

Approche pratique des lymphomes : rôle majeur du médecin généraliste face à l'explosion des nouvelles thérapeutiques

Practical approach of lymphomas : major role of general practitioner who has to face all these emerging drugs

D. Bron^{1,2}, R. Dewind³, B. Cantinieaux⁴, E. Woff⁵, M. Roelandts⁶, C. Moerman⁷, M. Lemort⁷, P. Heimann⁸, V. De Wilde¹, N. Meuleman^{1,2} et M. Maerevoet^{1,2}

¹Service d'Hématologie, Hôpital Erasme, ULB, ²Service d'Hématologie, Institut J. Bordet, ³Service d'Anatomopathologie, Institut J. Bordet, ⁴Laboratoire d'Hématologie, C.H.U. Saint-Pierre, ⁵Service de Médecine nucléaire, Institut J. Bordet, ⁶Service de Radiothérapie, Institut J. Bordet, ⁷Service d'Imagerie médicale, Institut J. Bordet, ⁸Service d'Anatomopathologie, cytogénétique, Institut J. Bordet

RESUME

Les lymphomes et les désordres apparentés représentent le groupe d'hémopathies malignes où les nouvelles thérapies ciblées ont permis des avancées spectaculaires ces dix dernières années. Parallèlement, la nouvelle classification O.M.S., basée sur l'immunologie de la tumeur, et ses anomalies cytogénétiques, permet enfin de mieux identifier chaque lymphome et de comparer des populations homogènes dans les études cliniques. Leur augmentation liée au vieillissement de la population et à d'autres facteurs encore à préciser, en fait un véritable défi thérapeutique pour demain. Nous avons tenté de rassembler les avancées les plus spectaculaires en mettant l'accent sur la collaboration de plus en plus cruciale avec le médecin généraliste, Les différentes questions posées par les patients seront discutées.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 237-47

ABSTRACT

Malignant lymphoma and other lymphoproliferative disorders represent a group of malignant hemopathies where immunotherapy has allowed spectacular progresses over the last ten years. The recent W.H.O. classification, based upon tumor immunology, and cytogenetical anomalies, allows a better identification of each lymphoma and the comparison of homogeneous populations within various clinical studies.

The increase in the incidence of non-Hodgkin lymphoma is related to the aging of the population as well as to other factors that are still to be analysed - a real challenge for the future.

We have tried to offer an overview of the latest therapeutical advances while focusing on the major role of general practitioner. The most frequency asked questions will be discussed.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 237-47

Key words : lymphoma, immunotherapy, targeted therapy

L'incidence des Lymphomes Non Hodgkiniens (LNH) ne cesse d'augmenter en Europe (10 à 15/100.000 habitants) chez les hommes aussi bien que chez les femmes^{1,2}. Les LNH sont cinq fois plus fréquents que la maladie de Hodgkin. Certains facteurs comme le vieillissement de la population, la prévalence des infections HIV, l'augmentation des transplantations d'organes solides influencent l'incidence accrue des lymphomes, mais de nombreuses causes restent encore inconnues. Le taux d'incidence est presque toujours comparable à celui de la population locale, ce qui suggère donc plutôt l'influence environnementale. Les fermiers et les agriculteurs sont particulièrement sensibles aux lymphomes (exposition chronique aux pesticides et autres dérivés organophosphorés).

A côté de ces facteurs s'ajoutent l'exposition aux radiations ionisantes et de nouvelles causes, essentiellement virales (tableau 1). En effet, l'*Epstein Barr virus* (EBV) associé depuis longtemps au LNH de type Burkitt en Afrique est aussi impliqué dans la pathogenèse des désordres lymphoprolifératifs post transplantation³.

• Virus :	EBV, HHV-8, HCV HIV
• Bactéries :	<i>Helicobacter pylori</i> <i>Borrelia F</i>
• Toxiques :	Colorant foncé Pesticides, engrais Vernis pour bois Benzène et dérivés
• Radiations ionisantes	

La relation VIH - lymphome est maintenant bien établie en Europe et aux Etats-Unis mais l'EBV pourrait être indirectement impliqué.

Le virus herpétique humain 8 (HHV-8), un virus à ADN récemment décrit dans le sarcome de Kaposi⁴, fut ensuite observé dans le liquide pleural d'un " lymphome des cavités " ⁵. Ce virus est aussi observé dans certaines maladies de Castelman multicentrique associées ou non à l'HIV. Le virus de l'hépatite C a été décrit en association avec certains lymphomes B mais ce virus n'étant pas directement oncogénique, son implication est plutôt liée à la stimulation antigénique chronique. Des infections bactériennes ont également été décrites en association avec des lymphomes : *Helicobacter pylori* et *Chlamydia psittaci* (maltome), *Borrelia burgdorferi* (lymphome cutané de la zone marginale). Enfin, la nature " héréditaire " des lymphomes reste controversée, mais une histoire familiale de lymphome augmente le risque de désordres lymphoprolifératifs, ce qui suggère néanmoins une implication génétique dans certains lymphomes.

Le diagnostic de lymphome repose essentiellement sur les biopsies le plus souvent ganglionnaires.

En 1994, la " REAL " (*Revised European American Lymphoid*) CLASSIFICATION⁶, proposée par un groupe international d'experts en pathologie, résulte d'une meilleure connaissance tant sur le plan de la pathologie et de l'immunophénotypage que sur le plan de la cytogénétique et de la biologie moléculaire. Cette classification - très reproductible par les pathologistes - a permis d'identifier de nouvelles entités anatomo-cliniques sous-évaluées auparavant comme les lymphomes du manteau, les lymphomes diffus du médiastin... mais surtout de donner une liste de pathologies bien identifiées par la combinaison de la

Tableau 2a : La classification W.H.O./O.M.S. des lymphomes B.

