

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2011

N° 52

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Hématologie Clinique

par

Pierre Peterlin

Né le 26/12/1980 à Forbach

Présentée et soutenue publiquement le 27/06/2011

Intérêt de l'irradiation corporelle totale
dans le conditionnement de l'autogreffe des patients
atteints de lymphome à cellules du manteau

Président du Jury :

Monsieur le Professeur Philippe Moreau

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Steven Le Guill

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Mohamad Mohty

Monsieur le Docteur Jacques Delaunay

Monsieur le Docteur Thomas Gastinne

Sommaire

1 INTRODUCTION.....	1
2 RAPPELS SUR LE LYMPHOME DU MANTEAU.....	4
2.1 Introduction.....	5
2.2 Oncogénèse.....	6
2.2.1 Rôle de la translocation t(11;14)(q13 ;q32)	6
2.2.2 Autres anomalies.....	8
2.3 Le LCM selon la classification OMS 2008 [29]	11
2.3.1 Histologie et cytologie.....	11
2.3.2 Immunophénotypage.....	12
2.4 Epidémiologie du LCM.....	14
3 BASES DU TRAITEMENT DU LYMPHOME DU MANTEAU DU SUJET JEUNE	16
3.1 Aspect pronostic : le score MIPI.....	17
3.2 Stratégie thérapeutique d'abstention/surveillance	18
3.3 Les stratégies thérapeutiques intensives du sujet jeune (<65ans)	19
3.3.1 Traitement d'induction.....	19
3.3.2 Intensification par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH)	24
4 AUTOGREFFE ET LCM : ETUDE RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE SUR 73 CAS	46
4.1 Objectifs de l'étude	47
4.2 Matériels et méthodes.....	48
4.2.1 Population concernée, critères d'inclusion et de réponse.....	48
4.2.2 Collecte des cellules souches hématopoïétiques, conditionnement et autogreffe ..	49

4.3	Analyse statistique	50
4.4	Résultats	51
4.4.1	Caractéristiques des patients, chimiothérapies d'induction et conditionnement de l'autogreffe	51
4.4.2	Réponse au traitement et devenir des patients.....	56
4.4.3	Devenir des patients selon l'utilisation d'ICT ou non dans le conditionnement.....	61
4.4.4	Analyse univariée et multivariée, recherche de facteurs influençant la SSE et la SG après l'ACSH	66
4.5	Discussion	70
5	PERSPECTIVES ET QUESTIONNEMENTS.....	76
5.1	Améliorer le conditionnement	77
5.2	Après l'autogreffe.....	79
5.2.1	Maladie résiduelle, traitement préemptif et traitement d'entretien	79
5.2.2	traitement de la rechute post autogreffe (en dehors du traitement préemptif)	82
5.3	Allogreffe	82
5.4	Nouvelles molécules.....	83
6	Conclusion	87
7	Références bibliographiques	90

Liste des figures

FIGURE 1 :	RÔLE DE LA TRANSLOCATION T(11 ;14) DANS L'ONCOGÈNE DU LYMPHOME DU MANTEAU..	8
FIGURE 2:	COMPARAISON DES COURBES DE SURVIE SANS ÉVÉNEMENT (EVENT-FREE SURVIVAL) DES ESSAIS MCL1 ET MCL2	23
FIGURE 3 :	PREMIÈRE PUBLICATION RELATANT UNE GREFFE DE MOELLE CHEZ L'HOMME	28
FIGURE 4 :	PREMIÈRE PUBLICATION D'AUTOGREFFE CHEZ L'HOMME.....	29
FIGURE 5 :	SURVIE SANS ÉVÉNEMENT (EFS) ET SURVIE GLOBALE (OS) APRÈS LE DIAGNOSTIC. ENSEMBLE DES PATIENTS.	58
FIGURE 6 :	SURVIE SANS ÉVÉNEMENT (EFS) ET SURVIE GLOBALE (OS) APRÈS LA GREFFE. ENSEMBLE DES PATIENTS.	59
FIGURE 7 :	SURVIE SANS ÉVÉNEMENT (EFS) ET SURVIE GLOBALE (OS) APRÈS LA GREFFE. PATIENTS AUTOGREFFÉS EN PREMIÈRE LIGNE.	60
FIGURE 8:	SURVIE SANS ÉVÉNEMENT APRÈS LA GREFFE SELON L'UTILISATION OU NON DE L'IRRADIATION CORPORELLE TOTALE (TBI) DANS LE CONDITIONNEMENT. ENSEMBLE DES PATIENTS.	62
FIGURE 9 :	SURVIE GLOBALE APRÈS LA GREFFE SELON L'UTILISATION OU NON DE L'IRRADIATION CORPORELLE TOTALE (TBI) DANS LE CONDITIONNEMENT. ENSEMBLE DES PATIENTS.	63
FIGURE 10:	SURVIE SANS ÉVÉNEMENT APRÈS LA GREFFE SELON L'UTILISATION OU NON DE L'IRRADIATION CORPORELLE TOTALE (TBI) DANS LE CONDITIONNEMENT. PATIENTS AUTOGREFFÉS EN PREMIÈRE LIGNE.	64
FIGURE 11:	SURVIE GLOBALE APRÈS LA GREFFE SELON L'UTILISATION OU NON DE L'IRRADIATION CORPORELLE TOTALE (TBI) DANS LE CONDITIONNEMENT. PATIENTS AUTOGREFFÉS EN PREMIÈRE LIGNE.	65

Liste des tableaux

TABLEAU 1 :	COMPARAISON DES PROFILS D'EXPRESSION PHÉNOTYPIQUE DES PRINCIPALES LYMPHOPATHIES B.....	13
TABLEAU 2 :	PREMIÈRES ÉTUDES SUR LCM ET AUTOGREFFE (AVANT L'AN 2000).....	39
TABLEAU 3 :	ETUDES RÉTROSPECTIVES SUR LCM ET AUTOGREFFE (À PARTIR DE L'AN 2000).....	40
TABLEAU 4 :	ETUDES PROSPECTIVES SUR L'AUTOGREFFE DANS LE LCM AVANT L'ÈRE DU RITUXIMAB, TOUTE EN 1ÈRE LIGNE SAUF L'ÉTUDE DE GOPAL ET AL.....	41
TABLEAU 5 :	ETUDES PROSPECTIVES SUR L'AUTOGREFFE ET LE LCM DANS L'ÈRE DU RITUXIMAB, TOUTE EN 1ÈRE LIGNE.....	42
TABLEAU 6:	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS AUTOGREFFÉS EN 1ÈRE LIGNE ET DE L'ENSEMBLE DES PATIENTS EN FONCTION DE L'UTILISATION OU NON DE L'ICT DANS LE CONDITIONNEMENT.	54
TABLEAU 7:	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS AUTOGREFFÉS EN 1ÈRE LIGNE ET DE L'ENSEMBLE DES PATIENTS EN FONCTION DE L'UTILISATION OU NON DE L'ICT DANS LE CONDITIONNEMENT.	55
TABLEAU 8 :	ANALYSES UNIVARIÉE ET MULTIVARIÉE DE LA SURVIE SANS ÉVÉNEMENT APRÈS LA GREFFE, PATIENTS GREFFÉS EN PREMIÈRE LIGNE.....	68
TABLEAU 9 :	ANALYSES UNIVARIÉE ET MULTIVARIÉE DE LA SURVIE GLOBALE APRÈS LA GREFFE, PATIENTS GREFFÉS EN PREMIÈRE LIGNE.	69

Liste des abréviations

- :	information non disponible
ACSH/ :	autogreffe de cellules souches hématopoïétiques conditionnée par
ADN :	Acide Désoxyribonucléique
ASH :	<i>American Society of Hematology</i>
ATM :	<i>Ataxia-Telangiectasis mutated</i>
BCL 2:	<i>B-Cell Lymphoma 2</i>
BEAC :	Carmustine + Etoposide + Aracytine + Cyclophosphamide
BEAM :	Carmustine + Etoposide + Aracytine + Melphalan
Bu :	busulfan
CALGB:	<i>Cancer and Leukemia Group B</i>
CBV :	cyclophosphamide + carmustine + etoposide
Ccl :	conclusion des auteurs
CHOP:	cyclophosphamide + hydroxy-adriamycine + oncovin + prednisone
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CTAP :	doxorubicine + Teniposide + cyclophosphamide + prednisone (= AVmCP)
Cy :	cyclophosphamide
DHAP:	dexaméthasone + aracytine HD + un sel de platine
DR :	durée de rémission
EBMT :	<i>European Bone Marrow transplantation</i>
et al. :	<i>et alii</i>
FAAD:	<i>FAS Associated Death Domain</i>
FCM:	Fludarabine + Cyclophosphamide + Mitoxantrone
FISH :	<i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>
FLIPI:	<i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>
HD :	hautes doses
Hyper CVAD :	cyclophosphamide HD + vincristine + doxorubicine + Dexaméthasone
ICT :	irradiation corporelle totale
ICT :	Irradiation corporelle totale
IPI :	<i>International Prognostic Index</i>
IRB:	<i>Institutional Review Board</i>
ITT :	en intention de traiter
LCM :	Lymphome du manteau
LDH:	Lactate Deshydrogénase
LNH :	Lymphome Non Hodgkinien
MCP:	Mitoxantrone + Cyclophosphamide + Prednisone
Mel :	melphalan

MIPI :	<i>Mantle cell Lymphoma International Prognostic Index</i>
MLT :	mortalité liée à la transplantation
MNR :	mortalité non liée à la rechute
MRD :	Maladie résiduelle
MS :	maladie stable
mTOR :	<i>mammalian Target of Rapamycin</i>
MTX :	methotrexate
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PCR :	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
Prog. :	maladie progressive
PS :	Performens Statu
R :	rituximab
RC :	réponse complète
RCi :	réponse complète incertaine
RIT:	Radioimmunothérapie
RP :	réponse partielle
SFGM-TC:	Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
SG :	survie globale
SSE :	survie sans événement
SSM :	survie sans maladie
SSP :	survie sans progression
SSR :	survie sans rechute
TAM :	<i>Total Body Irradiation</i> + Aracytine + Melphalan
TET :	temps jusqu'à l'échec du traitement
ttt :	traitement
VAD:	Vincristine + Adriablastine + Dexamethasone
VCAP :	vincristine + cyclophosphamide + doxorubicine + prednisone
VMAC :	vincristine + HD MTX + aracytine
vs :	<i>versus</i>

1 INTRODUCTION

Le lymphome à cellule du manteau (LCM) fait partie des lymphomes malins non Hodgkiniens (LNH) de phénotype B. Il constitue une pathologie agressive, non curable et nécessite des traitements intensifs pour les sujets les plus jeunes. L'autogreffe qui est une technique utilisée dans cette indication et dans d'autres hémopathies a une histoire particulière à Nantes. En 1987, le Pr. Jean-Luc Harousseau qui a fondé le service d'hématologie clinique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes, rapporte dans la revue *British Journal of Haematology*, l'utilisation de melphalan à haute dose suivi d'une réinjection de cellules souches autologues d'origine médullaire dans le traitement des myélomes de haut risque [1]. Le service s'est donc positionné très tôt comme un centre de référence de cette approche thérapeutique, qui apparaissait à l'époque comme extrêmement novatrice. L'autogreffe reste actuellement une des bases du traitement du myélome et s'avère également être un traitement essentiel d'autres lymphopathies. Paradoxalement, son utilisation en première ligne dans le lymphome à cellules du manteau est apparue plus tardivement. Encore une fois il faut souligner l'attitude avant-gardiste de l'équipe d'hématologie du CHU de Nantes à ce propos. En effet, c'est en 1995 que les Dr. Béatrice Mahé, Anne Moreau, Stéphane Le Tortorec et les Pr. Philippe Moreau, Jean-Luc Harousseau et Noel Milpied publient dans la revue *Cancer* [2] une des premières études portant sur l'autogreffe et le lymphome à cellules du manteau. Ce travail concernait un petit nombre de patient (n=4), mais montrait en première ligne, une bonne efficacité en termes de réponse au traitement (3 réponses complètes et une réponse partielle).

En 1998, le Pr. Noel Milpied, relate en tant que premier signataire, l'expérience nantaise de l'autogreffe dans le LCM [3]. Celle-ci intéressait 17 patients et le suivi médian était de 36 mois après la transplantation. La survie globale à 4 ans était de 80%, la survie sans maladie de 48% et les auteurs de conclurent à l'impact favorable de l'autogreffe en première ligne. Mais l'information plus surprenante exposée dans cette étude, est l'avantage que semble conférée l'irradiation corporelle totale (ICT). A 4 ans, tous les patients non irradiés dans le cadre de leur conditionnement ont rechuté, alors que la survie sans maladie dans le groupe de patients irradiés était de 60%. L'auteur attribue alors la probabilité d'un avantage à l'ICT dans le conditionnement de l'autogreffe pour le LCM. A ce jour, de manière assez surprenante, il s'agit de la seule étude publiée abordant la question de la place de l'ICT dans le contrôle de cette pathologie. En 2005, le Dr Stéphane Vigouroux, rapporte à nouveau l'expérience nantaise de l'autogreffe en situation de première réponse dans le LCM. La population concernée comprenait cette fois-ci 30 patients et le suivi médian était de 4,5ans. Dans cette analyse rétrospective, la place de l'ICT n'a pas été étudiée de façon spécifique. A 5 ans la survie globale était de 62% et la survie sans progression de 40%, ce qui permettait aux auteurs de conclure à l'efficacité du traitement.

Régulièrement citée dans la littérature, l'étude du Pr Noel Milpied ne manque pas d'interroger la communauté hématologique sur la nature du conditionnement d'autogreffe dans le contrôle, voire l'éradication de la maladie. Cette question reste à ce jour sans réponse dans le LCM alors que la place de l'ICT a été largement étudiée dans d'autres pathologies comme le myélome ou le lymphome folliculaire. Dans aucun des deux cas elle n'a apporté de bénéfice en termes de survie sans progression ou de survie globale par rapport à un conditionnement sans irradiation. De plus, dans le cadre des

lymphomes folliculaires, il semblerait qu'elle soit pourvoyeuse d'un plus grand nombre de syndromes myélodysplasiques [4]. En ce qui concerne le myélome, une étude menée par l'Intergroupe Francophone du Myélome et rapportée par le Pr. Philippe Moreau [5] a montré une diminution de l'incidence de mucites graves lors de l'utilisation d'un conditionnement sans irradiation corporelle totale. Les pratiques actuelles tendent donc à une diminution de l'utilisation de l'ICT dans les conditionnements. On peut alors se questionner sur son rôle supposé dans l'autogreffe des patients atteints de LCM.

Pour apporter des éléments de réponse, nous avons étudié de façon rétrospective le devenir de l'ensemble des patients autogreffés pour un LCM au CHU de Nantes sur une période de 16 ans (1992 à 2008), en fonction de l'utilisation ou non d'une ICT dans le conditionnement. Ce travail a aussi cherché à identifier les facteurs pronostics influençant la survie sans événement et la survie globale de ces patients.

Notre thèse commencera par un rappel sur le lymphome du manteau, nous aborderons ensuite les bases du traitement des sujets jeunes (moins de 65 ans) atteints de cette pathologie en développant particulièrement la place de l'autogreffe. Nous exposerons alors notre étude et les résultats obtenus. Nous terminerons ce travail par un questionnement sur la maladie résiduelle, le traitement d'entretien et la place des nouvelles molécules dans le LCM.

2 RAPPELS SUR LE LYMPHOME DU MANTEAU

2.1 Introduction

Le LCM a été individualisé comme une entité anatomoclinique particulière assez tardivement, en 1992 [6]. A partir de 1994 le LCM apparaît dans la classification REAL. La dernière classification actualisée en 2008 (Organisation Mondiale de la Santé, OMS 2008) affine les contours de cette pathologie et les modalités permettant d'en poser le diagnostic.

Le nom de cette entité particulière de LNH provient de l'origine des cellules tumorales qui dérivent de cellules B CD5+ (CD pour clusters de différenciation), issues de la région dite du manteau, qui se forment à la périphérie du centre germinatif des ganglions lymphatiques. Les cellules tumorales, tout comme leurs équivalents non pathologiques expriment CD5 et Bcl-2 mais sont CD23 et CD 10 négatifs. L'autre caractéristique de l'entité est la présence de la translocation $t(11;14)(q13;q32)$ conduisant à une hyperexpression de la Cycline D1.

D'un point de vu clinique, le LCM fut initialement considéré comme un lymphome d'évolution indolente pouvant s'apparenter, de ce fait, à un lymphome folliculaire. Ceci explique que de nombreux essais cliniques menés dans le années 90 incluaient indifféremment les 2 entités. A la fin des années 1990 en appliquant des stratégies de traitement du type de celles utilisées pour les lymphomes indolents, la médiane de survie n'était que de trois ans. Grâce à la meilleure définition de l'entité LCM aboutissant à une prise en charge thérapeutique spécifique, des progrès significatifs ont été faits. La survie des patients s'en est trouvée améliorée, elle se situe actuellement autour de 6 ans

[7]. Ces progrès sont aussi le fait d'avancées thérapeutiques qui ont marqués le début des années 2000 dans le domaine du traitement des lymphopathies.

2.2 Oncogénèse

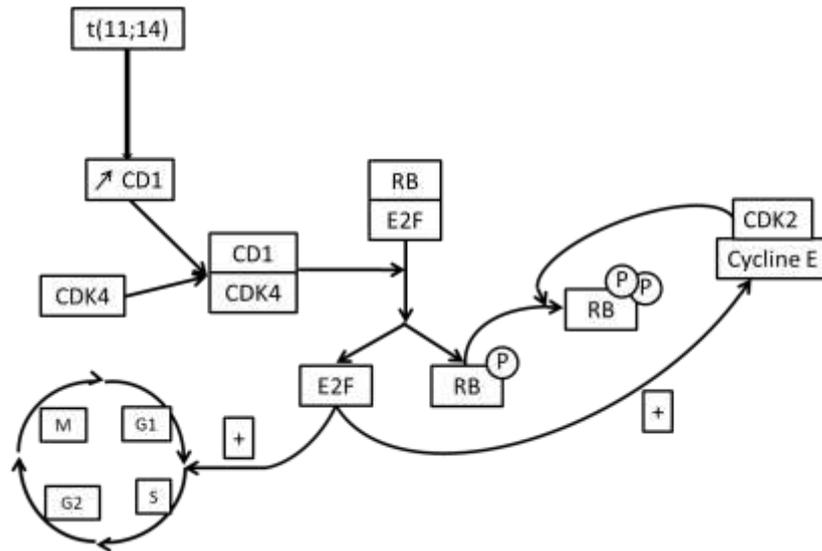
2.2.1 Rôle de la translocation t(11;14)(q13 ;q32)

La translocation t(11;14)(q13 ;q32) est l'anomalie cytogénétique caractéristique du LCM, elle juxtapose l'oncogène Bcl-1 (sur le chromosome 11) au promoteur du gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines (sur le chromosome 14), entraînant une expression anormalement élevée d'un régulateur du cycle cellulaire, la cycline D1 (codé par Bcl-1), dans le noyau des cellules lymphomateuses. La Cycline D1 joue un rôle clé dans la prolifération cellulaire en favorisant le passage de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire, par sa liaison aux protéines kinases CDK4 et 6 (Cyclin Dependant Kinase). Le complexe CDK/cycline permet la phosphorylation de la protéine RB (codée par le gène suppresseur de tumeur : retinoblastome RB1) qui sous sa forme non phosphorylée séquestre et inactive E2F. Il s'agit d'un facteur promoteur de la transcription impliqué dans la transactivation de gènes essentiels à l'entrée en phase S, notamment celui de la cycline E. Une fois la protéine RB1 phosphorylée, le facteur de transcription E2F va être libéré facilitant le passage de la phase G1 à la phase S et l'accumulation du complexe Cycline E/CDK2 [7]. Ce complexe va rendre l'inactivation de RB1 irréversible, favorisant encore le passage en phase S. Ainsi, l'hyperexpression de la cycline D1 contribue à la lymphomagénèse du LCM en surpassant les effets du gène

suppresseur de tumeur RB1 et en favorisant l'entrée de la cellule en phase S [8] (Figure 1). Cette translocation t(11;14) est considérée comme l'événement oncogénique primaire [9].

Il a été décrit des LCM « cycline D1 négative » [10-12] dans lesquels on retrouve par contre une hyperexpression de la cycline D2 ou D3. Le devenir de ces patients « cycline D1 négative » ne semble pas différent des autres et la présence des cyclines D2 et D3 suggère que celles-ci peuvent se substituer à la fonction de la cycline D1 [10]. En cas de cycline D1 négative, il devient plus difficile de distinguer les LCM d'autres lymphopathies B à petites cellules. De ce fait, il a été montré [13] que la présence de l'ARNm et de la protéine SOX11 pouvaient constituer des marqueurs diagnostiques des deux formes « cycline D1 positive » et des formes négatives. Sox 11 est aussi un marqueur pronostic.

Figure 1 : Rôle de la translocation t(11;14) dans l'oncogénèse du lymphome du manteau



D'après P. Jares, British Journal of Haematology, 2008

2.2.2 Autres anomalies

La translocation t(11;14) ne suffit pas à elle seule à expliquer toute l'oncogénèse du LCM. En effet, ce dernier est l'une des hémopathies B ayant le plus haut degré d'instabilité génomique et un grand nombre d'altérations chromosomiques secondaires ont été décrites [14]. Celles-ci incluent la perte, le gain ou l'amplification de régions chromosomiques contenant des gènes

impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, dans les voies de réparation de l'Acide Désoxyribonucléique (ADN), dans le signal de la transcription et dans l'apoptose.

Ainsi le gène « ataxia-telangiectasia mutated » codant pour la protéine ATM qui est essentielle dans la réparation des cassures double-brins de l'ADN occasionnées par des agressions physiques ou des processus physiologiques est fréquemment muté dans le LCM (40 à 75% des cas), et est habituellement associé à une délétion de l'allèle sauvage [15, 16]. ATM contrôle deux protéines kinases, CHK1 et CHK2 qui sont impliquées dans la suspension du cycle cellulaire en cas de réparation de l'ADN [17]. On comprend alors que lorsque le gène ATM est muté, la cellule peut engager un cycle alors que d'éventuelles lésions de l'ADN subsistent. Selon Camacho [15], l'inactivation du gène ATM dans le LCM est associé à un grand nombre d'altération chromosomique suggérant l'importance de sa dérégulation dans l'accumulation d'aberrations chromosomiques.

Par ailleurs, des anomalies de la voie de signalisation PI3K/Akt ont également été incriminées dans la genèse du LCM. Dans l'étude de Rizatti *et al.* [18], une suractivation de certains gènes de cette voie a été constatée dans les cellules de LCM comparativement à des cellules B naïves. Elle est impliquée dans la transduction de signaux extracellulaires régulant des fonctions fondamentales de la cellule comme la progression du cycle cellulaire, la prolifération, la croissance, l'apoptose et la survie [19] [20]. L'activité catalytique de PI3K est déclenchée par la liaison de facteurs de croissance à des protéines kinases transmembranaires. L'activation de PI3K est suivie d'une cascade de seconds messagers (phosphatidyl-inositol) ayant un rôle majeur dans

la croissance et la survie des tumeurs. Ces messagers sont également responsable de l'activation de la protéine kinase Akt qui régule la prolifération cellulaire et l'apoptose ; et enfin de l'activation de la voie mTOR (mammalian target of Rapamycin) qui augmente la prolifération et la survie cellulaire [21].

Le LCM n'est pas uniquement une pathologie du cycle cellulaire comme le montre les anomalies touchant la régulation et les acteurs de l'apoptose.

Celle-ci est un phénomène contrôlé aboutissant à la mort dite programmée de la cellule. On distingue deux voies principales, la voie extrinsèque et la voie intrinsèque. Une perte du contrôle de cette régulation a été incriminée dans l'oncogenèse du LCM.

