

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 149

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Hématologie Clinique, option Maladie du sang

par

Marion LOIRAT

née le 07/12/1984 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le *16 septembre 2014*

Evaluation de l'allogreffe en première ligne thérapeutique dans la prise en charge des patients de moins de 65 ans atteints d'un lymphome T périphérique.

Président du Jury : Monsieur le Professeur Philippe Moreau

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Steven Le Gouill

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Mohammed Hamidou
Monsieur le Docteur Patrice Chevallier
Madame le Docteur Béatrice Mahé

Remerciements

Je tiens avant tout à remercier les membres du Jury

Monsieur le Professeur Philippe Moreau

Pour avoir accepté de présider mon jury de thèse

Pour l'accueil dans le service et pour m'avoir permis de découvrir l'hématologie

Pour votre accompagnement dans mon cursus

Monsieur le Professeur Steven Le Gouill

Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et m'avoir fait confiance dans ce travail

Pour me soutenir dans mes projets de recherche au laboratoire

Monsieur le Professeur Mohammed Hamidou

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury

Pour votre enseignement au cours de mes années d'externat

Monsieur le Docteur Patrice Chevallier

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury

Pour m'avoir aidée au cours de mon semestre au secteur stérile

Madame le Docteur Béatrice Mahé

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury

Pour m'avoir soutenue pendant mon semestre en hôpital de jour

Je souhaite également remercier l'ensemble des autres personnes ayant participé à ma formation professionnelle

Monsieur le Docteur Thomas Gastinne

Pour m'avoir soutenue durant tout mon cursus et en particulier pendant mon premier semestre dans le service d'hématologie conventionnelle

Pour être à l'écoute et toujours disponible

Les autres médecins des services d'hématologie clinique et biologique, en particulier Pierre, Jacques et Nicolas.

Les médecins des autres services que j'ai rencontrés au cours de mon internat : ceux du service de radiologie du CHD de Saint Nazaire, ceux du service d'onco-hématologie du CHD de La Roche Sur Yon et enfin ceux du service de réanimation du CHD de La Roche Sur Yon.

Je remercie également le Docteur Christophe Leux pour sa collaboration apportée à ce travail.

Je remercie également l'ensemble de mes co-internes et plus particulièrement Anne et Benoit, pour avoir été présents à mes débuts (et parfois autant en galère que moi) et Elsa (à quand un semestre ensemble ??).

Je souhaite également remercier ma famille et mes proches

A Vincent, pour tout ce que tu m'as apporté et pour tout ce qui nous attend. Merci de me supporter chaque jour, merci de ta patience et de ton soutien.

A Zoé, tant d'émotions vécues depuis ta naissance. Te voir grandir me remplit de bonheur tous les jours.

A mes parents, pour votre soutien permanent tant dans ma vie professionnelle que dans ma vie personnelle.

A mes frères et sœurs, pour leur disponibilité permanente.

A Sophie et Auriane (pour qui une soirée sans paillette n'est pas une vraie soirée), à Florence et Claire (fidèles amies depuis le début de la fac), à Carelle (LLKKPP ??) et Etienne (diving, two times, forty-five minutes...).

A la Saint Nazaire team, Benoit, Ludovic, Edouard et Laurent. Merci d'avoir arrêté le free fight ! et aux autres compagnons de bières et dominicaux : Lucile, Clairette, Michel.

A des amis plus récents mais néanmoins indispensables : Fanny (souris chaos ??), Marie, Tom patate.

A Perrine et Cécile, mes plus anciennes amies, nos retrouvailles se font plus rares mais toujours très appréciées.

Sommaire

I) Introduction1

II) Lymphopoïèse T et rappels sur les lymphomes T périphériques6

1) La lymphopoïèse T 7

- a) Du thymocyte au lymphocyte T
- b) Les marqueurs antigéniques du lymphocyte T
- c) Les lymphocytes Natural Killer (NK)

2) Du lymphocyte T au lymphome T 13

3) Les différents types histologiques.....16

- a) Les lymphomes T périphériques sans autre précision
- b) Les LAID
- c) Les lymphomes T anaplasiques ALK+
- d) Les lymphomes T anaplasiques ALK –
- e) Les lymphomes T gamma delta
- f) Les lymphomes T NK nasal
- g) Les formes entéropathies

4) Le diagnostic..... 25

- a) Présentation clinique
- b) La biologie
- c) Les examens complémentaires
- d) L'analyse histologique et l'immunophénotypage

5) Les facteurs pronostics..... 29

- a) Le stade Ann Arbor
- b) L'index de pronostic international (IPI)
- c) Le PIT
- d) L'ITCL

III) Prise en charge thérapeutique actuelle des lymphome T	
périphériques chez le sujet jeune	34
1) La chimiothérapie d'induction	36
2) L'autogreffe	40
3) L'allogreffe	45
IV) L'allogreffe dans la prise en charge des lymphomes T : étude rétrospective	
monocentrique de 49 cas	48
1) Objectif de l'étude.....	50
2) Matériels et méthodes.....	50
3) Analyses statistiques	52
4) Résultats.....	53
a) Caractéristiques des patients inclus, schéma d'induction	
b) Réponse au traitement et devenir des patients	
- Cas des patients allogreffés	
- Cas des patients non greffés	
- Analyses univariées, recherche de paramètres influençant la SG ou la SSP	
chez les patients ayant pu bénéficier d'une allogreffe	
5) Discussion.....	72
a) Les limites de notre étude	
b) Apport de notre étude sur la question de l'allogreffe dans les PTCLs	
c) Améliorer le traitement d'induction	
d) Perspective, quelle place aujourd'hui pour l'allogreffe ?	
V) Conclusion	81
Références bibliographiques	84

Liste des figures

Figure 1.	Répartition des pathologies lymphomateuses en France	2
Figure 2.	L'hématopoïèse depuis la cellule souche hématopoïétique	7
Figure 3.	Etapas de l'évolution du lymphocyte T au sein du thymus	9
Figure 4.	Le TCR et son CD3	11
Figure 5.	Lymphopoïèse T	12
Figure 6.	Classification des lymphomes T	15
Figure 7.	SG des patients ayant bénéficié d'une autogreffe de moelle selon l'étude de Reimer	41
Figure 8.	SG à la date du diagnostic. Ensemble des patients	57
Figure 9.	SSP à la date du diagnostic. Ensemble des patients	57
Figure 10.	SG des patients allogreffés à la date de la greffe	63
Figure 11.	SSP des patients allogreffés à la date de la greffe	63
Figure 12.	SG des patients à la date du diagnostic	66
Figure 13.	SSP des patients à la date du diagnostic	66
Figure 14.	Analyse de la SSP selon le statut de la maladie à la greffe	66

Liste des tableaux

Tableau 1.	Caractéristiques des différents types histologiques des PTCL	23-24
Tableau 2.	Comparaison des profils d'expression phénotypique des principales lymphopathies T	28
Tableau 3.	La classification Ann Arbor	30
Tableau 4.	L'index de pronostic international	31
Tableau 5.	PTCL et chimiothérapie	39
Tableau 6.	Etudes rétrospectives évaluant la place de l'autogreffe en première ligne ...	43
Tableau 7.	Etudes rétrospectives évaluant la place de l'autogreffe en première ligne ...	44
Tableau 8.	Etudes évaluant la place de l'allogreffe en rechute	47
Tableau 9.	Caractéristiques des patients au diagnostic.....	55
Tableau 10.	Caractéristiques des patients à la greffe	59
Tableau 11.	Caractéristiques des patients allogreffés selon le type histologique.....	60
Tableau 12.	SG des patients en fonction des groupes	67
Tableau 13.	SSP des patients en fonction des groupes	67

