et aimer cette spécialité passionnante et qui me l'ont enseignée au quotidien : Brigitte, Cécile, Christine, Edouard, Natacha.

A Mathieu, entre hématologie et médecine interne, je te remercie pour tous tes précieux conseils

Aux infirmières, avec qui j'ai beaucoup partagé et appris dans la bonne humeur.

A tous mes co internes, avec qui j'ai partagé les gardes, astreintes, transmissions, soirées, repas de fin de stage, repas de mi stage, séances photos, stress, déceptions, la Peste, les couchers de soleil (Paul Pauly !), des shocobons, quelques Noël, beaucoup de rires, rarement des larmes.

A Julien, mon frère, qui a toujours cru en moi et voyant mon écriture, a su que j'étais faite pour être médecin.

A grand-père et grand-mère, pour tout le bonheur que vous m'avez apporté.

A papy et mamie, je vous remercie d'être présents en ce jour important.

A Zénaïde, ma BFF et son mari J qui m'ont toujours réservé un accueil chaleureux au Douchkina que ce soit pour des repas de rois, des chouffes endiablées ou des goûters gourmands.

A Ewen et Camille, mes filleuls, qui sont source de rires et bonheur.

A Pascal mon parrain, Létizia, Victor et Antoine qui ont contribué à mon épanouissement en me proposant des week-ends détente et gourmandises.

A Claire, mon amie d'enfance qui m'a toujours soutenue, toutes les deux c'est du costaud !

A Emilie, bien plus que ma co interne préférée, une véritable amie, ton soutien inconditionnel me touche profondément.

A Miksuka, my butterfly et Nini, la valise, une amitié de longue date qui résiste à la distance.

A cot cot, ma fbff, nous avons partagé le pire et le meilleur, rire et malheurs, délires à toute heure. Je garde un souvenir unique d'une certaine soirée d'été....j'ignore toujours si elle a réellement existé... !

A Magali, mon petit, qui m'a toujours été de bon conseil et m'a souvent aidée à voir le côté positif de toute situation.

Aux copines du labo, Micro, Adeline et Doudou, notre amitié ne s'est pas arrêtée à la piscine de l'internat mais s'est poursuivie du nord au sud de l'Europe, en Asie et en outre Atlantique.

A Paupau, pour tes conseils avisés, pour tout ce qu'on a partagé, de notre coloc jusqu'à la rencontre de Basile le Bienheureux, Nasdrovia !

A Déborah, à défaut de ne pas avoir partagé de stage avec toi, j'aurais partagé les chambres d'hôtel, la découverte des biches et les fous rires en congrès.

A tous ceux que je n'oublie pas, Pascaline, coloc, copine de la jungle, je garde un heureux souvenir de nos rencontres.

A Olivier, je te remercie pour ta patience pendant la rédaction de ce travail mais surtout pour tout le bonheur que tu m'apportes.

Une pensée pour le chirurgien qui m'a opérée il y a 25 ans qui m'a possiblement donné envie de faire des études de médecine.

Aux rencontres avec les patients, difficiles parfois, touchantes souvent, enrichissantes toujours.

Table des matières

I. Introduction	10
II. Etat des connaissances	11
1) Les lymphomes non hodgkiniens	11
a- Définition.....	11
b- Epidémiologie	12
c- Etiologies.....	12
d- Circonstances de découverte	13
e- Diagnostic.....	13
f- Bilan d'extension.....	14
2) LMNH B diffus à grandes cellules (hors lymphomes cérébraux primitifs)	17
a- Epidémiologie	17
b- Traitement.....	17
c- Définition des critères de réponse	18
d- Suivi	18
3) Résistance aux traitements	19
a- Lymphome double Hit B	19
b- Lymphome triple Hit.....	27
4) Biologie moléculaire.....	27
a- c-myc.....	28
b- Bcl 2	29
c- Bcl 6.....	30
d- Voie PI3K/AKT/mTOR.....	31
e- Voie de la glutamine.....	34
5) Protocole KTR.....	36
a- Kidrolase (L-asparaginase)	37
b- Torisel (temsirolimus).....	38
c- Rituximab (Mabthera).....	41
III. Etude rétrospective des patients traités à Poitiers.....	45
1) Objectif de l'étude	45
2) Patients et méthode	45
3) Résultats	47

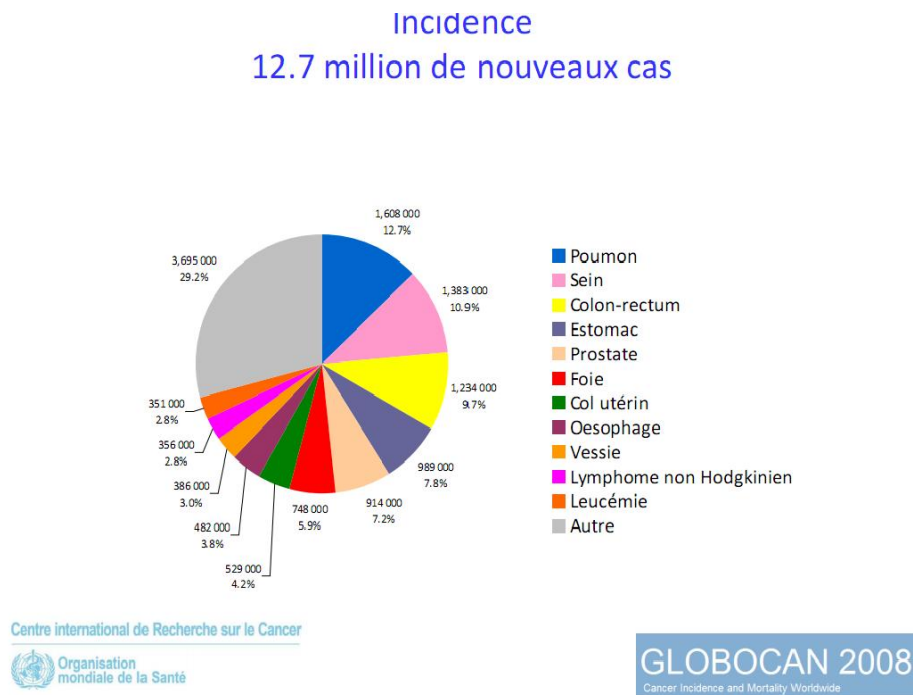
a- Démographie	47
b- Efficacité	49
c- Toxicités	50
4) Discussion	52
a- Lymphomes avec réarrangement de c-myc.....	52
b- Comparaison avec les autres études sur KTR	52
c- Autres approches thérapeutiques	53
d- Inconvénients du protocole et nouvelles perspectives thérapeutiques.....	54
5) Conclusion	58
IV. Bibliographie.....	59
V. Annexes.....	65
Résumé.....	73
SERMENT D'HIPPOCRATE	74

Index des abréviations

ADCC.....	antibody-dependent cellular cytotoxicity
Ag.....	antigène
AKT.....	acutely transforming retrovirus
AMM	autorisation de mise sur le marché
ASNase.....	asparaginase
ATP	adénosine triphosphate
AT III	anti thrombine III
ATU	autorisation temporaire d'utilisation
BCR	B cell receptor
BCL	B cell lymphoma
CEP	Cyclophosphamide – oncovin – prednisone
CDC.....	complement-dependent cytotoxicity
CHOP	cyclophosphamide – adriamycine – oncovin – prednisone
CODOX-M/IVAC	cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, cytarabine, methotrexate/etoposide, ifosfamide, cytarabine
COPADM	Cyclophosphamide – oncovin – prednisone – acide folique – doxorubicine - méthotrexate
cycLOBEAP	cyclophosphamide, vincristine, bleomycine, etoposide, doxorubicine, prednisone
EBV	Epstein barr virus
EPP	électrophorèse des protéines plasmatiques
FISH	hybridation in situ en fluorescence
HES.....	Hémalum – Eosine - Safranine
HTLV 1	virus de la leucémie T humaine
HyperCVAD	cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, dexaméthasone
Ig	immunoglobuline
KTR	Kidrolase, torisel, rituximab,
LBDGC	lymphome B diffus à grandes cellules
LDH lactico	deshydrogénase
LMNH	lymphome malin non hodgkinien
mTOR	mammalian target of rapamycin inhibitors
NADPH	
NFS.....	Numération formule sanguine
ORL	oto rhino laryngologie
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase
PNN	polynucléaire neutrophile
PTEN	phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10
RAI	recherche d'agglutinines irrégulières
RAPTOR	regulatory-associated protein of mTOR
RICTOR	rapamycin-insensitive companion of mTOR
TCR	T cell receptor
TEP	tomographie par émission de positons
TOR	target of rapamycine
TP	temps de prothrombine
VHC	virus de l'hépatite C
VIH	virus d'immunodéficience humaine

I. Introduction

Les lymphomes malins non hodgkiniens représentent le 10^{ème} cancer dans le monde par ordre de fréquence et le 6^{ème} cancer en France soit 3.2% de l'ensemble des cancers. En France, en 2008, l'incidence annuelle était de 10800 cas avec une mortalité de 4000 patients. Ils se situent au 9^{ème} rang des décès par cancer et représentent 2,9% de l'ensemble des décès par cancer.



Incidence des cancers en 2008

Le LMNH B diffus à grandes cellules est le plus fréquent des lymphomes. En 2012, le nombre de nouveaux cas est de 4096 dont 60% survenant chez les hommes. L'âge médian est de 69 ans chez les hommes et 74 ans chez les femmes.¹ Sur le plan thérapeutique, le rituximab a permis d'améliorer le pronostic² mais il persiste des formes réfractaires aux traitements conventionnels avec un pronostic dramatique à court terme. La présence d'un réarrangement de c-myc semble être responsable de ce pronostic, celui-ci est présent dans 4.4 à 17% des cas.^{4,5,6,7} L'utilisation d'un nouveau protocole associant du rituximab, kirdrolase et torisel chez ces patients repose sur 3 rationnels :

- La glutamine joue un rôle important pour la synthèse d'asparagine qui est essentielle à la structure des cellules et à l'activation de la voie de mTOR. En présence de c-myc, le métabolisme de la glutamine est majoré favorisant la prolifération cellulaire. La L-asparaginase va hydrolyser l'asparagine entraînant l'apoptose.

- mTOR joue un rôle dans la régulation de la traduction et de la synthèse protéique, du cycle cellulaire et de l'apoptose, l'augmentation de la consommation de la glutamine va favoriser la survie cellulaire en dérégulant l'enzyme mTOR. Le torisel en inhibant mTOR a des activités anti-proliférative et pro-apoptotique.
- Le rituximab est un anticorps anti CD20 permettant l'apoptose des lymphocytes B par le biais de trois mécanismes : cytotoxicité dépendante du complément, des anticorps et liaison à l'antigène CD20 des lymphocytes B.

Nous avons donc, sur proposition du Pr Thieblemont, réalisé une étude rétrospective poitevine permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement par KTR dans ces formes réfractaires de lymphomes.

II. Etat des connaissances

1) Les lymphomes non hodgkiniens

a- Définition

Il s'agit de tumeurs malignes se développant à partir des cellules lymphoïdes, appartenant aux syndromes lymphoprolifératifs. Ils peuvent se développer à partir des lignées B (85% des lymphomes) ou T.⁸

C'est un groupe de maladies hétérogènes lié aux nombreux sous types histologiques, au développement des lymphomes dans les ganglions ou territoires extra ganglionnaires, l'existence de formes localisées ou diffuses et aux facteurs pronostics.

Prolifération de Cellules B « précurseurs »

Lymphome / leucémie lymphoblastique B

Proliférations B matures (périphériques)

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) B /

Lymphome lymphocytaire

Leucémie prolymphocytaire B

Lymphome splénique de la zone marginale

Leucémie à tricholeucocytes

Lymphome B splénique/leucémie inclassable

Lymphome lymphoplasmocytaire

Maladies des chaînes lourdes

Tumeurs plasmocytaires

Lymphome de la zone marginale extraganglionnaire du

MALT (lymphome du MALT)

Lymphome de la zone marginale ganglionnaire

Lymphome folliculaire

Lymphome primitif cutané centro-folliculaire

Lymphome à cellules du manteau

Lymphome diffus à grandes cellules B

Lymphome B à grandes cellules riche en c. T/histiocytes

Lymphome B à grandes cellules du SNC

Lymphome B à grandes cellules primitif cutané, de type jambe

Lymphome B à grandes cellules EBV+ du sujet âgé

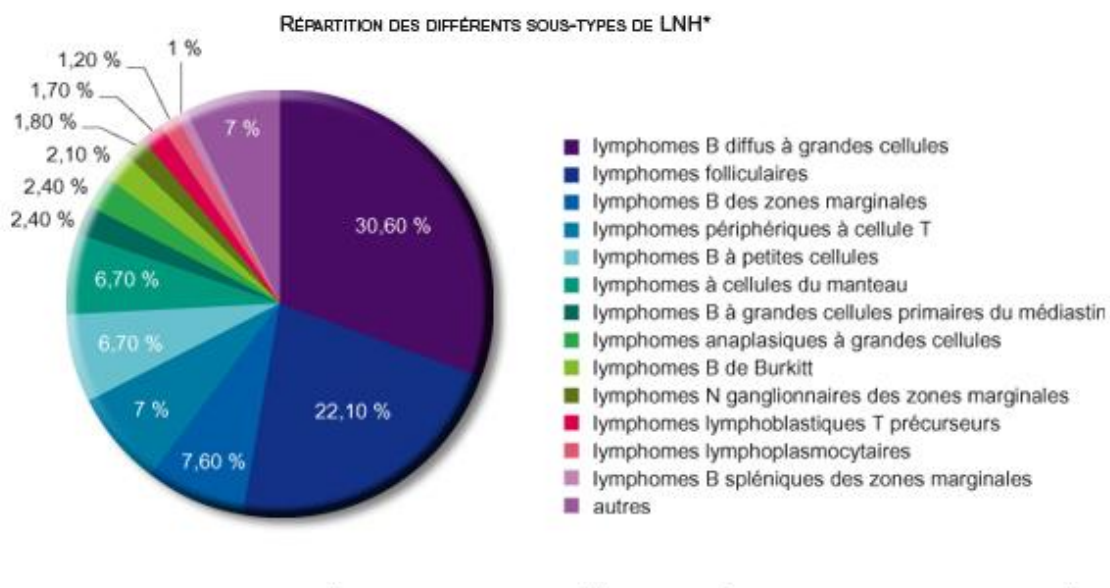
Lymphome B à grandes cellules associé à une inflammation chronique

Granulomatose lymphomatoïde
 Lymphome B à grandes cellules du médiastin (thymique)
 Lymphome B à grandes cellules intravasculaire
 Lymphome B à grandes cellules ALK+
 Lymphome plasmablastique
 Lymphome B à grandes cellules associé à une maladie de
 Castleman multicentrique HHV8+
 Lymphome primitif des séreuses
 Lymphome de Burkitt / leucémie de Burkitt
 Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires
 entre L. B à grandes c. et Burkitt
 Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires
 entre L. B à grandes c. et Hodgkin

Classification des LMNH B, OMS 200

b- Épidémiologie

Les LMNH sont les hémopathies malignes les plus fréquentes en France ¹ (15/100 000 habitants/an). Ce sont les affections les plus fréquentes de l'enfant, adolescent et adulte jeune. Jusqu'en 2005, on constatait une augmentation progressive de l'incidence des LMNH B diffus à grandes cellules qui s'est stabilisée entre 2005 et 2012. Toutefois, l'incidence semble augmenter chez les hommes âgés.



c- Etiologies

L'étiologie est mal connue. Certaines situations pathologiques telles que des maladies auto immunes (syndrome de Gougerot Sjögren), infections par le VIH ou allogreffe d'organes avec immunosuppression prédisposent à l'apparition d'un LMNH.⁸

D'autres LMNH peuvent être associés à des infections virales ou bactériennes ⁸ :

- Lymphome de Burkitt lié à l'EBV (Afrique, pays occidentaux, Nouvelle Guinée, Madagascar)
- Lymphome T lié à l'HTLV1 (Japon, Japon, l'Afrique intertropicale, surtout l'Afrique centrale (Cameroun, Gabon, RDC, RCA), les Caraïbes, Amérique centrale et du sud)
- Lymphome de Malt splénique et VHC

Le lymphome de Malt digestif est lié à une stimulation antigénique chronique par *Helicobacter Pylori*.

d- Circonstances de découverte

Les manifestations cliniques peuvent être variées, il peut s'agir d'adénopathies ou localisations extra-ganglionnaires, formes localisées ou disséminées, de petite taille ou parfois très volumineuses pouvant se compliquer de compression.⁸

Les motifs de consultation peuvent être l'autopalpation d'une adénopathie, une altération de l'état général, des douleurs (localisation viscérale, osseuse), une dyspnée (compression médiastinale) ou un syndrome cave supérieur.⁸

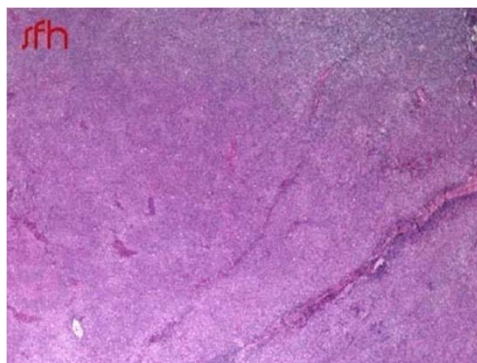
e- Diagnostic

Il repose sur l'anatomopathologie.^{9,10} Il peut s'agir d'une adénopathie superficielle (la cytoponction peut orienter mais ne remplace pas la biopsie) ou d'un prélèvement profond (endoscopie, thoracotomie...).

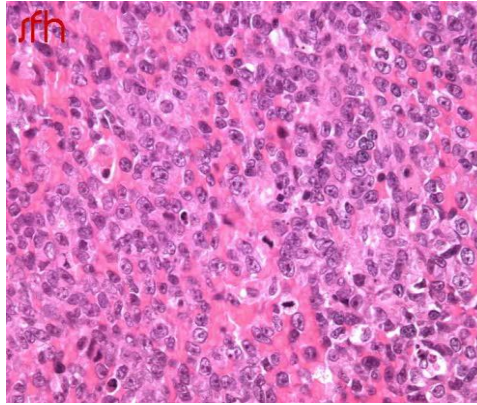
L'analyse repose sur l'étude de l'histologie, la cytologie, l'immunohistochimie, l'immunologie sur les coupes histologiques et biologie moléculaire (FISH).

Il est souhaitable de congeler le matériel tumoral pour d'éventuelles recherches complémentaires.

Au niveau histologique, on observe des remaniements ou la destruction de l'architecture des ganglions lymphatiques normaux et un envahissement de la capsule et de la graisse adjacente par les cellules malignes.



Faible grossissement (X25): la prolifération cellulaire lymphomateuse a totalement envahi le ganglion de manière diffuse, entraînant la destruction de l'architecture ganglionnaire (HES) ⁶⁴



Au fort grossissement (X400) les cellules lymphomateuses ont une grande taille et un noyau avec une chromatine claire contenant un ou plusieurs nucléoles; de nombreuses mitoses sont visibles (HES) ⁶⁴

L'immunophénotypage va permettre d'identifier les cellules malignes lymphoïdes avec les marqueurs tissulaires CD45 et l'anticorps pan leucocytaire. ⁸

On dispose ensuite de marqueurs de différenciation leucocytaire :

- Pan B (immatures et matures) : CD 19, CD 20
- B matures : immunoglobuline de surface
- Pan T (immatures et matures) : CD2, CD5, CD7
- T matures : CD3 membranaire, CD4, CD8

La monoclonalité sera affirmée en fonction :

- De l'Ig pour les LMNH B : même chaîne lourde et légère
- Du réarrangement des gènes du récepteur pour l'Ag (TCR dans les LMNH T et BCR dans les LMNH B)
- De la présence d'anomalies cytogénétiques clonales

Ces explorations permettent d'éliminer les diagnostics différentiels (hyperplasie bénigne réactionnelle, adénopathies dysimmunitaires, métastases de carcinomes indifférenciés, cancer anaplasique, maladie de Hodgkin).

f- Bilan d'extension

Il est primordial d'avoir un bilan d'extension complet à but pronostic avant de débuter le traitement. ⁹

L'interrogatoire permet d'identifier des facteurs de risque (maladies auto immunes, transplantation...), des antécédents cardiaques (contre-indication aux anthracyclines), antécédents familiaux.

On évalue le niveau d'altération générale avec le score OMS (ECOG).

Score OMS :

- 0 Activité normale
- 1 Capable de réaliser de petits travaux
- 2 Incapable de travailler, capable de s'occuper de lui-même, debout plus de 50% du temps
- 3 Confiné au lit ou dans un fauteuil plus de 50% du temps
- 4 Confiné au lit, incapable de s'occuper de lui-même

On recherche des symptômes B :

- Amaigrissement supérieur ou égal à 10% du poids corporel en six mois
- Fièvre supérieure ou égale à 38°C pendant au moins deux semaines
- Sueurs nocturnes abondantes

Un examen clinique permet d'objectiver des signes de diffusion de la maladie :

- Palpation des aires ganglionnaires superficielles, taille de la rate et du foie
- Examen de la cavité buccale et de l'anneau de Waldeyer
- Examen de la peau et du cuir chevelu
- Palpation des testicules

On effectue un bilan biologique :

- Hémogramme à la recherche d'envahissement médullaire, lymphopénie, cellules lymphomateuses circulantes
- LDH et bêta 2 microglobuline (à but pronostic)
- Ionogramme sanguin et créatinine : recherche de syndrome de lyse
- Bilan hépatique
- Coagulation
- EPP : recherche d'un éventuel composant monoclonal associé au syndrome lymphoprolifératif
- Albumine : reflet de l'état nutritionnel
- Sérologies virales : VIH, VHC, VHB, EBV, HTLV1 (zones d'endémies), CMV (pré transfusionnel)
- Groupe, rhésus, RAI

Le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire permettent de mettre en évidence une infiltration lymphomateuse.

