

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE FERHAT ABBAS SETIF 1
FACULTE DE MEDECINE DE SETIF
DEPARTEMENT DE MEDECINE



Université Ferhat ABBAS Sétif 1

THESE

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR
EN SCIENCES MEDICALES**

Présentée à la faculté de médecine de Sétif

Par

DOCTEUR KECHICHI ABBES

Maitre Assistant en Hématologie

**EVALUATION DU TRAITEMENT DE MAINTENANCE DANS
LES LYMPHOMES FOLLICULAIRES GANGLIONNAIRES
CHEZ L'ADULTE.**

JURY :

Présidente: Pr Mesli-Benguella Naima (Université Abou Bakr Belkaid de Tlemcen)

Directeur de thèse : Pr LEZZAR- HAMDY Selma (Université Ferhat Abbas 1 de Sétif)

Membre: Pr Grifi Fatifa (Université Badji Mokhtar de Annaba)

Membre: Pr Ouchenane Zohra (Université Salah Boubnider de Constantine)

Membre: Pr Hamouda Hakim (Université Ferhat Abbas 1 de Sétif)

Soutenue le 06 Mars 2020

Remerciements

Au Professeur HAMDI-LEZZAR Selma de la faculté de médecine de Sétif

Merci pour nous avoir fait l'honneur d'accepter, de diriger ce travail, par la qualité de vos enseignements et l'intérêt que vous avez porté à cette thèse, pour nous avoir proposé ce sujet et pour le temps que vous nous avez accordé malgré vos multiples obligations.

Veillez trouver l'expression de notre profonde reconnaissance. Vous serez pour nous un exemple tant pour vos immenses compétences que pour vos qualités humaines.

Aux membres du jury :

Professeur Mesli Naima, de la faculté de Tlemcen

Chef de service d'hématologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de présider notre jury de soutenance et d'avoir examiné notre travail, ça nous fait un immense honneur. Soyez assurée de nos vifs remerciements.

Au Professeur Grifi Fatiha, de la faculté d'Annaba

Chef de service d'hématologie

Merci d'avoir pris le temps de juger ce travail et d'avoir accepté de faire partie de notre jury. Soyez assurée de toute notre gratitude.

Au Professeur Ouchenane Zohra, de la faculté de Constantine
Chef de service d'hématologie

Merci de nous avoir fait l'honneur d'être membre de notre jury et d'avoir examiné ce travail. Veuillez trouvé ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Au Professeur Hamouda Hakim, de la faculté de Sétif
Chef de service d'hématologie

Merci pour vos encouragements et vos remarques pertinentes. Veuillez, trouver ici mes vifs remerciements.

LES LF SELON LA LITTERATURE

1. INTRODUCTION	1
2. DEFINITION	3
3. HISTORIQUE	3
4. EPIDEMIOLOGIE	4
4.1 Analyse descriptive	4
4.1.1 Incidence	4
4.1.2 AGE	5
4.2.3 SEXE	5
4.2 Epidémiologie analytique	5
4.2.1 Facteurs génétiques	6
4.2.1.1 Facteurs familiaux	6
4.2.1.2 Affections génétiques	6
4.2.2 Facteurs acquis	6
4.2.2.1 Les virus	6
4.2.2.1.1 VIH	6
4.2.2.1.2 EBV	6
4.2.2.1.3 HHV8	6
4.2.2.1.4 VHC	6
4.2.2.1.5 VHB	6
4.2.2.2 Facteurs individuels	6
4.2.2.2.1 Alimentation et obésité	6
4.2.2.2.2 Tabac et alcool	7
4.2.2.2.3 Teinture des cheveux	7
4.2.2.3 Pathologies associées	7
4.2.2.3.1 Maladies auto-immunes	7
4.2.2.3.2 Allergie	7
4.2.2.3.3 Amygdalectomie	7
4.2.2.4 Facteurs de l'environnement non professionnels	7
4.2.2.4.1 Exposition solaire	7
4.2.2.4.2 Radiations ionisantes	7
4.2.2.5 Facteurs de risques professionnels	7

5. PATHOGENIE	8
5.1 Rappels histologiques et fonctionnels	8
5.1.1 Organisation du tissu lymphoïde	8
5.1.1.1 Organes lymphoïdes primaires	8
5.1.1.2 Organes lymphoïdes périphériques	8
5.1.2 Structure du ganglion	8
5.1.3 Follicules primaires et secondaires	9
5.1.3.1 Follicules primaires	9
5.1.3.2 Follicules secondaires	9
5.2 Différenciation lymphoïde B	9
5.2.1 Différenciation des cellules B normales	9
5.2.2 Modifications morphologiques du lymphocyte B secondaire à une stimulation antigénique	10
6. PHYSIOPATHOLOGIE	11
6.1 Introduction	11
6.2 Mutations principales	12
6.2.1 Mutations des régulateurs épigénétiques	12
6.2.2 Mutations activatrices de la voie du BCR et des voies de signalisation	13
6.2.3 Mutations favorisant l'évasion immune	13
6.2.4 Autres évènements récurrents	14
6.2.5 Rôle du microenvironnement	17
6.2.5.1 Les cellules endothéliales	17
6.2.5.2 Les cellules myéloïdes immuno-suppressives	17
6.2.5.3 Les Cellules stromales mésenchymateuses (CSM)	18
6.2.5.4 Les macrophages	20
6.2.5.5 Les lymphocytes T et Natural Killer (NK)	21
7. ASPECTS CLINIQUES	22
7.1 Signes révélateurs	22
7.2 Tableaux cliniques	22
7.2.1 Formes ganglionnaires	22
7.2.2 Formes extra-ganglionnaires	23
7.2.2.1 Lymphome folliculaire digestif	23
7.2.2.2 Lymphome folliculaire cutané	23
7.3 Diagnostic positif	23
7.3.1 Cytoponction ganglionnaire	23
7.3.2 Biopsie ganglionnaire	23
7.3.2.1 Localisation	24
7.3.2.2 Histologie	25

7.3.3.2.1	Aspects histologiques	25
7.3.3.2.2	Nouvelle classification 2016 WHO	26
A	lymphome folliculaire dans sa forme classique	26
B	Variet du lymphome folliculaire (LF)	27
B.1	LF duodéal (LFD)	27
B.2	LF in situ (LFIS)	27
B.3	LF avec architecture diffuse et délétion 1p36	28
B.4	LF avec mutation NOTCH1 et NOTCH2	28
B.5	LF pédiatrique (LFP)	28
B.6	LF à grandes cellules avec réarrangement IRF4	29
7.3.3	Immuno-phénotypage	29
7.3.4	Cytogénétique	29
7.3.5	Biologie moléculaire	30
7.3.6	Bilan d'extension	31
7.3.6.1	Bilan clinique	31
7.3.6.2	Imagerie	31
7.3.6.3	Cytologie et histologie médullaires (myélogramme, BOM)	32
7.3.6.4	Bilan biologique	33
8.	EVALUATION DU PRONOSTIC	33
8.1	Classification d'Ann Arbor	33
8.2	Score FLIPI	34
8.3	Critères de forte masse tumorale	35
8.4	Nouveaux paramètres pronostiques	35
8.4.1	PRIMA PI	35
8.4.2	POD 24 (Progression of disease with 24 months)	35
8.4.3	Le développement du score biomoléculaire M7-FLIPI	37
9.	TRAITEMENT	38
9.1	Objectifs	38
9.2	Chimiothérapie	38
9.3	Radiothérapie	39
9.4	Abstention thérapeutique	39
9.5	Rituximab	40
9.5.1	Historique	40
9.5.2	Structure du Rituximab	41
9.5.3	Production	41
9.5.4	Le CD 20	42
9.5.4.1	Structure du CD20	42
9.5.4.2	Mécanisme d'action du Rituximab	42

9.5.4.2.1	ADCC	43
9.5.4.2.2	CDC	43
9.5.4.2.3	Apoptose	44
9.5.5	Résistance au Rituximab	45
9.5.5.1	Niveau d'expression duCD20	45
9.5.5.2	Signalisation cellulaire	45
9.5.5.3	Polymorphisme du récepteur FcyR III a	45
9.5.5.4	Inhibiteurs du complément CD55 et CD59	46
9.5.5.5	Expression de la protéineBCL2	46
9.5.6	Propriétés pharmacodynamiques	46
9.5.7	Propriétés pharmacocinétiques...	46
9.5.8	Posologie et mode d'administration	47
9.5.9	Effets indésirables	47
9.5.9.1	Effets indésirables liés à la perfusion	47
9.5.9.2	Effets indésirables hématologiques	48
9.5.9.2.1	Neutropénie	48
9.5.9.2.2	Anémie et thrombopénie	48
9.5.9.3	Les infections	48
9.5.9.4	Réactions anaphylactiques	48
9.5.10	Contres indications	49
9.5.11	Indications thérapeutiques	49
9.5.12	Rituximab : la forme sous-cutanée	49
9.6	Indications	51
9.6.1	Lymphome folliculaire Stades localisés I /II	51
9.6.2	Lymphome folliculaire stade disséminé (III /IV)	52
9.6.2.1	Traitement LF disséminé de faible masse tumorale (selon GELF)	53
9.6.2.2.1	Surveillance :(Abstention thérapeutique)	53
9.6.2.2.2	Rituximab en mono-chimiothérapie	53
9.6.2.2	LF disséminé de forte masse tumorale (selon GELF)	54
9.6.2.2.1	Poly chimiothérapie associé au Rituximab	54
A	Protocole GELF 86	55
B	Etude GLSG	55
C	Etude de MARCUS	55
D	Etude GLSC(Hiddeman)	56
E	Etude FL 2000	56
F	Etude STILL	56
9.6.2.2.2	Traitement de consolidation /Maintenance	56
A	Essai PRIMA	56
A1	PRIMA à 3 ans	56
A2	PRIMA à 6 ans	57
A3	PRIMA à 10 ans	58

9.6.2.2.3	La radio-immunothérapie	59
9.7	Traitement de la rechute	60
9.7.1	Traitement des rechutes précoces POD24	61
9.7.2	Place de l'autogreffe et allogreffe de moelle osseuse à la rechute	62
9.8	Transformation histologique (TH)	63
9.8.1	Définition de la TH	63
9.8.2	Facteurs de risques	64
9.8.3	Mécanismes moléculaires de la TH	64
9.8.4	Prise en charge de la TH	64
9.9	Evaluation de la réponse au traitement	65
9.9.1	Apport de la TEP dans la gestion du LF	66
9.9.1.1	TEP pré-thérapeutique	66
9.9.1.2	Facteurs pronostiques	67
9.9.1.3	TEP intermédiaire et en fin de traitement	67
9.10	Nouvelles approches thérapeutiques	68
9.10.1	Ciblage de récepteurs membranaires exprimés par les cellules B	69
9.10.1.1	Anticorps anti CD20 2 ^{ème} génération	69
9.10.1.1.1	Obnutuzumab GA101	69
9.10.1.1.2	Ofatumumab	70
9.10.1.2	Anticorps monoclonal anti-CD79 immunoconjugué (polatuzumab)	70
9.10.1.3	Inotuzumabozogamycine (CMC-544)	70
9.10.2	Molécules inhibitrices du BCR et des voies de signalisations en aval du BCR	71
9.10.2.1	Inhibiteur de BTK (Bruton tyrosine kinase)	71
9.10.2.2	Inhibiteurs de La PI3K (phosphatidylinositol-3 kinase)	71
9.10.3	Molécules inhibitrices de BCL2	71
9.10.4	Immuno-modulateurs (légalidomide)	72
9.10.4.1	Etude ALLIANCE	72
9.10.4.2	Etude RELEVANCE	72
10	DONNEES ECONOMIQUES	73
10.1	Etude sur le coût du rituximab en entretien dans le LF non précédemment traité	73
10.2	Etude sur le coût du rituximab dans le TE du LF en rechute ou réfractaire	75

LES LF OBSERVES A SETIF (2014-2019)

1. PATIENTS ET METHODES	76
1.1 Patients et critères d'inclusion	76
1.1.1 Critères d'inclusion	76
1.1.2 Critères de non inclusion	76
1.2 Méthodes	76
1.2.1 Etapes diagnostiques	76
1.2.1.1 Examen clinique	76
1.2.1.2 Bilan d'orientation	77
1.2.1.3 Bilan de certitude	77
1.2.1.4 Bilan d'extension	78
1.2.1.5 Classification	79
1.2.2 Traitement d'induction	80
1.2.3 Traitement d'entretien (la maintenance)	82
1.2.4 Evaluation des effets indésirables du traitement	83
1.2.5 Surveillance post- thérapeutique	83
1.2.6 Analyses statistiques	83
2. RESULTATS	84
2.1 Données épidémiologiques	84
2.1.1 Répartition des patients selon l'année de recrutement	84
2.1.2 Répartition des patients selon le lieu de résidence	84
2.1.3 Répartition par tranche d'âge de 10ans	85
2.1.4 Répartition des patients selon le sexe	85
2.1.5 Antécédents personnels et familiaux	86
2.1.6 Répartition des patients selon la Profession	87
2.2 Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic	87
2.2.1 Délai diagnostic	87
2.2.2 Circonstances de découverte	87
2.2.3 Répartition des patients selon L'ECOG	88
2.2.4 Répartition des patients selon les symptômes B	88
2.2.5 Présentations cliniques initiales	89
2.2.5.1 Syndrome tumoral périphérique	89

2.2.5.2	Syndrome tumoral profond	89
2.2.5.3	Classifications selon les stades cliniques Ann Arbor.	90
2.2.5.4	Formes selon le nombre de site GG atteint	90
2.2.5.5	Formes selon le volume tumoral (Bulky)	91
2.2.5.6	Formes selon l'atteinte extra –nodale	91
2.2.5.7	Formes selon l'atteinte des séreuses	91
2.2.5.8	Formes selon les signes compressifs	92
2.2.5.9	Forme selon le taux Hb<12 g /dl, le taux de LDH, la conversion leucémique	92
2.2.5.10	Répartition des patients selon FLIPI 1	93
2.2.5.11	Répartition des patients selon FLIPI 2	93
2.2.5.12	Répartition des patients selon la masse tumorale : critère de GELF	93
2.2.6	Répartition selon les grades histologiques	94
2.3	Traitement d'induction et évaluation thérapeutique	95
2.3.1	Répartition des pts selon traitement d'induction 1 ^{ère} intention (protocole)	95
2.3.2	2 Protocole 2 ^{ème} intention	95
2.3.3	3 Evaluation du traitement d'induction 1 ^{ère} ligne	96
2.3.4	Evaluation du traitement d'induction 2 ^{ème} ligne	96
2.3.5	Réponse selon le nombre de cures	96
2.3.6	Réponse selon le Protocole thérapeutique	97
2.3.7	Réponses thérapeutiques selon les facteurs pronostiques I	97
2.3.8	Réponses thérapeutiques selon les facteurs pronostiques II	98
2.3.9	Réponse thérapeutique selon le nombre de critères du GELF	98
2.3.10	Réponse thérapeutique selon le FLIPI 1	99
2.3.11	Réponse thérapeutique selon le FLIPI 2	99
2.3.12	Réponse thérapeutique selon le grade histologique	99
2.3.13	Evaluation de la toxicité du traitement d'induction	100
2.3.13.1	Toxicité hématologique	100
2.3.13.2	Toxicité extra- hématologique	100
2.3.13.3	Complications infectieuses	101
2.4	Traitement d'entretien (TE)	101
2.4.1	Caractéristiques des patients	102
2.4.2	Délai entre la fin du traitement d'induction et le début du TE	103

2.4.3	Posologie et temps d'administration du Rituximab	103
2.4.4	Durée du traitement d'entretien	104
2.4.5	Evaluation thérapeutique en fin d'étude	104
2.4.6	Causes d'interruption du Rituximab	104
2.4.7	Toxicité du traitement d'entretien TE	105
2.4.7.1	Toxicité hématologique	105
2.4.7.2	Toxicité extra-hématologique	105
2.4.7.3	Complications infectieuses	106
2.5	Devenir des patients	106
2.5.1	Etude des rechutes	108
2.5.1.1	Caractéristique des patients en rechute	108
2.5.1.2	Délai médian de la rechute	109
2.5.1.3	Nombre de rechute des patients	109
2.5.1.4	Evaluation thérapeutique des protocoles utilisés à la rechute	109
2.5.1.5	Rechute selon POD24 et décès	110
2.5.1.6	Etude des décès au cours de la rechute	110
2.5.1.7	Transformation histologique en LDGCB	111
2.5.2	Analyse des décès	111
2.6	Courbes des survies	112
2.6.1	Courbe de survie globale	112
2.6.2	Courbe de survie sans événement	112
2.6.3	Comparaison des survies selon les facteurs pronostiques	113
2.6.3.1	SG selon l'âge <60 ans et ≥ 60 ans	113
2.6.3.2	SSE selon l'âge <60 ans et ≥ 60 ans	113
2.6.3.3	SG selon le sexe	114
2.6.3.4	SSE selon le sexe	114
2.6.3.5	SG selon ECOG 0-1 & ECOG ≥ 2	115
2.6.3.6	SSE selon ECOG 0-1 & ECOG ≥ 2	115
2.6.3.7	SG selon les signes généraux	116
2.6.3.8	SSE selon les signes généraux	116
2.6.3.9	SG selon le nombre de site GG atteint >4 vs ≤ 4	117
2.6.3.10	SSE selon le nombre de site GG atteint >4 vs ≤ 4	117
2.6.3.11	SG selon stade clinique localisés vs étendus	118
2.6.3.12	SSE selon stade clinique localisés vs étendus	118
2.6.3.13	SG selon la forme bulky	119
2.6.3.14	SSE selon la forme bulky	119
2.6.3.15	SG selon l'atteinte de ≥ 3 sites ≥ 3 cm	120
2.6.3.16	SSE selon l'atteinte de ≥ 3 sites ≥ 3 cm	120
2.6.3.17	SG selon taux HB < 12 vs ≥ 12	121
2.6.3.18	SSE selon taux HB < 12 vs ≥ 12	121

2.6.3.19	SG selon le taux LDH	122
2.6.3.20	SSE selon le taux LDH	122
2.6.3.21	SG selon l'atteinte médullaire	123
2.6.3.22	SSE selon l'atteinte médullaire	123
2.6.3.23	SG selon FLIPI 1	124
2.6.3.24	SSE selon FLIPI 1	124
2.6.3.25	SG selon FLIPI 2	125
2.6.3.26	SSE selon FLIPI 2	125
2.6.3.27	SG selon le type histologique	126
2.6.3.28	SSE selon le type histologique	126
2.6.3.29	SG selon la réponse au traitement	127
2.6.3.30	SSE selon la réponse au traitement	127
2.6.3.31	SG selon le POD24	128
2.6.3.32	SG après traitement d'entretien vs observation	128
2.6.3.33	SG après TE (8 cures vs 12) vs observation	129
2.6.3.34	SSE selon TE vs observation	129
2.6.3.35	SSE selon TE (8 cures vs 12) vs observation	130
3.	COMMENTAIRES	131
3.1	Donnés épidémiologiques	132
3.2	Données clinico-biologiques	132
3.3	Facteurs pronostiques FLIPI 1	133
3.4	Facteurs pronostiques FLIPI 2	134
3.5	Comparaison du type histologique selon les séries publiées	135
3.6	Comparaison des différents protocoles d'induction	135
3.7	Comparaison des réponses thérapeutiques	136
3.8	Comparaison des Résultats après TE	137
3.8.1	Réponse thérapeutique au TE de 8 cures	137
3.8.2	Réponse thérapeutique au TE de 12 cures	137
3.8.3	Respect de la durée du TE de 2 ans (mention : terminé)	138
3.8.4	Nombre d'interruption du TE comparé aux études	139
3.8.5	Nombre de patients en rechute	139
3.8.6	Délai médian de la Rechute comparé aux études internationales	140
3.8.7	Rechute selon POD24 comparé à l'étude Flash	140
3.8.8	Transformation histologique	141
3.8.9	SG selon les facteurs pronostiques dans différentes études	141
3.8.10	SSE selon les facteurs pronostiques dans différentes études	142
3.8.11	Comparaison des SG et SSE après traitement d'entretien	143
3.9	La Toxicité au TE dans différents centres	144

3.10 Les décès dans plusieurs centres	144
	145
4. DONNEES ECONOMIQUES	
4.1 Coût réel du traitement	145
4.2 Evaluation pharmaco-économique : coût-efficacité	145
CONCLUSION	147
RESUME	150
BIBLIOGRAPHIE	153
ICONOGRAPHIE	
<i>ANNEXES</i>	
FICHE TECHNIQUE D'ETUDE	
LISTE DES TABLEAUX	
LISTE DES FIGURES	
ABREVIATIONS	

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

L'incidence des lymphomes folliculaires a augmenté récemment de façon importante, comme celle de tous les lymphomes non hodgkiniens. La plupart des malades sont âgés et présentent des adénopathies multiples avec atteinte médullaire. L'évolution est souvent indolente, avec un survi médian de l'ordre de 9 ans et une succession de poussées évolutives suivies de rémissions de plus en plus brèves. Sauf décès intercurrent, tous les malades meurent du lymphome. Au plan histologique, la majorité des patients ont un grade 1 ou 2 ; le risque de transformation en lymphome agressif est de l'ordre de 5 à 10 % par an. Le follicular lymphoma international pronostic index (FLIPI) représente un groupe pronostique incontournable des lymphomes folliculaires. Chez les patients à faible masse tumorale, le traitement peut être différé jusqu'à l'apparition d'une évolutivité, sauf dans les stades localisés qui peuvent être guéris par radiothérapie. Les autres options thérapeutiques comportent les agents alkylants, les chimiothérapies de type CVP ou CHOP, les analogues des purines, l'interféron et la thérapie ciblée par les anticorps monoclonaux anti-CD20 dont l'apparition marque le début d'une nouvelle ère thérapeutique. La place des traitements intensifs avec autogreffe ou allogreffe se précise ; ils obtiennent des rémissions prolongées et permettent, au moins pour les allogreffes, de guérir certains patients. La participation à des essais cliniques visant à définir la meilleure stratégie est absolument nécessaire pour savoir si les nouvelles options thérapeutiques vont modifier le cours naturel de la maladie et permettre sa guérison [1].

Le lymphome folliculaire, toujours de phénotype B, est le deuxième lymphome le plus fréquent après le lymphome diffus à grande cellules, il représente 22% de tous les lymphomes. Bien qu'elle soit considérée comme incurable, cette maladie a pu bénéficier des progrès récents qui ont permis un allongement de l'espérance de vie d'environ une quinzaine d'années, et ce, grâce à un traitement initial composé d'une association entre chimiothérapie et rituximab.

Toutefois près de la moitié des patients rechutent après 3 à 5 ans. Le rituximab est maintenant utilisé en traitement d'entretien afin de prévenir ces rechutes et de les espacer. Cette molécule représente donc un espoir pour tous les patients atteints de lymphome folliculaire. En 1984, Sherrie Morrison mit au point la technique permettant la production d'anticorps recombinants « chimériques » (une partie dérivée d'un anticorps humain, une partie dérivée de séquences d'un anticorps de souris). Cette technique permit par la suite la création d'un anticorps monoclonal anti-CD20 nommé rituximab. En 1993, le rituximab est testé pour la première fois par la compagnie IDEC-Pharmaceuticals lors d'un essai clinique chez des patients en rechute d'un lymphome B. En 1997, le rituximab obtient son autorisation de mise sur le marché d'abord aux Etats-Unis (Rituxan®) puis en 1998 en Europe (MabThera®).

Les Objectifs de notre travail :

1-Recenser et analyser tous les patients présentant un lymphome folliculaire afin d'identifier la population qui a reçu le rituximab dans le traitement d'entretien dans le service d'hématologie du CHU de Sétif.

2- Décrire les indications pour lesquelles le rituximab est utilisé en entretien dans le lymphome folliculaire.

3- Evaluer le traitement de maintenance par le rituximab en termes de survie globale, survie sans évènement et survie sans progression.

4- Apprécier les effets toxiques observés avec ce traitement.

5- Comparer nos résultats aux études nationales et internationales.

6- Etudier l'impact budgétaire du traitement d'entretien par le rituximabchez les patients ayant un LF et estimer le rapport coût-efficacité.

PARTIE THEORIQUE

2. DEFINITION

Le lymphome folliculaire entre dans le cadre des hémopathies malignes qui atteignent les cellules B du centre germinatif des follicules (centrocytes et centroblastes), dont l'aspect est au moins partiellement folliculaire. Il est caractérisé par la translocation t (14 ;18) (q32 ; q21) qui juxtapose le gène antiapoptotique BCL2 au gène de la chaîne lourde d'immunoglobuline (IgH) conduisant à une surexpression du BCL2. Le lymphome folliculaire est considéré comme une forme indolente habituellement non curable, son évolution clinique est hétérogène et le plus souvent marquée par une succession de rechutes [2].

3. HISTORIQUE

Les lymphomes non hodgkiniens sont composés d'un grand nombre de types histologiques différents, il a fallu d'abord les distinguer des autres tumeurs, de la maladie de Hodgkin et des leucémies :

1832 : Thomas Hodgkin décrit les tumeurs ganglionnaires et la maladie de Hodgkin [3].

1863 : Rudolf Virchow sépare les sarcomes (tumeurs solides constituées de cellules lymphoïdes) des leucémies (prolifération malignes de cellules lymphoïdes dans le sang).

1865 : Wilks sépare la maladie de Hodgkin des autres tumeurs malignes [3].

1893 : Kundrat utilise le premier, le terme de lymphosarcome pour toutes les tumeurs primitives des ganglions lymphatiques.

1928 : Oberling isole le groupe des réticulosarcomes.

1956 : Rappaport propose la première classification morphologique des lymphosarcomes. Cette classification est basée sur l'aspect anatomopathologique des cellules et de l'architecture de la prolifération au sein des ganglions, et la publie en 1966 [4].

1974-1992 : Lukes et Collinsaux USA [6], Lennert K et le club Européen à Kiel [5] intègrent les données immunophénotypiques et proposent plusieurs nouvelles classifications des lymphomes non hodgkiniens.

1982 : La formulation internationale de travail à usage clinique (W.F : *Working Formulation*) est née grâce à l'initiative du National Cancer Institute des USA [7] qui a réuni des pathologistes internationaux afin d'examiner, de classer et de confronter les résultats histopathologiques aux données cliniques et évolutives des lymphomes étudiés. Cette classification distingue trois degrés de malignité (faible, intermédiaire et élevée). La W.F n'est pas basée sur la notion d'entité mais regroupe des tumeurs avec des survies apparemment identiques et dont les cellules ont la même taille mais de phénotype souvent différent.

En 1994, l'*International Lymphoma Study Group* propose une classification prenant en compte l'aspect morphologique, immunologique, génétique et clinique des différentes entités ; cette classification REAL (*Revised European-American Lymphoma*) a été modifiée en 1998-1999 pour devenir la classification de l'OMS publiée en 2001[8, 9]. Les critères de la classification sont :

- La localisation anatomique : ganglionnaire ou extraganglionnaire car des particularités de prises en charge et évolutives les différencient.
- Les données morphologiques : taille des cellules, forme du noyau, aspect de la chromatine, taille, répartition et nombre des nucléoles, aspect et affinités tinctoriales du cytoplasme ; architecture tumorale nodulaire ou diffuse.
- Les données immunophénotypiques : antigènes exprimés par les cellules tumorales permettant l'identification des lymphomes B et des lymphomes T / NK à différents stades de maturation.
- Les données moléculaires et génétiques : récepteurs membranaires aux antigènes (Ig pour les lymphocytes B et récepteurs α/β ou γ/δ pour les lymphocytes T) et réarrangements pathologiques.
- 2008 : la classification de l'OMS inclut d'autres proliférations considérées comme des variantes ayant acquis un statut d'entité. Cette dernière inclut aussi, de nouvelles variantes morphologiques grâce aux nouveaux marqueurs ayant un intérêt diagnostique et ou pronostique [10].
- 2016 : l'OMS utilise de nouveaux critères histologiques et moléculaires pour individualiser le lymphome folliculaire classique, des LF variants et d'autres sous-types de lymphome d'architecture folliculaire.

4. EPIDEMIOLOGIE

4.1 Analyse descriptive

4.1.1 Incidence

Au sein des lymphomes non hodgkinien, les lymphomes folliculaires représentent l'un des plus fréquents sous-types histologiques après les lymphomes diffus à grandes cellules [11], les lymphomes de la zone marginale et les lymphomes lymphoplasmocytaire (incluant la macroglobulinémie de waldenström) occupent la 3^{ème} place en Europe et aux Etats Unis (registre des hémopathies malignes des côte d'or)[12]. Les taux d'incidences standardisées en Europe sont de 3,6 chez l'homme et 2,9 chez la femme soit un rapport homme/femme de 1,2 (**Tab I**), aux USA, l'incidence est de 2,7 en 2016 [13].

Au Japon et aux Caraïbes, l'incidence augmente de façon considérable pour atteindre 25 /100000[13]. En Algérie, selon une approche épidémiologique des LMNH ganglionnaire de l'adulte publiée en 2009, l'incidence moyenne nationale est passée de 0,18 en 2003 à 2,24 en 2012 mais l'incidence des LF n'a pas été standardisée [14].

Tableau I: Incidence standardisée des LF en Europe et dans le monde
--

Sexe	Taux d'incidence standardisés en Europe	Taux d'incidence standardisés au Monde
Homme	3,6	2,5
Femme	2,9	2,1

Entre 1995 et 2012, le taux d'incidence du LF en France est en augmentation dans les deux sexes, avec des taux progressant de 1,5 à 3 chez les hommes et de 1,4 à 1,9 chez les femmes pour 100 000 personnes (tableau II).

Tableau II : Taux d'incidence standardisée/ 100000 en France selon l'année						
	Année	1995	2000	2005	2010	2012
	sexe					
Incidence	Homme	1,5	1,8	2,1	2,4	3,0
	Femme	1,4	1,6	1,8	2,0	1,9

4.1.2 Age

Le taux d'incidence augmente avec l'âge pour atteindre un maximum de 14/ 100 000 habitants/an pour les deux sexes entre 70 et 80 ans. La médiane d'âge de survenue est de 64 ans chez l'homme et de 66 ans chez la femme [15].

4.1.3 Sexe

Les données du centre international de recherche sur le cancer (IARC) montrent que les LNH sont plus fréquent chez l'homme que chez la femme avec un rapport homme /femme entre 1,3-2 [16].

4.2 Epidémiologie analytique

L'étiologie des lymphomes folliculaires n'est pas précisément connue. Cependant un certain nombre de facteurs de risque sont retenus tels que : les facteurs génétiques (translocations chromosomiques), l'immunodépression (congénitale ou acquise), l'exposition à des radiations ionisantes, l'exposition à des toxiques chimiques (certains solvants, pesticides, herbicides, le benzène, la dioxine...), ainsi que l'augmentation de la moyenne d'âge de la population mondiale [17].

4.2.1 Facteurs génétiques

4.2.1.1 Facteurs familiaux

Le rôle de l'hérédité a été confirmé, avec une augmentation de risque de plus de 50% en cas de LMNH chez un apparenté du 1^{er} degré et surtout dans la fratrie [18].

4.2.1.2 Affections génétiques

L'immunodépression congénitale, tels que les déficits immunitaires congénitaux chez les patients atteints de syndrome de Wiskott-Aldrich, et d'ataxie-télangiectasie présentent un risque de 25 % à peu près pour développer un lymphome B [19].

4.2.2 Facteurs acquis

4.2.2.1 Les virus

L'implication des virus dans la genèse des lymphomes folliculaires est beaucoup moins fréquente que dans les autres types de lymphomes

4.2.2.1.1 VIH

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) entraîne un risque de développer plusieurs types de lymphomes [20]. L'introduction du traitement antiviral a considérablement réduit l'incidence des lymphomes chez les patients VIH positifs.

4.2.2.1.2 EBV

Le virus d'Epstein-Barr est associé aux lymphomes de Burkitt de forme africaine, aux lymphomes des immunodéprimés ou post-transplantation [21].

4.2.2.2.3 HHV8

Le virus humain du groupe herpès de type 8 (HHV8) est retrouvé dans les lymphomes des séreuses et dans les lymphomes secondaires à une maladie de Castelman, mais souvent en association avec le VIH ou EBV [22].

4.2.2.2.4 VHC

Des études en Europe et en Asie ont montré une fréquence accrue des lymphomes chez les patients qui ont une sérologie positive pour VHC [23, 24].

4.2.2.2.5 VHB

L'infection par le virus de l'hépatite B est associée à un risque élevé de lymphome surtout dans la population asiatique [25]. La prophylaxie par le lamivudine a réduit la réactivation de VHB chez les patients recevant une chimiothérapie ou immunothérapie [26].

4.2.2.2 Facteurs individuels

4.2.2.2.1 Alimentation et obésité

L'obésité et les aliments riches en graisse, en viandes et en produits laitiers ont été identifiés comme facteurs de risque, au contraire, la consommation de légumes, de poisson aurait un effet protecteur sur l'apparition d'un LMNH [27].

4.2.2.2.2 Tabac et Alcool

Une étude cas témoin soutient l'hypothèse que le tabac augmente le risque de lymphome folliculaire [28], d'autres études ont montré que la consommation de vin réduit le risque de LMNH [29].

4.2.2.2.3 Teinture des cheveux

Les teintures des cheveux ont joué un rôle dans l'apparition des LMNH avant la modification de leur composition en 1980 [30].

4.2.2.3 Pathologies associées

4.2.2.3.1 Maladies auto-immunes

Certaines maladies auto-immunes (syndrome de sjogren, lupus érythémateux disséminé, maladie cœliaque) sont reconnues comme facteurs de risque [31].

4.2.2.3.2 Allergie

Des études ont rapporté une association inversée entre lymphome et allergies. Les résultats montrent un risque apparemment diminué de lymphome chez les sujets atopiques [32].

4.2.2.3.3 Amygdalectomie

Un risque élevé de lymphome a été rapporté après amygdalectomie au plus jeune âge [33].

4.2.2.4 Facteurs de l'environnement non professionnels

4.2.2.4.1 Expositions solaires

Lerôle protecteur de l'exposition solaire et en particulier celle aux ultraviolets a été confirmée à large échelle. Cet effet protecteur concerne les lymphomes B mais pas les lymphomes T [34].

4.2.2.4.2 Radiations ionisantes

L'exposition aux radiations ionisantes n'a pas été retenue comme facteur favorisant [35].

2.2.5 Facteurs de risque professionnels

Le travail en imprimerie, dans l'industrie du bois et dans l'élevage sont avancés par certaines études comme facteurs de risque mais cela demande à être confirmé [36].

L'exposition à certains toxiques comme à la dioxine a été démontrée, alors que l'exposition à différents pesticides et plus délicate à objectiver [37,38].

Le benzène est expérimentalement lymphomagène, toutefois, les études épidémiologiques ne montrent pas d'association à un risque accru de LMNH [39].

5. PATHOGENIE

5.1 Rappel histologique et fonctionnel

5.1.1 Organisation du tissu lymphoïde

Le tissu lymphoïde représente le lieu de différenciation et de maturation des différentes lignées lymphocytaires. Ce tissu se répartit soit en organes, soit sous forme d'infiltrats lymphoïde diffus [40].

- **Les organes lymphoïdes primaires** sont représentés par le thymus et la moelle osseuse
- **Les organes lymphoïdes périphériques incluent** la rate, les ganglions lymphatiques et les formations lymphoïdes associées aux muqueuses (amygdales, plaques de Peyer et tissu lymphoïde diffus) ainsi que le tissu lymphoïde cutané. Des lymphocytes sont présents de façon diffuse dans presque tous les organes et tissus, à l'exception du système nerveux central.

5.1.2 Structure des ganglions

Les ganglions sont des formations nodulaires réniformes, entourées d'une capsule fibreuse et mesurant physiologiquement moins d'un centimètre. La capsule est séparée du parenchyme ganglionnaire par un sinus [41].

Composition du ganglion (**figure1**) :

- Une zone corticale externe siège de follicules lymphoïdes (lymphocytes B).
- Une zone para corticale où se trouvent des lymphocytes T et des cellules dendritiques.
- Une zone médullaire composée d'une partie centrale, peu cellulaire, contenant en abondance des sinus et entre les sinus se trouvent les cellules lymphoïdes organisées en cordons qui contiennent de nombreux plasmocytes, des macrophages et un mélange de lymphocytes B et T plasmocytes.

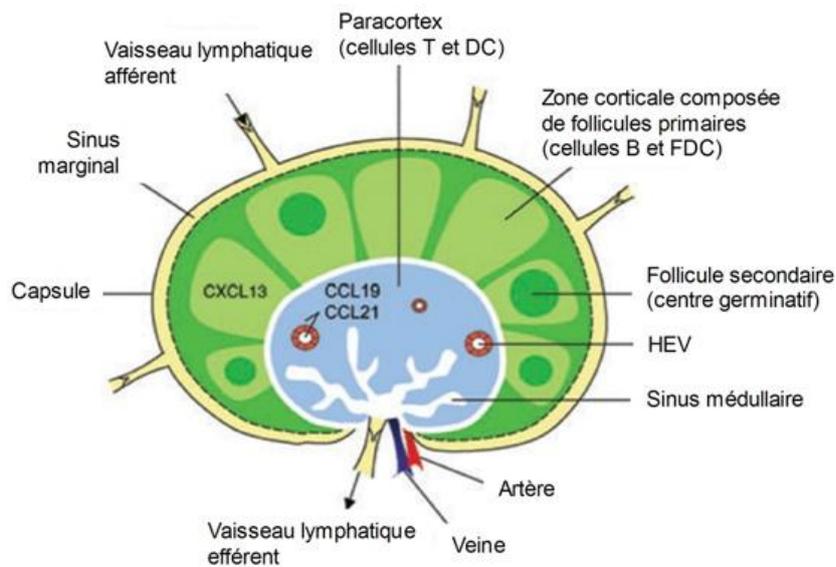


Figure1 : Structure d'un ganglion lymphatique

5.1.3 Follicules primaires et secondaires

5.1.3.1 Follicules primaires

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

5.1.3.2 Follicules secondaires

Ils sont observés après stimulation antigénique et constitués par :

- Une zone appelée, manteau en périphérie (reste du follicule primaire).
- Un centre germinatif composé d'une région sombre hébergeant les centroblastes pouvant être le siège de prolifération lymphoïde, de mutations physiologiques propres à cette lignée et d'une région claire, faite de « centrocytes », petites cellules à noyaux activés et de cellules dendritiques, siège de la sélection par l'antigène des lymphocytes qui se différencient en cellules B mémoires et en plasmocytes [40].

5.2 Différenciation lymphoïde B (figure 2)

5.2.1 Différenciation des cellules B normales

Les précurseurs lymphoïdes B médullaires comportent trois stades de différenciation : pro-B, pré-B et cellules B immatures. Les cellules Pro-B évoluent sous l'action de transcriptase PAX5 en cellules pré-B avec l'apparition des premiers marqueurs B : CD19 et CD79a, puis l'expression de CD 22, CD20 et l'antigène CALLA (CD10) [42]. C'est à ces stades de différenciations médullaires que s'effectuent les réarrangements des gènes V (pour variables), D

(pour diversité), J (pour jonction) codant pour les chaînes lourdes et légères des Ig, en absence de contact avec l'antigène. Le processus est régulé par deux enzymes (RAG1 et RAG2). Les cellules lymphoïdes gagnent le sang et les organes lymphoïdes secondaires (rate, Ganglion et le système MALT : tissu lymphoïde associé aux muqueuses). Les cellules B matures naïves périphériques s'associent aux cellules folliculaires dendritiques pour former les follicules primaires. Une sous population de lymphocytes B « naïf » expriment des antigènes normalement associés aux lymphocytes T [43].

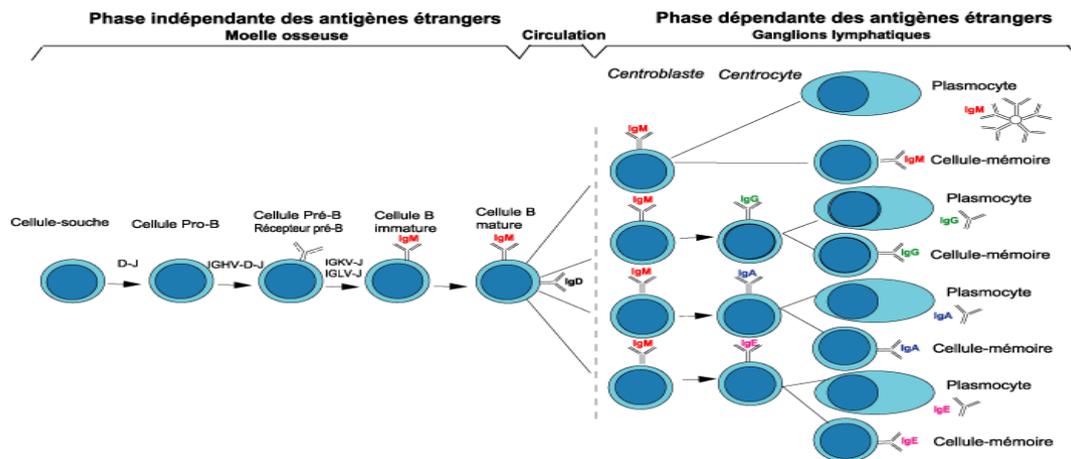


Figure 2 : différenciation des lymphocytes B

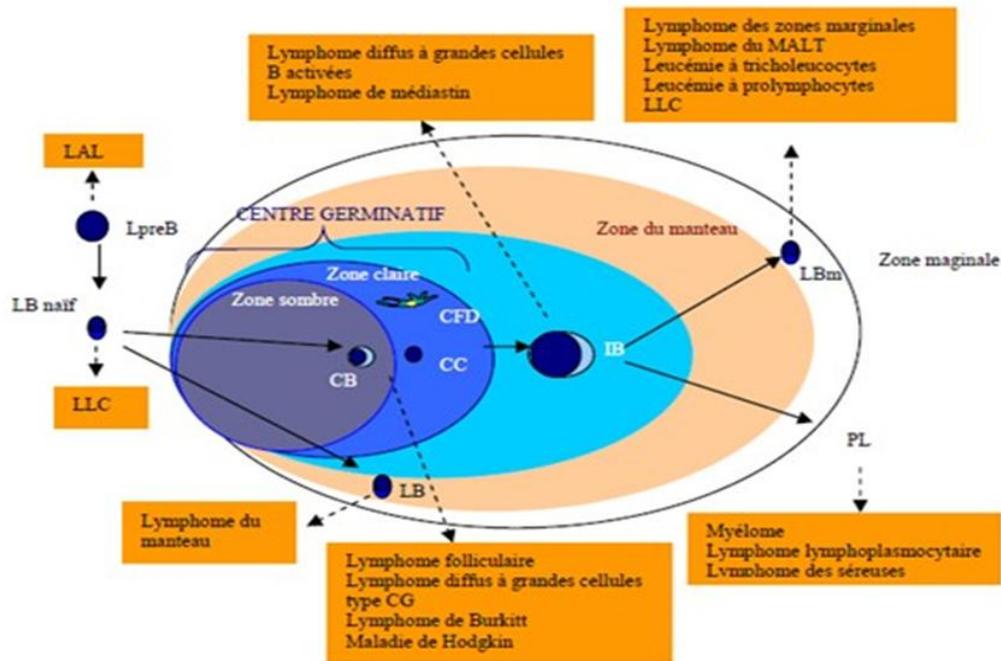
5.2.2 Modifications morphologiques de lymphocytes B secondaires à une stimulation antigénique

Après une stimulation antigénique, certains cellules naïves se différencient en centroblastes, d'autres lymphocytes ne participant pas à la réaction immunologique se placent en périphérie et forment la zone du manteau et ainsi forment les follicules secondaires avec un centre germinatif qui est la source de nombreux types de lymphomes (**figure3**).

Le lymphocyte prolifère alors dans la zone sombre du centre germinatif en centroblastes, ces derniers perdent leurs Ig de surface, les centroblastes se différencient à leur tour en cellules à noyaux encochés qui sont les centrocytes qui migrent dans la zone claire.

Les centrocytes expriment de nouveau les Ig de surface (le plus souvent IgG), ils se différencient en lymphocytes B mémoires et quittent le centre germinatif pour constituer un pool au niveau de la zone marginale où ils deviennent des plasmoblastes terminant leur différenciation en plasmocytes dans la moelle osseuse.

La différenciation vers la lignée plasmocytaire se caractérise par l'apparition d'Ig cytoplasmique, l'acquisition de nouveaux antigènes (CD38) et la perte de la plupart des antigènes (CD19, CD20, CD22) [43].



Composition d'un follicule secondaire
 LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique ; LLC : Leucémie lymphoïde chronique ; LpreB : prélymphocyte B ; LB : lymphocyte B ; CB : centroblaste, CC, centrocyte, CFD : cellule folliculaire dendritique ; IB : immunoblaste ; LBm Lymphocyte B mémoire ; PL : plasmocyte

Figure 3 : Composition du follicule secondaire

6. PHYSIOPATHOLOGIE

6.1 Introduction

Le lymphome folliculaire est habituellement caractérisé par la translocation $t(14 ; 18)$ ($q32 ; q21$), qui place l'oncogène BCL2 sous le contrôle du promoteur des chaînes lourdes d'immunoglobulines. Il s'agit d'un paradigme de transformation cellulaire par hyper expression d'un oncogène BCL2 jouant un rôle anti-apoptotique essentiel. Cependant, ce modèle d'oncogénèse est variable comme cela a été démontré dans plusieurs études, en effet dans environ 10% des cas, il existe une proportion de lymphomes folliculaires sans cette translocation, concluant que celle-ci n'est pas un pré-requis nécessaire à la lymphomagenèse. D'autre part la translocation (14 ; 18) n'est pas spécifique du lymphome folliculaire, mais peut être observée dans d'autre hémopathie lymphoïde, comme les lymphomes diffus à grandes cellules B. Enfin, et surtout, la translocation $t(14 ; 18)$ peut être détectée à des taux faible chez des individus sains

[44]. Ces affirmations attestent que cette anomalie cytogénétique n'est pas suffisante pour le développement du lymphome folliculaire.

Ainsi, un modèle d'oncogenèse multi-étapes est proposé :

Une des premières étapes est probablement l'acquisition de la translocation t(14 ;18)(**figure4**), qui est médiée par le complexe RAG(recombinationactivatinggene),normalement impliqué dans la recombinaison V(D)J lors des stades médullaires précoces de la lymphopoïèse B[45].

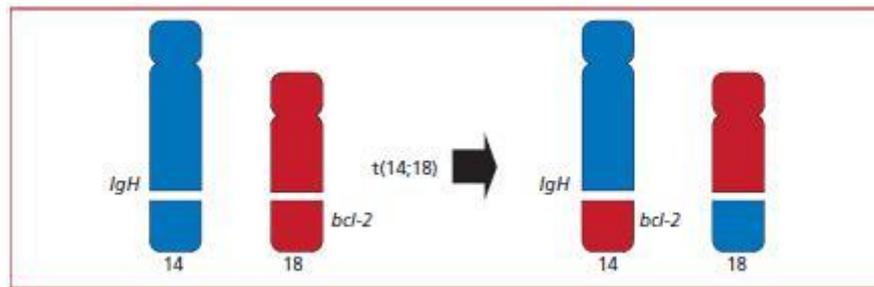


Figure 4 : Translocation t (14 ; 18) au sein des lymphocytes B retrouvée dans le Lymphome Folliculaire

Le lymphocyte B porteur de la translocation t(14 ;18)accomplit alors des passages itératifs dans le centre germinatif où il accumule des mutations somatiques favorisées par l'enzyme AICD (activation induced cytosine deaminase),impliqué dans le processus d'hyper mutation somatique des lymphocytes B normaux . Cette phase de passages répétés dans le centre germinatif a été récemment bien démontrée.

6.2 Mutations principales

6.2.1 Mutations des régulateurs épigénétiques

Les mutations de gènes impliqués dans la structure de la chromatine sont observées dans la quasi-totalité des lymphomes folliculaires, avec des fréquences alléliques souvent élevées témoignant de leur caractère clonal, précocement acquis lors de la lymphomagenèse, ces mutations peuvent toucher les gènes impliqués dans les modifications post-traductionnelles des histones :

-Mutation activatrice d'EZH2 (Y641) décrite dans environ 25% des lymphomes folliculaires [46]. EZH2 est la protéine catalytique du complexe PRC2 qui est responsable de la méthylation du résidu lysine 27 de l'histone H3(H3K27).

- Mutation inactivatrice de KMT2D, décrites dans 90% des lymphomes folliculaires et aboutissant à la moindre méthylation de la lysine 4 de l'histone H3(H3K4). Le rôle oncogénique de ces mutations a été démontré dans deux modèles murins [47].

-Mutations inactivatrices des acétyl-transférases (CREBBP, EP300, respectivement dans 50% et 20% des cas) dont l'action oncogénique repose sur les modifications des histones et également des protéines non-histones (dont P53, BCL6, etc)[48].

-Mutations de gènes impliqués dans le complexe de remodelage de la chromatine SWI /SNF ont également été décrites en particulier ARID1A (15% des cas).

6.2.2 Mutations activatrices de la voie du BCR et des voies de signalisation

Les signaux de survie et de prolifération provenant du récepteur à l'antigène (B cellreceptor) ont un rôle majeur dans la lymphomogénèse comme en témoigne, les succès thérapeutiques de l'ibrutinib ou de l'idélalisib. L'importance de la voie du BCR dans le lymphome folliculaire est soulignée par le « paradoxe allélique » : en effet, il existe un switch sur l'allèle transloquée, les cellules lymphomateuses continuent d'exprimer un BCR de type IgM à partir de l'autre allèle d'immunoglobuline. L'expression d'une IgM favorise les cycles de réentrée dans le centre germinatif et permet une signalisation chronique active favorisant la survie et la prolifération.

Dans le lymphome folliculaire, plusieurs mécanismes peuvent aboutir à l'activation du BCR :

- Création de sites de glycosylation stéréotypés par les mécanismes d'hypermutation somatique de la partie variable du BCR, permettant l'activation du BCR par la liaison à des lectines des cellules du microenvironnement [49].

-Mutations activatrices des protéines de signalisation comme CD79b, BTK, CARD11 ou TNFAIP3, qui concerneraient presque la moitié des patients [50].

- Il faut noter également la mise en évidence chez environ un quart des patients de mutations récurrentes conduisant à l'activation du complexe mTORC1 (RRAGC, ATP6AP1, ATP6V1B2), dont l'intérêt thérapeutique (utilisation de ces deux molécules: temsirolimus, évérolium) reste à démontrer [51].

6.2.3 Mutations favorisant l'évasion immune

L'importance des interactions entre tumeur et système immunitaire est désormais reconnue, notamment avec l'avènement des thérapies visant à restaurer l'immunité anti-tumorale (inhibiteurs d'immune checkpoints), les mutations de CREBBP pourraient constituer un mécanisme d'échappement au système immunitaire, via l'inhibiteur de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité [52].

De la même manière, les mutations de TNFRSF14 (codant pour le récepteur HVEM, environ 1/3 des patients) induisant des modifications du microenvironnement tumoral qui favorisent l'atolérance immunitaire [53], on notera que ce gène appartient à la région minimale de délétion en 1p36 (1p 36 .22-33) dont la présence est prédictive du risque de transformation.

6.2.4 Autres évènements récurrents

-On peut estimer que toutes les mutations codantes ayant une récurrence supérieure à 5% ont été découvertes. L'essentiel reste de comprendre leurs rôles dans l'oncogenèse, pour passer d'une approche descriptive à des perspectives thérapeutiques. Parmi les mutations récurrentes, citons encore celles touchant les facteurs de transcription FOXO1, MEF2B ou XBP1 et les gènes codant les histones.

-Notons enfin l'existence de deux sous-types de lymphome folliculaire caractérisé au plan moléculaire par des mutations de la voie MAP Kinase (MAP 2K1, 42% des cas, RRAS ou MAPK1) et par l'absence de mutation de la machinerie épigénétique.

- Les lymphomes folliculaires associés à des mutations de la voie Notch (Notch 1 ou 2) dont 7 cas ont été rapportés dans une série de 114 lymphomes folliculaires et qui pourraient être associés à une plus grande agressivité [54].

-Le lymphome folliculaire est une pathologie des ganglions lymphatiques. Elle résulte de la transformation maligne de cellules lymphocytaires de type B issues du centre germinatif des follicules ganglionnaires ou de la moelle osseuse.

Au cours de la différenciation B, la cellule lymphocytaire de type B va subir différentes modifications : génomiques, morphologiques et phénotypiques ainsi qu'un réarrangement des gènes des immunoglobulines, une apparition des gènes de différenciations regroupés selon leur « cluster de différenciation » (CD), une modification de la forme et de la taille des cellules.

-La maturation des lymphocytes B (**Figure 5**) débute lorsque les cellules lymphoïdes B migrent de leur site primaire, la moelle osseuse, vers les organes lymphoïdes périphériques, siège de la réponse immune dépendante de l'antigène.

Lymphome Folliculaire

t(14;18): un marqueur sanguin prédictif

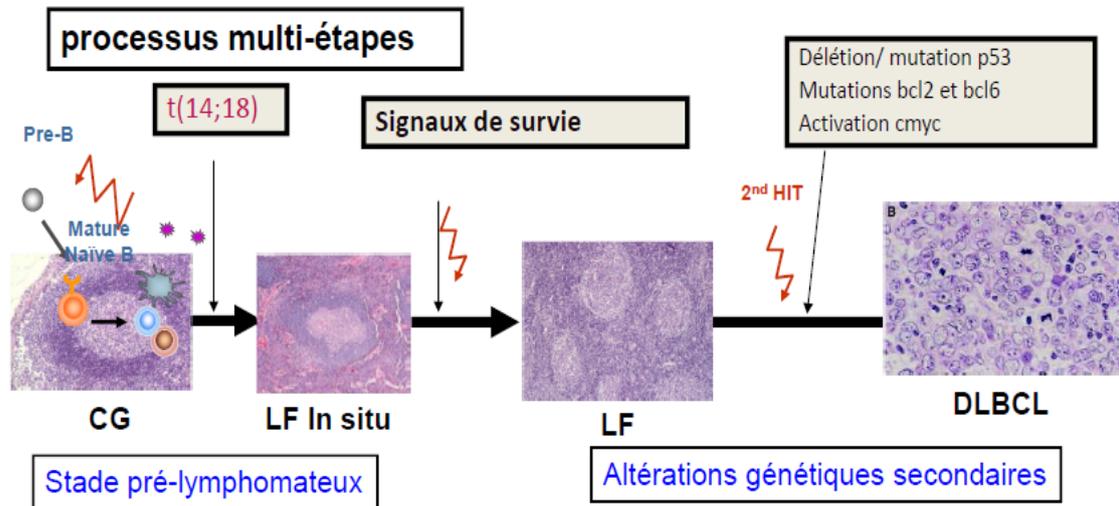


Figure 5 : Modifications génomiques, morphologiques et phénotypiques de la cellule lymphoïde B d'après Fermand J-P[54]

La première étape, dans l'organe lymphoïde primaire, conduit au développement d'un lymphocyte B mature, naïf, IgM+ et IgG+. Lors de cette étape, sont présents quatre stades de différenciation :

- Les cellules de type pro-B (progéniteurs B).
- Les cellules de type pré-B (précurseurs B).
- Les cellules B naïves immatures.
- Les cellules B naïves matures (CD5+ et CD20+).