Tableau 14. Facteurs influençant la SSP chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe	69
--	----

Tableau 15. Facteurs influençant la SG chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe	70
---	----

Liste des abréviations

ACVBP :	Doxorubicine, Endoxan, Vindesine, Prednisone
ATLL :	Leucémie/lymphome T de l'adulte
BEAM :	Carmustine, Etoposide, Aracytine, Melphalan
CD :	Cluster de différenciation
CHOP :	Doxorubicine, Endoxan, Oncovin, Prednisone
CMH :	Complexe majeur d'histocompatibilité
CSH :	Cellule souche hématopoïétique
CSL :	Cellule souche lymphoïde
CSM :	Cellule souche myéloïde
CSP :	Cellules souches périphériques
GVH :	Greffe versus hôte
GVL :	Greffe versus lymphome
ICT :	Irradiation corporelle totale
IL :	Interleukine
IP :	Immuno-phénotypage
IPI :	Index de Pronostic International
LAGC :	Lymphome anaplasique à grandes cellules
LAID :	Lymphome angio-immunoblastique disséminé
LAL T :	Leucémie aiguë lymphoblastique de type T
LDH :	Lactate déshydrogénase
LGL T :	Leucémie à grands lymphocytes T
LNH :	Lymphome non Hodgkinien

LPL-T : Leucémie prolymphocytaire T
LT/NK : Lymphome T/NK nasal
LTP : Lymphome T périphériques
MAC : Conditionnement Myéloablatif
MLG : Mortalité liée à la greffe
MP : Maladie progressive
MS : Maladie stable
RC : Rémission complète
RIC : Conditionnement à intensité réduite
RP : Rémission partielle
SG : Survie globale
SSE : Survie sans évènement
SSP : Survie sans progression

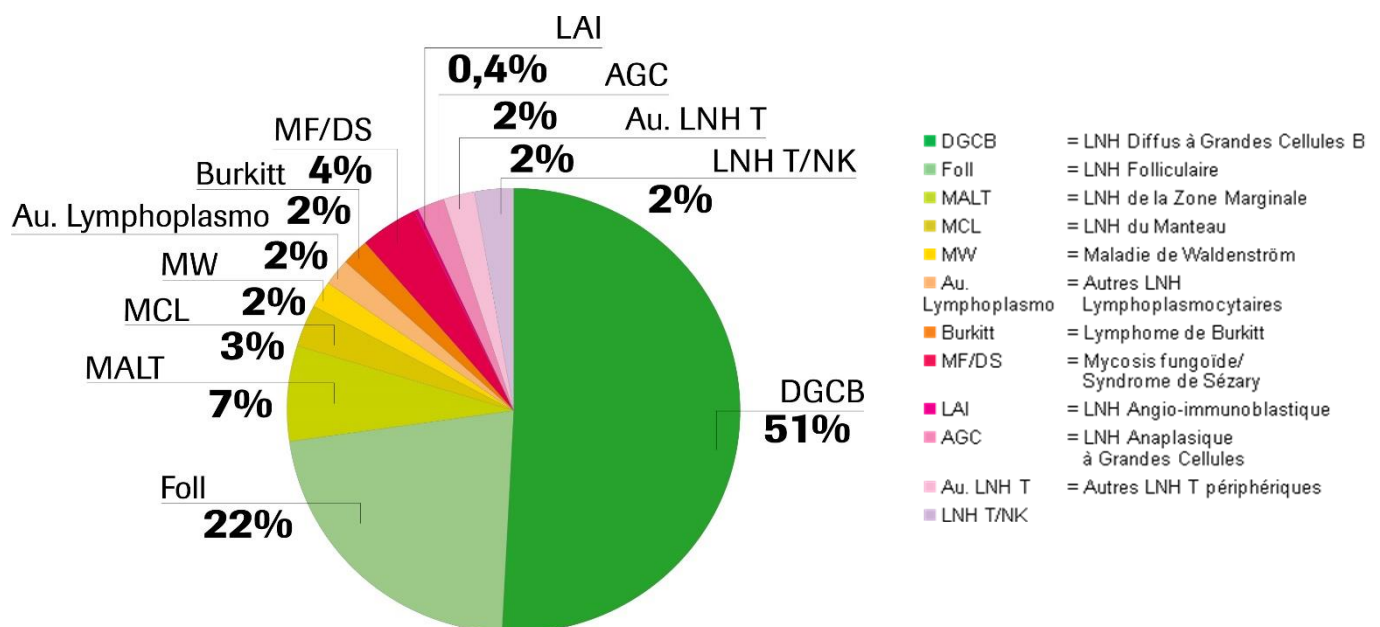
I) Introduction

Les lymphomes sont des pathologies malignes qui trouvent leur origine dans la prolifération anormale de cellules lymphocytaires issues des lignées B ou T.

Les lymphomes T périphériques (LTP) correspondent à une classe de lymphome non Hodgkinien de haut grade de malignité. Ils sont répartis en plusieurs groupes histologiques [1].

Leur incidence est faible, les LTP représentent 5 à 6% des hémopathies lymphoïdes et 10 à 15% des lymphomes dans les pays occidentaux [2]. Il existe une variabilité géographique, avec une incidence accrue sur le continent asiatique. Environ 6000 nouveaux cas sont déclarés par an [3].

Figure 1 : Répartition des pathologies lymphomateuses en France



D'après Morton LM et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood 2006 Jan 1 ; 107(1) : 265-276

L'âge médian des patients atteints d'un LTP est de 64 ans. Il existe une nette prédominance masculine (69%) [4]. Il s'agit d'une pathologie agressive, mettant en jeu le pronostic vital mais potentiellement curable, avec une thérapeutique initiale. Devant le diagnostic de LTP, la prise en charge doit être rapide, et souvent basée sur de la chimiothérapie à forte dose associée à une intensification thérapeutique.

Le pronostic avec les thérapeutiques actuelles reste encore trop sombre particulièrement en comparaison aux lymphopathies de phénotype B [5]. En 1999, le Pr C. Gisselbrecht rapportait l'expérience du groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (protocole LNH87) [6]. L'étude démontre que la survie globale (SG) ainsi que la survie sans évènement (SSE) à 5 ans des LTP sont significativement inférieures par rapport à celles des lymphomes B de haut grade (54% versus 41% et 42% versus 33%). Cette étude montre également que les patients atteints d'un LTP présentent le plus souvent un tableau clinique et paraclinique plus sévère par rapport aux lymphomes agressifs de phénotype B.

Devant l'incidence faible de la maladie et son caractère très hétérogène, il existe peu de publications pouvant faire référence sur la prise en charge thérapeutique de ces patients. Si la prise en charge des patients de moins de 60 ans repose principalement sur la chimiothérapie intensive, il n'existe pas de stratégie thérapeutique standard, laissant ainsi plusieurs questions encore non résolues : quelle chimiothérapie proposée ? Quelle place faut-il réserver à l'intensification thérapeutique ? Faut-il préférer la chimiothérapie seule ou une autogreffe de consolidation voire une allogreffe en première ligne ? etc ..