En ce qui concerne la voie extrinsèque, l'expression du gène *FAS-associated via death domain* (FADD) a été mesurée à des taux beaucoup plus bas comparativement à une cellule normale [22]. Cette baisse du niveau d'expression entraîne une inhibition de la cascade Fas et donc un avantage à la survie cellulaire. D'autres anomalies de cette voie touchant FLIP ont aussi été décrites [23]. La voie intrinsèque est également impliquée via les protéines de la famille Bcl-2 [24]. Ainsi, des délétions du gène BIM ont été rapportées dans le LCM [25], la baisse de son expression étant liée à une diminution de la capacité de la cellule à déclencher le phénomène d'apoptose. Il a aussi été décrit un niveau d'expression élevée de Mcl-1, protéine anti-apoptotique, qui semble corrélée à une forme clinique plus agressive [26]. Le degré d'expression de Mcl-1 est variable dans le LCM et son rôle majeur dans la résistance au traitement a fait l'objet de travaux au sein de notre équipe [27] [28].

Il apparaît donc de plus en plus évident que le LCM est une pathologie complexe au plan oncogénique combinant anomalies du cycle cellulaire, perte de la régulation de l'apoptose et défaut de réparation de l'ADN. La grande instabilité génique de cette entité explique pour partie ces perturbations qui mieux identifiées peuvent permettre le développement de thérapie ciblée.

2.3 Le LCM selon la classification OMS 2008 [29]

2.3.1 Histologie et cytologie

Le LCM rentre dans le cadre des lymphomes malins non-Hodgkinien de phénotype B. Au plan cytologique, le LCM présente une prolifération cellulaire monomorphique composée de cellules lymphoïdes de petite à moyenne taille, avec un noyau irrégulier à chromatine condensée. La tumeur se développe dans la zone du manteau du follicule et selon les cas, on décrit des formes nodulaires, diffuse, voire folliculaire.

La présentation cytologique est variable. On distingue trois types :

- La forme classique, caractérisée par une prolifération homogène de lymphocytes de petite à moyenne taille ayant un cytoplasme réduit et un noyau irrégulier.
- La forme blastoïde, traduite par une forme clinique plus agressive et composée de plus grandes cellules mimant celles des lymphomes à grandes cellules B, avec un index mitotique plus élevé.

- La forme pléomorphe, où la taille et la forme des cellules sont variables, et présentant de nombreuses images de mitose.

2.3.2 Immunophénotypage

La cellule tumorale exprime classiquement un phénotype CD19+, CD20+, CD5+, CD10-, CD23-, et une immunoglobuline de surface (le plus souvent de type IgM). Le CD23 peut-être faiblement positif. Des phénotypes aberrants ont été décrits, parfois en association avec les formes blastoïdes ou pléomorphes. Dans tous les cas, Bcl-2 est exprimé et dans presque tous les cas, la cycline D1 l'est aussi (voir chapitre précédent).

L'immunophénotypage est le plus souvent demandé devant une hyperlymphocytose persistante ou lorsqu'il existe des signes cliniques ou cytologiques évocateurs d'une lymphopathie. Le score de Matutes [30] qui est défini par l'exploration d'un échantillon de CD (sIg, CD5, CD23, CD79b, FMC7), permet de distinguer entre eux plusieurs types de syndrome lymphoprolifératifs B. La leucémie lymphoïde chronique a ainsi un score de Matutes supérieur ou égale à 4 alors que celui du lymphome du manteau n'est que de 1 ou 2. Le tableau 1 expose les différents profils d'expression phénotypique des principales lymphopathies B.

Tableau 1 : Comparaison des profils d'expression phénotypique des principales lymphopathies B

	Leucémie Lymphoïde chronique	LNH de la zone marginale splénique	LNH folliculaire	LNH du manteau
Immunoglobulines de surface (sIg)	Faible	Forte	Forte	Modérée/forte
CD19	++	++	++	++
CD20	++	++	++	++
CD22	+/-	+	+	+
CD23	+	+/-	-	-
CD5	+	+/-	-	+
CD10	-	-	+	-
FMC7	-	+	+	+

Au final, le lymphome à cellule du manteau se caractérise donc par la présence d'une translocation t(11;14) mise en évidence grâce à l'hybridation fluorescente in situ (FISH) ou en immunohistochimie (expression de Bcl-1), un immunophénotypage de type CD19+, CD20+, CD5+, CD10-, CD23-, Bcl-2+ , slg.

2.4 Epidémiologie du LCM

Chez l'adulte, l'incidence des lymphomes non hodgkinien est de 2 à 10 pour 100 000 habitants. Le LCM représente environ 5% de l'ensemble des lymphomes non Hodgkinien et son incidence est en augmentation, encore plus que pour les autres types de LNH. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans, il touche préférentiellement les hommes et il est plus fréquent dans les populations caucasiennes [31].

Une étude épidémiologique menée par C. Leux *et al.* [32] sur 213 cas de patients présentant un LCM répertoriés dans les 3 registres français des hémopathies (Gironde, Côte d'Or et Normandie), a permis de calculer un taux d'incidence standardisé sur la période 2002-2006 de 0,72 / 100 000 habitants par an chez l'homme et de 0,17 chez la femme. Le sex-ratio homme/femme était proche de 4. Ces chiffres correspondent à ceux décrits dans d'autres pays occidentaux.

A Nantes entre décembre 2006 et octobre 2009, 50 cas de LCM de novo ont été présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire, soit 5% des 1032 cas de lymphomes malins présentés pour cette période.

Cette pathologie rare touche donc principalement des patients autour de 65 ans et la moitié de ces patients au moins, sont éligibles à un traitement

intensif. Le Dans la suite de notre travail, nous allons nous intéresser à ces malades, en tentant de définir les bases du traitement du sujet jeune atteint de LCM.

3 BASES DU TRAITEMENT DU LYMPHOME DU MANTEAU DU SUJET JEUNE

Comme nous l'avons abordé plus haut, le LCM est une pathologie agressive pour laquelle un traitement intensif doit être proposé si possible. Dans cette partie nous allons discuter de ce type d'approche en tentant de définir, grâce à une revue de la littérature, le meilleur traitement possible.

3.1 Aspect pronostic : le score MIPI

Dans le but de fournir un score pronostic spécifique au LCM, Hoster et al. ont développé rétrospectivement le MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) [36]. Il a été construit en étudiant une population de 455 patients traités selon différents protocoles thérapeutiques pour un LCM (CHOP, RCHOP, MCP, intensification thérapeutique pour les plus jeunes). Les variables nécessaires à son calcul sont les suivantes: l'âge, le performens status (PS), les Lactates Déshydrogénases (LDH) et le compte de leucocytes. Grâce à ce score, on distingue 3 catégories de patients (faible risque, risque intermédiaire et haut risque) dont la survie globale est nettement différente. Selon les auteurs, il devrait permettre une décision thérapeutique adaptée à chaque patient. Actuellement, la stratégie de traitement dépend encore principalement de l'âge du patient et de ses comorbidités. On distingue ainsi les patients éligibles à un traitement intensif de ce qui ne le sont pas.

3.2 Stratégie thérapeutique d'abstention/surveillance

Il peut paraître paradoxal de proposer une attitude d'abstention/surveillance à des patients atteints de LCM alors que cette pathologie émerge parmi les hémopathies lymphoïdes les plus agressives.

Cependant, certains LCM sont considérés comme indolents. La présentation clinique non agressive de ces formes et la survie prolongée sans traitement ou avec une splénectomie uniquement, est à l'origine de leur mise en évidence. Leur incidence serait de 3% de l'ensemble des LCM [33]. Ils présentent généralement une phase leucémique avec une lymphocytose minime à modérée et un faible envahissement ganglionnaire. Les résultats de l'utilisation de la splénectomie pour 26 patients atteints de LCM se manifestant par des cytopénies et des symptômes liés à la splénomégalie ont été publiés [34]. Quatre de ces patients n'ont pas eu besoin de chimiothérapie par la suite et 3 d'entre eux n'en avaient pas reçu avant. Ces derniers sont restés en rémission 8 ans après la splénectomie. Huit autres patients n'ont pas eu besoin de chimiothérapie pendant treize mois.

Pour Orchard *et al.* [35] qui a analysé une série rétrospective de 80 cas dont les cas nantais, la médiane de survie des sujets présentant une forme sans atteinte ganglionnaire (mais avec un envahissement médullaire et une splénomégalie) était supérieure à celle des patients présentant une forme ganglionnaire (79 mois *versus* 30 mois, $p=0,005$). Ces données n'ont cependant pas été confirmées par Matutes *et al.* [36] pour qui les deux groupes se distinguaient pas. Enfin, plus récemment, Ondrejka *et al.* ont publié une série de 8 patients atteints de ces formes indolentes. Le pronostic est bon

puisqu'avec une médiane de suivi de 27 mois, tous les patients sauf un, sont vivants sans signe clinique de maladie active. Les auteurs concluent que ces LCM indolents doivent être clairement individualisé car ils ne nécessiteraient pas forcément un traitement [33].

En dehors de ces cas de LCM indolents qui bénéficient d'une surveillance particulière, tous les LCM sont traités sans délai d'attente comme

3.3 Les stratégies thérapeutiques intensives du sujet jeune (<65ans)

3.3.1 Traitement d'induction

3.3.1.1 Place des schémas thérapeutiques à base d'anthracyclines

Comme pour toutes les lymphopathies de haut grade, la polychimiothérapie de type CHOP a été largement utilisée en première intention en tant que traitement d'induction chez les patients atteints de LCM. Les résultats de cette approche sont globalement mitigés avec un taux de réponse complète (RC) de l'ordre de 7 à 38 %, et des médianes de survie sans progression (SSP) ou de survie sans événement (SSE) faibles entre 7 et 21 mois [37-40]. L'étude du MCL network, récemment présentée lors du congrès de l'*American Society of Hematology* (ASH) 2010 [89], a confirmé que l'induction

par RCHOP était inférieure en termes de réponse, que l'alternance RCHOP/RDHAP avant autogreffe (taux de RC à 26% *versus* 39%, $p=0.012$). On ne peut donc plus recommander actuellement le recours à une polychimiothérapie basée uniquement sur du CHOP pour les sujets les plus jeunes. Il apparaît alors nécessaire de trouver une alternative au CHOP et il semble, comme nous allons en discuter, que l'aracytine constitue une drogue plus efficace.

3.3.1.2 Place du rituximab

L'obtention d'une RC avant l'autogreffe est un facteur influant sur la SSP [41] et la survie globale (SG) [42, 43]. Pour améliorer la réponse avant autogreffe, le rituximab a été proposé dans le LCM au vu de l'avantage qu'il confère aux patients traités pour des lymphomes diffus à grandes cellules B [44] ou pour des lymphomes folliculaires [45]. Il apparaît que la réponse des patients atteints de LCM et recevant du rituximab en monothérapie est de 25 à 30 %, même chez ceux vierges de tout traitement, et que la durée de réponse est de 6 mois environ [46, 47]. La molécule est donc efficace dans cette pathologie qui exprime fortement le CD20, mais la monothérapie n'est pas une attitude suffisante. En situation de première rechute, Forstpointer *et al.* ont démontré que l'association du rituximab à de la chimiothérapie de type FCM (Fludarabine, Mitoxantrone et Cyclophosphamide) faisait mieux en terme de réponse globale et de contrôle de la maladie qu'un traitement par chimiothérapie seule (RFCM versus FCM) [45]. Lenz *et al.* ont eux prouvé qu'en première ligne, une immunochemiothérapie de type RCHOP augmentait le taux

de réponse complète et la durée avant l'échec du traitement en comparaison à une thérapie par CHOP seul, sans pour autant augmenter la survie sans progression [38]. L'étude de Delarue *et al.* [48] qui utilisait le même schéma que l'étude de Lefrère *et al.* [40] en y ajoutant du rituximab (CHOP et DHAP puis une autogreffe conditionnée par ICT, aracytine et melphalan) retrouve une médiane de survie sans évènements à 83 mois contre 51 mois pour le même traitement sans rituximab, et Delarue de conclure à la possibilité d'améliorer le devenir des patients grâce à l'ajout de cette molécule. Enfin pour essayer de savoir si elle a également un impact sur la survie globale, une meta-analyse parue en 2007 regroupant 7 essais randomisés a été réalisée. Les résultats suggèrent que son ajout à la chimiothérapie augmente la survie globale [49].

Ainsi, l'utilisation du rituximab dans la phase d'induction doit maintenant faire partie des standards de traitements.

3.3.1.3 Place de l'aracytine

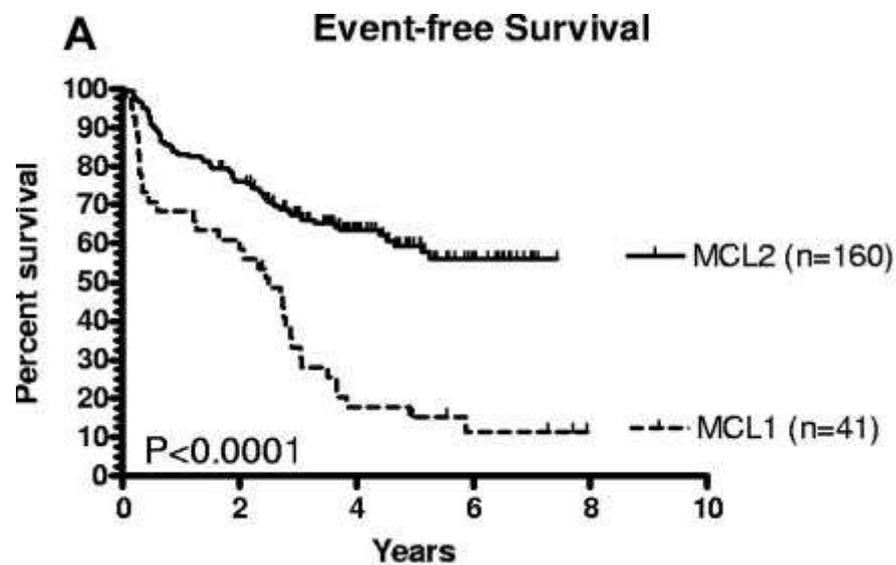
Khouri *et al.* [50] ont réalisé une étude prospective utilisant en induction un schéma proche de ceux utilisé dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. Il s'agit de l'Hyper CVAD (Cyclophosphamide à haute dose, Vincristine, Doxorubicine et Dexaméthasone) en alternance avec des hautes doses d'aracytine et de méthotrexate, suivi d'une intensification par ICT (12 Gy) plus cyclophosphamide et réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues. Le taux de rémission complète après l'induction était de 42% et le taux de réponse partielle (RP) de 58%. Cependant ce schéma thérapeutique est pourvoyeur d'une certaine toxicité puisqu'il est rapporté 8% de décès toxique

dans l'étude de Romaguera *et al.* [51] qui utilisait également de l'HyperCVAD (avec du rituximab en plus). Cette toxicité est également retrouvée par d'autres auteurs [52]. Au cours des publications le schéma hyperCVAD a aussi été modifié notamment en fonction de l'âge. Un autre schéma de polychimiothérapie utilisant de l'aracytine a été testé dans la prise en charge du LCM, il s'agit du DHAP (Dexaméthasone, hautes doses d'Aracytine et un sel de platine). Dans l'étude de Lefrère *et al.* [40] le traitement par DHAP était utilisé en rattrapage si la chimiothérapie de type CHOP n'avait pas permis d'obtenir une RC. Ainsi le taux de RC qui était de 8% après CHOP est passé à 84% après DHAP soulignant l'intérêt de ce schéma. Les principaux effets secondaires du DHAP sont une plus grande hématotoxicité et néphrotoxicité que le CHOP, mais à la différence du schéma HyperCVAD, aucun décès toxique n'a été rapporté. Par la suite, ces très bon taux de RC et cette toxicité acceptable ont été retrouvés par d'autres études [48, 53, 54]. L'utilisation de l'aracytine améliore le taux, la qualité ainsi que la durée de réponse et bien qu'elle a une certaine toxicité (environ 5% de décès toxique, 15% d'infections sévères et 30% de thrombopénies sévères), nous pouvons conclure à la supériorité d'un traitement d'induction contenant de l'aracytine par rapport à un schéma de type CHOP [55].

Par ailleurs, la comparaison des essais MCL1 [43] et MCL2 [56] permet de plaider en faveur d'une association entre rituximab et aracytine. En effet dans ces deux essais, les patients recevaient une intensification par autogreffe conditionnée par BEAM (carmustine, Etoposide, Aracytine et Melphalan) ou BEAC (identique au BEAM mais utilisation de Cyclophosphamide à la place du Melphalan). La différence tenait dans le traitement d'induction, puisque dans

l'essai MCL1, celui-ci était constitué de CHOP alors que dans l'essai MCL 2, il comprenait du CHOP, de l'aracytine et du rituximab. Les différences en terme de réponse étaient importantes, en effet le taux de RC était doublé dans l'essai MCL2 passant de 27% à 54% ($p=0.001$) et la réponse globale passait de 76% à 96% ($p=0.0005$). De même, la survie sans événement était améliorée comme on le constate sur la figure 2.

Figure 2: Comparaison des courbes de survie sans événement (Event-free Survival) des essais MCL1 et MCL2



Geisler et al. *Blood*. 2008;112:2687

Dans l'étude de Delarue *et al.* [94] présentée à l'*American Society of Hematology* (ASH) en 2008 et concernant 60 patients, le taux de rémission complète après administration de 2 cures de CHOP et d'une cure de RCHOP était de 12%. Ce taux passait à 61% après un traitement par 3 cures de RDHAP. Ces résultats confirment l'intérêt de l'association RDHAP.

Au vu des arguments développés ci-dessus et des connaissances actuelles, il nous semble que le traitement d'induction en première intention d'un patient atteint d'un LCM et éligible à une intensification par autogreffe doit comporter de l'aracytine et du rituximab.

3.3.2 Intensification par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH)

3.3.2.1 Définition et bref rappel Historique de l'autogreffe

L'autogreffe consiste en une administration d'une forte dose de cytotoxique (chimiothérapie seule ou associée à de la radiothérapie), dans le but de détruire le maximum de cellules tumorales, suivie d'une réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues permettant de palier à l'aplasie profonde qui résulte d'un tel traitement. L'histoire de cette technique est mêlée à celle de l'allogreffe et se base sur des découvertes réalisées à partir de la fin de la deuxième moitié du vingtième siècle.

De la première tentative de transfusion de moelle osseuse par Osgood *et al.* en 1939 [57] (figure 3), à la découverte de la capacité d'auto renouvellement des cellules hématopoïétiques (Jacobson *et al.* en 1949 [58], Lorenz *et al.* en 1951 [59], Barnes et Loutit en 1954 [60]) et au succès d'E. Donall Thomas [133] qui rapporte une greffe syngénique chez un patient atteint d'une leucémie aigue lymphoblastique ; la première partie de l'histoire de l'autogreffe et de l'allogreffe est commune. Puis, les recherches sur les greffes autologues ont débutés. D'abord sur le chien, où la faisabilité d'un prélèvement de moelle osseuse, de son stockage puis de sa réinjection après irradiation corporelle totale a été démontrée [61, 62], puis sur l'homme. La première publication d'autogreffe humaine a été rapportée en 1958 par Kurnick *et al* [63] (figure 4). Le premier cas concernait un homme de 36 ans atteint d'un teratocarcinome métastasé au poumon. Une première série d'irradiation a été réalisée, suivi d'un réinjection de moelle autologue. La reconstitution hématopoïétique s'est faite environ en 4 semaines et la moelle avait retrouvé un aspect normal. Deux semaines plus tard, il présentait une évolution métastatique menant au décès malgré une seconde autogreffe. Le deuxième cas était celui d'un homme de 62 ans porteur d'un carcinome rénal multimétastatique, traité par radiothérapie puis autogreffé. L'évolution a été très rapidement défavorable puisqu'il devait décéder 10 jours après la greffe. Les dernières numérations sanguines montraient cependant une réascension des éléments figurés du sang, témoignant peut-être de la réussite de l'autogreffe.

Les bases de la technique étaient donc posées dès la fin des années 1960, cependant son utilisation a été freinée par la faiblesse des soins de

supports, le manque de connaissance concernant le conditionnement et la crainte de réinjecter des cellules pathologiques au patient.

Il faut attendre les années 1970 avec l'amélioration de l'efficacité des antibiotiques, l'apparition des chambres à flux laminaires, la généralisation des transfusions de globules rouges, de plaquettes et de polynucléaires granuleux, pour voir se développer l'autogreffe. Les avancées faites en matière de conditionnement vont également augmentées sont utilisation.

En 1980, Frei et Canellos [64] ont clairement montré que la rémission et la guérison de certaines de ces pathologies chimiosensibles (leucémie, lymphome, cancer testiculaire, cancer bronchique à petites cellules) étaient directement liées à la dose de chimiothérapie ou de radiothérapie administrée. Il s'agit là du concept de dose-intensité, à la base de l'idée même de l'autogreffe. Les années 80 vont ainsi voir le nombre d'autogreffe augmenter et ses indications se préciser. Son potentiel curateur dans le lymphome et la leucémie va également apparaître.

Le nombre d'autogreffe a ensuite connu une croissance continue jusque dans les années 2000 où il s'est stabilisé autour de 2700 par an en France (2814 en 2004 : registre SFGM-TC). Selon le registre de *l'European group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), le nombre d'autogreffes en 2008 était de 16028 en Europe. En ce qui concerne les indications, environ 13500 étaient réalisées pour des lymphopathies, 1500 pour des tumeurs solides et 1000 pour des leucémies.

Ce rappel historique permet de mettre en perspective l'attitude pionnière de l'équipe Nantaise d'hématologie, puisque la première autogreffe réalisée au CHU de Nantes date du 28 Avril 1983 pour un lymphome de haut grade, et que depuis 1141 autres ont été effectuées.