La seconde étape a lieu au sein des organes lymphoïdes périphériques (comme les ganglions, la rate...). Ils sont organisés en différentes zones : (B-dépendantes) et (thymodépendantes) où sont identifiées plusieurs populations lymphocytaires B qui diffèrent en fonction de la rencontre avec l'antigène et la maturation :

- Les lymphocytes pré-centres germinatifs ou vierges.
- Les lymphocytes du centre germinatif.
- Les lymphocytes post-centre germinatif (lymphocytes B mémoires et les plasmocytes).

La transformation maligne des cellules lymphocytaires de type B est la conséquence d'une série de modifications cellulaires aboutissant à une dérégulation du cycle cellulaire et de l'apoptose.

Au cours de la lymphopoïèse de type B, peuvent subvenir les premiers événements oncogénétiques favorisant la survenue d'un lymphome folliculaire, notamment lors des processus de réarrangement des gènes codant pour les immunoglobulines (**Figure 6**).

-C'est au cours de la différenciation lymphocytaire B dans la moelle osseuse, plus précisément lors d'un réarrangement VDJ, sur un des 2 allèles, que peut subvenir un réarrangement chromosomique accidentel juxtaposant le gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines (IgH) et un gène codant pour une protéine anti-apoptotique, la protéine Bcl-2. Cette translocation t(14;18) place le gène bcl-2 sous le contrôle des séquences régulatrices des gènes codant pour les IgH, induisant une augmentation de son expression, ce qui confère un avantage de survie à la cellule B porteuse de l'anomalie par un défaut d'apoptose [54].

Cette translocation t(14;18), responsable de la surexpression de la protéine bcl-2, est présente dans 80 à 90% des cas [55].

- D'autres anomalies génétiques supplémentaires à la translocation (14, 18) ont été détectées comme des mutations du gène MLL2 (88,5% des cas) et des mutations du gène MEF2B (13,4% des cas) [56].

- Il existe d'autres anomalies génétiques comme des mutations du BCR qui favorisent une stimulation continue en l'absence d'antigène.

-D'autre part, une étude suggère que l'invasion extra-ganglionnaire du lymphome folliculaire pourrait dépendre des cellules immunitaires associées aux cellules tumorales au sein des ganglions.

Ainsi il aurait existé un envahissement médullaire supérieur quand le nombre de lymphocytes T CD8+ et de macrophages CD68+ présents dans le microenvironnement tumoral ganglionnaire était significativement moins important comparé aux cas sans envahissement de la moelle osseuse [57].

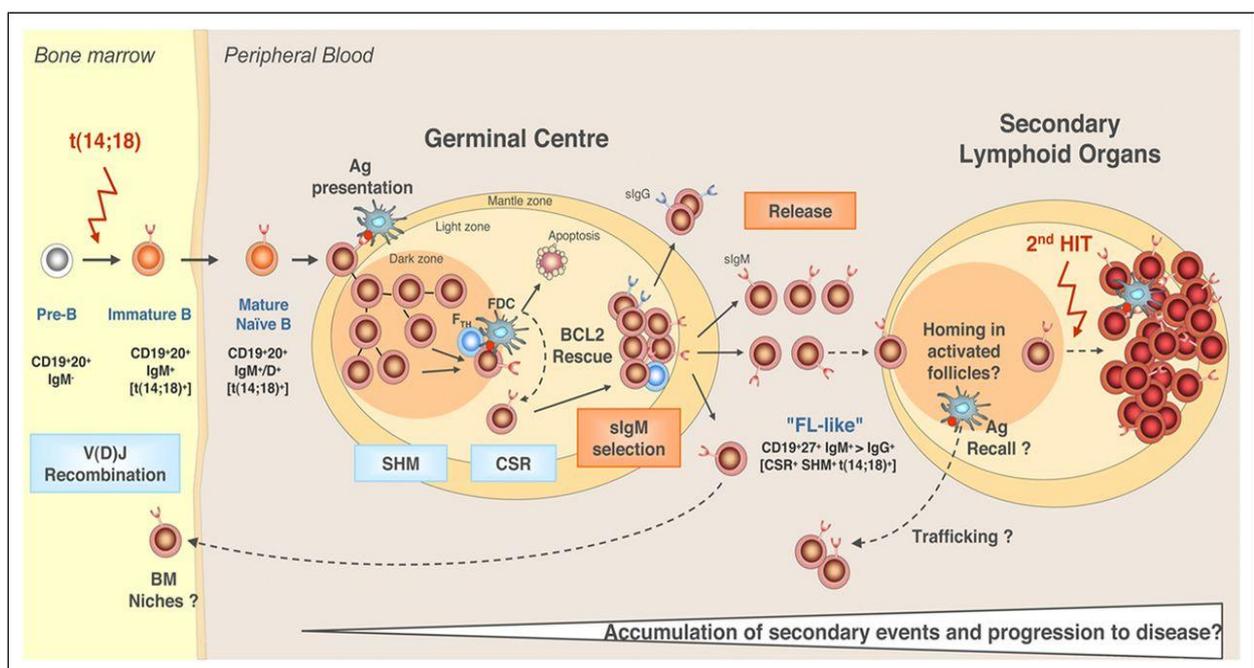


Figure 6 : Pathogénie des lymphomes folliculaires d'après Stevenson FK [56].

6.2.5 Rôle du microenvironnement dans la pathogénie du LF

Les cellules du LF ne se caractérisent pas par les anomalies intrinsèques mais par de riches interactions fonctionnelles avec leur microenvironnement. A ce titre, le LF apparaît comme un des modèles les plus caractéristiques de la relation réciproque hôte-tumeur dans les maladies hématologiques au même titre que le myélome [58,59] ou la LLC [60,61].

Ainsi les cellules du LF interagissent avec plusieurs types cellulaires dont les cellules folliculaires dendritiques (CFD), les cellules réticulaires dendritiques (CRD), les cellules de l'immunité innée et adaptative, et les cellules endothéliales. Ces interactions peuvent se réaliser via des contacts directs, des intégrines, ou des facteurs solubles. Ces interactions sont essentielles pour l'expansion tumorale comme le suggère la difficulté de cultiver in vitro les cellules de LF en l'absence de cellules stromales ou de stimulation du récepteur CD40 (Figure 7).

6.2.5.1 Les cellules endothéliales:

Comme pour la plupart des tumeurs humaines, les lymphomes, y compris les LF, se caractérisent par une néo-angiogénèse stimulée par la production de facteurs pro-angiogéniques par les cellules lymphomateuses dont le VEGF- α [62]. Le VEGF stimule la prolifération des cellules endothéliales mais exerce aussi un effet trophique sur les cellules de LF [63, 64, 65]. Le principal facteur qui conduit les cellules tumorales à produire du VEGF est l'hypoxie via HIF-1. Toutefois, ce paramètre métabolique n'a pas reçu d'attention particulière dans les LF alors que la réalité de l'hypoxie a été documentée dans les LBDGC [66].

Une première tentative réalisée n'a pas été concluante, possiblement du fait de la qualité de l'anticorps anti-HIF-1 utilisé. Si la réalité de l'hyperplasie des vaisseaux sanguins dans les LF ne fait pas de doute, les modifications éventuelles de la densité et de l'architecture des vaisseaux lymphatiques n'ont pas été étudiées. Cette inconnue devrait être levée compte tenu du rôle important des lymphatiques dans la migration des cellules tumorales (les cellules de LF présentent un potentiel migratoire élevé in vivo) mais aussi compte tenu du rôle des lymphatiques afférents pour l'accès à la tumeur des cellules immuno-compétentes. Il en est de même des structures vasculaires telles que les « high endothelial veinules (HEV) » nécessaires au transit des lymphocytes T de la circulation vers les tissus lymphoïdes et que l'on sait détériorées dans les cancers [67, 68,69].

6.2.5.2 Les cellules myéloïdes immuno-suppressives (MDSC: myeloid-

derived suppressor cells) sont caractérisées par l'expression de marqueurs myéloïdes immatures tels que CD34, CD33, CD15, CD16 et le plus souvent CD14⁺ HLA-DR⁻ [70]. En effet, elles ont la capacité d'inhiber la réponse immunitaire, notamment les lymphocytes T effecteurs en

produisant 2 enzymes : iNOS (inducible nitric oxide synthase) qui convertit la L-arginine en monoxyde d'azote (NO) et en L-citrulline, et l'arginase1 (Arg1) qui prive le milieu en L-arginine. Ces deux enzymes ont pour effet d'inhiber la prolifération cellulaire et/ou d'induire l'apoptose des lymphocytes T [72,73].

L'absence de L-arginine résulte en la perte de la chaîne CD3 ζ du récepteur des cellules T [74,75] entraînant le blocage de l'activation du TCR et de la production d'IL-2. D'autre part, la privation en arginine et la production d'urée altèrent également la stabilité des ARNm des lymphocytes T notamment de l'ARNm de l'IL-2. De plus, le NO libéré, inhibe la phosphorylation, et donc l'activation, des protéines de signalisation impliquées dans la voie du récepteur de l'IL-2 [76,77]. Il a été par ailleurs montré que les MDSC empêchent la liaison du complexe peptide-CMH au TCR, via la nitrosylation de résidus thyrosines sur le complexe TCR-CD8 [78]. Ce mécanisme fait intervenir la production de radicaux oxygènes et de peroxy-nitrites et dépend d'un contact cellulaire direct.

Les MDSC peuvent également indirectement inhiber l'activation et la prolifération des cellules T CD4⁺ ou T CD8⁺ directement ou via les T_{reg}. En effet, les MDSC facilitent le recrutement via l'interaction CCL5/CCR5 [79] et l'expansion des T_{reg} [80,81]. La sécrétion des cytokines TGF et IL-10 par les MDSC entraîne respectivement une diminution des propriétés cytotoxiques des CTL [85] et une polarisation des macrophages de type M2 [86].

6.2.5.3 Les Cellules stromales mésenchymateuses (CSM): Cellules Folliculaires Dendritiques (CFD) et les Cellules Réticulaires Fibroblastiques (CRF).

Les CSM ont des propriétés chémo-attractantes. En effet, elles permettent le recrutement via CXCL12 (ligand de CXCR4) des LF exprimant CXCR4^{hi}, CXCR5^{hi} et CCR7^{lo} [87]. Associée à la production de CXCL12, CXCL13 et sécrétée par les CSM, contribuent au recrutement des cellules LF à l'intérieur des follicules lymphomateux [88]. Les CSM participent également à l'expansion des cellules LF en se liant aux molécules LFA-1 et VLA-4 présentes sur les cellules de LF via leurs molécules d'adhésion ICAM1 et VCAM-1/CD106 up régulées dans le LF. D'autre part, VLA-4 ainsi activé pourrait induire un signal de survie aux cellules LF [89]. Les CFD présentent aussi l'antigène aux cellules de LF et leur fournissent des molécules stimulatrices comme l'IL-15, BAFF et le HGF (hepatocyte growth factor) qui pourraient toutes jouer un rôle dans la promotion de l'expansion des cellules folliculaires dans le CG et contribueraient à la résistance des cellules LF à l'apoptose [90,91]. Les cellules de LF permettent aussi le développement de CSM pro-tumorales de différenciation CRF secondaire à la sécrétion de TNF α et lymphotoxine LT- α 1 β 2, cytokines participant à la différenciation et à la croissance

des organes lymphoïdes secondaires. De plus, les cellules de LF sont susceptibles notamment par l'IL4 de moduler la signalisation et le métabolisme des CFD [92,93].

Le rôle des cellules stromales est complexe permettant aussi bien le recrutement des cellules du LF que leur expansion, en induisant notamment un milieu environnant favorable à leur développement [94]. Les cellules stromales favorisent le recrutement des cellules du LF (FL B cells) via des cytokines telles que CXCL12 et CXCL13 et leur croissance réciproque (BAFF et HGF). En retour, les LF secrètent des lymphotoxines (LT- α 1 β 2) et TNF α induisant la différenciation des cellules stromales en cellules supportives du LF (appelées CRF-like).

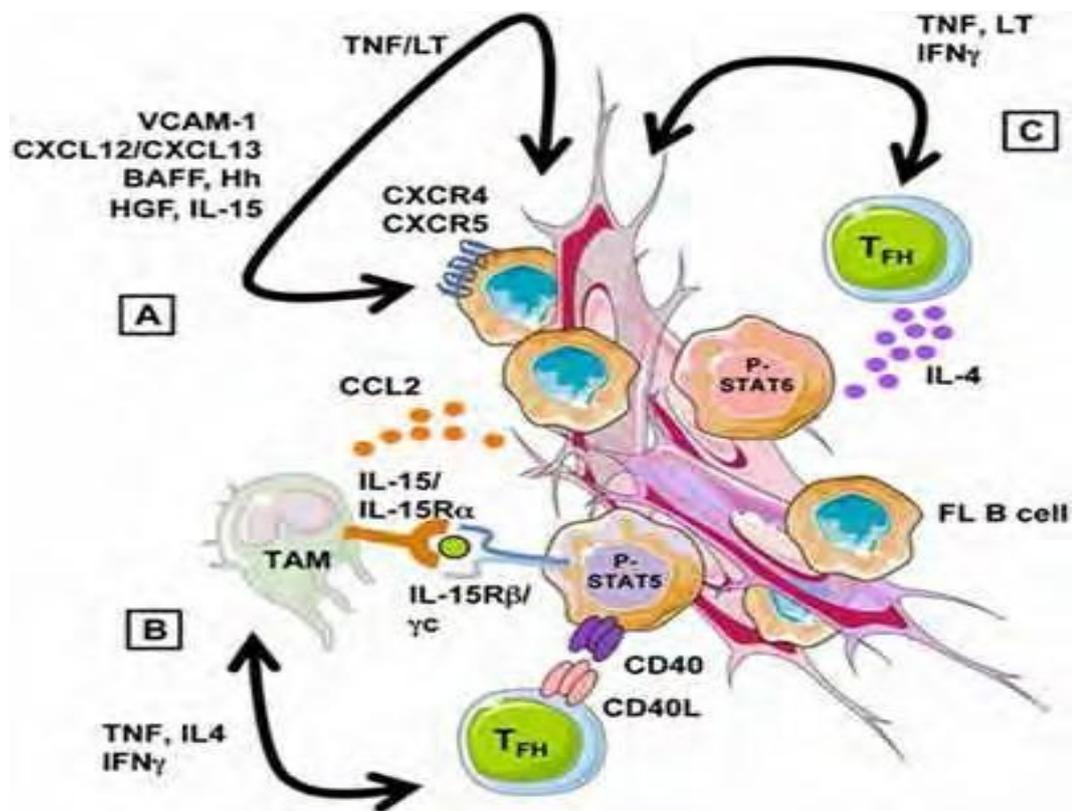


Figure 7 : Rôle du microenvironnement dans la pathogénie du LF d'après (Mourcin et al) [88]

Ces cellules secrètent CCL2, qui favorise le recrutement de monocytes et leur polarisation in situ en macrophages immunosuppresseurs type M2 ou TAM2. Ces derniers secrètent de l'IL-15, et en coopération avec les T_{FH} (qui eux entrent en contact direct via CD40L-CD40 avec les FL-B cells), activent la voie STAT5 dépendante dans les cellules de LF. De plus, les T_{FH} participent à cet environnement immunosuppresseur en sécrétant non seulement les lymphotoxines (LT- α 1 β 2) et TNF α favorisant le développement des cellules CRF-like mais aussi l'IL-4 qui favorise la polarisation des macrophages de type M2 et la survie des FL-B cells via la voie STAT6 dépendante.

6. 2.5.4 Les macrophages:

Les macrophages de type M1 ou « classically activated cells » (induits via IFN γ ou l'interaction des Toll Like Receptor/TLR) stimulant une réponse immune de type T_H1 via la sécrétion IL-12 ou IL-23 et participant à la régression tumorale ou anti- infectieuse, et les macrophages de type M2 ou « alternatively activated cells » (induits par IL-10, IL-4 ou IL-13) sécrétant IL-10, CCL17, CCL22, favorisant l'angiogenèse, la réparation et contribuant à l'immunosuppression en favorisant une réponse de type T_H2[95,96].

Dans les tumeurs, on observe une forte proportion de TAM (Tumeur associated macrophages) de type M2 participant à la progression tumorale. Ces derniers sont recrutés dans la tumeur par des chimiokines telles que CCL2, CXCL12, des cytokines IL-6 ou des facteurs de croissance M-CSF (Macrophage colony-stimulating factor) et VEGF (Vascular endothelial growth factor) [97,98].

Les TAM2 vont favoriser d'une part le recrutement des T_{reg} en sécrétant par exemple CCL22, une réponse de type Th2 en sécrétant par exemple CCL17 et CCL22, et induire un environnement cytokinique immunosuppresseur en sécrétant TGF- α ou IL-10[99].

Les TAM peuvent également inhiber la fonction des T CD8⁺ directement via l'interaction avec PD-1 (programmed death receptor) ou en activant le métabolisme de L-Arginine [100].

Enfin, ils produisent également des facteurs angiogéniques pro-tumoraux et libèrent des enzymes participant à la progression tumorale ou à l'évolution métastatique tels que les métalloprotéases (MMPs) ou des cytokines TNF- α ou IL-1[95].

6.2.5.5 Les lymphocytes T et Natural Killer (NK) :

Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL ; cytotoxic T lymphocytes) jouent un rôle essentiel dans la réponse anti-tumorale non hématopoïétique et un nombre important de lymphocytes T CD8 serait en faveur d'un bon pronostic [101,102].

De plus la manière dont les lymphocytes T CD8⁺ infiltrent le tissu tumoral ou se distribuent autour des cellules LF et leur rôle fonctionnel, notamment leur capacité à lyser les cellules tumorales ou à établir des contacts synaptiques, restent à définir, par contre, de nombreuses études immuno-histochimiques ou de profils d'expression génique soulignent l'influence architecturale ou fonctionnelle des cellules immunitaires vis-à-vis du pronostic du LF [104,105]. Les premières corrélations ont pu déterminer qu'une prédominance de cellules T ou de l'expression de gènes dépendant d'une réponse T serait d'un meilleur pronostic qu'une réponse induite par les macrophages [106,107]. Par la suite de nombreux travaux ont permis de définir les différentes sous populations corrélées au pronostic de la maladie en étudiant successivement les lymphocytes T CD4⁺ : lymphocytes T helper 1 (T_H1) ou T helper 2 (T_H2), lymphocytes T régulateurs (T_{regs}) (sur la base de leur phénotype immuno-histochimique FOXP3, lymphocytes T folliculaires helper (T_{FH}) (sur la base de leur phénotype PD1 ou CD57) et les lymphocytes T CD8⁺ [104,107], par exemple, de multiples travaux ont décrit l'accumulation de lymphocytes T_{regs}FOXP3⁺ dans les LF [108,109] mais sans caractérisation précise de leur fonction in vivo. Cela étant, il est admis que les lymphocytes T_{regs} participent à l'atténuation des fonctions effectrices des lymphocytes T_H1 et des CTL et à induire un environnement immunosuppresseur pro-tumoral [110].

Dans les LF, il a été rapporté que les lymphocytes T_{regs}, via leur interaction PD-L1/PD-1, inhiberaient non seulement la prolifération des T effecteurs mais aussi la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et la fonction de lyse des CTL [112,113].

De plus les cellules LF favoriseraient leur recrutement en sécrétant CCL22 se fixant au Récepteur CCR4 des T_{regs} et stimuleraient la conversion des lymphocytes T effecteurs en lymphocytes T_{regs} via leur interaction CD70-CD27. Des études in vitro, montrent que la population T_{regs} va inhiber l'activation des T effecteurs CD4⁺ et CD8⁺ et favoriser un milieu immunosuppresseur directement via par exemple l'interaction PD-L1/PD-1 ou en sécrétant des cytokines pro-tumorales telles que TGF et IL-10 [112,113].

Aux côtés des lymphocytes T_{regs}, les lymphocytes T_{FH} participeraient activement à l'activation des cellules de LF via les interactions CD40L-CD40 et TCR-CMH. Ainsi par la sécrétion d'IL-4 qui en se fixant sur le récepteur à IL-4 des cellules LF activerait les phosphorylations de ERK et STAT6 [114].

Enfin, il a été observé une population T_{reg} tout à fait particulière au sein des follicules lymphomateux qui exprime par exemple CXCR5 mais aussi CD25 appelée T_{FR} et aurait des propriétés immuno-suppressives alors que les T_{FH} contribueraient non seulement à l'activation des cellules LF via l'activation de STAT5 et à leur survie mais aussi leur permettraient de résister à l'apoptose induite par le rituximab [114]. Dans le microenvironnement des LF, les lymphocytes T_{reg} ($CD4^+ CD25^+ FOXP3^+$) peuvent être recrutés par les cellules tumorales sécrétant la chimiokine CCL22 qui se fixe à son récepteur CCR4 exprimé par les T_{reg} [113].

7. ASPECTS CLINIQUES

7.1 Signes révélateurs

La plupart des lymphomes folliculaires (LF) sont à point de départ ganglionnaire.

La présentation clinique habituelle est la découverte d'adénopathies (ADP) périphériques qui sont souvent multiples et d'évolution lente.

La majorité des patients se présente à un stade disséminé au diagnostic avec atteinte médullaire (70%), splénique (40%) ou hépatique (50%) [118,119].

Les symptômes peuvent être liés au volume tumoral et à la compression d'organes profonds (toux, dyspnée, douleurs abdominales ou splénomégalie). Plus rarement, le lymphome est découvert à l'occasion d'une localisation digestive (principalement le duodénum), d'une tuméfaction des parties molles, ou d'une atteinte de l'anneau de Waldeyer.

Une dissémination sanguine est observée dans 5 à 10 % des cas. Les patients rapportent parfois des signes généraux (20%): amaigrissement récent supérieur à 10 % du poids du corps, sueurs profuses nocturnes, ou fièvre inexpliquée et prolongée.

7.2 Tableaux cliniques

7.2.1 Formes ganglionnaires

Dans 75% des cas la révélation du LF est ganglionnaire. Dans un tiers des cas les adénopathies sont superficielles uniques ou multiples. Tous les territoires ganglionnaires peuvent être atteints. La taille et la consistance des adénopathies sont variables, Ces adénopathies progressent lentement et éventuellement fluctuent en taille ; des régressions spontanées peuvent survenir.

7.2.2 Formes extra-ganglionnaires

7.2.2.1 Lymphomes folliculaires digestifs

Les LF digestifs sont très rares (moins de 7% de tous les lymphomes digestif), la majorité des patients ont un stade localisé I ou IIE avec très peu d'atteinte en dehors du système digestif, il y'a une prédominance féminine. La symptomatologie est en rapport avec la localisation (occlusion pour les localisations du grêle, polype dans les colons). L'intestin grêle, et particulièrement l'iléon, est la localisation la plus fréquente, le phénotypage voire même la biologie moléculaire sont donc indispensables vu le pronostic très différent. L'évolution est souvent indolente et le pronostic est apparemment semblable à celui des LF ganglionnaires [120].

7.2.2.2 Lymphomes folliculaires cutanés primitifs

Ils représentent 40% des lymphomes cutanés, souvent situés sur le tronc et la tête, le pronostic est excellent (survie à 5 ans de 89 à 96%), les rechutes cutanées sont fréquentes mais la progression extra-cutanée est rare. Souvent, elles ne sont pas porteuses de la translocation t(14,18) [121].

7.3 Diagnostic positif

La circonstance de découverte d'un LF le plus souvent évoquée est une adénopathie superficielle mesurant plus d'un centimètre de diamètre, peu douloureuse et peu inflammatoire. Plus rarement, elle peut être de localisation extra-ganglionnaire. Le diagnostic s'effectuera grâce à une microbiopsie ou une adénectomie qui sont indispensables pour voir l'architecture folliculaire. La biopsie ganglionnaire permet de préciser le type histologique du lymphome [122].

7.3.1 Cytoponction ganglionnaire

La cytologie ganglionnaire permet souvent une orientation diagnostic et la biopsie pour étude histologique reste dans tous les cas indispensable pour le diagnostic. A l'examen Cytologique, la prolifération tumorale issue de lymphocytes de type B matures se situe typiquement dans une architecture folliculaire organisée en follicules néoplasiques, sous-tendue par un réseau de cellules folliculaires dendritiques qui renferment des centrocytes (cellules de taille petite à moyenne, noyau clivé) et des centroblastes.

7.3.2 Biopsie ganglionnaire

La biopsie est indispensable pour le diagnostic du LF. Cet examen a pour but de prélever un ou des ganglions soit en totalité soit partiellement. C'est un acte chirurgical pratiqué sous anesthésie

soit locale ou générale. La biopsie doit être prise en charge rapidement au service d'anatomopathologie afin de permettre la réalisation d'une analyse histologique, d'un immunophénotypage, et/ou IHC, d'un caryotype ou d'analyses en biologie moléculaire de manière à pouvoir ainsi parfaitement caractériser le LF [123].

L'échantillon sera séparé en 3 ou 4 fragments :

- Un fragment sera utilisé pour l'histologie et l'immunohistochimie.
- Un fragment est congelé afin de permettre un diagnostic plus précis dans certains cas difficiles. La congélation permet l'immunophénotypage avec certains anticorps non testables en paraffine et certaines études moléculaires.
- Un fragment est utilisé pour la mise en culture des cellules lymphoïdes malignes pour l'étude du caryotype.
- Le dernier fragment peut être utile si une pathologie infectieuse est suspectée, il sera mis en culture et une recherche de BK sera demandée (culture, PCR) [123].

7. 3.2.1 Localisation

Le lymphome folliculaire est principalement une maladie ganglionnaire lymphatique qui se manifeste par des adénopathies superficielles indolores, de taille fluctuante ou d'augmentation progressive avec le temps. Elles sont de localisations périphérique, hilare, médiastinale et plus rarement profondes (en sous-diaphragmatiques).

Des atteintes extra-ganglionnaires sont possibles : cutanées, hépatospléniques, digestives, pulmonaires, ORL...qui se manifestent beaucoup plus rarement [123].

Dans certains cas, le lymphome est diagnostiqué par des épanchements des séreuses et/ou des masses tumorales abdominales, responsable de compressions digestives ou des voies urinaires pouvant s'accompagner d'œdèmes des membres inférieurs.

Tableau III: Classification OMS 2008 des hémopathies lymphoïdes. LF [10]

Morphologie	Phénotype	Génétique
Cellules grandes (centroblastes) - Aspect proche d'un lymphoblaste - Noyau de contour irrégulier - Nucléoles souvent disposés en périphérie du noyau	CD20+, CD5-, CD10+ bcl2+ bcl6+	Translocation : t(14;18) Réarrangement du gène (IgH)-bcl2 (70-90% cas) Plus rarement : t(3 ; 14) et Réarrangement de bcl6 (IgH-bcl6)
Cellules petites (folliculaires) - Noyau à chromatine dense, aspect parfois en « grain de café » - Rapport N/C proche de 1 : pas de cytoplasme visible.		
Le grade se définit selon l'OMS par le nombre grandes cellules ainsi le grade 1 (<5 grandes cellules au plus), le grade 2 (5-15 grandes cellules), grade 3 (plus de 15 cellules).		

7.3.2.2 Histologie

Le diagnostic histologique du lymphome folliculaire se base sur la classification OMS 2008.

7.3.2.2.1 Aspects histologiques

-L'architecture peut être folliculaire, diffuse, ou folliculaire et diffuse. Toutefois le plus souvent, l'architecture est à prédominance folliculaire, sous-tendue par un réseau de cellules folliculaires dendritiques.

-Les zones centro-folliculaires sont homogénéisées, dépourvues de macrophages à corps tingibles et sont constitués d'un mélange de cellules:

- De taille petite à moyenne aux noyaux hyper chromatiques et encochés d'aspect centrocytique, taille proche de celle d'un petit lymphocyte, rapport N/C proche de 1, pas de cytoplasme visible, noyau à chromatine dense, mature, souvent fendu d'un sillon donnant un aspect parfois en grain de café.

- De plus grande taille aux noyaux nucléolés d'allure centroblastique, les centroblastes sont toujours présents en proportion variable. L'activité mitotique est variable, le plus souvent proportionnelle à la quantité de grandes cellules, aspect proche de celui d'un lymphoblaste,

noyau de contour irrégulier; les nucléoles (2 à 5) sont souvent disposés en périphérie du noyau, cellules rarement visibles dans le sang (parfois dans la moelle osseuse, constamment sur les cytoponctions ganglionnaires)(**figure 8**).

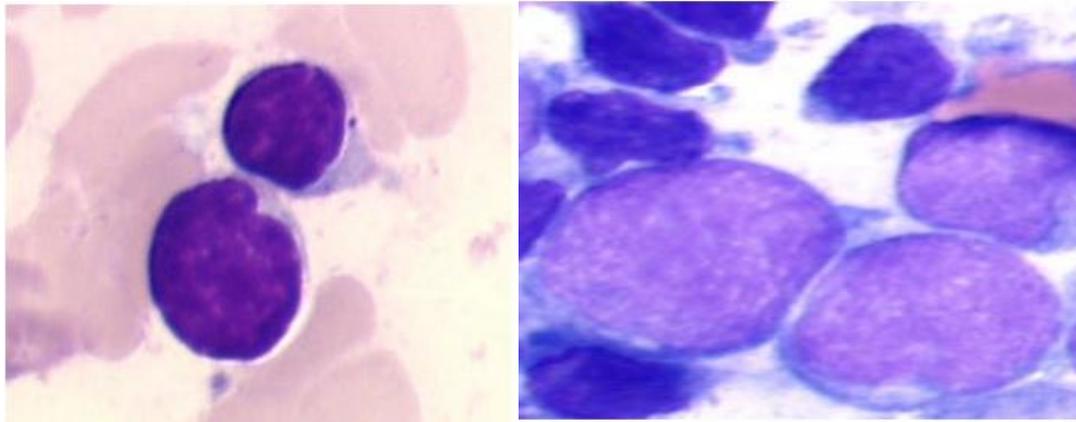


Figure 8 : centrocyte et centroblaste

7.3.2.2.2 La nouvelle classification 2016 WHO

Elle utilise de nouveaux critères histologiques et moléculaires pour individualiser le LF classique, des LF variantes et des autres sous-types de lymphomes d'architecture folliculaire.

A) Lymphome folliculaire dans sa forme classique

Histologiquement, le LF se caractérise par une prolifération lymphomateuse d'architecture folliculaire mais pouvant s'accompagner de plages diffuses plus ou moins étendues. Les zones centro-folliculaires sont homogénéisées, dépourvues de macrophages à corps tingibles et sont constituées d'un mélange d'éléments de taille petite à moyenne aux noyaux hyperchromatine et encochés d'aspect centrocytique et de cellules de plus grande taille aux noyaux nucléolés d'allure centroblastique [124]. Selon l'abondance des centroblastes, on distingue 4 grades : grade 1 : 0 à 5 centroblastes /champ(x400) ; grade 2, 6 à 15 centroblastes/G400 ; grade 3A, >15 centroblastes /G400 avec présence de centrocytes ; grade 3B ; plage de centroblastes sans centrocytes.

En immuno-histochimie (IHC), le LF exprime les marqueurs GC CD10 et BCL6. D'autres nouveaux marqueurs GC : GCET1, LM02 et HGA, sont également positifs. En revanche, le LF est négatif pour le MUM1 /IRF4 en dehors de quelques cas de grade 3. Les cellules tumorales sur expriment dans plus de 80% des cas la protéine BCL2. Les cas de LF négatifs sont soit liés à une forme protéique BCL2 tronquée et non reconnue par l'anticorps antiBCL2 (clone 124) largement utilisé, soit en raison de l'absence de t(14,18)(représentant moins de 5% des LF). De

nouveaux anticorps antiBCL2 (clone SP66 et E17) apparaissent plus sensibles pour détecter la surexpression de BCL2.

Enfin, le LF est associé à un réseau de cellules folliculaires dendritiques hyperplasique détecté par les anticorps anti-CD21, CD23 et CD35. La population environnante est riche de nombreux lymphocytes T réactionnels et quelques histiocytes. Sur le plan cytogénétique, le LF est caractérisé par la présence de la translocation t(14,18) (q32;q21) entraînant un réarrangement BCL2/IgH détecté dans 70% à 100% des cas. Sur matériel FFPE, la FISH BCL2 est plus sensible que la technique de PCR. Les LF sans t(14,18) peuvent être associés à d'autres anomalies chromosomiques: réarrangement de la région 3q27 du gène BCL6 observé dans 5 à 15% des LF ou comme plus récemment décrit et désormais individualisé, le LF avec détection 1p36 sans réarrangement des gènes BCL2 ou BCL6 [125,126].

Les autres anomalies moléculaires (EZH2, KMT2D, CREBBP, EP300...) du LF, dont le principal diagnostic différentiel est l'hyperplasie folliculaire réactionnelle mais également les autres lymphomes d'architecture nodulaire (lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire, lymphome T folliculaire et certain lymphome du manteau nodulaire).

B) Variant du lymphome folliculaire

B.1 Lymphome folliculaire duodénal (LFD)

Le LFD représente 4% des lymphomes gastro-intestinaux typiquement localisé au duodénum et l'évolution très favorable. Histologiquement, il s'agit d'un LF de grade 1-2 CD10+, BCL2 et BCL6+ secondaire à t(14,18) [124].

B.2 Lymphome folliculaire in situ (LFIS)

Le LFIS est considérée comme une extension d'un LF ou une lésion pré-LF [125]. L'aspect morphologique global du LFIS est celui d'une hyperplasie folliculaire avec respect de l'architecture ganglionnaire (**figure 9**). Les follicules sont entourés d'une zone du manteau persistant et ne sont pas confluent. Les GC sont soit activés avec des macrophages à corps tingibles et conservent une répartition zonale, soit d'allure plus monotone. En IHC, LFIS présente une immuno-architecture B/T conservée avec des éléments centro-folliculaires CD10+ et BCL6+. Le diagnostic LFIS repose sur l'anticorps anti-BCL2 montrant une absence de marquage de la plupart des GC réactionnels avec quelques amas de cellules centro-folliculaires fortement BCL2+.

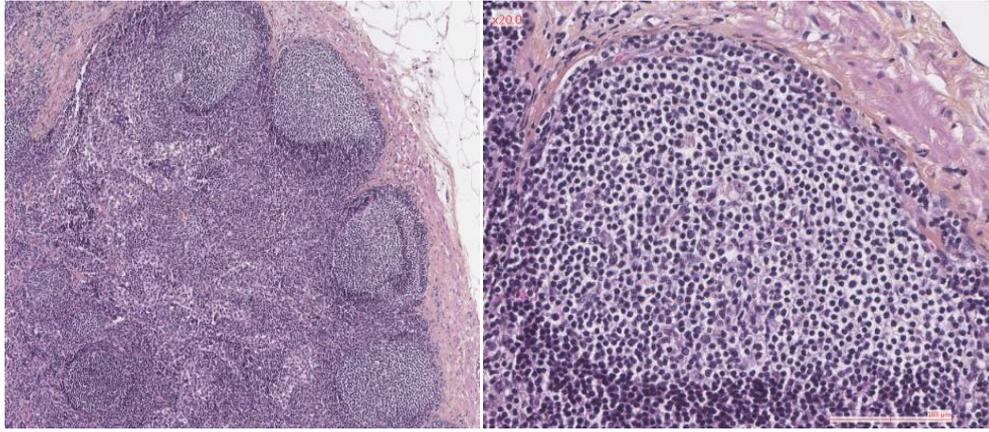


Figure 9 : LF in situ [125]

B.3 Lymphome folliculaire avec architecture diffuse prédominante et délétion 1p36 (LF del1p36)

Le LF del1p36 est de siège ganglionnaire le plus souvent de stade I et II et d'évolution favorable [124,125], il s'agit d'un LF de grade 1-2 ayant une architecture essentiellement diffuse exprimant CD20, CD10 et BCL6 avec une positivité fréquente du CD23, notamment dans les plages diffuses. L'expression de BCL2 en IHC est variable (faible ou négative). Sur le plan cytogénétique avec FISH, la majorité des cas n'ont pas la t(14,18), mais ont la délétion 1p36.

B.4 Lymphome folliculaire avec mutation NOTCH1 et NOTCH2 (LF NOTCH muté)

Le NOTCH muté représente moins de 6% des LF et s'individualise sur le plan clinique par la prédominance d'atteinte des femmes associant une infiltration de la rate dans 70% des cas [124]. Sur le plan cytogénétique, il a la t(14,18) dans seulement 14% des cas. Enfin, il s'associe plus fréquemment à un lymphome B diffus à grandes cellules.

B.5 Lymphome folliculaire pédiatrique (LFP)

Le LFP est le plus souvent de siège ganglionnaire cervical, plus testiculaire ou amygdalien. Il atteint préférentiellement les garçons ou les jeunes adultes. Il se caractérise par une hyperplasie folliculaire floride renfermant des GC constitués essentiellement de nappes de centroblastes, ponctuées de macrophages à corps tingibles, leur conférant un grade 3 de LF, malgré son grade cytologique élevé, le LFP est le plus souvent de stade I et de très bon pronostic. En IHC, le LFP exprime les marqueurs B de type GC (CD10, BCL6) et est MUM1-, le LFP est majoritairement BCL2 négatif, on ne retrouve pas de réarrangement BCL2 BCL6 ou IRF4 [124,127].

B.6 Lymphome à grandes cellules avec réarrangement IRF4 (LGC IRF4)

Le LGC IRF4 d'architecture folliculaire est classiquement un LF de grade 3B de siège ORL et atteint le plus souvent les enfants. Sur le plan phénotypique ces cellules tumorales sont CD5+/-, CD10+/-, BCL2+/- et IRF4/MUM1+. Sur le plan cytogénétique, le LGC IRF4 a un réarrangement IRF4/IgH et associe souvent un réarrangement BCL6. En revanche ils n'ont pas de réarrangement BCL2.

7.3.3 Immunophénotypage

L'analyse immuno-histochimique des cellules ponctionnées au niveau des ganglions permet, selon le type d'anticorps utilisé, de mettre en évidence dans le cas du LF, la présence de cellules lymphoïdes de type B (HLA-DR, CD19, CD20, chaînes lourdes et légères d'immunoglobulines de surfaces), ainsi que les marqueurs de différenciations des cellules B de centres germinatifs (CD-10, Bcl-6)(Tableau IV).

Tableau IV : Caractéristiques antigéniques du Lymphome Folliculaire	
Immunophénotype	Lymphome Folliculaire
SIg+ (IgM : 50-60%, IgG : 40%)	+
HLA-DR+	+
CD19+, CD20+	+
CD5-	+
CD10+	+
CD21+	+

7.3.4 Cytogénétique

La cytogénétique étudie les phénomènes génétiques au niveau des chromosomes. Les techniques utilisées sont :

7.3.4.1 Le caryotype étudie sur les cellules en métaphases les 23 paires de chromosomes afin de détecter leurs anomalies qui peuvent être soit quantitatives (absence ou augmentation du nombre) ou qualitatives (délétion, translocation...).

7.3.4.2 La technique de FISH (*hybridation in situ* fluorescence) :

Elle est fondée sur l'hybridation de l'échantillon avec une sonde fluorescente spécifique d'une région particulière d'un chromosome, soit sur l'ensemble du chromosome, soit sur le centromère, soit sur une partie du gène. Elle permet la mise en évidence des remaniements chromosomiques sur noyaux au repos ou des réarrangements de petite taille, non détectables au caryotype standard. Les lymphomes folliculaires sont caractérisés dans plus de 85% des cas par la translocation chromosomique t(14 ; 18). Cependant les progrès de la cytogénétique, notamment avec la technique FISH ont permis de mettre en évidence les translocations des gènes Bcl2, Bcl6 ainsi que leur fréquence d'apparition dans chaque type de lymphome folliculaire (selon la classification OMS) [128]. L'immunomarquage, en révélant la positivité à bcl-2, a un intérêt dans l'établissement d'un diagnostic différentiel avec certaines hyperplasies folliculaires (**Figure 10**).

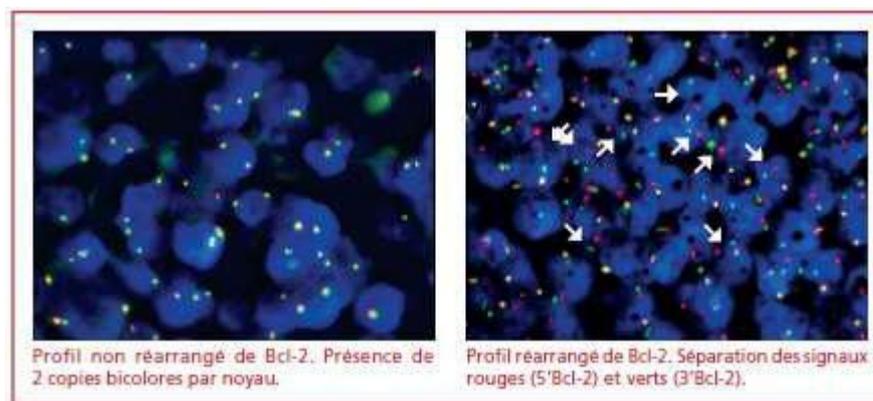


Figure 10 : FISH ganglionnaire pour Bcl-2 : tissu normal (à gauche) versus tissu tumoral au cours du LF (à droite) d'après Horn H[128].

7.3.5 Biologie moléculaire

L'étude par amplification par PCR dans le cas du LF permet la détection témoin de la translocation t(14 ;18)(q32 ;q21) (présent dans plus de 85% des cas) et du réarrangement du gène bcl-2/IgH dans les cellules tumorales résiduelles de la moelle osseuse et dans le sang périphérique. Par cette technique, le suivi de la maladie résiduelle est réalisé. La progression de la maladie est détectée par une augmentation du nombre de cellules résiduelles [130]. Une étude concernant des patients porteurs du réarrangement bcl-2/IgH traités pour un LF (par chimiothérapie puis rituximab en entretien) a montré un lien entre une évolution vers la négativité de la PCR et une meilleure survie sans progression (PFS). Cette étude a aussi démontré, que ce soit pour les patients dans le groupe observation ou Rituximab en entretien, que la présence de la maladie résiduelle était prédictive d'une rechute [131].

7.3.6 Bilan d'extension:

Il permet d'évaluer :

Le stade de la maladie (localisée ou disséminée), l'importance de la masse tumorale, le retentissement sur l'état général et les éventuelles comorbidités. Ces informations vont permettre d'adapter les décisions thérapeutiques.

7.3.6.1 Bilan clinique

Il statue sur l'état général du patient selon l'échelle ECOG (**tableau V**), la recherche des signes cliniques généraux comme les symptômes B (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes) ; les antécédents néoplasiques et d'éventuels traitements par chimiothérapie ou radiothérapie ; l'exposition à des substances particulières (dioxines, pesticides agricoles...) ; les infections ; l'examen des aires ganglionnaires superficielles et de la cavité buccale accompagné d'un schéma détaillé des aires atteintes, la recherche d'une hépatomégalie et/ou d'une splénomégalie, en fait, l'examen clinique doit être complet [132,133].

Tableau V : Echelle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)	
0	Absence de symptôme
1	Sujet symptomatique, mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale
2	Sujet alité de 50% de la journée
3	Sujet alité plus de 50 % de la journée
4	Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens

7.3.6.2 Imagerie

Une radiographie du thorax face et profil à la recherche une atteinte médiastinale ou parenchymateuse, elle constitue une référence pour l'évolution. L'échographie abdomino-pelvienne permet d'apprécier l'état du foie, de la rate, des ganglions mésentériques et d'éventuelles anomalies viscérales.

La tomodensitométrie thoracique, abdominale et pelvienne permet de visualiser et de mesurer les ganglions profonds ainsi que la recherche des atteintes extra-ganglionnaires.

L'imagerie par résonance magnétique est pratiquée exceptionnellement pour évaluer certaines atteintes osseuses et rachidiennes.

La tomographie par émission de positrons (TEP) grâce au 18-fluorodéoxy-glucose marqué (18-FDG) peut être utilisée comme radio traceur par consommation accrue du glucose par les cellules tumorales. Cette technique permet de détecter des lésions d'au moins 6 mm. Elle se fait au début de la maladie et au cours de l'évolution. La persistance d'une accumulation accrue de 18-FDG au niveau d'un site initialement atteint définit un échec thérapeutique. La TEP est indiquée pour le diagnostic différentiel entre lésion tumorale active et fibrose au niveau d'une masse résiduelle et ainsi juger précocement de l'efficacité du traitement [134].



Figure 11 : PET. Bilan initial d'un patient présentant un LF. Il existe des foyers d'hyperfixations cervicaux, axillaires gauches, médiastinaux et rétro-péritonéaux d'après Juweid ME [134].

7.3.6.3 Cytologie et histologie médullaires (myélogramme, BOM)

La biopsie ostéo-médullaire (BOM) est indispensable, en raison de la fréquence élevée d'une atteinte médullaire au diagnostic qui influencera le pronostic et la prise en charge thérapeutique. Cela consiste à prélever une carotte d'os spongieux abritant la moelle hématopoïétique (moelle rouge) sur laquelle sera réalisée l'analyse de la moelle osseuse ainsi que de la richesse de la moelle rouge et de la nature des cellules hématopoïétiques qui la composent ou extra-hématopoïétiques présentes [133]. Le myélogramme est un examen cytologique de la moelle hématopoïétique. La ponction de moelle est effectuée à l'aide d'un trocart au niveau du sternum ou au niveau iliaque antérieur ou postérieur et la moelle est immédiatement étalée sur des lames de verre, ce qui constitue le frottis médullaire. Ce prélèvement peut aussi permettre d'être utilisé pour réaliser un caryotype, des cultures de progéniteurs hématopoïétiques, une myéloculture. L'examen des frottis médullaires, après coloration, permettra de donner des renseignements

quantitatifs (richesse de la moelle) et qualitatifs (composition cellulaire de la moelle). Elle permet une détermination précise des anomalies cytologiques.

7.3.6.4 Bilan biologique

- Un hémogramme à la recherche d'une anémie et /ou thrombopénie et/ou leucopénie ou hyperleucocytose avec passage dans le sang de cellules lymphomateuses.
- Un bilan hépatique, un ionogramme, une créatinine, une uricémie, une phosphorémie et une calcémie à la recherche d'un retentissement métabolique. Une VS, elle constitue un signe d'évolutivité si elle est supérieure à 40mm à la première heure. Une électrophorèse des protéines qui permet d'apprécier le retentissement de la maladie sur l'état nutritionnel ou inflammatoire du patient. Un test de Coombs et un bilan d'hémostase sont habituellement pratiqués.
- Un taux sérique des LDH et le dosage de la bêta 2 microglobuline qui sont le reflet de la masse tumorale.
- Des sérologies virales (Virus de l'immunodéficience humaine, hépatites B et C) sont faites systématiquement.
- L'échographie avec étude de la fraction d'éjection ventriculaire gauche car conditionnant la chimiothérapie.

8. EVALUATION ET PRONOSTIC

8.1 Classification d'Ann Arbor

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

Le bilan d'extension des lymphomes est habituellement résumé en utilisant la classification d'Ann Arbor (Tableau VI), initialement proposée pour la maladie d'Hodgkin mais prenant plus particulièrement en compte la possibilité d'atteinte extraganglionnaire. Elle distingue les formes localisées (stades I et II) de bon pronostic, des formes étendues (III et IV) de mauvais pronostic. L'évaluation en stade clinique reflète la masse tumorale et ce facteur fait partie des index pronostique internationaux (FLIPI).

8.2 Score FLIPI (Follicular Lymphoma International Pronostic Index)

L'index pronostic FLIPI-1 (Tableau VII) tient compte de 5 paramètres identifiés comme facteurs pronostiques et qui sont:

L'âge : 1 point si > 60 ans ; le taux d'hémoglobine : 1 point si < 12g/dL ; les LDH : 1 point si élevées ; le stade : 1 point si III-IV ; le nombre de sites ganglionnaires atteints : 1 point si > 4 à rechercher au niveau des aires cervicales droites et gauches, axillaires droites et gauche, inguinales droites et gauche, épithrochléennes droit et gauche, poplitées droites et gauche, mésentériques, para-aortiques, médiastinale.

Un score supérieur ou égal à 3 est de mauvais pronostic. Le FLIPI permet de distinguer 3 groupes de patients possédant des probabilités de survies différentes.

Dans la pratique cet index est facilement évaluable bien que le nombre de sites ganglionnaires atteints soit difficile à évaluer et à délimiter clairement [138]. Cet index est essentiellement utilisé pour comparer les patients dans différents essais cliniques mais il n'est pas le plus adapté pour décider de l'attitude thérapeutique à adopter au moment du diagnostic. En effet, certains patients peuvent avoir un index FLIPI faible et nécessiter une intervention thérapeutique alors que d'autres patients, essentiellement âgés, peuvent avoir un FLIPI élevé et une présentation clinique indolente.

Tableau VII : Index Pronostic FLIPI-1 (Follicular Lymphome International Pronostic Index) [138]				
Groupe de risque FLIPI 1	Nombre Facteurs pronostiques	Patients au diagnostic %	Survie globale à 5ans (%)	Survie globale à 10 ans (%)
Faible	0-1	36	91	71
Intermédiaire	2	37	78	51
Elevé	≥3	27	52	35

D'autre part, il existe un autre index FLIPI-2 (**Tableau VIII**), qui, lui, a été élaboré pour tenir compte de la modification des schémas thérapeutiques et de l'allongement des taux de survie globale liés à l'arrivée d'un traitement par anticorps monoclonal. Il permet aussi d'évaluer l'importance de la β 2-microglobuline. Il comprend :

L'âge > 60 ans ; le taux d'hémoglobine < 12 g/dl ; l'envahissement médullaire ; le nombre d'aires ganglionnaires par le plus long diamètre du plus gros ganglion (> 6 cm versus 6 cm) ; le taux de β 2 – microglobuline. Cependant, le FLIPI-1 demeure l'index pronostic de référence dans la plupart des recommandations. Le FLIPI-2 est un index secondaire.

Tableau VIII : Index Pronostic FLIPI-2 [138]				
Groupe de risque FLIPI 2	Nombre Facteurs pronostiques	Patients au diagnostic %	SSP à 3ans (%)	SSP à 5 ans (%)
Faible	0-1	20	90,9	79,5
Intermédiaire	2	53	69,3	51,2
Elevé	≥3	27	51,3	18,8

En pratique clinique, les critères d'évaluation de la masse tumorale du **GELF86** (Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires) sont préférentiellement utilisés pour décider d'une indication thérapeutique.

8.3 Critères de forte masse tumorale (GELF)

La présence d'au moins un des critères suivants, conduit à considérer le LF comme étant de forte masse tumorale. Atteinte d'au moins 3 aires ganglionnaires, chacune de diamètre supérieur ou égale à 3 cm ; toute localisation ganglionnaire ou extra-ganglionnaire de 7 cm de diamètre ; syndrome compressif ; présence de symptômes B (fièvre, amaigrissement, sueur nocturne) ;

splénomégalie dépassant la ligne ombilicale ; épanchement pleural ou péritonéal ; LDH > Normal ; $\beta 2$ -microglobuline > 3 mg/l ; cytopénie : PNN < 1.0 G/L, plaquette < 100 G/L ; Conversion leucémique (cellules circulante > 5G/L).

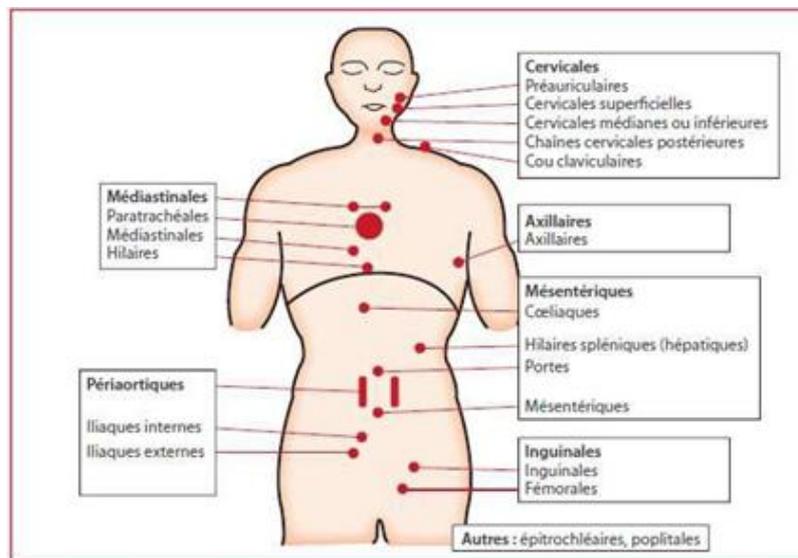


Figure 12 : Schéma de répartition des atteintes ganglionnaires dans le LF [118]

8.4. Nouveaux paramètres pronostic

8.4.1 PRIMA PI

Baser sur l'atteinte de la moelle osseuse et la mesure de la bêta 2 microglobuline ($\beta 2m$) dans le sang pour classer ces patients en trois catégories : risque élevé : $\beta 2m > 3mg/L$, risque intermédiaire : $\beta 2m \leq 3 mg/L$ avec une atteinte de la moelle osseuse et risque faible : $\beta 2m \leq 3 mg/L$ sans atteinte de la moelle osseuse. PRIMA-PI était aussi discriminant que FLIPI1 et FLIPI2 dans la cohorte PRIMA est plus performant que LDH + $\beta 2M$ [142].

8.4.2 POD 24 (Progression of disease with 24 months)

Les patients atteints de FL traités par R-CHOP qui ont développé une POD dans les 2 ans suivant le diagnostic avaient un risque considérablement accru de décès dans les 5 ans après le diagnostic et une SG significativement faible que celle des patients sans POD dans les 2 ans après le diagnostic. La POD dans les 2 ans suivant le diagnostic chez les patients traités par chimio-immunothérapie de première ligne identifie une population de patients atteints de LF ayant des résultats mauvais [143]. Une progression précoce après le diagnostic chez les patients traités par d'autres régimes de chimio-immunothérapie a également indiqué une augmentation significative du risque de décès.

L'étude dite FLASH a montré le lien entre la qualité de la réponse obtenue à 30 mois et la survie sans Progression dans une cohorte de 3837 patients [139], Carla Casula et Coll, ont démontré un pronostic radicalement différent des patients traités par R-CHOP ayant progressé au cours des 24 premiers mois suivant l'initiation du traitement comparativement aux autres patients sans progression durant cette période de 2ans [139]. La survie globale après rechute est environ 2 fois plus courte pour ceux ayant eu une progression précoce.

Tableau IX : Les nouveaux facteurs pronostiques

Variables post-thérapeutiques	Pronostic défavorable	Pronostic favorable
	Délai jusqu'à progression \leq 24 mois après initiation du traitement de 1ère ligne	Délai jusqu'à progression $>$ 24 mois Variables pronostiques pré-thérapeutiques
	Absence de réponse complète à 30 mois	Réponse complète à 30 mois
	Absence de réponse métabolique complète en fin d'induction	Réponse métabolique complète en fin d'induction
Variables moléculaires	Signature moléculaire en faveur d'une infiltration monocyttaire et dendritique prédominante	Signature moléculaire en faveur d'une infiltration lymphocytaire T prédominante
	Mutations missenses dans les gènes: EP300, FOXO1, CREBBP et CARD11	Mutations missenses dans les gènes: MEF2B, ARID1A et EZH2

8.4.3 Le développement du score biomoléculaire M7-FLIPI (figure 13)

Le score M7-FLIPI prend en compte le FLIPI et le profil mutationnel de 7 gènes impliqués dans la physiopathologie du LF [144]. La performance status ainsi que 4 gènes dont les mutations étaient associées à un pronostic plus péjoratif (E300, FOXO1, CREBBP et CARD11) et 3 gènes dont les mutations étaient corrélées à un pronostic plus favorable (MEF2B, ARIDIA et EZH2) ont ainsi été associés au FLIPI pour affiner le pronostic des patients atteints de LF au diagnostic (scoreCalculable en ligne [http //www.glsq .de /m7-flipi /](http://www.glsq.de/m7-flipi/)). Il faut calculer la somme des coefficients clinico-moléculaires pondérés .Une somme >0.8 définit un m7-flipi de haut

risque tandis qu'une somme ≤ 0.8 définit un score de bas risque (score à 2 catégories). L'équipe de Vancouver a par ailleurs récemment montré une fréquence accrue de mutations des gènes KMT2C, TP53, BTG1, MKI67, XBP1 et SOCS1 chez des patients progressant rapidement. [145].