La ponction lombaire est réalisée dans les cas où il existe un risque important de rechute au niveau neuro-méningé nécessitant une prophylaxie par injections intrathécales de chimiothérapie. Celles-ci sont réalisées en cas d'atteintes nasopharyngées, épidurales, mammaires et testiculaires et chez les patients développant une maladie avec un IPI élevé.¹¹

Sur le plan radiologique, on réalisera :

- une radiographie pulmonaire de face de référence
- un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste permettant de juger l'extension ganglionnaire et viscérale
- un TEP scanner précisant l'extension tumorale et aide à la distinction entre tumeur active et masse fibreuse. (pour les lymphomes agressifs)

Tous ces examens vont permettre de classer le LMNH selon la classification de Ann Arbor et d'établir le score pronostic IPI.

Stade I	Un seul territoire ganglionnaire atteint
Stade II	Au moins 2 territoires ganglionnaires atteints du même côté du diaphragme
Stade III	Atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique
Stade IV	Atteinte viscérale (foie, poumon) ou médullaire

- **E** : ajouté aux stades I, II ou III, s'il y a une atteinte viscérale contiguë
- **A** : si aucun signe B
- **B** :
 - amaigrissement inexpliqué de plus de 10 % du poids du corps en moins de 6 mois
 - fièvre inexpliquée >38 °C de plus de 8 jours
 - sueurs nocturnes profuses
- **X** : Masse tumorale volumineuse (bulky) : > 10 cm ou rapport médiastino-thoracique > 0,35 (index cardio-thoracique à la radiographie pulmonaire).

Index IPI (index pronostique international) pour les lymphomes diffus à grandes cellules : il est établi à partir de 5 facteurs :

- l'âge (supérieur à 60 ans),
- le stade clinique (III ou IV),
- un index de performance (égal ou supérieur à 2),
- un taux de LDH (élevé)
- atteinte d'au moins 2 sites extra nodaux

Il constitue un modèle prédictif significatif du devenir des patients atteints d'un lymphome agressif. Quatre groupes IPI sont définis :

- faible risque (0 facteur)
- faible risque intermédiaire (1 facteur)
- haut risque intermédiaire (2 facteurs)
- haut risque (3 facteurs ou plus)

Il conviendra également d'évaluer la fonction cardiaque en pré thérapeutique dans le cas d'utilisation d'anthracyclines.

Chez les hommes jeunes on proposera une cryoconservation du sperme et on discutera, si possible, d'une conservation du tissu ovarien chez les femmes jeunes

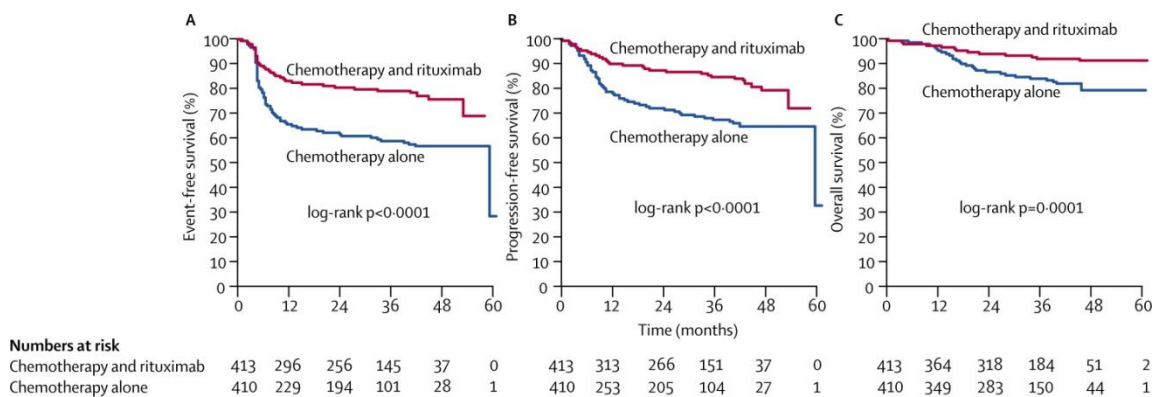
2) LMNH B diffus à grandes cellules (hors lymphomes cérébraux primitifs)

a- Epidémiologie

Ce sont les lymphomes les plus fréquents, représentant 30 à 35% des cas.¹¹ Ils sont agressifs et surviennent de novo ou par transformation d'un lymphome indolent pré existant.

b- Traitement

Le traitement de référence est le R-CHOP 21.^{11,12,13} Les résultats des études ont démontré que le R-CHOP 14 n'était pas plus efficace et avait une toxicité accrue.^{14 15} L'adjonction du rituximab, anticorps monoclonal anti CD20 a permis une amélioration significative de la survie à 5 ans chez les sujets jeunes et âgés.^{12,16,17}



Survie sans évènement (A), survie sans progression (B) et survie globale (C) : LMNH B diffus à grandes cellules traités par CHOP ou RCHOP¹²

Schéma thérapeutique du R-CHOP 21 : J1 = J21

Rituximab	375 mg/m ²	J1
Doxorubicine	50mg/m ²	J1
Cyclophosphamide	750 mg/m ²	J1
Vincristine	1.4mg/m ² (max 2mg)	J1
Prednisone	60mg/m ²	J1 à J5

Une évaluation de l'efficacité par TEP scanner est réalisée après 4 cures, si le patient est en rémission complète, il reçoit 4 cures supplémentaires ainsi qu'en cas de présence de la présence d'une masse Bulky.

Dans le cas d'un échec thérapeutique, on proposera une deuxième ligne de traitement par R-DHAP ou R-ICE suivie d'une intensification par autogreffe de cellules souches périphériques.¹⁹

Place de la radiothérapie

Son utilisation reste controversée, néanmoins, trois études internationales ont été réalisées, l'une ayant démontré la supériorité de la chimiothérapie seule chez des sujets de moins de 60 ans en terme de survie globale et survie sans progression¹⁶, une autre ne mettant pas en évidence de supériorité d'une chimiothérapie associée à la radiothérapie chez les sujets de plus de 60 ans⁶⁸ et une troisième étude n'a pas montré de bénéfice sur la survie globale d'une radiothérapie de clôture.⁶⁹

c- Définition des critères de réponse

Les critères de Cheson (2007) permettent d'évaluer la réponse au traitement. On considère que le patient est en rémission complète lorsqu'on observe une diminution des masses tumorales supérieure à 75%.

Il s'agit d'une réponse partielle lorsque la diminution est entre 50 et 75%.

On considère que la maladie est réfractaire lorsqu'il y a absence de réponse ou aggravation dans les 6 mois suivant le traitement.

L'évaluation après 4 cures de chimiothérapie par le TEP scanner, a un impact pronostic. Les patients ayant un TEP scanner négatif en fin de traitement ont 85% de chances de ne pas rechuter, si le TEP est positif, ils ont 85% de risques de rechuter.²⁰

d- Suivi

Un suivi régulier et prolongé est préconisé afin de dépister les rechutes éventuelles le plus précocement possible. La majorité des rechutes ont lieu 2 à 3 ans post traitement mais elles peuvent survenir plusieurs années après.⁹ Il n'y a pas de consensus sur la fréquence, les consultations seront plusieurs fois par an pendant les premières années puis espacées et enfin une fois par an.

Un examen clinique et un bilan biologique seront systématiquement effectués. Concernant l'imagerie, il n'existe pas de consensus.¹¹

3) Résistance aux traitements

L'introduction de l'anticorps anti CD20 en association à une chimiothérapie dans le traitement des LMNH de haut grade constitue une avancée importante mais 40% des LMNH vont rechuter ou seront réfractaires au traitement. Dans ce contexte, la translocation de c-myc associée à Bcl2 ou Bcl6 apparait comme un facteur pronostic important.

a- Lymphome double Hit B

Dans les LMNH B, les translocations chromosomiques retrouvées dans 40% des cas³ semblent pouvoir servir de marqueurs pronostics. Il existe un sous type de lymphome, appelé « double hit » associant une cassure chromosomique au niveau du locus MYC/8q24 et une [t(14 ;18)] impliquant Bcl2. Leur fréquence est inférieure à 12%.^{6,22,23} Dans de plus rares cas, il peut s'agir d'une association de réarrangements de c-myc et Bcl6.^{3,5,21,22}

Une translocation de c-myc est impliquée dans 10% des LMNH B diffus à grandes cellules, une translocation de Bcl 2 isolée est retrouvée dans 13.5% des cas et un réarrangement de Bcl 6 dans 28.7% des cas de LMNH B diffus à grandes cellules. Une translocation de c-myc est associée à une translocation de Bcl2 dans 4.9% des cas et à un réarrangement de Bcl6 dans 2.3% des cas.⁷

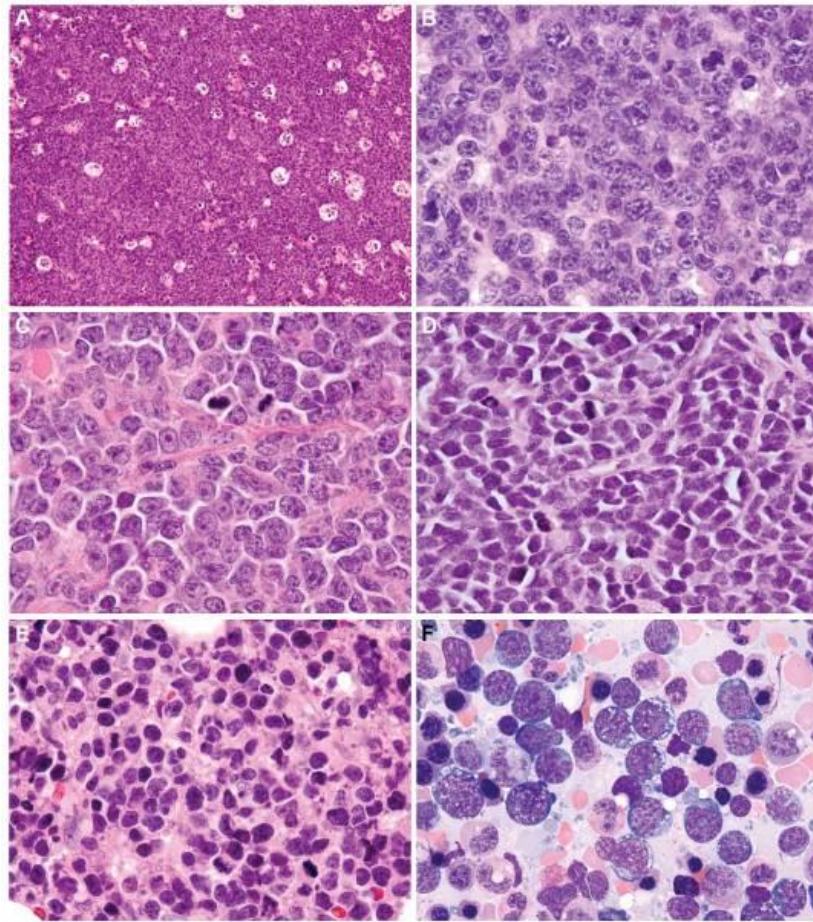
La classification de l'OMS de 2008 individualise ce sous type de LNH dans une nouvelle catégorie « lymphome B inclassable avec aspects intermédiaires entre lymphome de Burkitt et lymphome non hodgkinien B diffus à grandes cellules », aussi appelé « Burkitt like ». Dans ces lymphomes, une altération de c-myc est retrouvée dans 30-50% des cas alors qu'on ne le retrouve que dans 10% des LMNH B diffus à grandes cellules et dans 90-100% des lymphomes de Burkitt.³

L'âge médian est de 68 ans [26 – 92].^{3,30} Ces lymphomes sont très rares chez les enfants. Le diagnostic est souvent fait à un stade avancé. Il s'agit parfois d'un lymphome folliculaire se transformant en une forme agressive « double hit ».²²

Les atteintes médullaires, du système nerveux central (entre 9 et 50% selon les études) et les épanchements pleuraux sont plus fréquents. Le score pronostic IPI est généralement plus élevé, > 3.^{3,4,24}

Le taux de LDH est très élevé.⁶

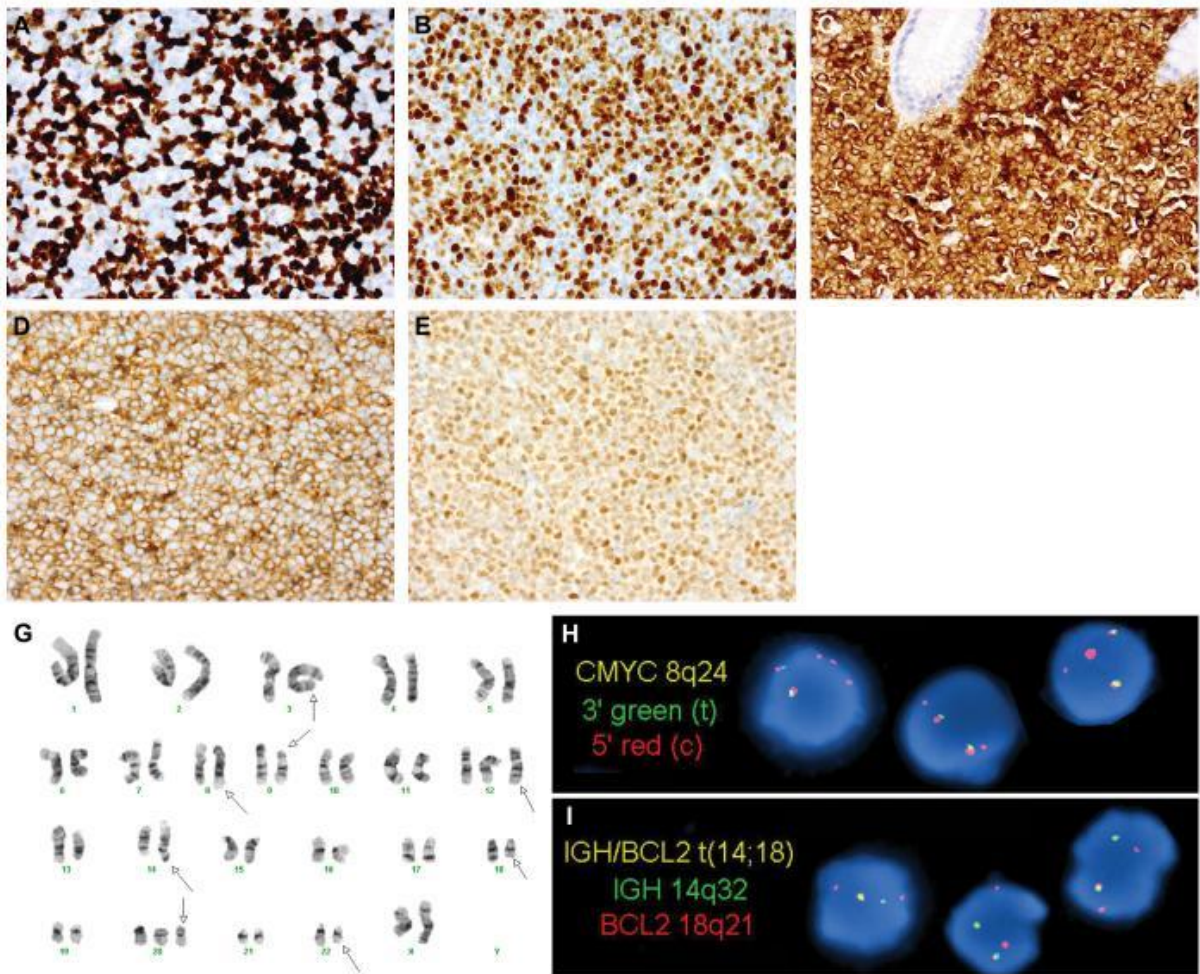
Sur le plan anatomopathologique, les cellules sont de petite à moyenne taille avec un index de prolifération élevé.



- A : aspect de ciel étoilé à faible grossissement (A)*
- B : population de cellules moyennes monomorphes avec des noyaux légèrement irréguliers , chromatine finement agglomérée et multiples petits nucléoles à fort grossissement (ganglionnaire axillaire)*
- C : morphologie intermédiaire entre BL et DLBCL avec une plus grande variation cytomorphologique, les cellules sont de taille intermédiaire contenant des irrégularités nucléaires avec un nucléole central unique et proéminent (paroi abdominale sous-cutanée des tissus)*
- D : caractéristiques cytologiques blastiques, avec de petites cellules contenant de la chromatine finement dispersée et nucléole discret (testicule)*
- E : grandes cellules atypiques avec noyau ovale irrégulier, dont certains avec un nucléole central proéminent (biopsie de moelle osseuse)*
- F : population de grandes cellules avec des noyaux irréguliers et un cytoplasme basophile avec vacuolisation visibles (frottis d'aspiration)²⁴*

L'immunophénotypage objective des cellules exprimant le CD20, CD10 (88% des cas), Bcl 2 (95%), Bcl6 (75%) et un indice de prolifération très élevé (médiane du Ki67 à 90%).¹¹

La technique d'hybridation in situ par fluorescence permet de mettre en évidence le réarrangement de c-myc.



A : Lymphome double hit rétropéritonéal : Ki- 67 à 60 %

B : Lymphome abdominal Ki- 67 à 80 %

C : Expression de Bcl2 en immunohistochimie

D : Expression de CD10

E : Expression de BCL6

G : Caryotype complexe d'un cas de lymphome double hit avec t (8 , 22) et t (14 , 18)

H : réarrangement de c-myc

I : fusion IGH - BCL2 ²⁴

Selon les études, la translocation de Bcl2 précéderait celle de c-myc.^{25,26} En effet, seulement 5% des lymphomes folliculaires vont acquérir une translocation de c-myc. Ces deux oncogènes seraient synergiques.⁷⁰

Le pronostic est défavorable avec une médiane de survie globale entre 0.2 et 1.5 années.^{4,5,6,7,23,24,27,29,30,34} Ce mauvais pronostic dépendrait essentiellement de la présence d'un réarrangement de c-myc,²⁸ ce résultat reste controversé.^{3,6}

En effet, une étude anglaise avec une cohorte de 140 patients ayant un LMNH B diffus à grandes cellules a démontré que la translocation c-myc était responsable d'une survie globale et d'une survie sans évènement inférieure seulement lorsqu'elle était associée à un réarrangement de Bcl2. La survie globale à 5 ans est de 27% et la survie sans progression de 18% chez les patients traités par R-CHOP.⁶

Une autre étude a également montré que le pronostic était défavorable lors de la coexpression de c-myc et Bcl2 avec une survie globale à 5 ans de 30% (75% dans les LMNH B diffus à grandes cellules non « double hit » $p < 0.0001$).⁴³

De plus, plusieurs études ont mis en évidence un pronostic très défavorable lors de la présence simultanée de réarrangements de c-myc et Bcl2.