Figure 3 : Première publication relatant une greffe de moelle chez l'Homme

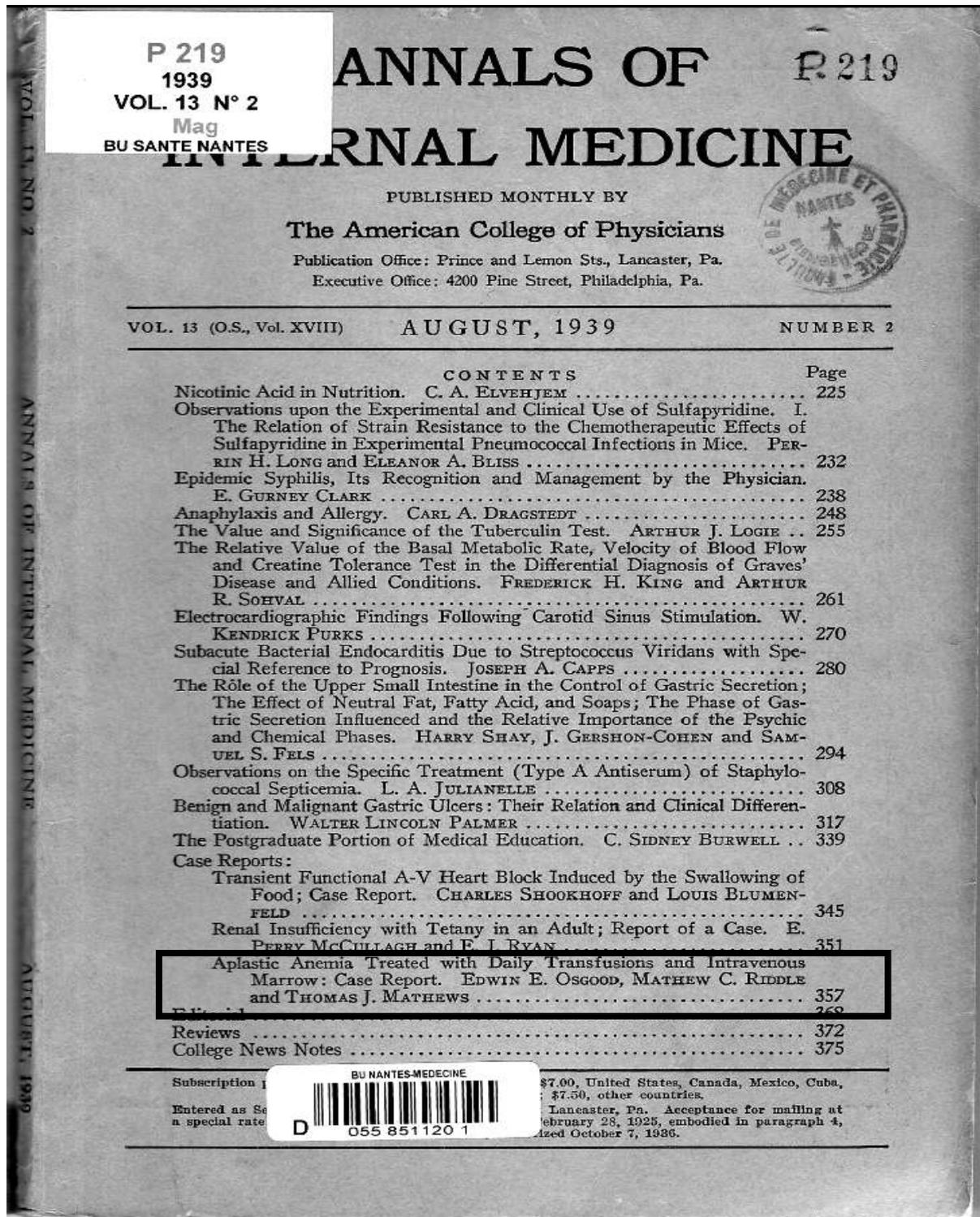
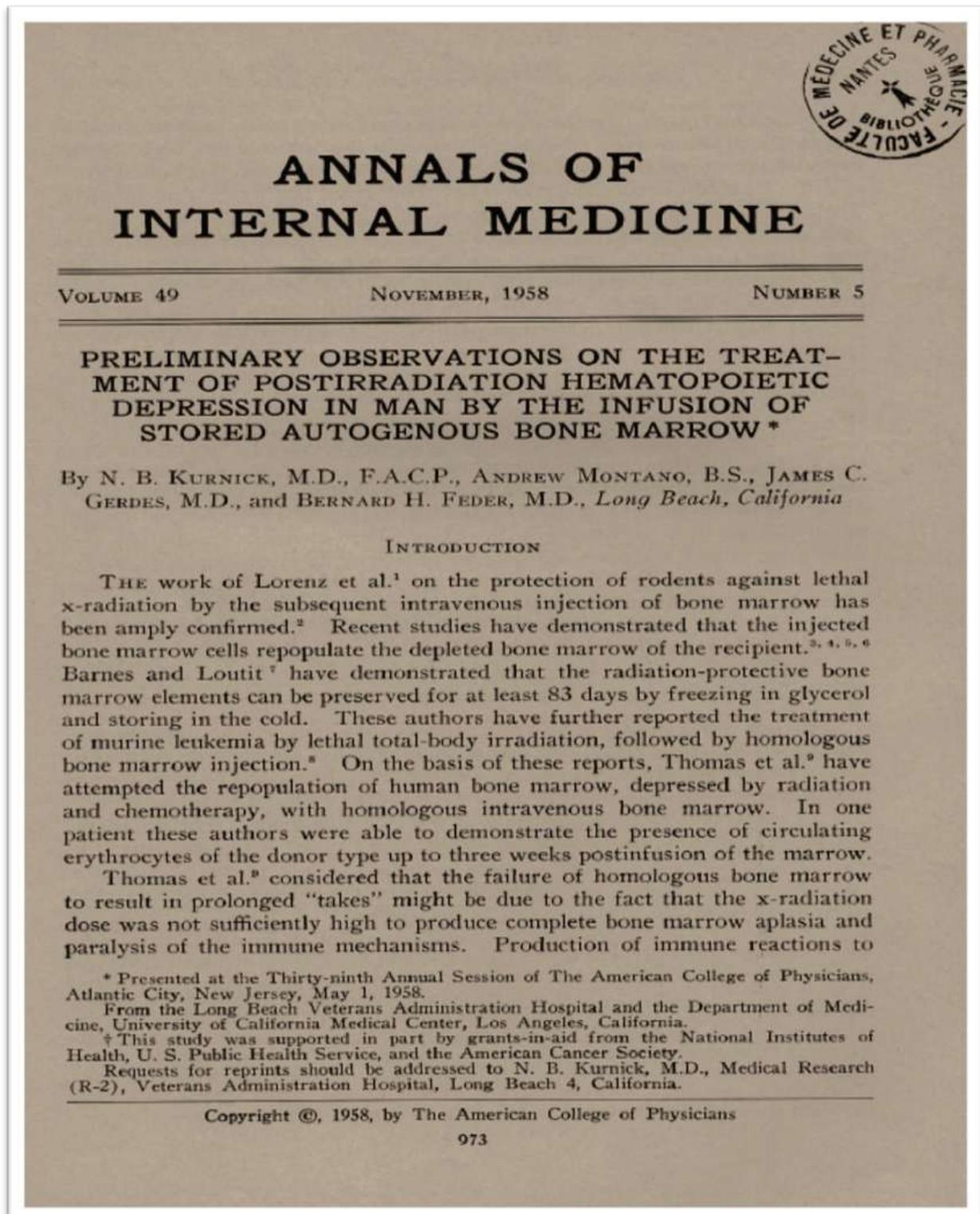


Figure 4 : Première publication d'autogreffe chez l'Homme



3.3.2.2 Premières études sur LCM et Autogreffe

Celles-ci ont débutées au milieu des années 1990. Ainsi, nous avons pu identifier 7 études publiées sur ce sujet (tableau 2) entre 1995 à 2000. Il est important de noter que l'une des toutes premières (juin 1995) a été menée au CHU de Nantes par Mahé *et al.*[2] et bien que portant sur un petit nombre de patient (n=4), il s'agissait là d'une étude prospective évaluant la technique d'intensification en première ligne. L'autogreffe était réalisée après une chimiothérapie conventionnelle (principalement à base de Vincristine, Cyclophosphamide, Doxorubicine et Prednisone) et conditionnée par radiochimiothérapie (ICT et Cyclophosphamide seul ou en association avec de l'Etoposide et de la Carmustine). Trois des patients avaient obtenu une réponse clinique et histologique complète alors que le dernier, était en réponse partielle. La survie sans progression variait de 11 à 35 mois. Dans le même temps, Stewart *et al.*[65] rapportaient leur expérience chez 9 patients en rechute. Le conditionnement était basé sur de la radiochimiothérapie et la survie globale à 2 ans était de 34%. Freedman *et al.* [66] ont analysé de façon rétrospective le devenir de 28 patients autogreffés soit en rémission, soit en rechute entre 1985 et 1996. Le conditionnement était uniforme (Endoxan et ICT), la survie sans maladie et la survie globale à 4 ans étaient de 31% et 62% respectivement. Ketterer *et al.* [67] dans une étude rétrospective portant sur 16 patients ayant été autogreffés (6 en première ligne, 10 avec un conditionnement comprenant de l'ICT), retrouvaient une survie sans événement et une survie globale à 3 ans de 24%. Ces 3 dernières études ne permettaient pas de conclure à l'efficacité de l'autogreffe, mais d'autres ont suivi et ont permis de trouver de meilleurs résultats. En effet, en 1997 Dreger

et al. [68] publiaient une étude prospective sur 9 patients en rechute, autogreffés après un conditionnement par radiochimiothérapie. Le suivi médian était court (1an) mais la survie globale et la survie sans événement à 1 an étaient de 100% et il n'a pas été rapporté de décès lié à la greffe. Ensuite (en 1998), l'étude rapportée par Khouri *et al.* [69] concernant des patients en première ligne et en rechute traités par l'association d'une chimiothérapie de type hyper-CVAD et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) a permis d'obtenir une survie globale à 3 ans de 92%. Dans la même année, Milpied *et al.* [70] avec l'équipe du CHU de Nantes, ont étudiés rétrospectivement le devenir de 17 patients autogreffés entre 1991 et 1997, parmi lesquels 10 étaient en première réponse. La mortalité liée à la greffe était nulle et avec un suivi médian de 36 mois, l'analyse de l'ensemble des patients montrait une survie globale de 80% à 4 ans. Les malades en première réponse faisaient mieux que ceux en seconde et ceux dont le conditionnement comprenait de l'ICT avaient un meilleur devenir que ceux qui ne recevaient que de la chimiothérapie (BEAM). En effet, la survie globale et la survie sans maladie à 4 ans de 89% et 71% contre 60% et 0%, respectivement ($p < 0.05$).

Ces premières études ont été menées sur un faible nombre de patient, mais elles ont cependant permis de montrer la faisabilité et l'efficacité de la procédure d'autogreffe dans le LCM, malgré l'absence de plateau sur les courbes de survie, suggérant l'absence de guérison. La nature agressive du LCM a poussé les équipes à réaliser par la suite une intensification en première ligne de traitement.

3.3.2.3 Auto greffe et LCM avant l'ère du rituximab

Dans le but de confirmer ces résultats encourageants, d'autres études rétrospectives ont été réalisées. Beaucoup d'entre-elles portaient sur des patients autogreffés en situation de deuxième ou de troisième réponse (tableau 3).

Vose *et al.* [71] ont étudié le devenir de 40 patients autogreffés dans cette situation entre 1991 et 1998. Avec un suivi médian de 24 mois pour les patients vivants, la survie globale à 2 ans était de 65% et la survie sans événement à 2 ans de 36%. En analyse univariée, la survie sans événement était influencée par la présence de formes blastoïdes et par le nombre de ligne de traitement avant l'ACSH. En analyse multivariée, seule le nombre de ligne influençait de façon statistiquement significative la survie sans événement. Gopal *et al.* [72] ont testé sur 16 patients en rechute de LCM, l'incorporation de l'iode radioactive couplée à un anticorps monoclonal anti-CD 20 (¹³¹I-tositumomab) au conditionnement par endoxan et étoposide avant l'ACSH. La survie sans progression et la survie globale à 3 ans étaient respectivement de 61% et de 93%. D'autres études rétrospectives portant sur des effectifs restreints, retrouvaient une médiane de survie sans événement de 39 mois [73], ou une survie globale à 3 ans de 87% [74], ou encore une survie globale à 5 ans de 47% [75], 62% [76] et 76% [77] respectivement.

Trois études de registre ont été menées avec un plus grand nombre de patients. La première est celle de Vandenberghe *et al.*[42] qui ont rapporté rétrospectivement pour l'EBMT, 195 cas de LCM autogreffés. Les traitements reçus étaient hétérogènes, mais avec un suivi médian de 3,9 ans la survie globale était de 50% à 5 ans, la survie sans progression de 33% à 5 ans et la

médiane de survie à 59 mois. Ces résultats étaient meilleurs que ceux des séries de patients traités sans ACSH. Il faut cependant rappeler qu'il ne s'agissait pas d'une étude prospective randomisée. En analyse multivariée, le facteur influençant le plus la survie était le statut à la greffe (RC1 *versus* autre ; Hasard ratio : 2,95 ; 95% CI : 1,35-6,45 ; p=0.007). Enfin, il n'y avait pas de différence en termes de survie globale, de survie sans progression ou de taux de rechute selon que le conditionnement comprenait de l'ICT ou non.

L'expérience de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), a permis une analyse rétrospective par Touzeau *et al.*[78] sur 500 cas de LCM autogreffés. A 5 ans, la survie globale et la survie sans évènement étaient de 68% et 45% respectivement. Les facteurs influençant le plus le devenir des patients autogreffés en première ligne étaient : une forme blastoïde, un Ki67 supérieur à 30%, un PS supérieur à 2 et un score MIPI élevé. Les patients de notre travail ont été intégrés à l'étude de la SFGM-TC.

L'étude rétrospective du *Lymphoma Working Party of the European group for Blood and Marrow Transplantation*, portait sur 418 patients, avec pour question principale, la place de l'irradiation corporelle totale dans le conditionnement. La médiane de survie était de 99 mois, celle de survie sans maladie de 57 mois. L'étude concluait à une absence de bénéfice de l'ICT sauf éventuellement chez les patients en réponse partielle avant l'autogreffe, puisqu'il existait une diminution significative du taux de rechute dans ce groupe [162].

D'autres travaux importants ont confirmé le rôle clef de l'autogreffe en première ligne, nous les avons regroupées dans le tableau 4.

Dreger *et al.* [79] ont montré l'avantage à autogreffer dès l'obtention de la meilleure réponse au traitement plutôt que d'attendre l'évolution de la maladie pour le faire. Dans le groupe autogreffé d'emblée, à 2 ans la survie globale était de 100% et la survie sans événement de 77% contre 54% et 30% respectivement dans le groupe greffe-retardée. L'étude de Khouri *et al.*[50] parue en 2003 rapporte le devenir de 33 patients autogreffés en situation de première rémission après une chimiothérapie de type Hyper-CVAD, hautes doses de methotrexate et hautes doses d'aracytine. Le conditionnement était assuré par du cyclophosphamide et une ICT. Avec un suivi médian de 49 mois, la survie sans événement à 5 ans était de 43% et la survie globale à 5 ans de 77%. Pour les auteurs, combiner une chimiothérapie d'induction à haute dose à l'ACSH permet l'obtention de bons résultats, notamment chez les patients ayant la plus faible masse tumorale. Selon l'étude prospective de Lefrère *et al.* [80], l'association d'une chimiothérapie de type DHAP et d'une autogreffe conditionnée par ICT, Aracytine et Melphalan (TAM) donne des résultats encourageants. En effet, la SSE et la SG à 3 ans étaient de 75% et 85% respectivement, sans toxicité majeure. Cinq de leurs patients étaient restés en rémission pendant plus de 6 ans. Dans l'essai prospectif Nordic MCL1 [43], le traitement comprenait une chimiothérapie intensifiée de type Maxi-CHOP puis pour les patients répondeurs, une autogreffe conditionnée par BEAM ou BEAC. Vingt-sept patients ont été autogreffés et avec un suivi médian de 2,8 ans, la survie sans rechute à 4 ans était de 20% et la survie globale de 61%. Il faut noter qu'après le traitement par Maxi-CHOP, le taux de RC était seulement de 27% et qu'après l'ACSH celui-ci était de 88%. De plus, les patients transplantés en RC avaient une survie sans rechute et une survie globale augmentée par rapport à ceux greffés en RP ; $p < 0.03$ et $p = 0.03$ respectivement.

C'est Dreyling *et al.* [41] sous l'égide du réseau européen du LCM qui en 2005 publiera ce qui reste encore aujourd'hui la seule étude prospective randomisée et contrôlée comparant l'autogreffe à un traitement non intensif. Les résultats ont été mis à jour et communiqués à l'occasion de ASH de 2008 [81]. L'ensemble des patients ont reçu une chimiothérapie par CHOP en induction et les répondeurs étaient randomisés soit dans un bras ACSH conditionnée par ICT (n=75), soit dans un bras non intensif où ils recevaient de l'interféron en entretien (n=69). La médiane de survie sans événement était en faveur de l'ACSH (3,7 ans *versus* 1,6 ans ; p=0.0004) ce qui était déjà le cas lors de la publication de 2005. Mais la mise à jour des données en 2008 avec une médiane de suivi plus longue (6,1 ans) a également permis de montrer qu'en intention de traité, la médiane de survie globale était également statistiquement augmentée dans le bras ACSH (7,5 ans *versus* 5,3 ans ; p=0.031)

3.3.2.4 Etudes sur le LCM et l'autogreffe à l'ère du rituximab

Comme nous l'avons vu plus haut, le rituximab a trouvé sa place dans le traitement du LCM en association à la polychimiothérapie. Nous allons maintenant nous intéresser aux études prospectives ayant évalué l'intérêt d'une prise en charge combinant rituximab et autogreffe (tableau 5).

Gianni *et al.*[82] ont montré la faisabilité et l'efficacité du rituximab comme purge *in vivo* dans un schéma d'autogreffe séquentielle. La survie globale et la survie sans événement à 4,5 ans étaient respectivement de 89% et

79%. De Guibert *et al.* [53] ont rapporté un taux de survie globale et un taux de survie sans événement à 3 ans, en intention de traiter, de 75% et 76% respectivement. Ils concluaient à l'intérêt d'un schéma de type RDHAP et autogreffe. Dreger *et al.* [83] ont comparé un traitement par CHOP et ACSH (cohorte historique) à un traitement identique mais comprenant 2 injections de rituximab en tant que purge *in vivo*. Le taux de survie sans événement et celui de la survie globale à 4 ans étaient de 83% et 87% respectivement. Par rapport à la cohorte historique, la survie sans événement était statistiquement supérieure dans le groupe avec l'anticorps monoclonal (83% vs 47%, $p = 0.036$).

Cette dernière constatation semble confirmée par l'étude de Delarue *et al.* [48], bien que le traitement n'est pas été le même. En effet, un régime de type RCHOP et RDHAP suivi d'une ACSH conditionnée par TAM ou BEAM, permet l'obtention d'une survie globale à 5 ans de 75% et une médiane de survie sans événement de 83 mois. Ce dernier résultat semble meilleur que celui d'une cohorte historique comprenant le même traitement sans rituximab, où la médiane de survie sans événement était de 51 mois.

D'autres études de type « Match-pair » ont été menées, notamment celle de Mangel *et al.* [84] où les patients étaient traités par une immuno-chimiothérapie de type RCHOP ou de type R-Fludarabine et Endoxan puis autogreffés. Sur 20 patients, avec un suivi médian de 30 mois, la survie sans événement et la survie globale à 3 ans étaient de 89% et 88% respectivement. Lorsque les auteurs ont comparés ces résultats à ceux de 40 patients traités par les mêmes régimes de chimiothérapie mais non autogreffés, ils ont conclu à un avantage de l'ACSH sur la chimiothérapie conventionnelle (survie sans

progression à 3 ans, 89% versus 29%, $P < 0.00001$; survie globale à 3 ans, 88% versus 65%, $P = 0.052$). Ritchie *et al.* [85] ont testé un schéma de type R-HyperCVAD plus méthotrexate et aracytine suivi d'une ACSH conditionnée par melphalan et busulfan. Ils ont obtenu des résultats excellents, avec une survie sans événement et une survie globale à 3 ans de 92%. Ils concluent également à l'avantage de l'autogreffe en comparant leurs résultats à ceux obtenus par R-HyperCVAD plus méthotrexate et aracytine sans intensification (survie globale à 3 ans de l'ordre de 80% [86]).

L'étude MCL2 du Nordic Lymphoma Group (NLG), rapportée par Geisler *et al.* constitue l'une des plus importantes en terme de nombre de patients inclus. Cent soixante sujets atteints de LCM ont reçu un traitement de type R-maxi CHOP, haute dose d'aracytine suivi d'une ACSH conditionnée par RBEAM ou RBEAC. Par la suite un traitement préemptif a été réalisé par 4 injections de rituximab seul. Ce schéma intensif a permis d'obtenir à 4 ans, une survie sans événement et une survie globale en intention de traiter à 63% et 81% respectivement. Ces bons résultats couplés à l'apparition d'un plateau de la courbe de survie et cela pour la première fois, ont fait suggérer aux auteurs que cette approche a peut-être permis de guérir certains patients. Un délai de suivi trop court et l'utilisation d'un traitement préemptif au moment de la rechute moléculaire [87] ne permettent pas de conclure véritablement sur cette affirmation.

De son côté, le groupe CALGB (Cancer and Leukemia Group B) [88] a investigué sur 78 patients un autre type de traitement intensif en combinant rituximab (utilisé aussi en purge *in vivo* et en traitement préemptif), méthotrexate, CHOP, aracytine et etoposide suivi d'une ACSH conditionnée par

carmustine, etoposide et cyclophosphamide. Les résultats sont à peu près comparables à ceux de l'étude MCL2, indiquant l'intérêt d'un tel type d'approche.

Le « MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network », dont les résultats ont été présentés par O. Hermine [89] à l'ASH 2010, apporte des éléments solides pour définir le nouveau standard de traitement des patients jeunes atteints de LCM. Il s'agit d'un essai randomisé et contrôlé concernant 391 patients et testant l'efficacité d'un bras CHOP plus RDHAP et ACSH conditionnée par TAM (bras A) *versus* un bras CHOP et ACSH conditionné par ICT et cyclophosphamide (bras B). Le taux de réponse au traitement d'induction était en faveur du bras A (RC = 60% vs 41%, $p=0.0003$) et après la greffe, le taux de rémission complète était identique dans les deux bras. Mais en comparant la durée de rémission et le temps jusqu'à l'échec du traitement, l'avantage revenait au bras A (médiane de durée non atteinte dans les 2 cas vs 48 mois et 49 mois respectivement, $p<0.05$). Par contre avec une médiane de suivi de 27 mois, il n'y avait pas de différence en termes de survie globale à 3 ans : 80% et 79% respectivement.