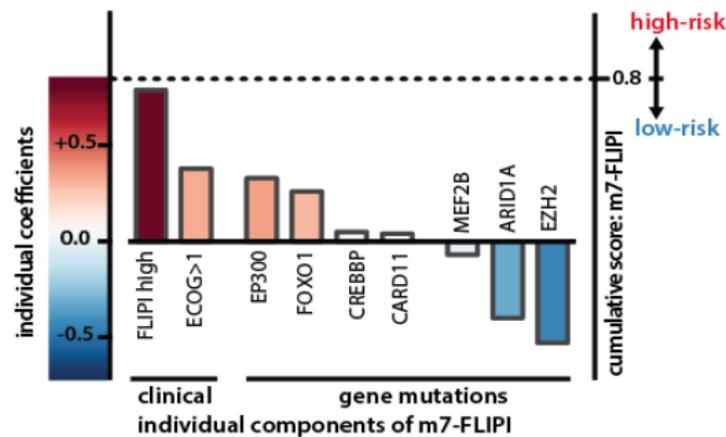


Figure 13: Clinicogenetic Risk Model: m7-FLIPI [144]

9. TRAITEMENT

9.1 Objectifs

Le but du traitement du LF a longtemps été de contrôler la maladie, sans pouvoir en modifier l'histoire naturelle. Actuellement, avec l'efficacité des traitements les plus récents, les objectifs du traitement sont:

- L'obtention d'une réponse complète ou partielle
- L'amélioration de la qualité de vie.
- Prolonger l'espérance de vie, voire la guérison.

9.2 Chimiothérapie

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

La chimiothérapie la plus utilisée est le protocole CHOP associant cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone, administrée toutes les 3 semaines. Plusieurs études randomisées ont montré que l'ajout de rituximab à la chimiothérapie standard augmentait la réponse et la survie, y compris la survie globale [157].

Chez les patients fits, la chimiothérapie de référence est le CHOP, il offre une survie sans progression (PFS) de 68% à 3ans. Une chimiothérapie de type CVP semble moins efficace en

terme de PFS (52mois à 3ans) mais sans différence significative sur la survie globale [158], les chimiothérapies par analogues des purines de type fludarabine (R-FC ou R-FM) sont également efficace mais plus toxiques (neutropénie grade 3 à4 plus élevé avec R-FM (64%) comparé à R-CVP(28%) et RCHOP (50%) [158].

9.3 Radiothérapie

Certaines formes localisées (10-15%) peuvent guérir après une irradiation localisée [159,160]. La radiothérapie est une option dans «les vrais stades I» d'où l'intérêt du petscan couplé à la Biopsie de moellepour dépister les vrais stades I.La dose préconisée est de 24 à 36 Gy selon les équipes. Le taux de rémission est de l'ordre de 80 %. La survie sans rechute à 10 ans est de l'ordre de 50 %. L'abstention thérapeutique est une alternative en cas de risque de complications liés à la RT. (Figure 14)

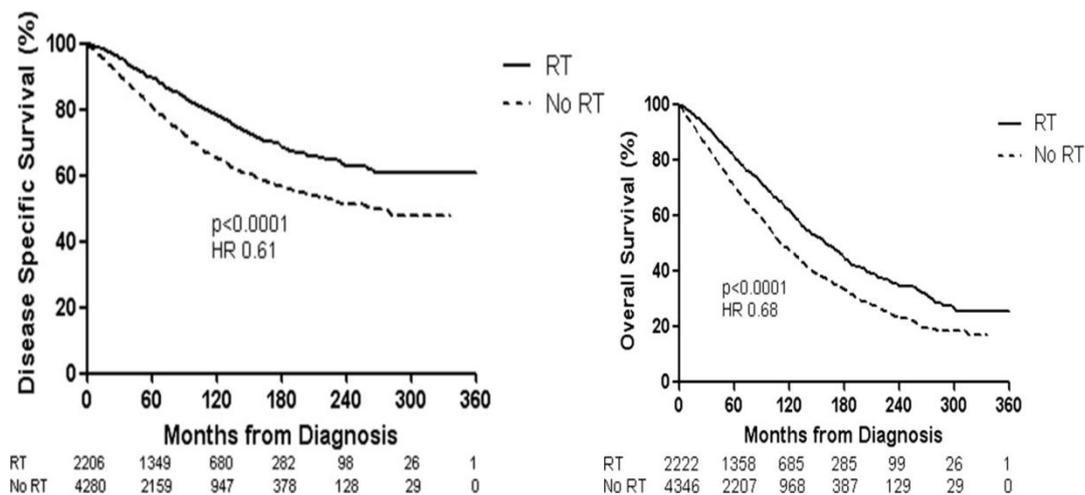


Figure 14:place de la radiothérapie dans LF

9.4Abstention thérapeutique (figure 15)

L'attitude de surveillance active, autrement appelée « Watch and Wait » a été validée par deux études randomisées prospectives.L'abstention thérapeutique était comparée à un traitement par interféron ou prednimustine, pour l'étude française [190], ou à un traitement par chlorambucil [191] pour l'étude anglaise. Les deux études ont conclu en l'absence de bénéfice à débiter un traitement précocement en terme de survie globale et près de 20% de patients n'avaient toujours pas initié de traitement après 10 ans de surveillance. L'absence de perte de chance et de gain évident en termes de qualité de vie ont fait de l'abstention le « gold standard » dans cette

situation. Néanmoins, le délai médian d'initiation d'un traitement est de l'ordre de 30 mois, montrant que le bénéfice de l'abstention est pour certains patients relativement court. Par ailleurs, l'abstention thérapeutique apparaît difficilement acceptable pour les patients [161].

Lymphomes folliculaires de faible masse Temps jusqu'à la décision de traitement

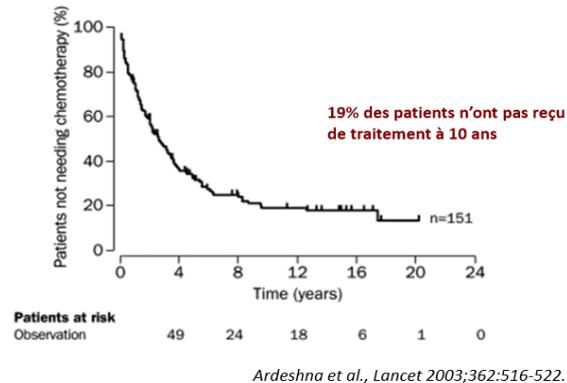


Figure 15 : abstention et le temps jusqu'au traitement

9.5 Rituximab et Mode d'Action

9.5.1 Historique

Les anticorps monoclonaux (Ac M) sont apparus au début des années 1980 grâce à la découverte par Köhler et Milstein en 1975 de la technique des hybridomes [162], cette découverte leur a valu le prix Nobel de médecine en 1984. Dès lors, il était possible de fabriquer des anticorps monoclonaux murins capables de reconnaître les cibles anti-géniques.

En effet, l'anticorps monoclonal devenait rapidement inefficace du fait, en partie, de l'apparition rapide d'anticorps dirigés contre les anticorps murins HAMA (human anti mouse anti bodies). En 1984, des progrès ont permis la production d'anticorps hybrides homme-souris [163] constitués des parties variables du fragment Fab d'origine murine tandis que les parties constantes sont d'origine humaine. Le caractère hybride a pu être amélioré en créant des anticorps humanisés. Seule la région CDR (complementary determining regions) des chaînes variables est d'origine murine [164]. Les avantages de ces anticorps sont multiples :

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

9.5.2 Structure du rituximab

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

- Une partie d'origine murine au niveau des régions variables (fab) des chaînes légères et lourdes, c'est une partie qui se lie spécifiquement à l'Ag CD20 des cellules B et préB.
- Une partie d'origine humaine au niveau des régions constantes (FC) qui permet au rituximab d'agir en synergie avec les mécanismes effecteurs du système immunitaire humain [165].

9.5.3 Production

Le rituximab est produit par génie génétique et le procédé de fabrication repose sur l'immunisation de souris par des cellules tumorales de patients atteints de lymphomes B. La souris est immunisée de façon répétitive avec un antigène choisi conduisant à la production par les cellules B d'anticorps dirigés spécifiquement contre cet antigène [162]. Une chimère de l'anticorps produit par la souris est mise au point grâce aux techniques de recombinaison génétique qui assemble les gènes codant la région variable (fab) murine avec la région constante (FC) humaine (**figure 16**).

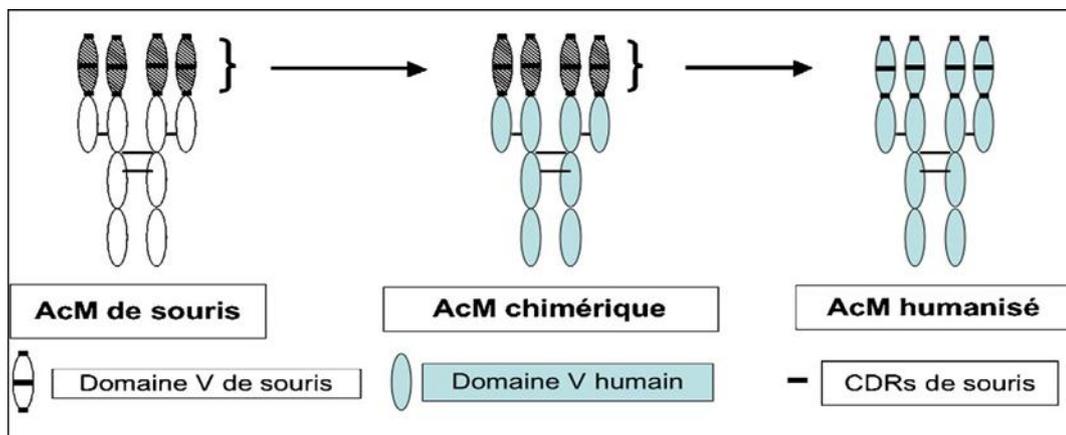


Figure 16 : Passage d'un anticorps monoclonal de souris à un anticorps chimérique et à un anticorps humanisé.

9.5.4 Le CD20

9.5.4.1 Structure

Le rituximab, de part sa région variable fab d'origine murine, se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20. Cette molécule est une phosphoprotéine non glycosylée de 35000Da et de 297 acides aminés. Le CD20 est exprimé dans plus de 95% des cellules B des LNH. L'Ag CD20 est présent à la surface des lymphocytes pré-B et B matures normaux ou néoplasiques,

mais pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les lymphocytes pro-B, la grande majorité des plasmocytes normaux et les autres tissus normaux.

L'administration du rituximab n'affecte donc pas les cellules souches. Ceci permet aux cellules B saines de se régénérer et de revenir à un niveau normal après un délai de quelques mois (9 à 12 mois). Le gène codant pour la protéine CD20 se trouve sur le bras long du chromosome 11. Le CD20 ne s'internalise pas lors de la liaison à l'anticorps et n'est pas libéré de la surface cellulaire. Il ne circule pas sous forme libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps [165].

9.5.4.2 Mécanismes d'action du rituximab

Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 localisé à la surface des pré- lymphocytes B et des lymphocytes B matures [166].

La liaison du rituximab sur le CD20 initie une cascade de signaux intracellulaires. Les molécules de CD20 forment des dimères qui s'associent aux radeaux lipidiques après fixation du rituximab. Certains mécanismes d'action du rituximab sont mis en évidence in vitro (**figure 17**), tels que :

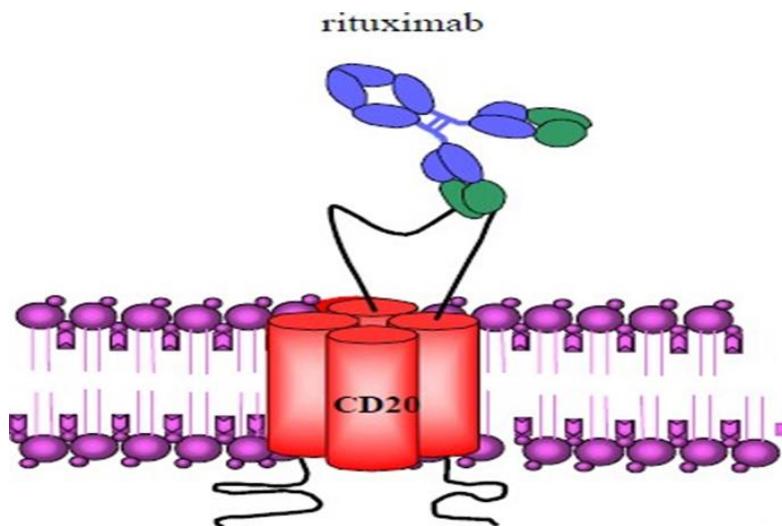


Figure 17: Fixation du Rituximab au CD20. [166]

Liaison du fragment variable murin du rituximab (en vert) à la boucle extra cellulaire du CD20

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

9.5.4.2.1. ADCC (La Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps)

L'ADCC est un mécanisme impliquant la liaison de la portion Fc de l'anticorps au récepteur Fcγ exprimé à la surface des cellules immunitaires cytotoxiques telles que les cellules NK (Natural killer), les monocytes et les granulocytes. Ces cellules vont conduire à la destruction du complexe rituximab-cellule B, soit par phagocytose, soit par la libération de granules cytotoxiques [167]. Les cellules effectrices agissent, après liaison de la portion Fc de l'Ig G du rituximab sur leur récepteur spécifique Fcγ R. Il existe trois types de récepteurs : FcγRI(CD64), FcγRII (CD32) et FcγRIII(CD16). Ils comprennent des récepteurs activateurs tels que FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIc et FcγRIIIa [168] (Figure 18).

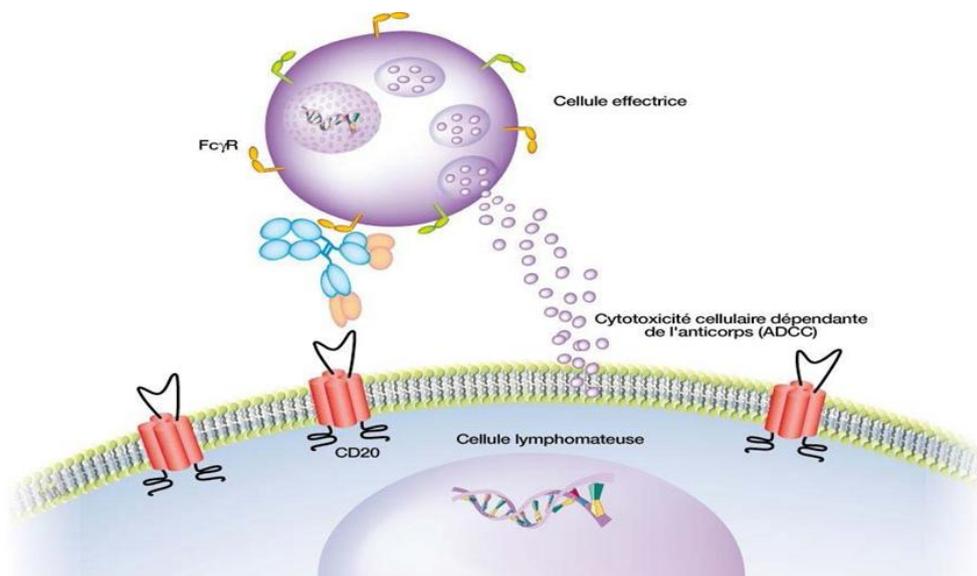


Figure 18 : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) (D'après Cartron G. 2007)

9.5.4.2.2 CDC (La Cytotoxicité dépendante du complément) (figure 19)

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

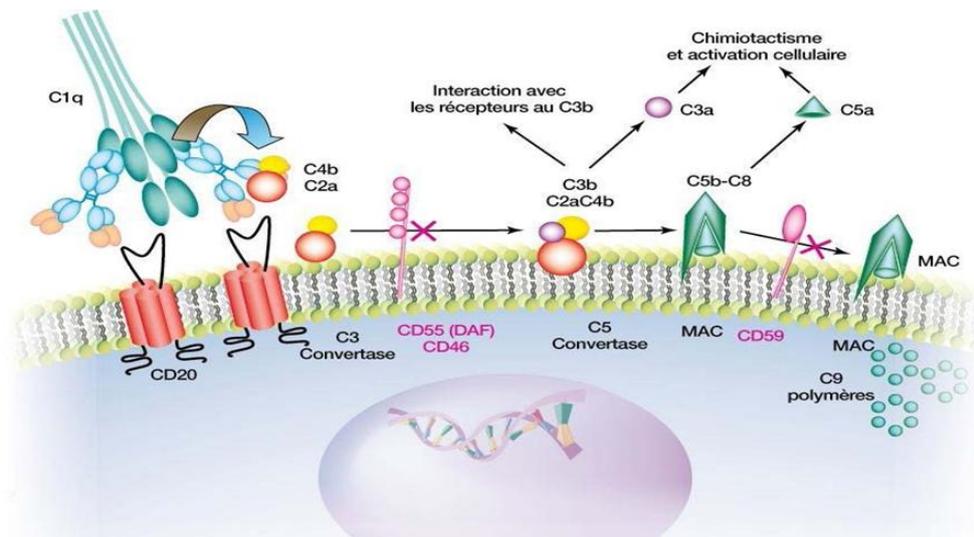


Figure 19: Cytotoxicité cellulaire dépendante du complément (CDC) (d'après Cartron G. 2007)

9.5.4.2.3 Apoptose (figure20)

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

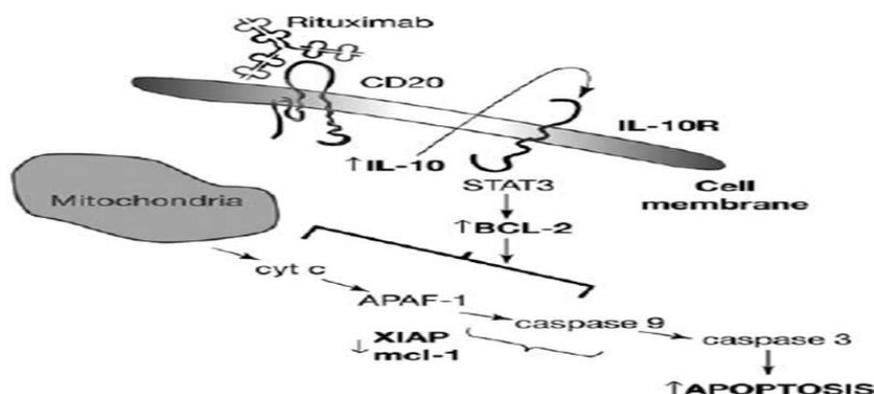


Figure 20: Voie de l'apoptose médiée par la liaison du RTX au CD20 [168]

9.5.5 Résistance au rituximab

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

9.5.1.1 Niveau d'expression du CD20

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

9.5.1.2 Signalisation cellulaire

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

9.5.1.3 Polymorphisme du récepteur FcγR III a

L'ADCC est un des mécanismes du rituximab nécessaire à l'éradication des cellules tumorales. Il nécessite l'interaction entre la portion Fc de l'IgG et le récepteur de la famille Fcγ R porté sur les cellules effectrices. Il existe un polymorphisme connu pour le récepteur Fcγ R IIIa (CD16a) susceptible de modifier son affinité de liaison à la portion Fc de l'anticorps [172]. Le polymorphisme serait susceptible de modifier la réponse de l'ADCC déclenchée par le rituximab et pourrait ainsi influencer la réponse au traitement [173].

9.5.1.4 Inhibiteurs du complément CD55 et CD59

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

9.5.1.5 Expression de la protéine Bcl-2

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

9.5.6 Propriétés pharmacodynamiques

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

9.5.7 Propriétés pharmacocinétiques

Chez les patients recevant la dose de 375mg/m², en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines, la demi-vie plasmatique moyenne du rituximab était de 68,1 heures, la concentration maximale de 238,7µg/ml et la clairance plasmatique moyenne de 0,0459 L/h après la 1^{ère} perfusion. Après la quatrième perfusion, les valeurs respectives étaient de 189,9 heures, 480mg/ml et 0,014, très peu de données sont disponibles sur les voies d'élimination du rituximab [178]. La demi-vie médiane d'élimination terminale estimée du rituximab est de 22 jours (valeurs extrêmes 6,1 à 52 jours). La longue demi-vie d'élimination a pour conséquence la persistance de concentration détectable plusieurs mois (3 à 6 mois) après la fin du dernier traitement. L'âge, la race et l'état général ne modifient pas la pharmacocinétique du rituximab.

9.5.8 Posologie et mode d'administration

Le rituximab se présente la forme d'une solution à diluer pour perfusion, cette solution contient 10mg/ml de rituximab. La concentration finale doit être entre 1 et 4mg/ml dans une poche pour perfusion contenant soit du NaCl ou du SG5%. L'administration se fait par voie intraveineuse par perfusion lente [179]. Pour les LF, La posologie est de 375mg/m² le 1^{er} jour.

9.5.9 Effets indésirables

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

9.5.9.1 Effets indésirables liés à la perfusion

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

-Symptômes généraux : fièvre, frissons, tremblements, céphalées, asthénie, nausées, douleurs au site de perfusion, prurit, urticaire/rash, angio-œdème, vertiges, érythème, rhinite, irritation laryngée.

-Symptômes respiratoires : bronchospasme, dyspnée, toux, observés dans 10% des cas.

Symptômes cardio-vasculaires : hypertension, hypotension, bouffées vasomotrices, et œdème pulmonaire ($\geq 1/100$ et $\leq 1/10$). Des exacerbations de troubles cardiaques existants tels qu'angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive, fibrillation auriculaire. Les patients ayant des antécédents de pathologies cardiovasculaires devront être étroitement surveillés [182]

-Syndrome de lyse tumorale : Le Rituximab provoque la lyse rapide des cellules B exprimant le CD20 et peut déclencher un syndrome de lyse tumorale avec hyper-uricémie, hyperphosphatémie, élévation des taux de LDH et une insuffisance rénale aigue [181]. Les patients présentant une masse tumorale importante ont plus de risque de développer ce syndrome et doivent être traités avec prudence. Pour réduire ce risque, les patients devront être bien hydratés et traités par des uricostatiques 12 à 24 heures avant la première perfusion du rituximab .

-Syndrome de relargage des cytokines, c'est l'effet le plus grave, il est caractérisé par une dyspnée sévère, souvent accompagnée de bronchospasme et d'hypoxie, associés à de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'urticaire et des angio-œdèmes. Ce syndrome peut être accompagné d'hyper-uricémie, d'hyper-kaliémie, d'hypocalcémie, d'hyperphosphatémie, d'un

taux de LDH élevé, d'une insuffisance rénale aiguë ou d'une insuffisance respiratoire qui met en jeu le pronostic vital [183]. Ce syndrome apparaît pendant la première ou la 2^{ème} heure qui suit le début de la perfusion et conduit à l'arrêt immédiat du traitement et un traitement symptomatique devra être instauré. Ces patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à disparition totale des troubles. La perfusion ne doit pas être reprise avant disparition complète de tous les symptômes. La perfusion peut ensuite être reprise à une vitesse réduite au moins de moitié par rapport à la vitesse initiale. L'arrêt du traitement doit être envisagé au cas par cas, surtout si les réactions graves surviennent de nouveau. Il faut être extrêmement prudent chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance respiratoire.

9.5.9.2 Effets indésirables hématologiques

9.5.9.2.1 Neutropénie

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

9.5.9.2.2 Anémie et thrombopénie

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

9.5.9.3 Infections

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

9.5.9.4 Réactions anaphylactoïdes

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

9.5.10 contre-indications

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

9.5.11 Indications thérapeutiques

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

- En association à une chimiothérapie des lymphomes folliculaires de stade III – IV n'ayant jamais été précédemment traité, répondant à un traitement d'induction.
- Le traitement en monothérapie des patients atteints d'un lymphome folliculaire de stade III – IV en cas de chimio-résistante ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.
- Le traitement d'entretien chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire lors de la première réponse et en cas de rechute ou réfractaire après rémission [186].
- Le traitement en association à une chimiothérapie CHOP dans le LNH agressif diffus à grandes cellules B.
- Le rituximab a obtenu l'approbation pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en première intention et en association à une chimiothérapie type FC (fludarabine, cyclophosphamide) [168], ainsi que dans tous les lymphomes B et les cytopénies auto-immunes.

9.5.12 Rituximab : la forme sous-cutanée

Classiquement l'administration de rituximab se fait en perfusion intraveineuse d'une durée approximative de 4 heures (maximum 6 heures), ce qui est contraignant pour le patient et le personnel de santé. Par la suite, si la tolérance au traitement est bonne, la durée de perfusion peut être abaissée à 90 minutes. Le volume de la forme IV ne permet pas son administration en SC. Cependant cet obstacle a été surmonté lors de l'élaboration de la forme SC mais en modifiant la

concentration du rituximab et par l'addition de hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) en tant qu'amplificateur de perméation.

En 2014, la Commission Européenne a octroyé une autorisation de mise sur le marché pour la formulation sous-cutanée de rituximab (MabThera®) dénommée MabThera® 1400 mg solution pour injection sous-cutanée. L'AMM a été obtenu uniquement dans le cas du lymphome non hodgkinien de type folliculaire pour les indications suivantes :

- LF de stade III-IV non précédemment traités ;
- En entretien chez des patients présentant un LF répondant à un traitement d'induction ; en revanche, l'AMM n'a pas été obtenu pour les patients atteints d'un LF de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie [247].

La première administration de rituximab doit se faire par perfusion intraveineuse puis ce n'est qu'à partir du deuxième cycle qu'il peut être administré par la voie sous-cutanée. La dose recommandée est de 1400 mg, quelle que soit la surface corporelle du patient. La prémédication reste identique à celle administrée pour la forme IV (antipyrétique + anti-histaminique ± glucocorticoïde). MabThera en SC doit ensuite être administrée sur une période d'environ 5 minutes avec une surveillance de 15 minutes à la fin de l'injection [247].

9.5.12.1 Comparaison entre la forme IV versus SC dans le traitement d'entretien

Une étude en 2 étapes de phase IB [247], a étudié la pharmacocinétique et la sécurité de la forme SC versus IV du rituximab dans le traitement d'entretien du LF. Durant la première étape, 124 patients ayant répondu au rituximab en induction ont été répartis dans deux groupes, un groupe recevant le rituximab en SC (375 mg/m², 625 mg/m², 800 mg/m²) et l'autre en IV (375 mg/m²). Leur objectif lors de l'étape 1, a été de déterminer une dose en SC qui donnerait la même concentration sérique en rituximab que lors de l'administration IV. Dans l'étape 2, 154 patients ont été aléatoirement répartis en deux groupes pour recevoir soit le rituximab en SC (1400 mg) ou en IV (375 mg/m²) administré aux 2 ou 3 mois. L'objectif a été de démontrer le non infériorité de la concentration sérique en rituximab lors de l'administration SC versus IV (à 375 mg/m²). La première étape a permis de fixer la dose SC à 1400 mg afin de permettre une concentration sérique équivalente à celle obtenue lors d'une administration IV. Le non infériorité a été démontré lors de l'étape 2, avec l'obtention d'une moyenne géométrique entre les concentrations sériques de rituximab obtenu en IV et en SC, le ratio selon l'administration tous les 2 ou 3 mois a été respectivement de 1,24 et de 1,12. Les réactions liées à l'administration

locale ont été plus nombreuses lors de l'administration SC. Cependant le profil de sécurité reste identique quelle que soit la voie d'administration soit SC ou IV.

Une étude de phase 3 a évalué la pharmacocinétique et la sécurité d'administration du rituximab en sous-cutané dans le lymphome folliculaire [248]. Lors de l'étape 1, les patients non précédemment traités ont été randomisés soit dans le groupe rituximab en SC (1400 mg), soit dans le groupe IV (375 mg/m²), selon le type de chimiothérapie reçu en induction (soit à base de cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone ou à base de cyclophosphamide, vincristine, prednisone), selon le FLIPI et l'origine géographique. Après la randomisation, les patients ont tous reçu une dose de rituximab par voie IV pendant le cycle 1 puis par voie SC ou IV selon leur groupe pour les cycles 2 à 8. Les patients ayant présenté une réponse partielle ou complète après le traitement d'induction ont reçu le rituximab par voie IV ou SC en entretien toutes les 8 semaines. Le critère principal était la concentration sérique en rituximab dans les deux groupes lors du 7^{ème} cycle du traitement d'induction. Les critères de sécurité ont aussi été évalués. Sur les 127 patients, les moyennes des concentrations sériques ont été de 83.13 µg/ml dans le groupe IV et de 134.58 µg/ml dans le groupe SC, ce qui a montré une non infériorité du rituximab administré en SC. 88% des patients du groupe IV et 92% du groupe SC ont présentés des effets indésirables. L'effet indésirable grave le plus fréquent a été la neutropénie puis en second les réactions liées à la perfusion.

L'analyse de l'étape 1 a démontré que le profil pharmacocinétique de la forme SC n'était pas inférieur à celui de la forme IV et que l'administration par voie sous-cutanée présente les mêmes résultats d'efficacité et de sécurité d'administration.

9.6 Indications

9.6.1 Lymphome folliculaire Stades localisés I /II

Une minorité des patients (moins de 20%) présente au diagnostic un LF localisé, de stade Ann Arbor I ou II. Les recommandations de l'ESMO sont en faveur de la radiothérapie, à une dose de 24 GY avec un niveau de preuve 3B. Ces recommandations basées sur des études rétrospectives, de faible effectif, antérieures à l'ère du rituximab, et ne montrant pas de gain en survie globale.

L'analyse rétrospective de plus de 200 patients issus de la base de données lymphocare aux Etats –Unis [187] montre que les taux de survie sont excellents quel que soit le traitement choisi, allant de la simple surveillance à l'immuno-chimiothérapie ou radiothérapie.

Une étude lyonnaise [188] portant sur 145 patients confirment ces données avec l'absence de perte de chance d'une attitude de surveillance simple associée à une survie globale à 7ans de

72%, dans cette situation, on ne peut recommander la réalisation d'un PET-SCAN afin d'assurer du caractère localisé de la maladie. Le taux de survie sans récurrence à 10 ans est de 43-51% et les taux de survie globale à 10 ans s'élèvent de 62 à 79% (**Tableau X**). Dans le passé, la dose utilisée entre 30-40 Gy, est aujourd'hui considérée comme trop élevée. La dose standard actuelle est de 24 Gy en 12 fractions.

Une étude incluant 98 patients atteints d'un LF a démontré l'efficacité de doses plus faibles de 4 Gy en 2 fractions ou 4 Gy en 1 fraction, le taux de réponse globale (ORR) était de 92% et le taux de réponse complète a été de 61%,(durée maximale de 77 mois), avec une durée de réponse médiane jusqu'à progression de la maladie de 25 mois [161].

Une étude récente a comparé la relation dose-réponse du LF à la radiothérapie, en comparant l'utilisation d'une dose de 4 Gy en 2 fractions à la dose de 24 Gy en 12 fractions. Après un suivi de 26 mois, le nombre des progressions locales a été enregistré : 21 dans le groupe des 24 Gy (282 patients) et de 70 dans le groupe des 4 Gy (300 patients). Le délai de progression de la maladie n'est pas inférieur avec la dose de 4 Gy par rapport à la dose de 24 Gy. Les patients du groupe 24 Gy ont présenté plus d'effets secondaires dus à la radiothérapie (toxicité aiguë ou tardive, mucite, douleurs au site d'irradiation, céphalée et vertige). Cette étude démontre que l'irradiation par 24 Gy en 12 fractions est la dose la plus efficace pour traiter les lymphomes indolents. Cependant, la dose de 4 Gy demeure une alternative valable pour le traitement palliatif [189].

Tableau X: Résultat du traitement par RT chez les patients ayant un LF de stade I-II

Study	Number of patients	Freedom from relapse (10 years), %	Overall survival (10 years), %
Vaughan Hudson, BNLI, 1994 (1)	208	47	64
Pendlebury, Royal Marsden 1995 (2)	58	43	79
MacManus, Stanford 1996 (3)	177	44	64
Wilder MDAH 2001 (4)	80	41 (15 years)	43 (15 years)
Petersen PMH 2004 (5)	460	51	62
Eich Cologne 2009 (6) ^a	52	43	63 ^b

^aIncludes follicular and centrocytic/centroblastic lymphoma.

^bSurvival data includes six patients with stage III disease treated with RT alone.

BNLI, British National Lymphoma Investigatoin; MDAH, M D Anderson Hospital; PMH, Princess Margaret Hospital.

9.6.2 Lymphome folliculaire stade disséminé (III /IV)

La prise en charge thérapeutique va de la simple surveillance à un traitement par immuno-chimiothérapie, la décision d'initier un traitement dépend de la présence de symptômes cliniques et biologiques attribuables au lymphome. Ainsi, des critères d'initiation d'un traitement (critères de GELF) ont défini en 1994 que l'absence de tous ces critères, définit le lymphome folliculaire de faible masse tumorale. Des critères tels qu'une progression rapide du lymphome dans les 3 derniers mois, une atteinte d'organe menaçant le pronostic vital, une infiltration rénale, une atteinte osseuse ou des cytopénie (critères BNLI) peuvent être pris en compte. Alors que l'immuno-chimiothérapie classique suivie d'un traitement d'entretien par rituximab constitue le traitement de choix pour les lymphomes folliculaires de forte masse tumorale.

9.6.2.1 Traitement LF disséminé de faible masse tumorale (selon GELF)

La prise en charge des LF asymptomatiques n'est pas encore consensuelle. Après un recul de 10 ans, il n'y a pas de gain de survie chez les patients traités, ni d'intérêt à traiter un LF à faible masse tumorale par une mono chimiothérapie et ni d'influence dans le risque de la transformation histologique. L'instauration précoce d'un traitement par rituximab semble améliorer la SSP, cependant, aucun effet sur la SG n'a pu encore être démontré. La stratégie de surveillance reste légitime. Chez des patients acceptant mal l'abstention, on propose 4 perfusions de rituximab.

9.6.2.1.1 Surveillance (Abstention thérapeutique)

2 études, l'une française (comparant la surveillance à l'utilisation d'interféron ou prednimustine) [190] et l'autre anglaise (comparant la surveillance au chlorambucil) [191], ont conclu à l'absence de bénéfice à débiter un traitement précocement en termes de survie et près de 20% des patients n'avaient toujours pas initié de traitement après 10 ans de surveillance.

9.6.2.1.2 Rituximab en mono-chimiothérapie :

De part son efficacité et sa relative innocuité, le rituximab s'est imposé progressivement comme un challenger de l'abstention.

Une première étude a d'abord évalué l'efficacité de quatre injections hebdomadaires de Rituximab chez 50 patients au diagnostic. Le taux de réponse objective était évalué à 80% avec une très bonne tolérance et l'actualisation montre une PFS médiane de 23 mois et une OS médiane de 92% avec 15% des patients n'ayant pas eu besoin d'un nouveau traitement au terme de survie [192]. La réalisation d'un traitement d'entretien par quatre injection tous les deux mois,

faisant suite aux quatre injections hebdomadaires, a été suggérée dans une étude randomisée montrant un gain notamment en PFS dans une population plus hétérogène [193].

Finalement, l'intérêt du rituximab dans cette population de patient a été posé dans une étude de phase 3 prospective et randomisée (RWW trial) [161]. Plus de 450 patients avec un LF de faible masse tumorale, à un stade avancé, non traité antérieurement ont été inclus, ils bénéficiaient soit d'un traitement par rituximab (4 injections hebdomadaires puis entretien par une injection tous les 2 mois pendant 2 ans, soit d'une abstention thérapeutique. Un troisième bras proposant quatre injections de rituximab seules a été fermé précocement devant les résultats d'autres études en faveur de la maintenance et devant le faible taux de recrutement dans ce bras.

La réalisation d'un traitement d'induction par rituximab suivi d'un traitement d'entretien à permis d'améliorer les critères de jugement principaux, qui étaient la qualité de vie et le délai d'initiation d'une chimiothérapie de 31 mois dans le bras surveillance et non atteint dans le bras rituximab avec un suivi médian de 50 mois. Il n'y avait pas de différence en termes de survie globale et de risque de transformation. Au fil du temps, les malades sous Rituximab avaient moins d'anxiété que les malade Watch & Wait. Il n'y a pas d'effet négatif sur la qualité de vie pour les malades sous Rituximab. Afin de réduire les coûts et les inconvénients liés au traitement d'entretien, l'étude RESORT [162] a comparé la réalisation d'un entretien par rituximab (une injection tous les 3 mois) à une abstention et un retraitement par rituximab en cas de nouvelle progression, après une induction classique par 4 injections de rituximab hebdomadaire. Avec un suivi médian de près de 4 ans. Il n'était pas observé de différence en terme de survie globale et de temps jusqu'à échec du traitement, le coût lié au nombre d'injection de rituximab (4vs 18 en médiane) était en faveur du retraitement à la progression.

9.6.2.2 lymphomes folliculaires de forte masse tumorale

9.6.2.2.1 Poly-chimiothérapie associé au rituximab

Dans cette situation, entre 1980-2000, les lymphomes folliculaires sont très sensibles aux agents alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil), souvent associés aux corticoïdes, les taux de réponse rapportés sont de 50 à 70% après un délai de 12 à 18 mois. La poly-chimiothérapie sans anthracycline de CVP (cyclophosphamide-vincristine-prednisone), traitement de référence, administré toutes les 3 semaines à raison de 6 à 8 cures, donne également des taux de réponse de 50 à 70% rarement complète. Les études comparant le CVP à la mono-chimiothérapie montrent en général des taux de réponse plus élevés, obtenu plus rapidement par la poly-chimiothérapie (de 6 à 12 mois) mais des durées de réponses (de 24 à 48 mois) et des survies identiques [194]

avec l'anthracycline, le traitement reste discuté, surtout dans le grade 1 et 2 où elle ne semble pas améliorer les taux de réponse ni la durée de celle-ci.

A) Protocole GELF 86

Il s'agit du protocole CHOP avec une demi-dose d'anthracycline, le taux de rémission complète est de 13% et le taux de réponse globale est de 58%, la survie globale de 66 mois et la survie sans progression de 18 mois [195]. La combinaison de rituximab et d'agents de chimiothérapies montre des effets additifs, parfois synergiques, de plus il n'y a pas de toxicité croisée et les deux types d'agents peuvent être administrés simultanément sans réduction de dose [197].

B) Etude GLSG (German-Low-Grade lymphoma Study Group). Le groupe allemand d'étude des lymphomes (GLSG) a lancé, en 1998, une étude randomisée de phase III chez les patients atteints de lymphome folliculaire ou de lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaires. La plupart des patients ayant préalablement été exposés à une chimiothérapie de type CHOP, le choix pour la chimiothérapie de sauvetage s'est porté sur une association incluant la fludarabine (quatre cures de FCM : fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone) avec l'adjonction ou non de rituximab au FCM. L'analyse intermédiaire ayant montré la supériorité de R-FCM en termes de taux de réponse complète. Les résultats rapportés portent sur 133 patients pour la phase randomisée et sur 111 patients supplémentaires traités par R-FCM après la clôture des randomisations. La cohorte se compose pour 50 % de lymphomes folliculaires et pour 39 % de lymphomes du manteau, les autres formes étant surtout des lymphomes lympho--plasmocytaires. L'adjonction de rituximab à une chimiothérapie d'induction de sauvetage contenant de la fludarabine apporte un bénéfice très significatif en termes de taux de réponse complète [198].

C) Etude de MARCUS

Dans cet essai randomisé, l'ajout de rituximab à la chimiothérapie CVP aux patients non traités auparavant avec un lymphome folliculaire avancé entraîne une amélioration majeure de tous les paramètres cliniques. À une médiane de suivi de 30 mois, l'ajout du rituximab à un standard régime CVP a considérablement allongé le délai avant l'échec du traitement et plus que doublé le temps de progression, avec une amélioration significative du taux de réponse, de la durée de la réponse, de la survie sans maladie et de la durée au prochain traitement. Il est également important de noter que le délai médian jusqu'au nouveau traitement n'a pas encore été atteint dans le bras R-CVP, suggérant que ces patients gagnent un bénéfice à long terme de ce régime simple de 24 semaines. Le rituximab plus CVP a également considérablement augmenté la durée

de réponse, de la survie sans maladie et du temps de progression comparé avec celle obtenue chez les patients recevant uniquement CVP. L'étude montre une supériorité du R-CVP sur le CVP en termes de réponse objective, de réponse complète, de survie sans événement et de délai avant la reprise du traitement [199].

D) Etude GLSC (Hiddeman)

Les résultats de la présente étude montrent clairement que l'ajout du rituximab au traitement de première ligne avec CHOP conduit à un meilleur résultat pour les patients atteints de LF symptomatique de stade avancé par rapport à ceux recevant CHOP seul. Le R-CHOP est supérieur au CHOP pour tous les paramètres de réponse testés, le taux de rémission, la durée de réponse, le temps de la chimiothérapie suivante, de la survie globale et de la survie sans progression [200].

E) Etude FL 2000

L'étude compare le CHVP-interféron au rituximab-CHVP-interféron, menée en intra-groupe par GELA et GOELAMS (Groupe Ouest-Est des Leucémies Aigues et des Maladies du Sang), montre une survie globale et sans événement meilleures avec le bras rituximab-CHVP-interféron [201].

F) Etude STILL

Etude du groupe Allemand a montré une meilleure SSP pour l'association R-Bendamustine/R-CHOP avec une toxicité moindre. La différence de SG entre les groupes de traitement n'était pas statistiquement significative, avec respectivement 65 et 76 décès dans les groupes B-R et CHOP-R. Les taux de survie estimés à 10 ans étaient de 67,4% pour B-R et de 60,1% pour CHOP-R. La PFS est supérieure dans le bras R-Benda vs RCHOP. Le protocole R-benda est moins toxique que le RCHOP. Le confort du malade est mieux assuré avec la R-Benda vs RCHOP. Utilisation moindre de G-CSF avec R-Benda vs CHOP (RB : protocole économique) [202].

9.6.2.2.2 Traitement de maintenance (Entretien)

A) L'essai PRIMA (Immunothérapie)

A.1 PRIMA à 3 ans

La population en intention de traiter composée de 1018 patients (505 dans le groupe de maintenance rituximab et 513 dans le groupe d'observation, avec un suivi médian de 36 mois dans les deux groupes, 130 patients sur 505 dans le rituximab groupe de maintenance et 218 sur 513 dans l'observation groupe avait une progression de la maladie documentée, et cinq et trois patients, respectivement, étaient décédés avant la maladie progression. La SSP à 3 ans était de 74,9% dans le groupe de maintenance rituximab et 57,6%, dans le groupe d'observation, le délai médian de progression n'a pas été atteint dans le groupe d'entretien rituximab et a été estimé 48,3 mois dans le groupe d'observation. Une analyse des sous-groupes de patients classés par âge, sexe, catégorie de score FLIPI, chimiothérapie d'induction et la réponse à l'induction a montré que l'effet de la maintenance du rituximab était cohérente pour tous ces différents sous-groupes, mais avec des résultats limites pour patients ayant reçu R-CVP (nombre pour ceux ayant les R-FCM reçus sont trop petits pour conclure). Une SSP plus longue était significativement associée à randomisation dans le groupe d'entretien rituximab ; un âge de 60 ans ou moins, un sexe féminin, un score FLIPI inférieur catégories et R-CHOP ou R-FCM comme traitement d'induction.

La survie sans événement était également considérablement améliorée dans la maintenance du rituximab groupe avec seulement 26 décès enregistrés dans le groupe d'entretien rituximab et 30 dans le groupe d'observation avec suivi actuel, il n'a été noté aucune différence significative dans la survie globale. L'essai a montré qu'un traitement de maintenance par rituximab tous les deux mois pendant 2 ans chez les patients ayant obtenu une réponse objective (partielle (PR) ou complète (CR) à l'issue du traitement d'induction (85% des patients) augmentait la PFS [203].

A.2 PRIMA à 6 ANS

Les résultats de l'analyse finale avec un suivi de 36 mois ont démontré une réduction significative du risque de progression ou de décès en faveur des patients randomisés en maintenance rituximab.

De décembre 2004 à avril 2007, 1217 patients ont été recrutés dans 223 centres et des données complètes étaient disponibles pour 1193 patients. La plupart des patients (75%) ont reçu une induction R-CHOP (22% R-CVP, 3% R-FCM). Les patients répondant au traitement d'induction ont été stratifiés en fonction de leur schéma d'immuno-chimiothérapie et de leur réponse [CR / CRu versus PR] et randomisés pour l'observation ou l'entretien du rituximab, 1 perfusion (375 mg / m²) toutes les 8 semaines pendant 2 ans. Au total, 1018 patients randomisés ont été analysés (513 observations / 505 rituximab d'entretien). Avec un suivi médian de 73 mois après

la randomisation, l'estimation de la survie sans progression à 6 ans était de 42,7% dans le bras d'observation et de 59,2% dans le bras d'entretien rituximab. Dans des analyses pré-planifiées de sous-groupes de patients classés par âge, sexe, catégorie de score FLIPI, chimiothérapie d'induction et réponse à l'induction, l'effet de l'entretien du rituximab a été examiné et s'est avéré cohérent parmi ces différents sous-groupes. Le taux de transformation histologique n'a pas semblé différent entre les 2 bras de traitement, la transformation a été documentée chez 24 patients versus 16 patients dans le bras d'entretien par rituximab respectivement.

Au moment du seuil des données, la survie globale (SG) reste favorable dans les deux bras de l'étude: 58 patients (11,3%) sont décédés dans le bras d'observation (estimation de la SG à 6 ans: 88,7%) contre 59 patients (11,7%) dans le bras de maintenance rituximab (estimation de la SG à 6 ans : 87,4%).

En conclusion, avec 3 années supplémentaires de suivi, ces données démontrent un bénéfice soutenu et persistant de 2 ans de traitement d'entretien par rituximab après immuno-chimiothérapie, entraînant une amélioration de la survie sans progression, aucune toxicité à long terme supplémentaire ou inattendue n'a été observée et les résultats d'efficacité du traitement de deuxième intention ne différaient pas significativement entre les 2 bras de l'étude. La survie globale apparaît très favorable pour ces patients [204].

A.3 PRIMA à 10 ANS

À un suivi médian de 3 ans, une amélioration significative et durable de la survie sans progression (SSP) a été démontrée chez les patients recevant un R-maintenance. Les résultats à long terme de cette étude avec 4 années supplémentaires de suivi montrent que les patients initialement randomisés entre l'observation (n = 513) et le R-maintenance (n = 505) ont tous été suivis pendant 7 ans. Lors du verrouillage de la base de données, le suivi médian de l'ensemble de la cohorte de patients était de 9 ans (9,7 ans pour les 607 patients acceptant un suivi prolongé). La SSP médiane pour les patients du bras d'observation a été atteinte à 4,06 ans, contre 10,49 ans dans le bras d'entretien R.

À 10 ans, 51% des patients du bras R-maintenance (contre 35% dans le bras observation) ont été estimés sans progression de la maladie. Le bénéfice du R-maintenance pour la SSP était significatif dans toutes les strates de patients prédéfinies: âge (cutpoint = 60 ans), sexe, les 3 catégories FLIPI, qualité de réponse à l'immuno-chimiothérapie d'induction (CR / CRu et PR) et chez les patients ayant reçu R –CHOP, alors que seule une tendance a été observée pour ceux ayant reçu R-CVP. Le délai médian jusqu'au nouveau traitement anti-lymphome était de 6,1 ans

dans le bras d'observation mais n'a pas encore été atteint dans le bras d'entretien R après 10 ans de suivi, 53% des patients de ce bras n'ayant pas reçu de nouveau traitement (versus 41% dans le bras observation).

Le décès est observé chez 84 versus 88 patients respectivement dans le bras observation et maintenance R. Les estimations de survie globale à 10 ans étaient identiques (80%) dans chaque bras.

En résumé, le suivi à long terme de l'étude PRIMA démontre bien que la maintenance par le rituximab après l'immuno-chimiothérapie d'induction offre un bénéfice significatif à long terme de la SSP par rapport à l'observation. Malgré l'absence de bénéfice de la SG, il est à noter que plus de la moitié des patients du bras R restent indemnes de progression de la maladie et n'ont pas eu besoin de nouveau traitement anti-lymphome au-delà de 10 ans. Compte tenu de l'espérance de vie prolongée des patients atteints de lymphome folliculaire, il est important de prendre en compte et de bien gérer les toxicités à long terme liées au traitement et le risque de tumeurs malignes secondaires liées aux interventions thérapeutiques répétées. Obtenir une réponse vraiment durable avec une induction de 1ère ligne suivie d'un R-maintenance reste une stratégie de traitement intéressante pour ces patients [205].

6.9.2.2.3 Radio-immunothérapie : (RIT)

La radio-immunothérapie (RIT) est une forme de radiothérapie interne utilisant comme agent de vectorisation un anticorps monoclonal (AcM), reconnaissant un antigène exprimé par les cellules tumorales, couplé à un radionucléide. Ce radio-immuno-conjugué émet une radioactivité, qui provoque une irradiation à bas débit de dose, déposée de façon hétérogène. L'AcM peut contribuer à l'effet tumoricide en stimulant les mécanismes effecteurs du système immunitaire et en induisant une mort apoptotique [193].

La RIT peut être proposée aux :

Patients présentant une maladie disséminée ne nécessitant pas de traitement immédiat lors de l'apparition de symptômes liés à la maladie ou si l'augmentation rapide (moins de 6 mois) du volume tumoral est avérée ; chez les patients présentant une maladie disséminée nécessitant un traitement immédiat par chimiothérapie, en consolidation pour diminuer la fréquence des rechutes chez des patients n'ayant pas reçus une immuno-chimiothérapie de première ligne ; et chez les patients présentant une maladie en progression si le degré d'envahissement médullaire le permet.

Dans certains centres, la RIT est uniquement utilisée avec l'AcM murin anti-CD20 marqué à l'yttrium-90 (Zevalin®) pour les LF CD20 positifs chez les adultes réfractaires ou rechutant après traitement par rituximab ou en traitement de consolidation après induction d'une rémission chez des patients non traités antérieurement. L'activité injectée dépend du poids du patient et de sa numération plaquettaire. Si le traitement est administré, la seule toxicité connue est une myélosuppression qui est généralement réversible [193].

La RIT peut être utilisée en consolidation, un essai de phase III (409 patients) a comparé l'utilisation du ⁹⁰yttrium-ibritumomab-tiuxetan à l'observation en consolidation d'une première rémission après chimiothérapie chez des patients ayant un LF à un stade avancé. 41% des patients du groupe ⁹⁰Y-ibritumomab avaient une survie sans progression (PFS) de 8 ans comparativement à 22% pour le groupe observation. Le temps médian jusqu'à progression était de 8,1 an pour le groupe ⁹⁰Y-ibritumomab et de 3,0 an pour le groupe observation [207].

La RIT par ibritumomab-tiuxetan marqué à l'yttrium-90 (zyvalin R) à l'AMM en France dans le traitement de consolidation des LF en première rémission. Cependant, son intérêt après une immunothérapie d'induction comportant de rituximab n'a pas été démontré, de plus, l'augmentation de PFS offerte par la RIT semble inférieure à celle du rituximab en consolidation (PFS à 41% à 8 ans) et l'estimation de la survie globale à 8 ans est similaire entre le bras de consolidation par RIT et le bras sans maintenance. La RIT en Consolidation n'est donc plus utilisée en routine dans cette situation.

9.7 Traitement de la rechute

-Les rechutes sont moins fréquentes depuis le RTX. Certains patients pourraient éventuellement être guéris après un traitement d'induction et d'entretien optimal.

-40 à 50% des patients initialement symptomatiques vont rechuter dans les cinq premières années.

-Les rechutes doivent faire l'objet d'une nouvelle documentation histologique afin d'éliminer une transformation en lymphome agressif. Le traitement sera envisagé en fonction :

- . Du statut du patient : âge, performance statut et comorbidités.
- . Des caractéristiques de la rechute : précoce ou tardive, bulky, FLIPI, transformation histologique et l'agressivité.
- . Du traitement initial : associé ou non au rituximab, de la durée de la 1^{ère} réponse, maintenance reçue ou non et les toxicités.

- Les Patients naïfs de rituximab doivent bénéficier d'un traitement de rattrapage par immuno-chimiothérapie suivi de maintenance par rituximab: (Bendamustine après CHOP ou vice versa, chimiothérapie à base de fludarabine ou de DHAP, ICE, GEMOX.).

- Les Patients déjà exposés au rituximab conservent une sensibilité à la reprise d'un traitement contenant du rituximab si la durée de la 1^{ère} réponse > 6- 12 mois.

. Obinutuzumab chez les patients réfractaires au Rituximab.

. Radio-immunothérapie (patients âgés avec des comorbidités).

. Pas d'éléments à l'heure actuelle concernant la reprise d'un traitement de maintenance après rechute, probablement non si la rechute est pendant la maintenance [208].

9.7 .1 Traitement des rechutes précoces POD24 (les rechutes avant 24 mois)

Le Traitement du LF récidivant précoce après une chimio-immunothérapie de première ligne consiste à surmonter la résistance à la chimiothérapie, à cibler les mécanismes de la maladie et à parvenir à un contrôle durable de la maladie. Idéalement, le traitement induira une rémission complète (RC), étant donné l'association avec de meilleurs résultats après chimio-immunothérapie et transplantation de cellules hématopoïétiques consolidées (HCT). Un algorithme de traitement est présenté dans la **figure 21**.

La Chimio-immunothérapie à base de bendamustine est devenue une stratégie d'induction courante pour les patients atteints de LF symptomatique de stade avancé, compte tenu de son profil de sécurité favorable et de la suggestion d'un contrôle supérieur de la maladie. Une proportion similaire de patients présente une progression précoce de la maladie avec un traitement à base de bendamustine par rapport au CHOP, bien que cette proportion soit un peu plus faible lorsque le traitement à base de bendamustine est associé à l'obinutuzumab. La transplantation de cellules hématopoïétiques pour les patients en forme de moins de 65 ans qui n'ont pas d'option d'essai clinique appropriée, il est envisagé un traitement agressif impliquant une chimio-immunothérapie de sauvetage et une HCT autologue consolidante (AHCT) pour induire des rémissions prolongées dans le LF. La HCT allogénique peut-être une option pour ceux qui ont eu une rechute après une AHCT ou qui ont une atteinte médullaire étendue qui empêche l'utilisation de l'AHCT, ainsi l'alloHCT permet des taux de rechute plus faibles et une SG similaire à ceux ayant subi une AHCT, mais avec une mortalité accrue [209].