- B-Cell Neoplasms*
- I. *Precursor B-cell neoplasm : Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma*
 - II. *Peripheral B-cell neoplasm*
 1. *B-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia/*
small lymphocytic lymphoma
 2. *Lymphoplasmacytoid lymphoma / Immunocytoma*
 3. *Mantle cell lymphoma*
 4. *Follicle center lymphoma, follicular*
Provisional cytologie grades : I [small cell], II [mixed small and large cell], III_A [large cell, CD10⁺]
 5. *Marginal zone B-cell lymphoma*
Extranodal (MALT-type +/- monocytoid B cells)
Nodal (+/- monocytoid B cells)
Splenic marginal zone lymphoma (+/- villous lymphocytes)
 6. *T-cell rich B cell lymphomas*
 7. *Hairy cell leukemia*
 8. *Plasmablastic lymphoma*
 9. *Diffuse large B-cell lymphom* + Follicular grade III_B*
Subtype : Primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma,
primary cutaneous B lymphoma (leg), CNS, ALK=
 10. *Burkitt's lymphoma*
 11. *High-grade B-cell lymphoma, Burkitt-lik**

* Blood 2009 ; 114 : 937-51

Tableau 2b : La classification R.E.A.L. des lymphomes T.

- T-cell and putative NK-cell neoplasms*
- I. *Precursor T-cell neoplasm : precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia*
 - II. *Peripheral T-cell and NK-cell neoplasms*
 1. *T-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia*
 2. *Large granular lymphocyte leukemia (LGL)*
T-cell type - NK-cell type
 3. *Mycosis fungoides / sezary syndrome*
 4. *Peripheral T-cell lymphomas, unspecified**
Provisional cytologic categories : medium sized cell, mixed medium and large cell, lymphoepithelioid cell
Hepatosplenic y 8 T-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma
 5. *Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AILD)*
 6. *Angiocentric lymphoma*
 7. *Intestinal T-cell lymphoma (+/- enteropathy associated)*
 8. *Adult T-cell lymphoma/leukemia (ATL/L)*
 9. *Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), CD30⁺, T- and null cell types*

* Blood 2009 ; 114 : 937-51

morphologie, l'immunophénotype, les caractéristiques génétiques et cliniques⁷⁻⁹. C'est aujourd'hui la classification O.M.S. (Blood 2009 ; 114 : 937-51) qui est la référence pour les pathologistes ; elle inclut en outre les pathologies néoplasiques myéloïdes et hystiocytiques en définissant des entités anatomo-cliniques avec caractéristiques cytogénétiques et moléculaires propres.

EVALUATION DE L'EXTENSION DU LYMPHOME

L'arrivée de la TEP (Tomographie à Emission de Positrons) et particulièrement de la TEP associée au scanner (PET/CT) a révolutionné le " staging " des lymphomes. Elle permet d'obtenir une information " fonctionnelle " des masses / ganglions détectés au scanner classique¹⁰.

Ce chapitre ne nous permet pas de détailler l'apport de cette technique dans chaque sous-groupe de lymphomes, mais déjà plusieurs protocoles cliniques ont étudié la valeur pronostique d'une TEP négative après deux (lymphomes de Hodgkin) ou quatre cures de traitement (pour les autres lymphomes) et son impact dans la définition de la rémission complète est déjà entériné dans les critères de Cheson¹¹.

INDEX PRONOSTIQUE INTERNATIONAL (IPI) DES LYMPHOMES AGRESSIFS

L'hétérogénéité observée en termes de survie au sein de chaque sous-groupe histologique a fait comprendre l'importance de déterminer des facteurs pronostiques indépendants de l'histologie¹²⁻¹⁴. Plus de 3.000 malades ont été analysés et cinq facteurs ont été retenus : l'âge, le stade, le " Performance Status ", l'infiltration extranodale et le taux sérique de LDH. Ces facteurs et leur valeur pronostique en termes de réponse et de survie, après traitement à base d'anthracycline pour un lymphome agressif, sont résumés dans le tableau 3, et définissent 4 groupes pronostiques (faible, intermédiaire faible, intermédiaire élevé et risque élevé)¹⁵.

Tableau 3 : Lymphomes non Hodgkiniens (NEJM, 1993).

Facteurs pronostiques définissant l'index pronostique international (IPI) des lymphomes diffus à grandes cellules :
• LDH > N
• ECOG Performance status > 1
• Stades 3 - 4
• Infiltration extranodale > 1
• Age > 60 ans

L'intérêt de cet index pronostique international (IPI) - aussi adapté à l'âge (aa IPI) - s'est rapidement imposé dans la communauté médicale car il permet de proposer des stratégies thérapeutiques adaptées (les plus toxiques n'étant justifiées que pour les cas les plus sombres) et de comparer les essais thérapeutiques entre eux.

Il existe toutefois d'autres facteurs pronostiques intéressants qui n'ont vraisemblablement pas pu être

pris en compte dans l'IPI par manque de disponibilité des données. Il s'agit entre autres de l'index de prolifération tumorale (Ki-67) ou de l'expression de mutations génétiques (Bcl-2, P53, bcl-6, CMYC ...). Cet index pronostique a aujourd'hui été adapté aux lymphomes folliculaires (FLIPI) (tableau 4a)¹⁶ et aux lymphomes du manteau (MIPI) (tableau 4b)¹⁷. Ces deux derniers index pronostiques - et en particulier le FLIPI - sont toutefois encore controversés par certains auteurs.

Tableau 4a : Score FLIPI pour les lymphomes folliculaires.

Nb de facteurs de risque	Score FLIPI	Proportion de patients (%)	Survie générale	
			à 5 ans (%)	à 10 ans (%)
0 ou 1	Faible	36	91	71
2	Intermédiaire	37	78	51
3 ou plus	Elevé	27	53	36

Facteurs affectant la survie
 Age > 60 ans
 Stade Ann Arbor III-IV
 Nombre de sites ganglionnaires > 4
 LDH > la normale
 Hémoglobine < 12 g/dl
 (Solal-Celigny *et al.* Blood 2004)

Tableau 4b : Mantle Cell Prognostic Index (MIPI, Blood 2008).

Points	Age	ECOG / PS	LDH	Leuco 10/L
0	< 50	0 - 1	< 0,67	< 6.700
1	50 - 59	-	0,67 - 0,99	6.700 - 9.999
2	60 - 69	2 - 4	1,0 - 1,49	10.000 - 14.999
3	≥ 70	-	≥ 1,5	≥ 15.000

Chaque patient peut avoir un maximum de 11 points dérivés de chacun des 4 paramètres. Les patients avec 0 - 3 points sont classifiés comme " faible risque ", 4 - 5 points " risque intermédiaire " et ≥ 6 points " haut risque "

TRAITEMENT DES LYMPHOMES INDOLENTS

Traitement des lymphomes folliculaires

Parmi les lymphomes indolents, le plus fréquent est le lymphome folliculaire (22 % des lymphomes non Hodgkiniens).