3.3.2.5 Tableaux

Tableau 2 : Premières études sur LCM et autogreffe (avant l'an 2000)

REFERENCE	SCHEMA	N	Réponse induction	statut post auto	SSE, SSP, TET, SSM,SSR,DR	SG	Suivi médian	Toxicité	Remarques
Mahé <i>et al</i> (1995)[2]	VCAP+ ou -(AVmCP) + ACSH /ICT+CBV(n=2) et ICT/Cy(n=2)	4	RP = 100%	RC = 3	SSP de 11 à 35 mois.	-	-	MLT = 0	Etude prospective 1 ^{ère} publiée sur LCM + ACSH
Stewart <i>et al</i> (1995)[65]	ASCH/ICT+chimiothérapie	9	-	-	SSR à 2ans = 34%	à 2ans = 34%	-	-	Etude prospective
Dreger <i>et al</i> (1997)[68]	Dexa-BEAM+ ACSH /ICT+chimiothérapie	9	RC = 66% RP = 44%	CR = 100%	SSE à 1 an = 100%	à 1 an = 100%	12 mois après ACSH	MLT = 0	Etude prospective
Ketterer <i>et al.</i> (1997)[67]	CHOP(ou équivalent) + ACSH/ICT+Cy+etoposide ou ACSH/BEAM ou ACSH/CBV	16	-	RC = 44% RP = 12,5% MS = 12,5% Prog. = 12,5% Décès = 18,5%	SSE 3ans = 24%	à 3 ans=24%	22 mois après ASCT	19% MLT	Etude rétrospective 10 patients en rechutes chimiosensibles + 6 en 1 ^{er} ligne
Khouri <i>et al</i> (1998)[69]	Hyper CVAD + HD-MTX + HD-Ara-C + ACSH/HD-Cy/TBI	45 (25 en ACSH en 1 ^{ère} ligne)	RC = 38% RP = 55%	RC = 100%	SSE à 3ans = *72% (1 ^{ère} ligne) *17% (n ^{ème} ligne) p = .007	à 3ans = *92% (1 ^{ère} ligne) *25% (n ^{ème} ligne) p = .005	-	-	Etude prospective Avantage à ACSH en 1 ^{ère} ligne Comparaison cohorte historique sans ACSH : en faveur de l'ACSH
Milpied <i>et al</i> (1998)[70]	ACSH / ICT+Chimiothérapie ou /BEAM	17	1 ^{ère} RP=10 2 ^{ème} RC=1 2 ^{ème} RP=4 3 réfractaires	-	SSM à 4ans = 48%	à 4 ans=80%	36 mois	MLT = 0	Etude rétrospective Avantage de l'ICT pour la SSM Tendance à un avantage pour les patients en 1 ^{ere} réponse
Freedman <i>et al</i> (1998)[66]	CHOP ou autre+ACSH / ICT+Cy	28	RC=18%	-	SSM à 4 ans = 31%	à 4 ans=62%	24 mois	MLT = 0	Etude rétrospective ACSH en 1 ^{ere} ligne ou en rechute Ccl : CHOP+ASCT/TBI-Cy : peu efficace,

Tableau 3 : Etudes rétrospectives sur LCM et autogreffe (à partir de l'an 2000)

REFERENCE	SCHEMA	N	Réponse induction	statut post auto	SSE, SSP, TET, SSM,SSR,DR	SG	Suivi médian	Toxicité	Remarques
Decaudin <i>et al</i> (2000)[90]	CHOP(ou équivalent) + ou - DHAP(ou équivalent) + ACSSH / ICT+ Cy ou ICT + Etoposide+Cy ou ACSSH/ BEAM ou BEAC	24	RC=33% RP=62%	RC=79% RP=21%	SSE à 3 ans = 55%	à 3 ans = 68%	34 mois	5 cancers secondaires (4 dans le groupe ICT)	Etude rétrospective ACSSH en 1 ^{ère} ou en n ^{ième} ligne ICT n'influence ni la SSE, ni la SG ni la réponse globale
Vose <i>et al</i> (2000)[71]	Chimiothérapie intensive + ACSSH /?	40	-	-	SSE à 2 ans =36%	à 2 ans =65%	24 mois	-	Retrospective SSE influencée en univariée par forme blastoïde et par n de ligne avt ACSSH En multivariée : n de ligne avt ACSSH
Oinonen <i>et al</i> (2002)[73]	Chimiothérapie intensive + ACSSH /?	35		RC = 80%	Médiane de SSE = 39 mois	-	38 mois	MLT = 6%	24 patients traités en 1 ^{ère} ligne, 11 en n ^{ème} ligne Age>60 ans et CRP élevée influence le devenir
Vandenberghe <i>et al</i> (2003) EBMT[42]	ACSSH/ Sans ICT=53% ACSSH/ICT=47%	195	-	RC = 67% RP = 21% Décédé = 8%	SSP à 5 ans = 33%	à 5 ans = 50%	3.9 ans	-	Ccl : * ACSSH améliore le devenir *Statut à la greffe influence la survie *Pas d'avantage à l'ICT
Ganti <i>et al</i> (2005)[75]	Hyper CVAD ou autre (non précisé) + ACSSH / principalement BEAM ou BEAC ou R-BEAM, 7 seulement par ICT	80 ACSSH +17Allogreffes		RC=73%	SSE à 5 ans = 39%	à 5 ans = 47%	33 mois pour les survivants	0 MLT	comparaison auto(80)/allo(17) : pas de différence en terme de RC
Thieblemont <i>et al</i> (2005)[74]	R-CHOP-like ou R-DHAP-like + ACSSH /ICT- etoposide-Cy ou/ICT-Cy ou/ BEAM ou / TAM6	34	RC = 41% RP = 56%	RC = 71% RP = 21%	SSR à 3ans = 70%:	à 3ans = 87%	2.6 ans	MLT = 3%	85% ASCT en 1 ^{ère} ligne Ccl : R-Chimiothérapie + ASCT : augmente la SG et la SSR
Vigouroux <i>et al</i> (2005)[76]	CHOP(ou équivalent) + ou – DHAP(ou équivalent) + ACSSH /ICT+Cy ou BEAM	30	RC = 17% RP = 80%	RC = 87% RP = 10% Prog. = 3%	SSP à 5 ans = 40%	à 5 ans = 62%	55 mois	MLT = 0	-
Murali <i>et al</i> (2008)[77]	Hyper CVAD + ou – R + ACSSH/ Bu+Cy+eto ou ICT+Cy	21	RC = 76% RP = 24%	RC = 100%	SSP à 5 ans = 73%	à 5 ans = 76%	56 mois après l'ACSSH	MLT = 0	Suivi médian long Pas de différence en terme de SG ou de SSP selon RP ou RC avant l'ACSSH
Rubio <i>et al</i> (ASH 2010)[91]	31% R+HD AraC et 29% ni R ni Ara-C ACSSH/ICT (36.5%) vs non ICT (92% = BEAM)	418	RC=68% RP=32%	-	Médiane de SSM = 57 mois	Médiane de SG = 99mois	29 mois	MNR identique dans les 2 bras	Ccl : bénéfice à ICT pr les patients en RP (diminution de l'incidence des rechutes en uni et multivariée p<.05 et tendance à améliorer la SSM)
Touzeau <i>et al</i> (ASH 2010)[78]	ACSSH /BEAM ou TAM ou ICT-Cy ou ICT-melphalan	500	-	-	SSE à 3ans = 63.3% SSE à 5ans = 44.8%	à 3ans = 79% à 5ans = 68%	34.4 mois (patients en vie)	-	Pour les ACSSH en 1ere ligne : formes blastoïdes, Ki67>30%, MIPI élevé, PS>2 : influence la SSE et la SG

Tableau 4 : Etudes prospectives sur l'autogreffe dans le LCM avant l'ère du Rituximab, toute en 1ère ligne sauf l'étude de Gopal et al.

REFERENCE	SCHEMA	N	Réponse induction	statut post auto	SSE, SSP, TET, SSM,SSR,DR	SG	Suivi médian	Toxicité	Remarques
Dreger <i>et al.</i> (2000)[79]	Chimiothérapie standard + DexaBEAM ou HAM de mobilisation + ACSH/ICT+x	46 (12 ACSH retardées et 34 d'emplées)	100% RC	-	SSE à 2 ans = 77% dans le groupe ACSH d'emplée vs 30% dans le groupe ACSH retardée (p = 0.007)	A 2 ans = 100% dans le groupe ACSH d'emplée vs 54% dans le groupe ACSH retardée (p = 0.0016)	24 mois après ACSH	-	Avantage à autogreffer d'emplée plutôt qu'à la rechute
Gopal <i>et al</i> (2002)[72]	¹³¹ I+ ACSH/HD etoposide+Cy	16	-	11 patients évaluable : RC = 73% et RP = 8%	SSP à 3 ans = 61%	à 3 ans = 93%	19 mois	MLT = 0	Patients multitraités Essai de phase I/II
Khoury <i>et al</i> (2003)[50]	Hyper CVAD + HD-MTX + HD-aracytine + ACSH/HD-Cy + ICT	33	RC = 42% RP = 58%	RC = 100%	SSM à 5ans = 43%	à 5 ans = 77%	49 mois	-	La SG à 5 ans chez les patients ayant une B2μglobuline basse est de 100%
Andersen <i>et al</i> (2003) Nordic MCL1[43]	3 Maxi-CHOP, les répondeurs = ACSH/BEAM ou BEAC	41 dont 27 ACSH	RC = 27% RP = 49%	RC = 88%	SSR à 4 ans = 20%	à 4 ans = 61%	2.8 ans		Ccl : * amélioration de la SG et de la SSR si ACSH en RC *augmenter l'intensité du ttt d'induction
Lefrere <i>et al</i> GELA (2004)[40]	CHOP + si RC : ACSH/ICT+Cy+etoposide si pas en RC après CHOP : DHAP + ASCT/TAM	28 dont 25 ASCH	AprèsCHOP : RC = 7% RP = 50% Après DHAP rattrapage : RC = 84%	RC = 96%	Médiane de SSE = 51mois	Médiane de SG = 81 mois	Long terme (plus de 47.6 mois)	MLT = 0	Etude prospective 5 patients en RC à plus de 6 ans de l'ACSH.
Dreyling <i>et al</i> (2005)[41]	4 CHOP(ou équivalent) + 2 CHOP si pas au moins en RP puis randomisation -soit dexaBEAM de mobilisation et ACSH /ICT + Cy -soit interféron	ACSH = 62 IFN = 60	*Bras ACSH : RC = 35% RP = 40% *Bras IFN : de RC = 28% RP = 72%	RC = 81% RP=17%	*SSP à 3 ans = 54% (bras ACSH) vs 25% (bras IFN) P=0.01 *En ITT, TET = 29 mois (bras ACSH) vs 15 mois (bras IFN) p = 0.002	*A 3 ans = 83% (bras ACSH) vs 77% (bras IFN) p = 0.18 *en ITT à 3ans = 76% (bras ACSH) vs 68% (bras IFN) p = 0.16	25 mois pour EFS et 34 mois pour OS	5% de décès (causes infectieuses) tous dans le bras ACSH	Etude prospective Randomisée
Dreyling <i>et al</i> (ASH 2008)[81]	Mise à jour des données de Dreyling <i>et al</i> 2005[41]	ASCT = 75 IFN = 69	-	-	Médiane de SSE = 3.7 ans bras ACSH 1.6ans bras IFN p =.0004	Médiane de SG ACSH = 7.5 ans vs 5.4 IFN p = 0.075	6.1 ans	-	En ITT médiane de SG = 7.5 vs 5.3 ans p = 0.031 Avantage en EFS déjà prouvé, ac suivi médian plus lg : avantage en OS
Evens <i>et al</i> (2008)[92]	CTAP + VMAC + ACSH / Bu+Cy entre 55 et 65 ans ou Allogreffe si donneur et <55 ans	25 dont 13 ACSH	RC = 31%, RP = 43%, MS = 24%	En ITT RG = 100% (RC = 76%)	SSE à 5 ans après ACSH=54%	à 5 ans après ACSH = 75%	66 mois (patients ACSH)	MLT = 4%	Étude de phase II

Tableau 5 : Etudes prospectives sur l'autogreffe et le LCM dans l'ère du Rituximab, toute en 1ère ligne

REFERENCE	SCHEMA	N	Réponse induction	statut post auto	SSE, SSP, TET, SSM,SSR,DR	SG	Suivi médian	Toxicité	Remarques
Mangel <i>et al</i> (2002)[93]	CHOP + 1R (purge in vivo) ACSH / Etoposide-Carmustine-Cy + 4R hebdomadaires à 2 mois et à 6 mois post ACSH	12	RC = 50% RCi = 8% RP = 42%	RC = 50% RCi = 33% RP = 17% 100% de RC après RITU	100%	100%	239 jours après l'ACSH	MLT = 0	*Etude de phase II * ACSH puis R : faisable R pourrait convertir les RP post ACSH en RC
Gianni <i>et al</i> (2003) [94]	Doxorubicine ou aracytine puis ACSH séquentielles (après HD aracytine, après HD Mel, après HD mitoxantrone et Mel) + + 1R (purge in vivo)	28	-	RC = 100%	SSE à 54 mois = 79%	à 54 mois = 89%	35 mois	21% de réactivation CMV MLT = 0	*Eude prospective *Etude comparative avec cohorte historique : ACSH vs chimiothérapie (avantage l'ACSH en PFS et en SG)
Mangel <i>et al</i> (2004)[84]	CHOP +1R+ACSH/CBV + R en entretien	20	RC = 40% RP = 60%	RC = 50% RCi = 45% RP = 5%	SSP à 3 ans = 89%	à 3 ans = 88%	30 mois (à partir du diagnostic) 25 mois après l'ACSH	Pneumonie interstitielle Mucites	*Etude de phase II *Etude comparative ac cohorte historique : ACSH vs chimiothérapie (avantage de l'ACSH pr la SSE et tendance pr la SG)
De Guibert <i>et al</i> (2006)[53]	4 à 6 RDHAP+ BEAM/ACSH entre 60 et 65 Ou ACSH/ICT < 60ans	24 dont 17 éligibles à ACSH et 10 ACSH faites	RC = 92%	-	SSE à 3ans = 76% (en ITT dans le groupe éligible à l'ACSH)	à 3 ans = 75% (en ITT dans le groupe éligible à l'ACSH)	28 mois après l'ACSH	MLT = 0 Echec de mobilisation dans 3 cas	*RDHAP aussi bien que RHyperCVAD mais moins toxique, applicable aux patients >65 ans *RDHAP + ACSH : efficace <65 ans
Dreger <i>et al</i> (2007)[83]	CHOP + ou - R + HD aracytine (mobilisation) + ACSH /R-Cy+ICT	34	RC = 23% RP = 62%	RC = 94%	SSE à 4 ans = 83%	à 4ans = 87%	33 mois	79% de mucites sévères	*Etude de phase II *Etude comparative ac cohorte historique : l'ajout de R dans le conditionnement augmente la SSE
Ritchie <i>et al</i> (2007)[85]	R-HyperCVAD +HD MTX+ HD aracytine + ACSH/Bu+Mel	13 dont 12 ACSH	RC=92%	-	SSE à 3ans=92%	à 3 ans =92%	36mois	MLT = 8%	Ccl: R-HyperCVAD+ ACSH>RhyperCVAD seul.

(suite du tableau 5)

Geisler <i>et al</i> MCL2 (2008)[56]	R-maxi-CHOP + R-HD-Ara-C + R (purge in vivo) + ACSSH /BEAM ou BEAC puis 4 R	160	RC/RCu = 54.4% RP = 42%	RC = 90% RP = 7.6%	SSE à 6ans = 56% SSE en ITT à 4 ans = 63%	à 6ans = 70% en ITT à 4 ans = 81%	3.8 ans pour la SSE 3.9 ans pour la SG	5% de décès toxique	*Etude de phase II *Schéma conduisant à une longue SSP
Lim <i>et al</i> (2008)[95]	RCHOP + ACSSH /MeI + R en entretien / 3mois pendant 2ans	8	RC = 100%	RC = 100%	SSE à 5 ans = 57%	à 5 ans = 67%	54 mois	MLT = 0 1 cancer du sein 34 mois après ACSSH	*Etude prospective *Confirme l'intérêt de l'ACSSH *R en entretien
Delarue <i>et al</i> (ASH 2008)[96]	2CHOP + 1RCHOP + 3RDHAP + ACSSH /TAM6 ou BEAM	60 49 ACSSH	RC = 12% après RCHOP et 61% après RDHAP	RC = 96%	médiane SSE = 83mois	à 5 ans = 75%	67 mois	MLT = 0	En comparaison avec l'étude de Lefrere : l'ajout de R augmente la SSE
Van't Veer <i>et al.</i> (2009)[54]	3RCHOP + 1HD aracytine + ACSSH /BEAM	87 61 ACSSH	RG après RCHOP : 76% (15% de RC) 12 patients passent de RP à RC après HD aracytine	-	SSR à 4 ans = 46% pour les patients ACSSH (36% pour tous les patients)	à 4 ans = 79% pour les patients ACSSH (66% pour tous les patients)	41.7mois	-	Etude prospective phase II
Damon <i>et al</i> CALGB 59909 (2009)[88]	R-MTX-CHOP+HD aracytine +etoposide+ 1R (purge in vivo) + ACSSH/ CBV	78 dont 67 ACSSH	-	RC pour les 78 patients= 69%	SSP à 5 ans = 56%	64% à 5 ans	4.7 ans	8 pts = insuffisance rénale pendant R-MTX-CHOP	R en post-ACSSH : 2 injections
Hermine <i>et al</i> (ASH2010) [89]	3CHOP+3RDHAP+ ACSSH /TAM (bras A) vs 6RCHOP+ ACSSH /ICT-Cy (bras B)	391	RG=90% et 94% (p>.05) RC/RCu= 60%(A) vs 41%(B), (p=0.0003)	RG=97% (A et B) RC=63% et 65% (p>.05)	Durée de la rémission = avantage à DHAP : non atteint vs 48mois (p=0.047) TET = avantage à DHAP non atteint vs 49mois (p=0.038)	OS à 3 ans= 79% et 80% (p>.05)	27 mois	MLT = 3% et 4% (p>.05) Plus de toxicité rénale, hématologique et nausées dans le bras DHAP	Ccl : HD Ara-C+R+CHOP+ASCT = nouveau standard pour patients <65ans

Tous ces travaux permettent plusieurs conclusions :

- La faisabilité et l'efficacité d'un traitement associant une polychimiothérapie intensive, l'usage du rituximab et la réalisation d'une autogreffe de cellule souche ;
- L'importance de la qualité de la réponse avant l'autogreffe et donc de l'intérêt d'un traitement contenant de l'aracytine et du rituximab ;
- L'ACSH en première ligne est supérieur par rapport à un traitement non intensif en terme de durée de contrôle de la maladie et probablement de survie globale. L'absence de plateau sur les courbes de survie suggère l'absence de guérison pour la grande majorité des patients

Cependant certaines interrogations demeurent, notamment celle de l'utilisation de l'irradiation corporelle totale dans le conditionnement de l'autogreffe. Cette question a été soulevée par Milpied *et al.*[70] qui dans l'étude menée au CHU de Nantes en 1998 ont montré un avantage significatif à l'ICT en terme de survie sans maladie et une tendance à améliorer la survie globale. Par la suite, Vigouroux *et al.* [76] ont étudié 30 patients autogreffés pour un LCM au CHU de Nantes, reprenant dans leur série les 17 déjà observés par Milpied *et al.* 7 ans auparavant. Dans ce dernier article, les auteurs ne statuaient pas sur l'influence de l'ICT sur la survie des patients. Très récemment, Rubio *et al.* [162] dans une étude rétrospective multicentrique concluaient à l'absence d'avantage de l'ICT dans le conditionnement des patients en réponse complète avant l'autogreffe. Seuls les patients en RP, semblaient tirer un bénéfice à l'ICT.

A la lumière de ces constatations, nous avons réalisé une étude rétrospective sur l'ensemble des patients autogreffés pour un LCM au CHU de Nantes entre 1990 et septembre 2008. Nous en présentons ici les résultats.

4 AUTOGREFFE ET LCM : ETUDE RETROSPECTIVE
MONOCENTRIQUE SUR 73 CAS

4.1 Objectifs de l'étude

Objectifs principaux :

- 1) Analyse du devenir des patients en fonction de l'utilisation ou non d'une irradiation corporelle totale dans le conditionnement.

Cette partie de l'étude avait pour objectif de répondre aux questions suivantes :

L'ICT permet-elle ou non d'améliorer la survie sans événement ?

L'ICT permet-elle ou non d'améliorer la survie globale ?

L'ICT pourrait-elle avoir un impact particulier sur un sous-groupe de patients atteints de LCM ?

- 2) Analyse des paramètres clinico-biologiques pouvant influencer la survie sans événement et la survie globale des patients.

Cette partie de l'étude avait pour objectif de répondre aux questions suivantes :

Quelle est la valeur prédictive respective des scores pronostic MIPI, FLIPI (Follicular Lymphoma International Pronostic Index) et IPI (International Pronostic Index) pour les patients autogreffés ?

Existe-t-il un caractère péjoratif de la forme blastoïde et du Ki67 ?

Y-a-t-il d'autres facteurs clinico-biologiques influençant en univariée ou en multivariée le devenir des patients ?

4.2 Matériels et méthodes

4.2.1 Population concernée, critères d'inclusion et de réponse

Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique portant sur les patients atteints de LCM et ayant été traités par ACSH dans le service d'hématologie de Nantes de mai 1992 à octobre 2008. Selon les pratiques du service, les ACSH ont été pratiquées uniquement chez les patients répondeurs au traitement de chimiothérapie d'induction. Les données biologiques et cliniques ont été collectées à partir de la base de données informatisée du CHU et par compulsions directes des dossiers des patients. Le diagnostic hémato-pathologique de LCM a été confirmé dans chaque cas par les experts locaux selon la classification internationale. Les patients présentant une sérologie positive pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ont été exclus de l'étude.

Le bilan d'extension de la maladie a été fait en utilisant la classification de Ann Arbor [97]. L'histoire de la maladie, la présentation clinique et biologique, le statut de la maladie, les traitements reçus et notamment les modalités de l'ACSH ont été rapportés par les investigateurs locaux. Quand les données étaient disponibles, les scores pronostic IPI [98], FLIPI [99] et MIPI ont été calculés.

La réponse au traitement a été systématiquement évaluée 3 mois après l'ACSH et classée selon les critères de Cheson BD *et al.* [100]; en rémission

complète, en rémission complète incertaine (RCi), en réponse partielle, en progression ou en maladie stable.

Tous les patients de l'étude ont signé un formulaire de consentement à l'enregistrement de ces informations dans une base de données approuvée par l'*Institutional Review Board* (IRB) permettant l'analyse rétrospective de celles-ci.

4.2.2 Collecte des cellules souches hématopoïétiques, conditionnement et autogreffe

Les CSH ont été collectées soit dans le sang par cytophérèse soit par ponction de moelle osseuse sans technique de purge. Le type de conditionnement a varié dans le temps, il s'agissait soit d'une polychimiothérapie de type BEAM (n=28), soit d'une combinaison d'ICT et de chimiothérapie : ICT et cyclophosphamide (n=39), ICT et carmustine (n=1), ICT et étoposide (n=1), ICT et melphalan (n=5) ou bien encore de melphalan seul (n=1). Les soins de supports ont été apportés selon les pratiques usuelles au moment de l'ACSH.

4.3 Analyse statistique

L'ensemble des données a été mis à jour en Mars 2011 et l'analyse statistique finale a été réalisée au même moment. La survie globale a été calculée depuis la date de l'ACSH jusqu'à la date du décès quelle qu'en soit la cause, en censurant le suivi à la date des dernières nouvelles. La survie dans événement a été calculée depuis la date de l'ACSH jusqu'à la date de la rechute, de la progression ou du décès, en censurant le suivi à la date des dernières nouvelles. Les probabilités de survie ont été calculées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et l'analyse univariée a été réalisée par le test du Log-Rank. Les facteurs considérés comme ayant potentiellement un impact significatif sur le pronostic ont été : le sexe, l'âge au diagnostic, la date de l'autogreffe, l'âge au moment de sa réalisation, le stade selon la classification de Ann Arbor, la présence d'un envahissement médullaire ou non, le caractère « Bulky » de la masse tumorale, les scores IPI, FLIPI et MIPI au moment du diagnostic, le nombre de ligne de traitement reçu avant l'autogreffe, le type de traitement reçu en induction, l'utilisation ou non du rituximab avant l'ACSH, le type de conditionnement utilisé pour celle-ci, le degré de réponse à celle-ci et le temps entre le diagnostic et l'autogreffe.

Les variables utilisées dans l'analyse multivariée sont celles pour lesquelles la valeur du « p » était inférieure à 0.05 dans l'analyse univariée. Après analyse multivariée, les valeurs considérées comme statistiquement significatives étaient celles dont la valeur du « p » était inférieure à 0.05. L'hypothèse de hasard proportionnel a été testée pour tous les facteurs sélectionnés. Le logiciel R 12.2 a été utilisé pour l'analyse informatique.

4.4 Résultats

4.4.1 Caractéristiques des patients, chimiothérapies d'induction et conditionnement de l'autogreffe

Les caractéristiques des patients sont listées dans les tableaux 6 et 7. Sur une période de 16 ans (de mai 1992 à octobre 2008), 73 patients ont été autogreffés pour un LCM dans notre service. Cela représente 10% de l'ensemble des ACSH réalisées pour le traitement de lymphomes non Hodgkinien.

L'âge médian au diagnostic était de 54 ans (34.5 à 68.5) et de 54.8 ans (35.2 à 69.1) au moment de la greffe. Le temps médian entre le diagnostic et la greffe était de 6.3 mois (0 à 34.2). Le sex-ratio montrait un déséquilibre avec une majorité d'homme atteints (68.5%). Tous les patients, à l'exception de 9 d'entre eux, avaient un envahissement extra-nodal au moment du diagnostic. Dans cette situation, les sites les plus souvent concernés étaient la moelle osseuse (71% des cas), le tractus digestif (26%) et la rate (13%). Quatorze patients (19%) présentaient une forme blastoïde. Les scores FLIPI, IPI et MIPI étaient bas dans 22%, 27.5% et 39.7% des cas respectivement, alors qu'ils étaient élevés dans 33%, 7% et 9% des cas respectivement.

Les chimiothérapies d'induction réalisées avant l'ACSH ont variées dans le temps. Ainsi 28 patients ont reçu du CHOP, 10 du VAD (Vincristine, Adriablastine, Dexaméthasone)-chloraminophène, 13 du CHOP et du DHAP enfin 22 n'ont reçu que du DHAP.