L'immuno-modulation est une stratégie de traitement alternative pour le LF à progression précoce. Le lénalidomide a une activité significative dans le LF récidivante, avec un taux de réponse global (ORR) documenté de 55%. Les recherches ont montré que les taux de réponse sont encore augmentés lorsque la lénalidomide est associée au rituximab ou à l'obinutuzumab.

L'inhibition de la phosphatidyl-inositol-3 kinase (PI3K) a également démontré une activité significative chez les patients atteints de LF récidivante. L'idelalisib, le copanlisib et le duvelisib ont été approuvés pour les patients atteints de LF récidivante ou réfractaire qui ont reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs, l'inhibiteur expérimental de PI3K delta (PI3Kd) parapralisib a une structure chimique distincte qui permet un dosage une fois par jour, et la recherche à un stade précoce suggère un schéma de réponse similaire, avec un profil de sécurité potentiellement amélioré, par rapport aux autres inhibiteurs de PI3Kd.

L'anticorps monoclonal anti-CD20, seul ou en association avec des schémas de chimiothérapie, est un traitement de première intention standard du LF. L'obinutuzumab, un anticorps monoclonal humanisé de type 2 anti-CD20 humanisé par le glycol, est approuvé en association avec une chimiothérapie, suivie par l'obinutuzumab seul, pour le traitement de première intention des patients atteints de LF volumineux de stade II, de stade III ou de stade IV.

FIGURE. Treatment Algorithm for Patients With Early Relapsing Follicular Lymphoma

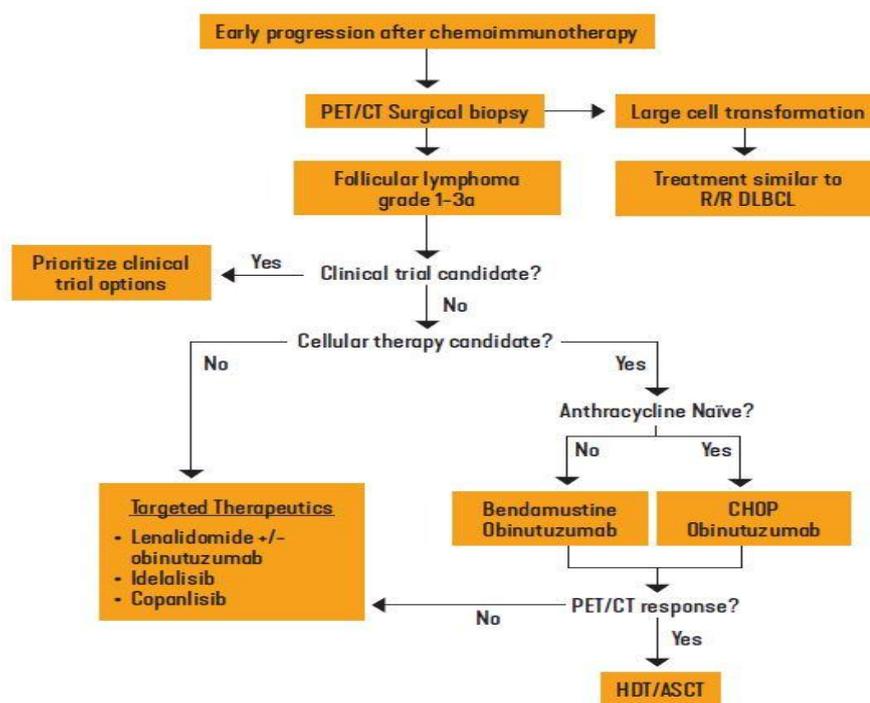


Figure 21 : Algorithme de traitement des LF en rechute [209]

9.7.2 Place de l'autogreffe et allogreffe de moelle osseuse à la rechute :

Une consolidation par autogreffe en 1^{ère} rémission n'a pas d'impact sur la survie globale et n'est donc pas recommandée. Chez les patients jeunes ≤ 65 ans, mauvais répondeurs au traitement d'induction, la réalisation d'une autogreffe de consolidation après traitement de deuxième ligne

peut être discutée, d'après les recommandations françaises, la greffe autologue de cellules souches peut être une option thérapeutique : Lors d'une rechute chez les sujets de moins de 65 ans, comme consolidation suite à un traitement de deuxième ligne par immuno-chimiothérapie. Cependant il n'y a pas de bénéfice en termes de survie globale mais un bénéfice en PFS avant l'ère du Rituximab [210]. Elle est aussi associée à un risque de complications à long terme avec un risque accru d'hémopathies secondaires (LA/MDS et seconds cancers [211]). Elle n'est pas recommandée en première ligne de traitement.

A l'ère du rituximab, la place de l'intensification est difficile à situer. L'autogreffe peut être proposée chez des patients jeunes avec une maladie agressive (première RC de courte durée <2-3 ans) ou ayant reçu auparavant un régime de type R-CHOP et R-Bendamustine et après obtention d'une réponse après un traitement de rattrapage. L'intensification doit être une chimiothérapie intensive (BEAM) au lieu d'une irradiation corporelle totale (TBI).

L'entretien du rituximab après ASCT peut permettre une certaine amélioration de la SSP [212]. Les résultats de l'autogreffe après plusieurs études montrent qu'elle n'a pas d'impact sur la survie globale mais sur la PFS.

L'allogreffe est une option thérapeutique potentiellement curatrice. De grandes études n'ont pas permis de mettre en évidence un bénéfice de l'allogreffe à conditionnement myéloablatif par rapport à l'autogreffe. La diminution du taux de rechute est contrebalancée par une mortalité importante liée à la procédure. Le développement de procédures à conditionnement non myéloablatif a permis de diminuer la toxicité (Montoto S et al. Leukemia 2007). Il est proposé après échec à l'autogreffe.

9.8 Transformation histologique (TH)

9.8.1 Définition

-La TH se définit selon les critères de l'OMS par l'augmentation du nombre de grandes cellules B et perte de l'architecture folliculaire vers un lymphome de haut grade (LF grade 3B, lymphome diffus à grande cellule ou lymphome de Burkitt/Burkitt-like) [217].

-La transformation histologique des LF est un événement rare mais alourdit sévèrement le pronostic de ces lymphomes indolents, contrairement aux rechutes non transformées dont l'incidence est constante, celle des transformations est maximale la première année suivant le traitement d'induction. L'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe reste le meilleur traitement disponible pour les patients éligibles. L'histoire naturelle de la maladie est très hétérogène, une transformation histologique (TH) vers le lymphome agressif peut survenir avec une incidence de 2 à 3% par an [216].

-Le diagnostic s'avère parfois difficile et la TH sera fortement suspectée en présence de symptômes B, syndrome tumoral rapidement évolutif impliquant un nouveau site, augmentation des LDH ou l'apparition d'une hypercalcémie[218], le pet-scan peut fournir des arguments diagnostiques supplémentaires et guider la biopsie [219]. Dans l'étude PRIMA, après 6 ans, les TH survenant lors de la 1^{ère} année post chimiothérapie d'induction comptaient pour près de 40% des rechutes documentées et représentaient 58 % des TH documentées [220].

9.8.2 Facteurs de risque

-Un des enjeux au diagnostic d'un LF est d'identifier les facteurs de risque de TH à la rechute. On observe selon les études :

Le statut ECOG > 1 ; les symptômes B ; l'atteinte d'au moins un site extra-nodal ; le stade Ann Arbor avancé ; le score FLIPI>2 ; l'anémie (HB< 12 g/dl) ; les LDH ou β -2 microglobuline élevé ; le grade histologique 3A [217,221].

La surveillance initiale pour les LF de faible masse [222],le type de chimiothérapie d'induction ou la qualité de réponse ne semblent pas influencer le risque de TH [217,218,222],de même , si le rituximab en entretien diminue l'incidence des rechutes, il n'a pas d'impact sur le taux de TH parmi les rechutes.

9.8.3 Mécanismes moléculaires de TH

-Il existe de nombreuses altérations génétiques qui favorisent la TH :

- Les voies JAK /STAT (SOCS1, STAT6).
- Les voies du BCR/NF κ B (TNFAIP3, MYD88, BCL10, CARD11).
- Le cycle cellulaire (CDKN2A, CCND3).
- La réparation des lésions de l'ADN (TP53).
- La dissémination lymphocytaire du centre germinatif (GNA13, S1PR2).
- La réponse immune anti-tumorale (B2M, CD58).

-La TH serait secondaire à un processus de sélection positive des clones, contrairement aux clones des LF en progression non transformés, résultant d'une évolution neutre ou potentielle, dérive allélique d'un clone résistant important au diagnostic [216].

9.8.4 Prise en charge de la TH

-Les TH de novo doivent être traités comme des LDGCB au diagnostic, cependant, le risque de rechute sous la forme indolente incite à une surveillance particulière et rapprochée [223].

-Pour les TH en rechute, chez ces patients souvent préalablement traités par RCHOP au diagnostic, une chimiothérapie de rattrapage avec des régimes similaires à ceux des lymphomes B agressif reste le traitement de référence (DHAOX : dexaméthasone-cytarabine et oxaliplatine) ou ICE (ifosfamide-carboplastine-étopside) pour les sujets jeunes et GEMOX (rituximab-gemcitabine-oxaliplatine) pour les patients âgés ou fragiles.

-Chez les patients jeunes avec état général conservé et ayant répondu au traitement de rattrapage, une consolidation avec chimiothérapie haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches est proposée, apportant un bénéfice réel en survie globale et constituant la meilleure approche thérapeutique à ce jour. En effet, pour les patients de moins de 60 ans ayant une TH dans l'étude PRIMA, la survie à 5 ans était de 76% vs 22% avec et sans autogreffe respectivement [217]. Globalement 10 à 25% des patients développent une transformation histologique, affirmée par la biopsie d'un ganglion. Le délai médian de la transformation histologique est de 40 à 66 mois selon les études. Le pronostic après transformation est défavorable (< à celui des LDGCB de novo).

-Des chimiothérapies avec anthracycline ou d'autres associations utilisées dans les lymphomes agressifs donnent des taux de réponses à 40%, souvent de courte durée. Une autogreffe deconsolidation est proposée chez des patients éligibles et répondeurs à la chimiothérapie de 2^{ème} ligne.

9.9 Evaluation de la réponse au traitement

-L'évaluation est fondée essentiellement sur les résultats de l'examen clinique, la TDM et laBOM, permettant de déterminer la réponse thérapeutique selon des critères internationaux standardisés définis en 1999.

-La réponse thérapeutique fondée sur les dimensions des masses lymphomateuses mesurées en TDM, détermine 5 types de réponses : la RP, laRCI, la RC, la stabilité, l'échec ou la progression de la maladie (**tableau XI**).

Ces critères sont réactualisés avec la généralisation du TEP-scan dans le bilan initial et l'intérêt pronostic démontré de la RC métabolique.

Tableau XI: les critères de réponse au traitement (IWC) [224]		
Type de réponse	IWC1999	IWC 2007
Réponse complète	TDM normale	TEP négative(TPO-) ou TDM Normale
Réponse complète incertaine	TDM : Diminution > 75%	
Réponse partielle	TDM : Diminution \geq 50%	Diminution \geq 50% (TDM) et TEP positive (TEPO+)
Stabilité	TDM : Diminution < 50%	Diminution < 50% (TDM) et TEP positive (TEPO+)
Progression/Rechute	Nouvelle lésion > 1,5 cm ou Augmentation lésion \geq 50%	Nouvelle lésion > 1,5 cm ou Augmentation lésion \geq 50% et TEP positive (TEPO+)

9.9.1 Apport de la TEP dans la gestion du lymphome folliculaire

La TEP au FDG joue un rôle essentiel dans la prise en charge des lymphomes folliculaires lors du bilan initial, elle permet de détecter des lésions extra nodales méconnues et d'apporter des informations pronostiques, elle devrait s'imposer pour évaluer la réponse au traitement en utilisant le score de Deauville.

9.9.1.1 TEP pré-thérapeutique

Les LF captent presque toujours le FDG avec des SUV max médian de l'ordre de 11 [226]. La captation varie d'une localisation à l'autre chez le même patient et est souvent plus faible et hétérogène au sein des lésions mésentériques et de panniculite. La TEP permet de repérer mieux que le scanner les lésions nodales et extra-nodales. L'étude de Luminari [227] a inclus 142 patients, un tiers des patients avait des sites nodaux non détectés par le scanner. 62% des patients classés stade limité avec le scanner basculait en stade avancé après la réalisation de la TEP qui permettait de mettre en évidence des atteintes ostéo-médullaires, spléniques ou gastro-intestinales méconnues. Cette étude montrait que la TEP manquait de sensibilité comparée à la biopsie ostéo-médullaire pour détecter une atteinte médullaire (les atteintes ostéo-médullaires n'étant détectées que chez 34% des patients ayant une biopsie positive). Cependant, la TEP détectait des lésions ostéo-médullaire chez 14 % de patients avec une BOM négative.

Une analyse combinée des diverses séries publiées basée sur un total de 252 patients a montré que la proportion estimée de malades dont le stade pouvait être modifié par la TEP était de 19%,

ces résultats confirment que la TEP est un outil d'une grande précision dans le bilan d'extension LF [227].

9.9.1.2 Facteurs pronostiques

La TEP lors du bilan initial pourrait aussi avoir une forte valeur pronostique. Luminari a reclassé 24% des patients de son étude dans des catégories FLIPI différents en incluant la TEP, montrant l'impact de la TEP sur la stratification du risque [227]. Une étude conjointe du LYSA, de la FIL et du groupe australien a inclus 187 patients de trois études prospectives atteints de LF de forte masse tumorale ou de stade avancé (PETFOLL/PRIMA/FOLLO5) [226]. Elle a montré que la présence d'un volume métabolique tumoral total supérieur à 510 cm³ mesuré par la TEP au staging était un facteur de mauvais pronostic. Chez ces patients, la survie sans progression était à 5 ans de 33% comparée à 65% pour les patients à plus faible volume. La survie totale était de 85% vs 95%. La TEP a aussi été proposée pour détecter la transformation en se basant sur une valeur seuil de SUVmax permettant d'orienter la biopsie vers le site transformé. Toutefois dans le cadre du bilan initial, la prévalence de la transformation est faible en l'absence de facteurs de risque et ne dépasse pas 3 à 4%. Les valeurs de SUVmax initialement rapportées comme associées à une forte probabilité de transformation varient de 10,14 et 17 selon les séries [228].

9.9.1.3 TEP intermédiaire et en fin de traitement

La TEP est maintenant recommandée dans le lymphome folliculaire pour évaluer la réponse en fin de traitement. Plusieurs études ont montré que la TEP de fin d'induction permet d'identifier des groupes à plus haut risque qui pourraient bénéficier précocement d'autres modalités thérapeutiques. Dans l'étude PRIMA, 25% des TEP de fin de traitement étaient positifs et la survie sans progression était à 42 mois de 33% pour ces patients vs 70,7% pour les patients TEP négatifs, le risque de décès était 7 fois plus grand pour les patients TEP+ [229].

L'analyse du protocole FOLL05 a montré que plus de la moitié des patients classés en réponse partielle par le scanner sont en réponse complète avec le TEP. L'étude prospective observationnelle de Dupuis (PETFOLL) qui inclut 121 patients ayant un LF de forte masse tumorale a conforté ces résultats en 2012 [231]. La TEP avait été pratiquée avant traitement, après 4 cycles de RCHOP et à la fin de l'induction (6RCHOP suivi de deux injections de rituximab). Ces patients ne recevaient pas de maintenance. Une TEP positive était définie lorsque la lésion résiduelle avait un score de Deauville ≥ 4 .

Une étude publiée en 2014 [232] a regroupé 246 patients des trois séries précédentes (PRIMA, PETFOLL, FOLLO5) pour juger de l'intérêt du PET de fin de traitement. Les 17% de TEP positifs avec un cut-off ≥ 4 en fin de traitement avaient une faible survie sans progression à 4 ans (23%

vs 63% pour les patients TEP négatifs). Leur survie totale à 4 ans était de 87% vs 97 % pour les patients TEP négatifs. La TEP de fin de traitement est désormais recommandée dans la prise en charge du LF et constitue le nouveau standard d'évaluation de la réponse. Les patients TEP positifs doivent être surveillés plus étroitement. Chez les patients en rechute ou réfractaire, il a été montré que la TEP pratiquée avant l'autogreffe permet de sélectionner les patients chimio-sensibles et à bon pronostic [233]. La TEP intermédiaire à 4 cycles à une valeur prédictive moindre que la TEP de fin de traitement et son utilité n'a pas été démontrée. L'apport de la TEP en fin de traitement doit maintenant être étudiée en association avec la détection moléculaire de la maladie résiduelle (PCR, DNA tumoral) et en combinant les données de la maladie résiduelle médullaire (BCL2 /IGH gène de fusion) aux résultats du PET de fin de traitement dans un sous – groupe de patients de l'essai FOLL05, Luminari [234] a montré que la survie sans progression à 3 ans était respectivement de 78% ,50% et 27% pour les groupe TEP- /MRD - ,TEP- /MRD+ et TEP+ .

9.10 Nouvelles approches thérapeutiques (figure 22)

Le LF a bénéficié de l'immuno-chimiothérapie qui a augmenté la durée de survie globale et de survie sans rechute, mais la maintenance n'améliore que cette dernière d'où le besoin de nouveaux traitements pour le nombre de patient qui reste réfractaires aux schémas classique RCHOP ou R-Bendamustine, et que la rechute reste inévitable. L'enjeu est donc de traiter ces patients de façon efficaces dès le début de l'histoire de la maladie en utilisant de nouvelles approches lorsqu'on identifie un patient mauvais répondeur (MRD+, PET scan+, score pronostique incluant une analyse génomique).

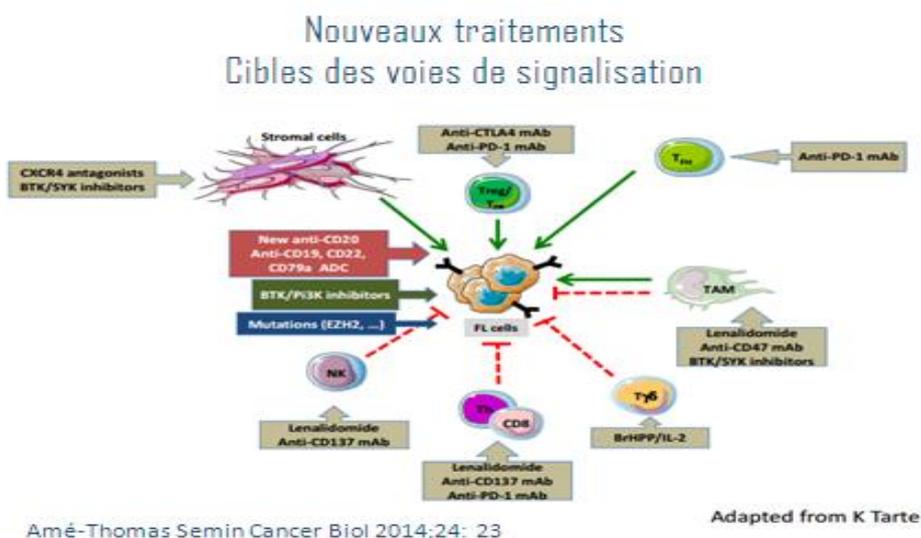


Figure 22 : les nouveaux traitements [124]

9.10.1 Ciblage de récepteurs membranaires exprimés par les cellules B des LNH

9.10.1.1 Anticorps monoclonal anti CD20 de 2^{ème} génération :

9.10.1.1.1 Obnutuzumab (GA101)(figure 23)

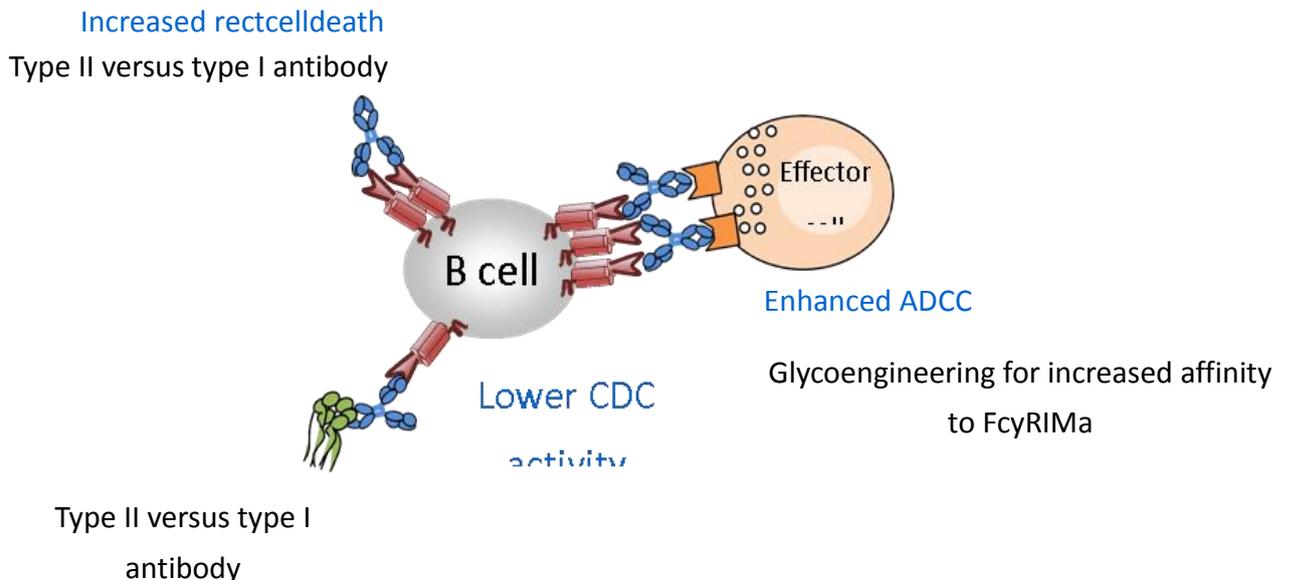


Figure 23 : mode d'action de GA101 [235]

Testé dans l'essai de phase III **GADOLIN** en situation réfractaire au rituximab ou en rechute, le GA101 (G) a démontré un meilleur contrôle tumoral en association à la Bendamustine vs Benda seule (SSP 14,9 mois dans le bras bendamustine seule vs non atteinte dans le bras GA101-benda) [235]. Le profil de tolérance est acceptable, en gardant à l'esprit que les réactions liées à la perfusion sont plus fréquentes avec le GA101. Dans l'ensemble, les toxicités sont plus prononcées dans le groupe GA101-Benda en ce qui concerne la neutropénie, les infections et la thrombopénie [235].

Dans l'étude **GALLIUM**, de phase 3 randomisée ouverte, comparant l'efficacité et l'innocuité de R ou GA101 avec une chimiothérapie de première intention. Les résultats rapportés pour 1202 patients FL (R-chimio, 601, GA101-chimio, 601). La chimiothérapie reçue était de 57,1% de patients traités par Bendamustine, de 33,1% de patients traités par CHOP et de 9,8% de patients recevant CVP. La PFS à 3 ans est plus longue pour le GA101-chimio que pour le R-chimio (80,0% vs 73,3% respectivement), mais pas de différence pour la survie globale.

La fréquence des effets indésirables grade 3-4 était similaire (GA101-chimio, 4,0%, R-chimio, 3,4%). Les EI ont entraîné l'arrêt du traitement chez 16,3% des patients (GA101-chimio) et 14,2% des patients (R-chimio) en l'absence de progression de la maladie [236].

9.10.1.1.2 Ofatumumab:

Anticorps monoclonal de type I anti-CD20. L'ofatumumab est un anticorps monoclonal humain (IgG1) qui se lie spécifiquement à un épitope distinct incluant à la fois la petite et la grande boucle extracellulaire de l'antigène CD20. L'utilisation de l'ofatumumab a montré des taux de réponse allant jusqu'à 63 % [237].

9.10.1.2 Anticorps monoclonal anti-CD79 immunoconjugué (polatumumab)

Un essai de phase Ib/II a testé le polatumumab vedotin en combinaison au GA101. 32 patients présentaient un LF en rechute ou réfractaire, dont 47% étaient réfractaires, sur les 23 patients évaluables, 78% des patients étaient en réponse dont 30% en RC, avec un profil de tolérance acceptable [238].

9.10.1.3 Inotuzumabozogamycine (CMC-544):

Anticorps monoclonal anti-CD22 conjugué à la calichéamicine, agent cytotoxique libéré à l'intérieur des cellules après internalisation de l'anticorps. En effet, des taux de réponse objectifs, très encourageants peuvent être ainsi obtenus chez des patients en rechute (62 % de réponse globale, 25 à 48 % de RC ou RCU) [239].

9.10.2 Molécules inhibitrices du BCR et des voies de signalisations en aval du BCR (figure 24)

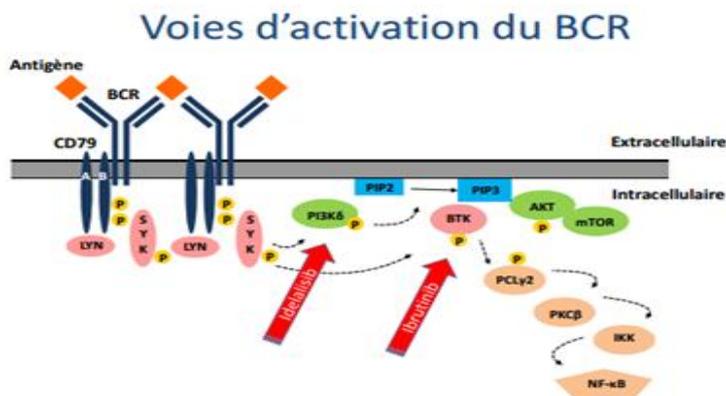


Figure 24: les voies d'activation du BCR [241]

9.10.2.1 Inhibiteur de BTK (Bruton tyrosine kinase)

-L'étude DAWN a inclus 110 patients présentant un LF R/R. L'ibrutinib était administré jusqu'à progression ou arrêt pour toxicité à 560 mg/j. La médiane de suivi était de 27,7 mois, le taux de réponse globale était de 21% dont 11% de RC et 43% des patients progressaient. La médiane de SSP était de 4,6 mois et le taux de SG à 2 ans était de 63%. Les effets indésirables de grade $\geq 3/4$ survenant chez 62% de patients. Une autre étude associant l'ibrutinib-lenalidomide (len) et le 2^{ème} bras rituximab-lenalidomide en 1^{ère} ligne a montré une toxicité majorée sans gain d'efficacité dans la combinaison ibrutinib-lenalidomide [241].

9.10.2.2 Inhibiteurs de La PI3K (phosphatidylinositol-3 kinase)

9.10.2.2.1 Idelalisib

Administré en monothérapie chez 72 patients réfractaires ou en rechute et à au moins 2 lignes de chimiothérapie, le taux de réponse globale était de 57% (dont 13,9% de RC) et d'une SSP médiane de 11 mois et d'une SG à 24 mois de 69,4% [242,243].

9.10.3 Molécules inhibitrices de BCL2 (figure 25)

La protéine anti-apoptotique BCL2 est surexprimée dans le LF via la translocation (14,18) qui réarrange le gène BCL2 avec les chaînes lourdes des immunoglobulines. Les inhibiteurs de bcl2 sont des BH3 mimétiques dont le chef de file est le vénétoclax. L'étude SAKK/GLSG en phase

II, les premiers résultats en monothérapie sont suffisants (réponse globale de 38% avec un profil de toxicité favorable) [244].

Inhibiteurs Bcl-2

SAKK/GLSG Phase II Study in Follicular Lymphoma

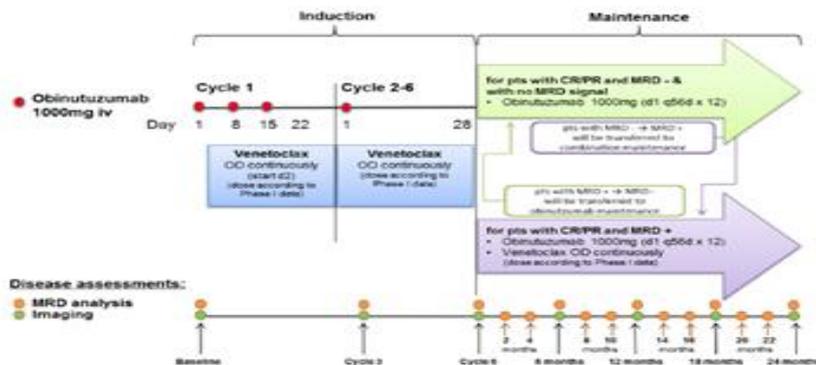


Figure 25 : étude SAKK : GLSG [244]

9.10.4 Immuno-modulateurs (légalidomide)

Légalidomide possède une activité anti-lymphomateuse directe et indirecte (anti-angiogénique et immunologique) avec un effet synergique avec le rituximab (schéma R²).

9.10.4.1 Etude ALLIANCE

L'étude teste 97 patients présentant un LF en rechute traités par Rituximab en induction, ensuite entretenu par légalidomide seul (Révlimid) ou légalidomide+rituximab. Il a été observé un taux de RC de 39%, un TTP (temps jusqu'à progression) médian supérieur à 1 an dans la population entretenue par le Révlimid seul avec des taux accrus de thrombose. Cependant, la combinaison de R² (Révlimid-Rituximab) explorant le potentiel des doublets biologiques dans le LF et d'autres lymphomes démontrent que l'ajout de rituximab au légalidomide dans cette population augmente considérablement le taux de SG à 76% et la TTP à 2,0 ans comparés à légalidomide seul [245].

9.10.4.2 Etude RELEVANCE :

1000 patients de LF, traités en 1^{ère} ligne par R² (Revlimid-Rituximab) avec le 1^{er} bras et Rituximab-chimio (CHOP, CVP, Bendamustine) pour le 2^{ème} bras et en entretien par le R² pour le 1^{er} bras et le Rituximab seul pour le 2^{ème} bras.

- Les effets secondaires les plus fréquents avec R-chimio sont la neutropénie (grade 3/4) et la neutropénie fébrile, par contre avec l'association R², les réactions allergiques cutanées et des réactions d'hypersensibilité sont plus marquées. Le taux d'interruption de traitement est similaire dans les 2 bras (31% avec le lenalidomide, 29% avec la chimiothérapie). Les principales causes d'arrêt sont représentées par les progressions (13% vs 14%), les toxicités (8% vs 3%) respectivement. L'incidence des néoplasies secondaires est similaire entre les 2 bras (7% avec lenalidomide, 10% avec la R-chimiothérapie). La SSP est identique entre les 2 bras. Les investigateurs suggèrent que l'association R² pourrait être considérée comme une option de 1^{ère} ligne chez les patients porteurs d'un LF et nécessitant un traitement [246].

10. DONNES ECONOMIQUES

Le facteur économique se révèle être d'une importance capitale pendant toutes les phases du développement d'un médicament. Plusieurs études pharmacoéconomiques ont été réalisées afin de confronter le coût du rituximab à ces résultats médicaux.

Ces résultats peuvent être quantitatifs (décès évités, réduction de l'hospitalisation...) ou qualitatifs (amélioration de la qualité de vie). Le résultat final s'exprime en coût par année de vie sauvée ou par résultat de santé obtenue (QALY). Ce résultat est dû à un ratio, entre la différence du coût entre les stratégies comparées (au numérateur) et la différence des résultats médicaux (au dénominateur) [251].

10.1 Etude sur le coût du rituximab en entretien dans le lymphome folliculaire non précédemment traité :

L'institut NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) a invité le laboratoire Roche à soumettre des preuves cliniques et de coût efficacité quant à l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien de première intention chez des patients atteints d'un LF ayant répondu à un traitement d'induction à base d'immunochimiothérapie. Les données cliniques ont été obtenues par l'étude PRIMA. La plupart des patients sont diagnostiqués à un stade avancé (III-IV) et la survie médiane depuis le diagnostic est entre 8 à 10 ans. Cinq unités de mesures ont été adoptées pour l'évaluation : la survie sans progression, la survie globale, le taux de réponse, les effets néfastes du traitement et la qualité de vie. Le modèle économique développé par Roche est un modèle de Markov, constitué de quatre états avec une durée de cycle de 1 mois. Le modèle de Markov représente et quantifie toutes les transitions de l'état de santé du patient. Chaque cycle

représente l'intervalle de temps au cours duquel les patients peuvent passer d'un état de santé à un autre [251].

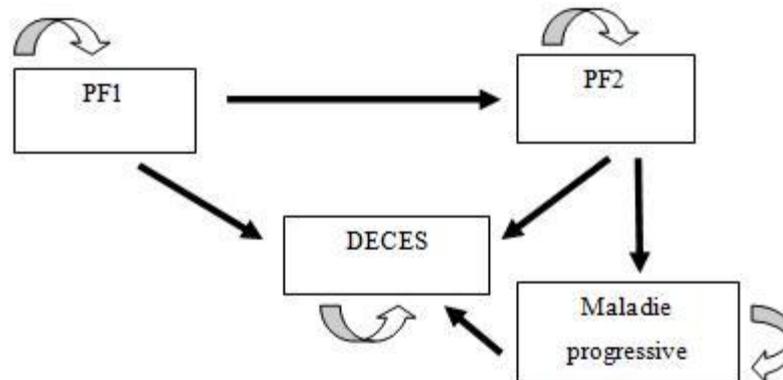


Figure 26 : Modèle de Markov adapté au rituximab en entretien dans le cas du LF non précédemment traité

PF1 : Stade avec absence de maladie après traitement d'induction par immunochimiothérapie terminé avec succès ;

PF2 : Patients qui ont répondu à l'immunochimiothérapie en induction et ont été randomisés dans le groupe rituximab en entretien (pendant 2 ans) ou observation.

Après le traitement initial, à la fin de chaque cycle, les patients restent dans PF1 ou progressent dans PF2 ou décèdent. Une fois qu'un patient est dans l'état de santé PF2, il peut soit y rester, décéder à la fin de chaque cycle ou passer à une maladie progressive (PD). Les patients dont l'état de la maladie progressive ne peuvent pas revenir à PF2, ils peuvent rester dans cet état ou décéder à la fin de chaque cycle. La base ratio coût efficacité du fabriquant (ICER) pour le traitement d'entretien par rituximab versus observation est de 15978 £ par QALY (« Quality Adjusted Life Year » = coût par année de vie sauvée ajustée par sa qualité) et de 14 697£ par année de vie gagnée (LYG : life of year gained). Le QALY est une pondération des années de vie passées dans un état de santé par un score d'utilité attaché à cet état de santé. Elle évalue l'espérance de vie couplée à la qualité de vie. Le QALY se situe entre 0 (décès) et 1 (bonne santé), un QALY égale à 1 est représenté par une année de vie en pleine santé.

En conséquence, malgré l'arrêt prématuré de l'étude PRIMA et l'imaturité de ses données (lors de cette étude coût/efficacité), l'institut NICE a jugé les résultats prometteurs. Il s'est donc prononcé favorablement à l'utilisation du rituximab en entretien chez des patients non précédemment traités ayant reçu en induction une immunochimiothérapie [251].

10.2 Etude sur le coût du rituximab dans le traitement d'entretien du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire :

Un modèle de Markov a été utilisé pour calculer le coût par année de vie gagnée (LYG) et les années de vies ajustées à la qualité de vie (QALY) avec une durée de cycle d'un mois.

PFS : Survie sans progression de la maladie chez des patients ayant répondu à une seconde ligne de chimiothérapie puis ayant reçu un traitement d'entretien à base de rituximab ;

Maladie en progression : état au moment de la rechute / progression de la maladie.

Les patients ayant une maladie en progression à 2 ans sont à 73% dans le groupe observation et à 49% dans le groupe entretien. La base ration coût efficacité (ICER) trouvée est de 11 259 € par LYG et de 12 655 € par QALY, l'ICER est donc favorable lorsque le rituximab est utilisé en traitement d'entretien pour des patients ayant répondu à une seconde ligne de chimiothérapie [251].

PARTIE PRATIQUE

MATERIELS
ET METHODES

1. PATIENTS ET METHODES

1.1 Patients

- Il s'agit d'une étude prospective portant sur 55 patients atteints d'un LF, traités par l'association Rituximab+poly-chimiothérapie CHOP, suivis ou non d'un traitement d'entretien en cas de réponse complète ou partielle par du Rituximab.
- Les patients sont recrutés de Janvier 2014 à Décembre 2019 au service d'hématologie du centre hospitalo-universitaire de Sétif.
- L'évaluation des patients a été faite en Décembre 2020 avec un recul maximum de 84 mois et minimum de 12 mois par rapport à la date du diagnostic.

1.1.1 Critères d'inclusion

- Tous les patients inclus sont diagnostiqués en consultation d'hématologie puis hospitalisés pour complément de bilan et traitements.
- Patients âgés de 16 ans et plus.
- Patients qui présentent un LF avec un CD 20 + à l'immuno-histochimie en RC ou RP.
- Patient ayant un type histologique : grade 1 , 2 et 3a.
- Patients qui présentent un stade clinique I à IV selon la classification d'Ann Arbor.
- Une fiche technique détaillée est réalisée (voir annexe).

1.1.2 Critères d'exclusion

- Patients qui présentent un LF grade 3b.
- Patients ayant un ATCD d'un cancer au cours des 5 dernières années.
- Présence de comorbidités : insuffisance rénale, hépatique et cardiaque.
- Patients qui présentent une sérologie HIV positive, une hépatite B active ou hépatite.

1.2 Méthodes

1.2.1 Etapes diagnostiques

1.2.1.1 Examen clinique

Un interrogatoire minutieux est réalisé pour chaque patient afin de préciser les antécédents, les manifestations tumorales qui ont conduit au diagnostic, le plus souvent, il s'agit d'adénopathie unique ou multiples ou plus rarement de localisation extra-nodale.

Les différents caractères de l'adénopathie : la consistance, la mobilité, la sensibilité, l'inflammation, la symétrie, la compression. La date de l'apparition de l'adénopathie ou du 1^{er} symptôme.

Les symptômes B associés tels que la fièvre pendant plus de 8 jours sans foyer infectieux, l'amaigrissement de plus de 10% du poids du corps dans les 6 derniers mois et les sueurs nocturnes mouillant le linge.

1.2.1.2 Bilan d'orientation

Nous réalisons des examens de première intention qui permettront une orientation diagnostic, à savoir:

- Un hémogramme à la recherche d'une anémie et /ou thrombopénie et/ou leucopénie ou hyperleucocytose avec passage dans le sang de cellules lymphomateuses.
- La ponction ganglionnaire d'une adénopathie est pratiquée en consultation à l'aide d'une aiguille fine et courte, sans aspiration, permettant d'obtenir suffisamment de suc ganglionnaire pour réaliser des frottis sur lames, qui sont séchés à l'air libre et colorés au MGG. La lecture est réalisée le plus souvent au laboratoire d'hématologie par l'hématologue.

1.2.1.3 Bilan de certitude : biopsie ganglionnaire

- Rappelons que toute adénopathie ayant une taille de plus de 1 centimètre, évoluant depuis plus d'un mois et ne faisant pas sa preuve, doit être biopsiée.
- La biopsie ganglionnaire reste obligatoire même si la cyto-ponction évoque fortement un lymphome.
- Le prélèvement doit être assez volumineux pour réaliser une bonne analyse, non seulement anatomo-pathologique mais aussi immuno-histochimique.
- Dans la pratique habituelle, deux techniques sont possibles:
 - La technique classique, sous anesthésie locale ou générale en fonction de la localisation anatomique. Il est préférable de réséquer la totalité du ganglion.
 - La biopsie sous contrôle tomodensitométrique ou échographique est réalisée dans un service de radiologie. (Masse abdominale, masse médiastinale,...).
- La prise en charge optimale du prélèvement nécessite une collaboration étroite, dans les conditions idéales, entre hématologue, chirurgien et anatomopathologiste.
- Le prélèvement est placé sur compresse stérile, bien imprégnée de sérum physiologique puis acheminé immédiatement au laboratoire d'anatomopathologie.

- Une apposition sur lame pour une étude cytologique est effectuée à partir d'une section d'un fragment du ganglion à l'état frais.
- Un fragment est fixé dans du formol. Celui-ci est inclus en paraffine, coupé et déposé sur lame pour être analysé après coloration (coloration hématine, éosine le plus souvent).
- Un fragment est congelé dans de l'azote liquide, ce dernier est découpé et des lames sont réalisées pour une étude immuno-histochimique.
- Les études cytogénétiques n'ont pas été réalisées chez nos patients.
- L'examen morphologique ganglionnaire a comporté une analyse de l'architecture ganglionnaire et des cellules qui le constituent. Les marqueurs immunologiques utilisés sont au minimum le CD20, CD3, CD10, BCL2, BCL6.
- Une relecture des lames a été réalisée par le comité de lecture du groupe d'étude Algérien des lymphomes (GEAL) région Est pour ceux dont l'interprétation a été difficile.

1.2.1.4 Bilan d'extension

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

•L'examen clinique, il permet :

- D'apprécier l'état général du patient qui est codifié selon l'échelle ECOG (PS).
- De faire l'inventaire précis des localisations (adénopathies superficielles, splénomégalie, mesure du débord splénique et de la flèche hépatique).
- De préciser la présence ou l'absence de symptômes B.

•Bilan radiologique, à savoir :

- Une radiographie du thorax face et profil à la recherche d'une atteinte médiastinale ou parenchymateuse. Elle constitue une référence pour l'évolution.
- L'échographie abdomino-pelvienne permet d'apprécier l'état du foie, de la rate, des ganglions mésentériques et d'éventuelles anomalies viscérales.
- La tomодensitométrie thoracique, abdominale et pelvienne permet de visualiser et de mesurer les ganglions profonds ainsi que les atteintes extra-ganglionnaires.
- L'imagerie par résonance magnétique est pratiquée exceptionnellement pour évaluer certaines atteintes osseuses et rachidiennes.
- La TEP peut être utilisée en cas de masse résiduelle et en fin de traitement pour une bonne évaluation.

•Bilan biologique comprend :

- Une VS, elle constitue un signe d'évolutivité si elle est supérieure à 40mm à la première heure.

- Une électrophorèse des protéines qui permet d'apprécier le retentissement de la maladie sur l'état nutritionnel ou inflammatoire du patient. L'immunoélectrophorèse permettant de préciser l'existence éventuelle d'un composant monoclonal associé au syndrome lymphoprolifératif, est pratiquée en cas de nécessité.
- Un bilan hépatique, un ionogramme, une créatinine, une uricémie, une phosphorémie et une calcémie à la recherche d'un retentissement métabolique.
- Des sérologies virales (Virus de l'immunodéficience humaine, hépatites B et C) sont faites systématiquement.
- Une biopsie médullaire : elle est réalisée sous anesthésie locale au niveau de l'épine iliaque, l'étude histologique du prélèvement de la moelle osseuse permet de mettre en évidence un éventuel envahissement par les cellules malignes avec transformation de l'architecture médullaire. La cytologie des appositions est un examen complémentaire.
- Un test de Coombs et un bilan d'hémostase sont habituellement pratiqués.
- Un taux sérique des LDH (lactico-déshydrogénases), il est considéré pathologique à partir de 300 UI/L; c'est un élément primordial du pronostic de tous les lymphomes et il occupe une place importante dans la réalisation des objectifs de notre travail.
- Dosage de la bêta 2 microglobuline, son taux est pathologie à partir de 3 mg/L.
- L'échocardiographie avec mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche afin de prescrire la chimiothérapie en cas de normalité.

1.2.1.5 Classification

- Au terme du bilan d'extension, la maladie est classée selon la classification d'Ann-Arbor et selon la présence ou non de symptômes B.
- Les patients sont stratifiés en groupes pronostiques selon le FLIPI 1 et le FLIPI2.
- La forme Bulky est définie par la présence d'une masse tumorale ≥ 7.5 cm et par l'atteinte d'au moins 3 sites qui mesurent chacune au moins 3 centimètres.
- On apprécie la taille de la masse tumorale selon les critères du GELF (l'absence de critère classera le patient en faible masse tumorale et la présence d'un seul critère ou plus classera le patient en forte masse tumorale et imposera un traitement.

1.2.2 Traitement d'induction

- Le traitement est réalisé en hospitalisation au début du traitement puis en hôpital de jour.
- Les patients sont traités par l'association Rituximab, poly-chimiothérapie (CHOP, COP, CVP, ESHAP, DHAP, R-bendamustine) à raison de 4 à 8 cycles toutes les 3 semaines, cette association comporte:
 - Rituximab (Mabthéra^R) : $375\text{mg}/\text{m}^2$ en perfusion le 1^{er} jour. Le Rituximab est administré après la perfusion intraveineuse de glucocorticoïdes contenus dans le CHOP.
 - Une prémédication est réalisée avec un antiémétique, un antipyrétique (paracétamol), un antihistaminique (polaramine). Une corticothérapie est recommandée avant chaque perfusion du Rituximab. La vitesse de la première perfusion est de $50\text{ mg}/\text{h}$ pendant 30mn puis augmentation de $50\text{mg}/\text{h}$ toutes les 30mn jusqu'à un maximum de $400\text{mg}/\text{h}$. Les perfusions suivantes peuvent être administrées à une vitesse initiale de $100\text{mg}/\text{h}$ et peut être augmentée de $100\text{mg}/\text{h}$ toutes les 30mn jusqu'à la vitesse maximale de $400\text{mg}/\text{h}$.
 - Les autres composants de la chimiothérapie sont administrés après la perfusion du R.
 - La dose de Mabthéra n'est jamais réduite lorsqu'il est associé au CHOP.
 - Aucune adaptation posologique n'est réalisée chez les patients âgés.
 - Cyclophosphamide $750\text{mg}/\text{m}^2$, Doxorubicine $50\text{mg}/\text{m}^2$, Vincristine $1,4\text{mg}/\text{m}^2$ (maximum 2mg) en intraveineux le 1^{er} jour et prednisone $40\text{mg}/\text{m}^2$ du premier au 5^{ème} jour.
 - Etoposide $60\text{ mg}/\text{m}^2$, Methylprednisolone $500\text{ mg}/\text{m}^2$, Aracytine $2000\text{ mg}/\text{m}^2$ et cisplatine $25\text{ mg}/\text{m}^2$ (ESHAP).
 - Dexamethasone 40 mg, Aracytine $2000\text{ mg}/\text{m}^2$ et cisplatine 100mg(RDHAP).
 - Bendamustine : $90\text{ mg}/\text{m}^2$ deux jours de suite pendant 6cures.
 - Un hémogramme et un bilan métabolique sont réalisés au cours et en fin de cure en cas de masse tumorale importante (crainte d'un syndrome de lyse).
 - Une surveillance clinique étroite est réalisée au cours de la 1^{re} perfusion du R.
 - Des médicaments pour un usage immédiat en cas de réaction allergique d'hypersensibilité liée à la perfusion de l'anticorps monoclonal, sont toujours disponibles à proximité (adrénaline, antihistaminique et l'hémi succinate d'hydrocortisone).
 - Tout traitement antihypertenseurs est arrêté 12 heures avant la perfusion du fait d'une hypotension éventuelle pendant la perfusion.
 - Les patients aux antécédents cardiaques, vont bénéficier d'une surveillance particulière du fait du risque de récurrence d'angor et du trouble du rythme.

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

●**Evaluation du traitement d'induction**

- Sont inclus dans l'évaluation tous les patients ayant reçu au moins 3 cures de R-CHOP.
- La réponse au traitement est évaluée après 4 et 8 cycles ou à la fin du traitement, sur les résultats de l'examen physique, radiologique, tomodensitométrie et la biopsie ostéo-médullaire qui ont permis de déterminer le stade initial de la maladie.
- Les réponses sont classées en : réponse complète (RC), réponse complète incertaine (RCI), réponse partielle (RP), maladie stable ou progression selon les critères internationaux définis en 1999(TDM).
- La RC : est définie par la disparition de toutes les lésions et de toutes les anomalies radiologiques ou biologiques observées lors du diagnostic et l'absence de nouvelles lésions.
- La RCI : est définie comme la RC avec la persistance de quelques anomalies radiologiques qui ont régressé de plus de 75%.
- La RP : est définie par la régression d'au moins 50% de toutes les lésions mesurables et l'absence de nouvelles lésions.

- La Maladie stable ou l'échec: est définie par la régression des lésions mesurables de moins de 50% ou le non changement des lésions non mesurables, mais sans augmentation des lésions existantes ou plus ou moins apparition de nouvelles lésions.

- La Progression : est définie comme l'apparition de nouvelles lésions, l'augmentation des lésions initiales de plus de 25%, ou augmentation du volume des lésions mesurables qui ont régressé durant le traitement de plus de 50%.

•**Traitement d'induction de 2^{ème} intention**

Pour les malades en échec ou en progression après les cures inductions, une autre induction de 2^{ème} intention est donnée aux malades avec des protocoles plus forts et différents de ceux utilisés en induction, elle est de type RESHAP, RDHAP ou R-Bendamustine.

1.2.3 Traitement d'entretien (la maintenance)

Tous les malades qui sont en RC, RCI et RP, un traitement d'entretien est envisagé.

•**Période de collecte**

Du 1^{er} Janvier 2014 au 31 Décembre 2019 inclus (les patients dont le traitement se poursuivait pendant la période de collecte de données mais qui avaient été initié avant le 1^{er} janvier 2014 sont inclus dans l'étude).

•**Revue de l'utilisation**

- Indication

Le rituximab est recommandé en traitement d'entretien chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire non précédemment traité ayant répondu à un traitement d'induction. Il existe deux types de protocoles, le traitement à raison de 12 cures et à raison de 8cures.

- Posologie

La posologie recommandée chez les patients atteints d'un LF non précédemment traité ou en rechute/réfractaire est de 375 mg/m² de surface corporelle.

- Schéma thérapeutique

Le schéma posologique recommandé chez les patients atteints d'un LF non précédemment traité consiste en l'administration une fois tous les deux mois (débutant 2 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans.

Le schéma posologique recommandé chez les patients atteints d'un LF en rechute ou réfractaire consiste en l'administration du rituximab une fois tous les trois mois (débutant 3 mois après la dernière dose du traitement d'induction).

- Temps d'administration du Rituximab

La première perfusion doit être débutée à la vitesse de 50 mg/h ; après les 30 premières minutes, la vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h soit environ 4 heures.

Si la première perfusion a été bien tolérée, les perfusions suivantes peuvent être débutées à 100 mg/h, puis augmentées de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h en 90 min, dans la majorité des cas, la première perfusion de rituximab a lieu lors de la première induction et sera administrée sur 4h, si le rituximab est bien toléré, la première administration du rituximab en TE sera immédiatement administrée sur 90 min.

1.2.4 Evaluation des effets indésirables du traitement

Les effets indésirables sont collectés et classés en grade de toxicité selon la cotationOMS.

1.2.5 Surveillance post- thérapeutique

Nous instaurons une surveillance clinique tous les 3 mois au cours de la première année, tous les 6 mois pour les quatre années suivantes, puis annuellement. Nous réalisons un bilan radiologique tous les 6 mois et à 1 an après la fin du traitement, puis tous les 1 à 2 ans. La biopsie médullaire est pratiquée dans l'année qui suit la fin du traitement.

1.2.6 Analyses statistiques

- Les logiciels que nous avons utilisésont le SPSS version 21 et l'Excel.
- La comparaison des pourcentages est effectuée par le test du Khi².
- Les analyses multivariées(régression logistique) qui permettent d'estimer le risque de survenue d'un événement lié à un facteur de risque, ont été effectuées par l'utilisation du modèle de Cox.
- Les courbes de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan Meier et les différences entre les groupes pronostiques sont comparées en utilisant le test de Log-Rank.
- Les différences entre les groupes ont été considérées comme significatives pour des valeurs p inférieures à 0, 05.

RESULTATS

2. RESULTATS

2.1 Données épidémiologiques

Nous avons colligé de janvier 2014 à Décembre 2019, 55 patients présentant un LF traités par le protocole d'immuno-chimiothérapie R CHOP au service d'hématologie du CHU de Sétif.

2.1.1 Répartition des patients selon l'année de recrutement

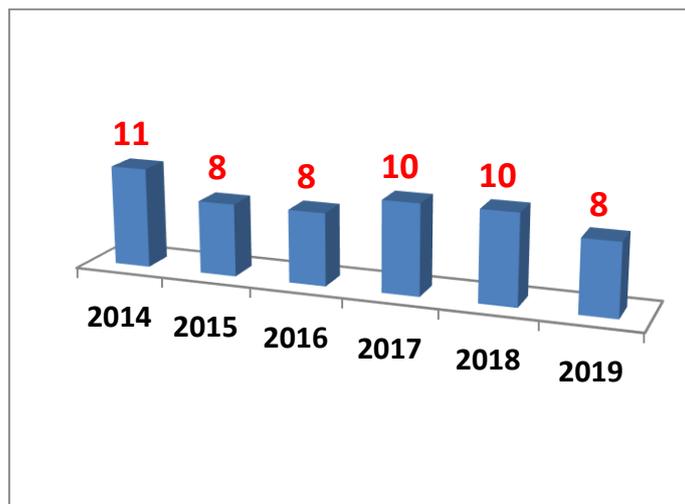


Figure 26: Répartition des patients selon l'année de recrutement

2.1.2 Répartition des patients selon le lieu de résidence

Tableau XII : Répartition des patients par Résidence		
Résidence	Effectifs	Pourcentage
BBA	7	12,7
MSILA	8	14,5
Sétif	40	72,7
Total	55	100,0

La majorité de nos patients résident à Sétif (n: 40 soit 72.7%).

Le reste des patients sont originaires des wilayas limitrophes (8 patients de M'Sila et 7 patients de BBA).

2.1.3 Répartition par tranche d'âge de 10ans (Tableau XIII, Figure 27)

Tableau XIII : Répartition selon la tranche d'âge		
Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage
16-19	2	3,6
20-29	4	7,2
30-39	2	3,6
40-49	6	10,9
50-59	10	18,18
60-69	13	23,63
70-79	13	23,63
80-89	4	7.2
90-100	1	1.8
Total	55	100.0

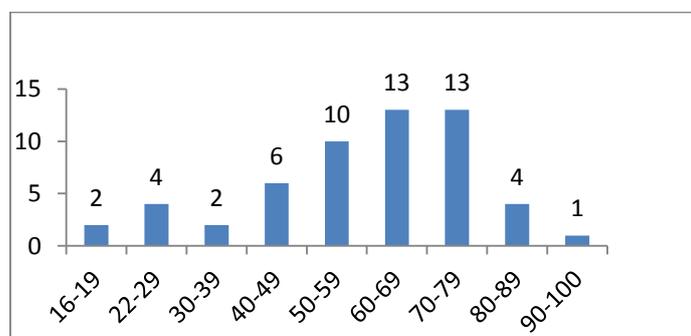


Figure 27: Répartition selon l'âge

Dans notre étude, l'âge moyen est de 58 ans, avec des extrêmes de 17et 93ans, l'âge médian est de 61 ans et l'écart type est de 18.13, on note un plus grand effectif entre 60 et 79ans (47%), seulement 8patients (15%) sont âgés moins de 40 ans, l'âge ≥ 60 ans est retrouvé chez 31 patients (56%) et l'âge < 60 ans chez 24 patients (44%).