Globalement, les polychimiothérapies de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone) sont largement utilisées en première intention. L'intensification thérapeutique avec autogreffe est fréquemment discutée chez les patients initialement répondeurs et avec un état général permettant d'accéder à ce type de traitement [7]. Très récemment, en 2012, D'amore *et al* ont publié une étude prospective ayant inclus 160 patients dont 112 ont pu bénéficier d'une autogreffe en première ligne de traitement [8]. Les SG à 3 ans et à 5 ans dans cette étude sont respectivement de 57% et 51% pour des

survies sans progression (SSP) de 48 et 44%. Des résultats particulièrement encourageants qui pour certains valident cette approche.

Pour autant, ces résultats en SG comme en SSP dans les LTP, et ceci quelle que soit l'approche thérapeutique choisie, sont encore loin d'être à la hauteur de ceux obtenus dans les lymphomes B de haut grade. Devant les résultats décevants de la chimiothérapie conventionnelle intensive ou non, l'allogreffe peut apparaître comme une option thérapeutique pertinente grâce au bénéfice potentiel de l'effet greffon contre lymphome (GVL) avec cependant un risque de mortalité liée à la greffe (MLG) plus importante que celle liée à l'autogreffe [9].

Chimiothérapie seule, autogreffe, allogreffe, il existe donc plusieurs alternatives thérapeutiques face à un patient présentant un LTP. La chimiothérapie plus ou moins intensive avec ou sans autogreffe de consolidation est l'option la plus fréquemment offerte aux patients. La stratégie dans le service d'hématologie du CHU de Nantes a consisté, après une chimiothérapie intensive, à proposer systématiquement une allogreffe en cas de donneur compatible disponible. Cette stratégie repose notamment sur un travail rétrospectif mené en 2008 dans le cadre de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) par Le Pr S. Le Gouill. [9]. L'étude multicentrique et rétrospective avait analysé le devenir de 77 patients atteints d'un LTP et ayant pu bénéficier d'une allogreffe avec conditionnement myélo-ablatif ou non. A 5 ans, la SG des patients est de 57%, la SSE de 53% et la MLG de 33%. Ces résultats globalement prometteurs, car s'adressant à des patients en rechute, ont motivé l'équipe nantaise à proposer une allogreffe plus tôt dans la prise en charge des patients et ceci dès la première ligne.

Notre travail de thèse rapporte cette expérience monocentrique et prospective d'allogreffe en première intention chez des patients atteints de LTP. Tous les résultats présentés dans ce travail le sont en « intention de greffer », c'est à dire analysés à partir de la date du diagnostic et ceci pour tous les patients présentant un LTP. Quarante neuf patients ont ainsi été pris en charge entre 2004 et 2012.

Nous commencerons notre thèse par un rappel sur la lymphopoïèse T puis nous présenterons les différentes entités de LTP, leurs caractéristiques histologiques, leur

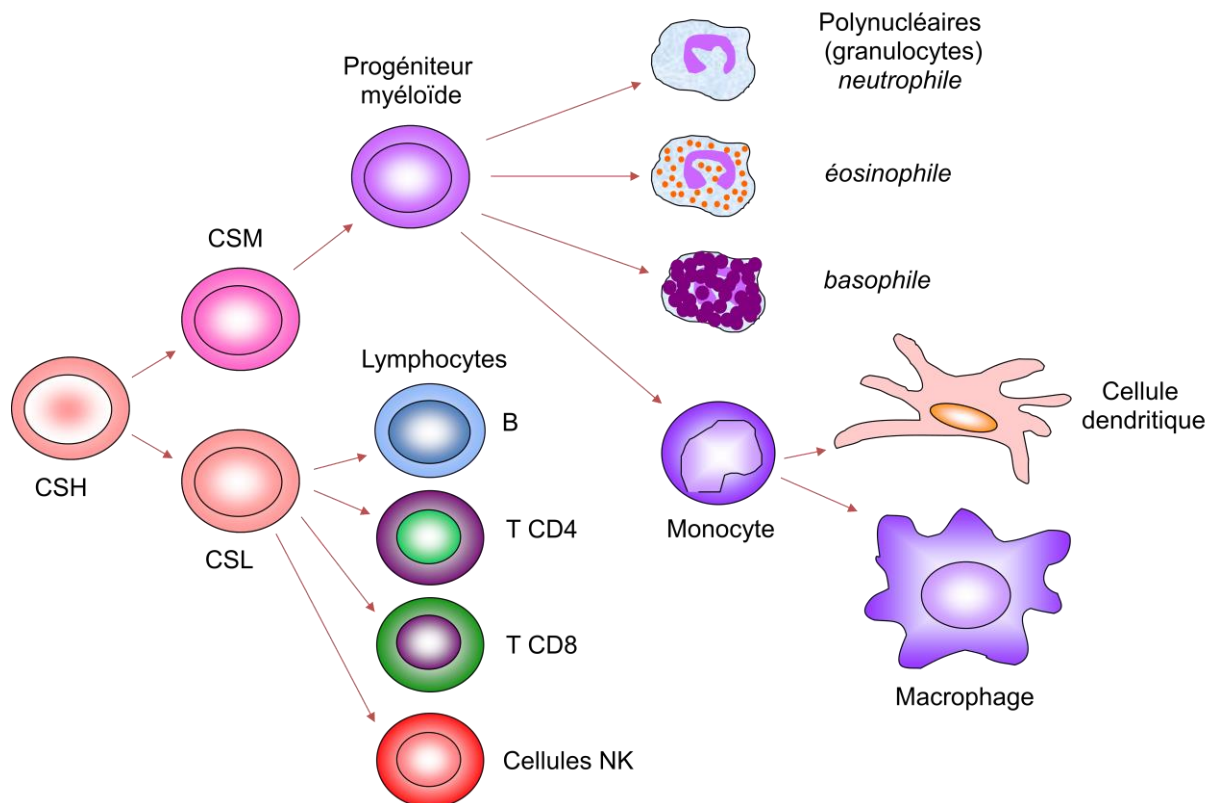
présentation clinique puis nous aborderons l'aspect thérapeutique actuellement proposé dans la prise en charge des LTP des sujets jeunes (moins de 65 ans), en discutant particulièrement la place donnée à l'allogreffe. Nous exposerons ensuite les données des 49 patients inclus dans l'étude. La dernière partie de notre travail mettra en perspective nos résultats avec ceux de la littérature.

II) Lymphopoïèse T et rappels sur les lymphomes T périphériques

1) La lymphopoïèse T

Les lymphocytes T sont des acteurs majeurs de l'immunité à médiation humorale et cellulaire [10]. Le rôle joué par le thymus dans la maturation et la différenciation des lymphocytes T est connu depuis le début des années 60 [11].

Figure 2 : L'hématopoïèse depuis la cellule souche hématopoïétique



Comme toutes les cellules sanguines, la cellule souche lymphoïde a pour origine une cellule souche pluripotente hématopoïétique (CSH). La CSH évolue en cellule souche lymphoïde (CSL) et en cellule souche myéloïde (CSM). La CSL se différencie ensuite en précurseur des lymphocytes B ou des lymphocytes T. Les lymphocytes B gagnent ensuite les organes lymphoïdes secondaires (ganglions et rate). Quant à la différenciation terminale des lymphocytes T, elle se fait dans le thymus qui permet l'acquisition de la spécificité immunitaire [12]. Seule l'évolution et la différenciation T seront développées dans ce paragraphe.

a) Du thymocyte au lymphocyte T

Les précurseurs des lymphocytes T sont les préthymocytes. Au cours des différentes étapes de sa maturation, la cellule T va exprimer différents marqueurs antigéniques appelés cluster de différenciation (CD) et modifier puis réarranger son récepteur, le TCR [13].