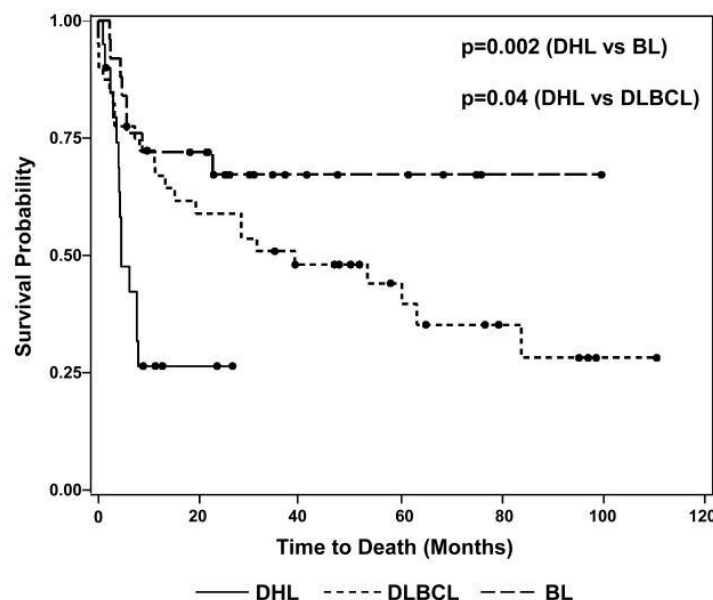
Une étude anglaise a recueilli les cas de « double hit » entre 1991 et 2007, il y avait 54 patients traités par CHOP ou R-CHOP (puis 3 patients autogreffés et un patient allogreffé), 60% des patients étaient décédés à 6 mois du diagnostic.²³

Une autre étude réalisée dans 20 centres japonais avec 27 patients « double hit » traités par CHOP, CODOX-M ou hyperCVAD avaient une médiane de survie de 6 mois et une survie globale à 1 an de 22%.²⁹

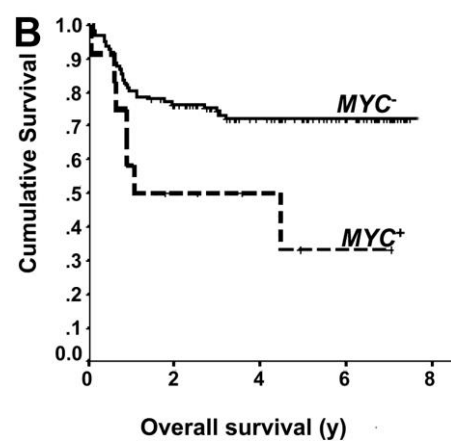
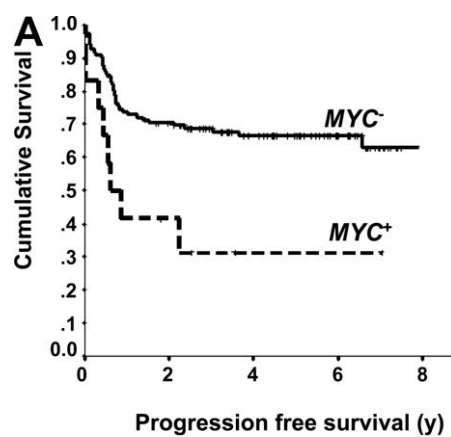
Ces résultats sont comparables avec une étude française entre 1998 et 2006 dont les 16 patients avaient été traités par COPADM, CHOP ou R-CHOP, la survie globale était de 5 mois.²⁷

L'étude réalisée par le Massachussets General Hospital a inclus, entre 2004 et 2009, 20 patients traités par CHOP, R-CHOP, R-ICE ou CODOX-M et a montré une médiane de survie de 4.5 mois significativement plus courte que celles des lymphomes de Burkitt et LMNH B diffus à grandes cellules.²⁴

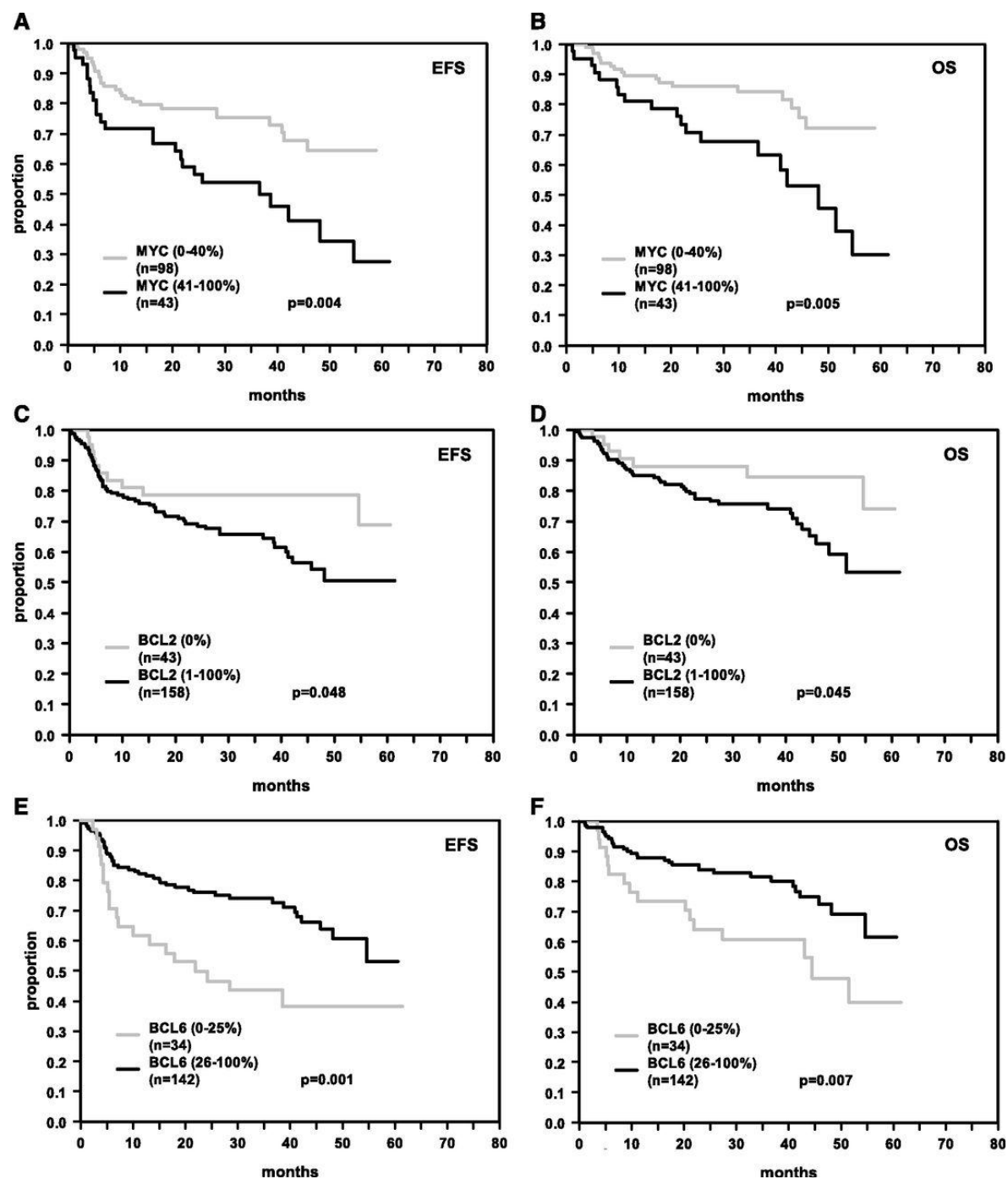
Deux études avec de plus faibles effectifs ont montré des résultats similaires, une étude japonaise³⁰ avec 5 patients traités par R-CHOP entre 2006 et 2011 et une étude multicentrique (Royaume Uni, Pologne, Australie, Nouvelle Zélande) avec 4 patients traités par CODOX-M entre 2002 et 2005.⁵⁴



Survie globale pour les patients atteints de lymphomes double-Hit, Burkitt ou LMNH B diffus à grandes cellules.²⁴

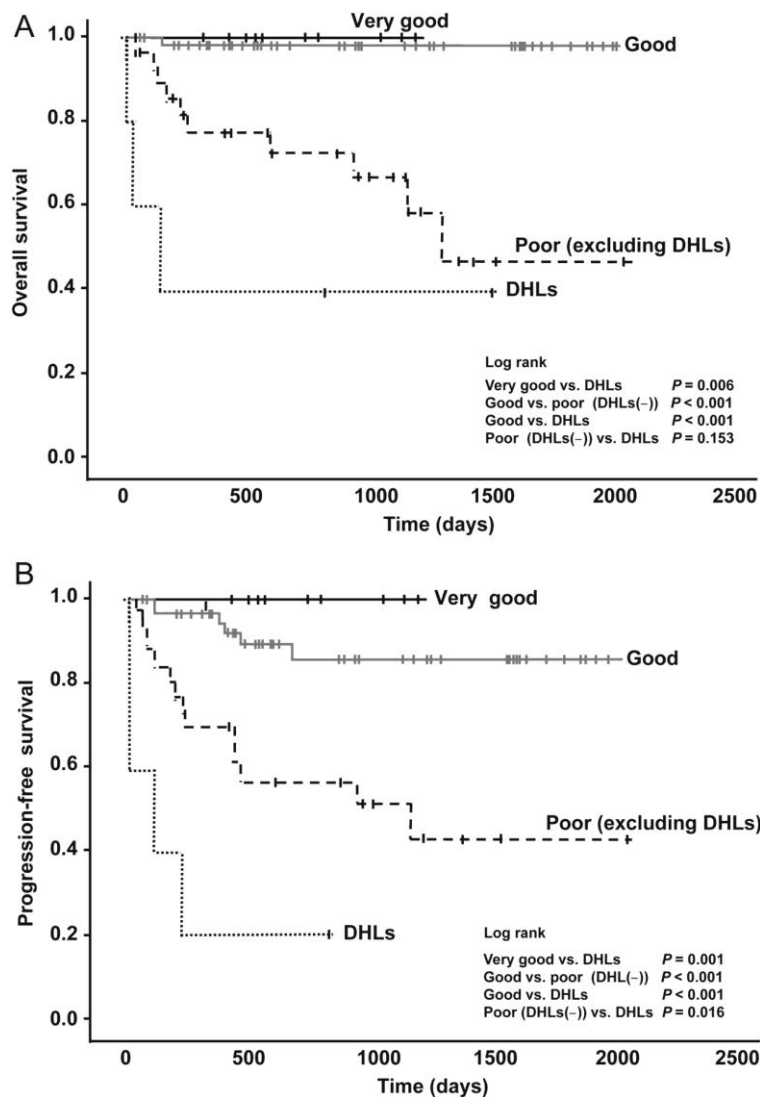


Patients traités par RCHOP pour un LMNH B diffus à grandes cellules c-myc +. (A) survie sans progression, $p = 0.006$. (B) survie globale, $p = 0.016$ ²⁸



Survie sans progression et survie globale des patients ayant un LMNH B traités par RCHOP en fonction de la présence de réarrangements c-myc, Bcl2 et Bcl6.⁷

La survie sans progression des « double hit » semble plus courte que chez les patients non double hit de haut risque ($p < 0.016$), néanmoins il n'y a pas de différence significative sur la survie globale.³⁰



(A) survie globale et (B) survie sans progression des patients ayant un LMNH B diffus à grandes cellules selon l'IPI et des patients ayant un lymphome double hit.³⁰

L'évolution de la maladie est très rapide malgré une chimiothérapie intensive résultant de l'action de deux oncogènes.^{25,26}

Il n'y a actuellement pas de consensus concernant le traitement, les patients sont traités par de la chimiothérapie associant du rituximab et parfois suivi d'une intensification par transplantation autologue de cellules souches périphériques.

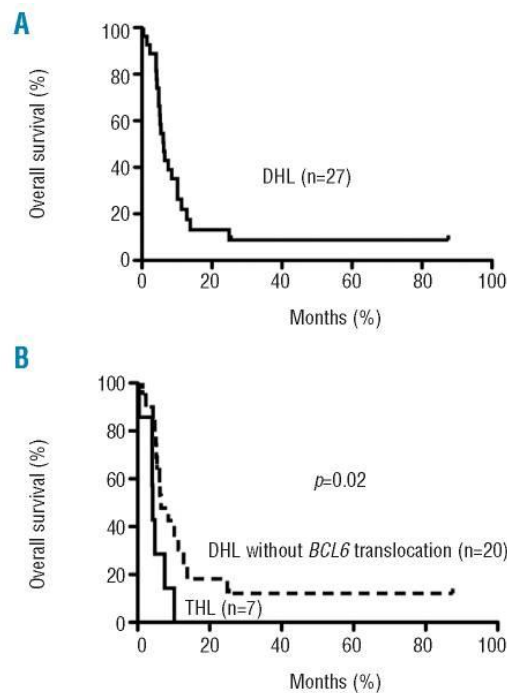
Compte tenu des différences de pronostics et d'approches thérapeutiques, il va devenir important de bien distinguer ces formes de lymphomes.³¹

	LBDGC	Lymphome intermédiaire LBDGC/LB	Lymphome de Burkitt
Morphologie	Grandes cellules ou cellularité mixte	Petites/moyennes cellules ou cellularité mixte	Petites/moyennes cellules
Ki 67	< 90%, hétérogène	Fréquemment >90%	>90%, homogène
Expression Bcl2	variable	parfois	Négative ou faible
Réarrangement c-myc	Rare	fréquent	oui
Réarrangement Bcl2 mais pas de c-myc	Parfois	Rare	Non
Réarrangement Bcl6 mais pas de c-myc	Parfois	Rare	Non
Double réarrangement	Rare	Parfois	Non
Réarrangement de c-myc avec caryotype simple	Rare	Rare	Oui
Réarrangement de c-myc avec caryotype complexe	Rare	Fréquent	Rare

Caractéristiques des lymphomes de Burkitt, LMNH B diffus à grandes cellules et lymphomes intermédiaires⁶⁵

b- Lymphome triple Hit

Il existe également des lymphomes triple hit, plus rares, associant le réarrangement c-myc, Bcl 2 et Bcl6.³² Ils représenteraient 1.1% des LMNH B.⁷ Ces lymphomes sont également de très mauvais pronostic, la médiane de survie est de 4 mois.²⁹



Survie globale des 27 cas de lymphomes double hit. (A) La survie à 1 an est de 22%.

Survie globale des patients double hit et triple hit, $p=0.02$ (B)²⁹

4) Biologie moléculaire

Dans le cas de cellules cancéreuses résistantes, la réponse apoptotique au stress cytotoxique des traitements est déficiente. Cet échappement de l'apoptose contribue donc à l'accumulation de ces cellules et à leur potentiel métastatique. Ces cellules présentent des expressions anormales de protéines intervenant dans la mort cellulaire.

Exemples de protéines dont les expressions sont anormales dans les LNH :

- détection et réparation des dommages cellulaires : p53
- contrôle de la phase mitochondriale de l'apoptose : Bcl2, Bax, Bak
- contrôle de la phase post-mitochondriale de l'apoptose : Apaf-1, caspases, protéines IAP

Le dérèglement de leur expression peut être la conséquence d'altérations de leurs gènes. Trois mécanismes ont été relevés :

- translocation chromosomique pouvant conduire à une surexpression (Bcl2...)
- mutation altérant la fonction (p53, Bax)
- méthylation du promoteur supprimant l'expression de la protéine (caspase 8, Apaf-1...)

a- c-myc

c-myc est un facteur de transcription contrôlant l'expression de nombreux gènes cibles impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, du métabolisme et de la réparation de l'ADN, de la réponse au stress et de la synthèse protéique.^{5,33}

c-myc est exprimé dans la plupart des tissus normaux et son expression est très augmentée dans les tissus avec un index de prolifération élevé.

Mode d'action:

L'activité de c-myc dépend de sa forme dimérisée. Le dimère Myc-Max a une affinité plus importante pour les gènes qu'il doit activer que l'homodimère Myc-Myc.

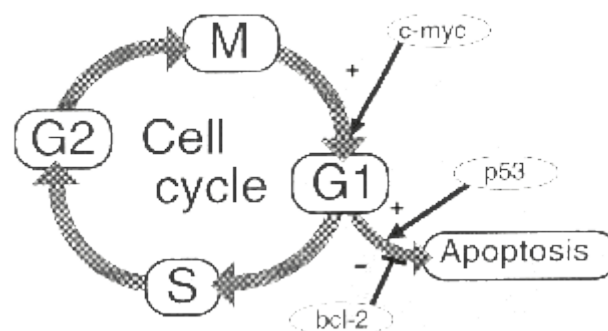
Le dimère Myc-Max constitue le véritable facteur de transcription décrit initialement sous le seul nom de Myc. Max peut se dimériser avec une autre famille de protéine : Mad (Mad et Mxi1). Dans ce cas, les hétérodimères Mad-Max constituent des antagonistes des hétérodimères Myc-Max.⁵

Rôles de c-myc

La protéine c-myc peut avoir 3 rôles différents :

- Dans la prolifération cellulaire :

Après un signal mitotique, la synthèse de c-myc s'effectue très rapidement. Dans les cellules ayant une forte expression de c-myc, c-myc activera la transcription des gènes codant pour les cyclines A, E et probablement D (indispensables pour le fonctionnement du cycle cellulaire).



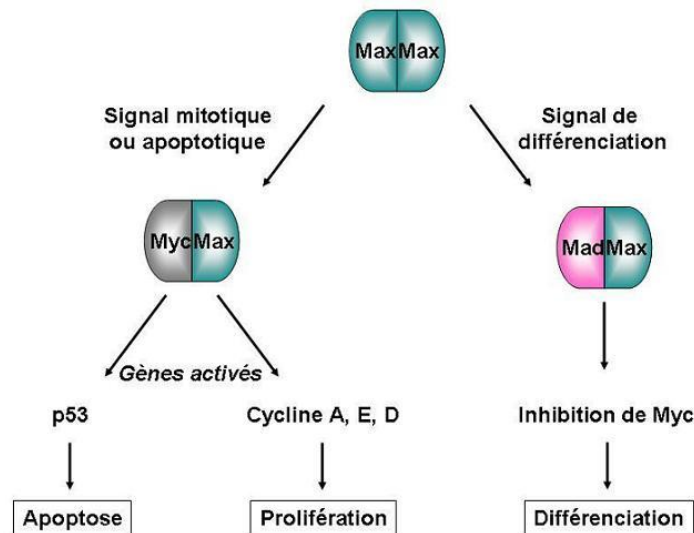
*Interactions du cycle cellulaire avec bcl-2, p53 et c-myc*⁶⁶

- Dans l'apoptose:

Une concentration importante de c-myc est observée au début de l'apoptose. Ce sont les mêmes domaines de Myc-Max qui favorisent l'apoptose que ceux favorisant la prolifération cellulaire. Dans ce cas, Myc active la transcription du gène de p53.

- Dans la différenciation cellulaire:

L'inhibition de Myc conduit à la différenciation cellulaire. Ce phénomène peut être provoqué par l'augmentation de la concentration des protéines Mad qui entrent en compétition avec Myc pour leur dimérisation avec Max. Les inducteurs de la différenciation entraînent une augmentation du taux de Mad, en même temps qu'une diminution du taux de c-myc.



c-myc et lymphome

La translocation de c-myc est présente dans quasiment tous les lymphomes de Burkitt et seulement dans 10% des lymphomes B diffus à grandes cellules. Dans les lymphomes de type Burkitt, on observe fréquemment la translocation entre c-myc et la chaîne lourde t(8 ;14)(q24;q11) alors que la translocation avec les chaînes légères est rarement observée t(2 ;8)(p11;q24) ou t(8 ;22)(q24 ;q11).

b- Bcl2

La surexpression de Bcl2 a été découverte dans les lymphomes folliculaires en 1984. Cette surexpression est due à la translocation t(14;18)(q32 ;q21).

Cette translocation est présente dans 70-95% des lymphomes folliculaires et dans 20 à 30% des LMNH B diffus à grandes cellules.³

C'est une protéine antiapoptotique qui favorise la survie cellulaire. Cette molécule appartient à une famille de protéines (environ 30) impliquées soit dans la survie cellulaire (Bcl2, Bcl-xL,...) soit dans la mort cellulaire (protéines proapoptotiques : Bax, Bad, Bak,...). Les protéines de cette famille contiennent 4 domaines appelés BH (Bcl2 Homology domain) : BH1, BH2, BH3 et BH4. Elles ont, grâce à ces domaines, la capacité de former des dimères. Ces protéines sont localisées sur les membranes externes du noyau, de la mitochondrie et du réticulum endoplasmique grâce à leur domaine transmembranaire. Elles joueraient le rôle de canaux ioniques régulant ainsi le flux calcique et la libération du cytochrome C de la mitochondrie.

L'apoptose de la cellule est contrôlée par le ratio entre les protéines pro apoptotiques (comme Bax) et anti apoptotiques (comme Bcl2). Bcl2 et Bax se lient entre elles et se neutralisent. Un excès de Bcl2 détermine la survie cellulaire et un excès de Bax détermine l'apoptose.

Dans de nombreuses tumeurs, l'expression de Bcl2 est augmentée et protège les cellules contre la mort cellulaire.⁷²

La t(14 ;18) place le gène Bcl2 sous le contrôle du promoteur du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines sans interrompre la région codante de Bcl2. Le site de cassure dans la région non codante du gène Bcl2 varie selon les tumeurs. La conséquence est la surexpression, dans les lymphocytes B portant la modification, d'une protéine Bcl2 qui ne diffère pas de la protéine « sauvage ». L'excès de Bcl2 empêche la sortie du cytochrome C de la mitochondrie, cela entraîne un échappement à l'apoptose.

La présence d'un réarrangement de Bcl2 n'est pas synonyme de transformation cellulaire et donc d'un développement tumoral. Ce réarrangement a été identifié dans des tissus lymphoïdes normaux. Le développement tumoral semble résulter de la surexpression de Bcl-2 associée à des altérations génétiques.

Pour résumer, Bcl2 est une protéine qui joue un rôle important dans la voie de signalisation de l'apoptose. Cette molécule antiapoptotique intervient dans la survie cellulaire en empêchant l'apoptose. Dans le cas de résistance, on peut trouver une surexpression de cette protéine, ce qui permet aux cellules cancéreuses d'échapper à l'apoptose induite par les traitements anticancéreux.

c- Bcl6

Le réarrangement de Bcl6 est présent dans 30-40% des LMNH B et est parfois retrouvé dans des lymphomes folliculaires et lymphomes de la zone marginale.