2.1.4 Répartition des patients selon le sexe (tableau XIV, figure 28)

Tableau XIV: Répartition des patients selon le sexe		
Sexe	Nombre	Pourcentage
Homme	35	64
Femme	20	36
Total	55	100,0

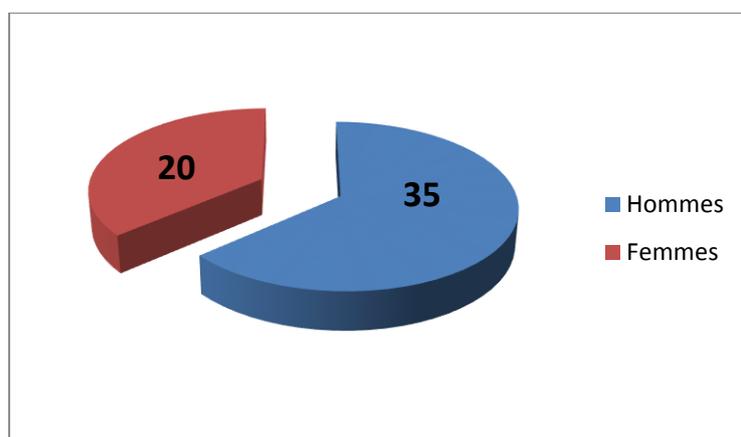


Figure 28: Répartition selon le sexe

La répartition selon le sexe, retrouve une prédominance masculine avec 35 hommes (64%) et 20 femmes (36%) ; le sex-ratio Homme/Femme est de 1,75.

2.1.5 Antécédents personnels et familiaux

Tableau XV: Antécédents personnels et familiaux

ATCD P+F	Effectifs	Pourcentage
AHAI	1	1,8
ATCDF hémopathie (LLC+ LA)	2	3,6
ATCDF Kc	3	5,5
diabète	10	18,2
hypothyroïdie	1	1,8
vitiligo	1	1.8
Benzène	2	3.6
Tabac	2	3.6
Total	22	40,0

- 13patients (23.63%) ont des antécédents personnels d'affection dys-immunitaire (10 patients présentent un diabète, 1 patient : vitiligo, 1 patient ; hypothyroïdie et 1 patient : AHAI).

- 02 patients (3.63%) ont une exposition au benzène (un patient a une profession peintre et l'autre est un ouvrier à naftal), 02 patients (3.63%) sont des grands tabagiques et 05patients (9%) ont des antécédents familiaux de néoplasies dont 2 patients ont des antécédents d'hémopathies malignes (l'un avait un oncle décédé par leucémie aigüe et l'autre avait un frère suivi pour une LLC).

2.1.6 Répartition des patients selon la Profession

profession	Effectifs	Pourcentage
agriculteur	9	16,4
commerçant	3	5,5
enseignement	4	7,3
Ouvrier	12	21,8
Retraité	6	10,9
sans profession	21	38,2
Total	55	100,0

La majorité des patients sont sans profession surtout ceux de sexe féminin (21patients soit 38%), la profession ouvrier est retrouvée chez 12patients (soit 21%) puis vient la classe des agriculteurs (16 .4%) en deuxième position.

2.2 Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic

2.2.1 Délai diagnostic

Le délai moyen du diagnostic des patients est de 5,47mois (1-36), le délai médian est de 5,6 mois et l'écart-type est de 5.36.

2.2.2 Circonstances de découverte (Tableau XVII)

CDD	Effectifs	Pourcentage
ADP superficielle	38	69,1
anémie+ asthénie	2	3,6
dlr abdominale	8	14,5
dlr osseuses	1	1,8
signe B	3	5,5
Toux +dyspnée	1	1,8
tumeur mandibulaire	1	1,8
Tumeur parotidienne	1	1,8
Total	55	100,0

La majorité des malades ont consulté la première fois pour des adénopathies superficielles (69%) puis pour des douleurs abdominales constatées chez 08patients (14.5%). Le reste des circonstances de découvertes sont plus rares, tels que les signes généraux retrouvés chez 03patients (soit 5.45%), l'asthénie et anémie chez 2patients (soit 3,63%), la toux + la dyspnée chez 1patient (soit 1,8%).

2.2.3 Répartition des patients selon L'ECOG

ECOG	Effectifs	Pourcentage
0	2	3,6
1	34	61,8
2	11	20,0
3	8	14,5
Total	55	100,0

La majorité des patients ont un bon état général au diagnostic, 36 patients (65,4%) ont un score ECOG 0-1 et 19 patients (34,6%) ont un score ECOG ≥ 2 .

2.2.4 Répartition des patients selon les symptômes B (tableau XIX)

Symptômes B	Effectifs	Pourcentage
A	23	42
B	32	58
Total	55	100

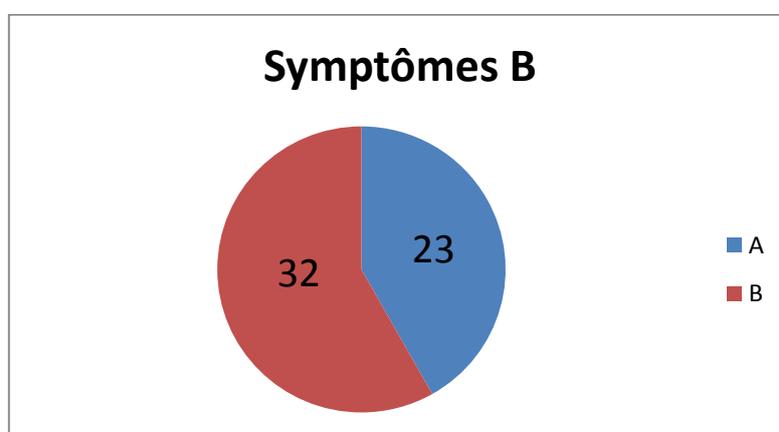


Figure 29: Répartition des patients selon les Symptômes A/B

Plus de la moitié des patients (soit 58%) ont présenté des symptômes B.

2.2.5 Présentations cliniques initiales

2.2.5.1 Syndrome tumoral périphérique (tableau XX)

Siège	Nombre	pourcentage
axillaire	1	1,8
axillaire+inguinale	2	3,6
cervicale	17	30,9
cervicale+axillaire	3	5,5
cervicale+inguinale	2	3,6
généralisées	16	29,1
inguinale	5	9,1
Hépatomégalie	5	9.09
splénomégalie	14	25.4

- Les adénopathies superficielles sont retrouvées chez la majorité des patients (83.63%) et la région cervicale est la plus touchée (1/3 des cas).

- Les adénopathies généralisées sont retrouvées chez 1/3 des patients (soit 29.1%).

- Une splénomégalie est présente chez 14 patients (soit 25.45%),

- Une hépatomégalie est retrouvée chez 05patients (soit 9.09%)

2.2.5.2 Syndrome tumoral profond (tableau XXI)

Syndrome Tumoral profond	Nombre	pourcentage
Adénopathies médiastinales	22	40.0
Atteinte pulmonaire	3	5.45
Atteinte abdominale	40	72.72
Adénopathies +masses abdominale	20	36.36
Splénomégalie +rate nodulaire± ADP	11	20.0
Hépatomégalie et ou foie nodulaire± ADP	5	9.09
Atteinte splénique +hépatique± ADP	5	9.09
Nodule ovarien	1	1.81
Masse gastrique	1	1.81
Nodule surrénalien	1	1.81
Masse rénale	1	1.81

- Les adénopathies médiastinales sont visualisées chez 22 patients (soit 40%), la majorité (20/22) ont une taille centimétrique non bulky et l'atteinte abdominale est retrouvée chez 40 patients (soit 72.72%), cette atteinte est dominée par les masses abdominales dans 1/3 (soit 36.36%) des cas puis nous retrouvons l'atteinte splénique associée aux adénopathies chez 1/5 des patients et l'atteinte splénique associée à l'atteinte hépatique chez 7 patients, les atteintes extra-ganglionnaires abdominales (ovaire, estomac, rénale, surrénale) sont minoritaires.

2.2.5.3 Répartition des patients selon les stades cliniques Ann Arbor (tableau XXII)

Stade clinique	Effectifs	Pourcentage
I	9	16,4
II	7	12,7
III	7	12,7
IV	32	58,18
Total	55	100,0

Les stades localisés ont une proportion faible dans notre série comparée aux stades étendus qui occupent plus du 2/3 des patients (71%), les stades III : 7 patients (soit 12,7%) dont 2/07 sont des stades IIIE et 32 patients (soit 58.18%) des stades IV. Les viscères touchés sont : la moelle osseuse (la plus fréquente : 23 patients (42%), le foie chez 5 patients, le poumon chez 03 patients, et l'os chez 1 patient, l'atteinte combinée de deux viscères ou plus est retrouvée chez 11 patients.

2.2.5.4 Répartition des patients selon le nombre de site GG atteint (tableau XXIII)

Site GG	Nombre	Pourcentage(%)
Site GG > 4	22	40.0
Site GG ≤ 4	33	60.0
Total	55	100.0

Le nombre de sites ganglionnaires atteints entrant dans la classification de FLIPI : est > 4 sites atteints est retrouvé dans 40% et chez 60% des patients, le nombre de site atteint est ≤ 4 sites.

2.2.5.5 Répartition selon le volume tumoral (tableau XXIV)

Tableau XXIV: Répartition selon le volume tumoral		
Formes Bulky	Nombre	Pourcentage
Bulky ≥ 10 cm	4	7.27
Bulky $\geq 7,5$ cm < 10cm	10	18.18
Atteinte ≥ 3 sites gg > 3 cm	13	23.63
Non Bulky	28	50.90
Total	55	100.0

La forme bulky, caractérisée par une masse tumorale $\geq 7,5$ cm, est retrouvée chez 10 patients (18,18%) et la masse tumorale ≥ 10 cm est retrouvée chez 04/55(soit 7,27%) patients. Celle définie par une atteinte d'au moins 3 sites ganglionnaire dépassant chacune 3cm de diamètre, est observée chez 13 patients (soit 23,63%) et 28 patients (50,90%) n'ont pas de forme Bulky.

2.2.5.6 Répartition des patients selon l'atteinte extra-nodale (tableau XXV)

L'atteinte pleurale est la localisation la plus fréquente chez 6 patients (soit 10.9%), l'atteinte rénale est retrouvée chez 2 patients et les autres atteintes sont plus rares.

Tableau XXV : Répartition des patients selon l'atteinte extra-nodale		
Localisations extra-nodales	Nombre	Pourcentage
Estomac	1	1.81
Glande salivaire	1	1.81
Plèvre	6	10.9
Parotide	1	1,81
Rein	2	3.6
Surrénale	1	1.81
Ovaire	1	1.81

2.2.5.7 Atteinte des séreuses (tableau XXVI)

Tableau XXVI : l'atteinte des séreuses		
Atteinte des séreuses	Nombre	Pourcentage
Pleurésie	06	10.9
Péricardite	02	3.6
Ascite	05	9.1
Œdème des membres	01	1.81
Total	14	25.45

L'atteinte pleurale est majoritaire, elle est observée chez 6 patients, l'ascite est retrouvée chez 5 patients et les autres atteintes (péricardique et œdème des membres) sont plus rares.

2.2.5.8 Répartition selon les signes compressifs (tableau XXVII)

Tableau XXVII : Les signes compressifs		
Les signes compressifs	Nombre	Pourcentage
Refoulement vasculaire	1	1.8
Thrombose veineuse	1	1.8
Cholestase +dilatation VBP	1	1.8
Syndrome cave supérieur	1	1.8
hydronéphrose	2	3.6
Total	6	10.90

Dans notre série, les signes compressifs reflétant l'importance de la masse tumorale, sont retrouvés chez 06 patients (soit 10.9%).

2.2.5.9 Répartition des patients selon le taux Hb/taux LDH/Conversion leucémique

Tableau XXVIII: Répartition des patients selon le taux Hb/LDH/conversion leucémique		
	Nombre	Pourcentage
Hb < 12	26	47.27
Hb < 8	6	10.9
LDH élevé	33	60
Conversion leucémique	05	09

Presque la moitié des patients (soit 47%) ont une anémie avec un taux HB < 12 g/dl, une anémie sévère HB < 8 est retrouvée chez 6 patients (10.9%), le taux de LDH est élevé chez les 2/3 des patients (60%), la moyenne du taux de LDH est de 489.09, la médiane de 404 et l'écart-type est de 330, la valeur minimale est de 135 et la valeur maximale de 1696. La conversion leucémique est une complication du lymphome folliculaire, qui peut apparaître au début ou au cours de l'évolution de la maladie, elle fait partie des critères de GELF, elle est retrouvée chez 5 patients (soit 9%).

2.2.5.10 Répartition selon le FLIPI1 (tableau XXIX)

Tableau XXIX : Répartition selon les facteurs pronostiques FLIPI1		
FLIPI1	Effectifs	Pourcentage
Risque Faible	16	29,1
Risque intermédiaire	7	12,7
Risque Elevé	32	58,2
Total	55	100,0

1/3 des patients (soit 29.1%) ont 0 à 1 facteur de risque et sont classés faible risque selon FLIPI 1, 07patients (soit 12,72%) ont 2 facteurs de risque et sont classés intermédiaires et plus de la moitié des patients (58 ,2%) ont 3 à 5 facteurs et sont classés à risque élevé.

2.2.5.11 Répartition des patients selon FLIPI 2 (tableau XXX)

Tableau XXX : Répartition des patients selon les facteurs pronostiques FLIPI 2		
FLIPI 2	Effectifs	Pourcentage
Risque Faible	10	18,2
Risque intermédiaire	20	36,36
Risque élevé	25	45,45
Total	55	100,0

Le risque faible avec 0 facteur de risque selon le FLIPI 2 est retrouvé dans 18.2% cas, 20 patients (soit 36,3%) ont 1-2 facteurs de risque et sont classés intermédiaires, quant au risque élevé avec 3 à 5 facteurs, le taux est plus élevé à 45.5%.

2.2.5.12 Répartition des patients selon les critères du GELF

Tableau XXXI: Répartition des patients selon les critères GELF		
Critères GELF	Effectifs	Pourcentage
0	5	09
1-3	31	56.4
≥ 4	19	34.6
Total	55	100

Selon les paramètres de GELF qui reflètent la masse tumorale, nos patients sont répartis en 2 groupes :

- 05 patients (9,09%) ont 0 paramètre et sont classés en faible masse tumorale.
- 50 patients (90,91%) ont ≥ 1 paramètre et sont classés en forte masse tumorale.
- Plus de la moitié des patients ont 1 à 3 critères (soit 56.4%)(Tableau XXXI).

2.2.6 Répartition selon les grades histologiques

Grade	Effectifs	Pourcentage
1	13	23,6
2	25	45,5
3A	17	30,9
Total	55	100

- Les résultats ont révélé 03 grades :

Le grade 1 est retrouvé chez 13 patients (soit 23.6%)

Le grade 2 histologique est majoritaire (45.5%), représente presque la moitié des cas.

Le grade 3A est retrouvé chez 1/3 des patients.

- Nous avons collaboré avec l'anatomopathologiste pour la relecture des lames par le comité de lecture du groupe Algérien d'étude du lymphome région EST concernant 07 patients (soit 12.72%), cela a permis de confirmer le diagnostic de LF chez 05/7 patients.

- L'immuno-histochimie (IHC) (Figure 30)

Les résultats anatomo-pathologiques ont été complétés par l'IHC chez $\frac{3}{4}$ des patients (soit 74, 54%) (Figure 68).

- Le marqueur CD20 est positif chez les 41 patients (100%).
- Le marqueur BCL2 est positif chez 34pts /36 (95%).
- Le marqueur BCL6 est positif chez 6 pts /10 (60%).
- Le marqueur CD10 est positif chez 11pts /15 (74%).
- Le marqueur CD5 est négatif chez les 5 pts /5(100%).

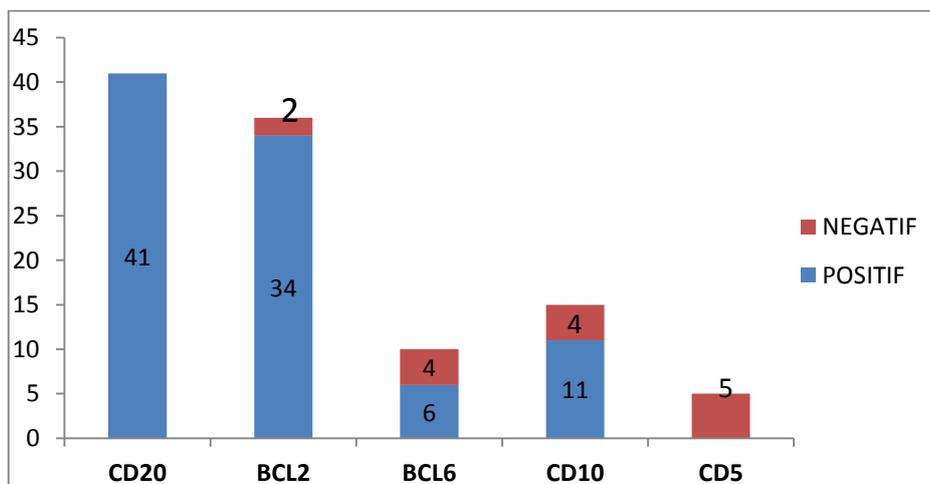


Figure 30 : Immuno-histochimie (IHC)

2.3 Traitement d'induction et évaluation thérapeutique

2.3.1 Répartition des patients selon le Protocole de 1^{ère} ligne (Tabl : XXXIII)

Protocoles	Effectifs	Pourcentage
Chirurgie exérèse	5	9,0
CHOP	2	3,6
miniCHOP	4	7,2
RCHOP	39	71,0
RCOP	2	3,6
RminiCHOP	3	5,4
Total	55	100,0

Nous avons traité nos patients du stade localisé sans critères de GELF par une chirurgie exérèse sans chimiothérapie. Une surveillance mensuelle puis trimestrielle a été instaurée.

- Les malades qui ont reçu l'immuno-chimiothérapie (RCHOP, RminiCHOP, RCOP) sont majoritaires (80%) et le protocole RCHOP est le plus utilisé (¾ des pts : 71%).
- Les malades qui ont reçu la chimiothérapie seule (CHOP, miniCHOP) sont minoritaire soit 11%.

2.3.2 Les protocoles en 2^{ème} intention

Protocole	Nombre (n : 10/55)	pourcentage
ENDOXAN	1	1.8
RESHAP	2	3.6
RDHAP	5	9,1
RB	2	3.6

- Un seul malade âgé de 80 ans a reçu du R-miniCHOP, compliqué d'une toxicité cardiaque, le protocole est remplacé par de l'endoxan.

- 02 patients ont reçu RESHAP.

- La ½ des patients réfractaires ont reçu RDHAP et cela avant l'avènement de la bendamustine

- 02 patients ont reçu R-Bendamustine (traitement de choix dans les cas réfractaires).

2.3.3 Evaluation du traitement d'induction 1^{ère} ligne (Tableau XXXV)

Evaluation	Effectifs	Pourcentage
RC	36	65,5
RP	5	9,0
ECHEC	14	25,5
Total	55	100,0

- 05 patients (09%) ont subi une chirurgie exérèse et considérés en RC.

- Une réponse globale a été obtenue chez 41 /55patients (74.54%), dont 65.5% de réponses complètes, 9% de réponses partielles, et un échec est observé chez 14patients (25,5%).

2.3.4 Evaluation du traitement d'induction 2^{ème} ligne

Parmi les 10 patients qui ont reçu un protocole de 2^{ème} intention, 8 sont toujours en échec et 2 patients ont obtenu la RC, l'un à la suite du protocole RDHAP et l'autre du protocole RB.

2. 3.5 Réponse thérapeutique selon le nombre de cure

nombre cure/Induction	Evaluation			Total
	RC	RP	ECHEC	
1-4 cures	2	0	9	11
5-8 cures	29	5	5	39
Total	31	5	14	50

P : 0.0001

La RC est meilleure pour les patients qui ont reçu entre 5-8 cures (29/39 soit 74%) et le taux d'échec est plus élevé pour les patients qui ont reçu entre 1-4 cures (9/11 soit 82%) (p: 0.0001)

2.3.6 Réponses thérapeutiques selon le Protocole thérapeutique (tableau XXXVII)

Protocole	Evaluation			Total
	RC	RP	ECHEC	
Chirurgie exérèse	5	0	0	5
CHOP	0	0	2	2
miniCHOP	1	1	2	4
RCHOP	27	4	8	39
RCOP	0	0	2	2
RminiCHOP	3	0	0	3
Total	36	5	14	55
P : 0,005				

Les réponses thérapeutiques sont meilleures lorsque les patients ont reçu de l'immuno-chimiothérapie.

En effet parmi les 44 patients qui ont reçu le RCHOP, RminiCHOP ou RCOP, 30 patients (68%) sont en RC, 4 en RP et 10 en échec (p : 0.005) et ceux qui ont reçu de la chimiothérapie seule : (CHOP et miniCHOP) : 6 patients, 4/6 patients (67%) sont en échec ,1 patient en RC et 1 patient en RP (p: 0.005).

2.3.7 Réponses thérapeutiques selon les facteurs pronostiques I

Tableau XXXVIII: Réponse thérapeutique selon les facteurs pronostiques I

	Age		PS		SG		Site atteint		SEG		SC	
	≤60ans	>60ans	0-1	≥ 2	A	B	≤ 4	> 4	0-1	≥2	I-II	III-IV
RC	19	17	25	11	17	19	26	10	32	4	15	21
RP	2	3	5	0	4	1	2	3	4	1	1	4
Echec	3	11	6	8	2	12	5	9	6	8	0	14
Total	24	31	36	19	23	32	33	22	42	13	16	39
P	0,1		0,048		0,02		0,038		0,04		0,013	

PS: Performance statut. SG: signes généraux, SEG: sites extra-ganglionnaires. SC: stade clinique, p:degré de signification

- Le taux de réponse est meilleur lorsque le PS est < 2 (p : 0,048), devant l'absence de signes généraux (P : 0.02), lorsque le nombre de sites atteints est ≤ 4 (p : 0.038), le nombre de sites extra ganglionnaire est < 2 (p : 0,04) et pour les stades localisés (p : 0.013). Cependant l'âge n'a pas eu d'influence statistique malgré un taux de rémission plus élevé chez les sujets moins de 60ans.

2.3.8 Réponses thérapeutiques selon les facteurs pronostiques II

Tableau XXXIX: Réponse thérapeutique selon les facteurs pronostiques II

	Bulky		Atteinte séreuse		Signe compressif		Conversion leucémique		Hb		LDH	
	< 7 cm	≥ 7 cm	N	P	N	P	N	P	<12	≥12	N	P
RC	30	6	32	4	35	1	34	2	12	24	19	17
RP	2	3	5	0	5	0	5	0	2	3	3	2
Echec	9	5	5	9	10	4	11	3	12	2	0	14
Total	41	14	42	13	50	5	50	5	26	29	22	33
P	0.05		0.01		0.05		0.1		0.004		0.002	

Hb: hémoglobine. LDH: lactico-déshydrogénases, N : normale, P : pathologique, p: degré de signification

Le taux de réponse est meilleur chez les sujets non bulky (p: 0,05), devant l'absence d'atteinte des séreuses (p: 0,001), lorsqu'il n'y a pas de signes compressifs (p: 0,05), ni d'anémie (p: 0,004), ni d'élévation du taux des LDH (p: 0,002), quant aux patients ayant eu une conversion leucémique, le nombre de malade est trop restreint pour une comparaison (**Tableau XXXIX**).

2.3.9 Réponse thérapeutique selon le nombre de critères du GELF

Tableau XL : Réponse thérapeutique selon les critères de GELF

Critères de GELF (nombre)	Evaluation			Total
	RC	RP	ECHEC	
0	5	0	0	5
1-3	26	4	1	31
≥4	5	1	13	19
Total	36	5	14	55
P < 0.001				

Le taux de RC est meilleur chez les patients qui ont 1-3 critères du GELF (26/31 soit 83%) comparé à ceux qui ont 4-8 critères (5/19 soit 26%) (p: 0,001)

2.3.10 Réponse thérapeutique selon le FLIPI 1

Tableau XLI : Réponse thérapeutique selon le FLIPI 1				
FLIPI 1	Evaluation			Total
	RC	RP	ECHEC	
Risque Faible	15	1	0	16
Risque intermédiaire	5	2	0	7
Risque Elevé	16	2	14	32
Total	36	5	14	55
P : 0,002				

Le taux de RC est meilleur chez les patients à risque faible (15/16 soit 93%) comparé à ceux qui sont à risque élevé (16/32 soit 50%) (p : 0,002).

2.3.11 Réponse thérapeutique selon FLIPI 2

Le taux de RC est meilleur chez les patients classés à risque faible (8/10 soit 80%) comparé à ceux qui sont à risque élevé (12/25 soit 48%) (p : 0,001) (Tableau XLII).

Tableau XLII : Réponse thérapeutique selon le FLIPI 2				
FLIPI 2	Evaluation			Total
	RC	RP	ECHEC	
Risque Faible	8	2	0	10
Risque intermédiaire	16	3	1	20
Risque Elevé	12	0	13	25
Total	36	5	14	55
P : 0,001				

2.3.12 Réponse thérapeutique selon le grade histologique

Tableau XLIII : Réponse thérapeutique selon le grade histologique				
grade histologique	Evaluation			Total
	RC	RP	ECHEC	
1	13	0	0	13
2	19	2	4	25
3A	4	3	10	17
Total	36	5	14	55
P : 0,001				

La réponse thérapeutique est meilleure pour les patients du grade 1 et 2 histologique comparé à ceux du grade 3A histologique (p : 0.001).

2.3.13 Evaluation de la toxicité du traitement d'induction

2.3.13.1 Toxicité hématologique

Tableau XLIV : Toxicités hématologiques		
Toxicité hématologique	Effectifs (n : 50)	Pourcentage
Anémie G1-2	1	2
Anémie G3-4	6	12
Neutropénie G1-2	7	14
Neutropénie G3-4	4	8
Thrombopénie G3-4	2	4
Total	20	40

Nous avons apprécié la tolérance au traitement selon la cotation OMS. Parmi les 50 patients traités par une immuno-chimiothérapie ou une chimiothérapie seule, les effets indésirables enregistrés sont représentés par une toxicité hématologique chez 20 patients (40%), une neutropénie chez 11 patients (22%), une anémie chez 7 patients (14%) et une thrombopénie chez 02 patients (4%). 8 patients (soit 16%) ont reçu le G-CSF, 04 patients (8%) l'érythropoïétine et 03 patients (6%) une transfusion sanguine (Tableau XLIV).

2.3.13.2 Toxicités extra hématologiques (tableau XLV)

Tableau XLV: Toxicités extra hématologiques		
Toxicités extra-hématologiques	Nombre (n : 50)	Pourcentage
Réactions liées à la perfusion du R	5	10
Toxicité cardiaque G3-4	4	8
Toxicité Neurologique G2	3	6
Toxicité digestive G2	1	2
Toxicité hépatique G2	1	2
Toxicité rénale G2	1	2
Total	15	30

Nous avons observé des effets secondaires liés à la perfusion du rituximab chez 05 patients (10%) mais qui ont disparu après diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion ; la reprise de la perfusion du rituximab a été sans incidents. Aucun décès lié à la perfusion n'a été observé ; la toxicité neurologique est observée chez 03 patients (6%), le plus souvent après 5 à 6 cures, chez tous ces patients, une réduction de la dose, voir l'arrêt de la vincristine a été nécessaire ; une toxicité cardiaque de grades 3 ou 4 est notée chez 04 patients (8%), elle est à type d'insuffisance

ventriculaire gauche, cette toxicité est révélée en fin de traitement chez 3 patients après 8 cures et chez 1 patient âgé de 75 ans ; une toxicité digestive grade 1- 2 à type de nausées et vomissements est constatée chez 01 patients (2%) ; une toxicité hépatique G2 est relevée chez 1 patient (2%) et une toxicité néphrologique G2 est constatée chez 1 patient (2%).

2.3.13.3 Complications infectieuses

Tableau XLVI: Complications infectieuses		
Complication infectieuse	Nombre (n : 50)	pourcentage
Zona G2	05	10
Infection pulmonaire G3	02	4
Mucite G2	01	2
Infection génitale G2	01	2
Infection urinaire G2	01	2
Total	10	20

L'infection grades 2 ou 3 est observée chez 10 patients (20%) : 05 patients ont présenté un zona (10%) ; 02 patients, une infection pulmonaire G3 ; 01 patient, une infection urinaire G2 ; 01 patient, une mucite G2 et 01 patient, une infection génitale G2.

2.4 Traitement d'entretien (TE)

Parmi les 55 patients, 41 ont obtenu une rémission complète ou partielle dont 15 patients n'ont pas bénéficié d'un traitement d'entretien.

Tableau XLVII : causes de non maintenance	
Causes	Nombre pts
Stade I (chirurgie exérèse) sans critères GELF	5
Toxicité cardiaque après l'induction	4
Rechute précoce après RC	3
PDV après RC, revu à la rechute	3
Total : 15	

26 patients ont reçu un traitement d'entretien à base de Rituximab chaque 2 mois pendant 24 mois (soit 12 injections) ou chaque 3 mois pendant 24 mois (soit 8 injections).

Tableau XLVIII : Patients ayant reçu le traitement d'entretien (n : 26)	
8 injections /3mois pendant 24 mois	15
12 injections /2mois pendant 24 mois	11

2.4.1 Caractéristiques des patients (TE / observation)

Tableau XLIX : caractéristiques des patients (TE/ observation)			
caractéristiques	TE (8 cures) (n : 15 pts)	TE (12 cures) (n : 11 pts)	Observation (n : 15 pts)
Age \geq 60 ans	7	6	8
F	6	5	9
H	9	6	6
Symptômes B	7	7	7
PS \geq 2	3	4	3
Grade histologique			
1	2	5	6
2	11	5	5
3A	2	1	4
Stade clinique			
I-II	5	3	6
III-IV	10	8	9
Site gg atteints >4	7	3	4
sites extra-gg \geq 2	1	2	2
Localisation médullaire	1	2	5
HB < 12	4	6	5
LDH \nearrow	8	4	6
FLIPI1 faible	6	5	4
FLIPI intermédiaire	3	1	3
FLIPI élevé	6	5	8
RCHOP	15	9	7
RminiCHOP	0	1	2
miniCHOP	0	0	2
Chirurgie exérèse	0	1	4
RC	12 (80%)	10(90.1%)	14(93.3%)
RP	3(20%)	1(9.9%)	1(6.7%)

Avant le TE, la RC est constatée chez 22 patients et 4 patients sont en RP et pour les patients en observation, la RC est objectivée chez 14 patients et 1 patient est en RP.

2.4.2 Délai entre la fin du traitement d'induction et le début du TE

Délai entre TI-TE(mois)	TE 8 cures	TE 12 cures	Total
1-2	1	5	6
3	8	4	12
≥4	6	2	8
Total	15	11	26

Le délai de 3 mois entre la fin du traitement d'induction et le début de TE pour les patients qui ont reçu 8 cures est respecté chez 8 patients (soit 53%) et pour les patients qui ont reçu 12 cures, le délai de 2 mois est respecté chez 5 patients (soit 45%).

2.4.3 Posologie et temps d'administration du Rituximab

Tous les patients ont reçu la posologie recommandée du Rituximab de 375 mg/m² de surface corporelle et dans aucun cas, la dose n'a été réduite ni adaptée.

(1)En perfusion « accélérée » en 90 minutes	85% (22 pts)
(2)A 50-100 mg/h puis augmentation toutes les 30 minutes jusqu'à 400 mg/h puis en perfusion « accélérée » en 90 minutes	15% (04 pts)

Dans notre série, la majorité des patients (85%) ont eu un temps de passage accéléré en 90 minutes du Rituximab(1), chez 4 patients (soit 15%), le temps d'administration du Rituximab a commencé avec un débit lent puis accéléré(2) et aucun malade n'a passé le Rituximab pendant 4 heures comme dans la première cure d'induction.

2.4.4 Durée du traitement d'entretien

Tableau LII : Durée du traitement d'entretien		
TE	TE (8 cures) n : 15 pts	TE (12 cures) n : 11 pts
TE terminé	12(80%)	08(73%)
TE en cours	03(20%) Nombre moyen de cure 4 (2-6) (50%)	03(27%) Nombre moyen de cure 7 (4-10) (58%)

- 12/15 patients du groupe à 8 cures ont terminé le TE (soit 80%) et les 3 patients restants (20%) sont en cours avec un nombre moyen de cure à 4/8 (50%).

- Parmi les 11 patients du groupe à 12 cures, Le TE est terminé chez 08 patients (soit 73%) et 3 patients restant (soit 27%) sont en cours de traitement avec un nombre moyen de cure à 7/12 (58%).

2.4.5 Evaluation thérapeutique en fin d'étude

Tableau LIII: Evaluation thérapeutique en fin d'étude			
Evaluation en fin d'étude	TE 8 cures	TE 12 cures	Observation
RP convertie en RC	2/3 = 66%	1/1=100%	0/1 : 00%

- Le TE a permis aux patients en RP une conversion en RC chez 2/3 des patients (soit 66%) du groupe à 8 cures et au patient du groupe à 12 cures, quant au malade en observation, il est resté en RP (Tableau LIII).

2.4.6 Causes d'interruption du traitement d'entretien

Tableau LIV : Nombre de cures et causes d'interruption du traitement d'entretien		
Fréquence du TE	Nombre d'interruption	Causes d'interruption
8 cures	01	Rechute après la 3 ^{ème} cure
12 cures	01	Décès après la 2 ^{ème} cure

Parmi les 26 patients sous TE, le traitement a été interrompu chez 2 patients, l'un à la suite d'une rechute à la 3^{ème} cure (rythme 8 cures) et l'autre à la suite de son décès à la 2^{ème} cure par défaillance cardiaque (rythme 12 cures)(Tableau LIV).

2.4.7 Toxicité du TE

2.4.7.1 Toxicité hématologique

Toxicité hématologique	TE 8 cures (n : 15/26)	TE 12 cures (n : 11/26)	Observation (n : 15)
Anémie G2	0	0	1
Lymphopénie G2	1	2	0
Neutropénie G2	3	4	4
Lymphopénie G3	1	1	0
Neutropénie G3	1	2	1
Total	6	9	6

- Les toxicités hématologiques sont observées chez 15/26 patients (soit 58%) du groupe entretien et 6 / 15 (soit 40%) dans le groupe observation.

- Les toxicités hématologiques, les plus fréquemment rapportées sont :la neutropénie grade 1-2 chez 7 patients et la lymphopénie G 1-2 chez 3 patients parmi les 26 (soit 38.5%) patients dans le bras entretien (15.5% à 8 cures et 23% à 12) et 4 des 15 patients (27%) dans le groupe observation . Des événements indésirables de grade 3-4 sont survenus chez 5 /26 patients (Soit19%) dans le groupe rituximab (11.5% à 12 cures et 7.5% à 8 cures) et 1 sur 15 patients (7%) du groupe observation.

2. 4.7.2Toxicité extra- hématologique

Toxicité extra-hématologique	TE 8 cures (n : 15/26)	TE 12 cures (n : 11/26)	Observation N : 15
neurologique G3-4	0	2	0
Cardiaque G3-4	1	1	1
Néoplasie secondaire	1	2	1
Total	2	5	2

Tableau LVII : Type et délai de survenu d'un néoplasie secondaire

Type de néoplasie secondaire	Le délai de la survenue
Carcinome du sein	20 mois
Carcinome de la prostate	70 mois
Carcinome de l'utérus	52 mois
Carcinome gastrique	45 mois

Nous avons enregistré dans notre série, une toxicité neurologique G3-4 (AVC ischémique) chez 2 /26patients (7%) dans le bras TE à 12 cures et une toxicité cardiaque G3-4 chez 3 patients qui a été responsable du décès, 2 dans le bras TE (8%) et l'autre dans le bras observation (6%).

- La survenue de néoplasies secondaires est observée chez 4/41 patients (10%), le 1^{er} patient dans le groupe TE à 8 cures (carcinome du sein), le 2^{ème} carcinome de la prostate et le 3^{ème} Carcinome gastrique dans le groupe à 12 cures et le 4^{ème} dans le groupe observation (carcinome de l'utérus) avec une médiane de survenue estimée à 46.75 mois (20-70).

- Ces néoplasies n'ont pas entraîné l'arrêt du TE mais par contre ont été la cause du décès de ces patients.

2.4.7.3 Complications infectieuses du TE

Tableau LVIII : Complications infectieuses du TE			
infections	TE 8 cures	TE 12 cures	observation
Bronchite	1	3	2
Sinusite	1	2	2
Infections urinaires	1	1	1
Angine	1	0	1
Herpès+zona+réactivation virale	1	3	1
Lésions cutanées	0	1	0
Total	5	10	7

- les infections sont retrouvées dans le groupe entretien chez 15/26 patients soit 58% (38% à 12 cures et 20% à 8 cures) et chez 7/15 patients (47%) du groupe observation ; les plus couramment retrouvées sont : la bronchite (4 vs 2 cas), sinusite (3 vs 2 cas), infections des voies urinaires (2 vs 1 cas), angine (1 vs 1 cas) alors que le nombre d'herpès et les infections liées aux virus tels qu'un zona ou une réactivation virale HBS sont respectivement de 4 et 1.

-5 patients (19%) ont fait une infection grave G3-4 : à type de bronchite aiguë (4 patients) et un a fait une lésion cutanée extensive sous TE cependant 1 seul patient (7%) type de sinusite G3-4 en observance a été constaté.

- Une hypo-gammaglobuline avec baisse des concentrations sériques IgG est constatée chez 2 patients dans le bras entretien à 12 injections et ayant nécessité une perfusion d'immunoglobuline.

2.5 Devenir des patients

- 31/55

sont

vivants

Tableau LIX : Caractéristiques des patients à la rechute

patients

toujours

en

rémission complète (56%).

- 01 patient est perdu de vue en rémission complète.

-14 patients /41 (34%) ont rechuté.

-23/55 (41.8%) patients sont décédés, 14 durant le traitement d'induction, 3 pendant le TE et 6 patients en observation.

2.5.1 Etudes des rechutes

2.5.1.1 Caractéristiques des patients

- 21% des patients ont rechuté avant 2 ans.

- Les facteurs pronostiques péjoratifs (PS \geq 2, Bulky, Atteinte MO, Hb < 12g/dl) sont retrouvés dans environ 1/3 des cas et les taux élevés des LDH et du FLIPI I élevé dans 50% des cas

- La transformation histologique en LDGCB est retrouvée chez 4 patients (28.5%) dans un délai médian de 45.25 mois [32-65], 1 patient s'est transformé au niveau ganglionnaire, 2 patients (14%) ont progressé vers une atteinte osseuse et un au niveau cérébral (deux patients sont dans le bras observation et n'ont pas reçu le rituximab en induction).

Parmi les 41 patients en rémission globale, 14 ont rechuté (34%), 7 patients étaient du bras TE et 7 patients du bras observation. Presque 1/3 des patients (7/26 soit 27%) mis sous TE (3patients à 8 cures et 4 patients à 12 cures) ont rechuté et la moitié des rechutes (7/14) soit 50% étaient en observation (Tab LIX).

	n: 14/41 pts en RC/RP	Pourcentage (%)
Précoce POD24 < 24mois	9	21
Tardive POD24 ≥ 24mois	5	12
Age ≥ 60 ans	7	50
H/F	5/9	
PS ≥ 2	5	36
Bulky	5	36
Atteinte MO	4	28.5
Hb < 12g/dl	5	36
LDH	7	50
FLIPI I élevé	8	57
Grade Histologique		
2	9	64
3 A	3	21
Transformation histologique	4	28.5
Progression	2	14
Induction		
Chirurgie	1	7.5
RCHOP	11	78.5
RMiniCHOP	2	14
RC	13	93
RP	1	7
TE à 8 cures	4	28.5
TE à 12 cures	3	21
Observation	7	50

POD24(Progression of disease for 24 months)

2.5.1.2 Délai médian de la Rechute

	TE 8 cures n : 15	TE 12 cures n : 11	Observation n : 15
Délai médian de la Rechute	37 mois	39 mois	14 mois

- Le délai médian de la rechute est plus long dans le TE que dans le bras observation.

2.5.1.3 Nombre de rechutes des patients

	TE 8 cures n : 15/26	TE 12 cures n : 11/26	TE total n : 26	Observation n : 15
Nombre de pts à la rechute	04	03	07(27%)	07(47%)

- Le taux des patients qui ont rechuté sans bénéficier du TE est plus élevé (47% vs 27%).

2.5.1.4 Résultats thérapeutiques des protocoles utilisés

protocole	Évaluation			Total
	RC	RP	ECHEC	
RB	3	0	2	5
RDHAP	2	0	1	3
RESHAP	1	0	1	2
RCHOP/RCOP	1	0	2	3
MTX HD+ arac HD	0	0	1	1
Total	7	0	7	14

- La RC est obtenue chez 3/5 patients (60%) pour le protocole R-bendamustine, elle est de 66% pour le RDHAP, de 50% pour le RESHAP et chez 1/3 patients (30%) pour le RCHOP /RCOP. L'échec est noté pour le protocole MTX-arac HD.

2.5.1.5 Rechute selon POD24 et décès

Tableau LXIII : Rechute selon POD24 et décès				
	TE 8cures	TE 12 cures	Observation	Total
	N : 15	N : 11	N : 15	
POD24 < 2 ans	2	2	5	9
Décès	1	2	5	8/9 (88%)
POD24 ≥ 2 ans	2	1	2	5
Décès	0	0	1	1 /5 (20%)

- Nous enregistrons 14 rechutes dont 9 patients avec POD 24 < 2ans et 5 patients avec POD24 ≥ 2ans.

Le taux des décès est très élevé (88%) lorsque la rechute survient avant 2 ans et il est plus faible (20%) lorsque la rechute est survenue au delà de 2 ans.

2.5.1.6 Etude des décès au cours de la rechute

Tableau LXIV: Nombre de décès au cours de la rechute			
	TE 8 cures	TE 12 cures	Observation
	N : 15/26	N : 11 /26	N : 15
Le nombre de décès			
Total : 07	01 (4%)	02 (8%)	06 (40%)

- Nous avons enregistré 9 décès /14 rechutes (64%), 2 dans le groupe TE à 12 cures, un décès dans le groupe TE à 8 cures (soit 12%) et 6 décès (40%) chez le groupe en observation.

2.5.1.7 Transformation histologique (TH) en LDGCB

Caractéristiques	Effectifs	Pourcentage (%)
âge ≥ 60 ans	3	75
PS ≥ 2	3	75
Symptômes B	4	100
Stades étendus	4	100
Atteinte extra-gg ≥ 2	2	50
FLIPI 1 ≥ 3	4	100
Hb < 12	4	100
LDH ↑	3	75
B2M ≥ 3mg /L	3	75
Grade 3A initial	4	100
Induction		
Chirurgie exérèse	1	25
RCHOP	1	25
Mini CHOP	2	50
TE à 8 cures	1	25
TE à 12 cures	1	25
observation	2	50

- Le délai médian de la TH est de 45.25 mois [32-65].
- Parmi les 14 rechutes, 7 patients (50%) ont bénéficié d'une biopsie ganglionnaire dont l'étude histologique a mis en évidence un LDGCB chez 4/7 patients (57%), les 3 autres ont gardé leurs aspects folliculaires initiaux.
- Les patients qui ont progressé en LDGCB, présentaient les facteurs péjoratifs.
- 3/4 patients (soit 75%) n'ont pas reçu de Rituximab en induction (soit chirurgie exérèse soit miniCHOP)
- La moitié des patients n'a pas reçu le Rituximab en maintenance.

2.5.2 analyse des Décès

- 23/55 (41.8%) patients sont décédés, 09 au cours du TE après leurs rechutes
- 12 /23 patients (52%) : après progression du LF.
- 05 patients (21.74%) : à la suite d infections.
- 04 patients (17.4%) : après néoplasies secondaires.
- 02 patients (8.7%) : par toxicité cardiaque.

2.6. Courbes de survie

2.6.1 Courbe de survie globale (figure 31)

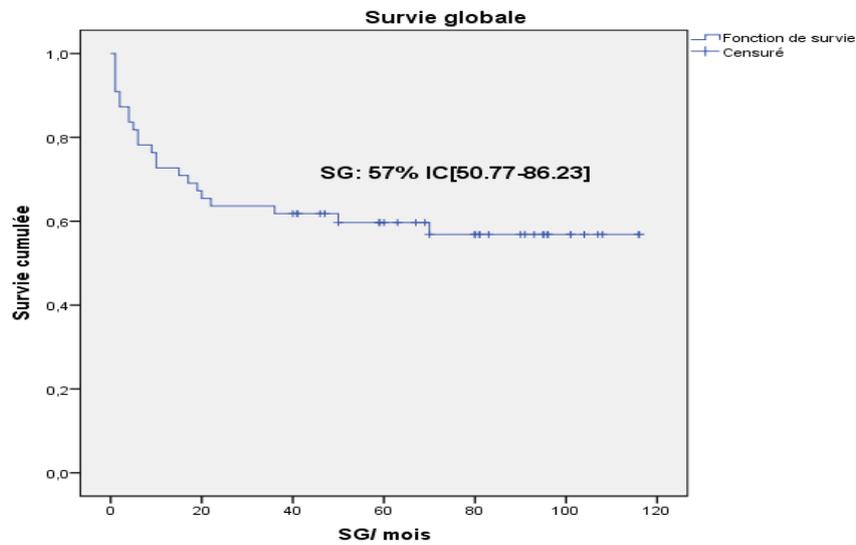


Figure 31 : survie globale de tous les patients.

Nous avons enregistré 23 décès, la survie globale à 84 mois est de **57 %** avec IC à 95% [50.77-86.23].

2.6.2 Courbe de survie sans évènement

Nous avons enregistré 29 évènements.

La survie sans évènement (SSE) à 7 ans est de **46 %** avec IC à 95% [43,84 - 70,68].

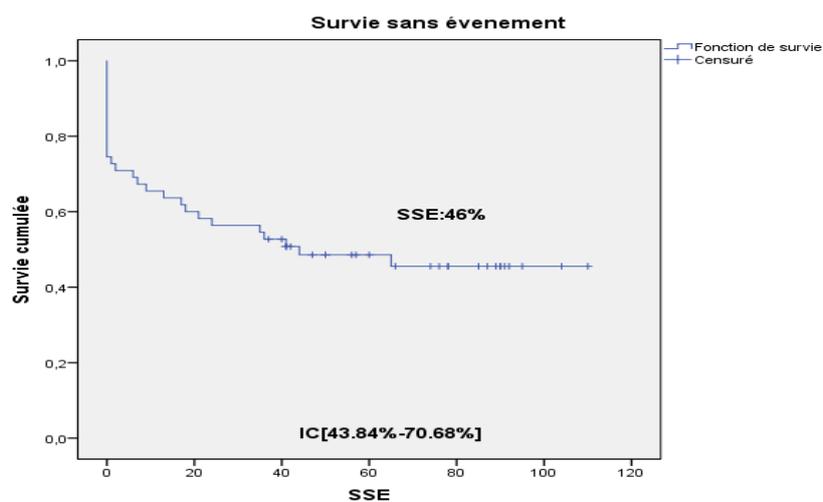


Figure 32: survie sans évènement

2.6.3 Courbes de survies selon les facteurs pronostiques

2.6.3.1 Survie globale selon l'âge <60 ans et ≥ 60 ans (figure 33)

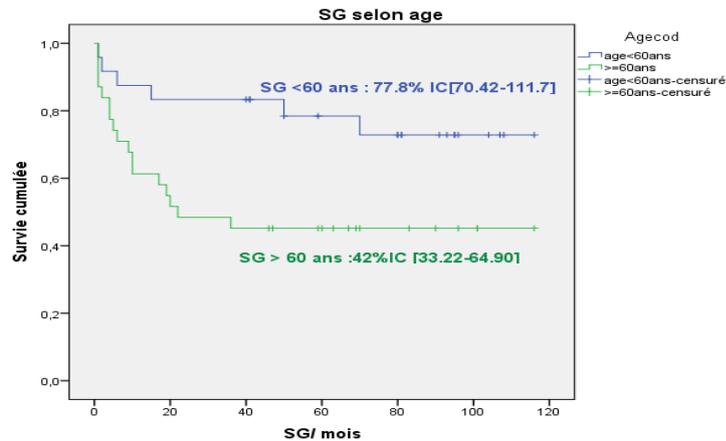


Figure 33: Survie globale selon l'âge <60 ans et ≥ 60 ans

- Le taux de décès des patients âgés de plus de 60 ans est supérieur (18/31 soit 58%) à celui des patients moins de 60 ans (5/24 soit 20.83%).

- La SG à 7 ans est de **77,8%** [70.42-111.79] vs **42%** [33.22-64.90] pour respectivement les sujets < 60 ans et les sujets ≥ 60 ans (p: 0,006).

2.6.3.2 Survie sans évènements selon l'âge

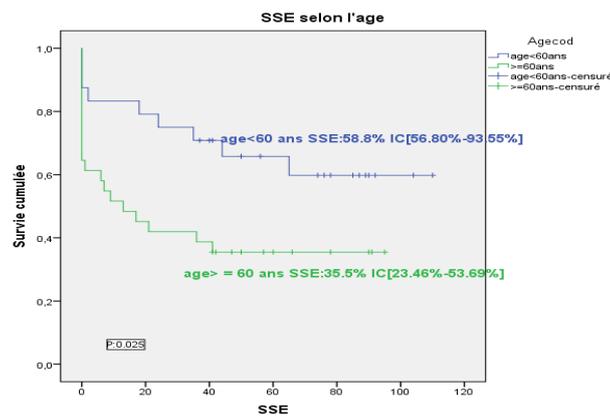


Figure 34 : Survie sans évènement selon l'âge

- A 7ans, pour les 24 patients âgés de moins de 60 ans, 9 événements (37.5%) ont été observés et 20 événements pour les 31 patients de 60 ans et plus (soit 64.51%).

- La SSE à 7 ans est de **58,8 %** [56,80-93,55] lorsque l'âge < 60 ans versus **35,5%** [23,46-53,61] chez les patients ≥ 60 ans.

2. 6.3.3 Survie globale selon le sexe

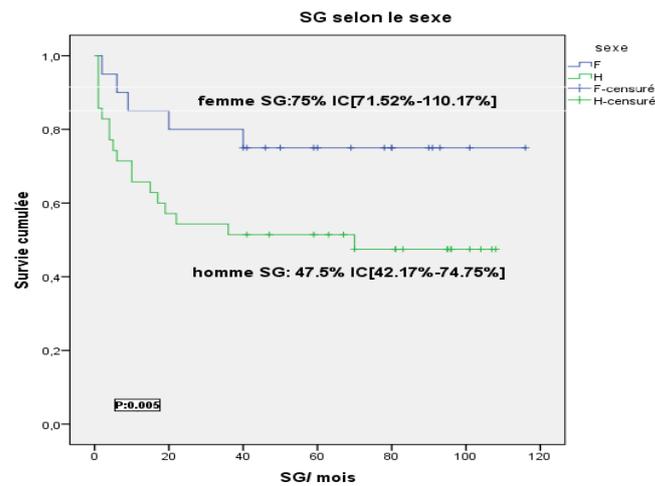


Figure 35 : Survie globale selon le sexe

- A 7ans, 5/20 femmes (25%) et 18/35 hommes (51.42%) sont décédés.
- La SG à 7ans est meilleure pour le sexe féminin, elle est de **75%**(IC [71,52 à 110,17]) vs **47.5%** (IC [42.17 à 74.75]) pour le sexe masculin (p:0,005)

2.6.3.4 Survie sans évènement selon le sexe

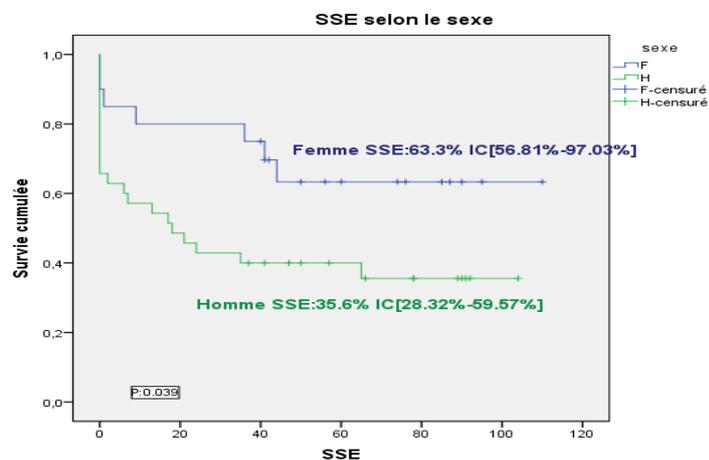


Figure 36: Survie sans évènement selon le sexe

- A 7 ans, les évènements sont retrouvés chez 7/20 femmes (35%) et 22/35 hommes (soit 62.85%).
- La SSE à 84 mois est meilleure chez les femmes, elle est de **63.3%** IC 95% [56.81-97.03] chez la femme vs **35.6%** IC 95% [28.32-59.57] chez l'homme(p:0,039).

2.6.3.5 Survie globale selon ECOG 0-1 et ECOG ≥ 2 (figure 37)

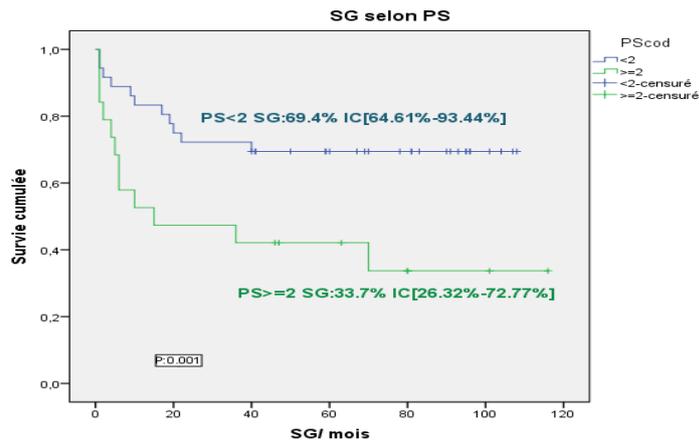


Figure 37 : Survie globale selon ECOG

- A 7 ans, le taux de décès des patients qui ont un PS entre 0-1 est de 11/36 (30.55%) et ceux ayant PS ≥ 2 est de 12/ 19 patients (soit 63.15%).
- La SG à 84 mois des patients avec un score ECOG 0-1 est meilleure que pour les patients avec un score ECOG ≥ 2 (**69.4%** [64.61 - 93.44] vs **33.7%** [26.32 - 72.77]), (p:0.001).

2.6.3.6 Survie sans évènement selon l'ECOG (figure 38)

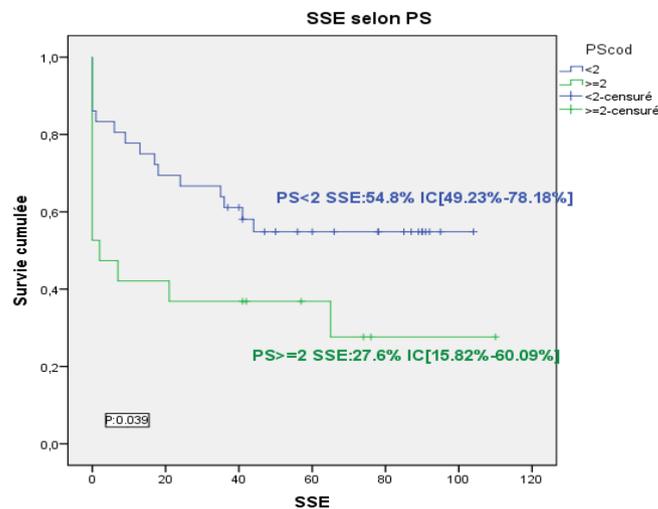


Figure 38: Survie sans évènement selon ECOG

- A 7 ans, les événements sont retrouvés chez 16/36 patients (44.44%) pour les patients qui ont un PS entre 0-1 et chez 13 patients/ 19 (soit 81.25%) pour ceux ayant un PS ≥ 2 .
- La SSE à 84 mois est de **54.8%** IC [49.23-78.18] vs **27.6%** IC [15.82-60.09] lorsque les patients ont un PS < 2 vs PS ≥ 2 respectivement, (p:0,039).