Les précurseurs commencent leur prolifération et leur différenciation vers le stade de préthymocyte dans la zone sous-capsulaire de la corticale thymique. A ce stade, la cellule est dite double négative car elle n'exprime ni le CD4 ni le CD8. D'autres marqueurs sont exprimés tels le CD38 (marqueur commun à tous les progéniteurs hématopoïétiques) ou le CD71 (marqueur de prolifération). Au contact de la zone profonde de la corticale thymique, le thymocyte devient double positif co-exprimant à la fois le CD4 et le CD8. Il va alors subir un premier processus dit de sélection positive qui aboutit à l'expression d'un seul de ces deux antigènes [14]. Cette sélection est sous l'influence du TCR qui reconnaît les molécules

du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) exprimées par les cellules épithéliales thymiques. Le processus de sélection peut être ainsi simplifié :

- Si le TCR reconnaît les molécules du CMH de classe I, la cellule T devient CD8+.
- Si le TCR reconnaît les molécules du CMH de classe II, la cellule T devient CD4+.
- A l'inverse, les cellules dont le TCR ne peut reconnaître l'un des deux CMH ne sont pas viables et entrent en apoptose (95% des cellules).

Chaque cellule T ainsi sélectionnée ne pourra alors reconnaître que son CMH spécifique.

Au terme de cette étape cruciale, le thymocyte migre vers la zone médullaire du thymus, l'expression de l'antigène CD1 est perdue et il se divise en deux populations : celle exprimant le CD4+, et celle exprimant le CD8+. Les cellules portant le marqueur antigénique CD4 sont dites cellules T auxiliaires, celles portant le CD8 sont appelées cellules T cytotoxiques.

Au niveau de la zone médullaire, les thymocytes évolueront ensuite en thymocytes matures. Ils vont alors subir une sélection négative et être soumis à la reconnaissance des complexes CMH-Antigène du soi présentés par les cellules médullaires thymiques [15]. Lors de cette reconnaissance, les lymphocytes ayant une interaction forte avec le complexe seront éliminés permettant ainsi la perte des cellules T présentant un récepteur T auto-

réactif de trop forte affinité [16] .

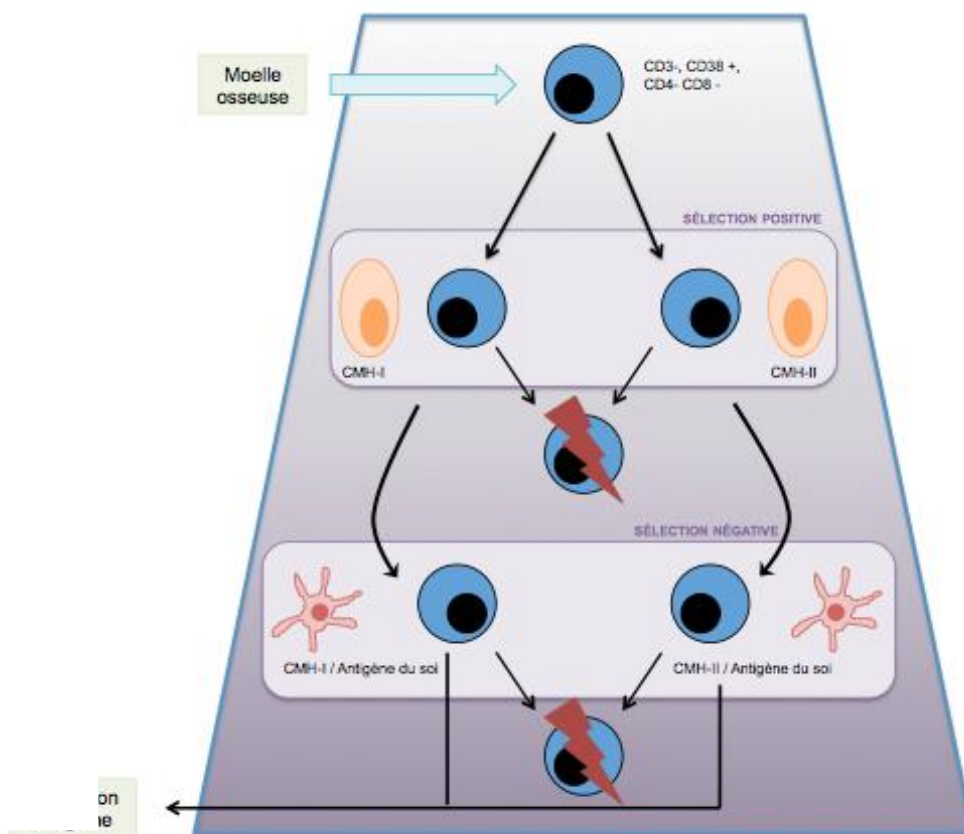


Figure 3 : Etapes de l'évolution du
Zone sous-capsulaire
- stade double négatif

lymphocyte T au sein du thymus

Zone corticale
- stade double positif initial
- mise en place de la sélection positive
- passage au stade simple positif

Zone médullaire

- présence de cellules dendritiques exprimant le CMH
- mise en place de la sélection négative

Les lymphocytes T quittent ensuite le thymus pour gagner la circulation sanguine et continuer leur maturation à la fois dans le sang et le système lymphoïde périphériques. Les cellules T naïves vont ainsi circuler jusqu'à être en contact avec un antigène

permettant dans certains cas la formation des lymphocytes T dits mémoires.

b) Les principaux antigènes des lymphocytes T

- Le complexe TCR-CD3 : Le marqueur principal du lymphocyte T est son récepteur à l'antigène, il est appelé TCR [17]. Il est spécifique du lymphocyte T et exprimé sur tous les lymphocytes T de l'organisme. Un lymphocyte ne possède ainsi qu'un seul type de TCR qui est exprimé en plusieurs exemplaires. Le TCR est un hétérodimère constitué de deux chaînes polypeptidiques. On distingue deux types de cellules T en fonction de la structure moléculaire du TCR, soit celle-ci est constituée de l'association d'une chaîne alpha avec une chaîne bêta (95% des cas), soit il est constitué de l'association d'une chaîne gamma à une chaîne delta [18]. Les deux chaînes sont reliées par un pont disulfure et chaque chaîne est constituée de différentes régions [19] :

- 1- une région V (variable) à l'origine du polymorphisme des TCR et permettant la reconnaissance de l'antigène