Il s'agit d'un facteur de transcription exprimé dans de nombreux tissus et dans les centres germinatifs des lymphocytes B. Bcl6 a un rôle important dans la répression de nombreux gènes cibles impliqués dans l'apoptose, la réparation de l'ADN, la prolifération et la différenciation cellulaire. Ses principales cibles sont Bcl2, TP53, IRF4 et BLIMP1. BLIMP1 est un répresseur de Bcl6 et c-myc. TP53 va être réprimée par Bcl6 facilitant les mutations et translocations.³

d- Voie PI3K/AKT/mTOR

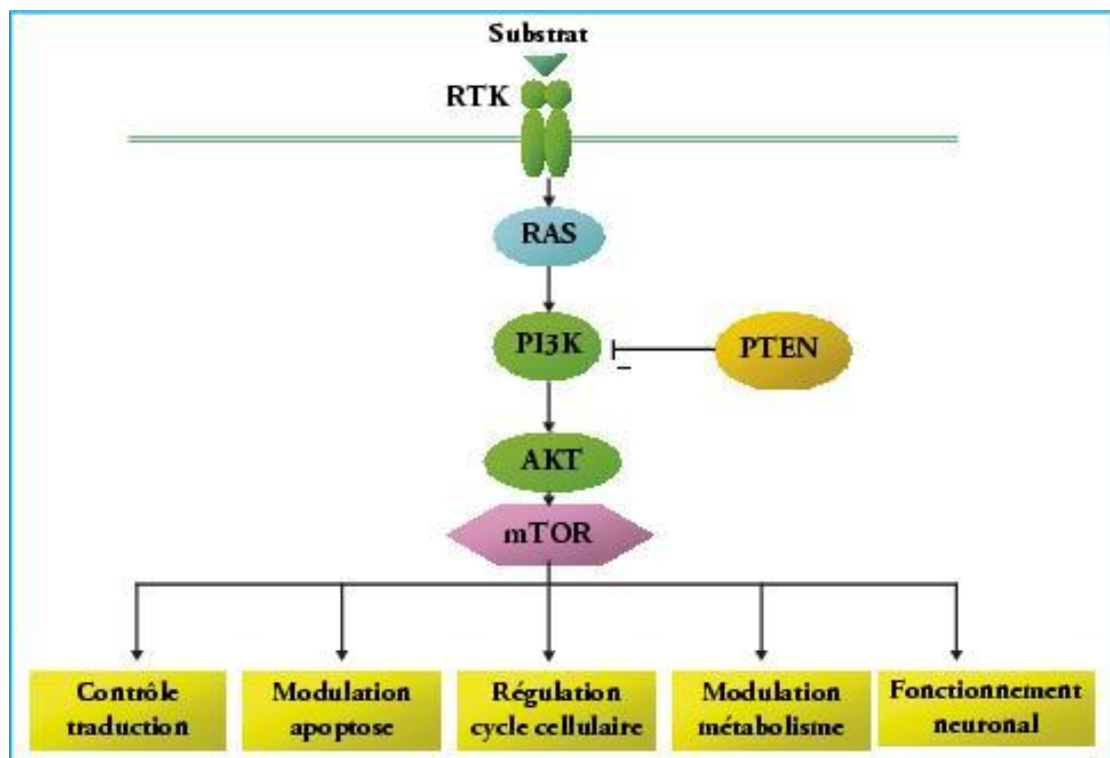
C'est une voie de signalisation intra-cellulaire dont le rôle est primordial dans l'homéostasie cellulaire en régulant la croissance, l'apoptose, le cycle cellulaire et l'angiogénèse. La plupart des protéines la constituant sont des gènes suppresseurs ou des proto-oncogènes. Leur mutation peut favoriser le développement d'un processus tumoral.^{34 35 36}

Cette voie est activée via un récepteur membranaire stimulé par un facteur de croissance membranaire provoquant l'activation d'une cascade de phosphorylations de protéines intracellulaires.

Les récepteurs à tyrosine kinase :³⁷

Il s'agit de protéines situées au niveau de la membrane cellulaire constituées de 3 domaines :

- **Extracellulaire** où se fixe le ligand (facteurs de croissance ou cytokines) provoquant le rapprochement de 2 récepteurs, leur dimérisation et l'activation par transphosphorylation de leur partie intra cellulaire aboutissant à l'activation du domaine tyrosine kinase.
- **Transmembranaire**
- **Intracellulaire** sur lequel se fixent des protéines intracellulaires (ex : p85 sous unité régulatrice de PI3K)

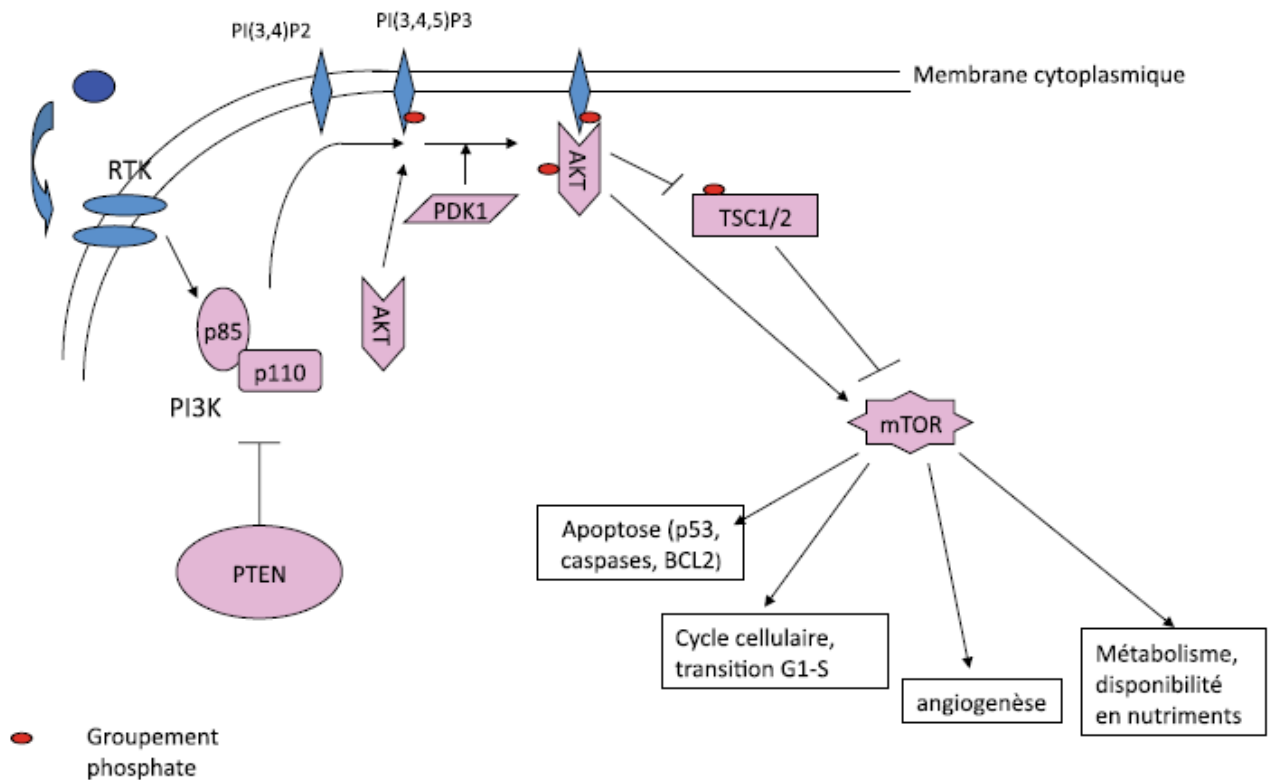


La transduction du signal par la voie PI3K-AKT-mTOR ⁶⁷

Les kinases intra cellulaires

PI3K

Il s'agit d'un hétérodimère à activité kinase constitué de deux sous unités protéiques : une sous unité régulatrice p85 et une sous unité catalytique p110. Elle peut être activée par un récepteur à tyrosine kinase, par la protéine Ras activée par mutation ou par un de ses récepteurs. Elle peut être inhibée par PTEN dont l'expression peut être diminuée dans différents types de tumeurs chez l'homme.

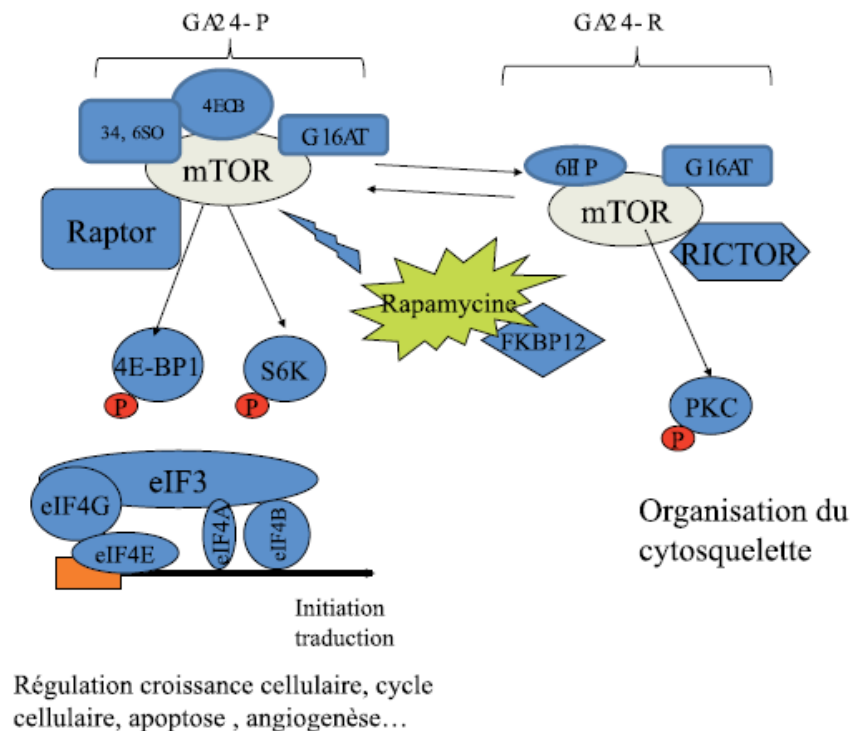


Voie de signalisation PI3K AKT mTOR ³⁷

mTOR

C'est une protéine intracellulaire à activité sérine thréonine kinase qui est très conservée : il n'existe aucune mutation connue actuellement contrairement à la majorité des protéines constituant cette voie de signalisation.³⁷

Pour être active, cette protéine doit être associée à d'autres protéines : le complexe mTORC1 dans lequel elle est associée à RAPTOR ou le complexe mTORC2 où elle est associée à RICTOR. Le complexe mTORC1 peut être inhibé par la rapamycine (contrairement à mTORC2).^{37,38}



*Différents complexes protéiques formés par mTOR : mTORC1 et mTORC2.
Seul le complexe mTORC1 est sensible à la rapamycine³⁷*

Le complexe mTOR joue différents rôles selon les protéines qu'il active ou inhibe :

- Régulation de la traduction et de la synthèse protéique, du cycle cellulaire et de l'apoptose. mTOR régule :
 - o La traduction de la cycline D1 permettant la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S
 - o Traduction d'un facteur de transcription impliqué dans la promotion de l'angiogénèse
 - o Expression de transporteurs en nutriments situés à la surface de la membrane plasmique
- Contrôle du cytosquelette : les cibles de mTORC2 sont des protéines contrôlant le cytosquelette

Activation pathologique de la voie PI3K/AKT/mTOR dans les cancers

Cette voie de signalisation joue un rôle important dans la régulation de différents effecteurs cellulaires et participe à l'équilibre entre survie et mort cellulaire. Dans les cellules cancéreuses, on constate une rupture de cet équilibre responsable d'une prolifération cellulaire non contrôlée. Les anomalies de la voie PI3K/AKT/mTOR favorisent le développement des tumeurs sans être un événement suffisant dans l'oncogénèse.³⁷

Les anomalies connues sont : activation des récepteurs à tyrosine kinase devenant autonomes vis-à-vis des facteurs de croissance, une surexpression de Ras, une perte de fonction de PTEN ou mutations de PI3K et AKT.

La rapamycine et ses analogues

La rapamycine (ou sirolimus) est un antibiotique de la famille des macrolides initialement utilisé pour son activité antifongique puis immunosuppressive (rapamune : traitement anti rejet de greffe).

On a ensuite découvert des propriétés anti prolifératives et pro apoptotiques sur les cellules tumorales aboutissant au développement des rapalogues (analogues de la rapamycine).

Il en existe actuellement trois : temsirolimus (Torisel), l'everolimus et le deforolimus.

e- Voie de la glutamine

Les cellules normales et cancéreuses utilisent le glucose et la glutamine pour la production d'ATP, de substrats nécessaires à la synthèse d'acides aminés, de nucléosides et d'acides gras et pour réguler le potentiel d'oxydoréduction via la synthèse de NADPH.³⁹

La glutamine est l'acide aminé le plus abondant dans le sérum.

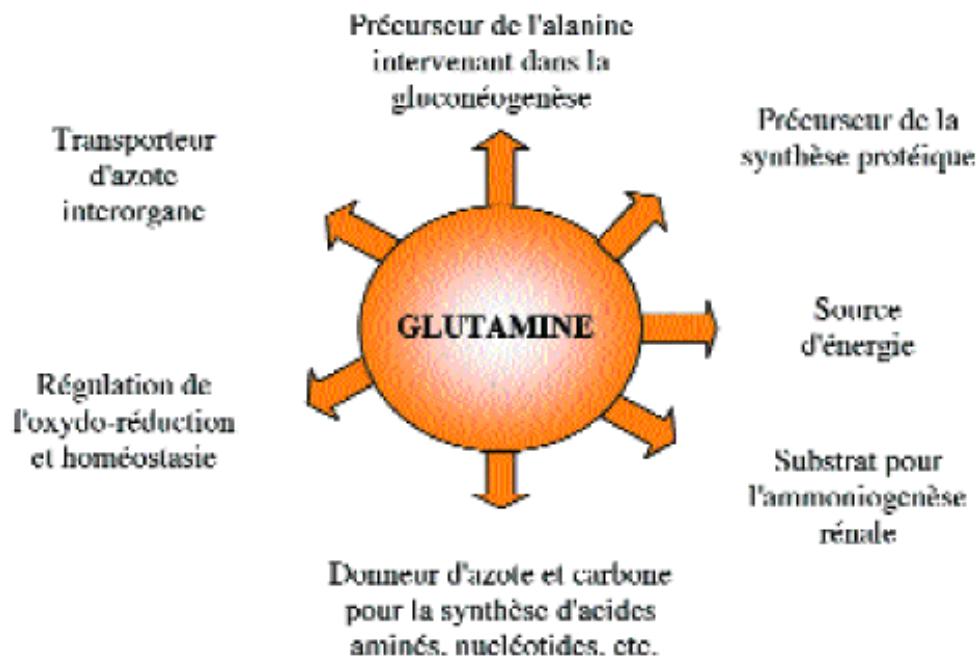
Le glucose est le donneur de carbone, d'oxygène et d'hydrogène pour la production énergétique et pour les processus anaboliques.

La glutamine est le donneur essentiel d'azote pour la synthèse des bases puriques et pyrimidiques et d'acides aminés non essentiels. Sa dégradation fournit l'alpha cétooglutarate, un intermédiaire du cycle de Krebs.

L'équilibre entre ces deux voies métaboliques est modifié dans les cellules normales en prolifération et dans les cellules cancéreuses qui incorporent massivement du glucose et glutamine tout en limitant l'utilisation du métabolisme oxydatif.

Les cellules cancéreuses, contrairement aux cellules normales, utilisent préférentiellement la voie de la glycolyse pour dégrader le glucose, même en condition de normoxie alors que le rendement énergétique de cette voie est nettement inférieur à celui de la phosphorylation oxydative utilisée par les cellules saines. De plus, on constate une consommation accrue de glucose et une production de lactates pouvant être favorisées par diverses anomalies génétiques. Ceci pourrait permettre à la cellule tumorale de s'adapter dans un microenvironnement défavorable, d'en moduler le pH ou de favoriser la biosynthèse de macromolécules. La glutamine dont la consommation est augmentée dans les cellules tumorales participe aux besoins accrus des cellules en division.

Il existe plusieurs transporteurs de la glutamine dont le transporteur SLC1A5 qui participe également à l'activation de mTORC1. Ce transporteur aurait un rôle oncogénique sachant qu'il est aussi la cible directe de protéines oncogéniques comme c-myc.



*Voies métaboliques utilisant de la glutamine*⁷¹

Métabolisme de la glutamine

La glutaminolyse

Dans les cellules, la glutamine peut être utilisée pour des réactions chimiques ou alors dégradée en glutamate par des enzymes : les glutaminases.

Il existe 4 glutaminases mitochondriales dont la glutaminase C et la glutaminase de type 2 (GLS2). Celle-ci est régulée par p53 et jouerait un rôle anti-oncogénique en augmentant les défenses anti oxydantes, sa surexpression permettrait de diminuer le nombre de cellules tumorales.

La glutaminase de type C aurait un rôle oncogénique. En l'inhibant, la prolifération des lignées serait diminuée (dans le cancer du sein) ainsi que la formation des lymphomes induits par c-myc.⁴⁰

Synthèse de la glutamine

La synthèse se fait à partir d'acide glutamique et d'ammoniac en présence d'ATP. La glutamine synthétase catalyse cette réaction. Cette réaction permet donc l'élimination de l'acide glutamique et de l'ammoniac.

Réactions biochimiques cellulaires impliquant la glutamine et ses dérivés

Les cellules en croissance synthétisent des acides aminés non essentiels et des acides nucléiques qui sont des composés azotés. La glutamine est le donneur d'azote obligatoire. Elle donne son groupement amide et est convertie en glutamate.⁴¹

La glutamine est également le donneur d'azote obligatoire pour la synthèse d'asparagine à partir d'aspartate, réaction catalysée par l'asparaginase synthétase.³⁸

Autres fonctions de la glutamine

Activation de mTORC1

En plus de son rôle dans la synthèse des acides aminés, la glutamine peut participer à la synthèse protéique en activant mTORC1, le mécanisme reste discuté.⁴¹

Mécanisme d'addiction à la glutamine

Certains cancers utilisent préférentiellement la glutamine au lieu du glucose comme donneur de carbone pour la biosynthèse de macromolécules.

L'expression et l'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme du glucose et de la glutamine varient selon l'oncogène transformant.

Rôle de l'oncogène c-myc

c-myc contrôle plusieurs enzymes impliquées dans la glycolyse, le cycle de Krebs, la respiration mitochondriale et la synthèse nucléotidique.

Il active la transcription de deux transporteurs de haute affinité pour la glutamine et favorise l'expression de GLS1 par un mécanisme post transcriptionnel en inhibant l'expression du micro ARN dans les lignées de lymphomes B.

La privation en glutamine induit l'apoptose des cellules cancéreuses transformées par l'oncogène c-myc.^{39 42}

5) Protocole KTR

En raison de la résistance aux cytotoxiques classiques, sur la base des connaissances du métabolisme des cellules malignes, nous proposons un schéma qui tente de bloquer les voies métaboliques, l'inhibition de mTOR et de la glutaminolyse. L'anticorps anti CD 20 est également associé pour essayer de majorer l'apoptose des cellules lymphomateuses.

Voici le protocole utilisé : (J1 = J28)

L-asparaginase (kidrolase) 10 000 UI/m² sur 1h à J1, 3, 5, 8, 10, 12, 15

Rituximab 375 mg/m² sur 2h à J1, 8

Temsirolimus 100mg sur 1h à J1, 8, 15, 21

	J1	J3	J5	J8	J10	J12	J15	J21
Kidrolase	X	X	X	X	X	X	X	
Rituximab	X			X				
Temsirolimus		X			X		X	X

a- Kidrolase (L-asparaginase)

Il s'agit d'une enzyme de nature protéique extraite de cultures d'*Escherichia Coli* qui détruit l'asparagine par hydrolyse.

Elle a une activité asparaginase dégradant la L-asparagine en aspartate et ammonium et une activité glutaminase dégradant la glutamine en glutamate et ammonium.

Il existe une autre L-asparaginase, l'erwinase dont l'activité glutaminase est plus importante correspondant à 10% de l'activité asparaginase (contre 3% chez la kidrolase).

Cet acide aminé est un constituant de base de la substance protéique cellulaire. Les cellules cancéreuses ne peuvent effectuer elles-mêmes sa synthèse et doivent utiliser l'asparagine extra cellulaire. Celle-ci étant hydrolysée par la L-asparaginase, cette carence provoque la destruction des cellules cancéreuses.

Les indications

Les indications retenues sont les leucémies aiguës lymphoblastiques, méningites leucémiques et lymphomes non hodgkiniens.

Contre-indications

Les contre indications sont l'hypersensibilité au produit ou à un des composants, insuffisance hépatique, pancréatique, en association au vaccin contre la fièvre jaune, grossesse et allaitement.

Mode d'administration

Ce traitement s'administre par voie intra veineuse. Il diffuse peu dans les tissus ; sa demi-vie est biphasique et varie de 8h à 30h selon les sujets.

Effets indésirables et précautions d'emploi

L'hypersensibilité est l'effet indésirable le plus fréquent. Il s'agit de réactions à type d'urticaire, œdème laryngé, bronchospasme, hypotension voire choc anaphylactique.

L'inhibition de la synthèse protéique est responsable de troubles de la coagulation avec allongement du TP et du temps de thromboplastine avec hypofibrinogénémie, une diminution de l'antithrombine III, du plasminogène et des facteurs VII, IX, X et VIII. Ces troubles peuvent être à l'origine de complications hémorragiques ou thrombotiques.

Un bilan de coagulation doit donc être réalisé avant chaque traitement (TCA, TP, fibrinogène, ATIII). Un traitement substitutif sera effectué si le fibrinogène est inférieur à 1g/L ou si l'ATIII est inférieure à 60%. Si le traitement substitutif ne permet pas de normaliser le bilan, il conviendra de suspendre la L-asparaginase jusqu'à normalisation du bilan.

Il existe un risque de diminution du taux d'insuline entraînant une hyperglycémie.

Il peut y avoir d'autres troubles métaboliques tels que hypo-albuminémie, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie et hyperammoniémie pouvant être associée à des signes cliniques d'encéphalopathie métabolique et résultant d'une production excessive d'ammonium par action de la kidrolase sur l'asparagine et la glutamine endogènes.

Il existe des effets digestifs : pancréatite aiguë, cholestase ou cytolysé hépatique, nausées et vomissements. Une surveillance régulière du bilan hépatique et de la lipasémie est recommandée.

Interactions médicamenteuses

On déconseille l'association aux vaccins vivants atténués, sauf le vaccin contre la fièvre jaune qui est contre indiqué.

Chez les patients traités par phénytoïne, il existe un risque de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne, il convient d'associer momentanément une benzodiazépine anticonvulsivante.

En cas d'association avec des immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus), l'immunosuppression est majorée avec un risque de lymphoprolifération.

b- Torisel (temsirolimus)

C'est un analogue hydrosoluble de la rapamycine. Il s'agit d'une prodrogue s'hydrolysant en quelques minutes et se transformant en sirolimus. Selon les études pré-cliniques, une administration intermittente diminue ses propriétés immunosuppressives tout en conservant ses propriétés anti tumorales.