2.6.3.7 Survie globale selon les signes généraux (figure39)

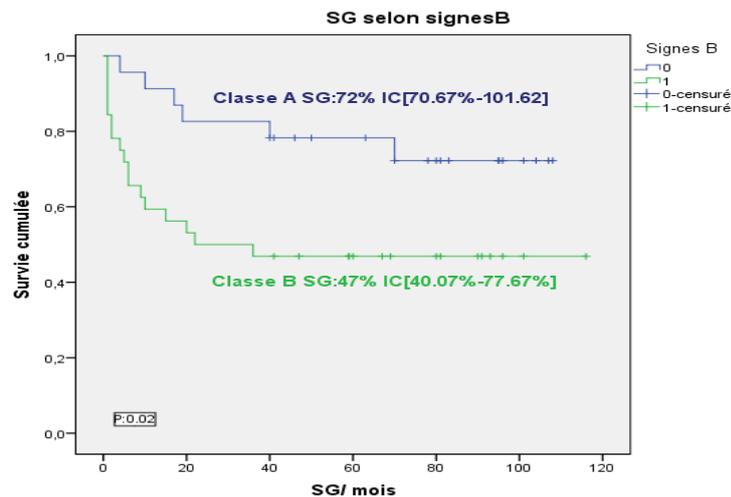


Figure 39: Survie globale selon les signes généraux

- A 7 ans, 6/ 23 patients (26%) qui n'ont pas de symptômes B sont décédés et 17 décès ont été enregistrés sur les 32 patients (soit 53.1%) qui ont présentés les symptômes B.
- La SG à 84 mois chez les patients classés A est meilleure de **72%** [70.67 - 101.62] vs **47%** [40.07 - 77.67] pour les patients classés B, (p:0.024).

2.6.3.8 Survie sans évènement selon les signes généraux (figure40)

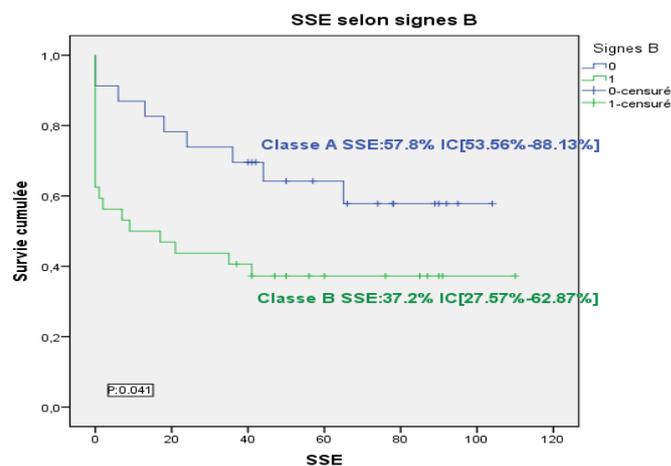


Figure 40 : Survie sans évènement selon les signes généraux

- A 7 ans, les événements sont retrouvés chez 9/ 23 patients (39.13%) sans symptômes B et 20/32 patients (soit 62.5%) classés B.
- La SSE à 84 mois est de **57.8%** IC [53.56-88.13] lorsque les patients sont classés A vs **37.2%** IC[27.57-62.87] chez les patients classés B, (p:0,041).

2.6.3.9 Survie globale selon le nombre de site GG atteint >4 vs ≤4

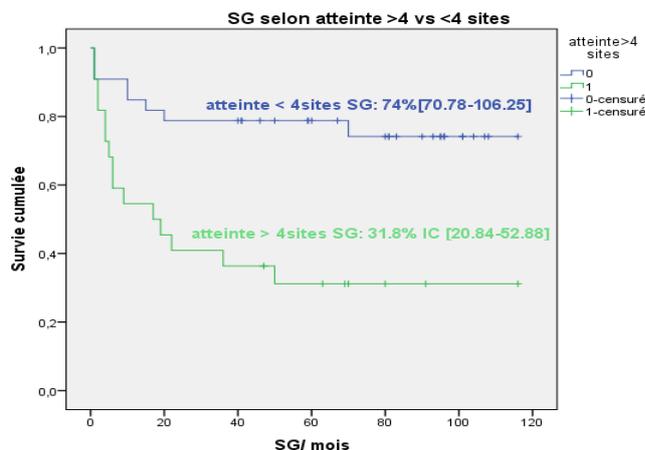


Figure 41 : Survie globale selon le nombre de site GG atteint

- A 7 ans, 8/ 33 patients (24.24%) avec 4 sites atteints au moins sont décédés et 15 décès ont été enregistrés sur les 22 patients avec plus de 4 sites atteints (soit 68.18%).
- La SG à 84 mois des patients avec ≤4 sites atteints est meilleure (**74%** [70.78 - 106.25] versus **31.8%** [20.84- 52.88]) que celle des patients avec plus de 4 sites atteints (p:0.001).

2.6.3.10 Survie sans évènement selon le nombre de site gg atteint

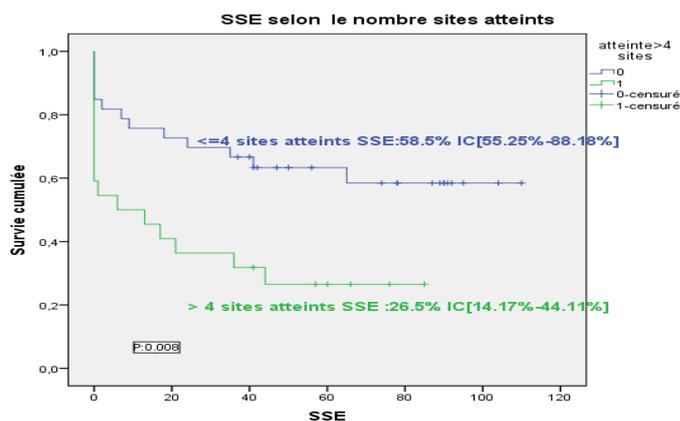


Figure 42: Survie sans évènement selon le nombre de site GG atteint

- A 7 ans, les événements sont constatés chez 13/33 patients (39.39%) avec 4 sites atteints au moins et 16/ 22 patients (soit 72.72%) avec plus de 4 sites atteints.
- La SSE à 84 mois des patients avec ≤4 sites atteints est meilleure (**58.5%** IC [55.25- 88.18] Vs **26.5%** IC [14.17-44.11]) que celle des patients avec plus de 4 sites atteints, (p: 0,008).

2.6.3.11 Survie globale selon les stades cliniques localisés vs étendus

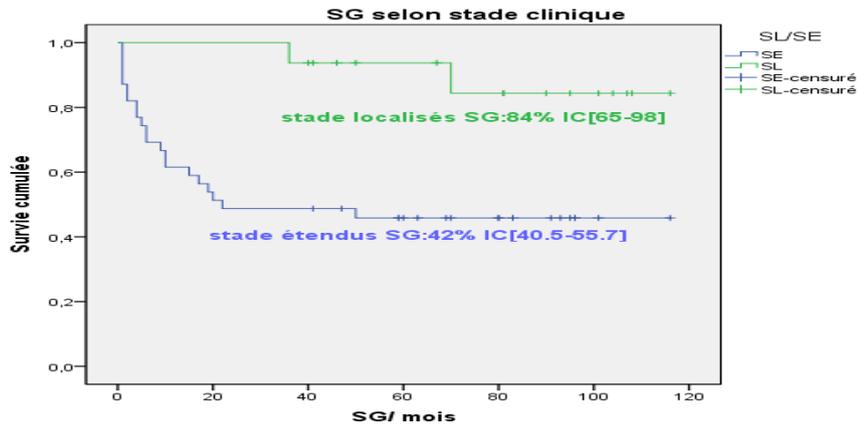


Figure 43 : Survie globale selon stade clinique localisé vs étendu

- A 7 ans, 2/ 16 patients (12.5%) classés stades localisés sont décédés et 21 décès ont été enregistrés sur les 39 patients classés stades étendus (soit 53.84%).
- La SG à 84 mois des patients classés stade localisé est meilleure (**84% IC [65 - 98]** versus **42%** [40.5 -55.7]) que celle des patients stades étendus, (p:0.05).

2.6.3.12 SSE selon stades localisés vs étendus (figure44)

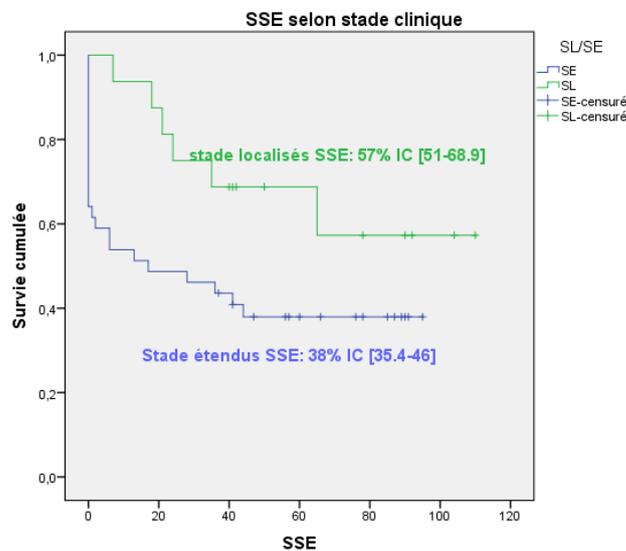


Figure 44: Survie sans évènement selon stade clinique

- A 7 ans, les évènements sont retrouvés chez 6/ 16 patients (37.5%) classés stades localisés et chez 23/ 39 patients (soit 59 %) classés stades étendus.
- La SSE à 84 mois est meilleure pour les patients classés stade localisé **57% IC [51-68.9]** vs **38%** IC [35.4-46]) que celle des patients classés stade étendu, (P =0.05).

2.6.3.13 Survie globale selon la masse bulky (figure 45)

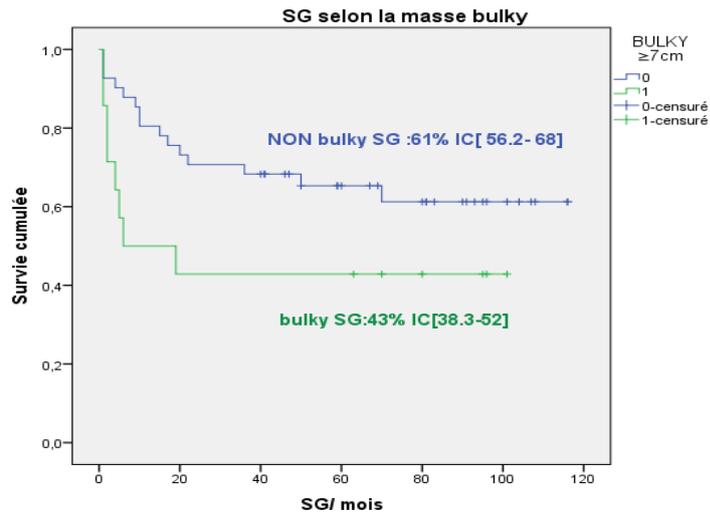


Figure 45 : Survie globale selon la forme bulky

- A 7 ans ,15/ 41 patients (36.58%) sans masse bulky sont décédés et 8 décès ont été enregistrés sur les 14 patients (soit 57%) avec masse bulky.
- La SG à 84 mois des patients sans masse bulky est meilleure (**61%** [56.2 - 68] versus **43%** [38.3 - 52]) que celle des patients avec masse bulky, (P=0.05).

2. 6.3.14 SSE selon la masse bulky (figure 46)

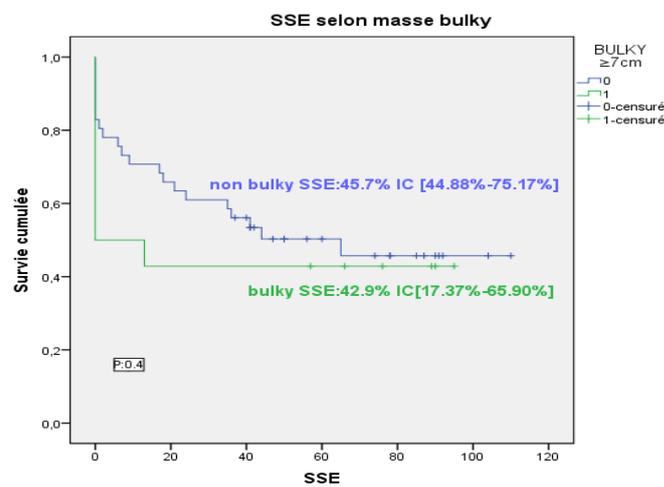


Figure 46 : Survie sans évènement selon la forme bulky

- A 7 ans, les événements sont retrouvés chez 21/41 patients (51%) sans masse bulky et 8/14 patients (soit 57 %) avec masse bulky.
- La SSE à 84 mois lorsque les patients n'ont pas de masse bulky est de**45.7%** IC [44.88-75.17] versus**42.9%** IC [17.37-65.90] pour les patients avec masse bulky, (P =0.4).

2.6.3. 15 Survie globale selon l'atteinte de ≥ 3 sites ≥ 3 cm

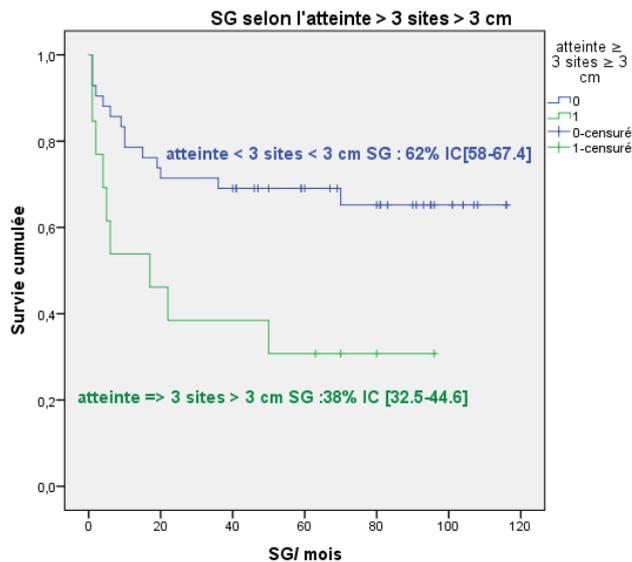


Figure 47: Survie globale selon l'atteinte de ≥ 3 sites ≥ 3 cm de diamètre

- A 7 ans, 15/ 42 patients (35.71%) n'ayant pas d'atteinte de 3 sites ou plus et ≥ 3 cm sont décédés et 8 décès ont été enregistrés sur les 13 patients (soit 61.15%) avec atteinte de ≥ 3 sites ≥ 3 cm.
- La SG à 84 mois des patients sans atteinte de ≥ 3 sites ≥ 3 cm est meilleure, elle est de **62%** [58 - 67.4] vs **38%**[32.5 - 44.6] pour les patients avec atteinte de ≥ 3 sites ≥ 3 cm, (P=0.05).

2. 6.3.16 SSE selon l'atteinte de ≥ 3 sites ≥ 3 cm (figure 48)

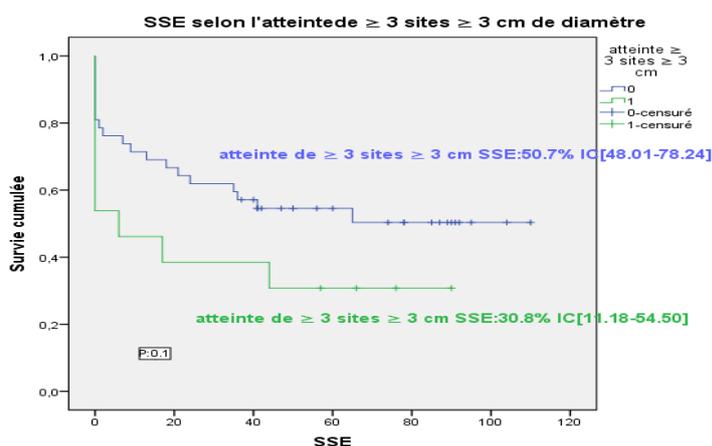


Figure 48 : Survie sans évènement selon l'atteinte de ≥ 3 sites ≥ 3 cm de diamètre

- A 7 ans, les événements sont retrouvés chez 20/42 patients (47.61%) qui n'ont pas d'atteinte de 3 sites ou plus ≥ 3 cm de diamètre et 9/13 pts (soit 69.23 %) avec atteinte de ≥ 3 sites ≥ 3 cm.
- La SSE à 84 mois lorsque les patients n'ont pas d'atteinte de 3 sites ou plus ≥ 3 cm est de **50.7%** IC[48.01-78.24] vs **30.8%** IC[11.18-54.50] pour les patients avec atteinte de ≥ 3 sites ≥ 3 cm, (p:0,1).

2.6.3.17 Survie globale selon le taux Hb < 12 vs ≥ 12

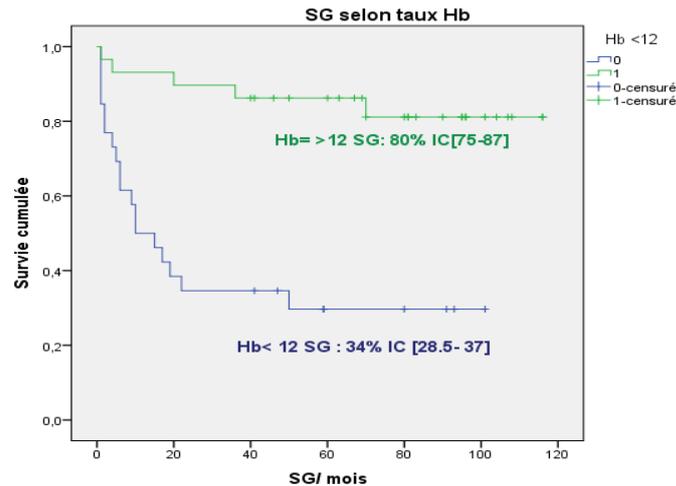


Figure 49: Survie globale selon taux Hb < 12 vs ≥ 12

- A 7 ans, 6/29 patients (20.68%) qui n'ont pas d'anémie (Hb ≥ 12 g /dl) sont décédés et 17 décès ont été enregistré sur les 26 patients (soit 65.38%) anémique (Hb < 12g/dl).
- La SG à 84 mois des patients sans anémie est meilleure, elle est de **80%** [75 - 87] vs **34%** [28.5-37] pour les patients anémique (Hb < 12g/dl), (P < 0.001).

2. 6.3.18 Survie sans évènement selon le taux Hb < 12 vs ≥ 12

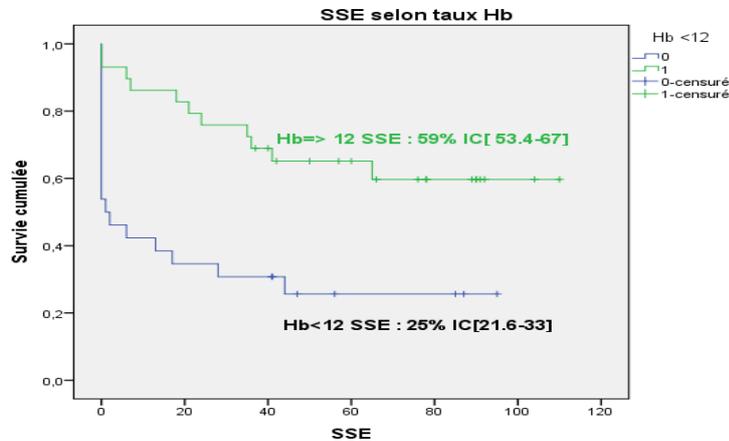


Figure 50: Survie sans évènement selon taux Hb < 12 vs ≥ 12

- A 7 ans, les événements sont retrouvés chez 11/29 patients (37.93%) qui sont non anémique (HB ≥ 12 g /dl) et 18/26 patients (soit 69.23 %) anémique (HB < 12g/dl).
- La SSE à 84 mois lorsque les patients sont non anémique est de **59%** IC [53.4-67] vs **25%** IC [21.6-33] pour les patients anémique (Hb < 12g/dl), (P < 0.001).

2.6.3.19 Survie globale selon le taux LDH (figure 51)

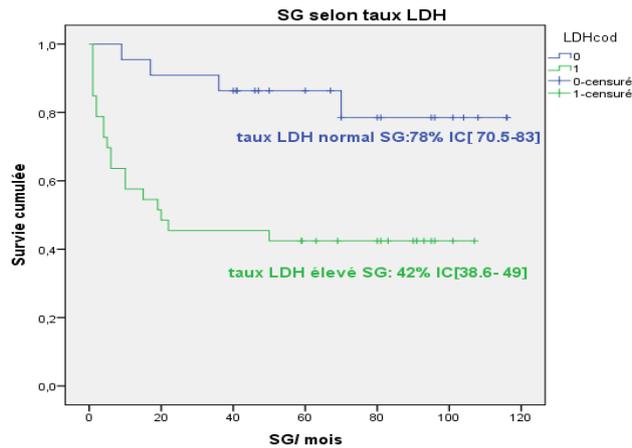


Figure 51 : Survie globale selon le taux LDH

- A 7 ans, 5/ 22 patients (22.72 %) avec un taux LDH normal sont décédés et 18 décès ont été enregistrés sur les 33 patients (soit 54.54%) avec un taux LDH élevé.
- La SG à 84 mois des patients avec un taux LDH normal est meilleure, elle est de **78%** [70.5 - 83] vs **42%**[38.6- 49] pour les patients avec un taux LDH élevé,(P=0.01).

2.6.3.20 Survie sans évènement selon le taux LDH (figure 52)

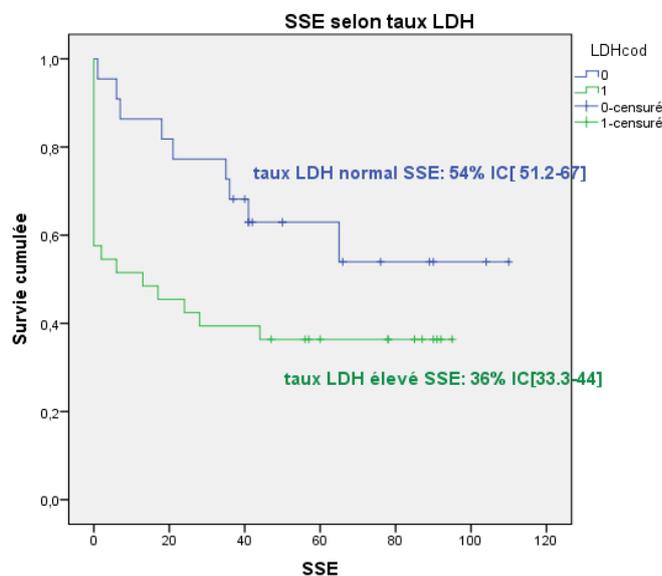


Figure 52 : Survie sans évènement selon le taux LDH

- A 7 ans, les événements sont retrouvés chez 9/22 patients (40.90%) avec un taux LDH normal et 20/33 patients (soit 60.60 %) avec un taux LDH élevé.
- La SSE à 84 mois est meilleure lorsque les patients ont un taux LDH normal, elle est de **54%** IC [51.2-67]vs **36%** IC [33.3-44] pour les patients avec un taux LDH élevé, (P= 0.05).

2.6.3.21 Survie globale selon l'atteinte médullaire (figure 53)

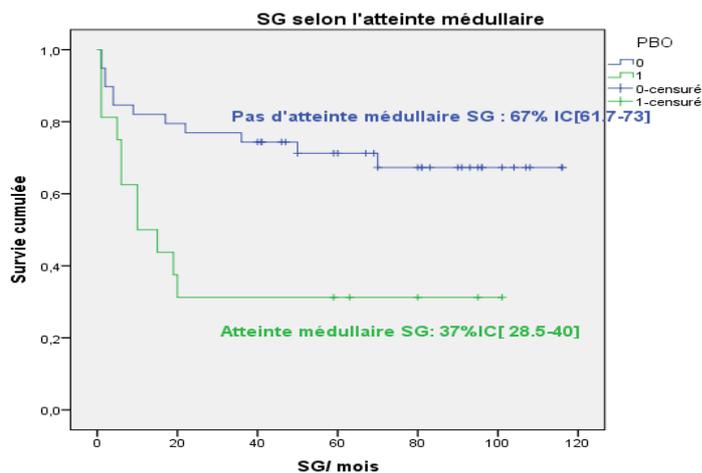


Figure 53 : Survie globale selon l'atteinte médullaire

- A 7 ans, 12/39 patients (30.76 %) qui n'ont pas d'atteinte médullaire sont décédés et 11 décès ont été enregistrés sur les 16 patients (soit 68.75%) avec atteinte médullaire.
- La SG à 84 mois des patients sans atteinte médullaire est meilleure, elle est de **67%** [61.7 - 73] vs **37%**[28.5 - 40] pour les patients avec atteinte médullaire(P=0.004).

2.6.3.22 Survie sans évènement selon l'atteinte médullaire

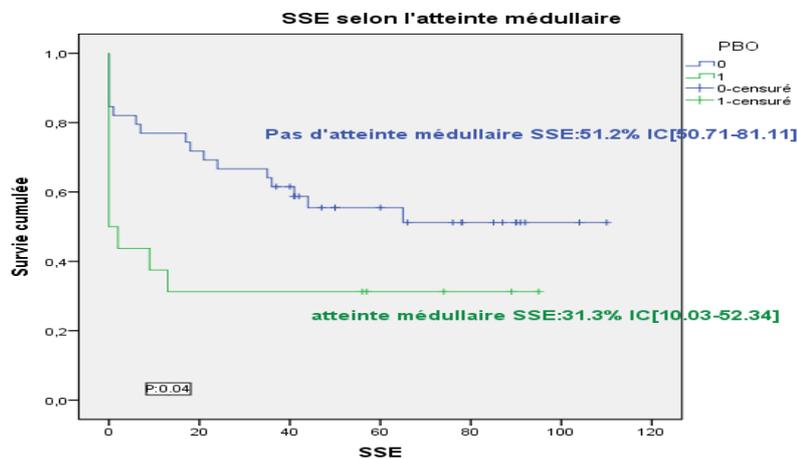


Figure 54 : Survie sans évènement selon l'atteinte médullaire

- A 7 ans, les événements sont retrouvés chez 18/39 patients (46.15%) qui n'ont pas d'atteinte médullaire et 11/16 patients (soit 68.75 %) avec atteinte médullaire.
- La SSE à 84 mois est meilleure lorsque les patients n'ont pas d'atteinte médullaire, elle est de **51.2%** [50.71-81.11] vs **31.3%** [10.03-52.34] pour les patients avec atteinte médullaire, (p:0,04).

2.6.3.23 Survie globale selon FLIPI 1 (figure 55)

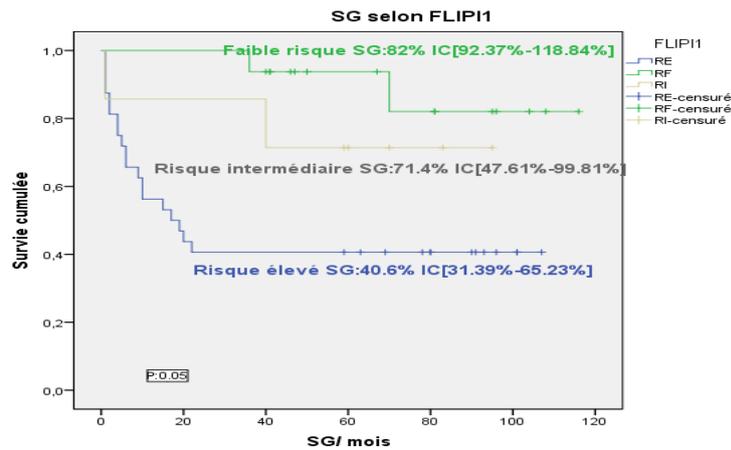


Figure 55: Survie globale selon FLIPI 1

- A 7 ans, 2/ 16 patients (12.5 %) à risque faible selon FLIPI 1 sont décédés, 2 décès ont été enregistrés sur les 7 patients (soit 28.57%) classés risque intermédiaire et parmi les 32 patients à risque élevé, 19 sont décédés (59.37 %).
- La SG à 84 mois est meilleure au fur et au mesure que le nombre de facteur pronostique péjoratif diminue, c'est ainsi que risque faible est meilleure que le risque intermédiaire et le risque élevé. Les taux des groupes sont respectivement de **82%**[72.37 - 118.84] vs **71.4%**[47.61 - 99.81] vs **40.6%**[31.39 - 65.23] (P=0.005).

2.6.3.24 Survie sans évènement selon FLIPI1 (figure 56)

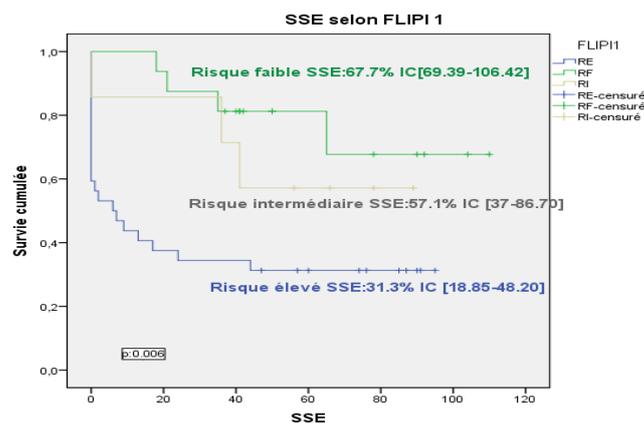


Figure 56: Survie sans évènement selon FLIPI 1

- A 7 ans, les événements sont retrouvés chez 4/16 patients (25%) à risque faible, 3/ 7 patients (42.85 %) à risque intermédiaire et 22/32 patients (soit 68.75 %) à risque élevé.
- La SSE à 84 mois des patients à risque faible est meilleure, elle est de **67.7%** [63.39-106.42] vs **57.1%** IC [37-86.70] à risque intermédiaire vs **31.3%** IC [18.85-48.20] à risque élevé, (p :0,006).

2.6.3.25 Survie globale selon FLIPI 2

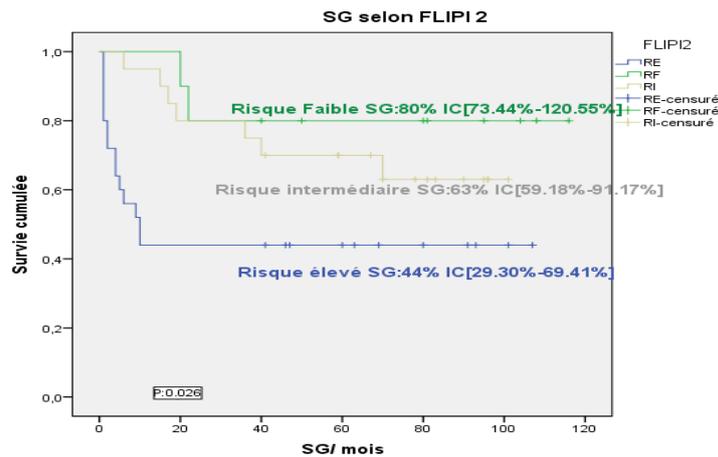


Figure 57 : Survie sans évènement selon FLIPI 2

- A 7 ans, 2/ 10 patients (20 %) à risque faible selon FLIPI 2 sont décédés ,7 décès ont été enregistrés sur les 20patients (soit 35%) classés risque intermédiaire et parmi les 25 pts à risque élevé, 14 sont décédés (56 %).
- La SG à 84 mois des pts à risque faible est meilleure, elle est de **80%** [73.44 - 120.55] vs **63%** [59.18 - 91.17] pour les patients à risque intermédiaire vs**44%**[29.30- 69.41] pour les patients à risque élevé (P=0.026)

2.6.3.26 Survie sans évènement selon FLIPI 2 (figure 58)

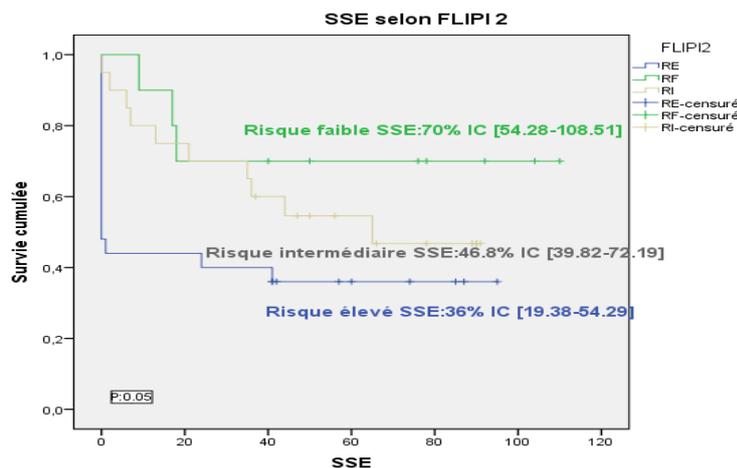


Figure 58: Survie sans évènement selon FLIPI 2

- A 7 ans, les événements sont retrouvés chez 3/10 patients (30%) à risque faible ,10/20 patients (50 %) à risque intermédiaire et 16/25 patients (soit 64 %) à risque élevé.
- La SSE à 84 mois lorsque les patients sont à risque faible est de **70%** IC [54.28-108.51] vs **46.8%** IC [39.82-72.19]à risque intermédiaire vs **36%** IC [19.38-54.29]à risque élevé (P=0.05).

2.6.3. 27 Survie globale selon le grade histologique (figure 59)

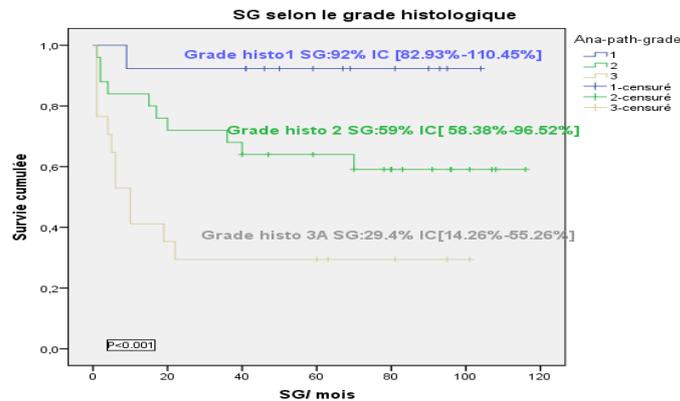


Figure 59 : Survie globale selon le grade histologique

- A 7 ans, 1/13 patient (7.69 %) grade 1 histologique est décédé, 10 décès ont été enregistrés sur les 25 patients (soit 40%) grade 2 histologique et parmi les 17 patients grade histologique 3A, 12 sont décédés (70.58 %).
- La SG à 84 mois des patients grade 1 histologique est meilleure, elle est de **92%** [82.93 - 110.45] vs **59%** [58.38 - 96.52] pour le grade 2 histologique vs **29.4%** [14.26 - 55.26] grade 3A histologique, ($P < 0.001$)

2. 6.3. 28 Survie sans évènement selon le grade histologique (figure 60)

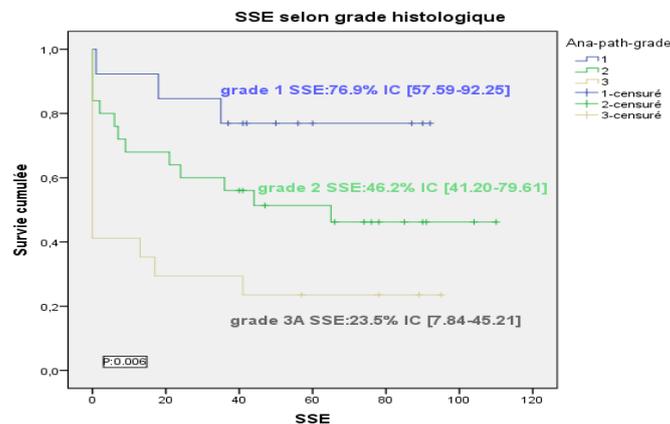


Figure 60: Survie sans évènement selon le grade histologique

- A 7 ans, les événements sont retrouvés chez 3/13 patients (23.07%) avec grade 1 histologique, 13/25 patients (soit 52 %) grade 2 et 13/17 patients (soit 76 %) grade 3A.
- La SSE à 84 mois des patients grade 1 histologique est meilleure, elle est de **76.9%** IC [57.59- 92.25] vs **46.2%** IC [41.20-79.61] pour le grade 2 vs **23.5%** IC [7.84-45.21] pour le grade 3A histologique, ($P = 0.006$).

2.6.3. 29 Survie globale selon la réponse au traitement (figure 61)

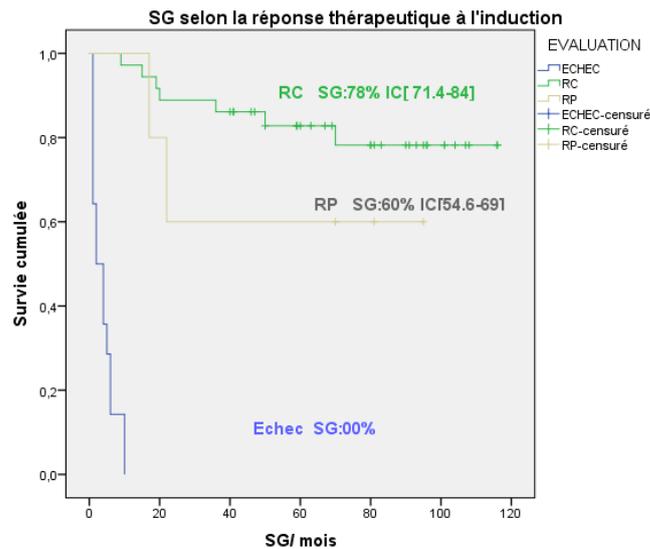


Figure 61 : Survie globale selon la réponse au traitement

- A 7 ans ,7/36 patients (19.44 %) en rémission complète sont décédés ,2 décès ont été enregistrés sur les 5 patients (soit 40%) en rémission partielle et les 14 patients en échec, tous sont décédés (100 %).
- La SG à 84 mois des patients en RC est meilleure, elle est de **78%** IC [71.4-84] vs**60%** [54.6-69] pour les patients en rémission partielle vs **00%** pour les patients en échec, (P<0.001).

2.6.3. 30 Survie sans évènement selon la réponse au traitement (figure 62)

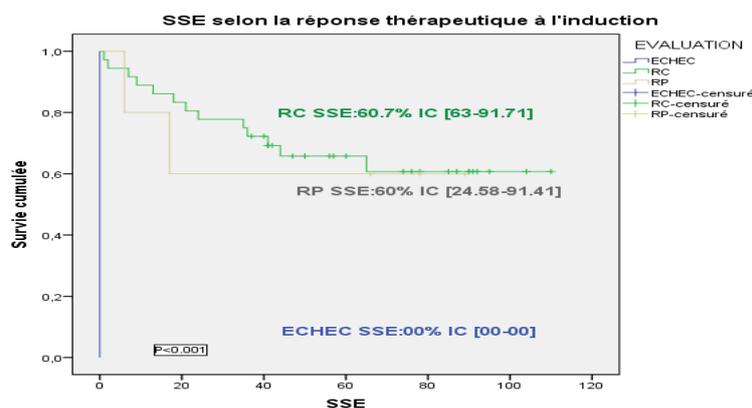


Figure 62:Survie sans évènement selon la réponse au traitement

- A 7 ans, les évènements sont retrouvés chez 13/36 patients (36.11%) en RC, 2/5patients(soit 40 %) en RP et 14patients(soit 100%) en échec.
- La SSE à 84 mois est superposable lorsque les patients sont en RC/RP (**60.7%** IC [53-91.71] vs**60%** IC [24.58-91.41]) et meilleure que ceux en échec, (P<0.001).

2.6.3. 31 Comparaison de la survie globale selon POD 24

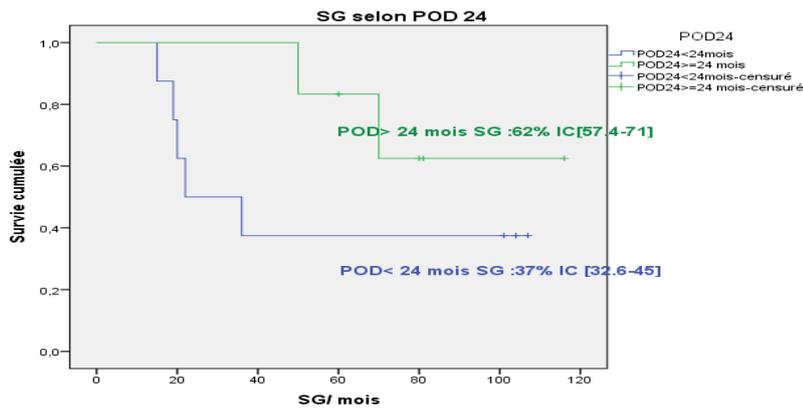


Figure 63: Comparaison de la survie globale selon POD 24

- A 7 ans, 2/6 patients (37 %) en rechute à $POD_{24} \geq 24$ mois sont décédés et 5/8 patients (62%) en rechute à $POD_{24} < 24$ mois.
- La SG à 84 mois des patients en rechute $POD_{24} \geq 24$ mois est meilleure, elle est de 62% IC [57.4-71] vs 37% IC [32.6-45] que celle des patients en rechute $POD_{24} < 24$ mois malgré que la différence soit significative ($P=0.17$).

2. 6.3. 32 Survie globale après traitement d'entretien vs observation

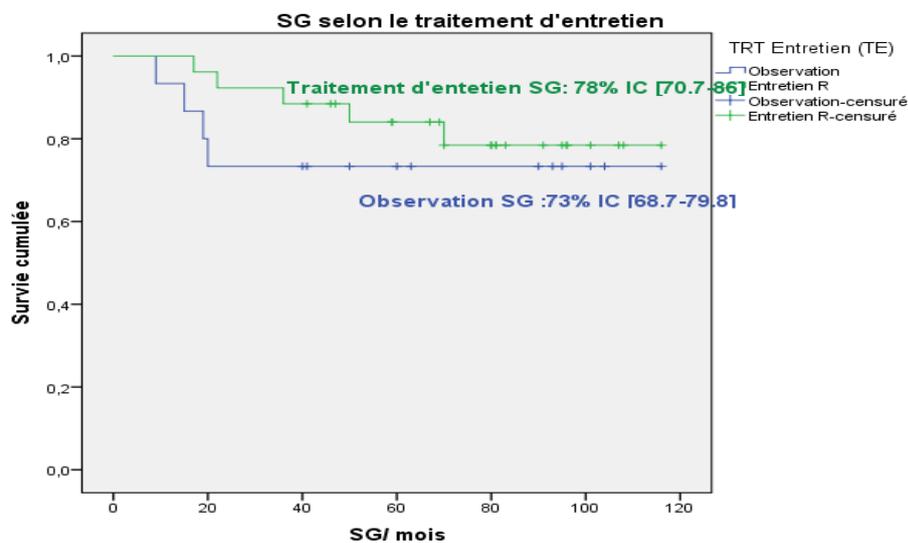


Figure 64 : Survie globale après traitement d'entretien vs observation

- A 7 ans, 5/26 patients (19.23 %) mis sous TE sont décédés et 4 décès ont été enregistrés sur les 15 patients en observation (soit 26.66%).
- La SG à 84 mois des pts sous TE est presque similaire à celle des pts en observation respectivement 78% IC [70.7-86] vs 73% IC [68.7-79.8] ($P=0.4$).

2.6.3. 33 Survie globale après TE (8 cures vs 12) vs observation

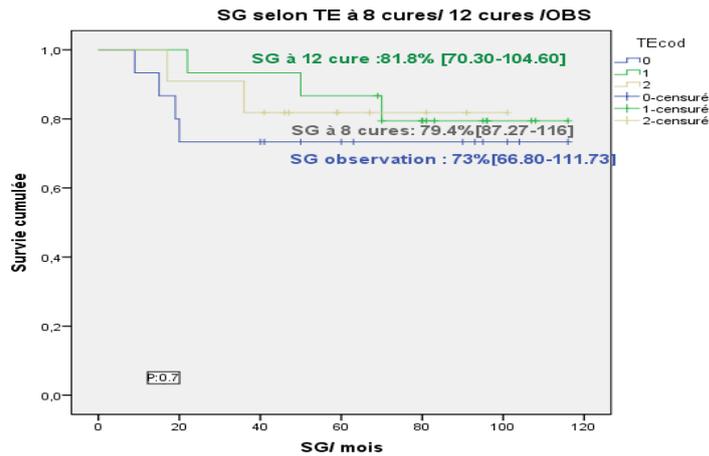


Figure 65 : SG selon TE (8 cures vs 12) VS observation

- A 7ans, 2/11patients (18.18 %) mis sous TE à 12 cures sont décédés ,3 décès ont été enregistrés sur les 15patients (soit 20%) mis sous TE à 8 cures et parmi les 15patients en observation, 4 sont décédés (26.66 %).
- La SG à 84 mois des patients sous TE à 12 cures est presque similaire à celle des patients sous TE à 8 cures ou en observation, elle est de **81.8% IC [70.30-104.60]** vs **79.4% IC [87.27-116]** vs **73% IC [66.80-111.73]** respectivement (P=0.7).

2.6.3.34 Survie sans événement selon TE vs observation

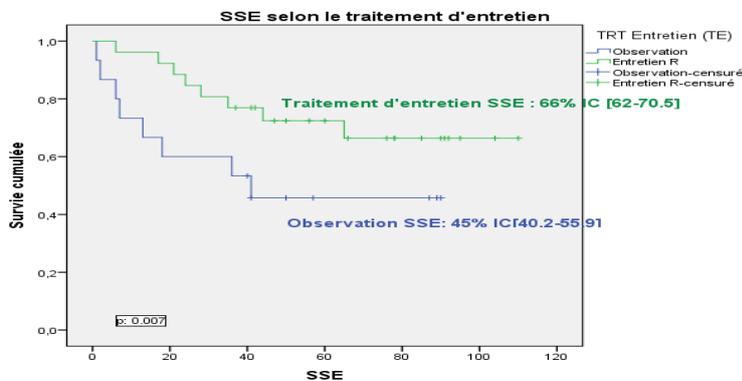


Figure 66: SSE selon TE VS observation

- A 7 ans, les événements sont retrouvés chez 8/26 patients mis sous TE (**30.76%**) et 8/15 patients (soit **53.33%**) en observation.
- La SSE à 84 mois des patients mis sous TE est meilleure que celle des patients en observation les taux sont **66% IC [62-70.5]** vs **45% IC [40.2-55.9]** respectivement (P=0.07).

2.2. 6.3.35 SSE selon TE (8 cures vs 12) vs observation

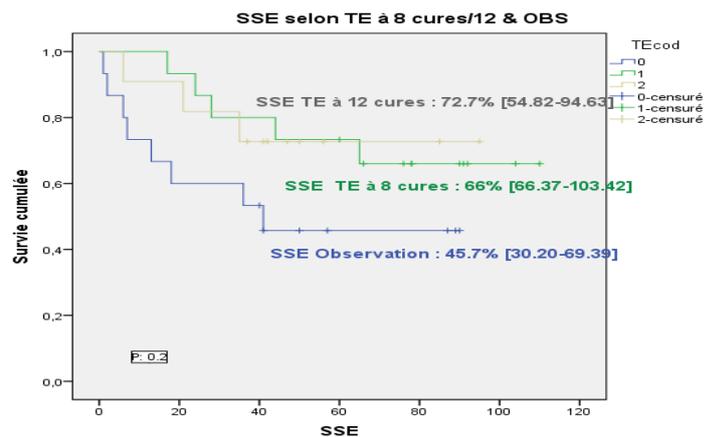


Figure67 : SSE selon TE (8 cures vs 12) VS observation

- A 7 ans, les événements sont retrouvés chez 3/11 patients (**27.27%**) mis sous TE à 12 cures, 5/15 patients (**33.33%**) mis sous TE à 8 cures et 8/15 en observation (soit **53.33%**).
- La SSE à 84 mois des patients mis sous TE à 12 cures ou TE à 8cures est meilleure que celle des patients mis sous ou en observation, les taux de **72.7%** IC [54.82-94.63] vs **66%** IC [66.37-103.42] vs **45.7%** IC [30.20-69.39] respectivement, (P=0.2).

COMMENTAIRES

COMMENTAIRES

3. COMMENTAIRES

Les lymphomes non hodgkiniens sont actuellement l'une des hémopathies les plus fréquentes, leur incidence est en augmentation dans le monde entier. Ils occupent le 6^{ème} rang dans l'ordre d'incidence des cancers [13]. Le LF représente 22% de l'ensemble des lymphomes, les taux d'incidences standardisées pour 100000 habitants dans la population Européenne sont de 3,6 chez l'homme et 2,9 chez la femme [13], aux USA, ils sont de 2,7 et au Japon et aux Caraïbes, l'incidence augmente de façon considérable pour atteindre 25 /100000 habitants.

En Algérie, selon une approche épidémiologique des LMNH ganglionnaire de l'adulte publiée en 2015, l'incidence moyenne nationale du LNH est passée de 0,18 en 2003 à 2,24 en 2012, le LF représente 9% de l'ensemble des LNH, l'incidence des LF n'a pas été standardisée [14].

Des progrès ont été enregistrés ces dernières années en Algérie dans le diagnostic des lymphomes non Hodgkiniens depuis le développement de l'immuno-histochimie, la relecture des lames histologiques, l'identification des critères pronostiques, la mise en place de consensus thérapeutiques et l'arrivée de la thérapie ciblée.

Dans notre service, la thérapie ciblée (anti-CD20 : rituximab) est associée au protocole CHOP dans les lymphomes depuis 2007 puis elle s'est élargie au lymphome folliculaire dans le traitement d'entretien en 2010.

La pratique en Algérie et dans le monde est d'administrer en première intention d'une chimiothérapie à base de CHOP ou CVP en combinaison avec le rituximab.

Les publications d'études (PRIMA, Van Oers et Martinelli) et les mises à jour des recommandations indiquent, une administration chaque 2 mois pour les patients ayant un LF non précédemment traité et ayant répondu à un traitement d'induction et une administration chaque 3 mois pour des patients atteints d'un LF en rechute ou réfractaire et ayant répondu à un traitement d'induction.

Du point de vue scientifique, l'administration chaque 2 mois est considérée comme consensuels pour l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien plutôt que celle de chaque 3 mois après un traitement de première intention.

3.1 Données épidémiologiques

Tableau LXVI : Données épidémiologiques dans plusieurs centres de traitement					
	GEAL	Etude Tunis	Notre série	Van Oers	PRIMA
	[249]	[250]	(n : 55)	[186]	[204]
	(n : 124)	(n : 57)		(n : 465)	(n : 1018)
Médiane d'âge	61	57	61	54	56
Homme	77	32	35	244	622
femme	49	25	20	221	396
Sex ratio	1.6	1.28	1.75	1.10	1.57
Age ≥ 60 ans	55%	--	56.4%	--	35%

- La médiane d'âge et le sex- ratio de notre série sont similaires à celle du GEAL [249] et se rapprochent de celle de l'étude Tunisienne, de Van Oers et de l'étude PRIMA [250, 186, 204].
- La tranche d'âge la plus touchée dans notre série entre 60- 69 ans est presque similaire à celle du GEAL en 2018 où le pic de fréquence d'âge est entre 56-75 ans. Le taux des patients dont l'âge est ≥ 60 ans dans notre étude est similaire à celui de la série du GEAL mais plus faible que celui de l'étude PRIMA (Tab LXVI).
- Le taux de patients ayant une activité en agriculture (16%) rejoint celui de l'étude du GEAL (20%), les autres professions sont diversement appréciées [14].

3.2 Données clinico-biologiques (Tableau LXXIII)

- Le délai médian de la découverte de la maladie se rapproche de celui de la série du GEAL qui est de 6 mois (2-40).
- Les manifestations clinico-biologiques sont variées et diversement appréciées par les auteurs, ainsi, comme cela est classiquement décrit, elles sont dominées par les adénopathies superficielles (69%), le nombre de sites atteints >4 (40%) et les taux du syndrome tumoral représentés par la splénomégalie, les masses profondes, les localisations extra-ganglionnaires et la masse bulky qui sont retrouvés dans 20-40% [138, 249, 204].
- Le PS > 1 rejoint celui de l'étude Prima mais diffère des autres études [138, 249] et la présence de symptômes B est beaucoup plus fréquente dans notre série et celle du GEAL (58.2% vs 50%) comparée à l'étude PRIMA (33%) et celle de Solal-Céligny (19%) plus faible encore.
- L'atteinte médullaire (42%) est différente des autres séries où les taux varient entre 48%-59% [249, 204].

Tableau LXVII : Données clinico-biologiques dans plusieurs centres

Donnés cliniques et biologiques	Notre série (n: 55)	GEAL [249] (n : 124)	Solal-Céligny [138] (n : 4167)	PRIMA [204] (n : 1018)			
Délai médian diagnostique (MOIS)	5.6	6					
PS selon l'ECOG ≥ 2	34.5%	26%	P : 0.23	12%	36%	P : 0.83	
Symptômes B	58.2%	50%	P : 0.31	19%	33%	P : 0.0001	
ADP superficielles	69%	58%	P : 0.61	65%	P : 0.52	--	
Splénomégalie	25.5%	22%	P : 0.58	22%	P : 0.53		
Douleurs abdominales	14%	13,5%		--	--		
Masse médiastinale	40%	23%	P : 0.001	--	--		
Masse abdominale	36%	13%		--	--		
Localisation extragg	32%	25%		38%	--		
Masse bulky > 7cm	25.5%	40.5%		25%	--		
Nbre site atteints > 4	40%			35%			
Atteinte médullaire	42%	59%	P : 0.04	48%	P : 0.36	55%	P : 0.018
HB < 12	47%	49%	P : 0.93	18%		20%	
LDH ↑	60%	48.5%	P : 0.15	21%		34%	
B2M > 3 mg /L	37.5%			41%		32%	
Stade clinique III/IV	71%	68%	P : 0.67	78%	P : 0.20	90%	

- Le taux des patients qui ont un taux d'Hb < 12 et un taux de LDH pathologique est plus élevé dans notre étude et dans la série du GEAL que dans celui des études occidentales [138, 204], quant à celui de la B2M > 3 mg /L, il est dans l'intervalle des séries publiées et le taux des stades étendus est plus élevé dans les séries occidentales.

3.3 Facteurs pronostiques FLIPI 1

- Le taux des patients ayant un risque faible se rapproche des autres séries cependant le taux des patients à risque élevé est plus important dans notre série, s'expliquant probablement par le retard mis à consulter, néanmoins l'association des taux des patients à risque intermédiaire et élevé rejoint les taux des autres séries [249, 250, 138].