L'ACSH a été réalisée en première ligne chez 67 patients (92%), en première rechute pour 4 et en seconde rechute pour 2. Trente-sept n'avaient pas reçu d'aracytine avant l'autogreffe et 23 n'avaient pas eu de rituximab.

Tous les patients autogreffés l'ont été en situation de réponse à la chimiothérapie d'induction. De ce fait, 20 patients (27%) étaient en RC et 52 (71%) étaient en RP (donnée manquante dans un cas).

Les cellules souches provenaient principalement du recueil de cellules circulantes dans le sang après stimulation. Dans 2 cas elles étaient issues de prélèvements de moelle osseuse.

Le conditionnement comportait de l'irradiation corporelle totale dans 44 cas, appelé « groupe ICT ». Dans ce groupe, l'ICT était associée soit à du cyclophosphamide (n=39), soit à de la carmustine (n=1), soit à de l'étoposide (n=1), ou encore à du melphalan (n=5). Les 29 autres patients n'ayant pas reçu d'ICT constituaient le « groupe sans ICT » et ont été conditionnés soit par du BEAM (n=28) soit par du melphalan seul (n=1). La nature du conditionnement a changé selon la période considérée. En effet avant 2005, 83% ont reçu une ICT contre seulement 17% après 2006.

En analysant les patients ayant reçu une induction par (R)CHOP (CHOP + ou – rituximab), 29 ont reçu un conditionnement contenant de l'ICT et 15 un conditionnement par BEAM. Dans le groupe de patients dont l'induction comprenait de l'aracytine sans anthracycline, le conditionnement comprenait de l'ICT dans 4 cas et du BEAM dans 16 cas. Le « groupe sans ICT » contenait plus de patients traités par aracytine dans le schéma d'induction (75%) que le « groupe ICT » (32%) (p=0.0006). A l'opposé, les patients du « groupe ICT » ont

reçu plus souvent un traitement d'induction contenant de l'anthracycline (p=0.0005).

Tableau 6: Caractéristiques des patients autogreffés en 1ère ligne et de l'ensemble des patients en fonction de l'utilisation ou non de l'ICT dans le conditionnement.

	ACSH en première ligne				Tous les patients			
	Total	Groupe sans ICT	Groupe ICT	p	Total	Groupe sans ICT	Groupe ICT	p
Nombre de patients	67	26	41		73	29	44	
Homme/Femme	44/23	19/7	25/16	0.31	50 / 23	22/7	28/16	0.27
Age median au diagnostic	54	58	53	0.025	54	57	53	0.06
ACSH après 2005	31 (46%)	23 (88.5%)	8 (19.5%)	3 10 ⁻⁷	32 (44%)	24 (75%)	8 (25%)	4 10 ⁻⁷
Forme blastoïde	14 (21%)	5 (19%)	9 (31%)	0.32	14 (19%)	5 (18%)	9 (29%)	0.35
Stade Ann-Harbor >= 3	67	26	41	0.14	73	29	44	0.27
Atteinte extra-ganglionnaire	59 (88%)				64 (88%)			
Moelle osseuse	48 (71%)	17 (65%)	31 (75%)	0.37	52 (71%)	19 (68%)	33 (75%)	0.51
Tube digestif	17 (25%)	5 (19%)	12 (29%)	0.36	19 (26%)	5 (18%)	14 (32%)	0.19
LDH >NL	22 (33%)	7 (27%)	15 (42%)	0.23	23 (31%)	7 (26%)	16 (42%)	0.18
Taux d'hémoglobine <10 g/dl	6 (9%)	3 (12%)	3 (9%)	0.75	7 (9%)	3 (11%)	4 (12%)	0.86
Plaquettes < 100 000	8 (12%)	7 (29%)	1 (3%)	0.007	8 (11%)	7 (28%)	1 (3%)	0.008
PS								
0	34 (51%)	18 (70%)	16 (43%)		35 (48%)	19 (70%)	16 (42%)	
1	21 (31%)	6 (23%)	15 (41%)	0.13	22 (30%)	6 (22%)	16 (42%)	0.09
>1	8 (12%)	2 (8%)	6 (16%)		8 (11%)	2 (7%)	6 (16%)	
Score MIPI								
Faible /faible-intermédiaire	41 (61.5%)	21 (80.5%)	20 (56%)		42 (58%)	19 (70%)	21 (58%)	
intermédiaire	9 (13.5%)	2 (8%)	7 (19%)	0.12	9 (12%)	-	-	0.09
Intermédiaire élevé/élevé	12 (18%)	3 (11.5%)	9 (25%)		13 (18%)	8 (30%)	15 (42%)	
Données manquantes	5 (7%)				9 (12%)			

Tableau 7: Caractéristiques des patients autogreffés en 1ère ligne et de l'ensemble des patients en fonction de l'utilisation ou non de l'ICT dans le conditionnement.

	ACSH en première ligne				Tous les patients			
	Total	Groupe sans-ICT	Groupe ICT	p	Total	Groupe sans-ICT	Groupe ICT	p
Chimiothérapie avant ACSH								
Contenant des anthracyclines	35 (52%)	7 (27%)	28 (70%)	0.0001	35 (48%)	7 (25%)	28 (67%)	0.0007
Contenant de l'aracytine	19 (28%)	15 (58%)	4 (10%)	2 10 ⁻⁵	22 (30%)	16 (57%)	6 (14%)	9 10 ⁻⁵
Contenant des anthracyclines et de l'aracytine	12 (18%)	4 (15%)	8(18%)	0.75	12 (16%)	5 (18%)	7 (17%)	1
Contenant du rituximab	47 (70%)	23 (88%)	24 (58%)	0.005	50 (68%)	25 (89%)	25 (57%)	0.002
Statut à l'ACSH								
RC	18 (27%)	9 (35%)	10 (24%)	0.25	20 (27%)	10 (36%)	10 (23%)	0.28
RP	49 (73%)	17 (65%)	31 (75%)		52 (71%)	18 (64%)	34 (77%)	
Réponse à J100								
RC	61 (91%)	24 (92%)	37 (90%)	0.49	64 (88%)	26 (90%)	38 (86%)	0.81
RP	3 (4,5%)	1 (4%)	2 (5%)		5 (7%)	2 (7%)	3 (7%)	
Devenir								
Rechute	34 (51%)	11	23	0.27	39 (53%)	14	26	0.47
Décès	24 (36%)	5	19	0.02	29 (40%)	7	22	0.03

4.4.2 Réponse au traitement et devenir des patients

Après l'ACSH, 64 patients (88%) ont obtenus une RC, l'évaluation étant réalisée 100 jours après l'autogreffe. Quarante-cinq d'entre eux sont passés d'une RP avant la greffe à une RC après celle-ci. Aucun patient n'est décédé durant la procédure et la mortalité liée à la greffe à un an était nulle.

Le suivi médian de tous les patients a été calculé à 3.7 ans (1-16.4) depuis le diagnostic et à 3.1 ans (0.4-16) depuis l'ACSH. Pour les patients vivants au moment de l'analyse des données (n=44), le suivi médian était de 4.7 ans (1-16.4) après le diagnostic et de 4.3 ans (0.6-16) après l'ACSH.

A la date de l'analyse, 29 patients étaient décédés et 39 avaient rechutés. Les causes des décès étaient principalement la rechute du LCM (n=18), 2 patients sont morts d'une pathologie myéloïde secondaire (une leucémie aigue myéloblastique et un syndrome myélodysplasique), 1 patient est décédé d'un accident vasculaire cérébral, 1 d'un cancer de prostate et 1 d'un cancer de vessie, 1 des complications de l'allogreffe (réaction du greffon contre l'hôte et infection). Enfin les causes de la mort manquaient pour 2 patients.

Les médianes de survie sans événement et de survie globale calculées depuis le diagnostic étaient de 55 mois (IC95%, 42-77) et de 146 mois (IC95%, 74-158) respectivement (Figure 5).

Après le diagnostic, la survie sans événement à 1 ; 3 et 5 ans étaient de 94.5% (89-100) 67.2% (57-79) et 44.6% (33-60) respectivement.

Après le diagnostic, la survie globale à 1 ; 3 et 5 ans étaient de 100% ; 81.5% (73-91) et 66% (54.5-79), respectivement.

Les médianes de survie sans événement et de survie globale calculées depuis la greffe étaient de 39 mois (IC95%, 27-73) et de 139 mois (IC95%, 45-155) respectivement (Figure 6).

Après l'ACSH, la survie sans événement à 1 ; 3 et 5 ans étaient de 84.8% (77-94), 59.2% (48-72) et 41.8% (31-57) respectivement.

Après l'ACSH, la survie globale à 1 ; 3 et 5 ans étaient de 90.3% (84-97), 74.6% (65-86), 61.9% (50-76), respectivement.

Si on ne s'intéresse qu'aux patients autogreffés en première ligne (n=67), la médiane de survie sans événement et celle de la survie globale après l'ACSH était de 55 mois (IC95%, 36-108) et de 148 mois (IC95%, 76-155), respectivement (Figure 7).

Il a été noté 2 rechutes très tardives, à plus de 9 ans de l'ASCH.

A la rechute, 11 patients ont été allogreffés et 7 étaient encore en vie et en RC au moment de l'analyse.

Figure 5 : Survie sans événement (EFS) et survie globale (OS) après le diagnostic. Ensemble des patients.

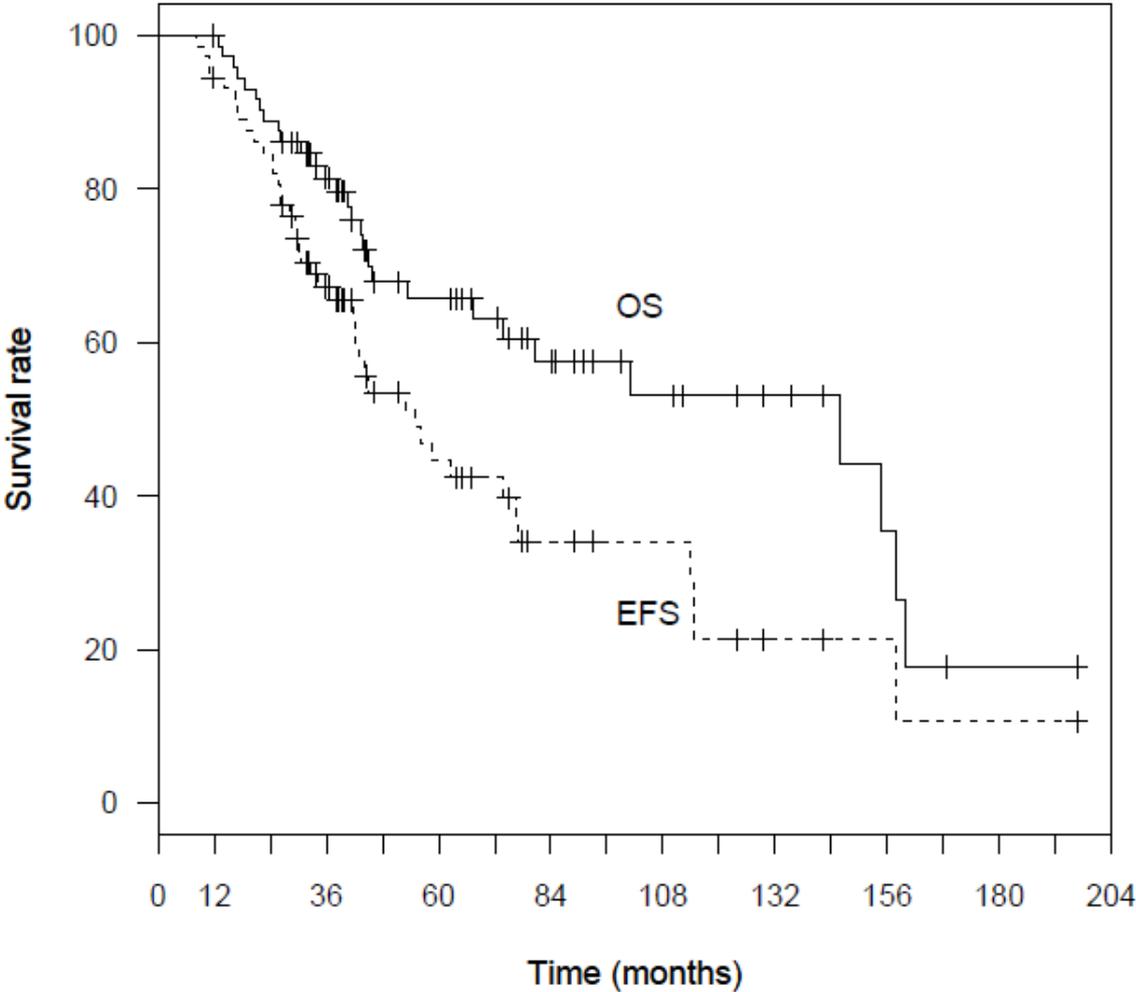


Figure 6 : Survie sans événement (EFS) et survie globale (OS) après la greffe. Ensemble des patients.

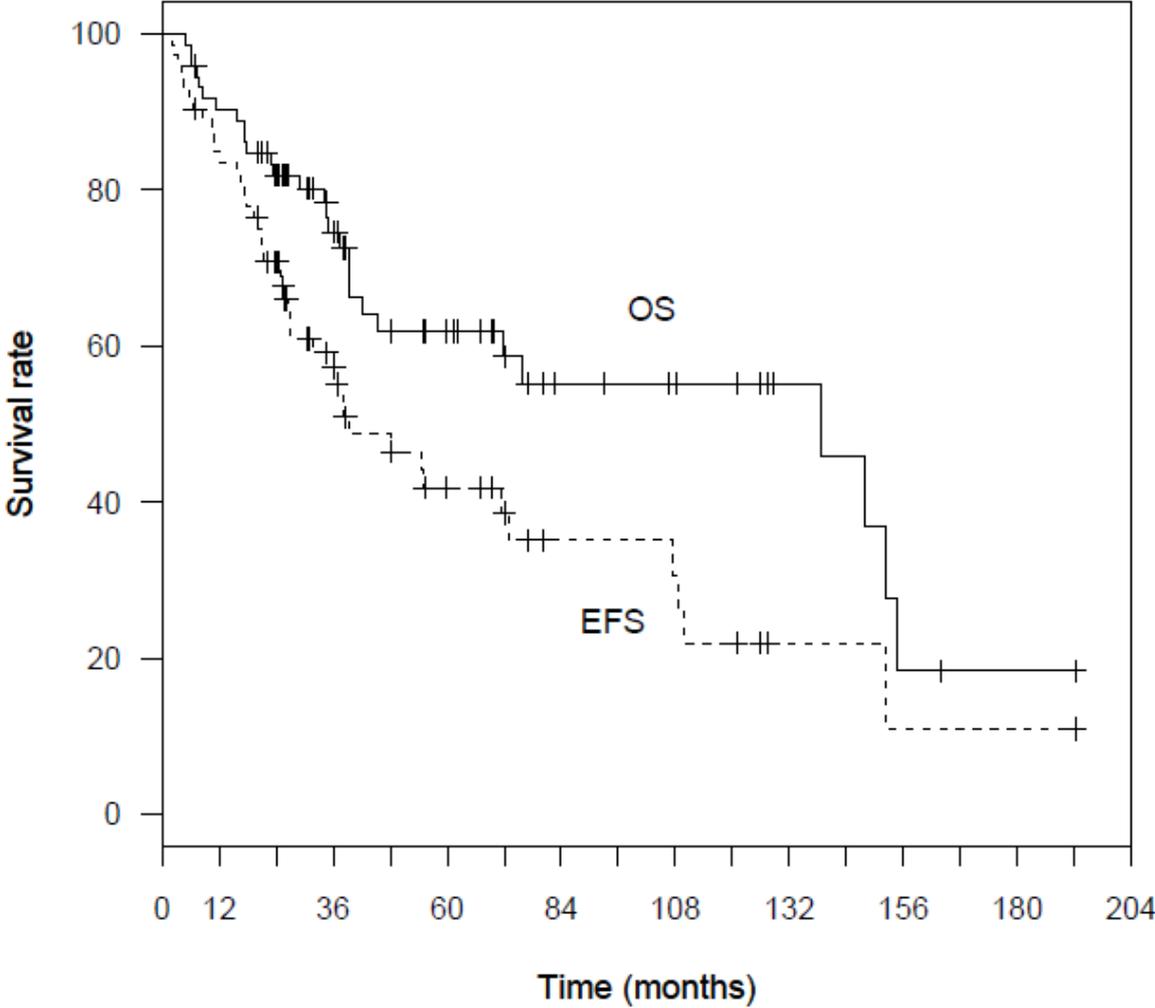
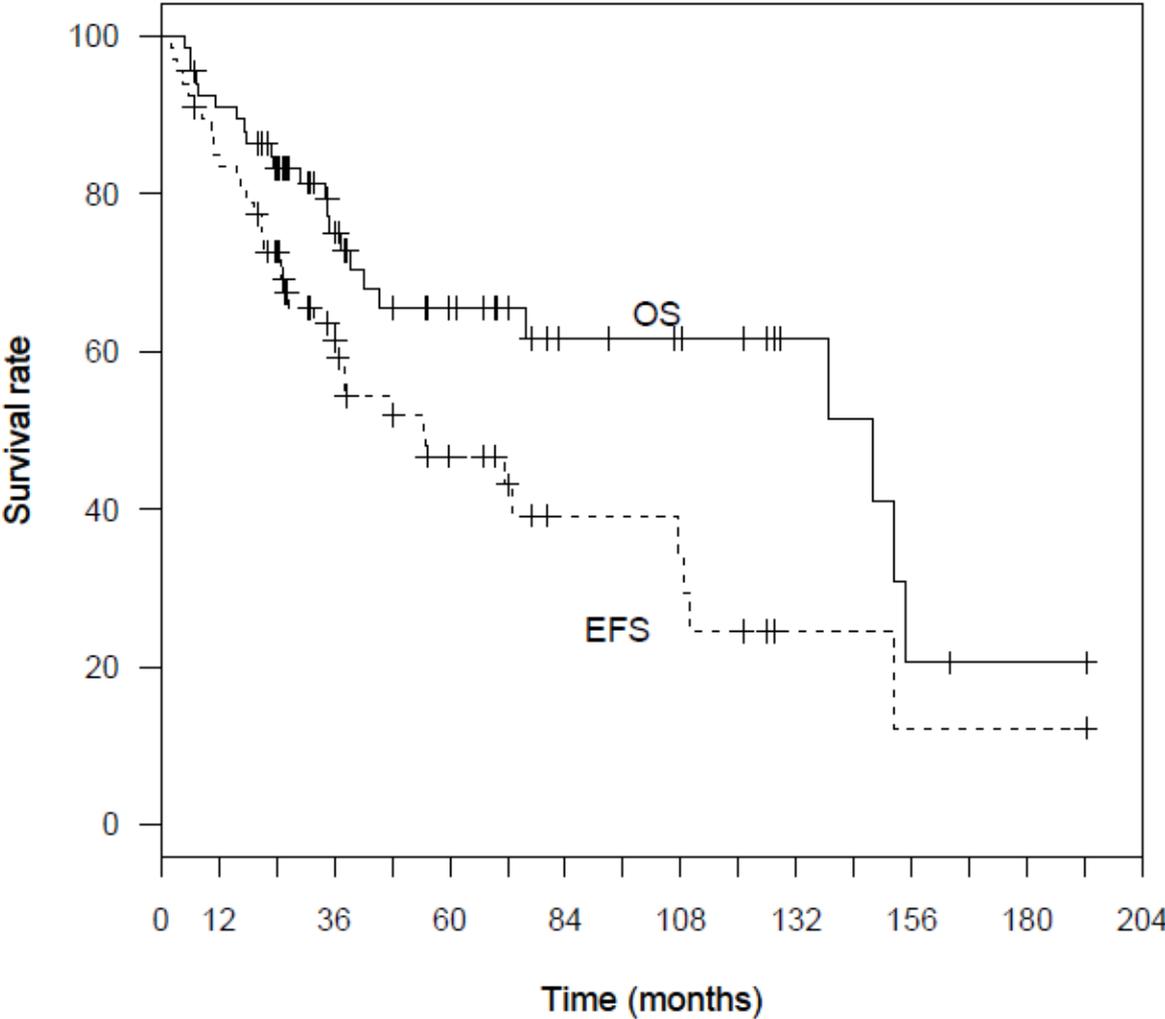


Figure 7 : Survie sans événement (EFS) et survie globale (OS) après la greffe. Patients autogreffés en première ligne.



4.4.3 Devenir des patients selon l'utilisation d'ICT ou non dans le conditionnement

Les caractéristiques cliniques et biologiques des 2 groupes : « groupe ICT » et groupe « sans ICT » ont été comparées (Tableaux 6 et 7). A l'exception de la date de l'ACSH, de l'utilisation de rituximab avant l'ACSH et du type de chimiothérapie d'induction ; les 2 groupes étaient identiques.

L'incidence de pathologies myéloïdes secondaires était de 2 dans le « groupe ICT » et de 0 dans l'autre.

La durée médiane de la neutropénie ne différait pas de façon statistiquement significative entre les 2 groupes (11 jours dans le « groupe ICT » et 12 jours dans le « groupe sans ICT », $p=0.86$).

Les médianes de SSE et de SG n'étaient pas statistiquement différentes entre les 2 groupes (Figure 7 et 8 respectivement). Ainsi, la médiane de SSE calculée à partir de la date de la greffe était de 48.2 mois pour les patients du « groupe ICT » et de 37.9 mois pour le « groupe sans ICT » ($p=0.49$). La médiane de SG était de 139 mois pour les patients du « groupe-ICT » alors qu'elle n'était pas encore atteinte dans le « groupe sans ICT » ($p=0.93$). De même, l'incidence de rechute n'était pas différente entre les 2 groupes.

Il n'a pas non plus été constaté de différence si l'on ne s'intéresse qu'aux patients autogreffés en première ligne (Figure 10 pour la SSE et 11 pour la SG).

Figure 8: Survie sans événement après la greffe selon l'utilisation ou non de l'irradiation corporelle totale (TBI) dans le conditionnement. Ensemble des patients.

