

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2010

N° 15

THESE
pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Dermatologie-Vénéréologie

par

Marion FENOT

Née le 23 janvier 1982, à Saint-Raphaël (Var)

Présentée et soutenue publiquement le 13 avril 2010

**RITUXIMAB EN MONOTHERAPIE DANS LES LYMPHOMES
CUTANES B A GRANDES CELLULES DES MEMBRES INFERIEURS**

Président : Professeur Brigitte DRENO

Directeur de thèse : Docteur Gaëlle QUEREUX

ABREVIATIONS

ADCC : Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

ARN : Acide Ribo Nucléique

CDC : Cytotoxicité Dépendante du Complément

CHOP : Cyclophosphamide, Hydroxydoxorubicine, Oncovin, Prednisone

COP : Cyclophosphamide, Oncovin, Prednisone

CVP : Cyclophosphamide, Vindésine, Prednisone

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

GELA : Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte

LCBMI : Lymphome Cutané B à grandes cellules des Membres Inférieurs

LDH : Lactate DesHydrogénase

LEMP : LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive

MAC : Complexe d'Attaque Membranaire

MF : Mycosis Fongoïde

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P : Progression

RC : Rémission Complète

R-CHOP : Rituximab- Cyclophosphamide, Hydroxydoxorubicine, Oncovin, Prednisone

REAL : Revised European-American classification of Lymphoid neoplasm

RP : Rémission Partielle

S : Stabilisation

TNF : Tumor Necrosis Factor

TNM : Tumor, Node, Metastasis

WHO : World Health Organization

SOMMAIRE

I/ Introduction

II/ Généralités

A/ Lymphomes cutanés primitifs

1/ Historique

2/ Classification des lymphomes

B/ Lymphomes cutanés B à grandes cellules des membres inférieurs

1/ Définition

2/ Epidémiologie

3/ Clinique

4/ Examens complémentaires

a/ Histologie

b/ Immunophénotypage

c/ Aspect moléculaire et génétique

d/ Bilan d'extension

5/ Pronostic

6/ Traitement

C/ Rituximab

1/ Mode d'action

2/ Pharmacocinétique

3/ Posologie et mode d'administration

4/ Effets secondaires et complications

a/ Syndrome de relargage des cytokines

b/ Syndrome de lyse tumorale

c/ Autres complications

5/ Contre-indications

6/ Indications du Rituximab en hématologie

7/ Indications en médecine interne et pathologies auto-immunes

8/ Indications du Rituximab dans les lymphomes cutanés indolents

9/ Indications du Rituximab dans les lymphomes cutanés B à grandes cellules des membres inférieurs

III/ Etude : Bénéfice / risque du Rituximab en monothérapie dans les lymphomes cutanés B à grandes cellules des membres inférieurs

IV/ Discussion

V/ Conclusion

VI/ Bibliographie

VII/ Table des matières

I/ Introduction :

Les lymphomes cutanés B à grandes cellules des membres inférieurs (LCBMI) sont des lymphomes rares, de mauvais pronostic, touchant des sujets relativement âgés. Etant donné la récente définition de cette entité au sein de la classification WHO-EORTC et le faible nombre de sujets atteints, il n'existe pas de recommandations thérapeutiques basées sur des essais contrôlés. Cependant, dans la majorité des ouvrages, le traitement de référence de ces lymphomes est une polychimiothérapie utilisant une anthracycline ¹. Cette polychimiothérapie n'est pas toujours réalisable en pratique du fait de la fragilité des patients (âge élevé et comorbidités fréquentes). Le Rituximab, anticorps monoclonal antiCD20, a révolutionné au cours des dix dernières années la prise en charge, en hématologie, des lymphomes ganglionnaires CD20+. Son utilisation dans les lymphomes cutanés B primitifs est beaucoup moins validée.

Le but de notre étude a donc été de juger du rapport bénéfice / risque du Rituximab en monothérapie chez des patients atteints de LCBMI.

Dans la première partie de ce travail, nous ferons le point sur les principales caractéristiques des lymphomes cutanés primitifs. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux LCBMI en étudiant leur épidémiologie, leur clinique, leur pronostic et leur traitement. Dans cette première partie seront également développées les connaissances actuelles sur le Rituximab, son mode d'action, sa pharmacocinétique, sa posologie et son mode d'administration, ses indications dans divers domaines de la médecine, et une revue de la littérature sur son utilisation dans les LCBMI.

Dans une seconde partie, nous exposerons notre étude réalisée dans l'unité d'oncodermatologie du CHU de Nantes. Cette étude porte sur 8 patients atteints d'un LCBMI, traités par Rituximab en monothérapie. L'objectif de ce travail est de rapporter de façon objective l'efficacité de ce traitement, de discuter les alternatives thérapeutiques et d'aborder les effets secondaires liés aux polychimiothérapies,

actuellement traitement de référence. Cette étude sera présentée sous forme d'article.

Enfin, dans une troisième partie, les résultats de ce travail seront discutés. Nous nous attacherons tout particulièrement à évaluer leur impact dans la prise en charge de sujets atteints de LCBMI.

II/ Généralités :

A/ Lymphomes cutanés primitifs :

1/ Historique :

La première description d'un lymphome cutané date de 1806. Elle est faite par le physicien français Jean Louis Alibert qui présente le mycosis fongoïde (MF). Par la suite, en 1870, Bazin est le premier à décrire l'évolution naturelle en trois phases du MF. En 1892, Besnier et Halopeau décrivent la forme érythrodermique du MF, reprise en 1938 sous le terme de syndrome de Sézary par Sézary et Bouvrain. Au début des années 1970, on distingue le syndrome de Sézary et le MF parmi les lymphomes cutanés ; seules quelques descriptions d'autres lymphomes sont alors rapportées ².

En 1980, des groupes européens décrivent les lymphomes cutanés selon la classification de Kiel, classification utilisée par les hématologues pour les lymphomes ganglionnaires ³⁻⁴. Ces travaux permettent la découverte de l'existence des lymphomes cutanés B et la présence de différents types de lymphomes cutanés T. Chacun de ces lymphomes apparaît alors avec des caractéristiques cliniques et pronostiques qui lui sont propres. La classification de Kiel, basée sur le type histologique, ne permet pas la distinction entre les lymphomes cutanés primitifs et ceux localisés secondairement à la peau. Une nouvelle classification apparaît donc nécessaire.

L'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) réalise la première classification désignant spécifiquement les lymphomes cutanés primitifs ⁵. Elle définit les lymphomes cutanés primitifs par la présence de lymphome malin sur la peau, sans signe évident de lésions extra-cutanées au moment du diagnostic et ce pendant 6 mois. Elle distingue par la clinique les lymphomes cutanés indolents, intermédiaires et agressifs. La classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), successeur de la classification REAL (Revised European-

American classification of lymphoid neoplasm), définit des sous groupes de lymphomes cutanés correspondant à plus de 90% de lymphomes T ².

La classification des lymphomes cutanés évolue ainsi beaucoup au cours de ces vingt dernières années de par la collaboration entre l'EORTC et l'OMS, mais également de par la collaboration entre cliniciens et anatomopathologistes. La coopération entre ces deux associations permet la réalisation d'une nouvelle classification des lymphomes cutanés primitifs, mettant fin au débat sur la classification à utiliser. Celle-ci facilite l'uniformisation du diagnostic et des traitements proposés. En particulier, elle distingue les lymphomes de bas grade, considérés comme indolents et les lymphomes de haut grade, agressifs ^{1-2, 6-8}.

2/ Classification des lymphomes :

Depuis 2005, une classification consensuelle WHO-EORTC (World Health Organization- European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a été proposée et adoptée ¹. Actuellement, cette classification distingue deux grandes catégories de lymphomes cutanés primitifs: les lymphomes cutanés à cellules T et à cellules NK (Natural Killer) d'une part, et les lymphomes cutanés primitifs à cellules B d'autre part. Une troisième catégorie est représentée par les hématochromes, développées aux dépens de précurseurs hématologiques, encore appelées lymphomes à cellules NK blastiques (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Classification WHO-EORTC des lymphomes cutanés primitifs, d'après Willemze ¹.

Lymphomes cutanés primitifs T et NK

Mycosis fongoides (MF)

MF et ses variants

MF pilotrope

Réticulose pagétoïde

Granulomatous slack skin

Syndrome de Sézary

Leucémie-lymphome à cellules T de l'adulte

Lymphoprolifération CD30⁺

Lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules CD30⁺

Papulose lymphomatoïde

Lymphome sous cutané à type de panniculite

Lymphome T/NK de type nasal

Lymphome cutané périphérique T sans autre précision

Lymphome T cutané primitif épidermotrope agressif (provisoire)

Lymphome T cutané γ/δ (provisoire)

Lymphome cutané T pléomorphe à cellules petites et moyennes (provisoire)

Lymphomes cutanés primitifs B

Lymphomes des zones marginales

Lymphomes de type centrofolliculaire

Lymphomes cutanés diffus à grandes cellules de type jambe

Autres lymphomes cutanés diffus

Lymphomes intravasculaires

Hématodermie développée aux dépens de précurseurs hématologiques

Hématodermie CD4⁺/CD56⁺ ("lymphome blastique")

Cette classification distingue, parmi les lymphomes cutanés primitifs B, trois types principaux lymphomes : les lymphomes cutanés centrofolliculaires, les lymphomes cutanés de la zone marginale et les lymphomes diffus à grandes cellules des membres inférieurs, également appelés type jambe. Un quatrième groupe rassemble les rares lymphomes cutanés diffus à grandes cellules « d'autres types ». Chacune de ces entités a des caractéristiques propres sur le plan clinique, histologique, immunophénotypique, moléculaire et pronostique.

On parle de lymphomes indolents pour les lymphomes centrofolliculaires et de la zone marginale, et de lymphomes agressifs pour les lymphomes diffus à grandes cellules des membres inférieurs et ceux d'autres localisations.

Les lymphomes cutanés B se distinguent des localisations cutanées des lymphomes ganglionnaires ou systémiques par leurs caractéristiques anatomocliniques et la négativité du bilan d'extension lors du diagnostic. Cette distinction entraîne une prise en charge thérapeutique et un pronostic différents.

B/ Les lymphomes cutanés B à grandes cellules des membres inférieurs :

1/ Définition :

Les LCBMI sont définis par des proliférations diffuses, au niveau du derme, constituées de nappes de grandes cellules B aux noyaux arrondis, centroblastes et/ou immunoblastes ¹.

Ils ont été initialement individualisés dans leur forme clinique la plus fréquente qui touche les membres inférieurs. La survenue plus rare de tumeurs identiques dans d'autres sièges anatomiques justifie la terminologie de lymphomes cutanés B de type membre inférieur, retenue dans la classification OMS-EORTC.

2/ Epidémiologie :

L'ensemble des lymphomes cutanés B représentent en Europe 20 à 25% des lymphomes cutanés ¹, contre 4,5% aux Etats-Unis ⁹. Ces différences nécessitent des études supplémentaires, cependant elles semblent liées, entre autres, à des facteurs environnementaux, et notamment infectieux, plus présents en Europe.

Certaines études européennes ont documenté une association entre infection à *Borrelia Burgdorferi* et lymphome cutané B ¹⁰⁻¹³. Quatre cas de lymphomes cutanés B de faible malignité ont été rapportés par Garbe et al, en association à une infection à *Borrelia Burgdorferi*. Seul 1 des 4 patients présentait des lésions cutanées caractéristiques d'infection à *Borrelia Burgdorferi* (érythème chronique migrans) ¹⁰. L'étude de Cerroni et al, incluant 50 patients avec un lymphome cutané B, rapporte la présence de séquences d'ADN spécifique de *Borrelia Burgdorferi* au sein des lésions dans 18% des cas ¹¹. Kütting et al rapportent 2 cas de lymphomes cutanés B associés à une infection à *Borrelia Burgdorferi* dont la rémission complète a été obtenue par antibiothérapie (Céfotaxime) ou par injection intralésionnelle d'interféron alpha 2a en cas d'échec de l'antibiothérapie ¹². Dans une étude incluant 23 patients avec un lymphome cutané B, Bogle et al mettent en évidence 10 infections à *Borrelia*

Burkholderia, 5 infections à *Helicobacter Pylori*, et 6 infections à *Epstein Barr Virus* ¹³. Les possibles relations existantes entre les facteurs infectieux et les lymphomes cutanés pourraient expliquer en partie les disparités en termes de fréquence des lymphomes cutanés entre les différents continents.

Les LCBMI représentent 1 à 3% de l'ensemble des lymphomes cutanés et approximativement 5 à 10% des lymphomes cutanés B ¹. Les sujets atteints sont relativement âgés, 80% ont un âge supérieur à 70 ans au moment du diagnostic ⁵. L'étude du sexe ratio est contradictoire dans la revue de la littérature. En effet, selon les études, on retrouve une prédominance tantôt féminine ¹⁴⁻¹⁵ ou masculine ¹⁶. Cependant sur des cohortes plus importantes, il semble exister une prédominance féminine ¹⁷.

3/ Clinique :

Les LCBMI sont caractérisés par la présence de nodules ou de placards infiltrés, à croissance rapide, de couleur rouge ou violacée, parfois ulcérés, localisés ou disséminés, siégeant électivement sur les membres inférieurs notamment les jambes, et souvent de façon bilatérale (**Figures 1 et 2**).

Figure 1 : Nodules érythémateux dans le cadre d'un lymphome cutané B à grandes cellules des membres inférieurs. Coll. B.Dréno



Figure 2 : Nodules ulcérés dans le cadre d'un lymphome cutané B à grandes cellules des membres inférieurs. Coll. B.Dréno



4/ Examens complémentaires :

a/ Histologie :

L'examen histologique ^{15, 17} de la biopsie cutanée retrouve un infiltrat diffus et monomorphe du derme, souvent étendu à l'hypoderme, constitué de nappes confluentes de centroblastes et/ou d'immunoblastes (grandes cellules rondes avec un gros nucléole central), avec de nombreuses mitoses **(Figure 3)** ⁵. Des cellules multilobées, ou anaplasiques peuvent être retrouvées ¹⁸. Dans certains cas, on peut observer un épidermotropisme dans l'infiltrat induisant alors une confusion avec les lymphomes cutanés T. Les cellules T réactionnelles et les petites cellules B sont rares. Il n'y a pas ou peu de réaction stromale.

b/ Immunophénotypage :

Les cellules tumorales expriment CD19, CD20, CD22, CD79a. CD10 est le plus souvent absent. On peut retrouver une expression de la chaîne légère des immunoglobulines à la surface de la cellule ou au niveau du cytoplasme. Les cellules expriment de façon caractéristique MUM-1/IRF4 ¹⁹ et surtout la protéine bcl-2, avec un marquage intense de la majorité des cellules néoplasiques **(Figure 4)** ^{17, 20-21}. Bcl6 est également exprimé dans la majorité des cas ²², tout comme dans les lymphomes cutanés B centrofolliculaires.

Figure 3 : Prolifération diffuse de centroblastes et présence de quelques immunoblastes (Hématoxylin Eosin, original magnification $\times 750$), d'après Willemze⁵.