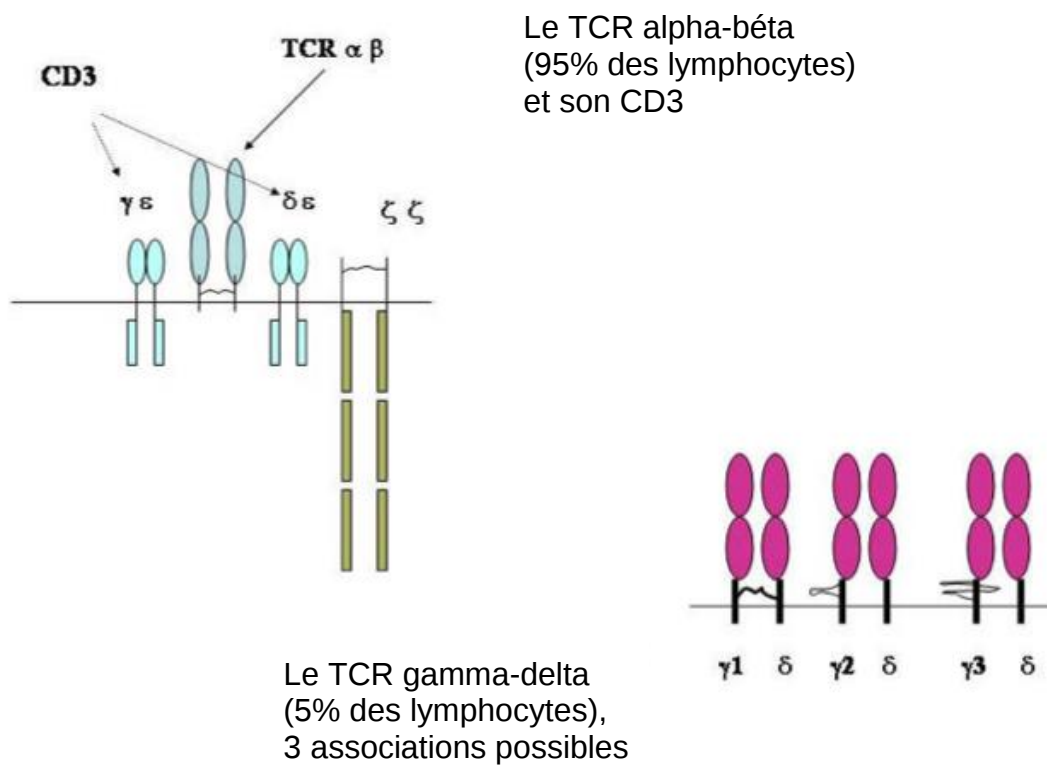
- 2- une région C (constante)

- 3- une région transmembranaire

- 4- une région intracytoplasmique courte

Le rôle du TCR est la reconnaissance de l'antigène. Le CD3 est indispensable au fonctionnement du TCR en permettant la transmission du signal d'activation du TCR quand celui-ci entre en contact avec un peptide antigénique.

Figure 4 : Le TCR et son CD3



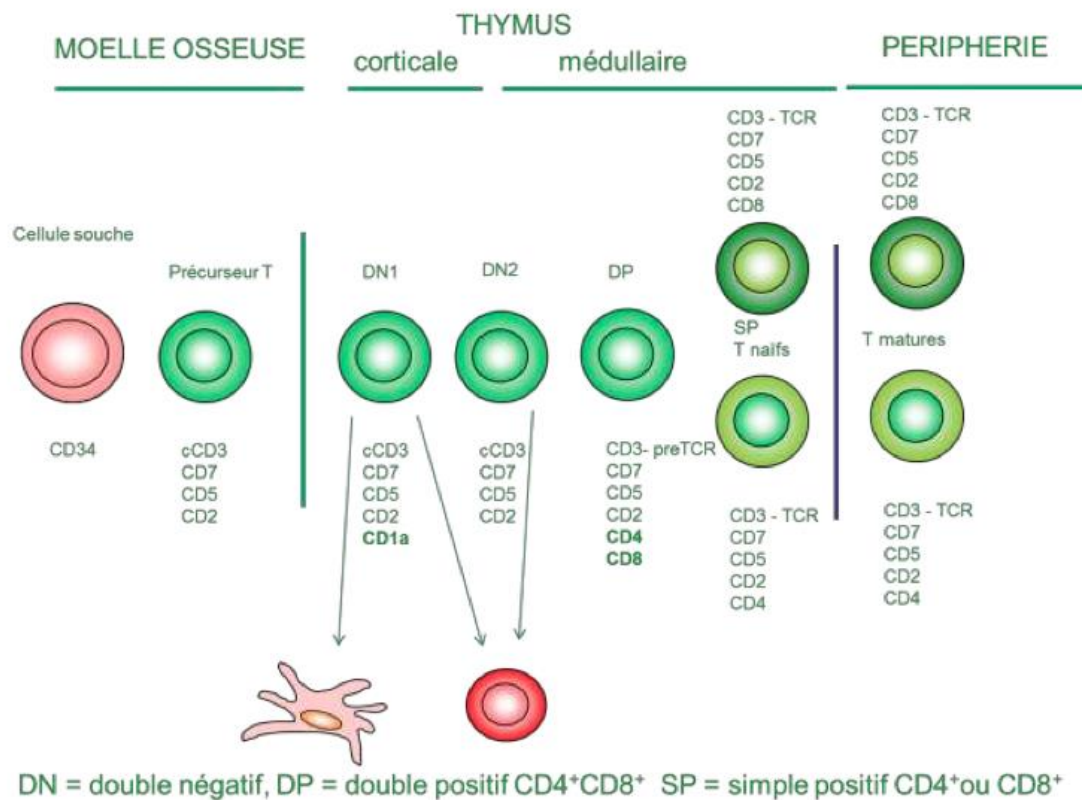
- CD4 et CD8 : les lymphocytes T dits alpha/béta expriment le CD4 ou le CD8. Plus que de simples marqueurs, ces molécules sont des ligands spécifiques du CMH de classe I (lymphocytes T exprimant le CD8) ou II (lymphocytes T exprimant le CD4) et participent ainsi à la reconnaissance de l'antigène. Ils ont également un rôle dans la transduction efficace de signaux d'activation transmis par le récepteur pour l'antigène

- Le CD2 est une molécule d'adhésion, le CD5 permet l'activation des lymphocytes T responsables de la sécrétion d'interleukine 5, le CD7 joue un rôle dans l'activation et l'interaction des lymphocytes B et T.

- Les récepteurs de co-stimulation : CD 28, CTLA-4. Ils participent à l'activation lymphocytaire grâce à la transduction de signaux

- Le CD1 : il est exprimé par le thymocyte lorsque celui-ci se trouve dans la zone corticale thymique. Son expression est perdue au moment de la migration vers la zone médullaire.

Figure 5 : Lymphopoïèse T



c) Les lymphocytes Natural Killer (NK)

Les cellules NK représentent 10% des lymphocytes circulants. Ce sont des lymphocytes qui ne sont ni B ni T et qui n'expriment pas de récepteur spécifique à l'antigène.

Ces cellules naissent à partir du progéniteur lymphoïde commun qui peut ensuite se différencier en progéniteur NK puis en cellules NK mature sous l'action de l'IL-15 produit par les cellules stromales de la moelle osseuse. Au stade mature, ce sont des lymphocytes de grande taille, présentant des granulations intracytoplasmiques (perforine et granzyme). Ces cellules sont dépourvues de CD3, de CD8 et de molécules du TCR. Elles expriment des

antigènes particuliers tels que le CD56, le CD57, le CD16 et les récepteurs kir. Elles ont un rôle majeur dans l'immunité naturelle, la surveillance anti-tumorale et anti-virale.

Les lymphomes issus des cellules NK aboutissent à des entités particulières non T mais dont l'approche thérapeutique est très proche.