Ce lymphome exprime les anticorps membranaires CD 10, CD 20, CD 79b, FMC7.

Le traitement de première ligne des lymphomes folliculaires est déterminé principalement par les facteurs pronostiques (FLIPI) de la maladie, mais surtout par les plaintes du patient et le volume tumoral (critères GELF).

Les lymphomes folliculaires sont particulièrement sensibles à la radiothérapie et les stades précoces (I ou II non bulky) sont généralement traités par

radiothérapie avec 50 % (65 % pour les CS I et 25 % pour les CS II) de survie sans rechute à 10 ans [54]¹⁸. Les études qui ont combiné chimiothérapie et radiothérapie à ce stade augmentent parfois la survie sans rechute mais restent sans impact sur la survie globale¹⁹⁻²¹.

Lorsque le lymphome est au stade III ou IV, la survie médiane des lymphomes folliculaires asymptomatiques peut encore être supérieure à 10 ans. Il est important d'identifier ces malades " *low risk* " (FLIPI ≤ 2) car on est en droit de proposer à ces patients une " *expectative armée* " ²²⁻²³. Certains patients présenteront des rémissions spontanées, d'autres resteront en observation durant plus de 7 ans en moyenne.

Lorsque la maladie progresse ou entraîne des symptômes généraux, différentes approches par chimiothérapies et/ou radiothérapie offrent des réponses objectives (60-80 %) mais la durée médiane de ces réponses n'excède généralement pas 36 mois et la courbe de survie démontre la tendance inexorable à la rechute²².

L'immunothérapie et en particulier, l'interféron alpha (IFN- α), seul ou associé à une combinaison de chimiothérapie à base d'adriamycine, est efficace dans les lymphomes folliculaires^{26,27}. Le traitement de maintenance par l'IFN- α prolonge la durée de rémission²⁸, mais la qualité de vie est souvent compromise. Ce traitement est aujourd'hui abandonné au profit de l'immunothérapie par le rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20). Généralement administré à la dose de 375 mg/m²/semaine x 4, le rituximab entraîne la lyse des cellules lymphomateuses via différents mécanismes : fixation du complément humain, ADCC (*Antibody Dependent Cell Cytotoxicity*) et induction directe d'apoptose²⁹.

Ce traitement est déjà très efficace seul³⁰, mais combiné à la polychimiothérapie de type CHOP, l'effet est encore plus spectaculaire : jusqu'à 100 % de réponses objectives³¹⁻³⁶. Les effets secondaires observés chez un tiers des patients consistent en fièvre, frissons, rash mais occasionnellement aussi hypotension ou œdème de Quincke³². Une méta-analyse a confirmé également le bénéfice en survie après immuno-chimiothérapie.

Le rôle du traitement de maintenance par rituximab est utile mais la survie n'est pas supérieure si l'on réintroduit le rituximab lors de la progression³⁷.

Les traitements de rattrapage dans les lymphomes indolents comprennent les analogues des purines (fludarabine, 2CDA) seuls ou combinés à d'autres chimiothérapies (FND, FC) avec des réponses objectives qui varient de 30 à 90 % selon les études mais pas de bénéfice clair en survie globale^{25,35,37,38}.

D'autres traitements biologiques (lenalidomide, revlimid, idelalisib, ...) combinés au rituximab se

révèlent également très prometteurs³⁸.

D'autres approches thérapeutiques s'intéressent à l'immunothérapie par anticorps monoclonaux chimériques ou murins couplés à un radio-isotope (= Radio-Immuno-Thérapie)^{29,39,40}.

L'anticorps monoclonal le plus utilisé est l'anti-CD20, un anticorps dirigé contre un antigène transmembranaire stable, exprimé à la surface de 90 % des lymphomes B (IDEC C2B8), couplé à l'Yttrium 90. Cette approche par RIT permet d'obtenir jusqu'à 80 % de réponses dont 50 % de réponses complètes chez des patients prétraités^{41,42}. Les résultats semblent d'autant meilleurs que des doses myélo-ablatives d'anticorps radio-marqués - suivies de réinfusions de cellules souches médullaires autologues - sont administrées aux patients^{43,44}. Cette approche a également été utilisée en consolidation chez des patients en 1^{re} rémission complète ou partielle. La survie sans progression est significativement améliorée (36 vs 13 mois) mais le bénéfice en termes de survie n'est pas démontré (FIT trial).

La bendamustine, un dérivé de la méchloréthamine, a été introduite dans le traitement des lymphomes indolents seul ou avec rituximab après rechute ou maladie réfractaire (réponse globale 84 % dont 29 % de réponses complètes et une survie sans progression de 9,7 mois⁴⁵. Combinée au rituximab (BR), la bendamustine donne des résultats excellents comparables au R CHOP⁴⁶.

Toutefois, devant ce tableau de rechutes continues même après chimiothérapie intensive, certains auteurs ont proposé l'autogreffe⁴⁷⁻⁴⁹. Le rôle de la purge *ex vivo* par anti-CD20 n'est pas démontré (CUP trial) mais les patients en rémission complète, greffés avec une moelle PCR négative, ont une survie sans rechute prolongée - voire une guérison⁵⁰. Il est donc recommandé de greffer ces patients avec des cellules souches hématopoïétiques purgées *in vivo* après obtention d'une rémission complète moléculaire.

Traitement des maltomes

Les lymphomes du " MALT " (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) requièrent une attention particulière car ils sont souvent extra-nodaux avec l'infiltration gastrique comme localisation la plus fréquente. Ils appartiennent au groupe des lymphomes de la zone marginale qui comprennent aujourd'hui 3 entités : a) les lymphomes de type " MALT " extra-nodaux, b) les lymphomes nodaux de la zone marginale et c) les lymphomes spléniques villeux primitifs.