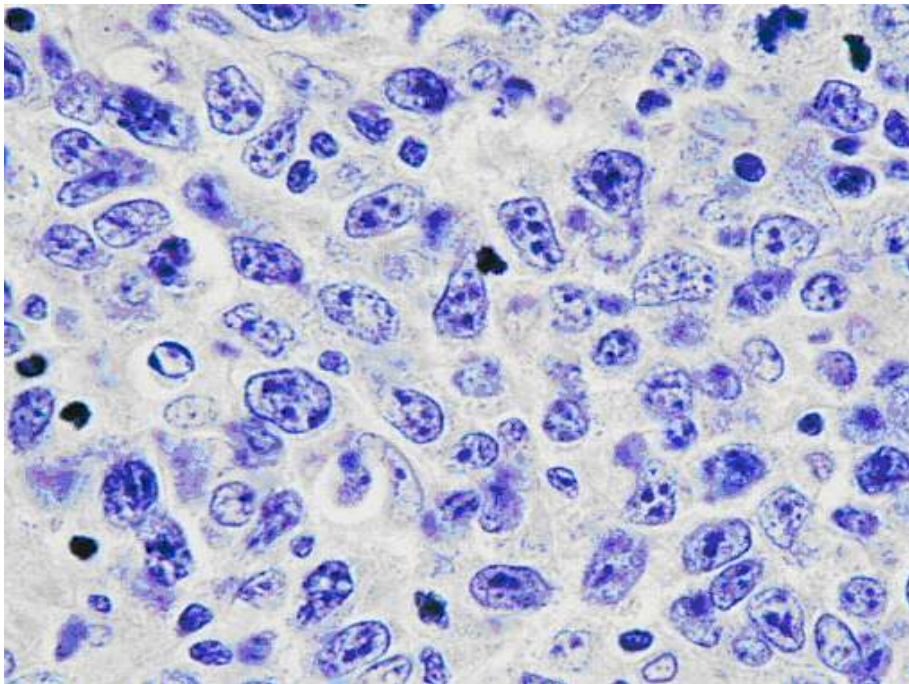
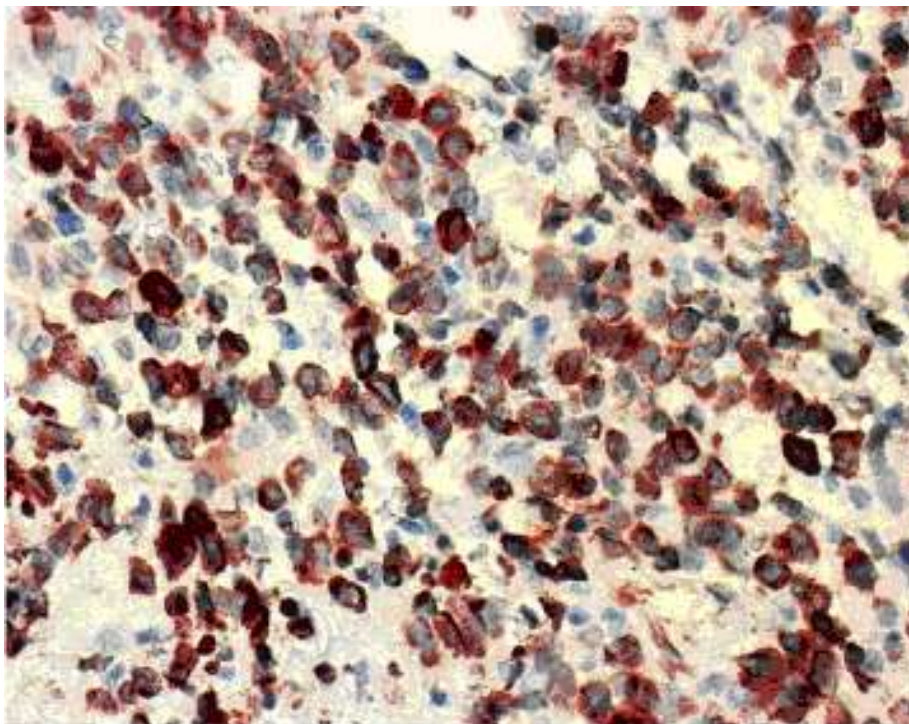


Figure 4 : Les cellules lymphomateuses expriment fortement bcl-2 (immunohistochimie $\times 200$), d'après Méziane²¹.



c/ Aspect moléculaire et génétique :

Contrairement aux lymphomes systémiques B où la translocation t(14 ;18) est retrouvée dans 85% des lymphomes folliculaires et dans plus de un tiers des lymphomes diffus ²³, celle-ci n'est pas mise en évidence dans les LCBMI et cela malgré la forte expression de la protéine bcl-2 ²⁴. Dans certains cas, l'augmentation de l'expression de bcl-2 pourrait être liée à une amplification chromosomique de l'oncogène BCL2, situé sur le chromosome 18q ²⁵. La translocation chromosomique t(8 ;14), retrouvé dans 75% des lymphomes de Burkitt, a également été retrouvé dans un cas de LCBMI ²⁶. Une inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs p15 et p16 a été objectivée dans respectivement 11 et 44% des cas ^{27, 28}. L'ARN du virus de l'hépatite C a été détecté dans quelques cas de lymphomes cutanés B à grandes cellules ²⁹. Les LCBMI ont un profil d'expression génétique de type lymphome à grandes cellules B activées ²⁴.

d/ Bilan d'extension :

Le bilan d'extension initial doit comporter une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne et une biopsie ostéomédullaire ³⁰. Ces deux examens sont le plus souvent négatifs mais ils peuvent rendre compte d'une atteinte ganglionnaire, de localisations plus profondes ou d'un envahissement médullaire. Le diagnostic de lymphome cutané stricto sensu est alors remis en question et le pronostic apparaît plus péjoratif. Ce bilan d'extension permet de classer le patient selon la classification TNM, ce qui est essentiel en terme de pronostic (**Tableau 2**) ³¹.

Tableau 2 : Classification TNM des lymphomes cutanés autres que mycosis fongoïde et syndrome de Sézary, d'après Kim ³¹.

Classification

T

T1: Tumeur cutanée isolée

T1a: Lésion unique <5 cm de diamètre

T1b: Lésion unique >5 cm de diamètre

T2: Atteinte cutanée régionale: multiples lésions sur une région du corps ou sur deux régions contiguës*

T2a: Ensemble des lésions sur un territoire <15 cm de diamètre

T2b: Ensemble des lésions sur un territoire >15 cm et <30 cm de diamètre

T2c: Ensemble des lésions sur un territoire >30 cm de diamètre

T3: Atteinte cutanée généralisée

T3a: Lésions multiples touchant deux territoires non contigus

T3b: Lésions multiples touchant ≥3 territoires

N

N0: Pas d'atteinte ganglionnaire clinique ou histopathologique

N1: Atteinte d'une aire ganglionnaire périphérique de drainage d'un territoire cutané actuellement ou antérieurement touché

N2: Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires périphériques ou atteinte de n'importe quelle aire ganglionnaire** ne drainant pas un territoire cutané actuellement ou antérieurement touché

N3: Atteinte de ganglions centraux (médiastin, hile pulmonaire, aortique, iliaque)

M

M0: Pas d'atteinte extra-cutanée et non ganglionnaire

M1: Atteinte extra-cutanée et non ganglionnaire

** Définition des régions du corps ³¹ :*

Tête et cou :

- Limite inférieure : bord supérieur des clavicules, processus épineux de T1.

Poitrine :

- Limite supérieure : bord supérieur des clavicules ;
- Limite inférieure : bord inférieur de la cage thoracique ;
- Bords latéraux : lignes axillaires moyennes, articulations gléno-humérales.

Abdomen / génital :

- Limite supérieure : bord inférieur de la cage thoracique ;
- Limite inférieure : pli inguinal, périnée antérieur ;
- Bords latéraux : lignes axillaires moyennes.

Partie supérieure du dos :

- Limite supérieure : processus épineux de T1;
- Limite inférieure : bord inférieur de la cage thoracique ;
- Bords latéraux : lignes axillaires moyennes.

Partie inférieure du dos / région glutéale :

- Limite supérieure : bord inférieur de la cage thoracique ;
- Limite inférieure : pli fessier, périnée antérieur ;
- Bords latéraux : lignes axillaires moyennes.

Membre supérieur :

- Bras : Limite supérieure : articulation gléno-humérale ; Limite inférieure : coude.
- Avant-bras : Limite supérieure : coude.

Membre inférieur :

- Cuisse : Limite supérieure : pli inguinal, pli fessier ; Limite inférieure : patella, creux poplité.
- Jambe / pied : Limite supérieure : patella, creux poplité.

*** Définition des régions ganglionnaires conformes à la classification de Ann Arbor ³¹ :*

Aires périphériques : antécubitale, cervicale, sus-claviculaire, axillaire, inguinal, poplitée.

Ganglions centraux : médiastinal, hile pulmonaire, paraortique, iliaque.

5/ Pronostic :

A la différence des lymphomes cutanés B centrofolliculaires ou de la zone marginale, les LCBMI sont des lymphomes agressifs avec une survie à 5 ans estimée à 50-60% ^{1, 17, 32}.

Le principal facteur pronostic retrouvé est le nombre de lésions, les formes à tumeur unique gardant un pronostic favorable. En effet, les patients avec une localisation tumorale unique ont une survie à 5 ans de 100%, alors que les patients ayant des lésions multiples sur une jambe ou multiples de façon bilatérale ont une survie à 5 ans respectivement de 45 et 36% ^{1, 17}.

Le siège des lésions semble également avoir une valeur pronostique avec des taux de survie plus favorables dans les localisations autres que les membres inférieurs ^{17, 32-33}.

D'autre part, les patients ayant un TNM élevé au diagnostic ont une médiane de survie plus courte à 5 ans ³⁰.

6/ Traitement :

Dans les formes localisées, le traitement de choix repose à l'heure actuelle sur la chirurgie et la radiothérapie. Dans une étude de Zinzani et al, 3 patients atteints de LCBMI ont été traités avec succès (100% de rémission complète) par chirurgie ³⁴. Dans une étude incluant 153 patients dont 27 LCBMI traités par radiothérapie, Senff et al rapportent 93% de rémission complète dans ce type de lymphome ³⁵. Cependant ces traitements n'empêchent que rarement la récurrence (33,3% (1/3) avec la chirurgie ³⁴ et 64% avec la radiothérapie ³⁵) et la progression.

Dans les formes multiples, le traitement de référence reste, à l'heure actuelle, une polychimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, hydroxydoxorubicine, oncovin, prednisone), COP (cyclophosphamide, oncovin, et prednisone), ou CVP (cyclophosphamide, vindésine, prednisone). Cette polychimiothérapie est responsable de multiples effets secondaires (infections, toxicité cardiaque,

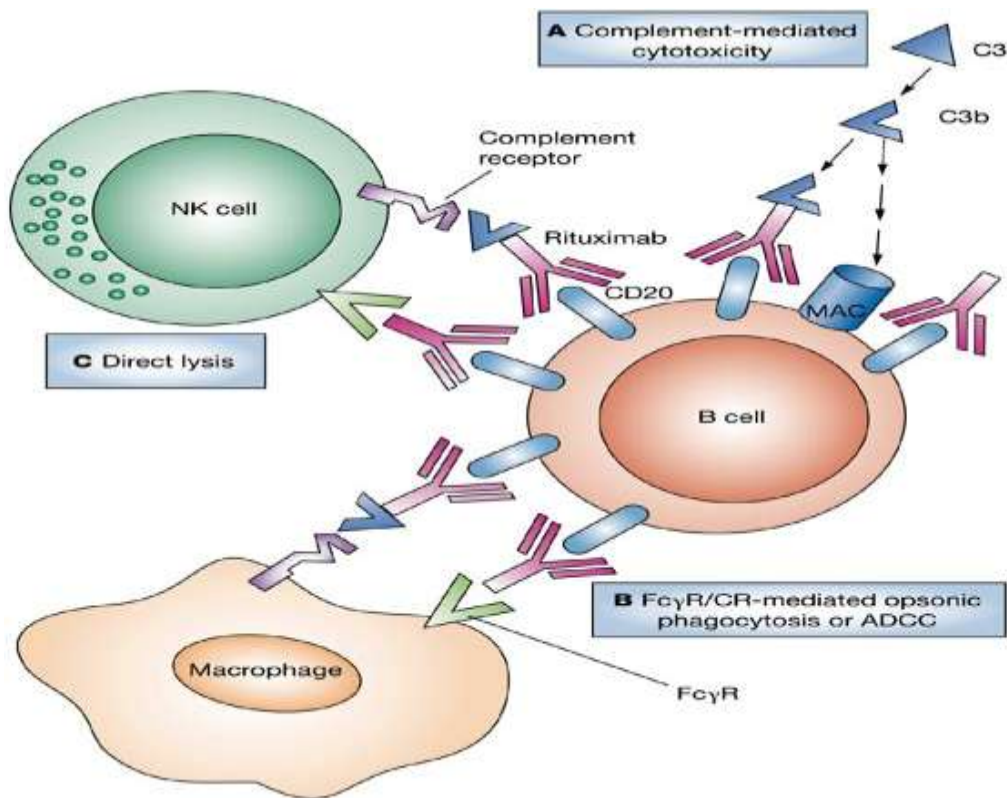
neuropathie, cystite hémorragique, pancytopenie...) chez ces patients âgés avec souvent de nombreuses comorbidités. L'adjonction de Rituximab, anticorps monoclonal anti CD20, à une polychimiothérapie (R-CHOP) semble être une thérapeutique intéressante pour les LCBMI ^{32, 36-39}.

C/ Rituximab :

1/ Mode d'action :

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin humanisé, obtenu par génie génétique, dirigé contre l'antigène CD20. Il se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures. Cet antigène s'exprime dans plus de 95% des cellules B des lymphomes non hodgkiniens. Le fragment Fab du Rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et surtout une cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC), passant par un ou plusieurs des récepteurs Fc γ de la surface des granocytes, des macrophages et des cellules NK. Le Rituximab, en se liant à l'antigène CD20 des lymphocytes B, induit également une mort cellulaire par apoptose⁴⁰⁻⁴³ **(Figure 5)**.

Figure 5 : Mécanisme d'action du Rituximab, d'après Taylor ⁴³.



(A) La fixation de l'anticorps antiCD20 par sa portion Fc permet une réaction avec le complément, c'est-à-dire une lyse cellulaire dépendante du complément. Il en résulte une cascade protéolytique et l'induction du complexe d'attaque membranaire (MAC). Il s'agit d'une lyse cellulaire dépendante du complément (CDC). (B) Le mécanisme, appelé ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity), semble être un mode d'action majeur de cet anticorps. L'activation du complément peut permettre le dépôt des fragments C3b/iC3b sur les lymphocytes B. La portion Fc du Rituximab et le dépôt de ces fragments C3b/iC3b permet la reconnaissance par les récepteurs Fcγ et les récepteurs du complément sur les macrophages, conduisant à la phagocytose et à une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. (C) La portion Fc du Rituximab recrute les cellules exprimant les récepteurs à la portion Fc : les monocytes mais également les cellules natural killer (NK), induisant ainsi une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps.

Abréviations: ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (cytotoxicité cellulaire dépendante du complément); FcγR, Récepteur Fcγ; MAC, Complexe d'Attaque Membranaire; NK, cellule Natural Killer.

2/ Pharmacocinétique :

Les données pharmacocinétiques disponibles à l'heure actuelle sur le Rituximab sont essentiellement issues d'études réalisées chez des patients atteints de lymphome malin non hodgkinien traités par Rituximab selon le schéma posologique de 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines.

Le Rituximab a une demi-vie de distribution de l'ordre de 33 heures ⁴⁴. La distribution tissulaire du Rituximab est limitée avec un volume central de distribution de l'ordre de 1,6 L/m² ⁴⁴ et un volume de distribution à l'équilibre de l'ordre de 3,5 L/m² ⁴⁵ ce qui se caractérise par une distribution dans le sérum uniquement. Une étude pharmacocinétique réalisée sur une population de 298 patients atteints d'un lymphome non hodgkinien ayant reçu une perfusion unique ou répétée de Rituximab seul ou en association à une polychimiothérapie de type CHOP permet d'estimer la clairance spécifique du Rituximab à 0,59 L/j, et de constater que celle-ci augmente chez les patients ayant une masse tumorale plus importante.