2) Du lymphocyte T au lymphome T

Les syndromes lymphoprolifératifs T sont caractérisés par la prolifération monoclonale de cellules lymphoïdes T. Il faut distinguer les hémopathies développées à partir des cellules précurseurs immatures dites lymphoblastiques, qui entrent dans le cadre des leucémies aiguës lymphoblastiques, de celles développées à partir des cellules matures qui par définition entrent dans le cadre des lymphomes. La prolifération non contrôlée de ces cellules est dite clonale comme le montre l'expression d'un TCR identique sur toutes les cellules tumorales.

Au sein de ces hémopathies matures, les lymphomes T sont regroupés arbitrairement selon leur présentation clinique : les formes disséminées, les formes localisées ganglionnaires et les formes localisées extra-ganglionnaires. Cette classification comprend également les formes cutanées que nous ne détaillerons pas au cours de ce travail.

La WHO classification, revue en 2008, définit ainsi la répartition des lymphomes T [20].

a) Les tumeurs dérivées des précurseurs T/NK (prolifération lymphoïde immature) :

- Lymphome ou leucémie aiguë lymphoblastique T
- Lymphome à cellules NK blastoïdes

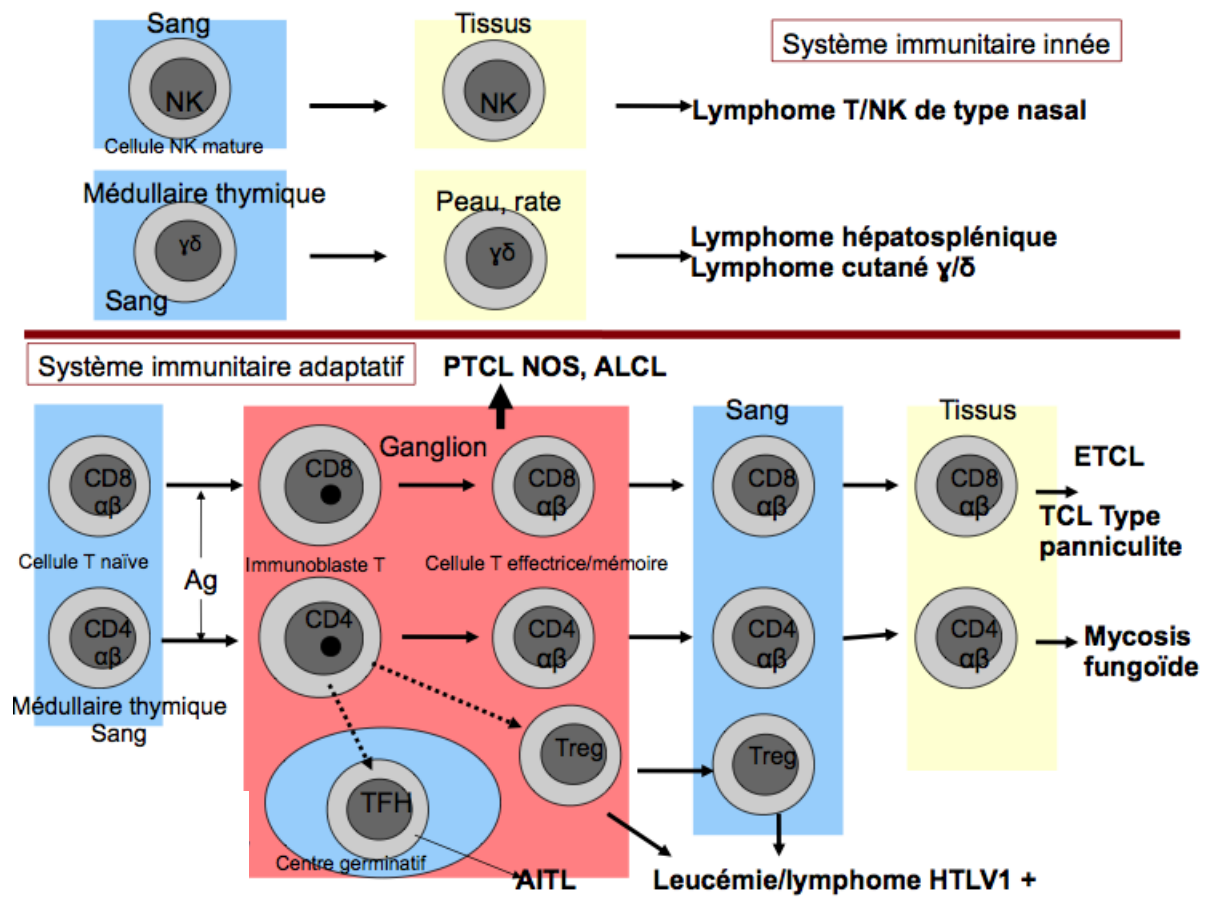
b) Les lymphomes T/NK périphériques (proliférations matures) :

- Formes leucémiques ou disséminées
 - Leucémie prolymphocytaire T

- Leucémie à LGL
- Leucémie à cellules NK agressives
- Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte, associée à HTLV-1
- Formes à présentation ganglionnaire
 - Lymphome T angio-immunoblastique
 - Lymphome T périphérique sans autre spécificité
 - Lymphome anaplasique à grandes cellules
- Formes à présentation extra-ganglionnaire
 - Lymphome t/NK de type nasal
 - Lymphome T intestinal associé à une entéropathie
 - Lymphome T hépatosplénique
 - Mycosis fungoïde/syndrome de sézary
 - Lymphome T avec panniculite sous cutanée
 - Lymphome anaplasique à grandes cellules cutané

c) Les hémopathies inclassables

Figure 6 : Classification des lymphomes T



D'après L de Leval & P. Gaulard Histopathology, 2011, 58

3) Les différents types histologiques

L'ensemble des LNH B et T représente actuellement la 5^{ème} cause de cancer en France, avec plus de 11000 cas découverts en 2011 [20]. Ils touchent préférentiellement les hommes et leur incidence est accrue entre 40 et 60 ans. 10 à 15% des LNH sont des lymphomes T [21]. Comme il a été vu précédemment au sein de la WHO classification, il s'agit d'un groupe de pathologie et non d'une entité précise. Il y a de nombreuses formes histologiques, de nombreuses présentations cliniques et paracliniques et donc des prises en charge thérapeutiques adaptées à chacune d'entre elles. [22].

La forme la plus répandue est le LTP sans autre précision. C'est également la forme la plus variable tant sur le plan clinique que sur le plan anatomopathologique [23]. En Europe et aux USA, la seconde forme la plus fréquente est la lymphadénopathie angio-immunoblastique disséminée (LAID), alors que sur le continent Asiatique ce sont les cas de lymphome NK/T lié à l'EBV et de leucémie/lymphome T de l'adulte liés à l'HTLV1 qui prévalent [24].

Nous avons volontairement exclus de notre étude les lymphomes T cutanés et la leucémie/lymphome T de l'adulte liés à HTLV-1. Le premier de par sa présentation clinique qui amène à une prise en charge par les équipes de dermatologie. Et le second en raison d'une oncogenèse particulière liée au virus HTLV1 et de son extrêmement faible incidence en Europe [25][26]. L'ensemble des caractéristiques de chaque entité est repris dans le tableau numéro 1 (page 23-24).

a) Lymphome T périphérique sans autre précision

Le lymphome T périphérique sans autre précision regroupe 20 à 30% des LTP [27]. Il s'agit du type histologique le plus fréquent en Europe. Il ne correspond pas à une entité précise mais regroupe toutes celles ne pouvant être classées dans les autres catégories, d'où sa grande hétérogénéité. Les patients sont principalement des adultes avec un âge médian de 60 ans. Le sexe ratio est de deux hommes pour une femme [21].