Ces lymphomes expriment les antigènes de surface CD 20, CD 22, CD 79b. Dans le cadre des lymphomes gastriques, l'*Helicobacter pylori* (HP) joue un rôle prépondérant par la stimulation antigénique chronique et l'inflammation chronique qui peut induire le développement d'un lymphome type " MALTOMA " d'abord polyclonal et ensuite monoclonal avec

acquisition d'anomalies cytogénétiques [tris 3, t(11;18)].

Lorsque le lymphome est limité à la muqueuse, l'éradication de l'HP par des antibiotiques adéquats (amoxicilline, métronidazole et oméprazole) permet d'induire une rémission complète du lymphome, et peut-être une guérison. Des endoscopies - biopsies répétées sont indispensables pour suivre ces patients qui en cas de résistance ou de rechute peuvent être guéris par radiothérapie locorégionale (30 Gy en 4 semaines). Le rôle de la chirurgie reste controversé.

Pour les patients avec une rechute systémique, il n'y a pas de recommandations claires. Les alkylants, l'immunothérapie par rituximab, mais surtout une combinaison de ces deux approches⁵¹ sont autant de possibilités thérapeutiques qui permettent un bon contrôle de la maladie. Les schémas contenant de l'adriamycine sont réservés aux patients avec une forte masse tumorale ou des symptômes généraux⁵¹.

Concernant les " maltomes " à localisation non gastrique (orbite, thyroïde, glande salivaire, poumons, peau...), d'autres pathogènes doivent être recherchés (*Borrelia*, *Chlamydothryla psittaci*, *Campylobacter jejuni*, HCV...). L'histoire est le plus souvent indolente mais les rechutes sont fréquentes. La radiothérapie, lorsqu'elle est permise, est une bonne alternative thérapeutique (25-35 Gy). Ces lymphomes sont aussi très sensibles à la RIT. Lorsqu'un germe est identifié, le traitement antibiotique s'impose dans un premier temps mais les monochimiothérapies associées ou non au rituximab restent le traitement de choix en première ligne⁵².

La forme splénique du lymphome de la zone marginale touche souvent des femmes plus âgées. La splénectomie est le traitement de choix et permet de contrôler la maladie pendant plusieurs années. L'éradication des germes identifiés (HCV, *H. pylori*) doit rester une priorité. Le rituximab est une alternative pour les patients inopérables.

Traitement des mycosis fungoïdes

Le mycosis fungoïde (MF) est le plus fréquent des lymphomes indolents à cellules T. Ces lymphomes expriment les anticorps de surface CD 3, CD 4, CD 7, CD 52. Le stade de la maladie est établi selon une classification propre aux lymphomes T cutanés qui tient compte de l'extension cutanée, du type de lésions cutanées, de la présence de ganglions ou d'autres organes envahis (tableau 5). Les MF étendus mais sans atteintes ganglionnaires sont généralement traités par PUVA thérapie associée ou non à l'Interféron, la radiothérapie localisée ou le bain d'électron, la photophérèse, les topiques locaux de stéroïdes ou de moutarde azotée. Le méthotrexate à faible dose (25 mg/sem PO) et le bexarotène (4 x 75 mg/J PO) sont utilisés pour les stades IIB. Les atteintes ganglionnaires et/ou viscérales seront traitées par polychimiothérapie (CHOP-like) ou analogues de purines (fludarabine, 2CDA) mais les durées de réponse à ce

Tableau 5 : Stadification des lymphomes.

Cutanés à cellules T				
Classification		Description		
T	T1	Lésions, plaques ou papules < 10 % de la surface		
	T2	Lésions, plaques ou papules > 10 % de la surface		
	T3	Présence d'une ou plusieurs tumeurs cutanées		
	T4	Erythrodermie		
N	N0	Cliniquement normaux, non atteints histologiquement		
	N1	Cliniquement anormaux, non atteints histologiquement		
	N2	Cliniquement normaux, atteints histologiquement		
	N3	Cliniquement anormaux, atteints histologiquement		
B	B0	Absence de cellules atypiques circulantes		
	B1	Présence de cellules atypiques circulantes		
M	M0	Absence d'atteinte histologique		
	M1	Présence d'une atteinte histologique		

Stades	TNM Classification			Survie globale / 5 ans (%)
IA	T1	N0	M0	> 95
IB	T2	N0	M	75 - 85
IIA	T1-2	N1	M0	50 - 75
IIB	T3	N0-1	M0	40 - 65
IIIA	T4	N0	M0	40 - 55
IIIB	T4	N1	M0	40 - 55
IVA	T1-4	N2-3	M0	15 - 40
IVB	T1-4	N2-3	M1	0 - 15

stade sont d'environ 12 mois. Plusieurs molécules très prometteuses sont actuellement en phase II - III dans le traitement des mycosis fungoïdes : les inhibiteurs d'histone déacétylase (SAHA, Desipeptide), les anticorps monoclonaux chimériques ou humanisés anti-CD52 (alemtuzumab) ou anti-CD4, les rétinoïdes (bexarotène, Targretin®) et le lénalidomide (Revlimid®). Les chimiothérapies intensives suivies d'autogreffe et éventuellement d'allogreffe sont aujourd'hui réservées aux patients réfractaires, mais les premiers patients greffés suggèrent un potentiel curatif de l'allogreffe dans ces lymphomes T⁵³.

TRAITEMENT DES LYMPHOMES AGRESSIFS

Lymphomes diffus B à grandes cellules

Ce type de lymphome est le plus fréquent des LNH (35 %). Il exprime CD 20, CD 22, CD 79b, FMC7. Lorsque le lymphome est localisé (stade I ou II non bulky de Ann Arbor), le traitement recommandé est une immuno-poly-chimiothérapie (6 x R-CHOP)⁵⁴ ; en effet, une étude a démontré la supériorité de la chimiothérapie seule comparée à 3 cures de CHOP suivies de radiothérapie⁵⁵ avec 90 % (*versus* 81 %) de survie globale et 82 % (*versus* 74 %) de survie sans rechute à 5 ans. La radiothérapie seule ne dépasse pas 50 % de guérison⁵⁶. Les localisations testiculaires,

même si elles sont le plus souvent localisées, ont un pronostic plus sombre et un risque accru d'infiltration méningée. Ces patients doivent recevoir en outre une radiothérapie locorégionale et une prophylaxie méningée.