Très peu de données sont disponibles sur les voies d'élimination des anticorps monoclonaux. Comme toutes les protéines, le Rituximab est éliminé dans le foie. La monographie du Rituximab ne donne pas d'informations précises, excepté la demi-vie d'élimination. La demi-vie d'élimination des IgG endogènes est d'environ 21 jours et a été décrite d'environ 20 jours pour le Rituximab ⁴⁴. La longue demi-vie d'élimination a pour conséquences une accumulation des concentrations sériques du Rituximab à chaque administration hebdomadaire et la persistance des concentrations détectables plusieurs mois après la fin des administrations ⁴⁵. Au cours des études cliniques, lors de l'administration du Rituximab à la dose de 375 mg/m², en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant 8 semaines à 37 patients atteints d'un lymphome non hodgkinien, la concentration maximale moyenne a augmenté après chaque perfusion, à partir d'une valeur moyenne de 243 µg/ml après la première perfusion, jusqu'à 550 µg/ml après la huitième perfusion. Cette longue demi-vie est liée à la présence d'un récepteur saturable, le FcRn, situé à la surface des cellules endothéliales, intestinales et rénales ⁴⁶⁻⁴⁷.

3/ Posologie et mode d'administration :

Dans le lymphome folliculaire non hodgkinien, en monothérapie chez l'adulte, la posologie recommandée est de 375 mg/m², par voie intraveineuse, une fois par semaine pendant 4 semaines. En association à une chimiothérapie de type CVP, la posologie de Rituximab recommandée est de 375 mg/m² pendant 8 cures (1 cure tous les 21 jours), administrés le premier jour de chaque cure de chimiothérapie et ceci après administration intraveineuse du glucocorticoïde du protocole CVP. Les patients qui ont répondu à un traitement d'induction peuvent recevoir un traitement d'entretien par Rituximab à la posologie de 375 mg/m², administrés une fois tous les trois mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.

Dans la leucémie lymphoïde chronique, la posologie de Rituximab recommandée en association à une chimiothérapie est de 375 mg/m², administrés à J1 du premier cycle, suivis par 500 mg/m² administrés à J1 de chaque cycle suivant, pour un total de 6 cycles (intervalle de 4 semaines entre 2 cycles).

En ce qui concerne la polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée est de 2 perfusions de 1000 mg réalisées à 2 semaines d'intervalle.

L'administration se fait par perfusion intraveineuse. Une prémédication par glucocorticoïde, antipyrétique et antihistaminique est nécessaire, afin de réduire le risque d'effets secondaires. Le débit de perfusion peut être augmenté par paliers en fonction de la tolérance du traitement.

4/ Effets secondaires et complications :

Les principaux effets indésirables rapportés sont une toxicité modérée liée à la perfusion : fièvre, frissons, prurit, asthénie, céphalées, nausées, rash... Ces effets indésirables sont plus fréquemment décrits lors de la première perfusion et tendent à décroître lors des administrations suivantes, n'interférant généralement pas sur le schéma d'administration prévu initialement. Des cas de toxicité hématologique à type

d'anémie, thrombopénie, neutropénie ont été observés, certains patients développant des cytotoxicités sévères de grade III ou IV.

Les complications les plus fréquentes ont été rapportées lors de l'utilisation du Rituximab en hématologie. Il s'agit essentiellement du syndrome de relargage des cytokines et du syndrome de lyse tumorale.

a/ Le syndrome de relargage des cytokines :

Ce syndrome se caractérise par une dyspnée sévère, avec bronchospasme et hypoxie, associée à de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'urticaire et des angio-oedèmes. Ce syndrome peut conduire à une insuffisance respiratoire aiguë et au décès. Cette insuffisance respiratoire aiguë est en rapport avec un infiltrat pulmonaire interstitiel ou un oedème pulmonaire.

Les patients ayant une masse tumorale importante ou un nombre élevé ($\geq 25 \times 10^9/l$) de cellules malignes circulantes sont les plus exposés à l'apparition d'un syndrome sévère de relargage de cytokines.

Le syndrome apparaît souvent pendant la première ou la deuxième heure qui suit le début de la première perfusion, avec une fréquence de l'ordre de 10%. La perfusion doit être arrêtée immédiatement et un traitement symptomatique instauré.

b/ Le syndrome de lyse tumorale :

Ce syndrome se caractérise par une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une hypocalcémie, une hyperphosphorémie, une insuffisance rénale aiguë, une augmentation des lactates déshydrogénases (LDH). Un traitement prophylactique par une hydratation appropriée et une administration d'uricostatiques 48 heures avant l'instauration du traitement est recommandé.

c/ Autres complications :

De rares cas de leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) ont été décrits récemment. La LEMP est une affection démyélinisante de la substance blanche du système nerveux central en rapport avec une réactivation du JC virus, de type poliomavirus, famille des papovavirus. Carson et al rapportent 57 cas de LEMP survenus chez des patients traités par Rituximab. Cinquante-deux étaient atteints d'une lymphoprolifération et 5 d'une pathologie auto-immune. Tous étaient séronégatifs pour le virus de l'immunodéficience humaine, et tous ont été traités par Rituximab en association à un autre traitement. Les autres traitements comprenaient des greffes de cellules hématopoïétiques (7/57), des agents alkylants (39/57) et des analogues de purine (26/57). Un patient n'avait été traité que par corticothérapie et Rituximab. Le diagnostic de LEMP était posé 5,5 mois (médiane) après la dernière cure de Rituximab. La médiane de survie était de 2 mois après le diagnostic ⁴⁸. Le rôle attribué au Rituximab dans l'apparition d'une LEMP est difficile à établir de façon formelle, les patients ayant également été traités par des médicaments altérant la fonction immunitaire. Il semble que le mécanisme de réactivation virale après l'administration de Rituximab soit plus complexe que la seule déplétion des lymphocytes B ⁴⁹.

5/ Contre-indications :

Il s'agit essentiellement des infections sévères ou évolutives, et des insuffisances cardiaques sévères ou maladies cardiaques sévères non contrôlées.

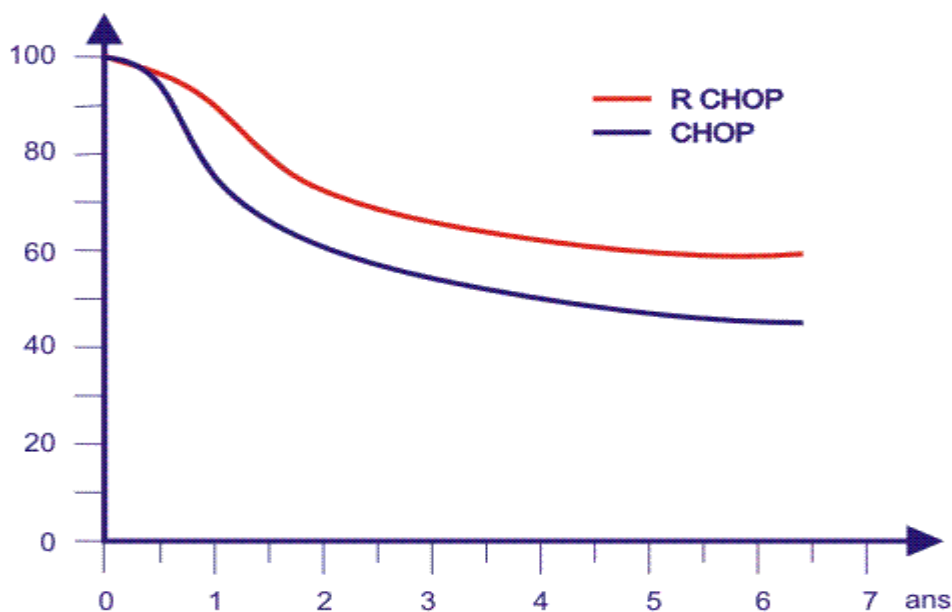
6/ Indications du Rituximab en hématologie :

Au cours des dix dernières années, le Rituximab a révolutionné le traitement des lymphomes et en a modifié le pronostic. Il a démontré son efficacité dans les lymphomes ganglionnaires CD20+. Il est dorénavant utilisé dans les lymphomes folliculaires non hodgkiniens, les lymphomes diffus à grandes cellules B agressifs, les leucémies lymphoïdes chroniques, les lymphomes lymphocytiques, les lymphomes du manteau, les lymphomes de la zone marginale, les lymphomes de Burkitt, les leucémies à tricholeucocytes.

Le Rituximab est indiqué en monothérapie dans les lymphomes folliculaires non hodgkiniens de stade III ou IV chez des patients naïfs de traitement ou en seconde intention en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie ⁵⁰⁻⁵³. Le Rituximab est indiqué en association à une polychimiothérapie dans les lymphomes folliculaires non hodgkiniens de stade III ou IV n'ayant jamais été précédemment traités ⁵⁴.

Dans les lymphomes diffus à grandes cellules B, le traitement de référence était, il y a encore dix ans, la polychimiothérapie de type CHOP. Le Rituximab a montré un intérêt dans la survie de ces patients quand il était en association au CHOP ⁵⁵. Il devient désormais le traitement de référence dans ces lymphomes diffus à grandes cellules B, en association à une polychimiothérapie de type CHOP ⁵⁶. L'étude du GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) a montré l'intérêt d'associer le Rituximab au CHOP classique, avec une amélioration de la survie à 2 ans passant de 57% à 70% (**Figure 6**) ⁵⁷.

Figure 6 : Amélioration de la survie dans les lymphomes diffus à grandes cellules par l'association du Rituximab à une polychimiothérapie de type CHOP, d'après Feugier ⁵⁷.



Dans la leucémie lymphoïde chronique, le Rituximab est indiqué en traitement de première ligne en association à une chimiothérapie. Une étude comparative rétrospective rapporte une augmentation de la survie sans récurrence de 22% et de la survie globale de 12% de façon significative chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique traités par Rituximab et Fludarabine, versus Fludarabine seule⁵⁸.

Dans la leucémie lymphoïde chronique et dans le lymphome lymphocytaire, une plus faible activité du Rituximab a été observée et des doses supérieures (500mg/m²) semblent nécessaires et sont actuellement testées dans des essais de phase III.

D'autres pathologies hématologiques semblent sensibles au Rituximab. Il s'agit du lymphome du manteau (5 à 10% des lymphomes non hodgkiniens), du lymphome de la zone marginale (10% des lymphomes non hodgkiniens), du lymphome de Burkitt (1 à 2% des lymphomes non hodgkiniens)⁵⁹, et de la leucémie à tricholeucocytes (2% des leucémies). Cependant, sa place dans l'arsenal thérapeutique reste à définir dans les lymphomes du manteau et de la zone marginale, et la preuve d'une réelle efficacité sur la survie est difficile à obtenir pour les lymphomes de Burkitt⁶⁰ et les leucémies à tricholeucocytes du fait de la rareté de ces pathologies.

7/ Indications du Rituximab en médecine interne et pathologies auto-immunes :

Le Rituximab a montré son activité sur certaines pathologies auto-immunes, par la lymphopénie B qu'il induit. En dehors de la polyarthrite rhumatoïde pour laquelle le Rituximab a obtenu une autorisation de mise sur le marché, il s'agit pour l'instant plus d'études que de véritables indications, ne concernant que les formes résistantes aux traitements « traditionnels ».

Une étude incluant 43 patients dont 14 atteints de polyarthrite rhumatoïde, 13 de lupus érythémateux disséminé, 6 de syndrome de Gougerot-Sjögren, 5 de vascularite et 5 de pathologies auto-immunes autres, traités par Rituximab en

monothérapie en raison d'échappement thérapeutique de la pathologie auto-immune dans 39 cas et en raison de lymphome associé dans 4 cas, rapporte 70% d'efficacité et 11 évènements indésirables ⁶¹.

Les pathologies hématologiques auto-immunes (purpura thrombopénique immunologique, purpura thrombotique thrombopénique, anémie hémolytique auto-immune...), le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la dermatomyosite, les maladies bulleuses auto-immunes (pemphigus), le syndrome de Good-Pasture et autres néphropathies auto-immunes, et la maladie de Basedow sont concernées par un traitement par Rituximab en monothérapie dans les études, en cas d'échappement au traitement « classique », permettant ainsi une diminution de la corticothérapie.

Concernant la polyarthrite rhumatoïde, le Rituximab, en association au Méthotrexate, est indiqué lorsque celle-ci est active, sévère, chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale) ⁶².

8/ Indications du Rituximab dans les lymphomes cutanés indolents :

Les lymphomes cutanés B centrofolliculaires et de la zone marginale ont un pronostic très favorable avec un taux de survie spécifique à 5 ans respectivement de 95% et 100% ⁵. La radiothérapie sur les tumeurs uniques ou peu nombreuses est le traitement de choix ⁵, cependant les récurrences sont fréquentes (plus de 20% des cas dans les centrofolliculaires).

Le Rituximab par voie systémique ou intralésionnelle représente une alternative thérapeutique. Deux patients atteints de lymphomes cutanés centrofolliculaires ⁶³ et 2 de lymphomes cutanés de la zone marginale ⁶⁴ ont été traités par Rituximab en intralésionnel entraînant une rémission partielle (RP). Paul et al rapportent 3 cas de lymphomes cutanés centrofolliculaires traités par Rituximab en intralésionnel, permettant l'obtention de 3 rémissions complètes (RC) ⁶⁵. Kerl et al rapportent une série de 8 lymphomes dont 4 centrofolliculaires et 4 de la zone marginale, traités par Rituximab intralésionnel (6/8) ou systémique (2/8). Il obtient

dans cette observation 100% de RC avec une survie sans récurrence plus longue (18-24 mois) chez les patients traités par voie systémique ⁶⁶.

Une quarantaine de cas traités par Rituximab par voie systémique a été rapportée dans la littérature : il s'agit de 3 séries de patients. Dans une série de 10 patients dont 8 lymphomes centrofolliculaires, 1 de la zone marginale et 1 à grandes cellules de type membre inférieur, Gellrich et al ⁶⁷ rapportent 100% de réponses objectives (77,7% de RC, 22,2% de RP) pour les lymphomes indolents et une progression pour le lymphome agressif (LCBMI). Morales et al ⁴⁰ rapportent 87% de réponses objectives, dont 60% de RC et 27% de RP, dans une série de 15 patients dont 10 centrofolliculaires et 5 de la zone marginale. Valencak et al ⁶⁸ rapportent 87,5% de RC dans une série de 16 patients dont 11 lymphomes centrofolliculaires et 5 de la zone marginale.

Il n'existe cependant, à ce jour, aucun consensus. La posologie de chaque cure n'a pas été définie, de même que le nombre de cures, la durée du traitement d'attaque, et la nécessité ou non d'un traitement d'entretien.

9/ Indications du Rituximab dans les lymphomes cutanés B à grandes cellules de type membre inférieur :

A l'heure actuelle, le Rituximab n'est pas le traitement de référence des LCBMI. Même si le mécanisme d'action du Rituximab semble intéressant dans le traitement de ces lymphomes de mauvais pronostic ⁶⁹, seules 15 observations, rapportant son utilisation en monothérapie par voie intraveineuse dans les LCBMI, ont été publiées ⁷⁰. Les résultats de ces différents cas cliniques sont résumés dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : Publications concernant l'utilisation du Rituximab en monothérapie dans les lymphomes cutanés B à grandes cellules de type membre inférieur.