Le mode de déclaration est souvent agressif au plan clinique avec une polyadénopathie diffuse fréquente s'accompagnant de signes généraux. En cas d'atteinte extra-ganglionnaire,

les sites les plus fréquemment atteints sont la moelle osseuse, la peau et le tube digestif. Les formes leucémisées sont rares.

Les caractéristiques histologiques sont très variables et le diagnostic peut être difficile à poser. L'architecture ganglionnaire est entièrement remaniée avec une infiltration massive par la maladie et un effacement de l'architecture normale. Les cellules malignes sont de taille moyenne à large avec un noyau irrégulier nucléolé. Elles expriment un phénotype T (CD2, CD3, CD5, CD7). L'association CD4+/CD8- est le plus fréquemment retrouvée. Un statut double positif, double négatif ou CD4-/CD8+ peut aussi être observé. Le CD52 est exprimé dans 50% des cas. Un réarrangement clonal du gène du TCR est fréquemment retrouvé mais inconstant [28]. Le plus souvent le caryotype est complexe mais aucune translocation récurrente n'a été décrite hormis la t(5;9) responsable de l'expression d'une protéine de fusion oncogénique : ITK-SYK [29].

L'évolution est souvent défavorable et la SG à 5 ans est estimée à 30% pour une SSE de à 20% [30].

b) Lymphomes anaplasiques à grandes cellules, ALK + (LAGC ALK+)

Entité rare touchant préférentiellement l'adulte jeune (avant 30 ans) de sexe masculin, le LAGC ALK+ représente 6 à 8% des cas de LTP chez les adultes et 10 à 20% des lymphomes de l'enfant [31].

La clinique initiale est marquée par une polyadénopathie diffuse pouvant être associée à une splénomégalie et une altération de l'état général, il est fréquemment retrouvé une atteinte extra-ganglionnaire (peau, moelle osseuse, rate, foie). Dans plus de 70% des cas la maladie est d'emblée évoluée au diagnostic avec un stade III et IV de la classification d'Ann Arbor [32].

Sur le plan histologique, l'architecture du ganglion est détruite par une prolifération tumorale diffuse, avec des plages nécrosées, faite de cellules de grande taille, qui infiltrent les voies lymphatiques intra-ganglionnaires. Les cellules malignes expriment le CD30+, ALK et EMA (Epithelial membrane Antigen). Les cellules expriment le plus souvent le CD2, le CD4, le CD5 et le CD45. Le CD3 est positif dans un tiers des cas. La forte expression du récepteur pour l'interleukine 2 met en évidence qu'il s'agit de cellules T activées. De plus, ces tumeurs

sont positives pour la perforine et le granzyme B (protéines associées aux granules cytotoxiques) [33].

Par définition, la présence du réarrangement du gène ALK définit la pathologie. Le gène ALK est situé sur le chromosome 2p23. La t(2;5)(p23;q35) provoque la fusion du gène ALK (sur le chromosome 2) avec celui de la nucléoplasmine (NPM) situé sur le chromosome 5 [34]. Le gène ALK se retrouve alors sous le contrôle du promoteur NPM qui est exprimé de façon constitutionnelle. Cette activation entraîne une transcription continue et ubiquitaire du gène hybride normalement silencieux dans les cellules lymphoïdes. La translocation t(1;2) peut également être retrouvée [35].

Au plan pronostic, les formes ALK+ ont une meilleure sensibilité au traitement et une SG à 5 ans de l'ordre de 70% [30].

c) Lymphomes anaplasiques à grandes cellules ALK- (LAGC ALK-)

Les LAGC ALK- représentent entre 5 et 10% des LTP. Le pic d'incidence de ces lymphomes se situe entre 40 et 65 ans, avec une prédominance masculine. Au diagnostic, les stades III et IV selon la classification d'Ann Arbor sont prépondérants, avec la présence d'adénopathies périphériques disséminées et abdominales. Les atteintes extra-ganglionnaires sont également possibles mais moins fréquentes que dans la forme ALK+ [36].

Les caractéristiques histologiques sont les mêmes que pour les formes ALK+ notamment l'expression du CD30 mais le réarrangement du gène ALK est absent. Le réarrangement du TCR est retrouvé [37].

L'entité ALK- est nettement moins chimio-sensible que celle ayant le réarrangement ALK et son évolution est donc plus péjorative [38]. Selon l'étude de Gascoyne *et al.* parue en 1999, la SG à 5 ans des formes ALK+ est de 79% contre 46% pour les formes ALK- [39].

d) Lymphomes angio-immunoblastique disséminés (LAID)

Deuxième type histologique en Europe après le LTP sans autre précision, le LAID regroupe 15 à 20% des LTP. L'âge moyen de découverte est de 62 ans, avec une atteinte équivalente des hommes et des femmes [40].

Le début de la maladie est souvent brutal avec une atteinte poly-ganglionnaire disséminée systématique, une hépato-splénomégalie et des signes généraux bruyants. Il s'y associe fréquemment des atteintes extra-ganglionnaires : peau, foie et moelle sont souvent envahis. Les atteintes cutanées sont constituées d'éruptions érythrodermiques, de rash morbiliforme ou d'un prurit [41].

Sur le plan biologique, il peut exister des signes d'auto-immunité comme une anémie hémolytique auto-immune (test de coombs érythrocytaire positif dans 50% des cas), la positivité du facteur rhumatoïde ou encore la présence d'anticorps anti-muscle lisse (80% des cas) [42].

L'histologie est typiquement marquée par un effacement partiel ou total de l'architecture du ganglion en relation avec un infiltrat polymorphe associé à une prolifération de cellules dendritiques et une prolifération des veinules endothéliales.

Les cellules malignes sont de phénotype T (CD2+, CD3+, CD5+, CD7+) et souvent CD4. Dans 75 à 90% des cas, il existe un réarrangement clonal des gènes du TCR et un réarrangement des gènes des chaînes lourdes des Immunoglobulines dans 25% des cas .

Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment retrouvées sont les trisomies 3 ou 5 [43].

Le pronostic actuel des LAID est très sombre avec une SG à 2 ans entre 55 et 65% selon les études. Le profond déficit immunitaire induit par la maladie est en partie responsable de nombreux décès de part les complications infectieuses fréquentes associées à cette entité [40].

e) Lymphomes T hépato-spléniques gamma-delta (LTGD)

Variété rare (environ 1,5% des LTP), le LTGD dérive de lymphocytes T cytotoxiques mémoires gamma delta du système immunitaire inné [44]. Le LTGD touche l'adulte jeune (âge médian à 35 ans) de sexe masculin, souvent dans un contexte dysimmunitaire (transplantation d'organe, maladie auto-immune) [45].

La présentation clinique est marquée par une hépato-splénomégalie isolée le plus souvent sans adénopathie périphérique ou profonde, le tout survenant dans un contexte d'altération de l'état général marquée. Les LDH sont élevés dans la majorité des cas. Une thrombopénie d'origine périphérique est constamment retrouvée, le plus souvent en rapport avec un syndrome d'activation macrophagique (hémophagocytose, hyperferritinémie, hypertriglycémie et hypofibrinémie) [46]. Une anémie et une leucopénie sont également fréquentes, témoins d'un envahissement médullaire quasi constant mais modéré.