L'administration se fait par voie intra veineuse.

Les indications ayant l'AMM sont le carcinome rénal à cellules claires à un stade avancé et le lymphome du manteau en rechute ou réfractaire.

Toutes les études ont été réalisées dans le cadre de carcinomes rénaux à cellulaires claires et de lymphome du manteau. Les informations rapportées ici sont relatives à l'utilisation du temsirolimus dans le lymphome du manteau.

Contre-indications

Il existe peu de contre-indications : l'hypersensibilité au temsirolimus, à ses métabolites ou à l'un des excipients et l'allaitement.

On évitera le temsirolimus en cas de grossesse, éthyisme chronique et en l'absence de contraception efficace.

Effets indésirables

La fréquence et la sévérité des effets indésirables sont dose-dépendantes.

La principale toxicité dose limitante est une thrombopénie réversible et très rarement symptomatique. Il existe également des réactions cutanées, des mucites et des perturbations du bilan lipidique.

Pharmacocinétique

L'élimination est principalement hépatique. Dans le lymphome du manteau, en cas d'atteinte hépatique modérée ou sévère, ce traitement n'est pas recommandé.

Effets secondaires

Les effets indésirables sont décrits comme très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Dans les effets très fréquents :

- Toxicité hématologique avec des anémies, neutropénies et thrombocytopénies, rarement de grade 3 ou 4. Ces patients sont plus à risque de saignement, notamment d'épistaxis.
- Nombreuses complications infectieuses bactériennes et virales avec fréquence élevée des infections des voies urinaires et des pneumopathies (interstitielles surtout)
- Hyperglycémie et diabète
- Perturbation du bilan lipidique avec hypercholestérolémie
- Troubles digestifs : douleurs abdominales, vomissements, stomatite, diarrhées, nausées
- Troubles respiratoires : dyspnée, toux
- Affections de la peau et tissu sous cutané : éruption, prurit, sécheresse cutanée
- Signes généraux : asthénie, fièvre, mucite, douleur, frissons, œdèmes
- Troubles neurologiques : insomnie, anxiété
- Affections musculo-squelettiques : dorsolombalgies, arthralgie, myalgie
- Dysgueusie

Effets fréquents :

- Complications infectieuses : septicémie, rhinite, folliculite
- Réactions allergiques
- Neutropénie avec de rares neutropénies de grade 3 ou 4
- Affections neurologiques : paresthésies, sensations vertigineuses, agueusie
- Troubles métaboliques : déshydratation, hyperlipidémie, hypophosphatémie, hypocalcémie, élévation de la créatinine sanguine, cytolysé hépatique
- Conjonctivites, hémorragie oculaire
- Affections vasculaires : Accidents thrombo-emboliques veineux, HTA
- Troubles digestifs : perforation intestinale, hémorragie gastro-intestinale, gingivite, gastrite, dysphagie

- Elévation de la créatinine
- Signes cutanés : acné, dermatite fongique

Précautions d'emploi

Afin de réduire les risques allergiques, il est recommandé d'administrer une ampoule intra veineuse d'un anti histaminique.

Devant les risques pulmonaires, il est recommandé de réaliser une imagerie pulmonaire initiale (radiographie pulmonaire ou scanner).

Un suivi clinique régulier est préconisé, notamment à la recherche de symptômes respiratoires.

Des cas de pneumopathies interstitielles ont été observés chez des patients parfois asymptomatiques ou avec des symptômes mineurs. Les symptômes les plus fréquents sont toux, dyspnée et fièvre. Le temsirolimus a dû être arrêté chez certains patients. Parfois des traitements par corticoïdes ou antibiotiques ont dû être instaurés.

Sur le plan biologique, il conviendra de surveiller les glycémies à jeun, bilan lipidique et créatinine. En effet, l'apparition ou l'aggravation d'un diabète sont des effets fréquents nécessitant parfois l'instauration ou la majoration d'un traitement. Une hyperglycémie a été observée chez 11% des patients.

De même pour le bilan lipidique, sa dégradation peut aboutir à l'initiation ou majoration d'un traitement hypolipémiant. Une hyperlipidémie a été rapportée chez 9.3% des patients.

Les patients âgés de plus de 65 ans seraient plus à risque de développer certains effets indésirables tels que : épanchements pleuraux, anxiété, dépression, insomnie, dyspnée, leucopénie, lymphopénie, myalgie, arthralgie, sensations vertigineuses, infections des voies respiratoires supérieures, mucite et rhinite.

Les patients sous traitement anticoagulant ont un risque majoré de saignement intracérébral.

Il est observé une mauvaise cicatrisation sous temsirolimus, son utilisation en post opératoire doit être prudente.

Interactions

Inducteurs du CYP3A

Il est recommandé d'éviter l'administration d'inducteurs du CYP3A (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine) avec le temsirolimus en raison du risque de réduction d'exposition aux fractions actives du temsirolimus et de son métabolite actif le sirolimus.

Inhibiteurs du CYP3A

Les inhibiteurs du CYP3A (inhibiteurs du protéasome, antifongiques) peuvent augmenter les concentrations actives du temsirolimus et sirolimus majorant le risque de toxicité.

Vaccination

La vaccination risque d'être moins efficace, le temsirolimus pouvant modifier la réponse. Les vaccins vivants (ROR, BCG, fièvre jaune, varicelle, typhoïde) doivent être évités.

Posologie et mode d'administration

Dans le lymphome du manteau, le temsirolimus est administré à la dose de 175mg par semaine pendant 3 semaines suivi de doses hebdomadaires de 75mg. Les perfusions durent 30 à 60 minutes.

Ce traitement est poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice.

Il n'y a pas d'ajustement de posologie en fonction de la créatinine ni de l'âge. En revanche, le temsirolimus sera utilisé avec prudence chez les patients souffrants d'insuffisance hépatique.

Le traitement sera adapté en fonction de la numération plaquettaire.

Adaptation posologique

PNN	plaquettes	Dose de temsirolimus
$\geq 1000/\text{mm}^3$	$\geq 50 \text{ G/L}$	100% de la dose prévue
$< 1000/\text{mm}^3$	$< 50 \text{ G/L}$	pause

La pause est poursuivie jusqu'à récupération de $\text{PNN} \geq 1000/\text{mm}^3$ et/ou une numération plaquettaire $\geq 50\text{G/L}$. On reprendra le traitement au palier inférieur. Si cette réduction de dose n'est pas suffisante, on pourra diminuer d'un palier supplémentaire.

Paliers de réduction de doses

Palier de réduction de doses	Dose initiale de 175 mg	Dose continue de 75mg
-1	75 mg	50 mg
-2	50 mg	25 mg

En cas de surdosage, il n'existe pas d'antidote.

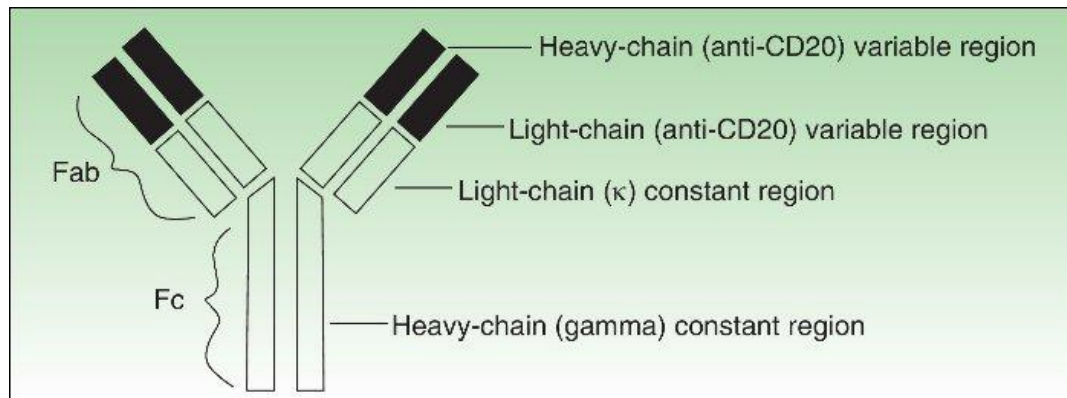
c- Rituximab (Mabthera)

Le rituximab est un anticorps monoclonal se liant spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 situé sur les lymphocytes pré B et B matures. Il s'agit d'un anticorps chimère homme-souris.⁴⁴ Cet antigène est présent dans plus de 95% des lymphocytes B, qu'ils soient normaux ou malins. En revanche, il n'est pas présent sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro B et les plasmocytes. Il n'existe pas de forme soluble du récepteur, il n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps.⁴⁵

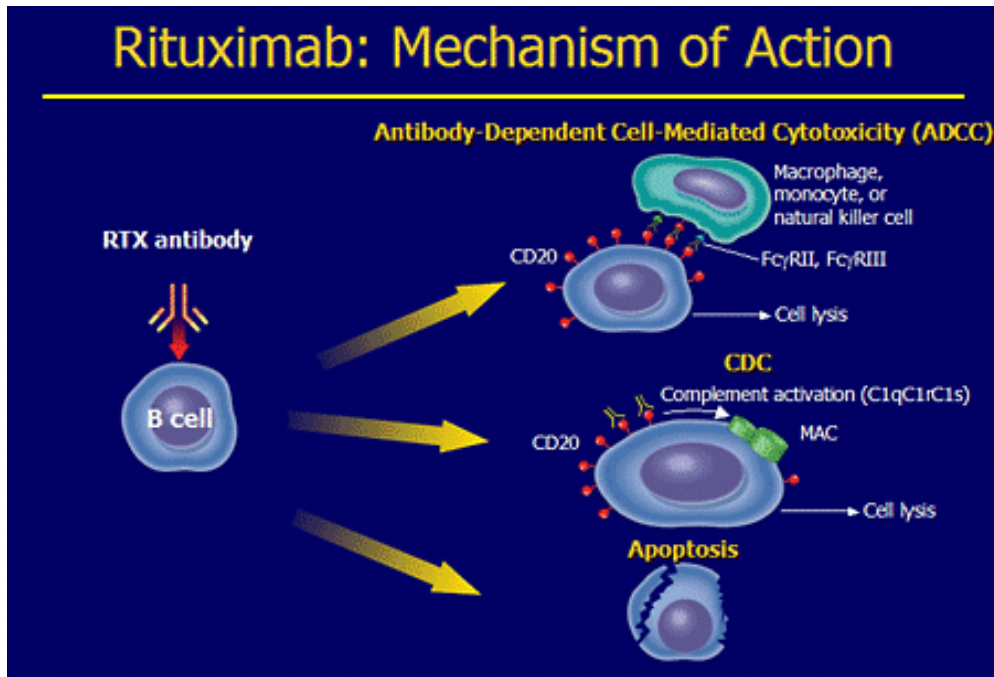
Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes.

Il existe 3 mécanismes responsables de la lyse cellulaire ⁴⁶ :

- Cytotoxicité dépendante du complément (CDC) faisant intervenir la liaison du fragment C1q, ceci active la cascade du complément jusqu'à la formation du complexe d'attaque membranaire, il en résulte une lyse des lymphocytes B.
- Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) impliquant la liaison de la portion Fc de l'anticorps au récepteur Fcγ exprimé à la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK.
- Induction de l'apoptose : en se liant à l'antigène CD20 des lymphocytes B, le rituximab déclenche l'apoptose via la voie mitochondriale de l'activation des caspases.



Structure du rituximab¹⁸



Indications

Le rituximab a des indications dans les hémopathies telles que lymphomes malins non hodgkiniens CD20+ en association avec une chimiothérapie, leucémie lymphoïde chronique en association à une chimiothérapie chez les patients non traités, en rechute ou réfractaire.

Il existe d'autres indications : polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique.

Nous évoquerons dans ce chapitre seulement les données relatives au traitement des LMNH B.

Contre indications

On note trois contre-indications : l'hypersensibilité, infections sévères et évolutives et déficit immunitaire sévère.

Mode d'administration

La première perfusion sera réalisée à vitesse initiale lente (50 mg/h) et pourra être augmentée de 50mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400mg/h.

Mise en garde et effets secondaires

Le risque principal est la survenue d'un syndrome de relargage de cytokines. Ce risque est majoré chez les patients ayant une forte masse tumorale ou un nombre élevé de cellules circulantes malignes ($\geq 25\,000/\text{mm}^3$). Ces patients doivent être étroitement surveillés lors du passage de la première perfusion. Moins de 15% des patients présenteront ce syndrome.⁴⁷

Cliniquement, le syndrome est caractérisé par l'apparition d'une dyspnée sévère pouvant s'accompagner de bronchospasme, hypoxie, fièvre, frissons, tremblements, urticaire et angio-œdèmes dans les 30 à 90 minutes après le début de la perfusion.⁴⁷

Biologiquement, il existe des signes évocateurs de syndrome de lyse tumorale : hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphatémie, augmentation des LDH, insuffisance rénale aiguë.

Sur la radiographie pulmonaire, il peut exister un infiltrat pulmonaire interstitiel ou un œdème pulmonaire.

Généralement, le délai d'apparition du syndrome est de 1 à 2h après le début de la perfusion.

La perfusion devra être arrêtée immédiatement et mise en place d'un traitement symptomatique. Les symptômes régressent rapidement mais une aggravation secondaire est possible justifiant la surveillance jusqu'à régression des anomalies biologiques et radiologiques.

Le syndrome ne contre indique pas la réintroduction du rituximab, après résolution des symptômes, la récurrence est rare.

L'administration intra-veineuse peut provoquer des réactions anaphylactoïdes ou d'hypersensibilité apparaissant dans les minutes suivant le début de la perfusion. Un traitement par anti-histaminique, corticoïdes et adrénaline sera administré selon la gravité de la réaction.

L'incidence des symptômes liés à la perfusion baisse considérablement lors des perfusions ultérieures atteignant moins de 1% à la 8^{ème} cure.

Les infections bactériennes et virales sont très fréquentes. Les zonas, pneumonies, septicémie, infections fongiques, hépatite B sont fréquentes avec réactivation parfois fatale.

Le rituximab induit une déplétion en lymphocytes B chez 70 à 80% des patients mais est associé à une diminution du taux sérique d'immunoglobulines seulement chez une minorité de patients.

La toxicité hématologique a surtout été observée en association à la chimiothérapie. Les neutropénies et thrombopénies sont très fréquentes, l'anémie fréquente. Ces effets sont réversibles après arrêt du traitement.

Sur le plan cardiaque, 18.8% des patients ont présenté des réactions cardiovasculaires, les plus fréquentes étant hypo et hypertension. Des cas d'arythmie de grade 3-4 et des infarctus du myocarde ont été décrits.

Dans les effets fréquents on note également :

- Hyperglycémie
- Augmentation des LDH
- Effets neurologiques : paresthésies, hypoesthésies, agitation, insomnie, vertiges, anxiété
- Digestifs : vomissements, troubles du transit, stomatite, dysphagie
- Cutanés : urticaire, sueurs, prurit

Dans les effets cutanés très rares, on a observé des réactions cutanées bulleuses sévères, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell.

Précautions d'emploi

Les vaccins devront être mis à jour et les dernières injections devront être réalisées au moins 4 semaines avant la première administration.

Une prémédication sera systématique associant un analgésique/antipyrétique, un anti-histaminique et des corticoïdes.

Interactions médicamenteuses

Les données sur les interactions médicamenteuses sont limitées.

Au cours des essais cliniques, aucun surdosage n'a été constaté.

Il n'y a pas de réduction de dose recommandée.

III. Etude rétrospective des patients traités à Poitiers

1) Objectif de l'étude

Le but de cette étude est d'étudier l'efficacité et la toxicité d'un traitement par kidrolase, torisel, rituximab chez des patients ayant un LMNH B réfractaire aux cytotoxiques classiques en raison de l'implication de c-myc.

2) Patients et méthode

a- Type d'étude :

Cette étude rétrospective porte sur des patients pris en charge à Poitiers ayant bénéficié d'un traitement par L-asparaginase, mabthera et inhibiteur de mtor dans le cadre de lymphomes réfractaires.

b- Patients étudiés

Nous avons étudié tous les patients majeurs ayant un lymphome malin non hodgkinien B de haut grade réfractaire traités au CHU de Poitiers entre mai 2011 et octobre 2013.

c- Réponse au traitement :

La réponse au traitement a été évaluée selon les critères de Cheson (2007).

d- Diagnostic

Les biopsies ont été analysées au laboratoire d'anatomopathologie de Poitiers et la recherche d'un réarrangement de c-myc, Bcl2 et Bcl6 en FISH était réalisée au CHU de Bordeaux.

Sur le plan clinique, la classification de Ann Arbor a été utilisée pour chaque patient en fonction du résultat du TEP et/ou TAP ainsi que le score pronostic international.

e- Recueil de données :

Une fiche de recueil a permis de sélectionner les informations dans chaque dossier.

f- Schéma du traitement

Tous les patients ont été traités par KTR et ont bénéficié d'un bilan pré-thérapeutique avant chaque administration comprenant une NFS, lipase, bilan hépatique, anti-thrombine III, TCA, fibrinogène.

Une perfusion d'aclotine 40 à 50 UI/kg était réalisée si l'AT III était inférieure à 60%.

Les patients recevaient un traitement anti émétique et un traitement anticoagulant à doses préventives.

3) Résultats

a- Démographie

patient	sexe	âge	mode de découverte	Ann Arbor	IPI	CD20	c-Myc	anomalies 8q24	Bcl2	Bcl6	LDH élevée	Ki 67
1	H	70	autopalpation	III A	1	positif	positif		positif	négatif	oui	60%
2	H	24	syndrome cave supérieur	II A	2	positif	négatif	oui	négatif	négatif	oui	60%
3	H	58	autopalpation	IV A	2	positif	positif		positif	positif	oui	70%
4	F	69	douleurs abdominales	IV A	3	positif	positif		positif	positif	oui	80-90%
5	H	49	autopalpation	IV B	1	positif	positif		positif	positif	oui	non fait
6	H	59	autopalpation	III A	2	positif	négatif	oui	négatif	négatif	oui	>60%
7	F	31	syndrome cave supérieur	IA bulky	1	positif	négatif		négatif	négatif	oui	60%
8	H	59	douleurs osseuses	IV B	3	négatif	positif		positif	négatif	oui	non fait

Parmi les 8 patients étudiés, on note une majorité d'hommes (n= 6). L'âge médian est 58 ans (valeurs extrêmes 23 et 70 ans).

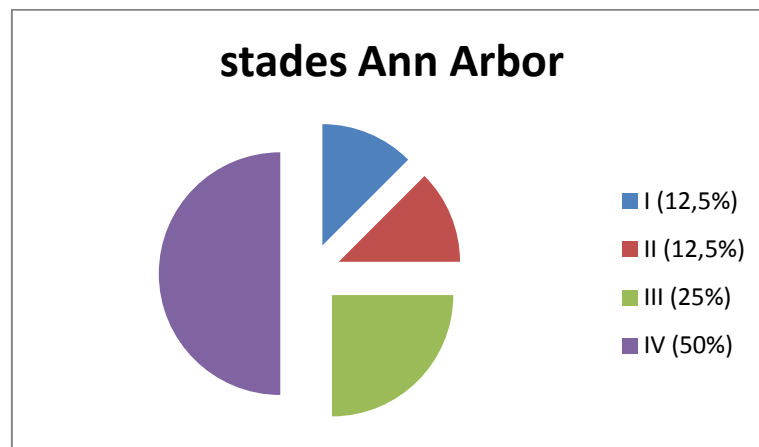
Un patient avait un antécédent de lymphome folliculaire (patient n°8).

Trois patients avaient des comorbidités : hypertension chez deux patients (patients n° 3 et 6) dont un également diabétique (patient n°6) et un patient avec un antécédent de syndrome coronarien aigu (patient n°1).

Tous ces patients présentaient un lymphome malin non hodgkinien B réfractaire au traitement par R-CHOP (COP et COPADM pour le cas 8 du tableau).

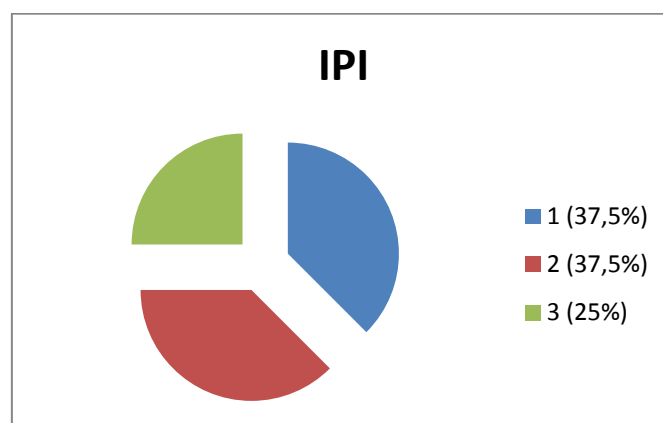
Le mode de découverte était l'autopalpation chez 4 patients (patients n°1,3,5 et 6), un syndrome cave supérieur pour 2 patients (patients n°2 et 7) et des douleurs chez les deux autres patients (patients n°4 et 8).

Il existait une majorité de stades IV (50%) selon la classification de Ann Arbor. Deux patients présentaient des symptômes B.



Tous les patients avaient des LDH élevées au moment du diagnostic.

On constate une majorité de lymphomes de faible risque (n = 3) et de risque intermédiaire (n = 3).