Publication : Auteurs, réf Journal, Année,	Nombre de cas (âge/sexe)	Nombre de cures de Rituximab IV	Réponse initiale au Rituximab	Evolution après le Rituximab
Heinzerling et al ⁷¹ Cancer, 2000,	5 LCBMI : 71/F, 70/H, 80/F, 85/F, 68/H.	4 cures	1 RC, 1 RP, 1 P, 1 RP, 1 P.	Absence de récurrence à 6 mois Récurrence à 4 mois Décès Récurrence à 3 mois Récurrence à 1 mois
Sabroe et al ⁷² Br J Dermatol, 2000,	1 LCBMI : 74/H	4 cures	1 RP (85%)	Récurrence à 3 mois
Aboulafia et al ⁷³ Am J Clin Oncol, 2001,	1 LCBMI : 81/H	4 cures	1 RC	RC obtenue en 4 mois, pas de récurrence rapportée
Garbea et al ⁷⁴ Br J Dermatol, 2002,	1 LCBMI : 74/F	7 cures	1 RP	Récurrence à l'arrêt du traitement (7 semaines)
Bonnekoh et al ⁷⁵ J Cancer Res Clin Oncol, 2002,	1 LCBMI : 89/H	8 cures	1 RC	Absence de récurrence à 6 mois
Viguiet et al ⁷⁶ Ann Dermatol Venereol, 2002,	1 LCBMI : 70/H	4 cures	1 RC	Récurrence à 10 mois
Zinzani et al ⁷⁷ Leuk Lymphoma, 2003,	1 LCBMI : 67/H	4 cures	1 RC	Absence de récurrence à 8 mois
Brogan et al ⁷⁸ J Am Acad Dermatol, 2003,	1 LCBMI : 77/H	8 cures	1 RC	Absence de récurrence à 28 mois
Gellrich et al ⁶⁷ Br J Dermatol, 2005,	1 LCBMI : 66/H	3 cures	1 P	Poursuite de la progression
Lacouture et al ⁷⁹ Clin Exp Dermatol, 2005,	1 LCBMI : 62/H	4 cures	1 RC	Absence de récurrence à 17 mois
Pedraz et al ⁸⁰ Actas Dermosifilogr, 2005,	1 LCBMI : 77/H	4 cures	1 RC	Absence de récurrence à 6 mois

Abréviations : LCBMI: lymphome cutané B de type membre inférieur, réf : référence, RC : rémission complète, RP : rémission partielle, P : progression.

En 2000, Heinzerling et al rapportent 60% de réponses objectives dont 33% de RC dans une série de 10 patients dont 5 LCBMI, traités par Rituximab en monothérapie, soit 1 RC chez les patients atteints de lymphome cutané agressif sans récurrence avec 6 mois de recul. Trois autres ont récidivé à 1, 3 et 4 mois et un est décédé ⁷¹.

Sabroe et al rapportent 1 cas de LCBMI traité par Rituximab permettant d'obtenir une RP avec une récurrence à 3 mois. Ce patient avait été précédemment traité par radiothérapie ⁷².

En 2001, un cas de RC obtenu après Rituximab par voie systémique pendant 4 mois a été rapporté par Aboulafia et al ; ce patient était atteint d'un LCBMI. Il n'avait pas bénéficié d'autres traitements auparavant compte tenu d'une contre-indication à la chimiothérapie et de la difficulté à réaliser une radiothérapie. Aucune récurrence n'a été rapportée ⁷³.

En 2002, Garbea et al rapportent le cas d'une patiente de 74 ans atteinte d'un LCBMI. Après 7 cures de Rituximab, une fois par semaine, une RP a été observée, avec une récurrence à l'arrêt du traitement ⁷⁴.

Une RC a été observée après 8 cures de Rituximab, prémédiquées par prednisone, chez un patient atteint d'un LCBMI. Ce cas clinique de Bonnekoh et al décrit une absence de récurrence à 6 mois sans aucun traitement d'entretien, avec comme effet secondaire du Rituximab, une augmentation transitoire des éosinophiles ⁷⁵.

Viguier et al rapportent 1 cas de LCBMI traité par Rituximab en monothérapie, après un échec d'une polychimiothérapie de type CHOP (6 cycles), permettant d'obtenir une RC, avec une récurrence à 10 mois ⁷⁶.

Zinzani et al rapportent le cas d'un patient de 56 ans aux antécédents de lymphome B diffus à grandes cellules traité initialement par chirurgie et polychimiothérapie et mis en RC. Il présente 10 ans plus tard un lymphome cutané B à grandes cellules de type membre inférieur. En première ligne de traitement de ce lymphome cutané, le patient est inclus dans le protocole VNCOP-B ⁸¹; la rémission est complète. Dix mois plus tard, il récidive et est alors traité par Rituximab en monothérapie (4 cures par voie intraveineuse) avec succès (RC), sans récurrence après 8 mois de suivi ⁷⁷.

Brogan et al rapportent le cas d'un patient atteint d'un LCBMI, récidivant un an après un traitement par chimiothérapie (CHOP) et radiothérapie, mis en RC après 8 cures de Rituximab ⁷⁸.

En 2005, Gellrich et al rapportent dans une étude incluant 10 patients dont un atteint de LCBMI, une progression sous Rituximab (3 cures) chez ce même patient récidivant après un traitement chirurgical ⁶⁷.

Lacouture et al rapportent une RC chez un patient atteint d'un LCBMI rechutant à l'arrêt de la radiothérapie, et ayant été traité par la suite par Rituximab en monothérapie par voie systémique. Il n'avait pas été constaté de récurrence après un suivi de 17 mois ⁷⁹.

Pedraz et al rapportent également un cas de RC sous Rituximab en monothérapie (4 cures) chez un patient atteint de LCBMI, sans récurrence avec un recul de 6 mois ⁸⁰.

Ainsi, chez ces 15 patients traités par Rituximab en monothérapie, on constate 8 RC, 4 RP et 3 P, soit 80% de réponses objectives, dont 53,3% de RC et 26,6% de RP. Dans ces observations, on rapporte 7 récurrences avec un délai médian de 3 mois après l'arrêt du Rituximab et 1 décès (soit 53,3%). Sept patients sont encore en RC avec un recul médian de 6 mois.

Les récurrences sont fréquentes dans ce type de lymphome de mauvais pronostic, c'est pourquoi le Rituximab commence à être utilisé en association à la polychimiothérapie de référence (CHOP) ³⁶⁻³⁹ avec des résultats satisfaisants.

Fierro et al ³⁸ rapportent 7 cas de lymphomes cutanés B dont 2 LCBMI, traités par Rituximab en association à une chimiothérapie (cyclophosphamide), après d'autres lignes de traitement (CHOP, radiothérapie). La chimiothérapie était débutée à la posologie de 1,5 g/m² une semaine avant l'administration de Rituximab. Le Rituximab était administré à la posologie de 375 mg/m² une fois par semaine pendant 4 semaines. Concernant les 2 patients atteints de LCBMI, il a été observé une RC et une RP. Une radiothérapie complémentaire a été administrée au patient en RP permettant d'obtenir une RC. Avec un recul de 5 et 17 mois, aucun d'eux n'avait récidivé à la fin de l'étude.

Grange et al ³⁶ réalisent une étude portant sur 25 patients atteints de LCBMI. Dix-sept d'entre eux n'avaient reçu aucune ligne de traitement antérieur. Tous ont été

traités par Rituximab en association à une polychimiothérapie comportant du cyclophosphamide (CHOP, COP et miniCHOP dans plus de 76% des cas). Ils rapportent 100% de réponses objectives dont 92% de RC, avec un taux de survie à 3 ans supérieur à 80%. Ces résultats ont été comparés à une série de 60 patients ³² atteints de LCBMI dont 47 traités par chirurgie, radiothérapie, monochimiothérapie, ou polychimiothérapie (comportant ou non des anthracyclines) sans association au Rituximab ; ils avaient obtenu 64% de RC et le taux de survie à 3 ans était de 50%.

III/ Etude : Bénéfice / risque du Rituximab en monothérapie dans les lymphomes cutanés B à grandes cellules des membres inférieurs

Cette étude est exposée dans l'article suivant, en cours de traduction, avant soumission à publication dans le JEADV (Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology).

RITUXIMAB EN MONOTHERAPIE DANS LES LYMPHOMES CUTANES B DES MEMBRES INFERIEURS

M. Fenot¹, G. Quéreux¹, A. Brocard¹, J.J. Renaut¹, B. Dréno¹

¹Unité d'Onco-Dermatologie, CHU Nantes, INSERM, 892; 1 place Alexis Ricordeau
44093 Nantes Cedex.

RESUME :

Introduction : Les lymphomes cutanés B à grandes cellules des membres inférieurs sont des lymphomes rares, de mauvais pronostic touchant des sujets âgés. Le Rituximab, anticorps monoclonal antiCD20, a démontré son efficacité dans les lymphomes ganglionnaires. Il commence à être utilisé dans les lymphomes cutanés B indolents avec succès. L'adjonction de Rituximab à une polychimiothérapie a été rapportée dans les lymphomes cutanés B à grandes cellules des membres inférieurs, avec une bonne réponse mais de nombreux effets secondaires.

Objectif : Evaluation du rapport bénéfice / risque du Rituximab seul dans cette indication.

Patients et méthodes : Etude rétrospective portant sur 8 patients ayant un lymphome cutané B à grandes cellules des membres inférieurs, et ayant été traités par Rituximab.

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponses objectives au traitement à 4 cures. Les critères secondaires étaient les effets secondaires et leur intensité, la survie sans récurrence et la survie globale.

Résultats : Huit patients ont été inclus, l'âge médian était de 80 ans. Tous les patients ont eu du Rituximab en monothérapie. Ce traitement a permis d'obtenir après 4 cures (1 mois) 75% de réponses objectives dont 16% de rémissions complètes. 100% des patients ont récidivé avec une médiane de survie sans récurrence de 5,25 mois. Le Rituximab a été repris seul chez 3 patients, avec 100% de progression. Le Rituximab a été associé à une chimiothérapie chez les 5 autres, avec 80% de réponses objectives. La médiane de survie globale des 8 patients a été de 34 mois. Un seul effet secondaire a été observé sous Rituximab en monothérapie (grade I) contre 40% en association avec une polychimiothérapie.

Conclusions: Notre étude, montre que le Rituximab en monothérapie, et ce quelque soit la ligne de traitement antérieure, induit un taux de réponses objectives peu éloigné de l'association Rituximab-polychimiothérapie mais avec une absence de maintien de la réponse thérapeutique. Cependant, la tolérance du Rituximab en monothérapie est nettement meilleure que celle de l'association à une polychimiothérapie, aboutissant à un rapport bénéfice / risque voisin. Une alternative pourrait être l'association Rituximab-miniCHOP dont le rapport bénéfice / risque doit être étudié sur davantage de cas.

Mots-clés : Lymphome cutané B, Type membre inférieur, Rituximab

INTRODUCTION :

La classification OMS-EORTC, proposée en 2005 permet de distinguer trois types principaux de lymphomes cutanés B : ceux de la zone marginale, les centrofolliculaires et ceux à grandes cellules de type membre inférieur [1]. Plus de 80% des lymphomes cutanés B primitifs sont indolents (centrofolliculaire ou zone marginale).

Le lymphome cutané B à grandes cellules des membres inférieurs (LCBMI) est un lymphome rare (1 à 3% des lymphomes cutanés), de mauvais pronostic avec une médiane de survie à 5 ans évaluée à 50-60% selon les séries [2]. Il touche des sujets âgés avec un âge moyen supérieur à 70 ans. Le traitement dépend du nombre de lésions. Dans les formes localisées, le traitement de choix repose sur la radiothérapie avec un taux de rémission complète (RC) élevé de 88% mais aussi un taux de rechute élevé : 58% des 101 cas traités par radiothérapie rapportés dans la littérature [3]. Dans les formes multiples de LCBMI, de plus mauvais pronostic (survie à 5 ans de 36% en cas d'atteinte bilatérale des membres inférieurs [2]), le traitement de référence est une polychimiothérapie de type CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxydoxorubicine, Oncovin, Prednisone), ou COP (Cyclophosphamide, Oncovin, Prednisone). Le taux de RC obtenu avec une polychimiothérapie de type CHOP ou COP est évalué à 81% dans l'analyse de Sneff et al [3] portant sur 32 cas rapportés dans la littérature, avec un taux de récurrence de 54% sans précision sur le délai. La polychimiothérapie à base d'anthracyclines de type CHOP est la plus fréquemment utilisée [4-5], cependant, sa limite est liée à la toxicité cardiaque [6]. Il n'y a pas de données précises dans la littérature sur la survie globale chez ces patients traités par polychimiothérapie, par contre la survie globale des sujets atteints de LCBMI quelque soit le traitement (chimiothérapie et/ou radiothérapie) est évaluée entre 50 et 60% à 5 ans [1-2, 7].

L'adjonction de Rituximab, anticorps monoclonal antiCD20, à la polychimiothérapie a été proposée dans les LCBMI [7-10]. Le Rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 situé sur les lymphocytes pré-B et B matures. Cet antigène s'exprime dans plus de 95% des cellules B des lymphomes non hodgkiniens [11]. Grange et al [8] rapportent un taux de RC de 92%

dans une étude rétrospective incluant 25 patients atteints de LCBMI traités par Rituximab et polychimiothérapie, mais avec 36% d'effets secondaires graves (grade III ou IV de l'OMS). Ainsi, en raison de l'état général, de l'âge et des co-morbidités fréquentes de ces patients atteints de LCBMI, cette polychimiothérapie associée au Rituximab est d'un usage difficile.

Parallèlement, l'utilisation du Rituximab en monothérapie n'a été rapportée que dans peu d'observations de LCBMI (15 au total) avec un taux de réponses objectives de 80% dont 53,3% de RC associé à des effets secondaires moindre, mais souvent peu détaillés [12-22].

Dans ce contexte, nous avons réalisé une étude rétrospective pour évaluer le rapport bénéfice / risque de l'utilisation du Rituximab en monothérapie dans les LCBMI.

PATIENTS ET METHODES :

Patients :

Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur l'ensemble des patients atteints de LCBMI et ayant été traités par Rituximab en intraveineux dans une unité d'oncodermatologie entre 2002 et 2009.

Les critères d'inclusion étaient définis par un LCBMI prouvé histologiquement et un traitement par Rituximab en monothérapie à la posologie de 375 mg/m²/semaine pendant un minimum de 4 cures (1 mois de traitement) permettant une évaluation clinique.

Les données recueillies pour chaque patient étaient l'âge au moment du diagnostic, le sexe, les antécédents médicaux notables, les caractéristiques cliniques des lésions, l'immunophénotypage cutané, la présence d'un clone B majoritaire dans la biopsie cutanée par PCR DGGE, l'hybridation kappa ou lambda, le taux de lactate déshydrogénase (LDH), la présence d'un envahissement extra-cutané par un bilan d'extension (scanner thoraco-abdominal et biopsie ostéomédullaire), les sérologies

CMV (Cytomégalo­virus) et EBV (Epstein Barr Virus), l'hybridation EBV dans la peau, le traitement (nombres de lignes antérieures avant le Rituximab en monothérapie, posologie, nombre de cures), et la réponse au traitement avec la durée de la rémission complète ou partielle, la réponse au traitement en cas de rechute, la survie globale, et les effets secondaires.

Méthode d'évaluation :

Le critère clinique principal d'évaluation était le taux de réponses objectives au traitement (rémission complète et rémission partielle) après 4 cures. On définissait la rémission complète (RC) par une disparition complète des lésions et la rémission partielle (RP) par une diminution de la taille de plus de 20% d'au moins 3 lésions. La progression (P) était définie par une augmentation de la taille des lésions de plus de 10% d'au moins 3 lésions ou par l'apparition de nouvelles lésions. La stabilisation (S) représentait toutes les situations ne répondant pas à la définition de RC, RP et P.