Lorsque le lymphome est plus étendu (stade II-IV), les chimiothérapies de type R-CHOP ou R-ACVBP restent les chimiothérapies recommandées⁶¹⁻⁶³.

Les études comparant R-CHOP-21 et R-CHOP-14 n'ont pas révélé de bénéfice chez les patients âgés mais bien chez les patients de moins de 70 ans. L'étude de GELA - où 541 patients en RC après 4 cures d'induction sont randomisés entre consolidation par chimiothérapie ou autogreffe de cellules souches - est la première à démontrer un bénéfice en survie (65 *versus* 52 %) et en survie sans rechute (59 *versus* 39 %) mais uniquement dans le groupe avec 2 ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic selon l'IPI [37]⁶⁴. Ces résultats sont confirmés par l'étude de Santini et collègues⁶⁵, mais toujours controversés aux Etats-Unis¹⁵.

Lymphomes agressifs en rechute

Environ 50 % des patients en rechute répondront à une chimiothérapie de deuxième ligne (R-DHAP, R-ESHAP, R-ICE)^{66,67}. L'étude PARMA a mis en évidence que seuls les patients encore sensibles à la chimiothérapie de rattrapage (DHAP) bénéficieront de la chimiothérapie intensive suivie de réinfusion de cellules souches (46 % de survie sans rechute à 5 ans dans le groupe transplanté *versus* 12 % dans le groupe traité par DHAP)⁶⁸. Ainsi, selon le consensus international, les patients en rechute "chimio-sensible" de moins de 65 ans devront-ils être traités par autogreffe de moelle après obtention d'une deuxième rémission^{69,70} ? Cette étude a aussi apporté des informations en termes de pronostic à la rechute ; ainsi est-il démontré que l'IPI s'applique aux patients à la rechute et que ce sont surtout les patients avec un IPI 1 qui bénéficieront à long terme de l'autogreffe⁷¹. Un autre facteur pronostique indépendant de l'IPI s'ajoute chez ces patients en rechute, c'est la durée de la première rémission⁷². Des études récentes ont comparé divers schémas de rattrapage, combiné ou non au rituximab. L'étude CORAL du GELA n'a pas démontré de différence significative entre le RICE et le R-DHAP⁷³, sauf les DLBCL de type non GC.

Lymphome du manteau

Les lymphomes du manteau (6 % des LNH) sont généralement reconnus comme une entité anatomo-clinique de mauvais pronostic dont la survie médiane est de trois à quatre ans.

Il semble toutefois démontré actuellement qu'un sous-groupe de LNH du manteau (Ki 67 low) se comporte de manière beaucoup plus indolente^{74,75}. Ce lymphome se caractérise par l'expression de l'antigène membranaire CD 5, CD 20, FMC7+, CD23-, et la

présence de l'oncogène Bcl-1 (t[11;14]). Sur le plan clinique, ces lymphomes touchent plutôt une population plus âgée et infiltrent très souvent la moelle osseuse et le sang périphérique¹⁴. Les résultats de la chimiothérapie à base d'adriamycine (CHOP-like) restent décevants à long terme⁷⁶. Les combinaisons à base de cisplatine ou de fludarabine améliorent le taux de rémissions complètes⁷⁷. Hiddeman et d'autres ont démontré le bénéfice de l'autogreffe de cellules souches en première rémission⁷⁸⁻⁸².

Le rôle bénéfique du rituximab associé à la cytarabine arabinoside (haute dose) en induction ou en maintenance, est déjà démontré en termes de survie sans rechute^{83,84}. Ces lymphomes sont également sensibles à la radiothérapie et la RIT. L'effet GVL est également démontré dans ce sous-groupe.

Récemment, le bortézomib couplé au CHOP (RV-CAP) se révèle supérieur à tout ce qui a été décrit jusqu'à présent^{84,85}. En rechute, le temsirolimus un inhibiteur de mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) montre une réponse globale de 38 % avec une réponse rapide entre 1 et 8 mois (médiane 1 mois)⁸⁷.

Enfin, l'ibrutinib (Inhibiteur de BTK) donne des résultats spectaculaires (60 % RC) dans ce type de lymphome en rechute.

Lymphomes lymphoblastiques et Burkitt

Différents lymphomes appartiennent au groupe des lymphomes de très haute malignité : les lymphomes lymphoblastiques T ou B, les lymphomes de Burkitt, les lymphomes de l'adulte associés à l'HTLV, et les lymphomes EBV+ post transplantation (PTLD). Ces lymphomes ont un tropisme marqué pour le système nerveux central et sont souvent traités selon les protocoles plus intensifs type de "leucémie aiguë lymphoblastique" avec prophylaxie du SNC⁸⁷.

Les lymphomes de Burkitt se caractérisent par la translocation du gène C-MYC sur le chromosome 8 et malgré trois présentations cliniques reconnues (endémique, sporadique et associée aux immunodépresseurs), le traitement reste similaire.

Avant de débiter le traitement, il est important d'estimer la masse tumorale (LDH, PET/CT), l'infiltration médullaire (par biopsie osseuse) et l'infiltration du système nerveux central. Il faudra également tenir compte de l'association avec l'HIV, les co-morbidités cardiaques, l'âge du patient avant de prendre une décision thérapeutique.

Les recommandations thérapeutiques ne sont pas encore clairement établies mais il existe un consensus pour utiliser des schémas intensifs courts (CODOX/IVAC, Hyper CVAD) associés à du rituximab et une prophylaxie intra-thécale (méthotrexate) éventuellement suivis d'une autogreffe de cellules souches dans les hauts risques de rechute. Les schémas les plus modernes permettent d'obtenir des

rémissions complètes de l'ordre de 80 à 100 % et des survies globales de 50 %⁸⁷⁻⁸⁹.