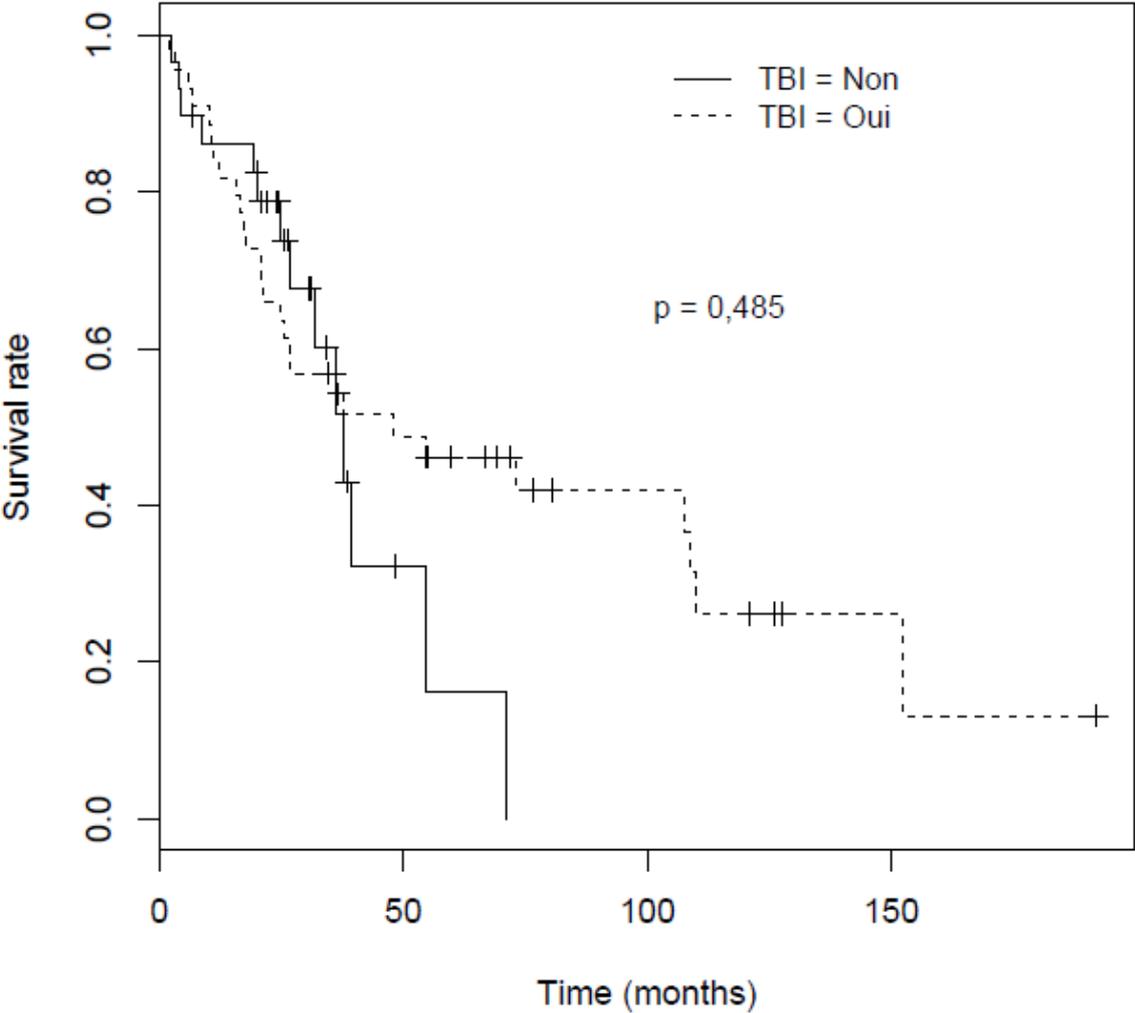


Figure 9 : Survie globale après la greffe selon l'utilisation ou non de l'irradiation corporelle totale (TBI) dans le conditionnement. Ensemble des patients.

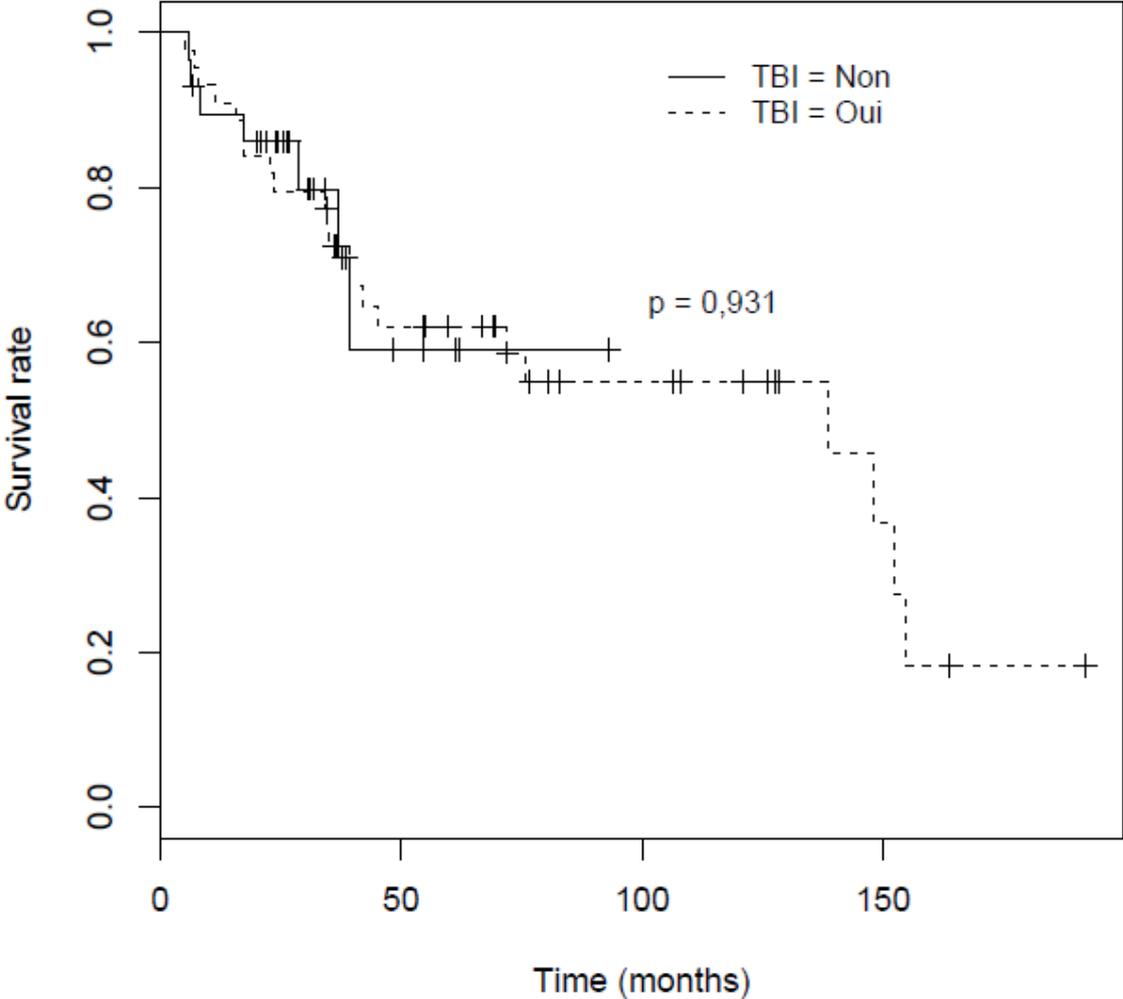


Figure 10: Survie sans événement après la greffe selon l'utilisation ou non de l'irradiation corporelle totale (TBI) dans le conditionnement. Patients autogreffés en première ligne.

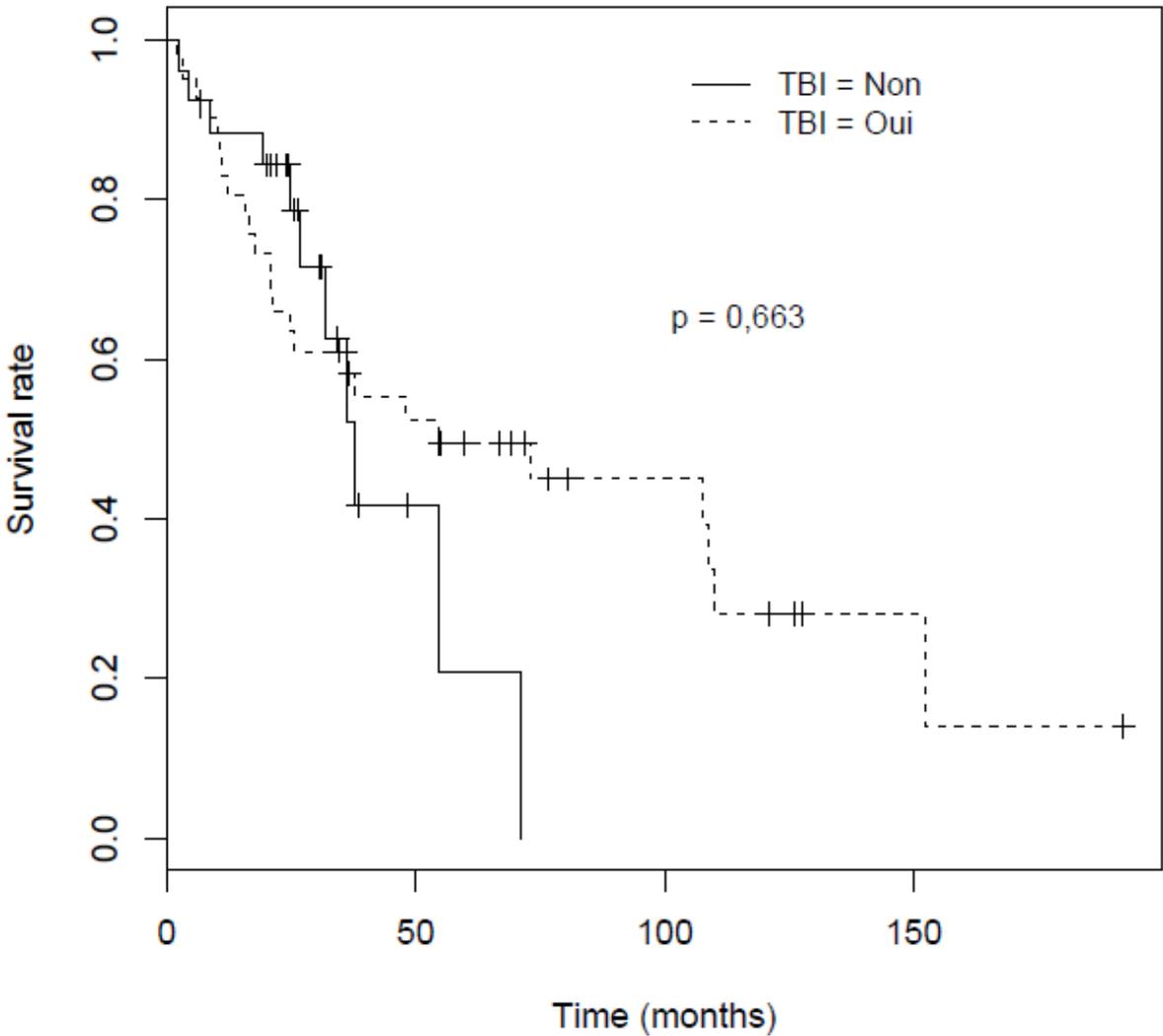
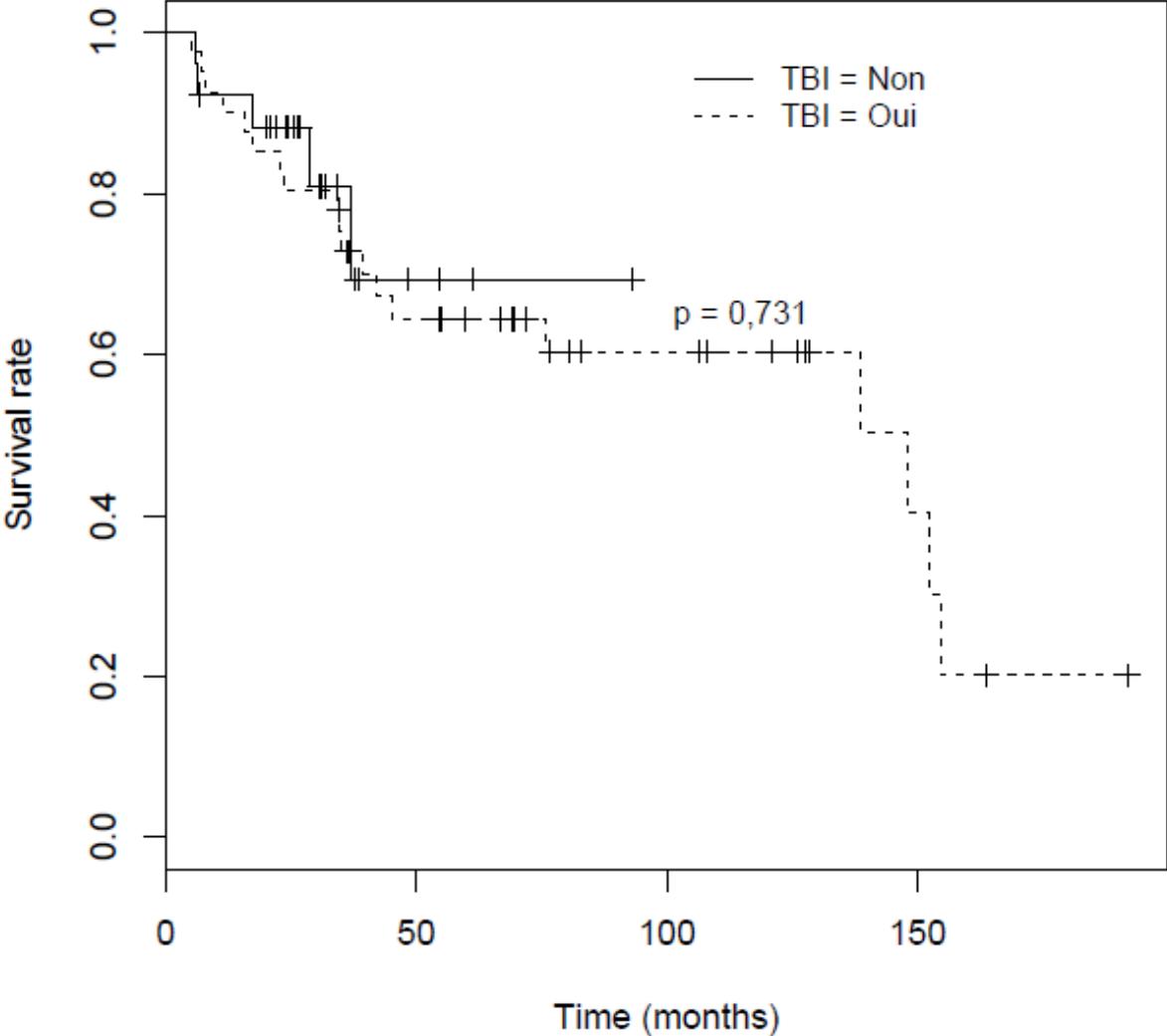


Figure 11: Survie globale après la greffe selon l'utilisation ou non de l'irradiation corporelle totale (TBI) dans le conditionnement. Patients autogreffés en première ligne.



4.4.4 Analyse univariée et multivariée, recherche de facteurs influençant la SSE et la SG après l'ACSH

Les résultats sont résumés dans les tableaux 8 et 9.

SSE pour les patients autogreffés en première ligne (n=67) :

En analyse univariée, après le diagnostic ou après la greffe, 6 paramètres influençaient la SSE de façon statistiquement significative : l'âge au diagnostic et à la transplantation, le taux d'hémoglobine, le PS, et les scores IPI et MIPI au diagnostic.

En analyse multivariée, après le diagnostic ou après la greffe, aucun des paramètres significatifs de l'analyse univariée n'a été retrouvé comme statistiquement significatif en ce qui concerne la SSE.

SG pour les patients autogreffés en première ligne (n=67) :

En analyse univariée, après le diagnostic ou après la greffe, seuls le taux d'hémoglobine et le MIPI atteignaient des valeurs statistiquement significatives.

En analyse multivariée, on notait une tendance pour le score MIPI et le taux d'hémoglobine ($p=0.07$ et 0.052 respectivement) à influencer la SG.

SG et SSE pour l'ensemble des patients (n=73) :

Les résultats ont été identiques à ceux des patients greffés en première ligne en dehors de l'âge au diagnostic qui influençait en univarié la SG étudiée depuis le diagnostic ($p=0.048$). Aucun facteur n'a été mis en évidence comme significatif en analyse multivariée.

Tableau 8 : analyses univariée et multivariée de la survie sans événement après la greffe, patients greffés en première ligne.

	Survie sans événement					
	Univariate			Multivariate		
	HR	95%CI	P-Value	HR	95%CI	p
Age au diagnostic >= 50 yrs	4	[1.5-10.6]	0.007			
Age à la greffe >50 ans	3.31	[1.29-8.49]	0.012			
PS OMS >= 2	2.7	[1.1-6.7]	0.031			
MIPI élevé vs non élevé	3.5	[1.2-10]	0.02	2.1	[0.6-7.2]	0.21
IPI 3 ou 4 vs 1 ou 2	2.3	[1.1-4.6]	0.02			
FLIPI élevé vs faible	1.6	[0.6-4.1]	0.30			
Hb < 10g/dL	3.7	[1.2-11.2]	0.02	2.9	[0.9-9.9]	0.08
Plaquettes < 100 000/mm ³	1.8	[0.6-5.4]	0.27			
Leucocytes >= 15 000/mm ³	0.4	[0.1-1.3]	0.13			
ICT dans le conditionnement oui vs non	0.8	[0.4-1.8]	0.66			
Ttt d'induction à base d'anthracyclines sans aracytine oui vs non	0.8	[0.4-1.7]	0.6			
Ttt d'induction à base d'aracytine sans anthracyclines oui vs non	1.1	[0.5-2.2]	0.84			
Rituximab avant autogreffe	1	[0.5-2]	0.89			
Forme blastoïde	1.8	[0.8-3.8]	0.15			
Ki 67 >= 30% vs =10 à 30%	2.4	[0.8-7.2]	0.12			
Homme vs Femme	1.5	[0.8-3]	0.22			
Atteinte médullaire	1.1	[0.5-2.5]	0.75			

Tableau 9 : analyses univariée et multivariée de la survie globale après la greffe, patients greffés en première ligne.

	Survie globale					
	Univariate			Multivariate		
	HR	95%CI	P-Value	HR	95%CI	p
Age au diagnostic >= 50 ans	2.3	[0.8-6.7]	0.13			
PS OMS >= 2	1.9	[0.6-5.7]	0.26			
MIPI élevé vs autre	3.4	[1.2-9.7]	0.023	3.3	[0.9-11.9]	0.07
IPI 1 ou 2 vs 3 ou 4	1.9	[0.8-4.5]	0.13			
FLIPI élevé vs faible	1.2	[0.4-3.7]	0.78			
Age à la greffe >60 ans vs <50ans	2.24	[0.69-7.27]	0.18			
Hb < 10g/dL	4.8	[1.5-15.5]	0.009	3.5	[1-12.4]	0.052
Plaquettes < 100 000/mm ³	2.4	[0.7-8.6]	0.18			
Leucocytes >= 15 000/mm ³	1	[0.3-3.4]	0.97			
ICT dans le conditionnement oui vs non	1.2	[0.4-3.4]	0.73			
Ttt d'induction à base d'anthracyclines sans aracytine oui vs non	1.1	[0.4-2.6]	0.86			
Ttt d'induction à base d'aracytine sans anthracyclines oui vs non	0.5	[0.1-2.2]	0.34			
Rituximab avant autogreffe	1	[0.4-2.6]	0.95			
Forme blastoïde	2.4	[1-5.9]	0.06			
Ki 67 >= 30% vs =10 à 30%	1.8	[0.5-7]	0.40			
Homme vs Femme	1	[0.4-2.3]	0.95			
Atteinte médullaire	0.9	[0.3-2.2]	0.77			

4.5 Discussion

A notre connaissance, seule 3 études posent clairement la question de l'irradiation corporelle totale dans le conditionnement du LCM. La première qui est la seule publiée à ce jour, est celle de Milpied *et al.* [3]. Il s'agit d'une analyse rétrospective et réalisée sur un faible nombre de patient (n=17). Elle a longtemps été l'unique disponible et retrouvait un avantage à l'utilisation de l'ICT. La seconde, beaucoup plus récente, est celle de Rubio *et al.* [162] réalisée de façon rétrospective également, mais sur un plus grand nombre de patient (n=418). Si les auteurs émettaient un possible intérêt à l'utilisation de l'ICT dans le conditionnement chez les patients qui n'atteignaient pas la RC avant l'autogreffe, ils concluaient à son inutilité pour ceux qui y parvenaient. Enfin dans l'étude de la SFGM-TC portant sur 500 patients atteints de LCM et traité par autogreffe, qui a été rapportée par Touzeau *et al.* [77] à l'ASH 2010, il n'a pas été constaté d'avantage à l'usage de l'ICT.

Notre discussion va s'articuler d'abord autour des caractéristiques de la population étudiée, puis sur la question du conditionnement, avant d'analyser les facteurs associés à la survie. Nous nous interrogerons au fur et à mesure sur les limites de notre étude.

Concernant les caractéristiques de la populations, le sex-ratio de 2/3 en faveur des hommes est celui retrouvé ailleurs dans la littérature [31]. L'âge médian au diagnostic était de 54 ans, soit 10 à 15 ans de moins que les données de la littérature [31] mais cela s'explique par le fait que nous ne nous intéressions qu'aux patients autogreffés, ce qui sous-entend une population de sujets de moins de 65 ans. Tous les patients présentaient une maladie

disséminée au diagnostic (100% de stade supérieur ou égale à III selon la classification d'Ann-Arbor), les sites extra-ganglionnaires majoritairement atteints étaient la moelle osseuse, le tube digestif et la rate. Dix-neuf pourcents des malades avaient une forme blastoïde. Toutes ces données sont comparables à celles d'autres études publiées sur le sujet.

Contrairement aux résultats de l'étude de Milpied *et al.* [70], nous n'avons pas mis en évidence d'avantage à l'ICT en terme de survie sans événement ou de survie globale. Cette différence de résultats tient probablement au plus grand nombre de patients inclus et à un suivi médian plus long. L'absence de bénéfice à une ICT est retrouvée pour les patients greffés en première ligne (n=67) ou pour l'ensemble des patients (n=73). Nous n'avons pas identifié de groupe de malade pour qui l'ICT a procuré un avantage, on ne retrouve donc pas les résultats de Rubio *et al.* [91]. Cependant leur étude rétrospective était multicentrique et le type de traitement reçu par les patients hétérogène. L'absence d'étude prospective randomisée comparant un conditionnement par ICT *versus* un conditionnement par polychimiothérapie empêche de trancher clairement en faveur de l'un ou de l'autre. Bien que l'étude de Milpied *et al.* [70], tende à défendre la place de l'ICT, pour Geisler *et al.* [56], au vu de leur résultats en terme de survie sans progression, il n'y a pas d'arguments permettant de conférer une quelconque supériorité à l'ICT. De nombreuses études ont d'ailleurs utilisé une chimiothérapie de type BEAM [41, 43, 53, 56] ou de type busulfan et cyclophosphamide [92] et sont parvenus à des résultats en termes de survie sans événement ou de survie globale superposables à ceux obtenue dans les études utilisant de l'ICT (cf tableau 2 à 5). Néanmoins, il est difficile de tirer des conclusions solides au vu de l'hétérogénéité des schémas utilisés.

Notre étude permet d'apporter un élément de réponse à ce débat, et ce d'autant plus que les populations des 2 groupes (ICT *versus* non ICT) étaient comparables. Les seules différences résidaient dans le nombre de plaquettes ($<100\ 000/\text{mm}^3$: 29% dans le groupe « non-ICT » *versus* 3% dans le groupe « ICT », $p=0.02$), et dans le traitement reçu avant l'autogreffe (plus de rituximab et de schémas à base d'aracytine et moins à base d'anthracycline dans le groupe « non-ICT » que dans le groupe « ICT » : 88.5% *versus* 56.1% ; 57.7% *versus* 9.8% et 26.9% *versus* 68.3% respectivement ; $p<0.05$ dans les 3 cas). Il est alors possible d'opposer à nos résultats l'hypothèse selon laquelle l'aracytine, administrée principalement aux patients n'ayant pas reçu d'ICT, aurait pu « gommer » le désavantage d'un conditionnement sans ICT. Cependant, le fait d'avoir reçu du rituximab ou un schéma à base d'aracytine ne sont pas des facteurs influençant la survie sans événement ou à la survie globale dans notre étude. Il en est de même pour le schéma à base d'anthracyclines. Nous ne retenons donc pas cette hypothèse.

Il est intéressant de noter qu'à partir de 2006, 88.5% des ACSH ont été conditionnées par chimiothérapie de type BEAM alors que 80.5% des greffes conditionnée par ICT l'ont été sur la période 1991 à 2005. Cette inversion des proportions est à peu près concomitante de l'utilisation de l'aracytine dans la phase d'induction, traduisant déjà les changements perceptibles dans la littérature [41, 43, 50, 53, 75, 94].

Pour l'ensemble des patients, la survie globale à 3 ans et à 5 ans (75% et 62%, respectivement) et la survie sans événement à 3 ans et à 5 ans (60% et 42%, respectivement) correspondent à peu près aux meilleurs résultats publiés. La médiane de survie globale de 11.5 ans, témoigne de l'efficacité du traitement par autogreffe au moins pour une partie des patients.