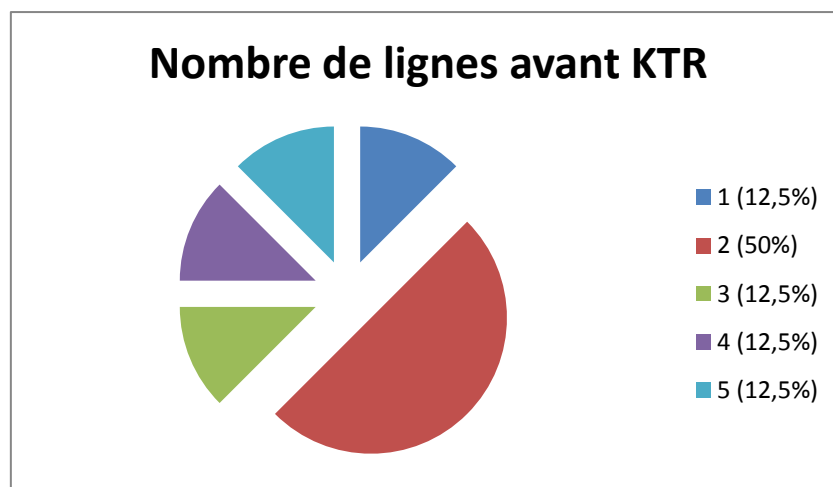


Il s'agissait de lymphomes de mauvais pronostic avec présence de c-myc dans 5 cas dont 3 triple hit et 2 double hit.

L'index de prolifération Ki 67 était très élevé chez tous les patients et s'étalait entre 60 et 90 % (données manquantes pour deux patients).

Aucun patient n'avait bénéficié d'un traitement intensif (autogreffe ou allogreffe) avant de recevoir le traitement par KTR.

La médiane de lignes de traitements avant de recevoir le traitement par KTR était de 2.



Les patients ont reçu en moyenne 2.25 cures du traitement par kidrolase, rituximab et torisel.

b- Efficacité

Ce traitement a permis d'obtenir une rémission complète chez un patient qui a été perdu de vue (déménagement aux Antilles).

Deux patients ont été mis en rémission partielle, l'un d'eux a pu être autogreffé puis allogreffé et est en rémission complète persistante à 1 an, l'autre patient a rechuté 1 mois post autogreffe.

Le traitement a été un échec chez 5 patients avec progression durant le traitement et décès.

La médiane de survie globale est de 11 mois et 6.5 mois sous KTR.

Patient n°	Survie globale (mois)	Survie après KTR (mois)	Evolution
1	24	8	Décès
2	28	21	En vie
3	9	5	Décès
4	10	2.5	Décès
5	5	1	Décès
6	16	15	En vie
7	12	9	Décès
8	2.5	1	Décès

c- Toxicités

La kidrolase a été responsable de graves complications.

- 1) Complications thrombo-emboliques chez 50% des patients :
 - des thrombophlébites cérébrales chez 2 patients (25%) causant le décès d'un patient
 - une thrombophlébite veineuse profonde suro-poplitée-fémoro-iliaque primitive droite chez un patient (12.5%)
 - syndrome coronarien aigu sans décalage du segment ST chez un patient aux antécédents coronariens, l'ATIII était à 47%. (12.5%)

2) Complications métaboliques

On note une hépatite sous kidrolase régressive à l'arrêt du traitement

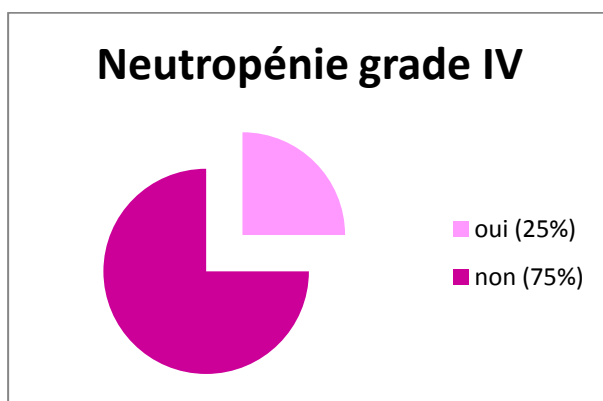
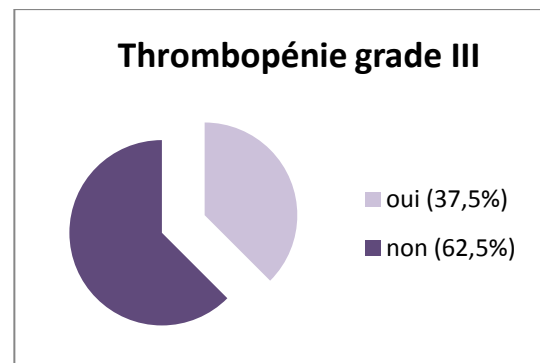
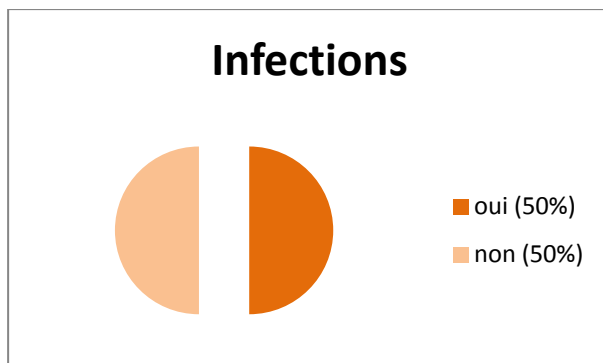
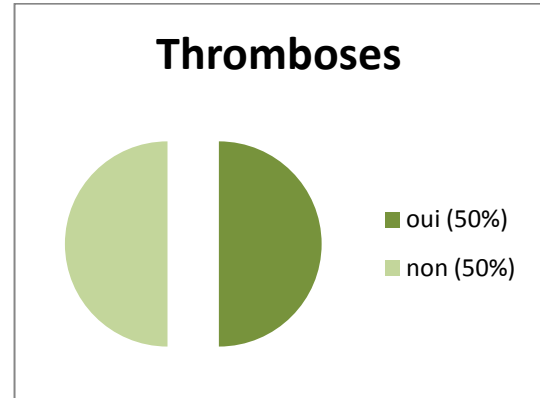
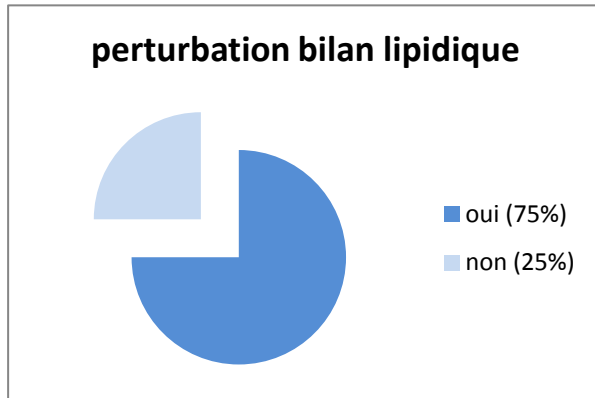
Il y a eu des complications moins graves, notamment des perturbations du bilan lipidique avec une hypertriglycéridémie majeure à 18 g/L corrigée après un mois de traitement par fénofibrate et à 8.52 g/L. 6 patients sur 8 ont eu une hypertriglycéridémie résolutive après introduction d'un hypolipémiant et à l'arrêt du traitement par kidrolase.

- 3) Complications infectieuses :
 - une pneumopathie à pseudomonas aeruginosa multi résistant
 - d'une aspergillose pulmonaire invasive possible d'évolution favorable sous voriconazole
 - une pneumocystose
 - un panaris de l'hallux gauche
 - une bactériémie à staphylococcus capitis
 - une pyélonéphrite à Escherichia Coli

4) Complications hématologiques

Il y a eu deux cas d'aplasies fébriles et deux patients ont présenté des thrombopénies grade 3 nécessitant la suspension temporaire du traitement puis réduction de posologie. Il n'a pas été observé de complication hémorragique.

Par contre, il n'a pas été observé de réaction d'hypersensibilité.



Ce traitement s'avère être très toxique, tous les patients ont présenté des effets indésirables responsables de l'arrêt du traitement définitif dans 50% des cas (dont un décès), une réduction de doses dans 25% des cas et un arrêt temporaire du traitement dans 25% des cas.

4) Discussion

a- Lymphomes avec réarrangement de c-myc

Pour les LMNH B hors Burkitt, la présence d'un réarrangement c-myc confère un mauvais pronostic à court terme dont le risque est majoré s'il s'y associe Bcl 2 ou Bcl 6. Un réarrangement de c-myc est présent dans 4.4 à 17% des LMNH B diffus à grandes cellules. Ces lymphomes ont été classés récemment dans une nouvelle catégorie de la classification de l'OMS 2008 « lymphome B inclassable avec aspects intermédiaires entre lymphome de Burkitt et lymphome non hodgkinien B diffus à grandes cellules ». Il est donc important de distinguer ces lymphomes des LMNH B diffus à grandes cellules et des lymphomes de Burkitt. Le diagnostic peut être insuffisant si l'analyse génétique par FISH n'a pas été réalisée.²³ Ce sont des formes réfractaires aux traitements conventionnels justifiant la recherche d'une thérapeutique ciblée. Nous rapportons notre expérience à propos de 8 cas.

Contrairement à la littérature, aucun patient n'avait d'atteinte médullaire, du système nerveux central ou épanchements pleuraux.

Dans la moitié des cas, le protocole était utilisé en 3^{ème} ligne, il serait intéressant d'étudier ce protocole en première ligne ou dès la première rechute.

Les patients étudiés avaient un âge médian de 58 ans avec une majorité d'hommes. Il s'agissait d'un stade IV (Ann Arbor) dans 50% des cas, il y avait 3 formes « triple hit », 2 formes « double hit ». Le traitement par KTR a permis d'obtenir une rémission complète et 2 réponses partielles (un patient a pu être mis en rémission complète après allogreffe). Les 2 rémissions complètes sont persistantes depuis 28 mois (cas n°2) et 16 mois (cas n°6).

La tolérance du traitement était médiocre avec des effets indésirables graves responsables de l'arrêt définitif du traitement dans 50% des cas. Nous avons constaté que 3 patients avaient pu recevoir les 4 cures, 2 sont en rémission complète. Ce protocole semble donc efficace mais avec une toxicité limitante.

Les résultats sont encourageants au prix d'une toxicité importante, la rémission complète a pu être obtenue chez un quart des patients dans un contexte de lymphomes agressifs en énième ligne. Bien sur nous manquons de recul concernant les rechutes à moyen et long terme.

b- Comparaison avec les autres études sur KTR

Dans la littérature, il existe une seule étude, française, publiée en 2013 ayant étudié l'intérêt d'un traitement par KTR dans les LMNH B diffus c-myc + après échec de 3 traitements chez 8 patients.

L'âge médian est de 53 ans avec une majorité d'hommes, 4 patients ont bénéficié d'un traitement intensif auparavant. Une médiane de 1.3 cycles ont pu être administrés. Après le 1^{er} cycle, le taux de réponse global était de 50% et 25% des patients avaient une maladie stabilisée. 2 patients ont progressé après 2 cures et un patient après la 4^{ème} cure. Les 2 patients n'ayant pas reçu de Torisel étaient réfractaires.

La médiane de la durée de réponse était de 1.8 mois. Les principales toxicités étaient la neutropénie chez 50% des patients et un patient a présenté une allergie grade 3 sous L-asparaginase.⁴⁸

Dans notre étude, la médiane de durée de réponse est un peu plus élevée (6.5 mois) mais nos patients semblent moins fragiles (aucun n'a bénéficié d'un traitement intensif antérieurement). Au niveau des toxicités, seulement un quart de nos patients ont présenté une aplasie fébrile. En revanche, la moitié de nos patients ont présenté des complications thrombo-emboliques.

Une des limites de cette étude a été l'impossibilité d'utiliser de l'Erwinase qui aurait une activité glutaminase de 10 %, ³⁸ l'ATU n'a pu être obtenue.

c- Autres approches thérapeutiques

Plusieurs études ont été réalisées avec des protocoles autres que RCHOP mais pendant plusieurs années, les lymphomes de Burkitt et les Burkitt like n'étaient pas différenciés et étaient traités de la même manière.^{49 50 51}

Toutefois, des résultats en sous groupes peuvent être intéressants : une étude japonaise de 2008 sur 72 patients a permis d'identifier des facteurs de mauvais pronostic dans les cas de lymphomes B inclassables avec aspect intermédiaire : score OMS ≥ 2 , âge >60 ans, LDH élevée, traitement par CHOP. Le stade Ann Arbor, le sexe, la présence de c-myc ne semblent pas influencer le pronostic.⁵²

Une étude publiée en 2006 a comparé R-hyperCVAD versus hyperCVAD seul dans les lymphomes de Burkitt et Burkitt like, il y avait 52% de burkitt like dans le premier groupe et 8% dans le deuxième groupe. La survie globale à 3 ans était de 94% dans le groupe des burkitt like traités par R-hyperCVAD. (85% chez les lymphomes de Burkitt). Les autres résultats ne sont pas exprimés en sous le groupe, les lymphomes de Burkitt et Burkitt like étant toujours associés.⁴⁹

Des études plus récentes ont étudié les lymphomes burkitt like.

Une étude japonaise, parue en 2010, a étudié l'intérêt d'un traitement par Codox-M et IVAC avec ou sans rituximab chez des patients atteints de lymphomes de Burkitt ou Burkitt like. Sur 15 patients inclus, 11 étaient burkitt like. L'âge médian était de 39 ans, 53 % étaient stade IV, 40% IPI à 2 ou 3, 67% avaient des LDH élevées et 20% avaient une maladie volumineuse (bulky).⁵³

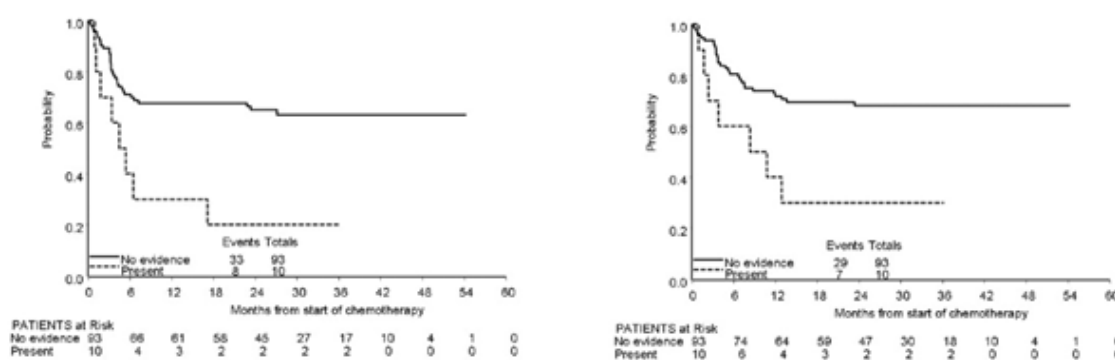
Ce traitement a une importante hématotoxicité, tous les patients ont présenté une leucopénie et neutropénie de stade 4 et une thrombopénie et anémie de stade 3 ou 4. Une infection a été documentée chez 40% des patients soit 4 sepsis et deux pneumopathies bactériennes. 60% des patients ont eu une cytolyse hépatique, 40% une mucite, 7% une élévation de la créatinine. Il y a quelques cas de neuropathie ne dépassant pas le grade 1.

La médiane de suivi était de 74 mois, la rémission complète a été obtenue chez 75% des patients burkitt like et 91% des patients ayant un lymphome de Burkitt. La survie globale à 5 ans et la survie sans progression étaient de 87%.

A noter que le seul patient « burkitt like » n'ayant pas répondu était le seul patient à avoir des réarrangements de c-myc et Bcl 2, il est décédé en 7 mois.

Dans une autre étude de 2008, étudiant l'efficacité de CODOX-M/IVAC chez des patients ayant des lymphomes de Burkitt et Burkitt like, il n'y a pas de différence significative d'efficacité dans les 2 groupes. Il existe une différence significative chez les patients t(14 ; 18) et réarrangement de c-myc (4 patients), les patients sont décédés moins de 5 mois après le début du traitement.⁵⁴

D t(14;18) presence



Courbes de survie sans progression et survie globale chez les patients ayant une translocation t(14 ;18)⁵⁴

Ce pronostic dramatique a été confirmé dans une étude britannique de 2009 où ces patients avec des lymphomes double hit traités par CHOP ou R-CHOP avaient une survie globale de 0.48 ans.²³

Hormis une efficacité qui n'a pas fait ses preuves dans le traitement des burkitt like, le traitement par CODOX-M/IVAC présente une toxicité hématologique, infectieuse et rénale confirmée dans les études réalisées.^{53 54 55}

d- Inconvénients du protocole et nouvelles perspectives thérapeutiques

Les limites de la kidrolase

L'un des inconvénients majeurs du traitement par KTR est sa toxicité, notamment liée à la kidrolase responsable de nombreux événements thrombo-emboliques potentiellement graves. On a également constaté une hépatite contre indiquant son utilisation. Les hypertriglycéridémies ont été corrigées facilement par le traitement par fénofibrate.

Les bactéries sont les productrices d'asparaginase et constituent la meilleure source de production. Actuellement, seule la kidrolase, produite par E.coli a l'AMM. Il existe en ATU l'oncaspar, une asparaginase pégylée produite par E.coli et l'erwinase produite par erwinia carotovora.⁵⁶

Les effets secondaires seraient liés à l'activité glutaminase de l'asparaginase. Ceux-ci sont fréquents, parfois graves et ont pour conséquence l'arrêt du traitement. Pour cette raison, plusieurs études sont en cours, recherchant d'autres bactéries productrices d'asparaginase mais avec des effets indésirables moindres.

Quelques asparaginases ont été découvertes récemment :

- Dans *Helicobacter pylori*, celle-ci aurait une activité glutaminase minime (limitant les effets secondaires) avec un effet cytotoxique plus élevé
- Asparaginase dérivée de *wolinella succinogenes* présente une très faible activité glutaminase et pourrait être utilisée dans les cas d'hypersensibilité aux autres ASNase. Elle n'a pas encore été testée chez les patients.
- *Pseudomonas* 7A produit une asparaginase – glutaminase particulièrement intéressante qui est capable d'entraîner une déplétion en glutamine et asparagine sur une période prolongée. Cette déplétion synergique est responsable d'un effet anti néoplasique considérable.

Le deuxième problème est lié à l'immunogénicité de la kidrolase, bien que non rencontrée chez ces 8 patients, les réactions allergiques sont fréquentes, de gravité variable et pouvant apparaître après plusieurs injections. Cette réaction immune peut majorer la clairance de l'enzyme dans le système réticulo-endothélial et diminuer l'activité asparaginase dans le plasma.

Toutefois, la corrélation entre hypersensibilité, durée de la rémission et le développement d'anticorps spécifiques est controversée.

Une nouvelle ASNase encapsulée dans des érythrocytes a été développée (Graspa), il n'a pas été observé de réactions d'hypersensibilité. De plus, lorsque cette forme est utilisée, il est possible d'administrer de bien plus faibles doses limitant les effets secondaires.

Il peut aussi apparaître des résistances au traitement, après de multiples administrations les patients développent des anticorps.⁵⁷

Afin d'éviter l'apparition d'anticorps anti-asparaginases, il serait intéressant d'utiliser une asparaginase recombinante humaine. Une enzyme humaine a été découverte, la glycosylasparaginase et serait un potentiel agent anti cancéreux.

Les limites du Torisel

Les principaux effets indésirables du temsirolimus sont la myélo-suppression marquée notamment par des thrombopénies de grades III/IV et les atteintes pulmonaires interstitielles motivant une diminution de doses et peut-être d'une diminution de l'activité anti tumorale. Dans l'étude présentée, 2 patients ont présenté une thrombopénie grade III et deux patients ont eu des atteintes pulmonaires infectieuses.

L'autre inconvénient du temsirolimus est le risque de résistance dont le mécanisme principal est l'absence d'action sur mTORC2.^{34 36} Des agents bloquant les mTORC1 et mTORC2 sont en cours de développement.

Il existe de nombreux travaux axés sur la voie PI3K/AKT/mTOR. Un inhibiteur de PI3K p 110δ (CAL – 101) est actuellement testé, cette cible semble intéressante car elle serait exprimée chez plus de 90% des cellules lymphoïdes malignes résultat de la phosphorylation d'AKT.⁵⁸

La perifosine est un phospholipide alkylant ayant pour cible AKT, les tests ont seulement été réalisés dans des cas de Waldenström mais cette molécule pourrait être intéressante dans les LMNH B.^{59 60}

Des inhibiteurs du BCR sont également en cours de développement. En effet, le BCR a un rôle important dans la croissance des cellules B dans les LMNH B. Syk (spleen tyrosine kinase) est une tyrosine kinase qui va amplifier le signal de BCR et permettre sa connexion à la voie PI3K/Akt.³⁴ Le fostamatinib est un médicament per os inhibiteur de syk ayant montré une bonne activité tumorale in vitro et in vivo. Les effets indésirables sont principalement une myélo-suppression, asthénie, troubles digestifs et hypertension artérielle.

Les inhibiteurs du BTK (Bruton's tyrosine kinase) peuvent aussi permettre d'interrompre la voie du BCR. Le PCI-32765, un inhibiteur oral est actuellement en phase I.

La PKC β (protéine kinase C) est une enzyme intervenant dans la voie de signalisation des cellules B. Lorsqu'elle est surexprimée dans les LMNH B, le pronostic des patients est sombre.⁶¹ Enzastaurin est un inhibiteur sélectif des voies PKC et AKT. Une étude de phase II montre une meilleure efficacité du RCHOP enzastaurin par rapport à RCHOP seul. La tolérance est correcte hormis des hypomagnésémies de grade IV.