Tableau LXVIII: facteurs pronostiques FLIPI 1 dans plusieurs centres

FLIPI 1	Notre série (n : 55)	GEAL [249] (n : 124)	Etude Tunis [250] (n : 57)	Solal-Céligny [138] (n : 4167)
Risque faible	29.1%	30% P : 0.91	40% P : 0.21	36% P : 0.28
Risque intermédiaire	12.7%	21.5% P : 0.18	39% P : 0.001	37% P : 0.0002
Risque élevé	58.2%	48.5% P : 0.22	21% P : 1.5	27% P : 2.5

3.4 Facteurs pronostiques FLIPI 2

Tableau LXIX: facteurs pronostiques FLIPI 2 avecun centre

FLIPI 2	Notre série (n : 55)	Solal-Céligny [138] (n : 4167)	P
Risque faible	18,2%	20%	0.73
Risque intermédiaire	36,36%	53%	0.014
Risque élevé	45,45%	27%	0.002

- Le taux des patients ayant un risque faible se rapproche de la série de Solal-Céligny cependant le taux des patients à risque élevé est plus important dans notre série, s'expliquant probablement par le retard mis à consulter, néanmoins l'association des taux des patients à risque intermédiaire et élevé rejoint cette série [138].

3.5 Comparaison du type histologique selon les séries publiées

Tableau LXX : type histologique dans plusieurs centres

Type histologique	Notre série (n : 55)	GEAL [249] (n : 124)	Etude Tunis [250] (n : 57)	Ardehna [161] (n : 463)
Grade 1	23.5%	22% P : 0.78	42% P : 0.037	47% P : 0.001
Grade 2	45.5%	25% P : 0.006	37% P : 0.18	42% P : 0.61
Grade 3A	30.9%	33% P : 0.77	21% P : 0.23	11% P : 1.62

- Selon les résultats du tableau LXX, les taux des grades histologique 1 et 3 se rapprochent de ceux du GEAL et le grade 2 de celui d'Ardehna et la série de tunis.

3.6 Comparaison des différents protocoles d'induction

Tableau LXXI: traitement d'induction selon plusieurs centres

Protocole induction	Notre série (n : 55)	GEAL [249] (n : 124)	Etude Tunis [250] (n : 57)	Van Oers [186] (n : 465)	Ardehna [161] (n : 463)	PRIMA [204] (n : 1018)
RCHOP/ RminiCHOP RCOP/RCVP/R seule	80%	78% P : 0.69	74% P : 0.42	49% P : 1.37	60% P : 0.003	96% P : 0.7
CHOP/mini CHOP/COP	11%	13% P : 0.70	9% P : 0.76	51% P : 1.79		
Exérèse+Observation	9%	9% P : 0.95	17% P : 0.28		40% P : 0.98	

- L'immuno-chimiothérapie (RCHOP / RminiCHOP /RCOP) est administrée à 80% de nos patients vs 78 % dans l'étude GEAL vs 74% dans l'étude Tunis vs 96% dans l'étude PRIMA et moins dans l'étude de Van Oers (49%).
- La chimiothérapie seule (CHOP/miniCHOP/COP) a été utilisée dans notre série chez 11% versus 13% dans l'étude GEAL vs 9% dans l'étude de Tunis (très proche), mais dans l'étude Van Oers, le CHOP est utilisé chez 51% des patients.
- Le Rituximab en monothérapie n'a pas été instauré chez nos patients mais dans l'étude d'Ardehna où 60% des patients ont été traités par le Rituximab seul en induction.
- Le taux des patients inclus dans le protocole « observation-exérèse » est similaire dans notre étude et dans celle du GEAL (**9% dans les 2 séries**) cependant dans la série de Tunis, il est plus élevé (**17%**) et il est encore très élevé dans l'étude Ardehna (**40%**).

3.7 Comparaison des réponses thérapeutiques

- Le taux de RC est similaire à celui du GEAL, et se rapproche des études de Tunis et PRIMA, il est meilleur que celui de l'étude de Van Oers et d'Ardehna.
- En fait, le taux de RC est meilleur pour les études qui ont utilisé en induction l'immuno-chimiothérapie comparé aux études qui ont traité la moitié de leurs patients par la chimiothérapie seule [186] ou Rituximab seul en induction [161].
- Le taux d'échec et progression de notre série rejoint celui de la série d'Ardehna.
- Le taux de décès de notre série (**9%**) rejoint celui de la série de Van Oers (**8%**) et d'Ardehna(**7%**).

Tableau LXXII : les réponses thérapeutiques selon plusieurs études

Références	RC	P	RP	P	Progression-Echec	P	Décès sous traitement	P
Notre série (n : 55)	65.5%		9.1%		25.5%		9%	
GEAL [249] (n : 124)	64.5%	0.90	19%	0.10	16%	0.106	3%	0.097
Tunis [250] (n : 57)	70%	0.59	15%	0.41	15%	0.128	--	
Van Oers [186] (n : 465)	32%	0.098	52%	1.61	16%	0.047	8%	0.77
Ardehna [161] (n : 463)	47%	0.008	30%	0.001	23%	0.67	7%	0.55
PRIMA[204] (n : 1018)	71%	0.37	28%	0.0021	1%	6.14		

3.8 Comparaison des Résultats après TE

- Parmi les 26 patients candidats à la maintenance dont 22 RC et 4RP, 11 patients ont un groupe de pronostique faible, 4 patients sont du groupe intermédiaire et 11 patients du groupe élevé.
- Le délai entre la fin du traitement d'induction et le début du traitement d'entretien est inférieur à 3 mois pour 18 (70%) patients, rejoignant ce qui est décrit dans les études des patients ayant fait la maintenance [186,161].

3.8.1 Réponse thérapeutique au TE de 8 cures

- Dans notre étude, Tous les patients candidats au TE selon le régime de 8 cures, ont maintenu la RC et 2 patients en RP ont bénéficié d'une RC, un seul patient est resté en RP (6,7%)
- Pour l'étude Van Oers, les réponses du TE sont encore plus marqués (RC : 22.5% vs 53% et RP 56% vs 28%) confirmant le bénéfice du TE même lorsque l'induction ne comporte pas d'immunothérapie.
- Pour les patients en observation, 3 patients ont perdu leurs RC (93% vs 78%) confirmant encore l'intérêt du TE.

Tableau LXXIII : Réponse thérapeutique au TE de 8 cures

		Début TE	Fin de TE
Notre série 8cures (n : 15/26)	TE	RC : (12 pts) 80% RP : (3pts) 20%	RC : (14 pts)93.3% RP : (1pt) 6.7%
	Observation	RC : (14pts) 93.3% RP : (1 pt) 6.7%	RC : (11 pts) 78% RP : --
Van Oers [186] (n : 167) 8 cures	TE	RC : 22.5% RP : 56% P : 0.01	RC : 53% RP : 28% P : 0.82
	Observation	RC : 29.5% RP : 56% P : 0.013	RC : 29% RP : 71% P : 0.18

3.8.2 Réponse thérapeutique au TE de 12 cures

- Dans notre étude, tous les patients candidats au TE selon le régime de 12 cures, ont maintenu la RC et le seul patient en RP a bénéficié de la RC, de même que pour l'étude Ardesbna, confirmant le bénéfice du TE même lorsque l'induction ne comporte que de l'immunothérapie.
- Pour les patients en observation et pour les 2 études, 2 à 3 patients ont perdu leurs RC (93% vs 78%) confirmant encore l'intérêt du TE.

Tableau LXXIV : Statut de la réponse au TE de 12 cures			
		Début TE	Fin TE
Notre série 12 cures (n : 11/26)	TE	RC (10pts) 91% RP : (1pt) 9%	RC : (11 pts) 100% RP : --
	Observation	RC (14 pts) 93.3% RP : (1pt) 6.7%	RC : (11pts)78% RP : --
Ardeshna [161] 12 cures (n : 192)	TE	RC : 47% RP : 30% P : 0.41	RC : 49% RP : 13% P : 0.52
	Observation	RC : 39% RP : 35% P : 0.15	RC : 28% RP : 17% P : 0.12

3.8.3 Respect de la durée du TE de 2 ans (mention : terminé)

Tableau LXXV : Respect de la durée du TE de 2 ans (mention : terminé)						
TE	Notre étude 8 cures (n : 15)	Van Oers[186] 8cures (n: 167)	P	Notre étude 12 cures (n : 11)	Ardeshna[161] 12 cures (n: 192)	P
Traitement terminé	12 (85%)	161(96%)	0.06	7(64%)	165(86%)	0.16

Dans notre série avec le régime à 8 cures, 12 patients (85%) ont eu la mention « terminé », ce taux est proche de celui avancé par l'étude Van Oers (96%) et d'Ardeshna pour le régime à 12 cures (64% vs 86%).

Pour les 05 patients dans notre série avec « la mention non terminé » : 3 patients dans le régime à 8 cures avec un nombre moyen de 4 cures(50%) et 4 patients dans le régime à 12 cures avec un nombre moyen de 7 cures (64%) , sont en cours du TE . Les cures ont été différées à cause de la COVID19, par ailleurs cette situation est retrouvée dans d'autres études pour différents raisons [186, 161].

3.8.4 Nombre d'interruption du TE comparé aux études

Fréquence du TE	Nombre d'interruption	Raison d'interruption
Notre série 8cures (n: 15)	1 (7%)	Rechute après la 3 ^{ème} cure
VanOers [186] (n : 167)	8 17 (8.7%) 3 2 2	Sous RCHOP lors de la randomisation Taux IgG faible Refus Néoplasie secondaire, infection active Inéligibilité administrative
Notre série 12cures (n : 11)	1 (9%)	Décès après 3 ^{ème} cure
Ardesna [161] (n : 192)	13 5 6 (14%) 3	Progression Décès Transformation Histologique Infection G4

- Le TE à 8 cures a été interrompu dans notre série chez 1 patient (7%) suite à une rechute, ce taux est similaire à celui de l'étude Van Oers (8.7%) pour des causes variées.
- Pour le TE à 12 cures, le taux d'interruption est plus élevé dans l'étude Ardesna (14%) que dans notre série (9%).

3.8.5 Nombre de patients en rechute

	Notre série 8 cures (n : 15/26)	Van Oers [186] 8cures (n : 167)	Notre série 12 cures (n : 11/26)	Ardesna [161] 12 cures (n : 192)
Nombre pts	TE : (4 pts) 15%	TE : 33%	TE :(3 pts) 11%	TE : 17%
	Obs :(7 pts) 47%	Obs : 51%	Obs : (7 pts) 47%	Obs : 56%
p		0.16		0.17

- Le nombre de patients en rechute est plus élevé chez les patients en observation et cela est retrouvé dans toutes les séries d'études (tableau LXXVII).

3.8.6 Délai médian de la Rechute comparé aux études internationales

	Notre série 8 cures (n : 15)	Van Oers [186] 8 cures (n : 167)	Notre série 12 cures (n : 11)	PRIMA [204] 12 cures (n : 505)
Délai médian de la Rechute (mois)	TE : 37 Obs : 14	TE : 31,5 Obs : 14,9	TE : 39 Obs : 14	TE : 70 Obs : 48.3
La différence du délai (mois)	24	16.6	25	22

- Dans l'étude Prima, ayant environ la même durée d'étude que la nôtre (6ans vs 7ans respectivement), le délai médian et la différence de délai de rechute se rejoignent cependant avec la série de Van Oers, la durée d'étude plus courte (36mois), ne nous permet pas de faire la comparaison.

3.8.7 Rechute selon POD24 comparé à l'étude Flash

	Notre série (n : 41)	Etude flash [222] (n : 3837)	p
POD24<2ans	21%	20%	0.93
Survie globale à 7ans	34%	à 5 ans 50%	
POD24>2ans	79%	71%	0.18
Survie globale à 7ans	62,5%	à 5 ans 90%	

- Nous relevons une similitude dans le taux des patients ayant rechuté avant 2 ans entre notre étude et celle de l'étude Flash cependant, à 7 ans, 66% de nos patients sont décédés suite à cette rechute précoce comparé à l'étude Flash où la moitié des patients sont décédés à 5ans.

- Les patients qui n'ont pas rechuté ou bien rechuteront tardivement après 2ans ont une survie meilleure.

3.8.8 Transformation histologique

Tableau LXXX : transformation histologique dans plusieurs centres

		Transformation histologique	
Notre série	TE	14%	
(n : 41)	Observation	14%	
Ardehna [161]	TE	7%	P : 0.094
(n:192)	Observation	11%	
PRIMA [204]	TE	21%	P : 0.33
(n : 505)	Observation	20%	

- Le taux de transformation histologique est sans incidence dans les deux bras thérapeutique dans les différentes séries (Tableau LXXX).

3.8.9 Survies globales selon les facteurs pronostiques dans différentes études

Tableau LXXXI : Survies globales selon les facteurs pronostiques

	Notre série SG à 7ans	p	Solal-céligny SG à 5ans [138]	Solal-céligny SG à 10ans [138]	p
Age <60 ans	77,8%	0.006	78,1%	58,4%	<0.0001
Age ≥60 ans	42%		57,7%	32,3%	
Homme	47,5%	0.005	68,7%	46,2%	0.0025
Femme	75%		72,5%	51%	
PS : 0-1	69,4%	0.001	72,4%	50%	<0.0001
PS ≥ 2	33,7%		58,6%	37,8%	
Symptômes B +	47%	0.0024	55,8%	36,8%	<0.0001
Symptômes B -	72%		73,8%	50,7%	
0-4 sites atteints	74%	0.001	77%	54,6%	<0.0001
≥ 5 sites atteints	31,8%		63,7%	42,1%	
Stade I-II	84,4%	0.05	83,2%	64,3%	<0.0001
Stade III-IV	46,2%		67%	44,1%	
Atteinte médullaire	31,3%	0.004	65,7%	40,4%	<0.0001
Pas d'atteinte MO	67,8%		75,6%	56,2%	
Hb ≥ 12 g/dl	77,6%	<0.001	74,9 %	51,7%	<0.0001
Hb < 12 g/dl	34,6%		51,7 %	35%	
LDH NL	73,6%	0.01	76,6%	53,9%	<0.0001
LDH ⚡	45,5%		57,6%	41,4%	
FLIPI 1 faible	82%	0.005	90,6%	70,7%	<0.0001
FLIPI 1 inter	71,4%		77,6%	50,9%	
FLIPI 1 élevé	40,6%		52,5%	35,5%	

- L'âge ≥ 60 ans, le sexe masculin, un PS ≥ 2 , la présence des symptômes B, l'atteinte ≥ 5 sites, les stades étendus, les patients anémiques et ceux qui ont un taux LDH élevé sont des facteurs pronostiques péjoratifs.

- A 7ans, la survie globale des patients porteurs de ces facteurs péjoratifs est moindre comparée à ceux qui ont des facteurs de bon pronostic d'une part et les taux de leurs SG sont dans l'intervalle de la série publiée (entre 5 et 10 ans) d'autre part.

- Le FLIPI 1 a stratifié les patients en 3 groupes de risques, faible, intermédiaire et élevé dont les survies globales sont meilleures pour ceux ayant le moins de facteurs pronostics péjoratifs. Les taux de leurs survies globales sont dans l'intervalle des séries occidentales.

3.8.10. Survies sans événement selon les facteurs pronostiques dans différentes études

Tableau LXXXII : Etudes des survies sans événement selon les facteurs pronostiques

	Notre série SSE à 7ans	p	Solal-céligny SSE à 3ans [138]	Solal-céligny SSE à 5ans [138]	p
Age <60 ans	59,8%	0.025	67,4%	60,3%	<0.0001
Age ≥ 60 ans	35,5%		55,2%	48%	
Homme	35,6%	0.038	56%	49%	<0.0001
Femme	63,3%		74,5%	69,5%	
PS : 0-1	54,8%	0.039	63,4%	58,7%	<0.0001
PS ≥ 2	27,6%		46,7%	40,6%	
Symptômes B +	37,2%	0.041	51%	44%	<0.0001
Symptômes B -	57,8%		69%	61%	
0-4 sites atteints	58,5%	0.008	66%	62,4%	<0.0001
≥ 5 sites atteints	26,5%		47%	38,7%	
Stade I-II	57,3%	0.05	71,3%	64,8%	<0.0001
Stade III-IV	40,5%		55,9%	47,8%	
Atteinte médullaire +	31,3%	0.04	48%	45,8%	<0.0001
atteinte médullaire -	51,2%		64,4%	59,7%	
Hb ≥ 12 g/dl	59,7%	<0.001	70,3%	62,5%	<0.0001
Hb < 12 g/dl	29,7%		45,8%	36,9%	
LDH NL	53,9%	0.05	67%	61,8%	<0.0001
LDH \nearrow	39,4%		58,5%	44,8%	
FLIPI 2 faible	70%	0.006	90,9%	79,5%	<0.0001
FLIPI 2 intermédiaire	46,8%		69,3%	51,2%	
FLIPI 2 élevé	36%		51,3%	18,8%	

- A 7ans, La survie sans événement des patients porteurs de facteurs péjoratifs (age ≥ 60 ans, sexe masculin, PS ≥ 2 , ≥ 5 sites ganglionnaires atteints, stade étendu, atteinte médullaire, Hb < 12 g /dl

et LDH élevé) est moindre comparée à ceux qui ont des facteurs de bons pronostic, d'une part et les taux de leurs SSE sont dans l'intervalle de la série publiée (à 3 et à 5 ans), d'autre part.

- A 7ans, la SSE des patients classés FLIPI 2 à risque faible est meilleure que celle des patients classés FLIPI 2 à risque intermédiaire et élevé d'une part et cela rejoint ce qui est décrit dans la série de Solal-Céligny (à 3ans puis à 5ans) d'autre part.

- Par ailleurs, la SSE à 7ans de nos patients à risque élevé est meilleure, comparée à celle de Solal- Céligny (à 5 ans) mais lorsque on additionne la SSE des patients à risque intermédiaire et élevé, elle se rapproche de l'étude Solal-Céligny (82,8% VS 70%).

3.8.11. Comparaison des SG et SSE après traitement d'entretien

Tableau LXXXIII: comparaison des survies dans plusieurs centres

	Notre série	p	PRIMA	p	Ardeshna	p	Vanoers	p
	84 mois (7ans)		[204] 72 mois (6 ans)		[161] 36 mois (3 ans)		[186] 36 mois (3 ans)	
SG	TE : 78% Obs : 73%	0.4	TE : 88.7% Obs : 87.4%	0.88	TE : 97% Obs : 94%	0.4	TE : 85% Obs : 77%	0.01
SSE	TE : 66.4 % Obs : 45.7%	0.05	TE : 59.2% Obs : 42.7%	<0.0001	TE : 82 % Obs : 36%	<0.0001	TE : 54 % Obs : 40%	<0.0001

- D'après le tableau LXXXIII, selon les différentes séries, il n'y a pas de différence dans les taux de SG, d'une part ou selon les deux bras thérapeutiques d'autre part.

- Quant à la SSE, les taux sont meilleurs pour les patients ayant bénéficié du TE d'une part et se rapprochent dans les différentes séries en dehors de ceux d'Ardeshna qui sont meilleurs d'autres part.

3.9 La Toxicité au TE

	Notre série (n : 41)	PRIMA [204] (n : 505)	Vonoers [186] (n : 167)
Neutropénie G3/4	TE : 19% Obs : 7%	TE : 18% Obs : 5%	TE : 10.8% Obs : 5.4%
		P : 0.81	P : 0.13
Infections G3/4	TE : 19% Obs : 7%	TE : 22% Obs : 5%	TE : 9% Obs : 2.4%
		P : 0.73	P : 0.005
Néoplasie secondaire	TE : 12% Obs : 6%	TE : 20% Obs : 17%	TE : 15% Obs : 9%
		P : 0.22	P : 0.65
Toxicité cardiaque G3/4	TE : 8% Obs : 6%	TE : 11% Obs : 5%	TE : 10% Obs : 3%
		P : 0.47	P : 0.6
Toxicité neurologique G3/4	TE : 7% Obs : --	TE : 10% Obs : 13%	TE : -- Obs : --

Comme cela est retrouvé dans le tableau LXXXIV, la fréquence des effets indésirables est plus élevée dans le groupe ayant reçu un traitement d'entretien et cela est mentionné dans toutes les études. Par ailleurs les taux des effets indésirables cliniques et biologiques G3/4 retrouvés dans notre étude sont dans l'intervalle des autres séries.

3.10 Les décès dans plusieurs centres

Causes de décès	Notre série	GEAL	PRIMA [204]
	23/55 (41%)	37/124(29%)	116/505 (23%)
progression du LF	52%	48%	42%
		P : 0.68	P : 0.004
infection	22%	19%	20%
		P : 0.72	P : 0.13
néoplasies secondaires	17%	18%	21%
		P : 0.09	P : 0.42
toxicité cardiaque	8%	8%	16%
		P : 0.85	P : 0.09

- Le taux de décès plus élevé dans notre série est probablement en rapport avec un FLIPI à haut risque plus élevé. La première cause de décès (progrerssion LF) est commune pour toutes les études. Quant aux autres causes de décès, les taux sont dans l'intrevalle des séries publiées .

DONNEES ECONOMIQUES

4. Données économiques

4.1 Coût réel du traitement

Tableau LXXXVI : Coût réel du traitement		
Médicaments	Coût en France (€)	Coût en Algérie (DA)
Rituximab 100 mg / 10 ml	263.67 € HT	32682.91 DA (TTC)
Rituximab 500 mg / 50 ml	1318.35 € HT	163414.58 DA (TTC)

- La posologie type d'un cycle Rituximab est de 375 mg/m², assumant une surface corporelle de 1,6m², la dose pour chaque cycle est de 600 mg, cela équivaut au coût de 196097.49 DA.
- Pour les TE à 8 cures le coût est de 156 8779 .92 DA et pour le TE à 12cures, il est de 2353169.88 DA avec une différence de 784389.96 DA pour chaque patient.

4.2 Evaluation pharmaco-économique : coût-efficacité

- Le facteur économique se révèle être d'une importance capitale pendant toutes les phases du développement d'un médicament. Plusieurs études pharmaco-économiques ont été réalisées afin de confronter le coût du rituximab à ces résultats médicaux.
- Le modèle économique développé par Roche est un modèle de Markov, ces résultats peuvent être quantitatifs (décès évités, réduction de l'hospitalisation...) ou qualitatifs (amélioration de la qualité de vie). Le résultat final s'exprime en coût par année de vie sauvée ou par résultat de santé obtenue (QALY)(« QualityAdjusted Life Year » = coût par année de vie sauvée ajustée par sa qualité). Il est dû à un ratio, entre la différence du coût entre les stratégies comparées (au numérateur) et la différence des résultats médicaux (au dénominateur).
- Cinq unités de mesure ont été adoptées pour l'évaluation de l'efficacité: la survie sans progression, la survie globale, le taux de réponse, les effets néfastes du traitement et le taux de décès.

Tableau LXXXVII: évaluation de l'efficacité du Rituximab selon Markob

	TE à 8 cures	TE à 12 cures	observation
Gain de réponse complète Fin TE	+ 13%	+9%	-15, 3%
Survie globale	79.4%	81.8%	73%
SSE	66%	72.7%	45.7%
Délai médian de la rechute	37 mois	39 mois	14 mois
Effet néfaste	7.5%	11.5%	7%
Taux Décès	4%	8%	40%
QALY/ an	3,1	3.3	1.2

- L'efficacité du traitement d'entretien est objectivée sur les cinq unités de mesure :
- Le gain de la réponse complète en fin de TE est plus élevé chez les patients ayant reçu 8 cures que 12 cures, sans oublier que les patients en observation ont perdu la RC.
- La survie globale est proche entre les 3 bras avec une faveur chez les patients sous TE.
- La SSE est meilleure chez les patients sous TE à 12 cures puis à 8 cures et médiocre chez les patients en observation.
- La rechute est éloignée chez les patients sous TE, quant aux patients en observation, elle est très précoce.
- Les effets indésirables sont proches entre les 3 bras.
- Le taux de décès est plus élevé chez les patients en observation que ceux mis sous TE.
- Les années de vie sauvée ajustée par sa qualité (sans rechute et sans décès) sont de 3 ans pour les patients sous TE et de 1,2 ans pour les patients en observation.
- Le cout du TE est meilleure pour le TE à 8 cures avec un gain de 784389.96 DA de différence entre TE à 8 cures et celle de 12 cures.
- L'impact budgétaire d'un traitement d'entretien par rituximab pour des patients ayant un LF est important pour le CHU, mais s'avère acceptable vu le rapport coût-efficacité, sachant que ce traitement retarde significativement les prochaines récives.

CONCLUSION

CONCLUSION

De grandes avancées ont été réalisées dans la thérapeutique et la prise en charge des lymphomes folliculaires. Les options thérapeutiques actuelles permettent une prise en charge adaptée à chaque stade de la maladie et à chaque patient, que ce soit pour une forme asymptomatique avec l'adoption d'une attitude d'attente et d'observation ou pour une forme symptomatique grâce à l'immuno-chimiothérapie qui permet une augmentation du taux de réponse et de survie.

En Algérie, depuis 2010, l'ajout du rituximab à la chimiothérapie a permis une amélioration significative de la survie globale chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire à un stade avancé. Cependant le LF reste considéré comme incurable à l'exception des rares formes localisées.

Le LF touche les sujets âgés avec une prédominance masculine et ayant pour certains patients des antécédents personnels d'affections dys-immunitaires et des antécédents familiaux de néoplasies et d'hémopathies malignes.

L'objectif principal de notre travail est d'évaluer le traitement de maintenance chez des patients atteints de LF de 16 ans et plus, en termes de survie sans évènements, de survie sans progression et de survie globale et de les comparer à ceux de la littérature.

Dans notre étude, les données épidémiologiques retrouvent un recrutement de 9 cas/an en moyenne, les taux des hommes est de 64% et la moyenne d'âge de 58 ans [17-93]. La majorité des patients ont un bon état général avec un PS ≤ 1 (65%) et les symptômes B sont fréquemment retrouvés témoignant de l'état évolutif de la maladie et le retard mis à consulter.

Le syndrome tumoral est disséminé et la forme généralisée des adénopathies est retrouvée chez 1/3 des patients. Les stades étendus sont majoritaires (71%) et l'atteinte médullaire est retrouvée chez 42% de cas, comme cela est en général décrit dans les lymphomes indolents qui sont extensifs.

La plupart de nos patients sont classés en FLIPI 1 à haut risque (58%).

Un grand nombre de patients ont une forte masse tumorale selon le groupe GELF (91%) ayant nécessité un traitement d'induction à base d'immuno-chimiothérapie type RCHOP (80%).

La réponse thérapeutique globale (RC, RP) a été objectivée chez 74,5%, celle-ci est au-dessous des chiffres publiés, en rapport probablement avec le nombre élevé de patients à haut risque.

Ces données justifient l'introduction du traitement d'entretien pendant 2 ans par le rituximab après immuno-chimiothérapie. Le maintien et le bénéfice de la rémission après TE, estimée à des taux de 93-100% alors que pour le groupe de patients en observance, il est de 78%.

Notamment, nous avons enregistré une réduction du risque de rechute du lymphome quelle que soit l'intensité de la première ligne thérapeutique du traitement d'induction et la réponse obtenue.

En effet le taux de rechute est de 27% pour le groupe sous TE et il est de 50% pour le groupe en observance. 20% des patients rechutent avant 2 ans (POD₂₄ < 2 ans) et la majorité décède après cette rechute précoce, cette situation est observée aussi bien pour les patients en observation que pour les patients mis sous traitement rejoignant les résultats de l'étude FLASH.

La transformation histologique en LDGCB observée chez 4 patients est retrouvée chez les patients qui ont des facteurs pronostiques péjoratifs prédictifs de cette transformation. Quant à la fréquence plus élevée d'événements indésirables dans le groupe entretien par le rituximab par rapport au groupe observation est attendue et gérable. Les EI hématologiques sont de l'ordre de 15/26 (58%) pour le groupe en TE et de 6/14 (43%) pour le groupe en observation. Les EI extra-hématologique pour le groupe en TE et en observation sont respectivement de l'ordre de 27%, 2/14 (14%) et la survenue d'infection, dans 15/26 (58%) et 7/14 (50%). En effet, le traitement de maintenance par le rituximab s'est bien déroulé et les événements indésirables n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. En outre, le rythme des perfusions répétées pendant 2 ans ne semble pas nuire à la qualité de vie des patients, qui était similaire dans les deux groupes d'étude (8 cures vs 12 cures).

Le taux de décès est élevé en raison du taux de patients à risque élevé. En effet 23/55 (41.8%) patients sont décédés, 14 durant le traitement d'induction, 3 pendant le TE et 6 patients en observation.

Les survies en termes de SSE, SSP et SG sont meilleures chez les patients ayant les facteurs de bon pronostiques (âge ≤ 60ans, PS < 2, absence des signes B, l'atteinte < à 5 sites, les stades localisés, Hb ≥ 12 gr/dl, taux de LDH normal).

La SSE est meilleure pour les patients qui ont bénéficié du TE par rapport à ceux en observation (66,4% VS 45,7%, P : 0,05 respectivement). La SSP et la SSE sont identiques.

En revanche, le taux de survie globale de nos patients ne montre pas de différence entre les deux groupes (TE:78% et observation: 73%), concordant avec la littérature.

L'impact budgétaire du traitement d'entretien par le rituximab pour des patients ayant un lymphome folliculaire est rentable pour le CHU vu le rapport coût-efficacité, sachant que ce traitement retarde significativement les récives. Le rythme à 8 cures est plus avantageux en termes de cout-efficacité et de qualité de vie par rapport au régime à 12 cures et c'est ce que nous sommes en-train d'adopter.

Le rituximab présente de nombreux éléments positifs qui soutiennent l'espoir des malades de parvenir à une amélioration conséquente de leur état et incite les chercheurs à avancer dans la découverte d'autres thérapies nouvelles: nouveaux anticorps anti CD20, immuno-modulateurs et inhibiteurs de la voie de signalisation des lymphocytes B notamment le rôle du BCR et du microenvironnement qui offrent des perspectives thérapeutiques prometteuses.

La prise en charge des patients présentant un lymphome folliculaire est lourde, coûteuse et nécessite une équipe pluridisciplinaire.

La première étape est la réalisation par le chirurgien de la biopsie ganglionnaire qui doit obéir aux conditions anatomopathologiques. Le ganglion (le plus gros s'il y en a plusieurs) doit être retiré en entier, posé sur une compresse stérile imbibée de sérum physiologique, mis dans un flacon stérile et acheminé au laboratoire, le plus rapidement possible.

La deuxième étape est celle du diagnostic et concerne l'anatomopathologiste. Elle consiste en une étude morphologique du prélèvement. L'immunohistochimie est indispensable.

La troisième étape est l'orientation chez le thérapeute, en l'occurrence, l'hématologue, celui-ci constitue un dossier du patient et entame le bilan d'extension (tel que décrit dans la partie méthodes). Au terme de ce bilan une fiche technique, résumant les renseignements nécessaires à la prise en charge du patient, est réalisée.

Le but du traitement est l'augmentation du taux de rémission complète, de la survie sans événement, survie sans progression et de la survie globale. Le traitement de première ligne est important et conditionne le traitement d'entretien. Les patients réfractaires et ceux qui rechutent ont un pronostic péjoratif.

Pour cela, il est indispensable d'améliorer les conditions de prise en charge des patients, d'où la nécessité d'un financement structuré pour :

- 1) Adapter les structures d'accueil en vue d'une unité de thérapie cellulaire.
- 2) Permettre la disponibilité permanente de l'immuno-chimiothérapie et de ses adjuvants.
- 3) Engager des moyens humains (techniciens, médecins responsables du patient et chercheurs) à la réalisation des études.
- 4) Assurer une prise en charge efficace régionale proche du domicile, justifiant un enseignement plus approfondi de cette pathologie dans le cursus médical et paramédical.
- 5) Accéder à une coopération entre les intervenants par la création de réseaux techniques qui permettraient un contrôle de qualité et une évaluation à toutes les étapes du processus.

THESE pour l'obtention du grade de docteur en Sciences médicales

Titre: Evaluation du traitement de maintenance dans les lymphomes folliculaires ganglionnaires chez l'adulte

Soutenue en 2022 à Sétif par le Dr. Kechichi Abbas

Directrice de thèse : Pr. Selma Hamdi-Lezzar

Résumé: Dans ce travail, l'auteur a étudié la prise en charge de 55 pts (35 hommes et 20 femmes) atteints de LNH folliculaire dont 26 pts ont bénéficié d'un traitement d'entretien et 15 sont restés en observance. Les caractéristiques épidémiologiques retrouvent une moyenne d'âge de 58 ans, le PS ≤ 1 à 65%, les signes B sont présents dans 58% des cas. La symptomatologie clinique est représentée par des ADP superficielles chez la majorité des pts (83.63%). Les ADP médiastinales sont retrouvées dans 40% des cas et abdominales profondes dans 73% des cas. Les ADP généralisées sont retrouvées dans 29% des cas. Une splénomégalie est présente chez 14 pts (25.45%) et une hépatomégalie dans 9% des cas. Les atteintes extra-ganglionnaires abdominales (ovaire, estomac, rénale, surrénale) sont minoritaires. Les stades étendus sont retrouvés dans 71% des cas. 51% des pts n'ont pas de formes bulky. Le nombre de sites ganglionnaires atteints entrant dans la classification FLIPI est > 4 dans 40% des cas. Les séreuses sont atteintes dans 25% des cas mais elles ne sont compressives que chez 6 pts. Une anémie sévère est retrouvée dans 11% des cas et les LDH sont élevés dans 60% des cas. La répartition selon le FLIPI 1 retrouve : risque faible 29%, risque intermédiaire: 12,7%, risque élevé: 58,2% et selon le FLIPI2: RF:18,2%, RI:36,3% et RE:45,4%. Les malades qui ont reçu l'immuno-chimiothérapie (RCHOP, RminiCHOP, RCOP) sont majoritaires (80%) et le protocole RCHOP est le plus utilisé ($\frac{3}{4}$ des pts :71%). Une réponse globale est obtenue chez 41 /55patients (74.54%), dont 65.5% de RC, 9% de RP, et un échec chez 14patients (25,5%). 05 patients (09%) ont subi une chirurgie exérèse et considérés en RC.

Le traitement d'entretien par le rituximab durant 2ans, entamé après les réponses post induction a permis le maintien et le bénéfice de la rémission estimée à des taux de 93-100% alors que pour le groupe de pts en observance, il est de 78%. Le taux de rechute est de 27% pour le groupe sous TE et il est de 50% pour le groupe en observance. Les EI hématologiques sont de l'ordre de 58% et 43% pour respectivement le groupe en TE et en observation. Les EI extra-hématologique pour le groupe en TE et en observation sont respectivement de l'ordre de 27%, 14% et la survenue d'infection, dans 15/26 (58%) et 7/14 (50%). Le taux de décès est élevé en raison du taux de pts à risque élevé. En effet 41.8% de pts sont décédés, 14 durant le traitement d'induction, 3 pendant le TE et 6 patients en observation.

Les survies en termes de SSE, SSP et SG sont meilleures chez les pts ayant les facteurs de bon pronostiques (âge ≤ 60 ans, PS < 2 , absence des signes B, l'atteinte < 5 sites, les stades localisés, Hb ≥ 12 gr/dl, taux de LDH normal).

La SSE est meilleure pour les pts qui ont bénéficié du TE par rapport à ceux en observation (66,4% VS 45,7%, P : 0,05 respectivement).

En revanche, le taux de survie globale de nos patients ne montre pas de différence entre les deux groupes (TE: 78% et observation: 73%).

L'impact budgétaire du traitement d'entretien par le rituximab pour des pts ayant un LF est rentable pour le CHU vu le rapport coût-efficacité, sachant que ce traitement retarde significativement les récurrences. Le rythme à 8 cures est plus avantageux en termes de cout-efficacité et de qualité de vie par rapport au régime à 12 cures et c'est ce que nous sommes en-train d'adopter.

Mots clés: LF et lymphomogénèse, index pronostique international des lymphomes folliculaires (FLIPI), chimiothérapie, rituximab, maintenance.

THESIS for obtaining the degree of Doctor of Medical Sciences

Title: Evaluation of maintenance treatment in follicular ganglion lymphomas in adults

Supported in 2022 in Sétif by Dr. Kechichi Abbas

Thesis supervisor: Pr. Selma Hamdi-Lezzar

Summary: In this work, the author studied the management of 55 pts (35 men and 20 women) with follicular NHL, of which 26 pts received maintenance treatment and 15 remained in compliance. The epidemiological characteristics find an average age of 58 years, the PS ≤ 1 to 65%, the B signs are present in 58% of cases. The clinical symptomatology is represented by superficial ADP in the majority of pts (83.63%). Mediastinal ADP is found in 40% of cases and deep abdominal in 73% of cases. Generalized ADP are found in 29% of cases. Splenomegaly is present in 14 pts (25.45%) and hepatomegaly in 9% of cases. extra-ganglionic abdominal damage (ovary, stomach, kidney, adrenal gland) is in the minority. Extended stages are found in 71% of cases. 51% of pts do not have bulky forms. The number of affected lymph node sites falling within the FLIPI classification is > 4 in 40% of cases. The serosa are affected in 25% of cases but they are compressive only in 6 pts. Severe anemia is found in 11% of cases and LDH is high in 60% of cases. The breakdown according to FLIPI 1 finds: low risk 29%, intermediate risk: 12.7%, high risk: 58.2% and according to FLIPI2: RF: 18.2%, RI: 36.3% and RE: 45, 4%. Patients who have received immunochemotherapy (RCHOP, RminiCHOP, RCOP) are in the majority (80%) and the RCHOP protocol is the most used ($\frac{3}{4}$ of pts: 71%). An overall response is obtained in 41/55 patients (74.54%), including 65.5% CR, 9% RP, and failure in 14 patients (25.5%). 05 patients (09%) underwent excisional surgery and considered in RC.

The maintenance treatment with rituximab for 2 years, started after the post-induction responses allowed the maintenance and the benefit of the remission estimated at rates of 93-100% while for the group of pts in compliance, it is 78 %. The relapse rate is 27% for the group under TE and it is 50% for the group in compliance. Haematological AEs are of the order of 58% and 43% for the TE and observation group, respectively. The extra-hematologic AEs for the TE and observation group are respectively of the order of 27%, 14% and the occurrence of infection in 15/26 (58%) and 7/14 (50%). The death rate is high due to the high risk pts rate. In fact 41.8% of pts died, 14 during induction treatment, 3 during ET and 6 patients under observation.

Survival in terms of SSE, PFS and OS is better in pts with good prognostic factors (age ≤ 60 years, PS < 2 , absence of B signs, involvement < 5 sites, localized stages, Hb ≥ 12 gr / dl, normal LDH level).

The SES is better for the pts which benefited from the TE compared to those in observation (66.4% VS 45.7%, P: 0.05 respectively).

On the other hand, the overall survival rate of our patients does not show any difference between the two groups (TE: 78% and observation: 73%).

The budgetary impact of maintenance treatment with rituximab for patients with FL is profitable for the CHU given the cost-effectiveness ratio, knowing that this treatment significantly delays recurrence. The 8-course regimen is more cost-effective and quality of life better than the 12-course regimen and that is what we are moving towards.

Keywords: FL and lymphomogenesis, international prognostic index of follicular lymphomas (FLIPI), chemotherapy, rituximab, maintenance.

العنوان: تقييم العلاج الوقائي في الأورام اللمفاوية العقدية المسامية عند البالغين
بدعم في عام 2022 في سطيف من قبل الدكتور كشيحي عباس
مشرف الرسالة: الأستاذة سلمى حمدي اللزار

ملخص: في هذا العمل ، درس المؤلف إدارة 55 نقطة (35 رجلاً و 20 امرأة) مع NHL الجريبي ، منها 26 نقطة تلقت علاجاً مداومة و 15 بقيت في حالة امتثال. الخصائص الوبائية تجد متوسط عمر 58 عاماً ، PS 1 إلى 65% ، العلامات B موجودة في 58% من الحالات. يتم تمثيل الأعراض السريرية بواسطة ADP السطحي في غالبية النقاط (83.63%). يوجد ADP المنصف في 40% من الحالات وعمق البطن في 73% من الحالات. تم العثور على ADP المعمم في 29% من الحالات. يظهر تضخم الطحال في 14 قرشاً (25.45%) وضخم الكبد في 9% من الحالات. الضرر البطني الزائد العقدي (المبيض والمعدة والكلية والغدة الكظرية) هو الأقلية. تم العثور على مراحل ممتدة في 71% من الحالات. 51% من النقاط لا تحتوي على أشكال ضخمة. عدد مواقع العقد الليمفاوية المصابة التي تقع ضمن تصنيف FLIPI هو < 4 في 40% من الحالات. تتأثر المصل في 25% من الحالات لكنها تكون ضاغطة في 6 قروش فقط. تم العثور على فقر الدم الحاد في 11% من الحالات و LDH مرتفع في 60% من الحالات. وجد التقسيم وفقاً لـ FLIPI 1: مخاطر منخفضة 29% ، مخاطر متوسطة: 12.7% ، مخاطر عالية: 58.2% ووفقاً لـ FLIPI2: RF: 18.2 ، %RI: 36.3 ، RE: 45 ، 4% المرضى الذين تلقوا العلاج الكيميائي المناعي (RCHOP ، RminiCHOP ، RCOP) في الأغلبية (80%) وبروتوكول RCHOP هو الأكثر استخداماً (3/4 من النقاط: 71%). تم الحصول على استجابة شاملة في 55/41 مريضاً (74.54%) ، بما في ذلك 65.5% CR ، 9% RP ، وفشل في 14 مريضاً (25.5%) . خضع 05 مريضاً (9%) لعملية استئصال وتم اعتبارهم في RC بدأت المعالجة الوقائية باستخدام ريتوكسيماب لمدة عامين ، بعد أن سمحت استجابات ما بعد الحث بالصيانة والاستفادة من مغفرة تقدر بمعدلات 93-100% بينما بالنسبة لمجموعة النقاط الممتثلة ، تبلغ 78%. معدل الانتكاس هو 27% للمجموعة تحت TE و 50% للمجموعة في حالة الامتثال. AEs الدموي بترتيب 58% و 43% لمجموعة TE والمراقبة ، على التوالي. تكون AEs خارج الدم لمجموعة TE والمراقبة على التوالي من أجل 27% ، 14% وحدث العدوى في 26/15 (58%) و 14/7 (50%). معدل الوفيات مرتفع بسبب ارتفاع معدل نقاط الخطر. في الواقع ، توفي 41.8% من النقاط ، و 14 أثناء العلاج التعريفي ، و 3 خلال ET و 6 مرضى تحت الملاحظة.

البقاء على قيد الحياة من حيث SSE و SSP و OS يكون أفضل في النقاط ذات العوامل التنبؤية الجيدة (العمر 60 عاماً ، PS > 2 ، عدم وجود علامات B ، المشاركة > في 5 مواقع ، مراحل محلية ، Hb ≥ 12 gr / dl ، LDH طبيعي مستوى). تعتبر SES أفضل للنقاط التي استفادت من TE مقارنة بتلك التي كانت تحت الملاحظة (66.4% مقابل 45.7% ، P: 0.05 على التوالي). من ناحية أخرى ، لا يظهر معدل البقاء الإجمالي لمرضانا أي فرق بين المجموعتين (78% TE: والملاحظة: 73%).

يعد التأثير المالي لعلاج الصيانة باستخدام ريتوكسيماب للمرضى الذين يعانون من FL مربحاً لوحدة CHU نظراً لنسبة فعالية التكلفة ، مع العلم أن هذا العلاج يؤخر بشكل كبير التكرار. معدل 8 دورات هو أكثر فعالية من حيث التكلفة وأفضل من حيث جودة الحياة مقارنة بالنظام الغذائي المكون من 12 دورة وهذا ما نعتمده.

الكلمات المفتاحية: FL و lymphomogenesis ، مؤشر الإنذار الدولي للأورام اللمفاوية الجريبية (FLIPI) ، العلاج الكيميائي ، ريتوكسيماب ، الصيانة

BIBLIOGRAPHIE

[1] Vose JM, Chiu BC, Cheson BD, Dancey J, Wright J. Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2002; 241-262

[2] G, Menegoz F et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2003; 51: 3-30

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

[4] Lennert K, Mohri N, Stein H, Kaiserling E. The histopathology of malignant lymphoma. *Br J Haematol* 1975 ; 31:193- 203.

[5] Lukes R, Collins R. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974 ; 34:1488-1503.

[6] Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982 ; 49:2112-35.

[7] Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994 ; 84:1361-92.

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

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

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

[11] Maynadié M. Registre des Hémopathies Malignes de côte d'or. EA 4184- Université de Bourgogne.

[12] Smith A, Howell D, Patmore R et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *British Journal of Cancer*. 2011 ; 105 :1684–1692.

[13] Monereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, et al. Estimation Nationale de l'incidence des Cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 : hémopathie maligne. 2013.

[14] Boudjerra N. Etude Descriptive Des Lymphomes En Algérie 2007 – 2012. 5^{èmes} Journées du GEAL 2013.

[15] Boudjerra N. Approche épidémiologique des LNH ganglionnaires de l'adulte portant sur 1723 cas (1993–2002). *Revue Algérienne d'Hématologie* 2009 :5-7.

[16] Jemal A, Siegel R, Ward E *et al.* Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006 ; 56 :106–110.

[17] Ekstrom-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma a review. *Acta Oncol* 2006. 2006;45(3):258–71.

- [18] Wang S, Slager S, Brennan P, et al. Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the International Lymphoma Epidemiology consortium (Interlymph). *Blood* 2007, 109: 3479-88.
- [19] Bosly A, Delos M, Michaux L. *Lymphome folliculaire*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-016-A-60.
- [20] Raphael M, Said J, Borisch B, et al. *Lymphomas associated with HIV infection*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008:340-341.
- [21] Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, et al. Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *American Journal of Surgical Pathology* 2003; 27:16-26
- [22] Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 year: translating pathophysiology to patient care. *British Journal of Haematology*. 2005;129 : 3-17.
- [23] Ascoli V, Lo Coco F, Artini M, et al. Extranodal lymphomas associated with hepatitis C virus infection. *American Journal of Clinical Pathology*. 1998; 109: 600-609.
- [24] Cucuianu A, Patiu M, Duma M, et al. Hepatitis B and C infection in Romanian non-Hodgkin's lymphoma patients. *Br J Haematol* 1999;107:353-6.
- [25] Dalia S, Chavez J, Castillo J.J, Sokol L et al. Hepatitis B Infection Is Associated with an Increased Risk of Non-Hodgkin Lymphoma: A meta-Analysis. 54 th ASH Annual Meeting Atlanta 2012, Abstract 2658.
- [26] Ziakas PD, Karsaliakou P and Mylanakis E. Effect of prophylactic Lamivudine for chemotherapy associated hepatitis B reactivation in lymphoma : a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. *Haematologica* 2009 ; 94 :998-1005.
- [27] Frankenfeld CL, Cerhan JR, Cozen W, et al. Dietary flavonoid intake and non-Hodgkin lymphoma risk. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1439-45.
- [28] Morton LM, Holford TR, Leaderer B et al. Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes among women. *British Journal of Cancer* 2003 ; 89 : 2087-2092.
- [29] Briggs NC, Levine RS, Bobo LD, et al. Wine drinking and risk of non-Hodgkin's lymphoma among men in the United States: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2002; 156:454-62.
- [30] Sanjosé S, Benavente Y, Nieters A, et al. Association between Personal Use of Hair Dyes and Lymphoid Neoplasms in Europe. *American Journal of Epidemiology* 2006 ; 164 :47-55.
- [31] Ekstrom SE, Vajdik CM, Falster M, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes : a pooled analysis within the inter lymph consortium. *Blood* 2008 ; 111 :4029-38.
- [32] Briggs NC, Levine RS and Brann EA. Allergies and risk of non-Hodgkin's lymphoma by subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 ; 11 :401-7.

- [33] Becker N, Deeg E, Rüdiger T, Nieters A. Medical history and risk for lymphoma: results of a population-based case-control study in Germany. *European Journal of Cancer* 2005 ; 41 :133-142 .
- [34] Krickler A, Armstrong BK, Hughes AM, et al. Personal sun exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the Interlymph Consortium. *Int J Cancer* 2008 ;122:144-54.
- [35] Boffetta P, Van der Hel O, Krickler A, et al. Exposure to ultraviolet radiation and risk of malignant lymphoma and multiple myeloma- a multicentre European case control study. *In J Epidemiol* 2008 ; 37 :1080-94.
- [36] Rafnsson V. Incidence of cancer among bookbinders, printers, photo engravers, and type setters *Occup Environ Med.* 2001; 58:523–527
- [37] Viel JF. Non-Hodgkin's lymphoma risk and past dioxin emissions from municipal solid waste incinerators. *Environmental Health* 2008 ; 7 :1.
- [38] Vajdic C, Fritschi L., Grulich A, et al. Atopy, exposure to pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma. *International journal of cancer* 2007 ;120 :2271-2274.
- [39] Lamm SH, Engel A, Byrd DM, et al. Non-Hodgkin lymphoma and benzene exposure : a systematic literature review. *Chem Biol Interac* 2005 ; 154:231-7.
- [40] Dadoune JP. Histologie. Système immunitaire. Ed Médecine science Flammarion. De la biologie à la clinique.
- [41] Maloum K, Settegrana C. Cytoponction ganglionnaire. Technique, analyse des frottis, valeur diagnostique. EMC 2009 (Elsevier Masson SAS, Paris), hématologie, 13000-B-10
- [42] Shaffer A, Rosenwald A. Lymphoid malignancies: The dark side of B-cell differentiation. *Nat Rev immunol* 2002; 2:920-32.
- [43] McBride KM, Gazumyan A, Woo EM, et al. Regulation of class switch recombination and somatic mutation by AID phosphorylation.
- [44] Rolland S, Kelly R S, Morgrado E, and al t(14,18) Translocation : A Predictive Blood Biomarker for follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol. JCO.* 2013. 52.8190.
- [45] Lieber M R, Mechanisms of human lymphoid chromosomal translocations. *Nat. Rev. Cancer* 16,387-398.2016.
- [46] Morin R D, Mendez-Lago M, Mungall A J , and al . Frequent mutation of histone modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. *Nature* 476,298-303.2011.
- [47] Zang J , Dominguez –Sola D , Hussein S, and al . Disruption of KMT2D perturbs germinal center B cell development and promotes lymphomagenesis, *Nat. Med.* .21,1190-1198.2015.
- [48] Pasqualucci L, Dominguez-Sola D, Chiarenza A , and al Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B cell lymphoma. *Nature* 471,189-195.2011.

- [49] Amin R ,Mourcin F ,Uhel F,and al .DC-SIGN –expressing macrophages trigger activation of mannosylated IgM B-cell receptor in follicular lymphoma.Blood 126,1911-1920.2015.
- [50] Krysiak K,Gomez F,White B S,and al .Recurrent somatic mutations affecting B-cell receptor signaling pathway genes in follicular lymphoma.Blood 129,473-483.2017.
- [51] Okosun J,Wolfson R L,Wang J,and al .Recurrent m TORC1-activating PRAGC mutations in follicular lymphoma.Nat .Genet.48,183-188.2016.
- [52] Green M R,Kihira S ,Liu C L ,and al .Mutations in early follicular lymphoma progenitors are associated with suppressed antigen presentation.Proc.Natl.Acad. Sci.112,E1116-E1125.2015.
- [53] Boice M,Salloum D,Mourcin F,and al. Loss of the HVEM Tumor suppressor in lymphoma and Restoration by Modified CAR-T cells .Cell 167,405-418.2016.
- [54]Ferland J-P,Amé-Thomas P, Arnulf B, Delfau Larue MH, et al. Mécanismes physiopathologiques des anomalies de la prolifération lymphocytaire, notion de clonalité/prolifération clonale [Internet]. Association des Collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française (ASSIM); 2012.
- [55]Lamy T. Avancées dans les Lymphomes Non Hodgkiniens indolents. Les lymphomes folliculaires [Internet]. France lymphome espoir.
- [56]Stevenson FK, Stevenson GT. Follicular lymphoma and the immune system: from pathogenesis to antibody therapy. Blood. 2012 Apr 19;119(16):3659–67.
- [57]Rajnai H, Bődör C, Balogh Z, Gagy E, et al. Impact of the reactive microenvironment on the bone marrow involvement of follicular lymphoma.Histopathology. 2012 May;60(6B):E66–75.
- [58] Noonan K, Borrello I: The immune microenvironment of myeloma. Cancer Microenviron 2011;4:313-23,.
- [59]Braga WM, Atanackovic D, Colleoni GW: The role of regulatory T cells and TH17 cells in multiple myeloma. Clin Dev Immunol 2012:293479,2012.
- [60]Burger JA: Nurture versus nature: the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011:96-103.
- [61]Audrito V, Vaisitti T, Serra S, et al: Targeting the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia offers novel therapeutic options. Cancer Lett,2012.230-245.
- [62] Fruchon S, Kheirallah S, Al Saati T, et al: Involvement of the Syk-mTOR pathway in follicular lymphoma cell invasion and angiogenesis. Leukemia 2012;26:795-805,
- [63] Jorgensen JM, Sorensen FB, Bendix K, et al: Expression level, tissue distribution pattern, and prognostic impact of vascular endothelial growth factors VEGF and VEGF-C and their receptors Flt-1, KDR, and Flt-4 in different subtypes of non-Hodgkin lymphomas. Leuk Lymphoma 50:1647-60,2009.

- [64] Labidi SI, Menetrier-Caux C, Chabaud S, et al: Serum cytokines in follicular lymphoma. Correlation of TGF-beta and VEGF with survival. *Ann Hematol* 89:25-33,2010.
- [65] Farinha P, Kyle AH, Minchinton AI, et al: Vascularization predicts overall survival and risk of transformation in follicular lymphoma. *Haematologica* 95:2157-60,2010.
- [66] Evens AM, Sehn LH, Farinha P, et al: Hypoxia-inducible factor-1 {alpha} expression predicts superior survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol* 28:1017-24,2010.
- [67] Martinet L, Garrido I, Girard JP: Tumor high endothelial venules (HEVs) predict lymphocyte infiltration and favorable prognosis in breast cancer. *Oncoimmunology* 1:789-790,2012.
- [68] Hindley JP, Jones E, Smart K, et al: T cell trafficking facilitated by high endothelial venules is required for tumor control after regulatory T cell depletion. *Cancer Res*, 2012.
- [69] Taskinen M, Jantunen E, Kosma VM, et al: Prognostic impact of CD31- positive microvessel density in follicular lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Eur J Cancer* 46:2506-12,2010.
- [70] Hoechst B, Ormandy LA, Ballmaier M, et al: A new population of myeloid- derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients induces CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells. *Gastroenterology* 135:234-43, 2008.
- [71] Marigo I, Dolcetti L, Serafini P, et al: Tumor-induced tolerance and immune suppression by myeloid derived suppressor cells. *Immunol Rev* 222:162-79,2008.
- [72] Bronte V, Zanovello P: Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol* 5:641-54,2005.
- [73] Kusmartsev SA, Li Y, Chen SH: Gr-1+ myeloid cells derived from tumor- bearing mice inhibit primary T cell activation induced through CD3/CD28 costimulation. *J Immunol* 165:779-85, 2000.
- [74] Munder M, Schneider H, Luckner C, et al: Suppression of T-cell functions by human granulocyte arginase. *Blood* 108:1627-34,2006.
- [75] Rodriguez PC, Zea AH, DeSalvo J, et al: L-arginine consumption by macrophages modulates the expression of CD3 zeta chain in T lymphocytes. *J Immunol* 171:1232-9,2003.
- [76] Bingisser RM, Tilbrook PA, Holt PG, et al: Macrophage-derived nitric oxide regulates T cell activation via reversible disruption of the Jak3/STAT5 signaling pathway. *J Immunol* 160:5729-34, 1998.
- [77] Mazzoni A, Bronte V, Visintin A, et al: Myeloid suppressor lines inhibit T cell responses by a NO-dependent mechanism. *J Immunol* 168:689-95,2002.
- [78] Gabrilovich DI, Nagaraj S: Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 9:162-74,2009.
- [79] Ostrand-Rosenberg S: Myeloid-derived suppressor cells: more mechanisms for inhibiting antitumor immunity. *Cancer Immunol Immunother* 59:1593-600,2010.