Nous n'avons recensé que 2 hémopathies myéloïdes secondaires dans le groupe ICT et aucune dans le groupe « non-ICT ». Bien que la médiane de suivi soit de 3,1 ans après la greffe, celle-ci n'est peut-être pas encore suffisante pour mettre en évidence les effets oncogéniques de l'ICT décrits dans d'autres études [4]. L'effectif de notre cohorte de patients est aussi limité pour conclure définitivement.

En analyse univariée, bien qu'il s'agisse d'une étude rétrospective et donc contenant des biais de sélection et quelques données manquantes, nous avons pu retrouver les valeurs pronostic des scores IPI et MIPI. En effet, le score IPI élevé au diagnostic était associé à une moins bonne survie sans événement et le score MIPI élevé au diagnostic augmentait le risque d'événement de 2.9 fois par rapport à un score MIPI non élevé (c'est-à-dire : faible ou intermédiaire). En plus d'influencer la survie sans événement, un score MIPI élevé impactait négativement la survie globale. Le MIPI a été initialement proposé pour des patients recevant un traitement conventionnel. Notre étude montre qu'il garde sa valeur prédictive quant à la survie sans progression même en cas de traitement intensif, confirmant les résultats de Geisler *et al* [101].

Par ailleurs, un âge inférieur à 50 ans au diagnostic et à la greffe était également un élément influençant favorablement la survie sans événement. Ceci peut s'expliquer par le plus faible taux de comorbidités et une meilleure résistance à l'agression de la maladie d'une part et à la toxicité du traitement d'autre part. En considérant la survie à partir de la greffe, l'âge au diagnostic n'influait pas de façon statistiquement significative la survie globale mais on peut tout de même noter une tendance à une SG défavorable quand le

diagnostic était fait après l'âge de 50 ans ($p= 0.067$). La SG, pour l'ensemble des patients, à partir du diagnostic était d'ailleurs moins bonne pour un âge au diagnostic supérieur à 60 ans, confirmant cette tendance.

Le performans status au diagnostic, qui est un reflet de l'état général du patient, influait de façon significative la survie sans événement lorsqu'il était supérieur ou égale à 2. Le PS fait partie des éléments du score MIPI et il n'est donc pas étonnant de constater qu'il a un poids statistique dans le devenir des patients.

Enfin, un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL était prédictif d'une survie sans événement et d'une survie globale moins bonne. Un taux d'hémoglobine bas peut aussi être le reflet d'une atteinte médullaire et/ou d'un syndrome inflammatoire. De plus, en cas d'anémie profonde, la résistance au traitement peut être moins bonne et celui-ci doit parfois être retardé. Ces éléments peuvent expliquer selon nous, pourquoi le taux d'hémoglobine ressort comme un élément influençant statistiquement la survie globale et sans événement.

Il peut paraître étonnant que le caractère blastoïde ne soit pas relevant. Néanmoins dans notre étude, nous ne nous intéressions qu'aux patients autogreffés. Ce critère perd probablement de sa pertinence, car les patients ayant un état général trop altéré (dont ceux porteurs d'une forme blastoïde), ne répondent pas de façon suffisante au traitement d'induction et ne sont donc pas tous greffés. Le facteur blastoïde est certes péjoratif au diagnostic [102], mais il n'est pas démontré qu'il le reste chez les patients autogreffés. Ce raisonnement peut, possiblement être transposable aux formes ayant un Ki67 élevé, facteur qui ne ressort pas comme significatif dans notre étude. Il existe aussi des recommandations de mesure du KI67 qui par leur caractère trop récent n'ont pu être appliqué ici.

Enfin, en analyse multivariée, aucun des facteurs significatifs en univariée n'est statistiquement relevant. On peut tout de même citer le taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL et le score MIPI élevé qui ont une forte tendance à influencer la survie globale ($p=0.052$ et 0.07 respectivement). Encore une fois, ces résultats confortent l'intérêt du score MIPI et nous encourageons son utilisation en pratique quotidienne pour définir l'attitude thérapeutique à adopter face à un patient atteint de LCM.

En conclusion, notre étude a permis de montrer que la valeur pronostic du score MIPI est conservée chez les patients traités par autogreffe. D'autre part, nous n'avons pas constaté d'avantage à l'utilisation de l'ICT dans le conditionnement aussi bien en survie globale qu'en survie sans événement. De plus, devant le plus grand risque de myélodysplasie et la complexité logistique de la réalisation de l'ICT ; **nous ne recommandons plus l'utilisation de l'ICT dans le conditionnement de l'autogreffe pour les patients atteints de LCM.**

5 PERSPECTIVES ET QUESTIONNEMENTS

Grace aux nouveaux standards de prise en charge, associant aracytine , rituximab et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, ainsi qu'à l'amélioration des soins de support ; la médiane de survie globale des patients atteints de LCM a pratiquement doublé depuis 10 ans passant de 3 à 5 voire 6 ans actuellement [103]. Cependant, les rechutes surviennent encore, et parfois tardivement comme nous avons pu le constater dans notre étude (2 rechutes à plus de 9 ans post-autogreffe). De fait, le LCM reste pour l'instant une maladie incurable en dehors d'une éventuelle allogreffe. Nous détaillerons plus loin la place d'une telle procédure.

Certains points de la prise en charge restent donc à améliorer. La question de l'ICT dans le conditionnement a été soulevée à travers notre étude, mais ce dernier est probablement encore perfectible, comme nous allons en discuter. Nous allons également aborder la place l'étude de la maladie résiduelle, l'intérêt d'un traitement préemptif de la rechute et celui du traitement d'entretien. Nous finirons par évoquer l'allogreffe et les nouvelles molécules disponibles pour le traitement du LCM.

5.1 Améliorer le conditionnement

La radioimmunothérapie (RIT) combinant l'action de radio-isotopes à la spécificité de liaison des anticorps monoclonaux aux cellules pathologiques, représente un concept séduisant. L'yttrium-90 (⁹⁰Y)-ibritumomab tiuxetan (zevalin) et l'iode-131 (¹³¹I)-tositumomab (bexxar), tous deux dirigés contre le

CD-20 et émetteurs de rayonnements β ont été les plus étudiés. L' (^{90}Y)-ibritumomab tiuxetan a été testé dans un essai de phase II [104] qui concernait des patients en rechute ou réfractaires mais non autogreffés. La réponse globale était de 31% mais la médiane de survie sans événement, en intention de traité était de 6 mois seulement. L'iode-131 : (^{131}I)-tositumomab a été intégrée dans le conditionnement d'autogreffe par Gopal *et al.* [72] chez des patients en rechute (16 sujets inclus, 11 évaluables). Avec un suivi médian de 19 mois, la survie sans progression et la survie globale à 3 ans étaient respectivement de 61% et 93% alors que la mortalité liée à la greffe était nulle. Cette étude apporte un argument pour l'utilisation de la RIT dans le conditionnement, mais des études prospectives seront nécessaires pour l'affirmer. L'effet de l'iode-131 (^{131}I)-tositumomab a également été éprouvé en consolidation après une induction par 4 cycles de RCHOP chez des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B [105] mais non éligibles à une autogreffe. Les résultats étaient très encourageants puisque la survie sans progression et la survie globale à 2 ans étaient de 85% et 86% respectivement. Ce concept de consolidation par RIT pourrait être proposé aux patients porteurs de LCM et non éligibles à un traitement intensif.

La bendamustine est un agent alkylant qui a prouvé son efficacité en monothérapie chez des patients atteints de LCM réfractaires, y compris à des schémas comportant du rituximab (sur un panel de 11 patients, RG : 100%, RC : 73%, SSP à 1 an : 90%) [106]. Toujours en situation réfractaire, il a également été montré que son association au rituximab avec ou sans adjonction de mitoxantrone, était efficace (RG de 75 à 92%, RC de 33 à 50% et médiane de SSP de 19 à 21 mois) [107-109]. Par ailleurs, Rummel *et al.* ont montré à l'ASH en 2009, qu'un traitement par rituximab et bendamustine est au moins aussi

actif qu'une association de type RCHOP en première ligne de traitement pour le LCM [137]. De façon générale, la bendamustine a ainsi permis d'obtenir un pourcentage de réponse globale élevé et une durée de réponse assez longue. Sa toxicité principale est hématologique, et contrairement à de nombreux traitements antinéoplasiques, elle est peu pourvoyeuse d'alopécie. Elle représente donc une arme thérapeutique intéressante contre le LCM et sa place dans le conditionnement d'autogreffe mériterait, selon nous, d'être évaluée.

5.2 Après l'autogreffe

5.2.1 Maladie résiduelle, traitement préemptif et traitement d'entretien

Les patients ayant obtenu une rémission complète clinique peuvent être surveillés sur le plan biologique par la mesure de la maladie résiduelle moléculaire (MRD). Celle-ci peut servir à détecter une éventuelle rechute avant la réapparition de symptômes physiques. De façon générale en onco-hématologie, la présence fréquente d'une anomalie cytogénétique ou encore la production d'ARN chimériques spécifiques, peuvent servir de marqueurs qui seront mesurés et permettront de véritablement évaluer le niveau de maladie résiduelle. Dans le cas du LCM, c'est la détection par PCR du réarrangement

Bcl-1/IgH qui a été la plus souvent utilisée. Dans une étude prospective parue en 2010, Pott *et al.* [110] ont démontré le poids de la rémission moléculaire sur la durée de rémission du LCM. La rémission moléculaire apparaissait comme un facteur prédictif indépendant d'une longue durée de rémission et cela que le patient ait été en réponse clinique complète ou partielle. De plus, les patients ayant atteint une rémission moléculaire après l'induction avaient une durée de rémission supérieure (patients en rémission à 2 ans : 87% *versus* 61% ; $p=0.004$), soulignant l'importance de la réponse avant autogreffe. Par ailleurs, la réalisation de celle-ci augmentait le taux de patient en réponse moléculaire, passant de 55% avant à 72% après l'ACSH, confortant son rôle majeur dans la prise en charge de ces patients. Pour autant ; il n'existe pas de standard ou de recommandations quant à la technique de PCR à utiliser pour détecter le MRD. Il n'est pas établi non plus à quel moment il est nécessaire de mesurer la MRD. Le groupe européen du LCM fait actuellement un gros travail concernant ce point afin d'aboutir dans les années à venir à des méthodes communes de référence pouvant faire l'objet d'étude en routine. L'approche qui pourrait être proposer est proche de celle qui existe déjà dans d'autres pathologies comme la leucémie aigue lymphoblastique ou myéloblastique. Il sera sans doute possible d'aboutir dans un futur proche à des consensus sur la technique à utiliser pour mesurer la MRD et les moments où ces examens seront décisionnels. Ce débat est particulièrement important car il ouvre la porte à un traitement préemptif de la rechute basée sur la détection d'un seuil de MRD (qu'il faudra déterminer).

Le concept de traitement préemptif repose sur l'initiation d'une thérapie lorsque réapparaît la maladie au niveau moléculaire et avant la rechute clinique. Selon Ladetto *et al.* [111], après détection de la maladie résiduelle en

post autogreffe, la réintroduction d'un traitement par rituximab pourrait permettre l'obtention d'une nouvelle rémission moléculaire. L'étude MCL2 [87], a confirmé sur un plus grand nombre de patient (78) la faisabilité d'une telle procédure. Pour autant, il n'est pas certains que ce traitement pré-emptif puisse prolonger la durée de la réponse et encore moins la survie. L'approche thérapeutique par un traitement d'entretien suivant une phase d'induction repose aussi sur l'idée d'une pression continue exercée sur la maladie résiduelle potentielle. Par analogie avec le lymphome folliculaire où il a prouvé son intérêt [112], le rituximab semble être le candidat désigné pour un traitement d'entretien. C'est dans cette optique qu'il a été testé pendant 2 ans en post-autogreffe par Lim *et al.* [113] après une induction par RCHOP et un conditionnement par melphalan. Avec un suivi médian de 54 mois, la survie sans événement et la survie globale étaient de 57% et 67% respectivement. Chez les sujets âgés, le groupe européen vient de terminer une étude de phase III ayant comparé entretien par rituximab *versus* entretien par interféron après un traitement par R-CHOP ou R-FCR. Les résultats préliminaires qui n'ont pas encore été communiqués, sembleraient en faveur d'un entretien par rituximab. Pour les sujets jeunes, une étude randomisée évaluant l'intérêt d'un traitement d'entretien par rituximab après un schéma thérapeutique de type RDHAC et ACSH est actuellement en cours en France (protocole LyMA). En plus de savoir si un traitement d'entretien impacte la survie du patient, Il faudra aussi déterminer si il est indispensable à tous les patients. Une mesure régulière de la MRD comme celle conduite dans l'étude LyMA devrait résoudre cette question.

5.2.2 traitement de la rechute post autogreffe (en dehors du traitement préemptif)

Il n'existe pas de consensus sur la prise en charge de patient en rechute post-autogreffe ou en situation de maladie réfractaire. Dans ce cas, la durée de réponse au nouveau traitement est souvent plus courte qu'après la première ligne et l'intensité du rattrapage est fréquemment limitée par le risque de toxicité cumulée. Les chimiothérapies utilisées n'assurent qu'un faible taux de réponse complète et la durée de réponse varie selon les études de 8 à 9 mois [45, 114-117]. Pour les patients de moins de 65 ans dont l'état général est conservé et n'ayant pas de comorbidités rédhibitoires, l'allogreffe de cellules souches doit être envisagée.

5.3 Allogreffe

Cette technique demeure probablement encore la seule option curative pour les patients atteints de LCM. L'espoir réside dans l'effet greffe *versus* lymphome. La procédure est rendue possible chez les patients âgés par l'utilisation de conditionnement atténué. Khouri *et al.* [118] l'ont étudié en rechute ou en maladie réfractaire après une chimiothérapie conventionnelle ou après une ACSH. Le taux de rémission complète était de 94% après l'allogreffe et la mortalité à J100 était nulle, confirmant la faisabilité de cette option même chez des patients lourdement traités (par ACSH notamment). Avec un suivi médian de 26 mois, la survie globale attendue à 3 ans et le taux de survie sans

progression à partir de la greffe étaient de 85.5% et 82% respectivement. D'autres études [119-121], dont celle de Le Gouill *et al.* [138], ont montré une survie sans événement ou sans progression allant de 60% à 2 ans jusqu'à 44% à 5 ans et une survie globale allant de 59% à 3ans en cas de RC et jusqu'à 49% à 5 ans. Ces résultats indiquent une certaine efficacité de ce traitement qui reste malgré tout réservé aux rechutes, du fait de la mortalité liée à la transplantation notamment (de 5% à 37%).

Les patients rechutant mais non éligibles à l'allogreffe devraient, selon nous, se voir proposer d'être inclus dans des protocoles d'essai clinique évaluant l'efficacité de nouveaux traitements.

5.4 Nouvelles molécules

L'effet antitumoral du bortezomib repose sur plusieurs mécanismes. Il inhibe la progression du cycle cellulaire ainsi que l'angiogenèse, il induit l'apoptose et bloque la voie NF- κ B [122-125]. Ces données sont en faveur d'une possible efficacité dans le LCM, ce qui a été vérifié en étude préclinique [126] et dans des études de phase I et II. L'étude PINNACLE [127, 128] concernait 155 patients atteints de LCM ayant déjà reçu 1 à 3 lignes de traitement. Le but était d'évaluer l'efficacité du bortezomib en monothérapie. La médiane de survie globale pour l'ensemble des patients était de 23.5 mois. La médiane de temps jusqu'à progression de 6.7 mois et celle jusqu'à un nouveau traitement de 7.4 mois. Chez les patients en réponse complète, la médiane de survie globale était de 36 mois. Les neuropathies, l'asthénie et les

thrombopénies ont été les effets secondaires les plus importants (grade 3 ou 4). Le bortezomib a également été testé sur des patients en première ligne *versus* des patients en rechute ou réfractaires [129]. Le taux de réponse était le même dans les deux groupes.

L'effet du bortezomib en association avec d'autres molécules a également été recherché. Romaguera *et al.* [130] l'ont par exemple combiné dans un essai de phase I, avec un schéma de type RHyperCVAD en alternance avec du rituximab-méthotrexate/cytarabine (RM/A). Sur les vingt patients inclus tous étaient en première ligne et c'est la toxicité hématologique qui a été la plus marquée sans pour autant différée de celle observée lors de l'administration des mêmes traitements sans bortezomib. Cette toxicité tolérable a amené les auteurs à débiter une étude de phase II (actuellement en cours), basée sur le même schéma. Ruan *et al.* [131] ont testé dans un essai de phase II, l'association du bortezomib avec du RCHOP. Sur trente-six patients atteints de LCM en première ligne, la réponse globale était de 91% (RC/Rci=72%) et en intention de traité, la survie sans progression à 2 ans était de 44% et la survie globale à 2 ans de 86%. Ainsi l'activité du bortezomib sur le LCM semble démontrée, mais sa place exacte dans la prise en charge reste à préciser, comme en atteste les nombreux essais en cours.

Bien que le temsirolimus, un inhibiteur de mTOR, soit apparu comme ayant une certaine efficacité clinique dans les LCM en rechute ou réfractaires, le taux de rémission complète et la médiane de réponse restent faibles (3 à 4% et 6 à 7mois) [132]. Ces résultats ont conduit la Haute Autorité de Santé (HAS), à définir le torisel (temsirolimus) comme un progrès thérapeutique mineur dans le prise en charge du LCM et à l'indiquer cependant pour les patients en rechute et/ou réfractaires.

Le flavopiridol inhibe l'activité de certaines CDK, notamment le complexe CDK4-cyclin D1, induisant ainsi l'arrêt de la cellule en phase G1 ou G2. Son activité dans le LCM semble modérée [133], en effet sur 30 patients traités, 3 seulement ont eu une réponse partielle et il n'y pas eu de réponse complète. Par contre, une combinaison de flavopiridol avec de la fludarabine et du rituximab, a permis l'obtention d'une RC pour 7 patients sur les 10 de l'étude [139].

Le lenalidomide est un agent antiangiogénique, antiprolifératif et immunomodulateur actif sur plusieurs hémopathies malignes. Son effet antiprolifératif direct sur les cellules du LCM est à la base de son utilisation en essai clinique [134]. Des études de phase II [135] [140] ont montré son activité sur le LCM en rechute ou réfractaire avec des taux de réponse globale de 53% et 41% et de réponse complète de 20% et 13%, respectivement. La durée médiane de réponse a atteint 13.7 mois. Les effets secondaires principaux sont ceux liés à l'hématotoxicité ayant conduit à la diminution des doses dans environ la moitié des cas. Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude où le lenalidomide était combiné au rituximab permettant l'obtention d'une réponse globale de l'ordre de 70% (rémission complète à 30%) [141]. Le lenalidomide est donc une drogue intéressante dans le LCM en rechute et de par sa galénique (*per os*), elle est attrayante pour un traitement d'entretien. De nombreux essais sont en cours.

Enfin, à l'ère des thérapeutiques ciblées dont le chef de file en hématologie est le rituximab, il nous semble important de citer le GA101. Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-CD20 recombinant de type II. En comparaison au rituximab dans des modèles de xénogreffes, son action cytoréductrice sur les cellules de la lignée B est plus importante [136]. Il est

actuellement en cours d'investigation dans la leucémie lymphoïde chronique, mais au vu de l'utilisation et du succès du rituximab dans le LCM, il est possible que le GA101 fasse bientôt partie de l'arsenal thérapeutique pour lutter contre cette pathologie.

6 Conclusion

Le lymphome du manteau reste une pathologie au pronostic péjoratif, avec actuellement une survie globale de l'ordre de 6 ans. La médiane d'âge au diagnostic (68 ans) autorise une thérapeutique intensive au diagnostic pour la moitié des patients. La technique d'autogreffe a été proposée dans cette perspective.

Avant la réalisation de celle-ci, une phase d'induction est nécessaire pour assurer le maximum de réduction tumorale. La revue de la littérature nous a permis de conclure à la supériorité d'un schéma de chimiothérapie comprenant de l'aracytine par rapport au schéma de type CHOP (à base d'anthracycline) traitement « historique » des lymphomes de haut grade.

Le rituximab qui a montré son intérêt dans la prise en charge des lymphomes diffus à grandes cellules B et dans les lymphomes folliculaires a également trouvé sa place dans cette phase d'induction. Il est de plus utilisé par certains pour assurer la purge in vivo des cellules CD 20+ résiduelles au moment de la greffe, soit avant le prélèvement du greffon, soit juste après sa réinjection. Enfin, il est également testé en traitement d'entretien ou préemptif en post-intensification.

L'intensification par autogreffe dans cette pathologie a été mise en œuvre à partir des années 1990 et a montré une réelle efficacité. D'abord dans les situations de rechute étudiées de façon rétrospective, puis en première ligne. De façon générale, les chiffres de survie globale et de survie sans progression post-autogreffe paraissent meilleurs en comparaison à ceux obtenus après une chimiothérapie standard. Par la suite, l'étude prospective et

randomisée de Dreyling *et al.* [41] a démontré la supériorité d'une intensification par autogreffe en la comparant à une stratégie non intensive.

Cependant les rechutes surviennent encore, posant la question des améliorations à apporter à la procédure. Nous nous sommes intéressés à la place de l'irradiation corporelle totale par le biais d'une étude rétrospective monocentrique. Notre population de patient (n=73) reprenait les 17 déjà étudiés par Milpied *et al.* en 1998. Nous n'avons pas retrouvé les résultats de l'époque puisque dans notre étude, l'ICT n'apporte pas de bénéfice en termes de survie globale ou de survie sans événement par rapport à la chimiothérapie.

Nous avons pu mettre en évidence des facteurs influençant la survie sans événement : le score MIPI, l'âge au diagnostic et à la greffe, le performans status et le taux d'hémoglobine. Concernant la survie globale, seuls le MIPI et le taux d'hémoglobine avaient un impact. Nous concluons d'une part à la capacité du score MIPI à prédire la survie chez des patients autogreffés et d'autre-part, nous ne recommandons plus l'utilisation de l'ICT au vu des myélodysplasies secondaires qu'elle pourvoit et de la complexité logistique qu'elle implique.

Malgré l'amélioration de la survie conférée par l'autogreffe, les rechutes même tardives continuent à ce voir, posant la question d'un traitement d'entretien ou de l'utilisation de nouvelles molécules. L'allogreffe de cellules souches reste la seule alternative curatrice, mais ne peut être proposée qu'à une faible partie de ces patients.

7 Références bibliographiques

1. Harousseau, J.L., et al., *High dose melphalan and autologous bone marrow transplantation in high risk myeloma*. British journal of haematology, 1987. **67**(4): p. 493.
2. Mahe, B., et al., *High dose radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in four patients with multiple lymphomatous polyposis*. Cancer, 1995. **75**(11): p. 2742-6.
3. Milpied, N., et al., *High-dose therapy with stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: results and prognostic factors, a single center experience*. Bone marrow transplantation, 1998. **22**(7): p. 645-50.
4. Gyan, E., et al., *High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years*. Blood, 2009. **113**(5): p. 995-1001.
5. Moreau, P., et al., *Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial*. Blood, 2002. **99**(3): p. 731-5.
6. Banks, P.M., et al., *Mantle cell lymphoma. A proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data*. Am J Surg Pathol, 1992. **16**(7): p. 637-40.
7. Harbour, J.W. and D.C. Dean, *The Rb/E2F pathway: expanding roles and emerging paradigms*. Genes Dev, 2000. **14**(19): p. 2393-409.
8. Jares, P. and E. Campo, *Advances in the understanding of mantle cell lymphoma*. Br J Haematol, 2008. **142**(2): p. 149-65.
9. Campo, E., M. Raffeld, and E.S. Jaffe, *Mantle-cell lymphoma*. Semin Hematol, 1999. **36**(2): p. 115-27.
10. Rosenwald, A., et al., *The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma*. Cancer Cell, 2003. **3**(2): p. 185-97.
11. Yatabe, Y., et al., *Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma*. Blood, 2000. **95**(7): p. 2253-61.
12. Velders, G.A., et al., *Mantle-cell lymphoma: a population-based clinical study*. J Clin Oncol, 1996. **14**(4): p. 1269-74.