Les limites du rituximab

Le rituximab est très bien toléré cliniquement, le principal effet est le syndrome de relargage des cytokines qui surviendrait dans moins de 15% des cas. Très peu de syndromes de lyse ont été rapportés (<0.2%). Sur le plan hématologique, on note une diminution d'une des trois lignées chez 14% des patients. Concernant la déplétion lymphocytaire on rapporte que quelques épisodes infectieux de grade 1 à 2 avec une évolution favorable sous traitement.⁴⁷

Les limites du rituximab sont liées aux résistances développées. Elles représenteraient la moitié des patients jamais traités par du rituximab et se développeraient lors des administrations répétées. Bien que celles-ci ne soient pas encore bien comprises, on décrit des résistances concernant chacun des trois modes d'actions du rituximab :⁴⁶

- Résistance au CDC : la CDC est très variable selon le type de LMNH et le type de lignée cellulaire allant de 100% de cytotoxicité à une résistance complète. Devant cette hétérogénéité on suppose que les inhibiteurs du complément CD55 et CD59 interviendraient comme moyen de résistance. En effet, le blocage de ces inhibiteurs permet d'augmenter la CDC et donc la réponse clinique des patients résistants au rituximab.⁶²
- Résistance à l'ADCC : l'ADCC nécessite l'interaction entre la portion Fc de de l'anticorps et le récepteur Fc γ R des cellules effectrices (macrophages, monocytes, cellules NK). Il existe trois classes de récepteurs : I, II, III avec des sous classes. Il existe un polymorphisme pour le récepteur Fc γ RIIIa modifiant son affinité de liaison à la portion Fc de l'anticorps. Ainsi la réponse de l'ADCC déclenchée par le rituximab serait modifiée et la réponse au traitement moindre. 30 à 50% des patients ayant un LMNH de

bas grade résistant au rituximab seraient liés au polymorphisme de FcγRIIIa.⁶³

- Résistance à l'apoptose : l'expression de molécules anti apoptotiques telles que Bcl2 confère une résistance au rituximab.⁶³

Les nouveaux anti CD20 ⁴⁴

L'ofatumumab est un anti CD20 humanisé constitué d'un nouvel épitope. Il a une meilleure affinité pour le CD20 et un taux de dissociation plus lent améliorant la cytotoxicité liée au complément. Par contre, il n'induit pas l'apoptose. Concernant l'ADCC, les résultats sont contradictoires selon les études.

L'ocrélizumab est un anti CD20 chimérique qui se lie avec différents épitopes que le rituximab. Il aurait une meilleure activité ACDD mais une activité CDC moindre.

Le veltuzumab est un anticorps monoclonal chimérique dont le taux de dissociation serait plus lent que celui du rituximab permettant une meilleure activité CDC.

Enfin le Ga-101 est un nouvel anticorps anti CD20 de type II dont la région Fc a été modifiée pour augmenter l'affinité avec le récepteur Fc des cellules effectrices. Dans les modèles pré cliniques, le Ga-101 a montré sa supériorité par rapport au rituximab concernant l'activité ACDD et la déplétion en lymphocytes B. Etant un anticorps de type II, il pourrait être efficace chez les patients résistants au rituximab.

5) Conclusion

Les lymphomes B inclassables d'aspects intermédiaires entre lymphome de Burkitt et lymphome non hodgkinien B diffus à grandes cellules ont un pronostic très défavorable. Celui-ci est lié à l'association de réarrangements de c-myc avec Bcl2 ou Bcl6 qui interviennent dans la régulation du cycle cellulaire, du métabolisme et de la réparation de l'ADN, le contrôle de l'apoptose. Leur atteinte favorise la survie cellulaire, ainsi que la résistance aux traitements cytotoxiques habituels.

L'utilisation du protocole KTR, thérapeutique ciblée, a permis d'améliorer la survie chez un quart des patients qui présentaient une maladie réfractaire avec une médiane de 2 lignes de traitements antérieures.

La principale limite est liée à la toxicité du traitement responsable dans 50 % des cas d'un arrêt prématuré et définitif du traitement. Les principales complications étaient thrombotiques, hématologiques, infectieuses et métaboliques. Un patient sur deux a présenté des thromboses malgré une anticoagulation préventive et une supplémentation en acétate de calcium lorsque l'antithrombine III était inférieure à 60%. Les posologies pourraient peut-être être diminuées, en effet, un patient a été mis en rémission complète après 4 cures malgré une réduction de doses de 50% dès la première cure. Ceci limiterait probablement l'hématotoxicité responsable des complications infectieuses.

Par ailleurs, de nouvelles molécules sont en cours de développement afin de réduire les effets secondaires. De plus, l'obtention de l'ATU pour l'érwinase permettrait d'utiliser ce traitement ayant une activité glutaminase plus élevée que celle de la kidrolase.

Des protocoles thérapeutiques spécifiques sont à développer afin d'administrer un traitement spécifique à un stade très précoce.

IV. Bibliographie

- 1 Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, Bossard N, , Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 partie 2 [en ligne] octobre 2013. [<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-des-cancers-en-France-entre-1980-et-2012>] (29/05/2014)
- 2 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 randomised controlled trial by the Mabthera International Trial (MInT) group. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):379-391.
- 3 Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Boerma EJ, Kluin PM. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood.* 2011 Feb 24;117(8):2319-31.
- 4 Tomita N. BCL2 and MYC dual-hit lymphoma/leukemia. *J Clin Exp Hematop.* 2011;51(1):7-12.
- 5 Ott G, Rosenwald A, Campo E. Understanding MYC-driven aggressive B-cell lymphomas: pathogenesis and classification. *Blood.* 2013 Dec 5;122(24):3884-91.
- 6 Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, Scott DW, Tan KL, Steidl C, Sehn LH, Chan WC, Iqbal J, Meyer PN, Lenz G, Wright G, Rimsza LM, Valentino C, Brunhoeber P, Grogan TM, Braziel RM, Cook JR, Tubbs RR, Weisenburger DD, Campo E, Rosenwald A, Ott G, Delabie J, Holcroft C, Jaffe ES, Staudt LM, Gascoyne RD. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012 Oct 1;30(28):3452-9.
- 7 Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth TF, Bernd HW, Feller AC, Klapper W, Hummel M, Stein H, Hansmann ML, Schmelter C, Möller P, Cogliatti S, Pfreundschuh M, Schmitz N, Trümper L, Siebert R, Loeffler M, Rosenwald A, Ott G; German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2013 Mar 21;121(12):2253-63.
- 8 J. SOTTO, R. GRESSIN, les lymphomes malins non hodgkiniens [en ligne], mars 2005. [<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/disciplines/hemato/hemacell/164a/lecon164a.html>] (19 mai 2014)
- 9 James O.Armitage. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2007;110:29-36.
- 10 Gisselbrecht C. Les lymphomes non hodgkiniens, Editions John Libbey Eurotext, 2008
- 11 James O.Armitage. My treatment approach to patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Mayo clinic Proc.* 2012;87(2):161-171.
- 12 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 randomised controlled trial by the Mabthera International Trial (MInT) group. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):379-391.

13 Bertrand Coiffier, M.D., Eric Lepage, M.D., Ph.D., Josette Brière, M.D., Raoul Herbrecht, M.D., Hervé Tilly, M.D., Reda Bouabdallah, M.D., Pierre Morel, M.D., Eric Van Den Neste, M.D., Gilles Salles, M.D., Ph.D., Philippe Gaulard, M.D., Felix Reyes, M.D., Pierre Lederlin, Pierre Lederlin, Ph.D., and Christian Gisselbrecht, M.D. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-242.

14 Cunningham D. RCHOP14 versus RCHOP 21 : results of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(15S):504s.

15 Delarue R, Tilly H, Salles G, et al. RCHOP14 compared to RCHOP21 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL):results of the second interim analysis of the LNH03-6B GELA study. *Ann Oncol.* 2011;22(suppl 4).

16 Reyes F, Lepage E, Munck JN, et al. Superiority of Chemotherapy Alone with the ACVBP Regimen over Treatment with Three Cycles of CHOP Plus Radiotherapy for Localized Aggressive Lymphoma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1197.

17 Molina A. A decade of rituximab: improving survival outcomes in non-Hodgkin's lymphoma. *Annu Rev Med.* 2008;59:237-50.

18 Larry W. Moreland, B-Cell Targeted Therapies: Clinical Trials Update [en ligne], janvier 2006. [<http://www.medscape.org/viewarticle/523554>] (28 mai 2014)

19 Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Brière J, Moskowitz CH, Schmitz N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1896.

20 Terasawa T, Nishashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for post-therapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *J Nucl Med.* 2008 Jan;49(1):13-21. Epub 2007 Dec 12.

21 Johnson JK, Sorensen E. Critical care issues in management of high-grade lymphoma. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2013 Dec;25(4):447-57

22 Ahn JY, Seo YH, Park PW, Kim KH, Park MJ, Jeong JH, Park SH, Song YH. A case of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma in a Korean child. *Ann Lab Med.* 2012 Mar;32(2):162-6.

23 Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, Ben-Neriah S, Woods R, Steidl C, Dyer MJ, Siebert R, Kuruvilla J, Klasa R, Connors JM, Gascoyne RD, Horsman DE. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood.* 2009 Sep 10;114(11):2273-9.

24 Snuderl M, Kolman OK, Chen YB, Hsu JJ, Ackerman AM, Dal Cin P, Ferry JA, Harris NL, Hasserjian RP, Zukerberg LR, Abramson JS, Hochberg EP, Lee H, Lee AI, Toomey CE,

- Sohani AR. 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. *Am J Surg Pathol*. 2010 Mar;34(3):327-40.
- 25 Vikas Mehta, Chad Ellimottl, Jodi Speiser, Milind Velankar, Güliz A Barkan. Double-Hit Lymphoma Presenting as Primary Renal Lymphoma: A Case Report. *J Interdiscipl Histopathol*. 2013; 1(2): 93-97
- 26 Tanaka H, Hashimoto S, Abe D, Sakai S, Takagi T. Double-hit lymphoma at second relapse of Burkitt-like lymphoma: a case report. *J Clin Exp Hematop*. 2011;51(1):43-7.
- 27 Le Gouill S, Talmant P, Touzeau C, Moreau A, Garand R, Juge-Morineau N, Gaillard F, Gastinne T, Milpied N, Moreau P, Harousseau JL, Avet-Loiseau H. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC rearrangement. *Haematologica*. 2007 Oct;92(10):1335-42.
- 28 Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, Connors JM, Sehn LH, Farinha P, Horsman DE, Gascoyne RD. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 2009 Oct 22;114(17):3533-7.
- 29 Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, Takeuchi K, Koike J, Motomura S, Miyamoto K, Kikuchi A, Hyo R, Yakushijin Y, Masaki Y, Fujii S, Hayashi T, Ishigatsubo Y, Miura I. Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both BCL2 and MYC translocations. *Haematologica*. 2009 Jul;94(7):935-43.
- 30 Kobayashi T, Tsutsumi Y, Sakamoto N, Nagoshi H, Yamamoto-Sugitani M, Shimura Y, Mizutani S, Matsumoto Y, Nishida K, Horiike S, Asano N, Nakamura S, Kuroda J, Taniwaki M. Double-hit lymphomas constitute a highly aggressive subgroup in diffuse large B-cell lymphomas in the era of rituximab. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Nov;42(11):1035-42.
- 31 Xianfeng F Zhao, Anjum Hassan, Arie Perry, Yi Ning, Sanford A Stass, Louis P Dehner. C-MYC Rearrangements are Frequent in Aggressive Mature B-Cell Lymphoma with Atypical Morphology. *Int J Clin Exp Pathol*. 2008; 1(1): 65–74.
- 32 Motlló C, Grau J, Juncà J, Ruiz N, Mate JL, Orna E, Navarro JT, Vives S, Sancho JM, Esteban D, Granada I, Feliu E, Ribera JM, Millá F. Translocation (3;8)(q27;q24) in two cases of triple hit lymphoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2010 Dec;203(2):328-32.
- 33 Dang CV. Rethinking the Warburg effect with Myc micromanaging glutamine metabolism. *Cancer Res*. 2010 Feb 1;70(3):859-62.
- 34 Witzig TE, Gupta M. Signal transduction inhibitor therapy for lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:265-70.
- 35 Polivka J Jr, Janku F2. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Pharmacol Ther*. 2014 May;142(2):164-175.
- 36 C Dreyer, M-P Sablin, S Faivre, É Raymond. Actualité sur la voie mTOR et ses inhibiteurs. *Bulletin du cancer*. 2009 jan 96(1):87-94
- 37 Chantal Dreyer, Éric Raymond, Sandrine Faivre. La voie de signalisation

38 Willems L, Jacque N, Jacquet A, Neveux N, Maciel TT, Lambert M, Schmitt A, Poulain L, Green AS, Uzunov M, Kosmider O, Radford-Weiss I, Moura IC, Auberger P, Ifrah N, Bardet V, Chapuis N, Lacombe C, Mayeux P, Tamburini J, Bouscary D. Inhibiting glutamine uptake represents an attractive new strategy for treating acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013 Nov 14;122(20):3521-32.

39 Mariia Yuneva, Nicola Zamboni, Peter Oefner, Ravi Sachidanandam and Yuri Lazebnik. Deficiency in glutamine but not glucose induces MYC-dependent apoptosis in human cells. *J Cell Biol*. Jul 2, 2007; 178(1): 93–105.

40 Wise DR, DeBerardinis RJ, Mancuso A, Sayed N, Zhang XY, Pfeiffer HK, Nissim I, Daikhin E, Yudkoff M, McMahon SB, Thompson CB. Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Dec 2;105(48):18782-7.

41 Wise DR, Thompson CB. Glutamine addiction: a new therapeutic target in cancer. *Trends Biochem Sci*. 2010 Aug;35(8):427-33.

42 Mariia Yuneva, Nicola Zamboni, Peter Oefner, Ravi Sachidanandam, and Yuri Lazebnik. Deficiency in glutamine but not glucose induces MYC-dependent apoptosis in human cells. *J Cell Biol*. Jul 2, 2007; 178(1): 93–105.

43 Shimin Hu, Zijun Y. Xu-Monette, Alexander Tzankov, Tina Green, Lin Wu, Aarthi Balasubramanyam, Wei-min Liu, Carlo Visco, Yong Li, Roberto N. Miranda, Santiago Montes-Moreno, Karen Dybkaer, April Chiu, Attilio Orazi, Youli Zu, Govind Bhagat, Kristy L. Richards, Eric D. Hsi, William W. L. Choi, Xiaoying Zhao, J. Han van Krieken, Qin Huang, Jooryung Huh, Weiyun Ai, Maurilio Ponzoni, Andrés J. M. Ferreri, Fan Zhou, Graham W. Slack, Randy D. Gascoyne, Meifeng Tu, Daina Variakojis, Weina Chen, Ronald S. Go, Miguel A. Piris, Michael B. Møller, L. Jeffrey Medeiros, and Ken H. Young. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*. May 16, 2013; 121(20): 4021–4031.

44 Andrew R Rezvani, David G Maloney. Rituximab resistance. *Best practice & research. Clinical haematology* (Impact Factor: 3.13). 06/2011; 24(2):203-16.

45 Griffin MM1, Morley N. Rituximab in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma--a critical evaluation of randomized controlled trials. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 May;13(5):803-11.

46 Dalle.S, Dumontet.C. Rituximab : mode d'action et de résistance. *Bulletin du Cancer* 2007 Fev 2(94):198-202

47 Winter MC, Hancock BW. Ten years of rituximab in NHL. *Expert Opin Drug Saf*. 2009 Mar;8(2):223-35.

48 Monjanel H, Clozel T, Hivert B, Calvet L, Jardin F, Humbrecht C, Briere J, Milpied N, Thieblemont C. MYC+ diffuse large B cell lymphoma, a suitable case of treatment with L-asparaginase and MTOR inhibitors. *Hematol oncol* 2013; 31(suppl 1) : 267.

- 49 Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, Giles FJ, Verstovsek S, Wierda WG, Pierce SA, Shan J, Brandt M, Hagemeister FB, Keating MJ, Cabanillas F, Kantarjian H. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006 Apr 1;106(7):1569-80.
- 50 Lacasce A, Howard O, Lib S, Fisher D, Weng A, Neuberg D, Shipp M. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma*. 2004 Apr;45(4):761-7.
- 51 Smeland S, Blystad AK, Kvaløy SO, Ikonomou IM, Delabie J, Kvalheim G, Hammerstrøm J, Lauritzsen GF, Holte H. Treatment of Burkitt's/Burkitt-like lymphoma in adolescents and adults: a 20-year experience from the Norwegian Radium Hospital with the use of three successive regimens. *Ann Oncol*. 2004 Jul;15(7):1072-8.
- 52 Nomura Y, Karube K, Suzuki R, Ying G, Takeshita M, Hirose S, Nakamura S, Yoshino T, Kikuchi M, Ohshima K. High-grade mature B-cell lymphoma with Burkitt-like morphology: results of a clinicopathological study of 72 Japanese patients. *Cancer Sci*. 2008 Feb;99(2):246-52.
- 53 Maruyama D, Watanabe T, Maeshima AM, Nomoto J, Taniguchi H, Azuma T, Mori M, Munakata W, Kim SW, Kobayashi Y, Matsuno Y, Tobinai K. Modified cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate (CODOX-M)/ifosfamide, etoposide, and cytarabine (IVAC) therapy with or without rituximab in Japanese adult patients with Burkitt lymphoma (BL) and B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and BL. *Int J Hematol*. 2010 Dec;92(5):732-43.
- 54 Mead GM, Barrans SL, Qian W, Walewski J, Radford JA, Wolf M, Clawson SM, Stenning SP, Yule CL, Jack AS; UK National Cancer Research Institute Lymphoma Clinical Studies Group; Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood*. 2008 Sep 15;112(6):2248-60.
- 55 Mohamedbhai SG, Sibson K, Marafioti T, Kayani I, Lowry L, Goldstone AH, Linch DC, Ardeshtna KM. Rituximab in combination with CODOX-M/IVAC: a retrospective analysis of 23 cases of non-HIV related B-cell non-Hodgkin lymphoma with proliferation index >95%. *Br J Haematol*. 2011 Jan;152(2):175-81.
- 56 Covini D, Tardito S, Bussolati O, Chiarelli LR, Pasquetto MV, Digilio R, Valentini G, Scotti C. Expanding targets for a metabolic therapy of cancer: L-asparaginase. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. 2012 Jan;7(1):4-13.
- 57 Avramis VI. Asparaginases: biochemical pharmacology and modes of drug resistance. *Anticancer Res*. 2012 Jul;32(7):2423-37.
- 58 I. W. Flinn, J. C. Byrd, R. R. Furman, J. R. Brown, T. S. Lin, C. Bello, N. A. Giese and A. S. Yu. Preliminary evidence of clinical activity in a phase I study of CAL-101, a selective inhibitor of the p110 δ isoform of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), in patients with select hematologic malignancies. *American Society of Clinical Oncology*. May 20, 2009;vol 27-3543

- 59 Crul M, Rosing H, de Klerk GJ, Dubbelman R, Traiser M, Reichert S, Knebel NG, Schellens JH, Beijnen JH, ten Bokkel Huinink WW. Phase I and pharmacological study of daily oral administration of perifosine (D-21266) in patients with advanced solid tumours. *Eur J Cancer*. 2002 Aug;38(12):1615-21.
- 60 Ghobrial IM, Roccaro A, Hong F et al. Clinical and translational studies of a phase II trial of the novel oral Akt inhibitor perifosine in relapsed or relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res*. 16(3), 1033-1041 (2010). 109.
- 61 Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Aug;87(2):146-71.
- 62 Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, Lazzari M, Borleri GM, Bernasconi S, Tedesco F, Rambaldi A, Introna M. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood*. 2000 Jun 15;95(12):3900-8.
- 63 Cartron G, Dacheux L, Salles G, Solal-Celigny P, Bardos P, Colombat P, Watier H. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood*. 2002 Feb 1;99(3):754-8.
- 64 Lymphomes malins, société française d'hématologie [en ligne], avril 2010. [http://umvf.univ-nantes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_164/site/html/2.html] (28 mai 2014)
- 65 Bonnet C, De Prijck B, Lejeune M, Fassotte M, Beguin Y, Van Den Neste E. Prise en charge du lymphome B diffus à grandes cellules en 2012. *Rev Med Suisse* 2012;8:1582-1590.
- 66 N. LANGLOIS Apoptosis and prognosis in cancer: rationale and relevance [en ligne], septembre 2000 : [http://www.rcsed.ac.uk/RCSedbackIssues/journal/vol45_4/4540016.htm] (28 mai 2014)
- 67 S Vignot, S Haberer, B Besse. Traitements ciblant la voie AKT-mTOR en pathologies tumorales ORL et thoraciques. *Bulletin du cancer*. 2009;96 : 57-53
- 68 Fillet G, Bonnet C, Mounier C, et al. No Role for Chemoradiotherapy When Compared with Chemotherapy Alone in Elderly Patients with Localized Low Risk Aggressive Lymphoma: Final Results of the LNH93-4 GELA Study. *Blood* 2005 ; 106 : 15 ; (abstr.).
- 69 Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3032-8.
- 70 Masao Nakagawa, Shinobu Tsuzuki, Keiichiro Honma, Osamu Taguchi, and Masao Seto. Synergistic effect of Bcl2, Myc and Ccnd1 transforms mouse primary B cells into malignant cells. *Haematologica*. Sep 2011; 96(9): 1318–1326.
- 71 N. Maisonneuve, J. Jetzer, C. A. Raguso, L. Genton, C. Pichard. Glutamine : métabolisme et physiopathologie. *Revue médicale suisse*. Nov 2001 ; 631.