Lymphomes agressifs chez les patients âgés

Plus de 50 % des patients porteurs de lymphomes non hodgkiniens ont 60 ans et plus alors que l'âge > 60 est un des facteurs de l'IPI. Ces patients ont souvent des fonctions vitales (rénale, pulmonaire, cardiaque, ...) altérées ainsi qu'une réserve médullaire plus pauvre compromettant l'administration de doses optimales de chimiothérapie. Toutefois, si " l'évaluation gériatrique " du patient est satisfaisante, des traitements de type R-CHOP induisent le même taux de RC et de survie globale que chez des patients plus jeunes⁶⁰. L'addition de facteurs de croissance (G-CSF) est recommandée par les *guidelines* de l'ASCO et de l'EORTC pour réduire les neutropénies fébriles, mais aussi maintenir le rapport dose/intensité de la chimiothérapie⁵².

Dans l'étude allemande (Ricovert Go), le RCHOP-14 s'est révélé supérieur au CHOP-14 en survie globale et survie sans rechute⁹⁰ mais le RCHOP-14 n'est pas supérieur au RCHOP-21 (ASH2009). Pour les patients chez qui la fonction cardiaque ne permet plus les anthracyclines, des schémas combinant chlorambucil, étoposide, procarbazine et prednisone sont une alternative intéressante⁹¹. Ils peuvent se donner sous une forme orale, ce qui est un autre avantage. Il n'est pas recommandé de substituer l'adriamycine par la mitoxantrone sauf si les comorbidités cardiaques l'imposent⁹² et des schémas type VNCP-B ont démontré leur activité⁹³.

Chez les patients âgés (80 +) le R-mini-CHOP est une alternative peu toxique et dont l'efficacité n'est pas négligeable⁹⁴.

Lymphomes T périphériques

Les lymphomes T périphériques représentent 15 % des lymphomes non Hodgkiniens et restent des lymphomes particulièrement difficiles à maintenir en rémission complète à long terme. Le rôle des anticorps monoclonaux (cf. anti CD52 = MabCampath®) est toujours en cours d'évaluation mais seulement 50 % des LNH T périphériques expriment cet antigène. Seules l'autogreffe⁹⁶ et peut-être l'allogreffe de cellules souches - cf. ci-dessous - induisent des rémissions complètes de longue durée.

ROLE DU MEDECIN GENERALISTE

Le médecin traitant sera de plus en plus confronté avec les traitements anti-cancéreux qu'ils soient chimiothérapiques, immunologiques ou biologiques. La population vieillit (60 % des personnes cancéreuses ont plus de 60 ans) et ils préfèrent des soins à domicile. Nos autorités de la santé souhaitent développer l'hôpital à domicile (HAD) à la française, et enfin, les nouveaux traitements sont plus souvent oraux ou administrés par la voie sous-cutanée.

Il est donc indispensable que les toxicités et les effets secondaires - si différents de la chimiothérapie - ne soient pas ignorés du médecin de famille (fatigue, allergie, diarrhées, nausées, thromboses, neuropathies...) (tableau 6).

Tableau 6 : Effets secondaires spécifiques de thérapies ciblées

Rituximab (Mabthera®)	allergie, hypo-gammaglobulinémie
Bortezomib (Velcade®)	rash, thrombopénie, neuropathie
Ibrutinib (Imbruvica®)	fatigue, hyperleucocytose, hémorragie, fibrillation auriculaire
Idelalizib (Zytedig®)	fatigue, diarrhées importantes
Brentuximab vedotin (Adcetris®)	neuropathie
Bexarotène (Targretin®)	hypothyroïdie centrale, hypercholestérolémie
Romidepsine (Istodax®)	toxicité hématologique, troubles digestifs, fatigue
Thalidomide (Thalidomide®)	somnolence, neuropathie
Lenalidomide (Revlimid®)	neutropénie, anémie, thrombopénie, thrombo-embolie

Le médecin traitant est aussi celui qui peut veiller à l'adhérence au traitement et aux interactions médicamenteuses (ou alimentaires) de ces nouvelles drogues : par exemple sous Glivec® (pour une leucémie myéloïde chronique), le patient ne peut consommer du jus de pamplemousse. Certains antibiotiques risquent d'augmenter l'activité du médicament, le rendant plus toxique et inversément.

Nous développons activement des outils pour faciliter la collaboration avec le MT (cahiers comprenant traitements administrés, contre-indications médicamenteuses et effets secondaires des médicaments prescrits et numéros de téléphone de l'hématologue responsable et de l'infirmière coordinatrice).

Enfin, que ce soit avant, durant ou après le traitement, le patient se pose énormément de questions pratiques (fatigue, alimentation, activité sportive, relation sexuelle, travail, assurances) qui méritent une discussion approfondie afin d'assurer les meilleurs soins aux patients.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Devasa SS, Blot WJ, Stone BJ, Miller BA, Tarone RE, Fraumani JF Jr : Recent cancer trends in the United States. J Natl Cancer Inst 1995 ; 87 : 175-82
2. Greiner TC, Medeiros LJ, Jaffe ES : Non-Hodgkin's Lymphoma. Cancer 1995 ; 75 : 370-80