13. Mozos, A., et al., *SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype*. *Haematologica*, 2009. **94**(11): p. 1555-62.
14. Perez-Galan, P., M. Dreyling, and A. Wiestner, *Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era*. *Blood*, 2011. **117**(1): p. 26-38.
15. Camacho, E., et al., *ATM gene inactivation in mantle cell lymphoma mainly occurs by truncating mutations and missense mutations involving the phosphatidylinositol-3 kinase domain and is associated with increasing numbers of chromosomal imbalances*. *Blood*, 2002. **99**(1): p. 238-44.
16. Fang, N.Y., et al., *Oligonucleotide microarrays demonstrate the highest frequency of ATM mutations in the mantle cell subtype of lymphoma*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. **100**(9): p. 5372-7.
17. Salaverria, I., et al., *Mantle cell lymphoma: from pathology and molecular pathogenesis to new therapeutic perspectives*. *Haematologica*, 2006. **91**(1): p. 11-6.
18. Rizzatti, E.G., et al., *Gene expression profiling of mantle cell lymphoma cells reveals aberrant expression of genes from the PI3K-AKT, WNT and TGFbeta signalling pathways*. *Br J Haematol*, 2005. **130**(4): p. 516-26.
19. Cantley, L.C., *The phosphoinositide 3-kinase pathway*. *Science*, 2002. **296**(5573): p. 1655-7.
20. Chang, F., et al., *Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle progression, apoptosis, and neoplastic transformation: a target for cancer chemotherapy*. *Leukemia*, 2003. **17**(3): p. 590-603.
21. Peponi, E., et al., *Activation of mammalian target of rapamycin signaling promotes cell cycle progression and protects cells from apoptosis in mantle cell lymphoma*. *Am J Pathol*, 2006. **169**(6): p. 2171-80.
22. Hofmann, W.K., et al., *Altered apoptosis pathways in mantle cell lymphoma detected by oligonucleotide microarray*. *Blood*, 2001. **98**(3): p. 787-94.
23. Roue, G., et al., *Selective inhibition of I κ B kinase sensitizes mantle cell lymphoma B cells to TRAIL by decreasing cellular FLIP level*. *Journal of immunology*, 2007. **178**(3): p. 1923-30.
24. Rummel, M.J., et al., *Altered apoptosis pathways in mantle cell lymphoma*. *Leuk Lymphoma*, 2004. **45**(1): p. 49-54.

25. Tagawa, H., et al., *Genome-wide array-based CGH for mantle cell lymphoma: identification of homozygous deletions of the proapoptotic gene BIM*. *Oncogene*, 2005. **24**(8): p. 1348-58.
26. Khoury, J.D., et al., *Expression of Mcl-1 in mantle cell lymphoma is associated with high-grade morphology, a high proliferative state, and p53 overexpression*. *J Pathol*, 2003. **199**(1): p. 90-7.
27. Perez-Galan, P., et al., *The proteasome inhibitor bortezomib induces apoptosis in mantle-cell lymphoma through generation of ROS and Noxa activation independent of p53 status*. *Blood*, 2006. **107**(1): p. 257-64.
28. Touzeau, C.D., C. Bodet, L. Bonnaud, S. Gomez-Bougie, P. Gastinne, T. Wuilleme, S. Moreau, A. Moreau, P. Pellat-Deceunynck, C. Amiot, M. Le Gouill, S. , *Rational for the use of a targeted-therapy using ABT-737 in mantle cell lymphoma*. *Blood*, ASH abstract book, 2010. **abstract 770**.
29. Swerdlow, S.H.C., E. Seto, M. Muller-Hermelink H.K, *Mantle cell lymphoma*. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2008: p. 229-232.
30. Matutes, E., et al., *The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL*. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K*, 1994. **8**(10): p. 1640-5.
31. Zhou, Y., et al., *Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004*. *Cancer*, 2008. **113**(4): p. 791-8.
32. Leux, C.H., A. Maynadié, M. Cabrera, Q. Troussard, X. Le Gouill, S. Le Guyader-Peyrou, S. Monnereau, A. , *EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DES LYMPHOMES A CELLULES DU MANTEAU EN FRANCE A PARTIR DES DONNEES DE TROIS REGISTRES DE POPULATION SPECIALISES EN HEMATOLOGIE*.
33. Ondrejka, S.L., et al., *Indolent mantle cell leukemia: clinicopathologic variant characterized by isolated lymphocytosis, interstitial bone marrow involvement, kappa light chain restriction, and good prognosis*. *Haematologica*, 2011.
34. Yoong, Y., et al., *Efficacy of splenectomy for patients with mantle cell non-Hodgkin's lymphoma*. *Leuk Lymphoma*, 2001. **42**(6): p. 1235-41.
35. Orchard, J., et al., *A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease*. *Blood*, 2003. **101**(12): p. 4975-81.
36. Matutes, E., et al., *The leukemic presentation of mantle-cell lymphoma: disease features and prognostic factors in 58 patients*. *Leuk Lymphoma*, 2004. **45**(10): p. 2007-15.

37. Meusers, P., et al., *Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma: anthracycline does not improve the prognosis*. *Hematol Oncol*, 1989. **7**(5): p. 365-80.
38. Lenz, G., 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**(9): p. 1984-92.
39. Nickenig, C., et al., *Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group*. *Cancer*, 2006. **107**(5): p. 1014-22.
40. Lefrere, F., et al., *Sequential chemotherapy regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: an update of a prospective study*. *Haematologica*, 2004. **89**(10): p. 1275-6.
41. Dreyling, M., 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**(7): p. 2677-84.
42. Vandenberghe, E., et al., *Outcome of autologous transplantation for mantle cell lymphoma: a study by the European Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries*. *Br J Haematol*, 2003. **120**(5): p. 793-800.
43. Andersen, N.S., et al., *Primary treatment with autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: outcome related to remission pretransplant*. *Eur J Haematol*, 2003. **71**(2): p. 73-80.
44. Coiffier, B., 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'Etudes des Lymphomes de l'Adulte*. *Blood*, 2010. **116**(12): p. 2040-5.
45. Forstpointner, R., et al., *The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized*

- study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood, 2004. 104(10): p. 3064-71.*
46. Foran, J.M., et al., *Treatment of mantle-cell lymphoma with Rituximab (chimeric monoclonal anti-CD20 antibody): analysis of factors associated with response. Ann Oncol, 2000. 11 Suppl 1: p. 117-21.*
 47. Ghilmini, M., et al., *Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). J Clin Oncol, 2005. 23(4): p. 705-11.*
 48. Delarue, R., *RCHOP and RDHAP followed by intensive therapy with autologous stem-cell transplantation as first line therapy for mantle cell lymphoma. Blood, 2008. Abstract 581(91): p. 425-426.*
 49. Schulz, H., et al., *Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst, 2007. 99(9): p. 706-14.*
 50. Khouri, I.F., et al., *Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission: the prognostic value of beta2-microglobulin and the tumor score. Cancer, 2003. 98(12): p. 2630-5.*
 51. Romaguera, J.E., 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(28): p. 7013-23.*
 52. Merli F, L.S., Ilarucci F et al. , *Rituximab plus Hypercvad alternating with high dose methotrexate and cytarabine for patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma : a multicenter trial from GISEL. Blood, 2008(112): p. 1048-1049.*
 53. de Guibert, S., et al., *Rituximab and DHAP followed by intensive therapy with autologous stem-cell transplantation as first-line therapy for mantle cell lymphoma. Haematologica, 2006. 91(3): p. 425-6.*
 54. van 't Veer, M.B., et al., *High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. Br J Haematol, 2009. 144(4): p. 524-30.*
 55. Ghilmini, M. and E. Zucca, *How I treat mantle cell lymphoma. Blood, 2009. 114(8): p. 1469-76.*
 56. Geisler, C.H., 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(7): p. 2687-93.*

57. Osgood EE, R.M., Mathews TJ., *Aplastic anemia treated with daily transfusion and intravenous marrow.* Ann Intern Med, 1939. **13**: p. 357-67.
58. Jacobson LO, M.E., Robson MJ, et al. , *Effect of spleen protection on mortality following x-irradiation.* . J Lab Clin Med 1949 **34** p. 1538-43.
59. Lorenz, E., et al., *Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections.* J Natl Cancer Inst, 1951. **12**(1): p. 197-201.
60. Barnes DWH, L.J., *What is the recovery factor in spleen?* Nucleonics, 1954. **12**: p. 68.
61. Mannick, J.A., et al., *Autografts of bone marrow in dogs after lethal total-body radiation.* Blood, 1960. **15**: p. 255-66.
62. Cavins, J.A., et al., *The Recovery of Lethally Irradiated Dogs Given Infusions of Autologous Leukocytes Preserved at -80 C.* Blood, 1964. **23**: p. 38-42.
63. Kurnick, N.B., et al., *Preliminary observations on the treatment of postirradiation hematopoietic depression in man by the infusion of stored autogenous bone marrow.* Ann Intern Med, 1958. **49**(5): p. 973-86.
64. Frei, E., 3rd and G.P. Canellos, *Dose: a critical factor in cancer chemotherapy.* Am J Med, 1980. **69**(4): p. 585-94.
65. Stewart, D.A., et al., *The role of high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma.* Ann Oncol, 1995. **6**(3): p. 263-6.
66. Freedman, A.S., et al., *High-dose chemoradiotherapy and anti-B-cell monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in mantle-cell lymphoma: no evidence for long-term remission.* J Clin Oncol, 1998. **16**(1): p. 13-8.
67. Ketterer, N., et al., *Intensive therapy with peripheral stem cell transplantation in 16 patients with mantle cell lymphoma.* Ann Oncol, 1997. **8**(7): p. 701-4.
68. Dreger, P., et al., *Sequential high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for treatment of mantle cell lymphoma.* Ann Oncol, 1997. **8**(4): p. 401-3.
69. Khouri, I.F., 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**(12): p. 3803-9.
70. Milpied, N., et al., *High-dose therapy with stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: results and prognostic factors, a single center experience.* Bone Marrow Transplant, 1998. **22**(7): p. 645-50.

71. Vose, J.M., et al., *Autologous hematopoietic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma*. Biol Blood Marrow Transplant, 2000. **6**(6): p. 640-5.
72. Gopal, A.K., et al., *High-dose chemo-radioimmunotherapy with autologous stem cell support for relapsed mantle cell lymphoma*. Blood, 2002. **99**(9): p. 3158-62.
73. Oinonen, R., et al., *Autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma*. Leuk Lymphoma, 2002. **43**(6): p. 1229-37.
74. Thieblemont, C., et al., *Chemotherapy with rituximab followed by high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma*. Cancer, 2005. **104**(7): p. 1434-41.
75. Ganti, A.K., et al., *Hematopoietic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma*. Ann Oncol, 2005. **16**(4): p. 618-24.
76. Vigouroux, S., et al., *High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in first response in mantle cell lymphoma*. Haematologica, 2005. **90**(11): p. 1580-2.
77. Murali, S., et al., *Long-term progression-free survival after early autologous transplantation for mantle-cell lymphoma*. Bone Marrow Transplant, 2008. **42**(8): p. 529-34.
78. Touzeau, C.e.a., *Autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: the experience of the French SFGM-TC Group*. blood, ASH annual meeting abstract book, 2010. **116**(21): p. 991-2.
79. Dreger, P., et al., *The impact of autologous stem cell transplantation on the prognosis of mantle cell lymphoma: a joint analysis of two prospective studies with 46 patients*. Hematol J, 2000. **1**(2): p. 87-94.
80. Lefrere, F., et al., *Successful peripheral blood stem cell harvesting with granulocyte colony-stimulating factor alone after previous mobilization failure*. Haematologica, 2004. **89**(12): p. 1532-4.
81. Dreyling, M.e.a., *Early consolidation with myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission in mantle cell lymphoma : Long term follow up of a randomized trial of the European MCL network*. blood, ASH abstract book, 2008. **112**(11): p. 285-6.
82. Gianni, A.M., et al., *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation*. Lancet, 1989. **2**(8663): p. 580-5.

83. Dreger, P., et al., *Rituximab-augmented myeloablation for first-line autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: effects on molecular response and clinical outcome*. *Haematologica*, 2007. **92**(1): p. 42-9.
84. Mangel, J., et al., *Intensive chemotherapy and autologous stem-cell transplantation plus rituximab is superior to conventional chemotherapy for newly diagnosed advanced stage mantle-cell lymphoma: a matched pair analysis*. *Ann Oncol*, 2004. **15**(2): p. 283-90.
85. Ritchie, D.S., et al., *The hyper-CVAD-rituximab chemotherapy programme followed by high-dose busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated mantle cell lymphoma*. *Ann Hematol*, 2007. **86**(2): p. 101-5.
86. Romaguera, J.E., et al., *Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma*. *Br J Haematol*, 2010. **150**(2): p. 200-8.
87. Andersen, N.S., et al., *Pre-emptive treatment with rituximab of molecular relapse after autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2009. **27**(26): p. 4365-70.
88. Damon, L.E., et al., *Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(36): p. 6101-8.
89. Hermine, O.e.a., *Alternating courses of 3xCHOP and 3xDHAP plus Rituximab followed by a high dose ARA-C containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) is superior to 6 courses CHOP plus Rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in Mantle cell lymphoma: Results of the MCL Younger trial of the European Mantle cell lymphoma network*. *blood ASH Annual meeting abstract book*, 2010. **116**(21): p. 54-5.
90. Decaudin, D., et al., *Efficacy of autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a 3-year follow-up study*. *Bone Marrow Transplant*, 2000. **25**(3): p. 251-6.
91. Rubio, M.e.a., *Is there still a place for total body irradiation (TBI) in the conditioning regimen of autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma ? : a retrospective study from the lymphoma working party of the EBMT*. *blood ASH Annual meeting abstract book*, 2010. **116**(21): p. 303.

92. Evens, A.M., et al., *A phase II clinical trial of intensive chemotherapy followed by consolidative stem cell transplant: long-term follow-up in newly diagnosed mantle cell lymphoma*. Br J Haematol, 2008. **140**(4): p. 385-93.
93. Mangel, J., et al., *Immunotherapy with rituximab following high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for mantle cell lymphoma*. Semin Oncol, 2002. **29**(1 Suppl 2): p. 56-69.
94. Gianni, A.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**(2): p. 749-55.
95. Lim, S.H., et al., *R-CHOP followed by consolidative autologous stem cell transplant and low dose rituxan maintenance therapy for advanced mantle cell lymphoma*. Br J Haematol, 2008. **142**(3): p. 482-4.
96. Delarue, R., *RCHOP and RDHAP followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in Mantle cell lymphoma : Final results of a phase II study from the GELA*. blood ASH Annual meeting abstract book, 2008/. **112**(11): p. 218.
97. Carbone, P.P., et al., *Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification*. Cancer research, 1971. **31**(11): p. 1860-1.
98. *A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project*. The New England journal of medicine, 1993. **329**(14): p. 987-94.
99. Solal-Celigny, P., et al., *Follicular lymphoma international prognostic index*. Blood, 2004. **104**(5): p. 1258-65.
100. Cheson, B.D., et al., *Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 1999. **17**(4): p. 1244.
101. Geisler, C.H., et al., *The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT)*. Blood, 2010. **115**(8): p. 1530-3.
102. Bernard, M., et al., *Blastic variant of mantle cell lymphoma: a rare but highly aggressive subtype*. Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K, 2001. **15**(11): p. 1785-91.
103. Herrmann, A., et al., *Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma*. J Clin Oncol, 2009. **27**(4): p. 511-8.

104. Wang, M., et al., *Phase II study of yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2009. **27**(31): p. 5213-8.
105. Zinzani, P.L., et al., *Phase II trial of short-course R-CHOP followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan in previously untreated high-risk elderly diffuse large B-cell lymphoma patients*. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 2010. **16**(15): p. 3998-4004.
106. Ohmachi, K., et al., *Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma*. Cancer science, 2010. **101**(9): p. 2059-64.
107. Robinson, K.S., et al., *Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2008. **26**(27): p. 4473-9.
108. Rummel, M.J., et al., *Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2005. **23**(15): p. 3383-9.
109. Weide, R., et al., *High anti-lymphoma activity of bendamustine/mitoxantrone/rituximab in rituximab pretreated relapsed or refractory indolent lymphomas and mantle cell lymphomas. A multicenter phase II study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)*. Leukemia & lymphoma, 2007. **48**(7): p. 1299-306.
110. Pott, C., et al., *Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study*. Blood, 2010. **115**(16): p. 3215-23.
111. Ladetto, M., et al., *Rituximab induces effective clearance of minimal residual disease in molecular relapses of mantle cell lymphoma*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2006. **12**(12): p. 1270-6.
112. Salles, G., et al., *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**(9759): p. 42-51.
113. Lim, S.H., et al., *R-CHOP followed by consolidative autologous stem cell transplant and low dose rituxan maintenance therapy for advanced mantle cell lymphoma*. British journal of haematology, 2008. **142**(3): p. 482-4.

114. Forstpointner, R., et al., *Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)*. Blood, 2006. **108**(13): p. 4003-8.
115. Fisher, R.I., et al., *Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2006. **24**(30): p. 4867-74.
116. Goy, A., et al., *Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2005. **23**(4): p. 667-75.
117. Morschhauser, F., et al., *Phase II study of gemcitabine-dexamethasone with or without cisplatin in relapsed or refractory mantle cell lymphoma*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 2007. **18**(2): p. 370-5.
118. Khouri, I.F., et al., *Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2003. **21**(23): p. 4407-12.
119. Khouri, I.F., et al., *Allogeneic hematopoietic transplantation for mantle-cell lymphoma: molecular remissions and evidence of graft-versus-malignancy*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 1999. **10**(11): p. 1293-9.
120. Maris, M.B., et al., *Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma*. Blood, 2004. **104**(12): p. 3535-42.
121. Ganti, A.K., et al., *Hematopoietic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 2005. **16**(4): p. 618-24.
122. Rajkumar, S.V., et al., *Proteasome inhibition as a novel therapeutic target in human cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(3): p. 630-9.
123. Voorhees, P.M., et al., *The proteasome as a target for cancer therapy*. Clin Cancer Res, 2003. **9**(17): p. 6316-25.
124. Myung, J., K.B. Kim, and C.M. Crews, *The ubiquitin-proteasome pathway and proteasome inhibitors*. Med Res Rev, 2001. **21**(4): p. 245-73.

125. Adams, J., *The proteasome: a suitable antineoplastic target*. Nat Rev Cancer, 2004. **4**(5): p. 349-60.
126. Pham, L.V., et al., *Inhibition of constitutive NF-kappa B activation in mantle cell lymphoma B cells leads to induction of cell cycle arrest and apoptosis*. J Immunol, 2003. **171**(1): p. 88-95.
127. Fisher, R.I., et al., *Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma*. J Clin Oncol, 2006. **24**(30): p. 4867-74.
128. Goy, A., et al., *Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study*. Ann Oncol, 2009. **20**(3): p. 520-5.
129. Belch, A., et al., *A phase II study of bortezomib in mantle cell lymphoma: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trial IND.150*. Ann Oncol, 2007. **18**(1): p. 116-21.
130. Romaguera, J.E., et al., *Phase I trial of bortezomib in combination with rituximab-HyperCVAD alternating with rituximab, methotrexate and cytarabine for untreated aggressive mantle cell lymphoma*. Br J Haematol, 2010. **151**(1): p. 47-53.
131. Ruan, J., et al., *Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma*. J Clin Oncol, 2011. **29**(6): p. 690-7.
132. Ansell, S.M., et al., *Low-dose, single-agent temsirolimus for relapsed mantle cell lymphoma: a phase 2 trial in the North Central Cancer Treatment Group*. Cancer, 2008. **113**(3): p. 508-14.
133. Kouroukis, C.T., et al., *Flavopiridol in untreated or relapsed mantle-cell lymphoma: results of a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2003. **21**(9): p. 1740-5.
134. Goy, A. and B. Kahl, *Mantle cell lymphoma: The promise of new treatment options*. Critical reviews in oncology/hematology, 2010.
135. Habermann, T.M., et al., *Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma*. British journal of haematology, 2009. **145**(3): p. 344-9.
136. Mossner, E., et al., *Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity*. Blood, 2010. **115**(22): p. 4393-402.
137. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat A, von Gruenhagen U, Losem C, et al. *Bendamustine Plus Rituximab Is Superior in Respect of Progression Free Survival and CR Rate When Compared to CHOP Plus Rituximab as First-Line Treatment of Patients*

with Advanced Follicular, Indolent, and Mantle Cell Lymphomas: Final Results of a Randomized Phase III Study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009; 114 [abstract 405].

138. Le Gouill, S., Kroger, N., Dhedin, N., Nagler, A., Bouabdallah, K., Yakoub-Agha, I., Bulabois, C.E., Buzyn, A., Rio, B., Moles, M.P., Shimoni, A., Guillaume, T., Milpied, N., Planche, L., Harousseau, J.L. & Mohty, M. (2008) *Interest of Non-Myeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma: A Multicenter Retrospective Study.* ASH, abstract 112: 1965.
139. Lin Thomas S. *et al. Flavopiridol, Fludarabine and Rituximab (FFR) : an active regimen in indolent B-Cell Lymphoproliferative disorders and mantle cell lymphoma.* Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008 112: Abstract 1571.
140. Zinzani P.L, *et al. Confirmation of the efficacy and safety of lenalidomide oral monotherapy in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: results of an international study (NHL-003).* Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112 [abstract 262].
141. Wang M, Fayad L, Hagemester F, Neelapu S, Samuels B, Samanigo F, *et al. Lenalidomide in combination with rituximab is effective with manageable toxicity in a phase I/II study in relapsed/refractory mantle cell lymphoma.* Ann Oncol (ICML Meeting Abstracts) 2008; 19(Suppl. 4) [abstract 306].

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

Titre de Thèse :

Intérêt de l'irradiation corporelle totale dans le conditionnement de l'autogreffe des patients atteints de lymphome à cellules du manteau

RESUME

L'efficacité de la chimiothérapie sur les cellules tumorales hématologiques est liée à l'intensité de la dose administrée. Celle-ci est limitée par la toxicité, notamment sur l'hématopoïèse. La réinjection de cellules souches autologues permet de s'affranchir de ce problème. Le lymphome à cellules du manteau est une hémopathie dont le pronostic est sombre. L'intensification du traitement par autogreffe apparaît donc comme une solution potentielle. Cependant certaines questions restent en suspens, comme celle de l'impact sur la survie de l'irradiation corporelle totale dans le conditionnement avant autogreffe. Pour essayer d'y répondre, nous avons mené une étude rétrospective monocentrique sur 73 patients atteints de LCM traités par autogreffe dans le service d'hématologie du CHU de Nantes, entre 1992 et 2008. Nous n'avons pas retrouvé de supériorité de l'ICT par rapport à la chimiothérapie. Concernant la survie sans événement ; en analyse univariée, les facteurs influençant étaient : le score MIPI (Mantle Cell International Prognostic Index), l'âge au diagnostic et à la greffe, le performens status et le taux d'hémoglobine. En analyse multivariée, aucun de ces facteurs n'étaient relevant. Concernant la survie globale (SG), le MIPI et le taux d'hémoglobine avaient un impact statistiquement significatif en analyse univariée. En multivariée seul ces 2 facteurs avaient tendance à influencer sur la SG. Nous concluons d'une part à la capacité du score MIPI à prédire la survie chez des patients autogreffés et d'autre-part, nous ne recommandons plus l'utilisation de l'ICT au vu des myélodysplasies secondaires qu'elle pourvoit et de la complexité logistique qu'elle implique.

MOTS-CLES

Lymphome malin non-hodgkinien, lymphome du manteau, autogreffe, irradiation corporelle totale