72 E.Ségal-Bendirdjian, Mort cellulaire : signalisation et exécution de l'apoptose [en ligne], octobre 1999.[Mort cellulaire : signalisation et exécution de l'apoptose Hématologie. Volume 5, Numéro 5] (29/05/2014)

V. Annexes

Cas n° 1

Patient de 70 ans ayant pour principal antécédent un syndrome coronarien aigu antéro-septal avec angioplasie. En février 2011, découverte par autopalpation d'une masse pré sternale dans un contexte d'état général préservé. La biopsie de la masse sternale objective un lymphome non hodgkinien B diffus à grandes cellules, Ki 67 à 60%, CD20+, CD10 +, Bcl 2 + et détection d'un remaniement du gène c-myc en FISH. Le scanner et le TEP montrent des remaniements lytiques du manubrium sternal associés à une masse des parties molles ainsi qu'une adénopathie mammaire interne supérieure droite et des adénopathies cervicales, thoraciques et coelio-mésentériques. Il n'y a pas d'envahissement médullaire. Les LDH sont à un taux normal. Il s'agit d'un stade III A, IPI à 1.

Le patient reçoit 8 cures de R-CHOP avec obtention d'une rémission complète après 4 cures (TEP négatif post C4).

Il rechute 3 mois plus tard au niveau sternal. Un traitement par R-DHAP est débuté et arrêté après 3 cures en raison d'une progression franche de la masse en cours de traitement.

Le patient reçoit une troisième ligne de traitement par KTR dont les principales complications sont un syndrome coronarien aigu sans sous décalage du ST traité médicalement (au C1J5), une thrombopénie grade 3 lors du C2J12, la fin de la 2^{ème} cure est annulée. Le patient a présenté une neutropénie à 700/mm³, il n'a reçu que du torisel lors du C4J15. Le scanner post C4 montre une persistance de la masse sternale. Un traitement par revlimid 15mg/j 21j/28 associé à de la radiothérapie de la masse (40 gray) n'a pas été efficace, la maladie a progressé et le patient est décédé.

Cas n°2

Patient de 24 ans sans antécédent notable ayant été hospitalisé en novembre 2011 pour une dyspnée aiguë dans un contexte de syndrome cave supérieur. L'analyse anatomopathologique de la biopsie ganglionnaire objective un lymphome non hodgkinien B diffus à grandes cellules Ki 67 à 60%, CD 20 +, CD 10-, absence de réarrangement de Bcl 2, Bcl 6 et c-myc mais présence de plusieurs signaux de fusion dans 30 % des noyaux analysés compatible avec des gains de la région 8q24.. Le scanner et le TEP objectivent des adénopathies thoraciques hautes, thromboses jugulo sous clavière gauche et de la veine cave supérieure. Il n'existe pas d'envahissement médullaire. Les LDH sont à 630 UI/L (N < 460 UI/L). Il s'agit d'un stade IIA, IPI à 2 ajusté à l'âge.

En raison de la détresse respiratoire aiguë, une première cure de CEP est débutée en urgence en réanimation. Le patient reçoit 8 cures de R-CHOP avec une tolérance satisfaisante hormis un ulcère œsophagien résolutif sous inhibiteurs de la pompe à protons. Le TEP scanner post C4 montre une rémission partielle. Le TEP scanner post C8 montre la réapparition de 4 foyers hypermétaboliques centimétriques.

Deux cures de R-DHAP ont été réalisées, le TEP post C2 montre une progression tumorale dont l'anatomopathologie est identique à la première.

Le traitement par KTR est proposé, le patient est en rémission partielle en post C2 avec persistance d'un foyer centimétrique rétro sternal (SUV à 4), en post C4 il existe une légère progression de ce foyer (SUV à 6) et l'apparition d'un ganglion rétro pectoral gauche (SUV à 5.8).

Comme principales complications on note : une pneumopathie à pseudomonas aeruginosa multi résistant au cours de la 2^{ème} cure, évolution favorable sous amiklin et tienam et d'une aspergillose pulmonaire invasive possible d'évolution favorable sous voriconazole.. Le C3J5 n'a pas été administré en raison d'une aplasie fébrile.

Un traitement par fénofibrates a été prescrit devant l'apparition d'une hypertriglycémie à 18g/L.

Une thrombose de la veine jugulaire interne droite et de la veine sous-clavière droite a été découverte en post C2J15 et une thrombose suro-poplito-fémoro-iliaque droite (C3J12).

Devant cette rémission partielle, il est décidé de réaliser une autogreffe précédée d'une irradiation médistinale (20 grays) avec conditionnement par TBI 12 grays – endoxan.

L'autogreffe s'est déroulée sans complication particulière avec une sortie d'aplasie à J12.

L'allogreffe de cellules souches périphériques géno identique a été réalisée 3 mois post autogreffe, conditionnement par fludarabine et busilvex. Il n'y a pas eu de complication notamment à type de GvH. Un an et demi post allogreffe, le patient est en rémission complète.

Cas n°3

Patient de 58 ans, hypertendu, ayant constaté l'apparition d'adénopathies cervicales droites en juin 2012 dans un contexte d'altération de l'état général. L'anatomopathologie permet d'observer un lymphome non hodgkinien B diffus à grandes cellules CD20 +, CD 10 -, Ki 67 à 70% avec réarrangement de c-myc, Bcl2 et Bcl 6. Le scanner et le TEP scanner ont montré une atteinte sus diaphragmatique et osseuse . Il n'y a pas d'envahissement médullaire.

Les LDH sont très élevées à 1081 UI/L (N<460 UI/L). Il s'agit d'un stade III B, IPI à 2.

On observe une rémission partielle après 4 cures de R-CHOP motivant la réalisation de 2 cures de R-DHAP. Le TEP après les 2 cures de R-DHAP montrant une réévolution tumorale, un traitement par KTR a été débuté et définitivement arrêté après le C1J8 en raison d'une hépatite à 6 fois la normale. La masse tumorale restant volumineuse, une irradiation cervicale droite a été réalisée suivie d'une autogreffe (conditionnement par TBI – endoxan) en situation de réponse partielle. Une rechute un mois post autogreffe a été confirmée par une biopsie chirurgicale d'une adénopathie cervicale. Le traitement par dexaméthasone et revlimid proposé est un échec, le patient décède 6 mois après le traitement par KTR.

Cas n°4

Patiente de 69 ans, sans antécédent notable ayant été hospitalisée en février 2012 pour bilan de douleurs abdominales dans un contexte d'altération de l'état général. Une laparotomie avec biopsies a permis de diagnostiquer un lymphome non hodgkinien B diffus à grandes cellules, CD 20 +, CD 10+, Ki 67 à 80 – 90%,avec réarrangement de c-myc, Bcl 2 et Bcl 6.

Le scanner et le TEP objectivent un important syndrome tumoral mésentérique avec de l'ascite, des adénopathies médiastinales et un foyer osseux. Il n'y a pas d'envahissement médullaire. Les LDH sont à 703 UI/L (N<460UI/L). Il s'agit d'un stade IV A, IPI à 3.

La patiente a reçu 8 cures de R-CHOP bien tolérées (un épisode d'aplasie non fébrile), le TEP scanner post C4 montrait une nette régression du syndrome tumoral. Le TEP scanner post C8 montre une évolution défavorable avec majoration du syndrome tumoral. La patiente a reçu 2 cures de R-DHAP, suite à un TEP scanner montrant une évolution péjorative avec extension tumorale sus diaphragmatique, un traitement par R-Bendamustine est débuté, après une cure une évolution clinique est constatée sans aucune efficacité.

Une cure de KTR a été réalisée, la patiente n'aura reçu que les J1 et J3 puis le traitement a été interrompu en raison d'une altération de l'état général majeure. La patiente est décédée dans les suites d'une pneumopathie avec détresse respiratoire.

Cas n°5

Patient de 49 ans, sans antécédent notable, ayant découvert une masse abdominale associée à des sueurs nocturnes en avril 2012. La biopsie réalisée est en faveur d'un lymphome non hodgkinien B diffus à grandes cellules CD 20+, CD 10 + avec réarrangement de Bcl2, Bcl 6 et c-myc. Le scanner et le TEP scanner confirment la présence d'une volumineuse masse abdominale avec atteinte hépatique et un foyer paratrachéal. Les LDH sont à 687 UI/L (N<460UI/L). Il n'y a pas d'envahissement médullaire. Il s'agit d'un stade IV B, IPI à 1.

Le patient ayant progressé cliniquement après une première cure de R-CHOP, il a reçu 2 cures de R-ACVBP ne permettant l'obtention que d'une réponse partielle. Une cure de R-DHAP a également été un échec avec réapparition de sueurs nocturnes et majoration du syndrome tumoral abdominal. La tumeur n'a pu être contrôlée par les cures des COPADM 1 et 2, il a été décidé de réaliser un traitement par KTR. La première cure s'est compliquée d'une thrombophlébite cérébrale révélée par une crise généralisée tonico clonique avec déficit hémicorporel gauche (malgré une AT III à 61%).

On a observé une hypertriglycémie à 8.52 g/L sous kidrolase. L'évolution a été défavorable en raison de l'arrêt du traitement pour sa toxicité. On a constaté une persistance d'un syndrome tumoral abdominal douloureux et majoration progressive des signes généraux. Il a été convenu d'une prise en charge palliative. Le patient est décédé dans un contexte de détresse respiratoire aiguë.

Cas n°6

Patient de 59 ans, hypertendu, diabétique, ayant découvert par autopalpation une adénopathie cervicale droite en septembre 2012. La biopsie de l'adénopathie cervicale objective un lymphome hodgkinien B diffus à grandes cellules CD 20+, CD 10 -, absence d'anomalie de Bcl2, Bcl6 -, nombreuses anomalies en 8q24 et Ki 67 à 60%. Le scanner retrouve des adénopathies cervicales, thoraciques et abdominales avec hyperfixation au TEP scanner. Il n'y a pas d'envahissement médullaire. Les LDH sont à 476 UI/L (N<460UI/L). Il s'agit d'un stade III A, IPI à 2.

La maladie a progressé au niveau cervical après deux cures de R-CHOP. Une cure de RDHAP s'est avérée inefficace avec progression de la masse en cours de traitement. Un traitement par KTR est débuté, 4 cures ont été réalisées. Les principales complications rapportées ont été : une pneumocystose, une cholestase hépatique à 15 fois la normale sous kidrolase, une thrombopénie grade 3 (C1J21) motivant une diminution de 50% de la posologie du torisel, un scotome et une hémorragie de l'œil droit, une thrombose jugulaire gauche (malgré un taux d'AT III à 77%) , un panaris de l'hallux gauche et bactériémie à staphylococcus capitis. Le TEP scanner post C2 montre une évolution très favorable avec diminution du syndrome tumoral. Une radiothérapie cervicale a été associée à la chimiothérapie. Le TEP scanner post C5 étant négatif, un traitement d'entretien par Torisel hebdomadaire est réalisé en attente de l'allogreffe. Le patient a eu 5 cures avant décision d'arrêt devant la rémission complète et les complications infectieuses multiples. L'indication pour une allogreffe n'a pas été retenue chez ce patient ayant déjà présenté des complications importantes et devant l'absence de donneur. Le patient a été perdu de vue.

Cas n°7

Patiente de 31 ans, sans antécédent, ayant consulté en décembre 2012 pour une dyspnée d'effort en relation avec un syndrome cave supérieur.

La biopsie révèle un lymphome hodgkinien B diffus à grandes cellules CD 20 +, CD 30+, CD 10-, Ki 67 à 60%, réarrangements de Bcl2 et Bcl6, pas de réarrangement pour c-myc -. Le scanner et TEP objectivent une masse médiastinale antérieure associée à une ostéolyse du sternum avec tuméfaction cutanée en regard. Les LDH sont à 565 UI/L (N<460 UI/L). Il n'y a pas d'envahissement médullaire. Il s'agit d'un stade IA, IPI à 1.

Le traitement par R-CHOP évalué par radiographie pulmonaire et TEP scanner après 4 cures n'est pas efficace. La maladie va être réfractaire au RDHAP (une cure), R-ICE (une cure), ACVBP (2 cures), revlimid VP16 endoxan (une cure), au KTR (une seule cure compliquée d'une pyélonéphrite aiguë à E.Coli d'évolution favorable sous ofloxacet), gemzar- navelbine-caelyx (une cure), R-bendamustine oxaliplatine (une cure). Une irradiation cervicale associée au celltop a permis une régression de la masse tumorale de 40% sur le scanner mais apparition de micro nodules pulmonaires et hépatiques. Une biopsie hépatique confirme la présence de lymphome de haut grade CD 20+ et CD 30+. Le TEP scanner montre de multiples hyperfixations au niveau hépatique, crural droit, péricardique, pulmonaire, osseuse et rénale. Un traitement par Obinutuzumab (anti CD20 de nouvelle génération, GA 101) a été réalisé, après 2 cures on conclue à une mauvaise réponse et on propose un traitement par CHOP – caelyx- brentuximab qui a dû être interrompu en raison d'une thrombopénie de grade IV. L'évolution clinique a été défavorable avec douleurs lombaires majeures, altération de l'état général et dyspnée. La patiente est décédée en unité de soins palliatifs très rapidement après les chimiothérapies cytotoxiques.

Cas n°8

Patient de 59 ans suivi depuis octobre 2012 pour un lymphome folliculaire stade IV B médullaire, osseux (atteinte du cotyle gauche et de T11) et cutané FLIPI 2, Bcl2 +, Bcl 6 -, traité par 6 cures de R-CHOP (avec administration sous cutanée du rituximab, patient inclus dans le protocole SABRINA) puis rituximab en sous cutané en entretien pendant 4 mois. Le patient est en rémission partielle post C4 avec stabilité en fin de traitement. La 5^{ème} injection, prévue en octobre 2013 n'a pas été réalisée, le patient présentant à nouveau des douleurs du cotyle gauche. La biopsie osseuse confirme l'infiltration des tissu par un lymphome non hodgkinien B CD 20-, CD 10 +, avec réarrangement de c-myc et Bcl 2, pas de Bcl 6. Le scanner et TEP scanner évoquent une récurrence lymphomateuse avec atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique et atteintes osseuses multiples. Le myélogramme réalisé est en faveur d'une infiltration par un lymphome non hodgkinien de haut grade dont l'aspect évoque un lymphome de Burkitt. Le caryotype est complexe avec notamment une t(14 ; 18), il existe un remaniement IgH/Bcl 2 et un remaniement Myc/IgH. Les LDH sont à 2910 UI/L (N<460 UI/L).

Le patient reçoit alors une cure de COP puis COPADM 1 et 2 s'avérant être un échec avec une réponse partielle au TEP scanner. Il est décidé de faire un traitement par KT (pas de rituximab car absence d'expression du CD 20). Le patient a présenté une crise convulsive partielle simple sur un hématome occipital gauche symptomatique d'une thrombophlébite cérébrale après le C1J8 (malgré un taux d'AT III à 79%) dont il est décédé rapidement.

Tableau récapitulatif des patients

Patient	mode de découverte	Anatomopathologie	Stade Ann Arbor / IPI	Cures reçues	KTR	Complications	Evolution
1	Autopalpation d'une masse pré sternale	LMNH haut grade CD10+, CD20+ double hit (BCL 2+, c-myc+)	IIIA	R CHOP x8 Rechute à 3mois R DHAP x3 KTR x4 échec revlimid	4 cures C1J1 07/9/12	C2J1 arrêt à J12 car thrombopénie grade 3 SCA ST - aplasie fébrile	décès
2	Sd cave sup	LMNH B haut grade CD 20+, CD 10- (Bcl 2-, Bcl 6 -, FISH : signaux de fusion dans 30 % des noyaux analysés compatible avec des gains de la région 8q24.)	IIA IPI 2	CEP x1 R CHOP x8 R DHAP x2 KTR x4 Autogreffe oct 2012 (TBI 12 + endoxan) Allogreffe (3mois post auto)	4 cures C1J1 13/06/12	TVP suro poplito fémoro iliaque primitive droite en oct 2012 Hypertriglycémie Aplasie fébrile Pneumopathie à P.aeruginosa Aspergillose invasive probable	RC post allogreffe
3	Autopalpation ADP cervicales + signes généraux (février 2012)	LMNH haut grade B Triple hit	Stade IV osseux IPI 2	RCHOP x2 RDHAP KTR x1	1 cure J1C1 10/10/12 Arrêt à J8	J8 : hépatite sous kidrolase, ASAT 318UI/L (6N) ALAT 203UI/L 4N)	Rechute post auto, décès
4	Douleurs abdominales	LMNH B diffus CD 20+ Triple hit	IV mésentérique IPI 3	R CHOP x8 R DHAP x1 R benda x1 KTR x2	2 cures C1J1 16/11/12 Arrêt en cours de 2ème cure, asthénie		décès

5	Autopalpation d'une masse abdo (mars 2012)	LMNH haut grade B CD20+ Triple hit	Stade IV abdo IPI 1	RCHOP x1 ACVBP x2 RDHAP x1 COPADM x2 KTR x2	2 cures J1C1 13/08/12	Thrombophlébite cérébrale Hypertriglycéridémie	décès
6	Autopalpation d'une ADP cervicale droite	LMNH B diffus CD 20+ (Bcl2 +, Bcl6-, FISH : nombreuses anomalies en 8q24)	IIIA IPI 1	R CHOP x2 R DHAP x1 KTR x4 Puis entretien par torisel hebdo	4 cures C1J128/12/12	Thrombopénie stade III Pneumocystose Thrombose jugulaire interne gauche (mai 2013) bactériémie à S. capitis scotome et hémorragie œil droit	RC
7	Sd cave supérieur	LMNH haut grade B CD 20+ (Bcl2 +, Bcl6 +, c-myc -)	IA bulky médiastinal IPI 1	RCHOP x4 RDHAP x1 R ICE x1 ACVBP x2 Revlimid VP16 EDX KTR x1 Genzar navelbine caelyx x1 Bendamustine oxalipatine	1 cure C1J1 13/06/2013	pyélonéphrite E. coli	Décès
8	douleurs osseuses	LMNH haut grade B CD 20- CD 10 +, double hit(c-myc +, Bcl 2 +)	IV osseux IPI 3	COP COPADM x2	C1J1 04/12/2013 Arrêt à J8	Thrombophlébite cérébrale	décès

Grades de toxicité

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hb (g/dl)	> 11	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	<6,5
GB (/mm3)	>4000	3000-3900	2000-2900	1000-1900	<1000
PNN(/mm3)	>2000	1500-1900	1000-1400	500-1000	<500
pl(/mm3)	>100000	75000-99000	50000-74000	<50000-25000	<25000
Hémorragie	Absence	pétéchies	X	XX	XXX

Critères de Cheson (2007) :

Réponse complète :

Clinique : Aucun symptôme, aucune organomégalie

Localisations ganglionnaires :

Diamètre maximum (DM) $\leq 1,5$ cm si $> 1,5$ cm avant traitement

Diamètre minimum (dm) ≤ 1 cm

si DM entre 1,1 et 1,5 cm et dm > 1 cm avant traitement

N'importe quelle taille si TEP négatif

TEP : Aucun foyer hypermétabolique (évaluation visuelle)

Rate/foie : Normaux ou augmentés de volume

Si autre cause que LNH, homogènes au scanner ou TEP négatif.

Moelle : Carotte > 2 cm, négative en morphologie standard

Réponse partielle :

Localisations ganglionnaires

Diminution > 50 % de la somme des produits des diamètres (DM + dm)
des 6 masses les plus volumineuses et absence de nouvelle localisation

Foie/Rate

Régression ≥ 50 % des localisations

Moelle : positive ou négative

TEP : Positif dans au moins un site

Rechute / Progression :Localisations ganglionnaires ou extra ganglionnaires :

Apparition d'une nouvelle lésion > 1,5 cm

Augmentation de 50 % d'un ganglion

Augmentation de 50 % du DM d'un ganglion dont le dm était < 1 cm

Apparition ou ré évolution d'une atteinte

Résumé

Introduction : Les LMNH sont les hémopathies les plus fréquentes et sont en terme d'incidence au 6^{ème} rang de tous cancers confondus. Le pronostic est influencé par l'âge, la masse tumorale et les comorbidités. Les formes réfractaires sont aussi de pronostic très défavorable. Ces formes réfractaires sont souvent des lymphomes B inclassables d'aspects intermédiaires entre lymphome de Burkitt et lymphome non hodgkinien B diffus à grandes cellules dont le pronostic est sombre à court terme en raison de l'association d'anomalies moléculaires telles que c-myc, Bcl2 et Bcl6.

Objectif : intérêt d'un traitement par kidrolase – torisel – rituximab chez des patients dont le LMNH B est réfractaire aux chimiothérapies cytotoxiques classiques.

Patients et méthode : nous avons réalisé une étude rétrospective incluant les patients de Poitiers traités par KTR entre mai 2011 et octobre 2013. Le diagnostic reposait sur l'analyse anatomopathologique réalisée au CHU de Poitiers et des techniques d'hybridation (FISH) réalisées au CHU de Bordeaux.

Résultats : nous avons reporté 8 cas, ce traitement a permis une rémission complète chez 1 patient, une réponse partielle chez 2 patients dont un en rémission complète post allogreffe. Les effets secondaires étaient nombreux notamment thrombo-emboliques, infectieux, hématologiques et lipidiques.

Discussion et conclusion : ce protocole semble intéressant pour traiter ces maladies réfractaires aux cytotoxiques classiques. L'un des inconvénients majeur est sa toxicité, l'étude de nouvelles molécules est en cours afin d'améliorer la tolérance. Il serait probablement intéressant de développer des protocoles thérapeutiques spécifiques pour ces formes de LMNH B réfractaires.

Mots clés : Kidrolase, Torisel, Rituximab, LMNH B réfractaire, thrombose, infection, cytopénie

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