3. Ho M, Miller G, Atchinson RW *et al.* : Epstein-Barr virus infections and DNA hybridization studies in posttransplantation lymphoma and lymphoproliferative lesions ; the role of primary infection. *J Infect Dis* 1985 ; 152 : 876-86
4. Chang Y, Cesarman E, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS : Identification of herpes-like DNA in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994 ; 266 : 1865-9
5. Nador RG, Cesarman E, Dawson DB, Ansari MQ, Said J, Knowles DM : Primary effusion lymphoma : a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated Herpes virus. *Blood* 1996 ; 88 : 645-56
6. 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
7. Armitage JO, Weisenburger DD : For the non-hodgkin's lymphoma classification project : new approach to classifying non-hodgkin's lymphomas : clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2780-95
8. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J *et al.* : World health organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues : report of the clinical advisory committee meeting Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 3835-49
9. The non-Hodgkin's lymphoma classification project : a clinical evaluation of the International lymphoma study group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997 ; 89 : 3909-18
10. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L *et al.* : Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma : Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 3048-58
11. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME *et al.* : Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 579-86
12. Gospodarowicz MK, Bush RS, Brown TC, Chua T : Prognostic factors in nodular lymphomas : a multivariate analysis based on the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984 ; 10 : 489-97
13. Lopez-Guillermo A, Montserrat E, Bosch F *et al.* : Applicability of the International Index for aggressive lymphomas to patients with low-grade lymphoma. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 1343-8
14. Samaha H, Dumontet C, Ketterer N *et al.* : Mantle cell lymphoma : a retrospective study of 121 cases. *Leukemia* 1998 ; 12 : 1281-7
15. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR *et al.* : A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 987-94
16. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P *et al.* : Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004 ; 104 : 1258-65
17. Hoster E, Dreyling M, Klapper W *et al.* : A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008 ; 112 : 2583
18. MacManus MP, Hoppe RT : Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma ? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1282-90
19. Besa PC, McLaughlin PW, Cox JD, Fuller LM : Long term assessment of patterns of treatment failure and survival in patients with stage I or II follicular lymphoma. *Cancer* 1995 ; 75 : 2361-7
20. Carde P, Burgers JMV, Van Glabbeke M *et al.* : Combined radiotherapy-chemotherapy for early stage non-Hodgkin's lymphoma : the 1975-1980 EORTC controlled lymphoma trial. *Radiation Oncol* 1984 ; 2 : 301-12
21. Nissen NI, Ersboll J, Hansen HS *et al.* : A randomized study of radiotherapy versus radiotherapy plus chemotherapy in stage I non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1983 ; 52 : 1-7
22. Horning SJ, Rosenberg SA : The natural history of initially untreated low-grade non hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 1471-5
23. Brice P, Bastion Y, Lepage E *et al.* : Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine or interferon alfa : a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. JCO* 1997 ; 15 : 1110-7
24. Cole BF, Solal-Celigny P, Gelber RD *et al.* : Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alfa-2b treatment for advanced follicular lymphoma : an aid to clinical decision making. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2339-44
25. Falkson CI : Fludarabine : a phase II trial in patients with previously treated low-grade lymphoma. *Am J Clin Oncol* 1996 ; 19 : 268-70
26. Smalley RV, Andersen JW, Hawkins MJ, *et al.* : Interferon alfa combined with cytotoxic chemotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1336-41
27. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N *et al.* : Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1608-14
28. Hagenbeek A, Carde P, Meerwaldt JH *et al.* : Maintenance of remission with human recombinant interferon alfa-2a in patients with stages III and IV low-grade malignant non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 41-7
29. Maloney DG, Press OW : Newer treatments for non-Hodgkin's Lymphoma : monoclonal antibodies. *Oncology* 1998 ; 10 : 63-76
30. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA *et al.* : Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *JCO* 2002 ; 20 : 4261-7
31. Czuczman MS, Grillo-Lopez AI, White CA, *et al.* : Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 268-76
32. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N *et al.* : Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma : a multicenter phase II study. *Blood* 1998 ; 92 : 1927-32
33. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P *et al.* : Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4579-86
34. Herold M, Haas A, Srock S *et al.* : Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma : an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1986-92

35. Hiddeman W, Kneba M, Dreyling M *et al.* : Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone : results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005 ; 106 : 3725-32
36. Salles G, Mounier N, de Guibert S *et al.* : Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients : results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008 ; 112 : 4824-31
37. Kahl BS, Hong F, Williams ME *et al.* : Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low tumor burden follicular lymphoma ; eastern cooperative oncology group protocol e4442. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 3096-102
38. Fruman DA, Cantley LC : Idelalisib-a PI3k inhibitor for B-cell cancers. *N Engl J Med* 2014, 370 : 1061-2
39. de Rooij MF, Kuil A, Kater AP, Kersten MJ, Pals ST, Spaargaren M : Ibrutinib and idelalisib synergistically target BCR- controlled adhesion in MCL and CLL : a rationale for combination therapy. *Blood* 2015 ; 125 : 2306-9
40. Press OW, Appelbaum F, Ledbetter JA *et al.* : Monoclonal antibody 1F5 (anti-CD20) serotherapy of human B cell lymphomas. *Blood* 1987 ; 69 : 584-91
41. Witzig TE, White CA, Wiseman GA *et al.* : Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20+ B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 3793-803
42. Zelenetz A.D. : Radioimmunotherapy for lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1999 ; 11 : 375-80
43. Liu SY, Eary TF, Petersdorf SH *et al.* : Follow-up of relapsed B-cell lymphoma patients treated with iodine-131-labeled anti-CD20 antibody and autologous stem-cell rescue. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 3270-8
44. Morschhauser F, Brice P, Fermé C *et al.* : Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma : results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *JCO* 2008 ; 26 : 5980-7
45. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP *et al.* : Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma : results from a Multicenter Study. *Cancer* 2010 ; 116 : 106-14
46. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G *et al.* : Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustin plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first line treatment for patient with indolent and mantle cell lymphomas : an open label multicenter randomized phase 3 non inferiority trial. *Lancet* 2013 ; 381 : 1203-10
47. Rohatiner AZS, Johnson PWM, Price CGA *et al.* : Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy for recurrent follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 1177-84
48. Bastion Y, Brice P, Haioun A *et al.* : Intensive therapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in 60 patients with poor prognosis follicular lymphoma. *Blood* 1995 ; 86 : 3257-62
49. Freedman AS, Gribben JG, Neuberg D *et al.* : High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma during first remission. *Blood* 1996 ; 88 : 2780-6
50. Gribben JG : How I treat indolent lymphoma. *Blood* 2007 ; 109 : 4617-26
51. Zucca E, Conconi A, Laszlo D *et al.* : Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal zone B lymphoma : 5 year analysis of the IELSG-19 randomized study. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 565-72
52. Thieblemont C, Coiffier B : Lymphoma in older patients. *JCO* 2007 ; 25 : 1916
53. Vose JM : Peripheral T cell non Hodgkin's Lymphoma. *Hematol Oncol Clin Am* 2008 ; 22 : 997-1005
54. Reyes F, Lepage E, Ganem G *et al.* : ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1197
55. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR *et al.* : Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate-and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 21-6
56. Kaminski MS, Coleman CN, Colby TV, Cox RS, Rosenberg SA : Factors predicting survival in adults with stage I and II large-cell lymphoma treated with primary radiation therapy. *Ann Intern Med* 1986 ; 104 : 747-56
57. Coiffier B, Thieblemont C, Vanden Neste E *et al.* : Long term outcome of patients in the LNH-98-5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients : a study by the groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. *Blood* 2010 ; 116 : 2040-5
58. Armitage JO : How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2007 ; 110 : 29
59. Pfreundschuh M, Poeschel V, Zeynalova S *et al.* : Optimization of rituximab for the treatment of diffuse large b cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 4127-33
60. Firescu R, Muylle K, Roelandts M *et al.* : Non Hodgkin's lymphoma, a major breakthrough with immunotherapy. *Rev Med Brux* 2011 ; 32 : 83-92
61. Sarkozy C, Coiffier B : Diffuse large B cell lymphoma in the elderly : a review of potential difficulties. *Clin Cancer Res* 2013 ; 19 : 1660-9
62. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M *et al.* : Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas : results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004 ; 104 : 626
63. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A *et al.* : CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large - B-cell lymphoma : a randomised controlled trial by the Mabthera International Trial Group. *Lancet Oncol* 2006 ; 7 : 379
64. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C *et al.* : Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma : updated results of the prospective study LNH87-2. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 1131-7
65. Santini G, Salvagno L, Leoni P *et al.* : VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma : results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2796-802
66. Bosly A : Le traitement des rechutes de lymphomes. *Rev Prat (Paris)* 1993 ; 43 : 1669-73

67. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR *et al.* : Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide : A highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 3776-85
68. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A *et al.* : Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1540-5
69. Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH *et al.* : International consensus conference on high-dose therapy with hematopoietic stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas : report of the jury. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 423-9
70. Verdonck LF, van Putten WLJ, Hagenbeek A, Schouten HC, Sonneveld P, van Imhoff GW : Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1045-51
71. Blay J-Y, Gomez F, Sebban C *et al.* : The international prognostic index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse : analysis of the PARMA trial. *Blood* 1998 ; 92 : 3562-8
72. Guglielmi C, Gomez F, Philip T *et al.* : Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 3264-9
73. Gisselbrecht C : Use of Rituximab in diffuse large B-cell lymphoma in the salvage setting. *Br J Haematol* 2008 ; 143 : 607-21
74. Ruchlemer R, Wotherspoon AC, Thompson JN *et al.* : Splenectomy in mantle cell lymphoma with leukemia : a comparison with chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 2002 ; 118 : 952-8
75. Determan O, Hoster E, Ott G *et al.* : Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy : results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2008 ; 111 : 2385-7
76. Romaguera JE, Fayand L, Rodriguez MA *et al.* : High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 7013
77. Decaudin D, Bosq J, Tertian G *et al.* : Phase II trial of fludarabine monophosphate in patients with mantle-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 579-83
78. Dreyling M, Lenz G, Hoster E *et al.* : Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005 ; 105 : 2677
79. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A *et al.* : Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue : a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008 ; 112 : 2687
80. Gianni AM, Magni M, Martelli M *et al.* : Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood* 2003 ; 102 : 749
81. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H *et al.* : Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem cell transplantation : an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 3803-9
82. Murali S, Winton E, Walker EK *et al.* : Long-term progression-free survival after early autologous transplantation for mantle-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2008 ; 42 : 529-34
83. Lenz G, Dreyling M, Hoster E *et al.* : Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma : results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 1984-92
84. Robak T, Huang H, Jin J *et al.* : LYM-3002 Investigators. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 944-53
85. Witzig TE, Geyer S, Ghobrial I *et al.* : Phase II Trial of Single-Agent Temsirolimus (CCI-779) for Relapsed Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5347-56
86. Byrd JC, O'Brien S, James DF : Ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1278-9
87. Mead GM, Barrans SL, Qian W *et al.* : A prospective clinicopathological study of dose modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood* 2008 ; 112 : 2248
88. Song KW, Barnett MJ, Gascoyne RD *et al.* : Haematopoietic stem cell transplantation as primary therapy of sporadic adult Burkitt lymphoma. *Br J Haematol* 2006 ; 133 : 634
89. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S *et al.* : Chemotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006 ; 106 : 1569
90. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M *et al.* : Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B+ cell lymphomas : a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 105
91. Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ : CEPP (B) : an effective and well-tolerated regimen in poor risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1990 ; 76 : 1293
92. Mainwaring PN, Cunningham D, Gregory W, Hoskin P : Mitoxantrone is superior to doxorubicin in a multiagent weekly regimen for patients older than 60 with high-grade lymphoma : results of a BNLI randomized trial of PADraicEBO *versus* PMitCEBO. *Blood* 2001 ; 97 : 2991
93. Zinzani PL, Storti S, Zaccaria A *et al.* : Elderly aggressive-histology non-Hodgkin's lymphoma : first-line VNCOP-B regimen experience on 350 patients. *Blood* 1999 ; 94 : 33-8
94. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C *et al.* : Groupe d'Etude des Lymphomes de l'adulte (GELA) Investigators. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma : a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 460-8
95. De Angelis LM : Current management of primary central nervous system lymphoma. *Oncology* 1995 ; 9 : 63-78

96. Corradini P, Tarella C, Zallio F *et al.* : Long-term follow up of patients with peripheral T cell lymphomas treated up-front with high dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006 ; 20 : 1533
97. Chopra R, Goldstone AH, Pearce R *et al.* : Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma : a case-controlled analysis of the European Bone Marrow Transplant Group Registry data. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 1690-5
98. Jones RI, Ambinder RF, Piantadori S, Santos GW : Evidence of graft-versus- lymphoma effect associated with allogeneic transplantation. *Blood* 1991 ; 77 : 649-53
99. Ratanatharon V, Uberti J, Karanes C *et al.* : Prospective comparative trial of autologous versus allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994 ; 84 : 1050-5
100. Verdonck LF, Dekker AW, Lokhorst HM, Petersen EJ, Nieuwenhuis HK : Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997 ; 90 : 4201-5
101. Van Besien K, Sobocinski KA, Rowlings PA *et al.* : Allogeneic bone marrow transplantation for low-grade lymphoma. *Blood* 1998 ; 92 : 1832-6

Correspondance et tirés à part :

D. BRON
Institut Jules Bordet
Clinique d'Hématologie
Boulevard de Waterloo 121
1000 Bruxelles
E-mail : dbron@ulb.ac.be

Travail reçu le 22 juillet 2015 ; accepté dans sa version définitive le 30 juillet 2015.