L'évaluation clinique était réalisée par la mesure du plus grand diamètre des lésions. Une première évaluation était réalisée après 4 cures de Rituximab, suivie d'une 2^{ème} évaluation à la fin du traitement (4, 6 ou 8 cures).

Parallèlement au critère clinique principal, étaient évalués les effets secondaires avec leur intensité. La tolérance clinique des différents traitements était gradée selon la classification de l'OMS.

Les critères secondaires cliniques d'évaluation étaient la survie sans récidi­ve, la survie globale sous Rituximab.

RESULTATS : (Tableau 1)

Tableau 1 : Caractéristiques des 8 patients ayant un LCBMI et ayant été traité par Rituximab en monothérapie (sexe, âge, TNM au diagnostic), nombre de lignes de traitement avant le Rituximab en monothérapie, délai d'apparition de la rémission complète clinique, nombre de cures de Rituximab, délai de la rechute après la RC, évolution après Rituximab en monothérapie, tolérance du traitement, statut final.

Patient No./ Sexe/ Age	TNM au diagnostic	Trt avant Ritux seul	Réponse au Ritux seul/ nb de cures	Délai de rechute après RC (mois)	2 ^{ème} ligne après Ritux seul/ nb de cures	Réponse au trt de 2 ^{ème} ligne après Ritux seul	Délai de rechute après RC (mois)	Effets secondaires/ grade OMS/ chimio	Statut final
1/M/82	T1N0Mx	Non	RC/6	28	Ritux/6	P	0	Prurit / I / Ritux	RC
2/M/85	T3N0Mx	Non	RP/6	0	Ritux/6	P	0	0	RP
3/M/83	T3N0Mx	Non	RP/9	0	R- MiniCHOP/3	RP	0	AEG / II / R-MiniCHOP	S
4/F/84	T3N2M1	Non	S/6	0	R-CHOP/1	RP	0	AEG / III / R-CHOP	DC
5/M/72	T2N0M0	Non	P/4	0	R- MiniCHOP/5	RC	6	0	P
6/F/78	T2N0Mx	Chir, Rx,COP	RC/4	8	Ritux/5	P	0	0	DC
7/F/76	T2N0M1	R-CHOP	RP/4	0	R-COP/6	RC	17*	crise convul. / IV / R-CHOP	RC
8/M/75	T2N0M0	Rx	RC/8	26	R-CVP	P	0	0	DC

Abréviations:

M: masculin, F: féminin, Chir: chirurgie, Rx: radiothérapie, R-CHOP: Rituximab et CHOP, RC: rémission complète, RP: rémission partielle, S: stabilisation, P: progression, Ritux: Rituximab, AEG: altération de l'état général, DC: décédé, NR: non renseigné, Trt: traitement, nb: nombre, convul. :convulsive

CHOP : cyclophosphamide (750 mg/m²) + hydroxydoxorubicine (50mg/m²) + oncovin (1,4mg/m²) + prednisone (80mg/m²) ; miniCHOP: cyclophosphamide (400 mg/m²) + hydroxydoxorubicine (25mg/m²) + oncovin (1mg) + prednisone (80mg/m²).

COP: cyclophosphamide (750mg/m²) + oncovin (1,4mg/m²) + prednisone (80mg/m²).

CVP: cyclophosphamide (300mg/m²) + vindésine (3mg/m²) + prednisone (50mg/j).

* : absence de récurrence à la fin de l'étude

Patients :

Entre 2002 et 2009, 8 patients atteints d'un LCBMI, prouvé histologiquement, et traités par Rituximab en monothérapie ont été inclus (5 hommes et 3 femmes, avec un âge médian de 80 ans (72-85 ans)). Etaient exclus les patients ayant reçu un traitement d'une durée inférieure à 4 cures.

Cinq des 8 patients présentaient un antécédent de cardiopathie, 4 patients avaient eu une néoplasie, et 2 avaient des troubles cognitifs.

L'ensemble des patients présentait des lésions nodulaires érythémateuses, violacées ou bleutées, au niveau des membres inférieurs, localisées à une région dans la moitié des cas et à plusieurs régions dans l'autre moitié des cas.

Ils avaient tous (8/8) un immunophénotypage cutané CD20+ et Bcl2+. CD19 était négatif dans 4 cas. Concernant CD21, la recherche était non documentée dans 3 cas et négative dans 5 cas. CD22 était initialement non documenté dans 2 cas, négatif dans 1 cas, positif dans 5 cas. Bcl6 était positif dans 1 cas, négatif dans 2 cas et non documenté dans 5 cas. FoxP1 était positif dans 3 cas, négatif dans 2 cas et non documenté dans 3 cas. Mum1 était positif dans 1 cas, négatif dans 2 cas et non documenté dans 5 cas.

Tous (8/8) avaient au sein des lésions une population monoclonale B majoritaire. La recherche d'ARN messager kappa et lambda était négative dans 3 cas, faiblement positive à 1% dans 2 cas et non faite dans 3 cas. Le taux de LDH (valeur normale entre 3,5 et 7,5 microkat/L) était normal dans 3 cas, augmenté à moins de 1,5 fois la normale (7,75-9,29) dans 5 cas.

Concernant le bilan d'extension, la biopsie ostéomédullaire était normale dans 2 cas, mettait en évidence un envahissement lymphomateux dans 2 cas, et n'avait pu être réalisée dans 4 cas compte tenu de l'état général et des co-morbidités. La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne était normale dans 7 cas et retrouvait une atteinte ganglionnaire profonde dans 1 cas associé à une atteinte médullaire.

La sérologie CMV était en faveur d'une primo-infection ancienne dans 3 cas, négative dans 4 cas, et non réalisée dans 1 cas. La sérologie EBV était en faveur d'une primo-infection ancienne dans 6 cas, négative dans 1 cas, et non réalisée dans 1 cas. La recherche par hybridation in situ d'EBV dans la peau était positive au niveau de l'épiderme dans 6 cas, et fortement positive au niveau des vaisseaux dans 1 cas.

Selon la classification TNM ISCL/EORTC [23], 1 patient était T1, 4 patients étaient T2, 3 patients étaient T3. Un seul présentait une atteinte N2, et 7 avaient un scanner normal, 2 patients étaient M0, 2 avaient une atteinte extra-cutanée et extra-ganglionnaire (M1), et la moitié d'entre eux était Mx (biopsie ostéomédullaire non faite).

Cinq patients étaient naïfs de tout traitement avant l'instauration du Rituximab en monothérapie et 3 patients avaient reçu une ou plusieurs lignes de traitement : chirurgie (1/8), et/ou radiothérapie (2/8), et/ou chimiothérapie seule type COP (1/8), et/ou Rituximab en association à une polychimiothérapie de type CHOP (1/8).

Réponse au traitement :

■ Réponse initiale au Rituximab :

Sur les 8 patients, on a observé 6 réponses objectives après 4 cures de Rituximab seul (1mois) : 1 RC et 5 RP.

Concernant les 5 patients naïfs de traitement à l'instauration du Rituximab en monothérapie, après 4 cures (1mois), on obtenait 3 RP, 1 S et 1 P. En poursuivant le traitement, avec une médiane de 6 cures (4 à 9 cures), 1 RP passait en RC avec 2 RP (**Figure 1 a et b**), 1 S et 1 P (**Figure 2**) ; la médiane de survie sans progression était de 2,5 mois (2 -28 mois) (**Figure 3**).

Figure 1 : Patient n°2 : Lymphome cutané B à grandes cellules des membres inférieurs avant traitement par Rituximab en monothérapie (a), et après 6 cures de traitement par Rituximab en monothérapie à 375mg/m²/semaine (b). Coll. B.Dréno



Figure 2 : Schéma thérapeutique pour les 5 patients naïfs de traitement à l'instauration du Rituximab en monothérapie

Abréviations : Ritux=Rituximab, ES=effets secondaires, RC=rémission complète, RP=rémission partielle, S=stabilisation, P=progression

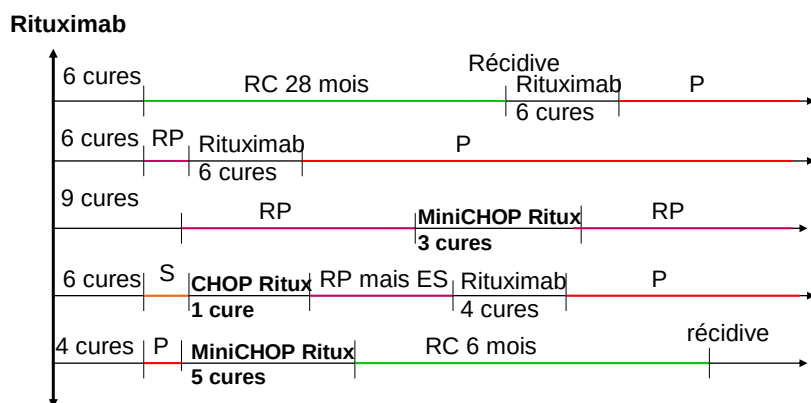
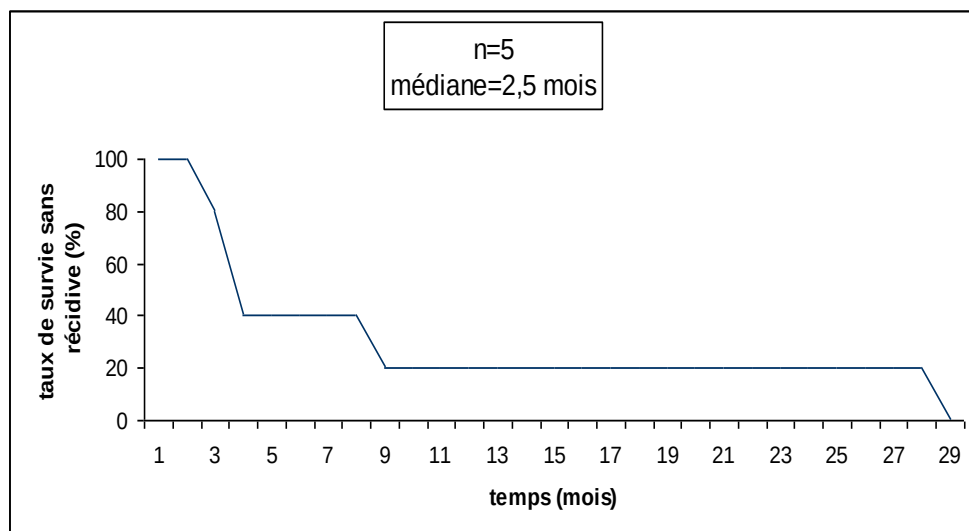


Figure 3 : Médiane de survie sans progression après Rituximab en monothérapie pour les 5 patients naïfs de traitement



Concernant les 3 patients qui avaient bénéficié de traitements antérieurs avant le Rituximab en monothérapie, le taux de réponses objectives était, après 4 cures (1 mois), de 100% avec 1 RC et 2 RP. Avec un maximum de 8 cures, on obtenait une 2^e RC (**Figure 4**) ; la médiane de survie sans récurrence était de 8 mois (1,5 mois -26 mois) (**Figure 5**).

Figure 4 : Schéma thérapeutique pour les 3 patients ayant reçu un traitement avant l'instauration du Rituximab.

Abréviations : Chir=chirurgie, radioth=radiothérapie, Ritux=Rituximab, RC=rémission complète, RP=rémission partielle, P=progression

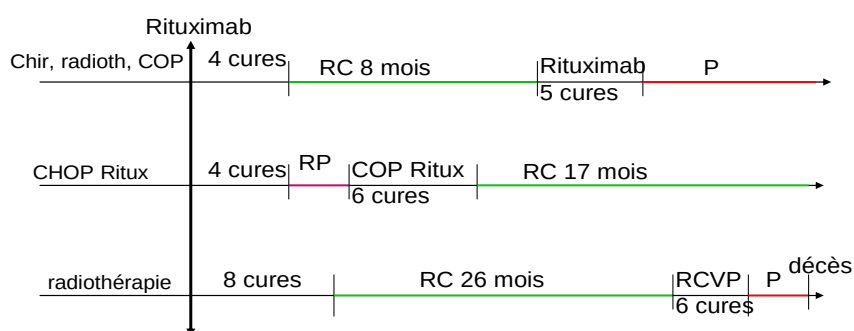
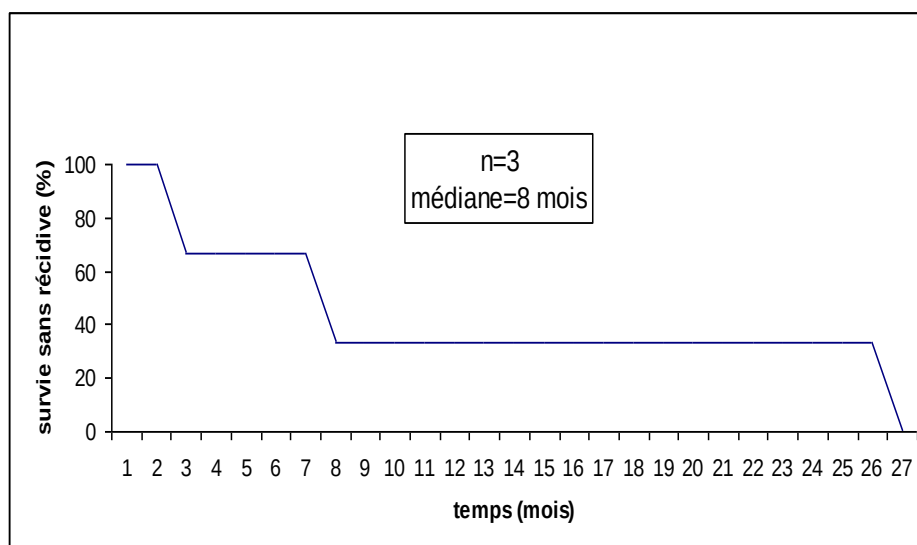


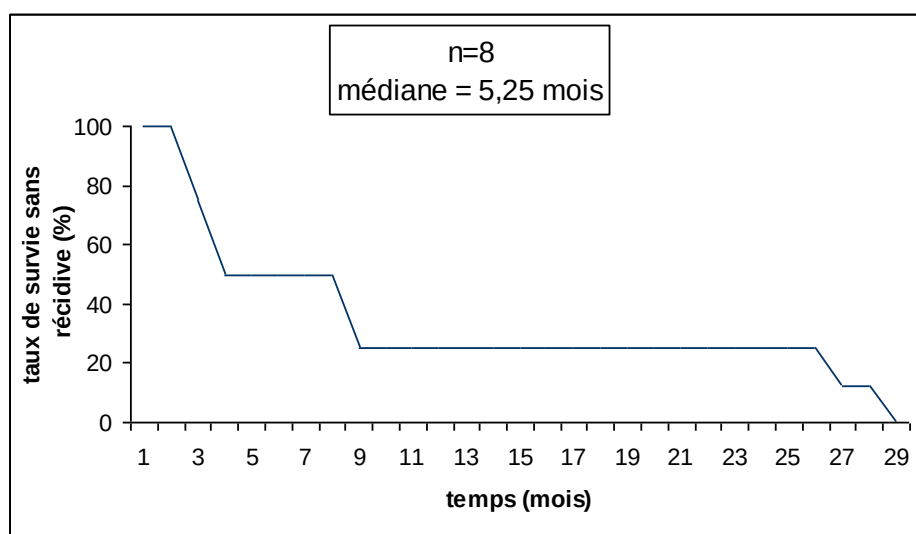
Figure 5 : Médiane de survie sans récurrence après Rituximab en monothérapie pour les patients ayant déjà eu des lignes de traitement antérieur.