[80]Schlecker E, Stojanovic A, Eisen C, et al: Tumor-Infiltrating Monocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells Mediate CCR5-Dependent Recruitment of Regulatory T Cells Favoring Tumor Growth. *J Immunol*,2012.

[81]Ghiringhelli F, Puig PE, Roux S, et al: Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-beta-secreting cells inducing CD4+CD25+ regulatory T cell proliferation. *J Exp Med* 202:919-29, 2005

[82]Serafini P, Mgebroff S, Noonan K, et al: Myeloid-derived suppressor cells promote cross-tolerance in B-cell lymphoma by expanding regulatory T cells. *Cancer Res* 68:5439-49,2008.

[83]Chen CH, Seguin-Devaux C, Burke NA, et al: Transforming growth factor beta blocks Tec kinase phosphorylation, Ca²⁺ influx, and NFATc translocation causing inhibition of T cell differentiation. *J Exp Med* 197:1689-99,2003.

[84]Munn DH: Indoleamine 2,3-dioxygenase, Tregs and cancer. *Curr Med Chem* 18:2240-6,2011.

[85]Terabe M, Matsui S, Park JM, et al: Transforming growth factor-beta production and myeloid cells are an effector mechanism through which CD1d-restricted T cells block cytotoxic T lymphocyte-mediated tumor immunosurveillance: abrogation prevents tumor recurrence. *J Exp Med* 198:1741-52, 2003.

[86]Sinha P, Clements VK, Bunt SK, et al: Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells and macrophages subverts tumor immunity toward a type 2 response. *J Immunol* 179:977-83, 2007.

[87]Ame-Thomas P, Maby-El Hajjami H, Monvoisin C, et al: Human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow and lymphoid organs support tumor B- cell growth: role of stromal cells in follicular lymphoma pathogenesis. *Blood* 109:693-702, 2007.

[88] Mourcin F, Pangault C, Amin-Ali R, et al: Stromal cell contribution to human follicular lymphoma pathogenesis. *Front Immunol* 3:280,2012.

[89] Mraz M, Zent CS, Church AK, et al: Bone marrow stromal cells protect lymphoma B-cells from rituximab-induced apoptosis and targeting integrin alpha-4-beta-1 (VLA-4) with natalizumab can overcome this resistance. *Br J Haematol* 155:53-64,2011.

[90]Mueller CG, Boix C, Kwan WH, et al: Critical role of monocytes to support normal B cell and diffuse large B cell lymphoma survival and proliferation. *J Leukoc Biol* 82:567-75,2007.

[91]Goval JJ, Thielen C, Bourguignon C, et al: The prevention of spontaneous apoptosis of follicular lymphoma B cells by a follicular dendritic cell line: involvement of caspase-3, caspase-8 and c-FLIP. *Haematologica* 93:1169-77,2008.

[92]Calvo KR, Dabir B, Kovach A, et al: IL-4 protein expression and basal activation of Erk in vivo in follicular lymphoma. *Blood* 112:3818-26,2008.

[93]Pangault C, Ame-Thomas P, Ruminy P, et al: Follicular lymphoma cell niche: identification of a preeminent IL-4-dependent T(FH)-B cell axis. *Leukemia* 24:2080-9,2010.

[94] Guilloton F, Caron G, Menard C, et al: Mesenchymal stromal cells orchestrate follicular lymphoma cell niche through the CCL2-dependent recruitment and polarization of monocytes. *Blood* 119:2556-67,2012.

[95] Solinas G, Germano G, Mantovani A, et al: Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation. *J Leukoc Biol* 86:1065-73,2009.

[96] Sica A, Mantovani A: Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* 122:787-95,2012.

[97] Roca H, Varsos ZS, Sud S, et al: CCL2 and interleukin-6 promote survival of human CD11b⁺ peripheral blood mononuclear cells and induce M2-type macrophage polarization. *J Biol Chem* 284:34342-54,2009

[98] Lewis CE, Pollard JW: Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res* 66:605-12,2006.

[99] Murdoch C, Muthana M, Coffelt SB, et al: The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 8:618-31,2008.

[100] Ruffell B, Affara NI, Coussens LM: Differential macrophage programming in the tumor microenvironment. *Trends Immunol* 33:119-26,2012.

[101] Pages F, Galon J, Dieu-Nosjean MC, et al: Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene* 29:1093-102,2012

[102] Alvaro T, Lejeune M, Salvado MT, et al: Immunohistochemical patterns of reactive microenvironment are associated with clinicobiologic behavior in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol* 24:5350-7,2006.

[103] Leger-Ravet MB, Devergne O, Peuchmaur M, et al: In situ detection of activated cytotoxic cells in follicular lymphomas. *Am J Pathol* 144:492-9, 1994.

[104] Glas AM, Knoops L, Delahaye L, et al: Gene-expression and immunohistochemical study of specific T-cell subsets and accessory cell types in the transformation and prognosis of follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 25:390-8,2007.

[105] Relander T, Johnson NA, Farinha P, et al: Prognostic factors in follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 28:2902-13.

[106] Carreras J, Lopez-Guillermo A, Fox BC, et al: High numbers of tumor-infiltrating FOXP3-positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. *Blood* 108:2957-64,2006.

[107] Lee AM, Clear AJ, Calaminici M, et al: Number of CD4⁺ cells and location of forkhead box protein P3-positive cells in diagnostic follicular lymphoma tissue microarrays correlates with outcome. *J Clin Oncol* 24:5052-9,2006.

[108] Tzankov A, Meier C, Hirschmann P, et al: Correlation of high numbers of intratumoral FOXP3⁺ regulatory T cells with improved survival in germinal center-like diffuse large B-cell

lymphoma, follicular lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 93:193-200,2008.

[109]Farinha P, Al-Tourah A, Gill K, et al: The architectural pattern of FOXP3- positive T cells in follicular lymphoma is an independent predictor of survival and histologic transformation. *Blood* 115:289-95,2010.

[110]Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY: Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol* 30:531-64,2012.

[111]Curti A, Trabanelli S, Salvestrini V, et al: The role of indoleamine 2,3- dioxygenase in the induction of immune tolerance: focus on hematology. *Blood* 113:2394- 401,2009.

[112]Yang ZZ, Novak AJ, Stenson MJ, et al: Intratumoral CD4+CD25+ regulatory T-cell-mediated suppression of infiltrating CD4+ T cells in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 107:3639-46,2006.

[113]Yang ZZ, Novak AJ, Ziesmer SC, et al: Attenuation of CD8(+) T-cell function by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 66:10145-52,2006.

[114] Ame-Thomas P, Le Priol J, Yssel H, et al: Characterization of intratumoral follicular helper T cells in follicular lymphoma: role in the survival of malignant B cells. *Leukemia* 26:1053-63,2012.

[115]Braza MS, Caraux A, Rousset T, et al: gammadelta T lymphocytes count is normal and expandable in peripheral blood of patients with follicular lymphoma, whereas it is decreased in tumor lymph nodes compared with inflammatory lymph nodes. *J Immunol* 184:134-40,2010.

[116] Sicard H, Ingoure S, Luciani B, et al: In vivo immunomanipulation of V gamma 9V delta 2 T cells with a synthetic phosphoantigen in a preclinical nonhuman primate model. *J Immunol* 175:5471-80,2005.

[117]Steel JC, Waldmann TA, Morris JC: Interleukin-15 biology and its therapeutic implications in cancer. *Trends Pharmacol Sci* 33:35-41,2012.

[118] Salles G,clinical features,prognosis and treatment of follicular lymphoma.*Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:216-25.

[119] Freedman A.follicular lymphoma: 2011 update on diagnosis and management.*Am J Hematol* 2011.86(9):7768-75.

[120] Damaj G, Verkarre V, Delmer A, Solal-Celigny P, Yakoub-Agha I, Cellier C et al. Primary follicular lymphoma of thegastrointestinal tract: a study of 25 cases and a literature review.*Ann Oncol*2003; 14: 623-629.

[121]Mirza I, Macpherson N, Paproski S, Gascoyne RD, Yang B,Finn WG et al. Primary cutaneous follicular lymphoma: anassessment of clinical, histopathologic, immunophenoty-pic, and molecular features.*J Clin Oncol*2002; 20: 647-655.

[122]Varet B. Lymphomes Non Hodgkiniens. Le livre de l'interne Hématologie. Flammarion. Paris: Flammarion; 2007. p. 579.

[123] SFH.Référentiel 2009. Lymphome Folliculaire [Internet]. Société Française d'Hématologie; 2009.

[124] Swerdlom SH ,and al .The 2016 revision of the World Health organization.Classification of lymphoid neoplasms.Blood 2016;127:2375-90.

[125] Katzenberger T, and al .A distinctive subtype of t(14,18) negative nodal follicular non-hodgkin lymphomacharacterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomalregion 1p36.Blood 2009;113:1053-61.

[126] Cong P , and al In situ localization of follicular lymphoma:description and analysis by laser capture micridissection .Blood 2002;99:3376-82.

[127] Louissaint A Jr, and al Pediatric-type nodal follicular lymphoma: an indolent clonal proliferation in children and adults with high proliferation index and noBCL2 rearrangement.Blood 2012 ;120:2395-404.

[128]Horn H, Schmelter C, Leich E, Salaverria I, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. Haematologica. 2011 Sep;96(9):1327–34.

[129]Saati TA, Galoin S, Roda D, Huynh A, et al. Détection de la maladie résiduelle dans les lymphomes folliculaires par la technique de PCR : intérêt des sondes clono-spécifiques. Bull Cancer (Paris). 1998 Nov 12;85(10):847–54.

[130] Sørensen CD, Jørgensen JM, Nederby L, Hokland P, et al. Common consensus LNA probe for quantitative PCR assays in cancer: Vehicles for minimal residual disease detection in t(11;14) and t(14;18) positive malignant lymphomas. J Immunol Methods.2014 Mar 13.

[131] Ladetto M, Lobetti-Bodoni C, Mantoan B, Ceccarelli M, et al. Persistence of minimal residual disease in bone marrow predicts outcome in follicular lymphomas treated with a rituximab-intensive program. Blood. 2013 Nov 28;122(23):3759–66.

[132]Lamy T. Avancées dans les Lymphomes Non Hodgkiniens indolents. Les lymphomes folliculaires [Internet]. France lymphome espoir.

[133]Varet B. Lymphomes Non Hodgkiniens. Le livre de l'interne Hématologie. Flammarion. Paris: Flammarion; 2007. p. 579.

[134]Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):571–8.

[135]Gallamini A, Borra A. Role of PET in Lymphoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2014 Mar 12.

[136]Tychyj-Pinel C, Ricard F, Fulham M, Fournier M, et al. PET/CT assessment in follicular lymphoma using standardized criteria: central review in the PRIMA study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Mar;41(3):408–15.

[137]Luminari S, Biasoli I, Versari A, Rattotti S, et al. The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2014 Feb;25(2):442–7.

[138]Solal-Celigny. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *BLOOD*, 1 September 2004 ; 104 (5).

[139]Ferland J-P, Amé-Thomas P, Arnulf B, Delfau Larue MH, et al. Mécanismes physiopathologiques des anomalies de la prolifération lymphocytaire, notion de clonalité/prolifération clonale [Internet]. Association des Collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française (ASSIM); 2012.

[140]Stevenson FK, Stevenson GT. Follicular lymphoma and the immune system: from pathogenesis to antibody therapy. *Blood*. 2012 Apr 19;119(16):3659–67.

[141]Press OW et al. “A comparative analysis of prognostic factor models for follicular lymphoma based on a phase III trial of CHOP-rituximab versus CHOP +131iodine—tositumomab.” *Clin Cancer Res*. 2013 ;19(23):6624-6632.

[142]Marek Trneny et al. “Patients with high risk features according to PRIMA PI have significantly higher risk to die even if they are late progressors”, Congrès 2018 de l'European Hematology Association 2018

[143]Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: The Stanford University experience. *Blood*. 2013;122:981–987.

[144] Pastore A , Jurinovic V, Kridel R ,and al .Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma : a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in population –based registry .*Lancet Oncol*.2015;16(9):1111-1122.

[145] Kridel R ,Chan FC,Mottok A,and al .Histological transformation and progression in follicular lymphoma : A Clonal Evolution Study.*PloS Med* .2016 ;13(12):

[146]NCCN Guidelines Clinical Practice Guidelines in Oncology.Non-Hodgkin's Lymphomas. [Internet].

[147]Aamot HV, Torlakovic EE, Eide MB, Holte H, et al. Non-Hodgkin lymphoma with t(14;18): clonal evolution patterns and cytogenetic-pathologic-clinical correlations. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007 Jul;133(7):455–70.

[148]O’Shea D, O’Riain C, Taylor C, Waters R, et al. The presence of TP53 mutation at diagnosis of follicular lymphoma identifies a high-risk group of patients with shortened time to disease progression and poorer overall survival. *Blood*. 2008 Oct 15;112(8):3126–9.

[149]Leich E, Ott G, Rosenwald A. Pathology, pathogenesis and molecular genetics of follicular NHL. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011 Jun;24(2):95–109.

[150] Eide MB, Liestøl K, Lingjaerde OC, Hystad ME, et al. Genomic alterations reveal potential for higher grade transformation in follicular lymphoma and confirm parallel evolution of tumor cell clones. *Blood*. 2010 Sep 2;116(9):1489–97.

[151]Dave SS, Wright G, Tan B, Rosenwald A, et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med*. 2004 Nov 18;351(21):2159–69

[152]Carreras J, Lopez-Guillermo A, Fox BC, Colomo L, et al. High numbers of tumor-infiltrating FOXP3-positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. *Blood*. 2006 Nov 1;108(9):2957–64.

[153] Lee AM, Clear AJ, Calaminici M, Davies AJ, et al. Number of CD4+ cells and location of forkhead box protein P3-positive cells in diagnostic follicular lymphoma tissue microarrays correlates with outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Nov 1;24(31):5052–9.

[154]Wahlin BE, Aggarwal M, Montes-Moreno S, Gonzalez LF, et al. A unifying microenvironment model in follicular lymphoma: outcome is predicted by programmed death-1-positive, regulatory, cytotoxic, and helper T cells and macrophages. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2010 Jan 15;16(2):637–50.

[155]Wahlin BE, Sander B, Christensson B, Kimby E. CD8+ T-cell content in diagnostic lymph nodes measured by flow cytometry is a predictor of survival in follicular lymphoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2007 Jan 15;13(2 Pt 1):388–97.

[156]Michels J, Foria V, Mead B, Jackson G, et al. Immunohistochemical analysis of the antiapoptotic Mcl-1 and Bcl-2 proteins in follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2006 Mar;132(6):743–6.

[157] shulz H,Bohlius JF,Trelle S ,and al ,immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma:a systematic review and meta-analysis.*Natl cancerInst*.2mai2007;99(9):706-14

[158]Federico M ,Luminari S,Dondi A,and al R-CVP versus RCHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advenced-stage follicular lymphoma:results of the FOLL05 trial conducted by the fondazione italiana linfomi *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin oncol*.20avr 2013(12):1506-13

- [159] Thomas J. Pugh, MD; Ari Ballonoff, MD; Francis Newman, MS; and Rachel Rabinovitch, MD Improved Survival in Patients With Early Stage Low-Grade Follicular Lymphoma Treated With Radiation, *Cancer* August 15; 2010: 3843-51
- [160] Lowry L, Smith P, Qian W, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2011; 100: 86–92.
- [161] Ardeschna et al, *lancet* 2003:516-522, Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2014; 15: 424–35.
- [162] B S Kah, and al Rituximab Extended Schedule or Re-Treatment Trial for low- tumor burden follicular lymphoma: Eastern cooperative oncology group protocol E4402 RESORT JCO , vol32, n° 28,p.3096-3102, oct, 2014.
- [163] Morrison SL. Transfectomas providing novel chimeric antibodies. *Science* 1986; 229: 379 –93.
- [164] Jones PT, Dear PH, Foote J et al: Replacing the complementary determining regions in a human antibody with those from a mouse. *Nature* 1986 ; 321: 522 :5.
- [166] Solal Celigny PH. Mécanismes d’action des anticorps monoclonaux. Applications au traitement des syndromes lymphoprolifératifs de phénotype B. *Hématologie* 2000 ; 6 : 5-10.
- [167] Smith M.R. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 2003; 22:7359-7369.
- [168] Paul F, Rossi JF, Cartron G, et al. Anticorps monoclonaux dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens. *La Rev du Praticien* 2010; 60:59-63.
- [169] Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal Antibody therapy for B-Cell non-Hodgkin’s lymphoma. *N Engl J Med* 2008; 359:613-626
- [170] Rezvani AR, Maloney DG. Rituximab resistance. *Best Pract Res clin haematol* 2011; 24: 203-206
- [171] Jazirehi AR, Vega MI, Bonavida B. Development of rituximab-resistant lymphoma clones with altered cell signaling and cross-resistance to chemotherapy. *Cancer Res* 2007; 67:1270-81.
- [172] Cartron G, Dacheux L, Salles G, et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* 2002; 99: 754-8
- [173] Kim DH, Jung HD, Kim JG, et al. FcγRIIIa gene polymorphisms may correlate with response to frontline R-CHOP therapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2006; 108: 2720-5.
- [174] Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, et al. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood* 2000; 95: 3900-3908.
- [175] Stolz C, Hess G, Hahnel P, et al. Targeting Bcl-2 family proteins modulates the sensitivity of B-cell lymphoma to rituximab-induced apoptosis. *Blood* 2008 ; 112 : 3312-3321.

[176] Bello C, Sotomayor EM. Monoclonal antibodies for B-cell lymphomas: Rituximab and Beyond ASH- Education program book 2007: 233-42.

[177] Reff M, Carner K, Chambers K, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994 ; 83 : 435-445.

[178] Leveque D. Propriétés pharmacocinétiques des anticorps monoclonaux. *Journal de pharmacie clinique* 2002; 21 : 271 –7

[179] Rituxan (Rituximab) – Access data FDA- Food and Drug administration U.S. BL103705/5297 Amendment : Rituximab-Genentech, Inc.

[180] Van Der Kolk L.E, Grillo-Lopez A.J, Baars J.W, et al. Complement activation plays a key role in the side-effects of rituximab treatment. *British Journal of Haematology* (2001) 115,807-811.

[181] Eva kimby. Tolerability and safety of rituximab (mabthera). *Cancer treatment reviews* 2005 ; 31 : 456-473

[182] Tournamille JF, Huguet F, Pathak A, et al. Effets cardiaques des cytokines relarguées lors de l'administration de rituximab. *Bulletin du cancer* 2005 ; 92 : 769 –71

[183] Winkler U, Jensen M, Manzke O, et al. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody. *Blood* 1999 ; 94 : 2217-2224

[184] Wolach OF, Bairey OS, Lahav M, et al. Late-Onset Neutropenia After Rituximab Treatment Case Series and Comprehensive Review of the Literature *Medicine* 2010 ; 89 : 308-318.

[185] Bednarik J, Smethers K, Katz D, et al. Hepatitis B Virus (HBV) Screening in Hematology/Oncology Patients Who Receive Rituximab: Continued Need for Evidence-Based Standardized Recommendations and Effective Implementation Into Clinical Practice. ASH Annual Meeting 2012. Abstract 970.

[186] Van oers M, K Lasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcomes of relapsed / resistant follicular non – hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: Results of prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 108: 3295-301.

[187] J W Friedberg, and al. Effectiveness of first line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the national lymphocare study, *J. Clin. Oncol*; vol.30, no27, p3368-3375, sept. 2012

[188] A-S, A Michallet, and al. Early stage follicular lymphoma : what is the clinical impact of the first line treatment strategy, *Journal of Hematology & Oncology*, vol 6, p.45, 2013

[189] Haas RLM, Poortmans P, de Jong D, Aleman BMP, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Jul 1; 21(13):2474–80.

[190]P Brice ,and al ,comparison in low tumor burden follicular lymphoma between an initial no-treatment policy ,prednimustine,or interferon alpha,J Clin oncol ,vol 15,no 3,P.1110-1117 ,mars 1997.

[191] KM Ardeshtna,and al ,long term effect of watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asyptomatic advanced-stage non hodgkin lymphoma a randomised controlled trial lancet ,vol,362,no9383,p 516-522,aout 2003

[192]P Colombat ,and al Rituximab induction immunotherapy for first -line -low -tumor-burden follicular lymphoma :survival analyses with 7 years follow-up,Ann Oncol vol23,no 9,p.2380-2385,sept 2012

[193]Martinelli G, Schmitz S-FH, Utiger U, Cerny T, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010 Oct 10;28(29):4480–4484

[194]Lister TA, Cullen MH, Beard ME, Brearley RL, WhitehouseJM, Wrigley PF et al. Comparison of combined and single-agent chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma offavourable histological type.Br Med J1978; 1: 533-537

[195] Smalley RV, Andersen JW, Hawkins MJ, Bhide V, O'ConnellMJ, Oken MM et al. Interferon alpha combined with cyto-toxic chemotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma.N Engl J Med1992; 327: 1336-1341

[196]Nathwani BN et al , Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Projectfollicularlymphoma in WHO classification 2001

[197] Maloney DG.Rituximab for follicular lymphoma.Curr ,Hematol Rep2003; 2: 13-22

[198]Dreyling MH, Forstpointer R, Repp R, Hermann S, HaenelA, Metzner B et al. Combined immuno-chemotherapy(R-FCM) results in superior remission and survival rates in recurrent follicular and mantle-cell lymphoma. Final resultsof a prospective randomized trial of the GLSG.Blood2003;102: 103a[abstract 351]

[199] Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Cata-lano J et al. An international multicentre randomized open-label phase III trial comparing rituximab added to CVP chemotherapy to CVP chemotherapy alone in untreated stage III/IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. Blood2003; 102: 28a[abstract 87]

[200] Hiddemann W, Dreyling MH, Forstpointer R, Kneba M, Woermann B, Lengfelder E et al. Combined immunoche-motherapy (R-CHOP) significantly improves time to treatment failure in first line therapy in follicular lymphoma:results of a prospective randomized trial of the GLSG.Blood2003; 102: 104a[abstract 352]

[201] Gilles Salles, Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study, *Bood*, 15 december 2008 vol 112, number 13.

[202] Mathias J Rummel, Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as firstline treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *JCO* 2013;102-113.

[203] Gilles Salles, Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial; *Lancet* 2011;377:42-5.

[204] Gilles Andre Salle, Updated 6 Year Follow-Up Of The **PRIMA** Study Confirms The Benefit Of 2-Year Rituximab Maintenance **In** Follicular Lymphoma Patients Responding To Frontline Immunochemotherapy ; *Blood* (2013) 122 (21): 509.

[205] Gilles Andre Salle Long Term Follow-up of the **PRIMA** Study: Half of Patients Receiving Rituximab Maintenance Remain Progression Free at 10 Years ; *Blood* (2017) 130 (Supplement 1): 486

[206] Bodet-Milin C, Oudoux A, Kraeber-Bodéré F. La radio-immunothérapie. *Médecine Nucl.* 2009 Mar;33(3):148–51.

[207] Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, Lindén O, et al. (90)Yttrium-ibritumomab-tiuxetan as first-line treatment for follicular lymphoma: 30 months of follow-up data from an international multicenter phase II clinical trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Jan 20;31(3):308–13

[208] M Dreyling, Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up ; *Annals of Oncology* 20 (Supplement 4): iv119–iv120, 2009.

[209] Carla Casulo, MD, and Paul M. Barr, MD How I Treat in Brief: Early Relapsing Follicular Lymphoma. *Blood* the January 30, 2019.

[210] Catherine Sebban, Impact of Rituximab and/or High-Dose Therapy With Auto-transplant at Time of Relapse in Patients With Follicular Lymphoma: A GELA Study, *JCO* vol 26, no 21, 2008.

[211] Deconinck et al., Autologous transplantation for follicular lymphoma? Not too soon! Essai GOELAMS, *Blood* 2005; 105:3817-3823

[212] Carla Casulo, Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study, *JCO* ;2015

[213] Silvia Montoto, Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematol* 2013

[214] Matthew A. Lunning, The potential benefit of allogeneic over autologous transplantation in patients with very early relapsed and refractory follicular lymphoma with prior remission duration of ≤ 12 months, *British Journal of Haematology*, 2016, 173, 260–263

[215] Francesco Maura¹, Lucia Farina¹ and Paolo Corradini, The Role of Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantation in Follicular Lymphoma in The New Drugs Era *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016; 8; e2016045,

[216] Kridel R, Chan FC, Mottok A, and al, histological transformation and progression in follicular lymphoma: A Clonal Evolution study. *PLoS Med*. 2016;13(12):1-25.

[217] Sarkosy C, Trneny M, Xerri L, and al, Risk Factors and outcomes for patients with follicular lymphoma who had Histologic Transformation After Response to First Line immunochemotherapy in the PRIMA Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(22):2575-2582

[218] Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, and al, Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the university of Iowa/Mayo Clinic specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3272-78

[219] Bodel-Milin C, Kraeber-Bodere F, Moreau P, and al, Investigation of FDG-PET/CT imaging of guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. *Haematologica*. 2008;93(3):471-72

[220] Casulo C, Burack WR, Freidberg JW, Transformed follicular lymphoma. *Blood* 2015;125(1):40-47

[221] Kridel R, Mottok A, Farinha P, and al, Cell of origin of transformed follicular lymphoma. *Blood* 2015;126(18):2118-2127

[222] Wagner-Johnston ND, Link BK, Byrtek M, and al, outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National Lymphocare study, *Blood* 2015;126(7):851-857

[223] Ghesquière H, Berger F, Felman P, and al, Clinicopathologic characteristics and outcome of diffuse large B-Cell lymphoma presenting with an associated low-grade component at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5234-5241.

[224] By Bruce D. Cheson, Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas, American Society of Clinical Oncology. 2016.

[225] Sara Galimberti, Minimal Residual Disease after Conventional Treatment Significantly Impacts on Progression-Free Survival of Patients with Follicular Lymphoma: The FIL FOLL05 Trial; *Clin Cancer Res*; 20(24) December 15, 2014.

[226] Meignan M, Cotterau AS, Versari A, and al, Baseline Metabolic Tumor volume Predicts outcome in high-tumor-burden follicular lymphoma : A Pooled Analysis of three Multicenter studies . *J Clin Oncol* .2016.

[227] Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, and al The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma : A retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the fondazione Italiana linfoma. *Ann Oncol* 2013;24:2108-12.

[228] Noy A, Schoder H, Gonen M, and al, The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-Cell lymphoma (DLBCL) *Ann Oncol* 20:508-12.2009.

[229] Trotman J, Fournier M, Lamy T, Seymour JF, Sonet A, Janikova A, et al. . Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3194–200.

[230] Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, Brice P, Tychyj-Pinel C, Tilly H, et al. . Impact of [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4317–22.

[231] Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A et al. Impact of [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4317–4322.

[232] Trotman J, Luminari S, Boussetta S, and al . Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of scan review in three multicentre studies . *lancet Haematol* 1:e17-27, 2014.

[233] Alcantara M, Dupuis J, Mareschal S, and al . PET/CT before autologous stem cell transplantation predicts outcomes in refractory /relapsed follicular lymphoma . *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42:215-21, 2015.

[234] Luminari S, Galimberti S, Versari A, and al . Positron emission tomography response and minimal residual disease impact on progression free survival in patients with follicular lymphoma , A subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione italiana linfoma . *Haematologica* 101 :e66-8, 2016.

[235] Sehn LH, Chuan N, Mayer J, and al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial *The Lancet oncology* 2016 Aug;17(8):1081-93.

[236] Wolfgang Hiddemann Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety, *JCO*; 36(23),2018.

[237] Beum PV, Lindorfer MA, Beurskens F *et al.* « Complement activation on B Lymphocytes opsonized with rituximab or ofatumumab produces substantial changes in membrane structure preceding cell lysis » *J Immunol.* 2008;181:822-32

[238] Tycel Phillips, MD Polatuzumab Vedotin Combined with Obinutuzumab for Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: Preliminary Safety and Clinical Activity of a Phase Ib/II Study 2015;156:332-338.

[239] BY. Wong, NH. Dang, Inotuzumab ozogamicin as novel therapy in lymphomas., in *Expert Opin Biol Ther*, vol. 10, n. 8, agosto 2010

[240] Fayad L, Offner F, Smith MR *et al.* Safety and clinical activity of a combination therapy comprising two antibody-based targeting agents for the treatment of non-Hodgkin lymphoma: results of a phase I/II study evaluating the immunoconjugate inotuzumab ozogamicin with rituximab. *J Clin Oncol* 2013;31(5):573-83

[241] Ujjani CS, Jung SH, Pitcher, and al. Phase 1 trial of rituximab, lenalidomide and ibrutinib in previously untreated follicular lymphoma : Alliance A051103: *Blood* 2016 Nov 24;128(21):2510-6

[242] Cheah CY, Fowler NH. Idelalisib in the management of lymphoma *Blood*.2016;128(3):331-336

[243] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, and al Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica*. 2016 Dec 15

[244] Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, and al. Phase 1 first in human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory Non hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; *JCO* 2016.

[245] John P. Leonard, Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance), *JCO* 2014.

[246]Nathan Hale Fowler RELEVANCE: Phase III randomized study of lenalidomide plus rituximab (R²) versus chemotherapy plus rituximab, followed by rituximab maintenance, in patients with previously untreated follicular lymphoma.JCO 2018.

[247]Salar A, Avivi I, Bittner B, Bouabdallah R, et al. Comparison of Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Rituximab As Maintenance Treatment for Follicular Lymphoma: Results From a Two-Stage, Phase IB Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2014 Jun 10;32(17):1782–91

[248]Davies A, Merli F, Mihaljevic B, Siritanaratkul N, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. Lancet Oncol. 2014 Mar;15(3):343–52.

[249] M. ALLOUDA1 ; S. GHERRAS1 ; Résultats thérapeutiques du lymphome folliculaire dans la région centre, GEAL 2018

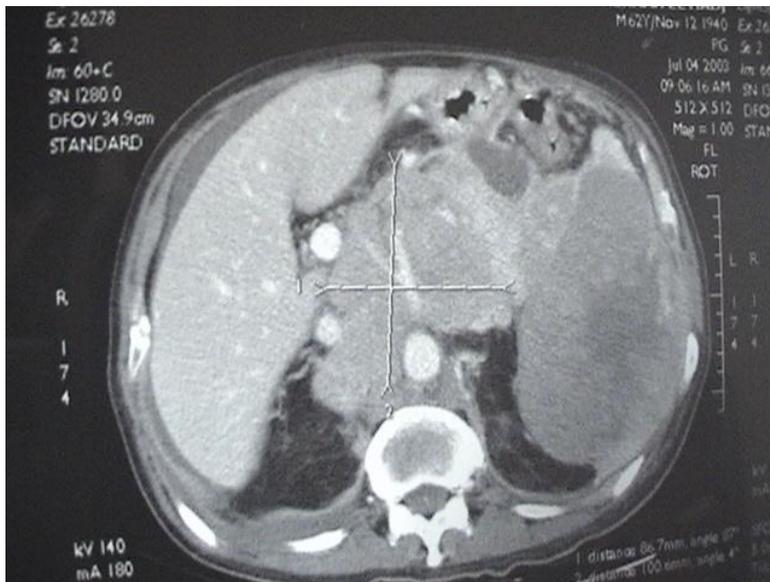
[250] Mansouri R, Kacem K, Edhib J, Jabr D, Berred E, Ben Néji H, Kéfi S, Bchir M, Achour M, Ben Abdennebi Y, Aissaoui L, Meddeb B, Ben Lakhal RPrise en charge et évolution du lymphome folliculaire : Expérience monocentrique de l'hôpital Aziza Othmana, XV ème congrès maghrebin, tunis 2018.

[251]Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Blundell M, et al. Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma : a NICE single technology appraisal. Pharmacoeconomics. 2013 May;31(5):403–13.

ICONOGRAPHIE

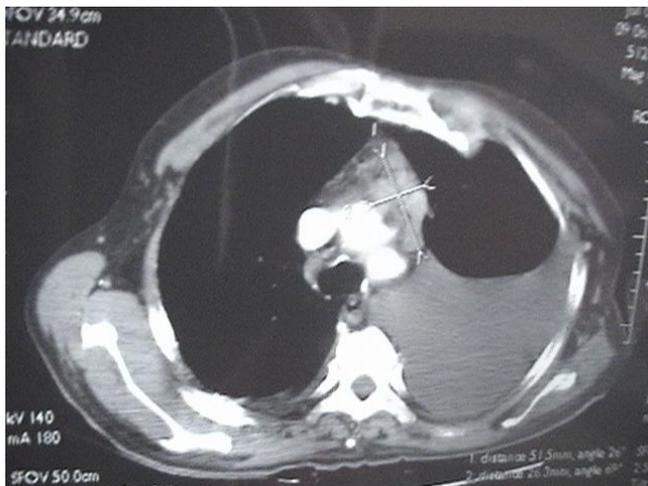
ICONOGRAPHIE

1. Scanner abdominal : Adénopathies abdominales profondes



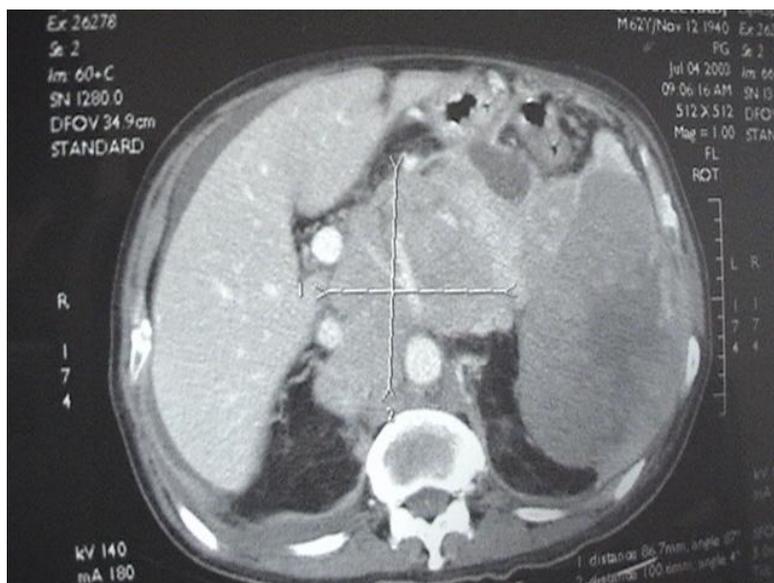
Homme de 58 ans, PS: 2, douleurs abdominales. Histologie: LF grade 3A. SC: IIIB, LDH: 662 UI/L.FIPI: Haut risque. Traitement: 6 cures de RCHOP → Rémission complète suivi par un TE pendant 2 ans. Durée de survie 56 mois.

2. Scanner thoracique : adénopathies médiastinales avec épanchement pleural gauche et atteinte parenchymateuse.



Homme âgé de 87 ans, PS:3. Toux et dyspnée. Histologie: LF grade 2. LDH: 489UI/L. SC: IV (poumon). FIPI: intermédiaire. Traitement: 4 cures de MiniCHOP→ Echec → décès à 6 mois.

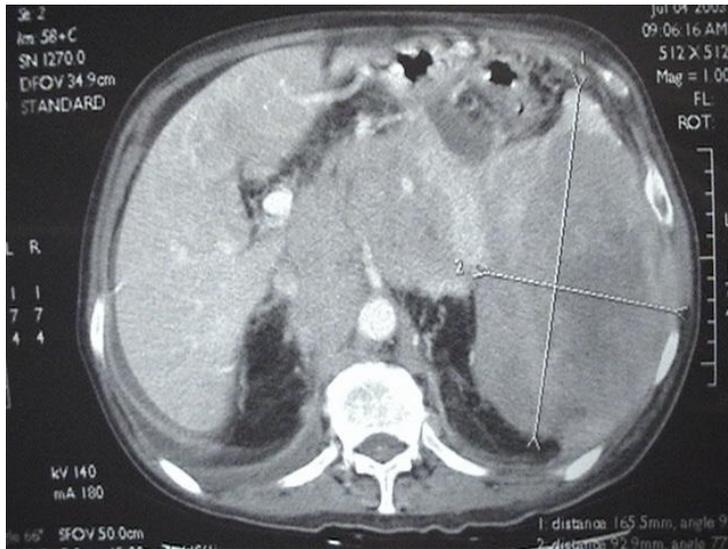
3. Scanner abdominal : Adénopathies abdominales profondes



Malade âgée de 59ans, PS: 2, Histologie: LF grade 1. ADP cervicales. LDH: 1540 UI/L. SC: III. FIPI: Faible risque. Traitement: 8 cures RCHOP→ Rémission partielle suivi d'un TE. Patiente en rémission complète. Durée de survie 84 mois.

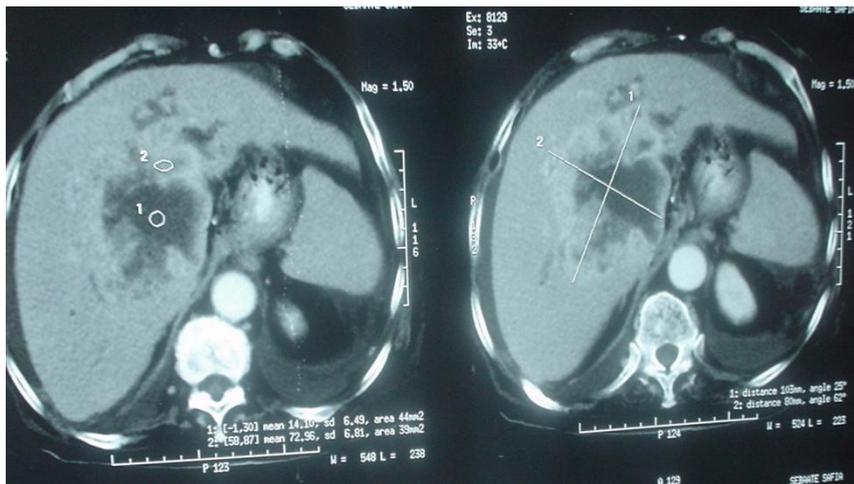
4. Scanner abdominal : infiltration tumorale au niveau de la rate, le foie est sans particularité

Femme de 57 ans. Histologie: LF grade 3. PS: 2, LDH : 411UI/L, Moelle osseuse infiltrée par des cellules malignes. SC : IV.FIPI : Haut risque. Traitement: 6 cures de RCHOP. Rémission complète. Suivi d'un TE. Durée de survie: 60mois.



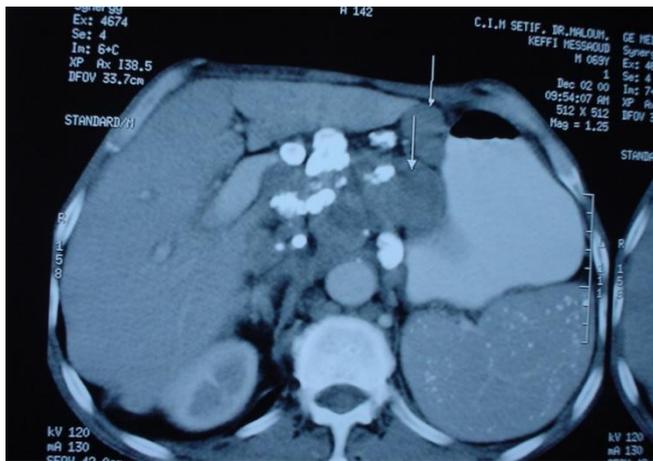
Femme de 57 ans. Histologie: LF grade 3. PS: 2, LDH : 411UI/L, Moelle osseuse infiltrée par des cellules malignes. SC : IV.FLIPI : Haut risque. Traitement: 6 cures de RCHOP. Rémission complète. Suivi d'un TE. Durée de survie: 60mois.

5. Coupe scanographique abdominale : Localisation hépatique des segments VI-VII.



Femme de 43ans, PS: 1, douleurs épigastriques. Histologie: LF grade 3. LDH: 900UI/L, SC: IV. FLIPI : Haut risque. Traitement: 3 cures de RCHOP → Echec → décès à 4 mois.

6. Tomodensitométrie de l'abdomen : Localisation hépatique et magma d'adénopathies sus mésocoliques et rétropéritonéales.



Homme de 62 ans, PS: 1, douleurs abdominales. Histologie: LF grade 3A. LDH: 1000UI/L. SC: IV. Traitement: 8 cures de RCHOP → Rémission complète → Complété par un TE. Durée de suivi 52 mois

ANNEXES

FICHE TECHNIQUE

IDENTIFICATION:

• Nom: Prénom: Sexe M F Profession

- N° dossier
- Date et lieu de naissance : (âge au diagnostic) |__||__||__||__||__||__||__||
- Adresse:
- Hôpital:
- Date d'hospitalisation |__||__||__||__||__||__||__||

ATCD: - ATCD personnels

- ATCD familiaux : cancer dans la famille NON |__| OUI |__| type :

Diagnostic anapath

Date: |__||__||__||__||__||__||__||

Immuno-histochimie:

Relecture comité lymphome GEAL NON |__| OUI |__|

Etat général selon ECOG |_0_|_|1_|_|2_|_|3_|_|4_|

SG : fièvre $\geq 38^\circ$ Sueur: amaigrissement

Examen clinique Date : |__||__||__||__||__||__||__||

❖ Sièges et taille des ADP

Cervicales NON |__| OUI |__| Taille :

Axillaire NON |__| OUI |__| Taille :

Inguinales NON |__| OUI |__| Taille :

Autre localisation extra-nodale

❖ SPMG NON |__| OUI |__| DS :

❖ HPM NON |__| OUI |__| FH :

❖ Examen ORL

❖ Signes compressifs NON |__| OUI |__| type :

❖ Atteinte de la séreuse NON |__| OUI |__| type :

Bilan radiologique

❖ TLT- Médiastin NON |__| OUI |__| IMT :

-parenchyme NON |__| OUI |__|

-plèvre NON |__| OUI |__|

❖ TDM thoracique Masse bulky NON |__| OUI |__| Taille :

❖ TDM abdominale : ADP |__| siège: Masse bulky NON |__| OUI |__| taille :

Rate |__|

Foie |__|

Biopsie Médullaire : NON |__| OUI |__|

Autres Examens

Biologie

❖ HB : GB : %lymph : PN : PLQ :

❖ PAL : TGO : TGP : δGT :

❖ VS : LDH : B2microglobuline : Fg :

❖ Coombs Direct :

❖ Sérologie HBS : HCV : HIV :

❖ PT : ALB :

❖ Calcémie : phosphorémie : AC urique :

Echo-cœur FE :

Stade clinique | I | | II | | III | | IV |

FLIPI 1 : | RF | | RI | | RE | |

FLIPI 2 : | RF | | RI | | RE | |

Critères GELF :

Traitement

❖ Abstention : OUI |__| NON |__|

❖ Type protocole : Nbre de cure :

❖ Date de la 1^{ère} cure : |__||__||__||__||__||__||__||__||

❖ Radiothérapie : NON |__| OUI |__| Date : |__||__||__||__||__||__||__||__||

Siège :

Dose

Evaluation

RC Date : |__||__||__||__||__||__||__||__||

Durée :

RP : Date : |__||__||__||__||__||__||__||__||

Durée :

Echec Date : |__||__||__||__||__||__||__||__||

Progression Date : |__||__||__||__||__||__||__||__||

Rechute Date : |__||__||__||__||__||__||__||__||

POD24 < 2 ans NON |__| OUI |__|

Transformation histologique Date : |__||__||__||__||__||__||__||__||

Maintenance : NON |__| OUI |__| Date : |__||__||__||__||__||__||__||__||

Effets toxiques NON |__| OUI |__| Type :

Devenir

PDV Date de la dernière consultation |__||__||__||__||__||__||__||__||

DCD Date : |__||__||__||__||__||__||__||__||

cause :

Vivants Etat : Date de la dernière nouvelle |__||__||__||__||__||__||__||__||

Liste des tableaux

Tabl. I Principaux indicateurs en 2012 - LF (registres des cancers du réseau FRANCIM 4

Tabl.II Taux d'incidence en France selon l'année (registres des cancers du réseau FRANCIM) 5

Tabl.III	Classification OMS des hémopathies lymphoïdes. LF	25
Tabl.IV	Caractéristiques antigéniques du Lymphome Folliculaire	29
Tabl.V	ECOG	30
Tabl.VI	Classification d'Ann Arbor	33
Tabl.VII	Index Pronostic FLIPI-1	35
Tabl.VIII	Index Pronostic FLIPI-2	35
Tabl.IX	Les nouveaux facteurs pronostiques	37
Tabl.X	Résultat du ttt par RT pour des patients ayant un LF de stade I- II	52
Tabl.XI	les critères de réponse au traitement (IWC)	66
Tabl.XII	Répartition des patients par Résidence	84
Tabl.XIII	Répartition selon la tranche d'âge	85
Tabl.XIV	Répartition des patients selon le sexe	85
Tabl.XV	Antécédents personnels et familiaux	86
Tabl.XVI	Répartition des patients selon la Profession	87
Tabl.XVII	Circonstances de découverte	87
Tabl.XVIII	Répartition des patients selon L'ECOG	88
Tabl.XIX	Répartition des patients selon les symptômes B	88
Tabl.XX	Syndrome tumoral périphérique	89
Tabl.XXI	Syndrome tumoral profond	89
Tabl.XXII	Répartition des patients selon le nombre de site GG atteints	90
Tabl.XXIII	Répartition des patients selon les stades cliniques Ann Arbor	90
Tabl.XXIV	Répartition selon le volume tumoral	91
Tabl.XXV	Répartition des patients selon l'atteinte extra-nodale	91
Tabl XXVI	L'atteinte des séreuses	91
Tabl.XXVII	Forme selon les signes compressifs	92

Tabl.XXVIII	Répartition des patients selon le taux Hb/LDH/conversion leucémique	92
Tabl.XXIX	Répartition selon les facteurs pronostiques FLIPI1	93
Tabl.XXX	Répartition des patients selon les facteurs pronostiques FLIPI 2	93
Tabl.XXXI	Répartition des patients selon les critères GELF	93
Tabl.XXXII	Grade Histologie	94
Tabl.XXXIII	Protocoles 1 ^{ère} ligne	95
Tabl.XXXIV	Protocoles en 2 ^{ème} intention	95
Tabl.XXXV	Evaluation du traitement d'induction 1 ^{ère} ligne	96
Tabl.XXXVI	Réponse thérapeutique selon le nombre de cure	96
Tabl.XXXVII	Réponse thérapeutique selon le protocole d'induction	97
Tabl.XXXVIII	Réponses thérapeutiques selon les facteurs pronostiques I	97
Tabl.XXXIX	Réponses thérapeutiques selon les facteurs pronostiques II	98
Tabl.XL	Réponses thérapeutiques selon les critères du GELF	98
Tabl.XLI	Réponse thérapeutique selon le FLIPI 1	99
Tabl.XLII	Réponse thérapeutique selon le FLIPI 2	99
Tabl.XLIII	Réponse thérapeutique selon le grade histologique	99
Tabl.XLIV	Toxicité hématologiques	100
Tabl.XLV	Toxicités extra hématologiques	100
Tabl.XLVI	Complications infectieuses	101
Tabl.XLVII	Causes de non maintenance	101
Tabl.XLVIII	Pts ayant reçu le traitement d'entretien (n : 26)	102
Tabl.XLIX	caractéristiques des patients (TE/ observation)	102
Tabl.L	Délai entre la fin du traitement d'induction et le début du TE	103
Tabl.LI	Temps d'administration du Rituximab	103
Tabl.LII	Durée du traitement d'entretien	104
Tabl.LIII	Evaluation thérapeutique en fin d'étude	104

Tabl.LIV	Causes d'interruption du traitement d'entretien	104
Tabl.LV	Toxicité hématologique du traitement d'entretien	105
Tabl.LVI	Toxicité extra- hématologique du TE	105
Tabl.LVII	Type et délai de survenu d'un néoplasie secondaire	105
Tabl.LVIII	Complications infectieuses du TE	106
Tabl.LIX	Caractéristiques des pts à la rechute	108
Tabl.LX	Délai de la Rechute	109
Tabl.LXI	Nombre de rechute des patients	109
Tabl.LXII	Evaluation thérapeutique des protocoles utilisés à la rechute	109
Tabl.LXIII	Nombre de décès au cours de la rechute	110
Tabl.LXIV	Rechute selon POD24 et décès	110
Tabl.LXV	Caractéristiques au moment de la TH	111
Tabl.LXVI	Données épidémiologiques dans plusieurs centres de traitement	132
Tabl.LXVII	Données clinico-biologiques dans plusieurs centres	133
Tabl.LXVIII	facteurs pronostiques FLIPI 1 dans plusieurs centres	134
Tabl.LXIX	facteurs pronostiques FLIPI 2 dans plusieurs centres	134
Tabl.LXX	type histologique dans plusieurs centres	135
Tabl.LXXI	traitement d'induction selon plusieurs centres	135
Tabl.LXXII	les réponses thérapeutiques selon plusieurs études	136
Tabl.LXXIII	Réponse thérapeutique au TE de 8 cures	137
Tabl.LXXIV	Statut de la réponse au TE de 12 cures	138
Tabl.LXXV	Respect de la durée du TE de 2 ans (mention : terminé)	138
Tabl.LXXVI	Nombre et raison d'interruption du TE comparé aux autres études	139
Tabl.LXXVII	Nombre de patients en rechute	139
Tabl.LXXVIII	Délai de la Rechute comparé aux études internationales	140
Tabl.LXXIX	Rechute selon POD24 comparée à l'étude Flash	140
Tabl.LXXX	Transformation histologique dans plusieurs centres	141

Tabl.LXXXI	Survies globales selon les facteurs pronostiques	141
Tabl.LXXXII	Etudes des survies sans événement selon les facteurs pronostiques	142
Tabl.LXXXIII	Comparaison des SG et SEE après TE dans plusieurs centres	143
Tabl.LXXXIV	Toxicité du TE dans plusieurs centres	144
Tabl.LXXXV	Etudes des décès dans plusieurs centres	144
Tabl.LXXXVI	Coût réel du traitement	145
Tabl.LXXXVII	Evaluation de l'efficacité du Rituximab selon Markob	146

Liste des abréviations

ABC: Activated B-cell

Ac : Anticorps

AcM : Anticorpsmonoclonaux

ACSH: Autogreffe de cellule souche hématopoïétique

ADN: Acide désoxyribonucléique

ADCC : Anticorps dependant cell cytotoxicity

Ag : Antigène

Arg1 : Arginase1 BCR : B cell receptor

AID : Activation induced cytidine deaminase

AICD : activation induced cytosine deaminase

APAF1: Apoptosis protease-activating factor-1

ASH: American society of Hematology

ARN: Acide ribonucléique

Bcl-2: B-cell CLL/lymphoma 2

Bcl-6: B-cell CLL/lymphoma6

BCR : Récepteurs aux cellules B

BMO : Biopsie ostéomédulaire

Btk : Bruton tyrosine kinase

CDC : Complement dependant cytotoxicity

CD : Cluster differentiation

CDR : Complementary determining region

CFD : Cellule folliculaire dendritique

CMS : Cellule mésenchymateuse stromale

CRF : Cellule réticulaire fibroblastique

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CTL : Cytotoxic T lymphocyte

CTLA-4: Coreceptor cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4

CB :Centroblaste

CDC : Cytotoxicité dépendante du complément

CFD : Cellule folliculaire dendritique

CDRs : complementarity determining regions

CDD : Circonstances de découvertes

CHOP : Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone

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

EBV: Epstein-Barr virus

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EFS : Survie sans événements

FADD: FAS associated death domain

FLIC : Follicular lymphoma immune cells

FLIPI : Follicular lymphoma international prognostic index

Fc : Portion effectrice des Ig

FcRn : Neonatal Fc receptor

FcγR : Récepteurs de la portion Fc des IgG

FDG : fluorodéoxyglucose

Fig : Figure GELF : Groupe d'étude des lymphomes folliculaires

GCB : Germinal center B cell like

GOELAMS : Groupe Ouest Est d'Etude des Leucémies et Autres Maladies du Sang

GEAL : Groupe d'étude Algérien des lymphomes

GELA : Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte

G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor

HAMA: Human anti-murine antibodies

HEV : high endothelial venules

Hb: Hémoglobine

HHV8: Human Herpes Virus 8

HR: Hazard Ratio

IB: Immunoblaste

IC : Intervalle de confiance

IDO : indolamine 2,3-dioxygenase

IL: interleukine

Ig : Immunoglobulines.

IFN : Interferon Ig : Immunoglobuline

IHC : Immunohistochimie

IL- : Interleukine

iNOS : Inducible nitric oxide synthase

ITAM : Immunoreceptor tyrosine-based activation motif

IARC: Agence Internationale pour la Recherche contre le Cancer

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IWC: international workshop criteria

IWF: International Working Formulation

KDa : kilodalton

LBm : Lymphocyte B mémoire

LDGCB : Lymphome diffus à grandes cellules B

LDH : Lactatedéshydrogénase

LAT : Linker for T cell activation

LFA-1 : Lymphocyte function-associated antigen 1

LF : Lymphome folliculaire

LNH : Lymphome Non Hodgkinien

MALC : Multicellular aggregates of lymphoma cells

MDSC : Myeloid derived suppressor cell

MTOC : Microtubules organizing center

MALT : Tissu lymphoid associé aux muqueuses

MDR : Multi-Drug Resistance

MRP : Multidrug Resistance Protein

MYC-R : Réarrangement de l'oncogène Myc

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NCI : National Cancer Institute

NK : Natural kille

NFAT: Nuclear Factor of activated T cell

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Otorhinolaryngologie

OS : Survie globale

Pts : Patients

PD-1 : Programmed death receptor

PCR: polymerase chain reaction

Plaq : Plaquettes

PS: Performance statut

RAG1 et RAG2 : recombination activating gene

RC : Rémission complète

RCI : Rémission complète incertaine

RP : Rémission partielle

RTX :Rituximab

R-CHOP : Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine,Prédnisone.

R- DHAP: Rituximab, Dexamethasone, Cytarabine ,Cisplatine

RT : Radiothérapie

SG : Survie globale

SI : Synapse immunologique

SSP : Survie sans progression

STAT3 : Signal Transducer and Activator of Transcription

TH : Lymphocyte T helper

TFH : lymphocyte T helper folliculaire

T $\alpha\beta$: Lymphocyte T alpha beta

T $\gamma\delta$: Lymphocyte T gamma delta

Treg : Lymphocyte T régulateur

TAM : Tumor associated macrophage

TCR : T cell receptor

TFH : lymphocyte T helper folliculaire

TGF : Transforming growth factor 8

TIL : Tumor infiltrating lymphocyte

TRAIL : TNF-related apoptosis inducing ligand

TLR : Toll like receptor

TNF : Tumor necrosis factor

TEP :Tomographie par émission de positon

TNF: Tumor necrosis factor

TRM: Transplant related mortality

V: Domaine variable

VEGF: vascular endothelial growthfactor

VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

VHC: Virus de l'hépatite C

VS: Vitesse de sédimentation

XIAP: X-linked inhibitor of apoptosis protein