▣ Evolution après l'arrêt du Rituximab :

La médiane de survie sans progression sous Rituximab seul était de 5,25 mois (1,5 mois-28 mois) (**Figure 6**).

Figure 6: Médiane de survie sans récidive après Rituximab en monothérapie pour les 8 patients.



Le Rituximab en monothérapie a été repris après rechute chez 2 patients en RC et poursuivi chez 1 patient en RP, sans aucune réponse thérapeutique. La médiane de survie globale de ces 3 patients était de 30 mois (**Figure 7**).

Le Rituximab en association à une polychimiothérapie de type miniCHOP (2/8), CHOP (1/8), COP (1/8), ou CVP (1/8) a été administré chez 5 patients (1 après rechute, 4 en raison d'une réponse insuffisante) avec une médiane de 5 cures. Le taux de réponses objectives était de 80% (4/5) avec 2 RC et 2 RP. La médiane de survie globale pour ces 5 patients était de 34 mois (**Figure 7**).

Au total, la médiane de survie globale de l'ensemble de la population était de 34 mois (**Figure 8**).

Figure 7 : Médiane de survie globale depuis l'introduction du Rituximab chez les 3 patients (groupe 1) ayant été traités à nouveau par Rituximab seul (après rechute ou réponse insuffisante à l'arrêt du Rituximab) et chez les 5 patients (groupe 2) ayant été traités par Rituximab et polychimiothérapie (après réponse insuffisante ou rechute à l'arrêt du Rituximab) par la méthode de Kaplan Meier.

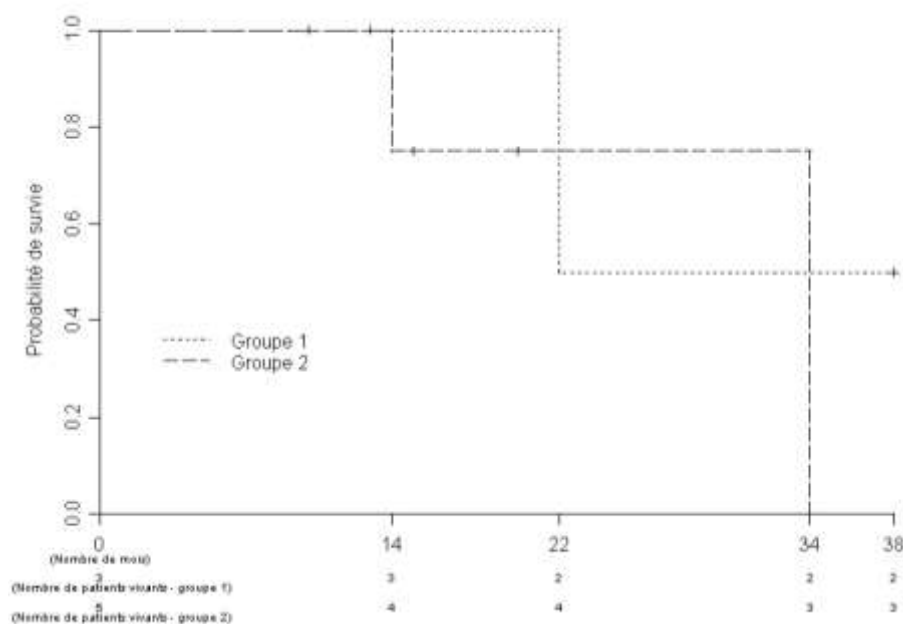
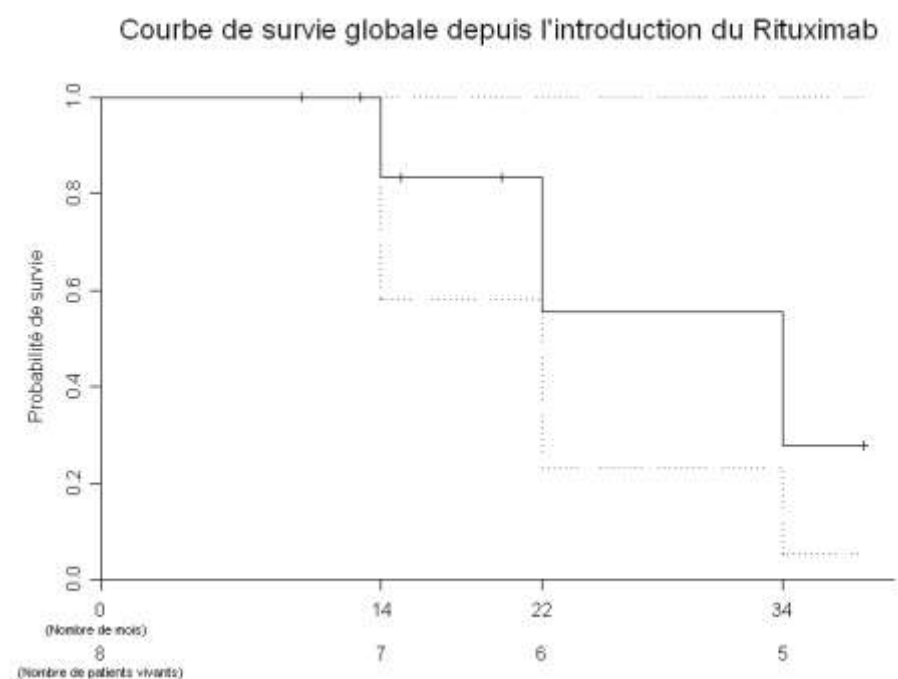


Figure 8 : Médiane de survie globale chez les 8 patients (méthode de Kaplan-Meier)



Tolérance du traitement :

Concernant le Rituximab en monothérapie, un seul effet secondaire a été rapporté. Il s'agissait d'un prurit lors de l'administration du rituximab (grade I de l'OMS). Cet effet secondaire observé lors de la première cure, a régressé progressivement au cours des cures suivantes.

La polychimiothérapie en association au Rituximab a entraîné des effets secondaires chez 40% patients traités (2/5):

- Un patient traité par Rituximab-CHOP a présenté après une cure un effet secondaire de grade III avec une altération majeure de l'état général.
- Un des 2 patients traités par l'association Rituximab-MiniCHOP a présenté un effet secondaire grade II de l'OMS avec une altération de l'état général après 3 cures.

DISCUSSION :

Dans notre étude portant sur 8 patients atteints de LCBMI, le Rituximab en monothérapie a permis d'obtenir un taux de réponses objectives initial de 75% avec 16% de RC après 4 cures et 50% de RC à la fin du traitement par Rituximab seul. L'évolution est marquée par une récurrence ou une progression dans 100% des cas avec une médiane de survie sans progression de 5,25 mois (1,5 mois-28 mois). La tolérance est excellente avec un seul effet secondaire lié au Rituximab de grade I (prurit lors de l'administration). De plus, on a observé que chez les 5 patients naïfs de traitement à l'introduction du Rituximab en monothérapie, le taux de réponses objectives était nettement inférieur à celui obtenu chez les 3 patients ayant déjà reçu des lignes de traitement avant l'administration du Rituximab en monothérapie (60% versus 100%).

Par ailleurs, la reprise du Rituximab seul lors de rechute, est associée à un taux d'échec de 100%. En cas de traitement par Rituximab en association à une polychimiothérapie, après récurrence, on obtient un taux de réponses objectives de 80% dont 50% de RC.

La survie globale de nos 8 patients était de 34 mois. Avec un recul médian de 17,75 mois (10,5 mois - 38,5 mois), 5 patients étaient vivants (2 étaient en RC, 1 en RP, 1 en S, et 1 en P), et 3 patients étaient décédés des suites de leur LCBMI.

La place du Rituximab dans la prise en charge des lymphomes primitifs cutanés n'est à l'heure actuelle pas encore clairement définie [24]. Dans les lymphomes cutanés B indolents, une quarantaine de cas isolés d'utilisation du Rituximab seul ont été rapportés par Gellrich [20], Morales [11] et Valencak [25] avec plus de 85% de réponses objectives. Dans les LCBMI, compte tenu de l'agressivité de la pathologie, la place du Rituximab en monothérapie est discutée. Seules 15 observations décrivant son utilisation en monothérapie par voie intraveineuse dans les LCBMI ont été rapportées [3]. Sur ces 15 patients, 80% de réponses objectives (8 RC et 4 RP) ont été décrites [12-22]. Parmi les 6 patients ayant bénéficié de traitements antérieurs, le taux de réponses objectives était de 83,3% dont 80% de RC (77,7% pour les 9 patients naïfs de traitement). 53,3% des patients ont récidivé rapidement avec une médiane de rechute de 3 mois, sans différence statistiquement significative entre les 2 sous groupes (naïfs de traitement ou non avant le Rituximab en monothérapie).

Dans notre étude, le taux de réponses objectives avec Rituximab seul est de 75%, similaire aux données de la littérature, avec 100% de rechutes dans un délai médian de 5,25 mois. Ce taux de récurrences, plus élevé que celui de la littérature, est probablement lié au fait que la médiane de suivi de était de 17,7 mois dans notre étude, versus 8 mois dans les observations de la littérature (et 2 durées de suivi non renseignées).

Au total, les données de la littérature associées aux nôtres, montrent que le Rituximab en monothérapie dans les LCBMI donne une réponse initiale satisfaisante mais associé à une rechute rapide. Notre étude apporte par ailleurs deux autres informations. Premièrement, une radiothérapie antérieure au traitement par Rituximab seul pourrait être une option thérapeutique intéressante ; on obtient, 2 RC avec une rechute respectivement à 8 et 26 mois. Cependant ces résultats sont possiblement liés au fait que les patients qui ont eu une radiothérapie en première intention avaient une maladie plus localisée, et donc une masse tumorale moins importante.

Deuxièmement, il n'y a pas de bénéfice thérapeutique à reprendre le Rituximab en monothérapie en cas de récurrence; ceci n'avait jusqu'alors pas été rapporté dans la littérature.

Aucune donnée sur la survie globale n'existe dans la littérature avec le Rituximab seul, notre étude est donc la première avec une survie globale de 34 mois.

Concernant la tolérance du Rituximab en monothérapie, elle est excellente dans notre étude puisqu'un seul effet secondaire a été observé (grade I de l'OMS : prurit lors de l'administration). Cela confirme les données de la littérature. Parmi les 15 cas publiés de LCBMI traités par Rituximab en monothérapie, les auteurs rapportent des effets secondaires grade I avec asthénie et céphalées [22], augmentation transitoire du taux d'éosinophiles [16], réaction urticarienne en regard des lésions tumorales cutanées [17], fièvre associée à une hypotension [15], et un effet grade II avec un zona [15]. La tolérance du Rituximab utilisé seul est donc très bonne chez ces patients ayant souvent de nombreuses co-morbidités.

L'une des alternatives au Rituximab en monothérapie dans les LCBMI, est une polychimiothérapie seule [1, 3]. Celle-ci sous forme de CHOP ou COP a été rapportée dans 32 cas de LCBMI analysés par Sneff et al [3] avec 81% de RC mais aussi 54% de récurrences donc un taux similaire au Rituximab seul sans précision sur le délai de rechute. Compte tenu des effets secondaires plus sévères avec la polychimiothérapie et du nombre important de récurrences, le rapport bénéfice / risque de la polychimiothérapie seule apparaît inférieur au Rituximab.

Concernant l'association polychimiothérapie et Rituximab, une première étude rétrospective, multicentrique, réalisée par Grange et al [7], a comparé les prises en charges thérapeutiques de 60 patients atteints de lymphomes cutanés B à grandes cellules (de type jambe dans 43 cas et d'autres localisations dans 17 cas) et a montré un bénéfice supérieur à utiliser du Rituximab en association à une polychimiothérapie comprenant des anthracyclines (12 patients inclus avec un taux de RC de 91,6% et 9% de récurrences sans précision sur le délai) versus les autres thérapeutiques incluant radiothérapie, monochimiothérapie ou polychimiothérapie avec ou sans anthracyclines mais sans Rituximab (48 patients avec 62% de

réponses objectives, sans précision sur la rechute), toutefois sans différence statistiquement significative sur la survie globale à 2 ans (81% versus 59%) ($p=0,3$).

Trois autres études rétrospectives ont étudié l'efficacité de l'association Rituximab avec une polychimiothérapie dans les LCBMI [8-10]. Une première étude, réalisée par Grange et al [8], incluant 25 patients, d'âge médian 76 ans, avec une polychimiothérapie à base d'anthracyclines dans 48% des cas, rapporte 92% de RC dont 43,4% de récives avec un délai médian de 5 mois (3 mois- 16 mois), et avec une survie globale à 3 ans estimée à 87%. Posada Garcia et al [9] et Guyot et al [10] rapportent respectivement 2 et 4 cas de LCBMI traités par Rituximab-polychimiothérapie (miniCHOP dans l'étude de Guyot) avec 2 RC chacun, mais 2 décès dans l'étude de Guyot. Le délai de rechute et la survie globale ne sont pas connus.

Dans notre étude, l'administration d'un traitement par Rituximab en association à une polychimiothérapie permet d'obtenir 80% de réponses objectives dont 50% de RC. Ces résultats sont un peu inférieurs à ceux de Grange et al [8] ce qui peut s'expliquer par l'utilisation plus fréquente des anthracyclines à fortes doses dans leur étude (48% versus 20%).

Concernant les effets secondaires de l'association polychimiothérapie-Rituximab, dans notre étude, on note 1 effet secondaire grave (grade III) avec le CHOP versus seulement 1 effet grade II avec le miniCHOP. Le miniCHOP apparaît mieux toléré par rapport au CHOP chez ces patients fragilisés, sans différence sur la réponse clinique. Dans la littérature, sur les 60 patients de l'étude de Grange et al [7], 31 sont décédés, 24 par progression de leur lymphome, 7 liés aux effets secondaires (grade IV) de la polychimiothérapie. Grange et al [8] mentionnent 36% d'effets secondaires grade III ou IV dont un décès et Posada Garcia et al [9] et Guyot et al [10] rapportent des effets secondaires graves (grade III et IV) chez 5 patients sur 6.

Au total donc les effets secondaires sont beaucoup plus important avec l'association polychimiothérapie-Rituximab que Rituximab seul avec un taux élevé de grade III, IV dont 10% de décès (3 patients sur 30) dans les 3 dernières études [8][9][10].

En ce qui concerne la survie globale dans notre étude, elle est de 34 mois, supérieure à celle de l'étude de Grange et al [7] qui est de 22 mois. Cette différence sur la survie globale doit bien sûr être interprétée avec précaution car il ne s'agit pas de comparer nos résultats, mais de les situer par rapport aux données publiées. Une première hypothèse pourrait être que nos patients soient à un stade plus précoce de la maladie, cependant 3/8 avaient déjà reçu des traitements antérieurs. Une 2^e hypothèse serait liée au rapport bénéfice / risque avec beaucoup moins d'effets secondaires de grade III, IV. En revanche, la médiane de survie globale dans notre étude apparaît inférieure à la 2^e étude de Grange et al [8], cependant ces données sont difficilement comparables (estimation d'une survie globale à 3 ans de 87% et non médiane de survie globale sous Rituximab-polychimiothérapie dans l'étude de Grange et al). Dans les études de Posada Garcia et al [9], et de Guyot et al [10], la survie globale n'était pas précisée.

Les limites de cette étude sont bien sûr son caractère rétrospectif, son nombre limité de patients, et le fait que certains des patients aient déjà reçu des lignes antérieures de traitement.

En conclusion, notre étude montre que sur le plan de l'efficacité clinique le Rituximab seul dans le LCMI est proche de l'association Rituximab-polychimiothérapie mais avec un taux de rechute nettement supérieur dans des délais courts. Concernant la survie globale, les données de la littérature restent insuffisantes pour conclure à la supériorité d'un traitement par rapport à un autre. Enfin, en ce qui concerne les effets secondaires, ceux-ci sont significativement moins importants avec le Rituximab, n'induisant jamais de grade III, IV et de décès, qu'avec l'association Rituximab-polychimiothérapie.

Ainsi, la comparaison bénéfice / risque entre Rituximab seul ou associé à une chimiothérapie montre que si le bénéfice thérapeutique de l'association est supérieur, le facteur « risque » est aussi élevé, nettement supérieur au Rituximab seul. Il serait dans ce contexte essentiel de pouvoir bénéficier de données plus importantes sur la survie globale notamment avec l'association Rituximab et polychimiothérapie.

REFERENCES :

1. Willemze, R., et al., *WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas*. Blood, 2005. 105(10): p. 3768-85.
2. Grange, F., et al., *Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study*. J Clin Oncol, 2001. 19(16): p. 3602-10.
3. Senff, N.J., et al., *European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas*. Blood, 2008. 112(5): p. 1600-9.
4. Zinzani, P.L., et al., *Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas*. J Clin Oncol, 2006. 24(9): p. 1376-82.
5. Slater, D.N., *The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of two giants*. Br J Dermatol, 2005. 153(5): p. 874-80.
6. Swain, S.M., F.S. Whaley, and M.S. Ewer, *Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials*. Cancer, 2003. 97(11): p. 2869-79.
7. Grange, F., et al., *Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases*. Arch Dermatol, 2007. 143(9): p. 1144-50.
8. Grange, F., et al., *Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab*. Arch Dermatol, 2009. 145(3): p. 329-30.
9. Posada Garcia, C., et al., *Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type, successfully treated with rituximab plus chemotherapy*. Eur J Dermatol, 2009. 19(4): p. 394-5.
10. Guyot, A., et al., *Combined treatment with rituximab and anthracycline-containing chemotherapy for primary cutaneous large B-cell lymphomas, leg type, in elderly patients*. Arch Dermatol, 2010. 146(1): p. 89-91.
11. Morales, A.V., et al., *Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab*. J Am Acad Dermatol, 2008. 59(6): p. 953-7.

12. Heinzerling, L.M., et al., *Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma*. Cancer, 2000. 89(8): p. 1835-44.
13. Sabroe, R.A., et al., *Rituximab in cutaneous B-cell lymphoma: a report of two cases*. Br J Dermatol, 2000. 143(1): p. 157-61.
14. Aboulafia, D.M., *Primary cutaneous large B-cell lymphoma of the legs: a distinct clinical pathologic entity treated with CD20 monoclonal antibody (rituximab)*. Am J Clin Oncol, 2001. 24(3): p. 237-40.
15. Garbea, A., et al., *Cutaneous large B-cell lymphoma of the leg masquerading as a chronic venous ulcer*. Br J Dermatol, 2002. 146(1): p. 144-7.
16. Bonnekoh, B., et al., *Complete remission of a primary cutaneous B-cell lymphoma of the lower leg by first-line monotherapy with the CD20-antibody rituximab*. J Cancer Res Clin Oncol, 2002. 128(3): p. 161-6.
17. Viguier, M., et al., *[Cutaneous B-cell lymphoma treatment with rituximab: two cases]*. Ann Dermatol Venereol, 2002. 129(10 Pt 1): p. 1152-5.
18. Zinzani, P.L., et al., *Rituximab in heavily pretreated cutaneous B-cell lymphoma*. Leuk Lymphoma, 2003. 44(9): p. 1637-8.
19. Brogan, B.L., et al., *Large B-cell lymphoma of the leg: clinical and pathologic characteristics in a North American series*. J Am Acad Dermatol, 2003. 49(2): p. 223-8.
20. Gellrich, S., et al., *Systemic eight-cycle anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in primary cutaneous B-cell lymphomas--an applicational observation*. Br J Dermatol, 2005. 153(1): p. 167-73.
21. Lacouture, M.E., et al., *Treatment of radiation-relapsing primary cutaneous B-cell lymphoma with an anti-CD20 monoclonal antibody*. Clin Exp Dermatol, 2005. 30(1): p. 46-8.
22. Pedraz, J., et al., *[Cutaneous large B-cell lymphoma of the leg]*. Actas Dermosifiliogr, 2005. 96(4): p. 237-40.
23. Kim, Y.H., et al., *TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Blood, 2007. 110(2): p. 479-84.

24. Dreno, B., *Standard and new treatments in cutaneous B-cell lymphomas*. J Cutan Pathol, 2006. 33 Suppl 1: p. 47-51.
25. Valencak, J., et al., *Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients*. Ann Oncol, 2009. 20(2): p. 326-30.

IV/ Discussion :

Les LCBMI sont des lymphomes rares et de mauvais pronostic. En effet, les médianes de survie à 5 ans varient de 41% dans l'étude de Grange et al ³², à 50% dans le travail de Senff et al ⁸² portant sur 58 patients atteints de cette même pathologie, et à 61,7% dans l'étude de Kodama et al ²² chez 40 patients australiens atteints de LCBMI, jusqu'à 73% dans une étude réalisée sur 51 patients par le groupe italien d'étude des lymphomes cutanés ³⁴. De telles différences entre les médianes de survie selon les études résultent des caractéristiques des patients (patients plus jeunes dans l'étude italienne avec une moyenne d'âge de 70 ans) mais également des variations de prise en charge thérapeutique.

Ces LCBMI sont traités, le plus souvent, par radiothérapie dans les formes uniques et par polychimiothérapie de type CHOP, COP ou CVP dans les formes diffuses. Outre le nombre important de récurrence, la principale problématique de cette polychimiothérapie est sa tolérance souvent médiocre chez ces patients du fait de leur âge avancé.

En l'absence de traitement efficace et bien toléré, d'autres thérapeutiques ont été envisagées. Le Rituximab, anticorps monoclonal anti CD20, est fréquemment employé en hématologie dans les lymphomes ganglionnaires et commence à faire son apparition dans les lymphomes cutanés B indolents. Une quarantaine de cas ont été rapportés dans les lymphomes cutanés B de type centrofolliculaires ou de la zone marginale, avec des résultats satisfaisants ($\geq 85\%$ de réponses objectives) dans les séries de Morales, Gellrich et Valencak ^{40, 67-68}. Compte tenu de l'agressivité des LCBMI, à l'heure actuelle, le Rituximab ne fait pas parti du traitement de référence. Depuis le début des années 2000, seuls 10 cas cliniques et une étude sur 5 patients (soit 15 observations au total) ont été rapportés sur l'utilisation du Rituximab en monothérapie dans les lymphomes cutanés B agressifs ⁷⁰. L'objectif de notre travail consistait à évaluer l'efficacité du Rituximab dans cette pathologie.

Dans notre étude, réalisée de manière rétrospective chez 8 patients atteints de LCBMI, on rapporte, en cas de traitement par Rituximab en monothérapie, 75% de réponses objectives dont 16% de RC à 4 cures et 75% de réponses objectives dont 50% de RC à la fin du traitement (4 à 8 cures). Sur les 15 observations de LCBMI traités par Rituximab seul rapportées dans la littérature, il apparaît que le taux de réponses objectives soit de 80% dont 53,3% de RC (soit 8 patients au total)^{67, 71-80}. Ces résultats sont en faveur d'une réponse initiale satisfaisante. En revanche, on note une absence de maintien de la réponse thérapeutique du fait du nombre important de récurrences. En effet, on constate plus de 50% de récurrences (7 patients et 1 décès) avec un délai médian de 3 mois dans ces observations, et 100% dans notre étude. Le nombre de récurrences plus important dans notre étude peut s'expliquer par le fait qu'il s'agisse d'une étude rétrospective réalisée entre 2002 et 2009, permettant ainsi un plus grand recul et un suivi plus précis que dans la littérature où les faits rapportés proviennent essentiellement de cas cliniques isolés (10/15) et d'une seule étude (5/15) avec un suivi à court terme.

En cas de reprise du Rituximab en monothérapie lors de récurrences, et ceci même lors de l'obtention d'une rémission complète initiale, on rapporte dans notre observation 100% de progression. Ceci n'a jusqu'alors jamais été décrit dans la littérature (sélection de clones résistants ?).

Concernant la tolérance du Rituximab en monothérapie, on rapporte dans notre expérience un seul effet indésirable : prurit lors de l'administration, grade I de l'OMS. Parmi les 15 cas publiés de LCBMI traités par Rituximab en monothérapie, 4 effets secondaires grade I de l'OMS et 1 grade II ont été rapportés. Il s'agissait d'asthénie et de céphalées (grade I)⁸⁰, d'une augmentation transitoire du taux d'éosinophiles (grade I)⁷⁵, d'une réaction urticarienne en regard des lésions tumorales cutanées survenue lors de la première perfusion (grade I)⁷⁶, et de fièvre associée à une hypotension (grade I)⁷⁴ ainsi qu'un zona résolutif sous acyclovir (grade II)⁷⁴. Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté à ce jour dans les lymphomes cutanés agressifs.

Etant donnée l'agressivité des LCBMI, il apparaît légitime d'utiliser le Rituximab en association à une polychimiothérapie afin d'obtenir un taux de réponses objectives plus important et une survie sans récives plus longue^{32, 36-37}. Dans notre étude, en cas de traitement par Rituximab en association à une polychimiothérapie, on rapporte, chez 5 patients, 80% de réponses objectives dont 50% de RC. Ces résultats sont inférieurs à une étude rétrospective³⁶ menée par le groupe français des lymphomes cutanés incluant 25 patients atteints de LCBMI traités par Rituximab en association à une polychimiothérapie. En effet, Grange et al³⁶ rapportent 92% de RC avec une survie globale à 3 ans estimée à 87%. Cette différence de réponses objectives est liée au type de polychimiothérapie (dans 48% des cas à base d'anthracyclines dans l'étude de Grange versus 20% dans notre étude).

Le choix de cette polychimiothérapie est également décisif pour la tolérance du traitement. Dans notre étude, lors de l'association du Rituximab à une polychimiothérapie, on rapporte 40% d'effets secondaires dont 1 grade III de l'OMS avec le CHOP et 1 grade II avec le miniCHOP. Dans l'étude de Grange et al³⁶, associés aux excellents résultats obtenus, 36% des patients ont présenté des effets secondaires graves (grade III ou IV de l'OMS) dont 1 décès. Compte tenu de la mauvaise tolérance de la polychimiothérapie en association au Rituximab chez ces patients fragiles avec de nombreux facteurs de co-morbidités, on doit discuter une réduction des doses (polychimiothérapie de type « miniCHOP ») ou l'éviction de l'anthracycline (polychimiothérapie de type « COP »). Dans un même souci de tolérance, Guyot et al³⁹ ont traités 4 patients atteints de LCBMI, avec une médiane d'âge de 91 ans (81-96 ans), par miniCHOP en association au Rituximab. Le traitement a dû être interrompu dans 2 cas du fait des effets secondaires entraînant le décès de ces patients et a pu être poursuivi sur 6 cycles chez les 2 autres patients permettant l'obtention d'une RC à chaque fois avec une absence de récive à 15 et 21 mois. Les effets secondaires constatés étaient de grade IV selon l'OMS avec des infections sévères (pneumopathie, cellulite) (3/4), une insuffisance cardiaque sur arythmie cardiaque préexistante (1/4) et une altération de la fonction ventriculaire (1/4). Le rapport bénéfice / risque est, du fait des effets secondaires, faible dans cette étude mais seul un petit nombre de patients a été inclus.

Notre étude est originale car, bien que rétrospective et réalisée sur un nombre limité de patients du fait de la rareté de la pathologie, elle apporte un certain nombre de résultats avec notamment l'étude du rapport bénéfice / risque du Rituximab en monothérapie dans les LCBMI chez ces patients âgés.

VI/ Conclusion :

Les LCBMI sont des lymphomes rares, de mauvais pronostic, touchant des sujets avec de nombreuses co-morbidités. Aucun traitement n'a fait la preuve à la fois de son efficacité, d'un taux de rechute acceptable et d'une tolérance correcte.

Sur le plan de l'efficacité clinique, notre étude montre que le Rituximab seul dans le LCMI est proche de l'association Rituximab-polychimiothérapie mais avec un taux de rechute nettement supérieur et surtout dans des délais courts. Concernant la survie globale, les données de la littérature restent insuffisantes pour conclure à la supériorité d'un traitement par rapport à un autre. Enfin, en ce qui concerne les effets secondaires, ceux-ci sont significativement moins importants avec le Rituximab, n'induisant jamais de grade III, IV et de décès, qu'avec l'association Rituximab-polychimiothérapie.

En pratique, en cas d'atteinte cutanée étendue ne pouvant pas être traitée par radiothérapie, il est licite de discuter un traitement par Rituximab en monothérapie ou l'association du Rituximab avec une polychimiothérapie contenant une dose modérée d'anthracyclines (miniCHOP) en fonction des co-morbidités du patient.

Par ailleurs, en cas de rechute après l'arrêt du Rituximab, il n'y a pas d'intérêt à reprendre ce dernier et l'association Rituximab et miniCHOP (ou même miniCOP) apparaît être une bonne alternative thérapeutique au Rituximab seul au niveau du rapport bénéfice / risque chez ces patients fragiles.

Afin d'étudier l'efficacité, la tolérance et la survie globale d'un traitement par MiniCHOP en association au Rituximab chez ces sujets atteints de LCBMI, il conviendrait de réaliser, à l'avenir, une étude sur une plus grande série de patients.

VII/ Bibliographie :

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005 May 15;105(10):3768-85.
2. Willemze R, Meijer CJ. Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC. *J Cutan Pathol*. 2006 Feb;33 Suppl 1:18-26.
3. Lennert K. [Non-Hodgkin's lymphomas: principles and application of the Kiel classification]. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1992;76:1-13.
4. Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, Kapanci Y, Rilke F, Kelenyi G, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet*. 1988 Feb 6;1(8580):292-3.
5. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood*. 1997 Jul 1;90(1):354-71.
6. Slater DN. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of two giants. *Br J Dermatol*. 2005 Nov;153(5):874-80.
7. Willemze R. Primary cutaneous B-cell lymphoma: classification and treatment. *Curr Opin Oncol*. 2006 Sep;18(5):425-31.
8. Fernandez-Vazquez A, Rodriguez-Peralto JL, Martinez MA, Platon EM, Algara P, Camacho FI, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphoma: the relation between morphology, clinical presentation, immunohistochemical markers, and survival. *Am J Surg Pathol*. 2001 Mar;25(3):307-15.

9. Zackheim HS, Vonderheid EC, Ramsay DL, LeBoit PE, Rothfleisch J, Kashani-Sabet M. Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Nov;43(5 Pt 1):793-6.
10. Garbe C, Stein H, Dienemann D, Orfanos CE. *Borrelia burgdorferi*-associated cutaneous B cell lymphoma: clinical and immunohistologic characterization of four cases. *J Am Acad Dermatol*. 1991 Apr;24(4):584-90.
11. Cerroni L, Zochling N, Putz B, Kerl H. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol*. 1997 Sep;24(8):457-61.
12. Kutting B, Bonsmann G, Metze D, Luger TA, Cerroni L. *Borrelia burgdorferi*-associated primary cutaneous B cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralesional injection of interferon alfa-2a. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Feb;36(2 Pt 2):311-4.
13. Bogle MA, Riddle CC, Triana EM, Jones D, Duvic M. Primary cutaneous B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Sep;53(3):479-84.
14. Wechsler J, Bagot M. Primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Semin Cutan Med Surg*. 2000 Jun;19(2):130-2.
15. Vermeer MH, Geelen FA, van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts ML, van Vloten WA, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. *Arch Dermatol*. 1996 Nov;132(11):1304-8.
16. Hembury TA, Lee B, Gascoyne RD, Macpherson N, Yang B, House N, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Clin Pathol*. 2002 Apr;117(4):574-80.
17. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Meijer CJ, Cerroni L, Bernengo M, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 15;19(16):3602-10.

18. Nagatani T, Miyazawa M, Matsuzaki T, Hayakawa H, Iemoto G, Kim ST, et al. Cutaneous B-cell lymphoma consisting of large cleaved cells with multilobated nuclei. *Int J Dermatol*. 1993 Oct;32(10):737-9.
19. Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K, Jansen PM, Hallermann C, Willemze R, et al. Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Blood*. 2005 May 1;105(9):3671-8.
20. Grange F, Petrella T, Beylot-Barry M, Joly P, D'Incan M, Delaunay M, et al. Bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Blood*. 2004 May 15;103(10):3662-8.
21. Meziane M, Hesse S, Chetaille B, Bien-Aimee A, Grob JJ, Richard MA. [Cutaneous large B-cell leg-type lymphoma occurring on a leg burn.]. *Ann Dermatol Venereol*. 2009 Nov;136(11):791-4.
22. Kodama K, Massone C, Chott A, Metze D, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood*. 2005 Oct 1;106(7):2491-7.
23. Zelenetz AD, Chu G, Galili N, Bangs CD, Horning SJ, Donlon TA, et al. Enhanced detection of the t(14;18) translocation in malignant lymphoma using pulsed-field gel electrophoresis. *Blood*. 1991 Sep 15;78(6):1552-60.
24. Geelen FA, Vermeer MH, Meijer CJ, Van der Putte SC, Kerkhof E, Kluin PM, et al. bcl-2 protein expression in primary cutaneous large B-cell lymphoma is site-related. *J Clin Oncol*. 1998 Jun;16(6):2080-5.
25. Fink-Puches R, Wolf IH, Zalaudek I, Kerl H, Cerroni L. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphoma with rituximab. *J Am Acad Dermatol*. 2005 May;52(5):847-53.

26. Busschots AM, Geerts ML, Mecucci C, Stul M, Cassiman JJ, van den Berghe H. A translocation (8;14) in a cutaneous large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 1993 May;99(5):615-21.
27. Monni O, Joensuu H, Franssila K, Klefstrom J, Alitalo K, Knuutila S. BCL2 overexpression associated with chromosomal amplification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 1997 Aug 1;90(3):1168-74.
28. Child FJ, Scarisbrick JJ, Calonje E, Orchard G, Russell-Jones R, Whittaker SJ. Inactivation of tumor suppressor genes p15(INK4b) and p16(INK4a) in primary cutaneous B cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2002 Jun;118(6):941-8.
29. Michaelis S, Kazakov DV, Schmid M, Dummer R, Burg G, Kempf W. Hepatitis C and G viruses in B-cell lymphomas of the skin. *J Cutan Pathol*. 2003 Jul;30(6):369-72.
30. Senff NJ, Willemze R. The applicability and prognostic value of the new TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: results on a large cohort of primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the system used by the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157(6):1205-11.
31. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007 Jul 15;110(2):479-84.
32. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, Maubec E, Bagot M, Vergier B, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol*. 2007 Sep;143(9):1144-50.

33. Willemze R, Meijer CJ, Scheffer E, Kluin PM, Van Vloten WA, Toonstra J, et al. Diffuse large cell lymphomas of follicular center cell origin presenting in the skin. A clinicopathologic and immunologic study of 16 patients. *Am J Pathol.* 1987 Feb;126(2):325-33.
34. Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, Baliva G, Rupoli S, et al. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 20;24(9):1376-82.
35. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ, Vermeer MH, Noordijk EM, Willemze R. Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-Cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification. *Arch Dermatol.* 2007 Dec;143(12):1520-6.
36. Grange F, Maubec E, Bagot M, Beylot-Barry M, Joly P, Dalle S, et al. Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. *Arch Dermatol.* 2009 Mar;145(3):329-30.
37. Posada Garcia C, Florez A, Pardavila R, Garcia-Cruz A, Amador L, Alvarez M, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type, successfully treated with rituximab plus chemotherapy. *Eur J Dermatol.* 2009 Jul-Aug;19(4):394-5.
38. Fierro MT, Savoia P, Quaglino P, Novelli M, Barberis M, Bernengo MG. Systemic therapy with cyclophosphamide and anti-CD20 antibody (rituximab) in relapsed primary cutaneous B-cell lymphoma: a report of 7 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Aug;49(2):281-7.
39. Guyot A, Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bagot M. Combined treatment with rituximab and anthracycline-containing chemotherapy for primary cutaneous large B-cell lymphomas, leg type, in elderly patients. *Arch Dermatol.* 2010 Jan;146(1):89-91.
40. Morales AV, Advani R, Horwitz SM, Riaz N, Reddy S, Hoppe RT, et al. Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Dec;59(6):953-7.

41. Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood*. 2004 Nov 1;104(9):2635-42.
42. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene*. 2003 Oct 20;22(47):7359-68.
43. Taylor RP, Lindorfer MA. Drug insight: the mechanism of action of rituximab in autoimmune disease--the immune complex decoy hypothesis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Feb;3(2):86-95.
44. Iacona I, Lazzarino M, Avanzini MA, Rupolo M, Arcaini L, Astori C, et al. Rituximab (IDEC-C2B8): validation of a sensitive enzyme-linked immunoassay applied to a clinical pharmacokinetic study. *Ther Drug Monit*. 2000 Jun;22(3):295-301.
45. Regazzi MB, Iacona I, Avanzini MA, Arcaini L, Merlini G, Perfetti V, et al. Pharmacokinetic behavior of rituximab: a study of different schedules of administration for heterogeneous clinical settings. *Ther Drug Monit*. 2005 Dec;27(6):785-92.
46. Cartron G, Blasco H, Painsaud G, Watier H, Le Guellec C. Pharmacokinetics of rituximab and its clinical use: thought for the best use? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007 Apr;62(1):43-52.
47. Blasco H, Chatelut E, de Bretagne IB, Congy-Jolivet N, Le Guellec C. Pharmacokinetics of rituximab associated with CHOP chemotherapy in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009 Oct;23(5):601-8.
48. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009 May 14;113(20):4834-40.

49. Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, Dede DS, Dizdar O, Altundag K, et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma*. 2007 Jul;48(7):1307-12.
50. Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol*. 2000 Sep;18(17):3135-43.
51. Maloney DG. Rituximab for follicular lymphoma. *Curr Hematol Rep*. 2003 Jan;2(1):13-22.
52. Coiffier B. Rituximab therapy in malignant lymphoma. *Oncogene*. 2007 May 28;26(25):3603-13.
53. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, 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 Nov 15;104(10):3064-71.
54. Dundar Y, Bagust A, Hounscome J, McLeod C, Boland A, Davis H, et al. Rituximab for the first-line treatment of stage III/IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Health Technol Assess*. 2009 Jun;13 Suppl 1:23-8.
55. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):235-42.
56. Coiffier B. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a look over the past decade. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006 Oct;7 Suppl 1:S7-13.

57. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4117-26.
58. Byrd JC, Rai K, Peterson BL, Appelbaum FR, Morrison VA, Kolitz JE, et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood*. 2005 Jan 1;105(1):49-53.
59. Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Oncologist*. 2006 Apr;11(4):375-83.
60. Kasamon YL, Swinnen LJ. Treatment advances in adult Burkitt lymphoma and leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2004 Sep;16(5):429-35.
61. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jun;64(6):913-20.
62. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):216-21.
63. Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, Schmid MH, Burg G. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2000 Mar;136(3):374-8.
64. Kyrtsolis MC, Siakantaris MP, Kalpadakis C, Dimopoulou MN, Vassilakopoulos TP, Kontopidou FN, et al. Favorable outcome of primary cutaneous marginal zone lymphoma treated with intralesional rituximab. *Eur J Haematol*. 2006 Oct;77(4):300-3.

65. Paul T, Radny P, Krober SM, Paul A, Blaheta HJ, Garbe C. Intralesional rituximab for cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2001 Jun;144(6):1239-43.
66. Kerl K, Prins C, Saurat JH, French LE. Intralesional and intravenous treatment of cutaneous B-cell lymphomas with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab: report and follow-up of eight cases. *Br J Dermatol*. 2006 Dec;155(6):1197-200.
67. Gellrich S, Muche JM, Wilks A, Jasch KC, Voit C, Fischer T, et al. Systemic eight-cycle anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in primary cutaneous B-cell lymphomas--an applicational observation. *Br J Dermatol*. 2005 Jul;153(1):167-73.
68. Valencak J, Weihsengruber F, Rappersberger K, Trautinger F, Chott A, Streubel B, et al. Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients. *Ann Oncol*. 2009 Feb;20(2):326-30.
69. Bachelez H. [Cutaneous lymphomas]. *Rev Prat*. 2007 Mar 15;57(5):469-75.
70. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008 Sep 1;112(5):1600-9.
71. Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO, Peker S, Bleck O, Neuber K, et al. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. *Cancer*. 2000 Oct 15;89(8):1835-44.
72. Sabroe RA, Child FJ, Woolford AJ, Spittle MF, Russell-Jones R. Rituximab in cutaneous B-cell lymphoma: a report of two cases. *Br J Dermatol*. 2000 Jul;143(1):157-61.

73. Aboulafia DM. Primary cutaneous large B-cell lymphoma of the legs: a distinct clinical pathologic entity treated with CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Am J Clin Oncol*. 2001 Jun;24(3):237-40.
74. Garbea A, Dippel E, Hildenbrand R, Bleyl U, Schadendorf D, Goerdts S. Cutaneous large B-cell lymphoma of the leg masquerading as a chronic venous ulcer. *Br J Dermatol*. 2002 Jan;146(1):144-7.
75. Bonnekoh B, Schulz M, Franke I, Gollnick H. Complete remission of a primary cutaneous B-cell lymphoma of the lower leg by first-line monotherapy with the CD20-antibody rituximab. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002 Mar;128(3):161-6.
76. Viguié M, Bachelez H, Brice P, Rivet J, Dubertret L. [Cutaneous B-cell lymphoma treatment with rituximab: two cases]. *Ann Dermatol Veneréol*. 2002 Oct;129(10 Pt 1):1152-5.
77. Zinzani PL, Stefoni V, Alinari L, Vianelli N, Baccarani M. Rituximab in heavily pretreated cutaneous B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003 Sep;44(9):1637-8.
78. Brogan BL, Zic JA, Kinney MC, Hu JY, Hamilton KS, Greer JP. Large B-cell lymphoma of the leg: clinical and pathologic characteristics in a North American series. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug;49(2):223-8.
79. Lacouture ME, Baron JM, Jani AB, Laumann AE, Soltani K. Treatment of radiation-relapsing primary cutaneous B-cell lymphoma with an anti-CD20 monoclonal antibody. *Clin Exp Dermatol*. 2005 Jan;30(1):46-8.
80. Pedraz J, Delgado Y, Ballesteros M, Fraga J, García-Díez A, Fernández-Herrera J. [Cutaneous large B-cell lymphoma of the leg]. *Actas Dermosifiliogr*. 2005 May;96(4):237-40.

81. Zinzani PL, Gherlinzoni F, Storti S, Zaccaria A, Pavone E, Moretti L, et al. Randomized trial of 8-week versus 12-week VNCOP-B plus G-CSF regimens as front-line treatment in elderly aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol*. 2002 Sep;13(9):1364-9.
82. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, Vermeer MH, van Baarlen J, Blokx WA, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1581-7.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	3
Abréviations	6
Sommaire	7
I/ Introduction	9
II/ Généralités	11
A/ Lymphomes cutanés primitifs	11
1/ Historique	11
2/ Classification des lymphomes	12
B/ Lymphomes cutanés B à grandes cellules de type membres inférieurs	15
1/ Définition	15
2/ Epidémiologie	15
3/ Clinique	16
4/ Examens complémentaires	18
a/ Histologie	18
b/ Immunophénotypage	18
c/ Aspect moléculaire et génétique	20
d/ Bilan d'extension	20
5/ Pronostic	23
6/ Traitement	23
C/ Rituximab	25
1/ Mode d'action	25
2/ Pharmacocinétique	27
3/ Posologie et mode d'administration	28
4/ Effets secondaires et complications	28
a/ Syndrome de relargage des cytokines	29
b/ Syndrome de lyse tumorale	29

c/ Autres complications	30
5/ Contre-indications	30
6/ Indications du Rituximab en hématologie	30
7/ Indications en médecine interne et pathologies auto-immunes	32
8/ Indications du Rituximab dans les lymphomes cutanés indolents	33
9/ Indications du Rituximab dans les lymphomes cutanés B à grandes cellules de type membre inférieur	34
 III/ <u>Etude</u> : Bénéfice / risque du Rituximab en monothérapie dans les lymphomes cutanés B à grandes cellules des membres inférieurs	 39
 IV/ Discussion	 61
 V/ Conclusion	 65
 VI/ Bibliographie	 66

RITUXIMAB EN MONOTHERAPIE DANS LES LYMPHOMES CUTANES B A GRANDES CELLULES DES MEMBRES INFERIEURS

RESUME :

Introduction : Les lymphomes cutanés B à grandes cellules des membres inférieurs sont des lymphomes rares, de mauvais pronostic touchant des sujets âgés. Le Rituximab, anticorps monoclonal antiCD20, a démontré son efficacité dans les lymphomes ganglionnaires. Il commence à être utilisé dans les lymphomes cutanés B indolents avec succès. L'adjonction de Rituximab à une polychimiothérapie a été rapportée dans les lymphomes cutanés B à grandes cellules des membres inférieurs, avec une bonne réponse mais de nombreux effets secondaires.

Objectif : Evaluation du rapport bénéfice / risque du Rituximab seul dans cette indication.

Patients et méthodes : Etude rétrospective portant sur 8 patients ayant un lymphome cutané B à grandes cellules des membres inférieurs, et ayant été traités par Rituximab.

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponses objectives au traitement à 4 cures. Les critères secondaires étaient les effets secondaires et leur intensité, la survie sans récurrence et la survie globale.

Résultats : Huit patients ont été inclus, l'âge médian était de 80 ans. Tous les patients ont eu du Rituximab en monothérapie. Ce traitement a permis d'obtenir après 4 cures (1 mois) 75% de réponses objectives dont 16% de rémissions complètes. 100% des patients ont récidivé avec une médiane de survie sans récurrence de 5,25 mois. Le Rituximab a été repris seul chez 3 patients, avec 100% de progression. Le Rituximab a été associé à une chimiothérapie chez les 5 autres, avec 80% de réponses objectives. La médiane de survie globale des 8 patients a été de 34 mois. Un seul effet secondaire a été observé sous Rituximab en monothérapie (grade I) contre 40% en association avec une polychimiothérapie.

Conclusions: Notre étude, montre que le Rituximab en monothérapie, et ce quelque soit la ligne de traitement antérieure, induit un taux de réponses objectives peu éloigné de l'association Rituximab-polychimiothérapie mais avec une absence de maintien de la réponse thérapeutique. Cependant, la tolérance du Rituximab en monothérapie est nettement meilleure que celle de l'association à une polychimiothérapie, aboutissant à un rapport bénéfice / risque voisin. Une alternative pourrait être l'association Rituximab-miniCHOP dont le rapport bénéfice / risque doit être étudié sur davantage de cas.

Mots-clés : Lymphome cutané B, Type membre inférieur, Rituximab