Sur le plan histologique, le LTGD se caractérise par un envahissement des sinusoides de la pulpe rouge de la rate, des espaces portes hépatiques et des sinus de la moelle osseuse [47]. Sur le plan cytologique, il est retrouvé un monomorphisme des cellules anormales, avec une taille moyenne et une chromatine condensée. L'immunophénotypage est CD2+, CD3+, CD7+, CD5-. Les cellules sont souvent CD4-/CD8-. Elles présentent un phénotype cytotoxique non activé (TIA1+, granzymeB-, perforine-). Le caryotype peut montrer un isochromosome 7q [48].

C'est une forme extrêmement agressive avec une résistance accrue aux chimiothérapies même intensives [49]. Des rémissions prolongées ont été observées chez des patients ayant pu bénéficier d'une allogreffe. La médiane de SG est de 12 à 16 mois [50].

f) Lymphomes T/NK nasal (LT/NK)

Le LT/NK est plus fréquent en Asie et en Amérique centrale et du sud où son incidence est de 15 à 20% contre 5% en occident [51].

L'étiologie de cette entité est peu connue cependant sa prévalence dans les zones géographiques affectées par le virus EBV suggère une implication de ce virus dans sa pathogénèse. La réplication virale est directement en relation avec une atteinte disséminée de la maladie [52].

Le LT/NK touche préférentiellement l'adulte avec là aussi une prédominance masculine. Il se caractérise par une atteinte extra-ganglionnaire, localisée au niveau du tractus aéro-digestif (cavité nasale, aéropharynx, sinus) pouvant se manifester par des symptômes congestifs ou une épistaxis en relation avec la masse tumorale. Cette lésion peut être extensive entraînant alors une destruction de l'hémiface. Le LT/NK peut être associé à une atteinte extra-

ganglionnaire, avec pour localisation préférentielle la peau, les testicules et le tube digestif. Les signes généraux sont fréquents au diagnostic [53].

Au plan histologique, l'infiltrat lymphomateux est diffus, caractérisé par des lésions angiocentriques et angiodestructrices, de la nécrose et de nombreuses cellules inflammatoires. Le phénotype le plus fréquemment observé est CD2+, CD56+. Les marqueurs T ou NK spécifiques sont en général absents [54].

L'évolution est très souvent péjorative. Le pronostic de la maladie a cependant été amélioré ces dernières années avec l'avènement des chimiothérapies intensives intégrant l'asparaginase et la radiothérapie. Les stades III ou IV sont de plus mauvais pronostic avec une SG à 5 ans de l'ordre de 9% contre 40% pour les formes localisées [51].

g) Lymphomes T associés aux entéropathies

Il s'agit d'une forme rare représentant 4 à 5% des LTP avec une incidence accrue dans le Nord de l'Europe (zone de prévalence de la maladie cœliaque). Deux types sont décrits avec les mêmes facteurs de risque génétique que pour la maladie cœliaque : génotype HLA DQ2 ou DQ8. On distingue les lymphomes T associés à une entéropathie (forme I) des lymphomes T monomorphes CD56+ (forme II) [55]. La distinction se fait principalement sur l'analyse histologique des cellules T. De taille plutôt moyenne à grande avec des lésions de la muqueuse adjacente dans la première forme, elles sont majoritairement de petite taille dans les formes monomorphe où la muqueuse intestinale périphérique est saine. Dans le cas où le lymphome T est associé à la maladie cœliaque, leur découverte est le plus souvent concomitante. Cependant l'expression clinique de la maladie cœliaque est limitée et parfois il n'est retrouvé qu'un simple syndrome de malabsorption.

La forme monomorphe (type II) se distingue, outre sur le plan histologique, sur ces caractéristiques immunophénotypiques et génotypiques [56]. Les cellules tumorales sont CD8+ et CD56+, une amplification de MYC a été retrouvée dans certains cas [57].

Dans les deux cas, classiquement l'atteinte initiale se situe au niveau de l'intestin grêle avec la présence de plaques d'ulcération. Les complications digestives sont fréquentes, à type de perforation ou d'occlusion. Ces manifestations peuvent être inaugurales ou survenir dans les

suites d'une chimiothérapie. Dans le premier cas, la présentation initiale se fait sous la forme d'un tableau abdominal associant douleur, altération de l'état général et perte de poids [58]. Sur le plan histologique, on trouve à une atrophie villositaire, une hyperplasie des cryptes et une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux de la muqueuse dans les zones non tumorales. Les cellules lymphoïdes T infiltrent l'épithélium des glandes intestinales. Elles sont CD3+, CD7+, CD5-, CD4-, CD8+/-.

Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment retrouvées sont une del(16q) et un add(9q).

Le pronostic des ces lymphomes est sombre avec une mortalité nettement accentuée par les complications digestives et des rechutes localisées fréquentes. La SG à 5 ans est de l'ordre de 30 à 50% [59].

Tableau 1.Caractéristiques des différents types histologiques des LTP [22][53][24][27][28][30][39][40][45][50][51][59]

	Epidémiologie	Forme clinique	Particularités	Immunophén	Cytogénétique	Pronostic
--	---------------	----------------	----------------	------------	---------------	-----------

	Epidémiologie	Forme Clinique	Particularités biologiques	IP	Cytogénétique	Pronostic
LTP sans autre précision	- 26% des LTP - Forme la plus fréquente en Europe - Age médian 60 ans - H>F	- Diversité clinique		CD2 CD3 CD5 CD7 CD4 CD8- CD52 (50%)	Pas de translocation récurrente	- SG à 5 ans à 30% - SSE à 5 ans à 20%
Lymphome T Anaplasique ALK –	- 5,5% des LTP - Entre 40 et 65 ans - H>F	Prépondérance des stades III et IV		CD2 CD4 CD5 CD45 CD30 CD3 (1/3) Perforine granzyme	Réarrangement du gène ALK absent	SG à 5 ans de 46%
LAID	- 18,5%, deuxième forme en Europe - Age médian = 62 ans - H=F	- Signes généraux - Atteinte extra-ganglionnaire fréquente, notamment cutanée	- Anémie hémolytique auto-immune - Thrombopénie périphérique	CD2, CD3 CD5, CD7 CD4 CD21	Trisomie 3 ou 5	- SG à 2 ans de 63% et à 5 ans de 36% - Mortalité accentuée par les complications infectieuses en relation avec l'immuodépression

LTGD	- Rare. 1,4% - Age médian = 35 ans - H>F - Contexte de dysimmunité	Hépatosplénomégalie isolée le plus souvent sans adénopathie associée	- Thrombopénie périphérique - Anémie - Leucopénie - Syndrome d'activation macrophagique	CD2 CD3 CD5 – CD7 CD4-/CD8-	Isochromosome 7q Trisomie 8	- Survie médiane 12 à 16 mois
Lymphome T/NK nasal	- Rare en occident, représente 5% des lymphomes T - Plus fréquent en Asie et en Amérique du sud et centrale - H>F	- Atteinte extra-ganglionnaire localisée au niveau du tractus aéro-digestif		CD2 CD56	Délétion 6q	- Formes localisées, SG à 5 ans de 40% - Formes disséminées, SG à 5 ans de 9%
Lymphome T associé aux entéropathies	- 4,7% - Fréquemment retrouvé dans le nord de l'Europe - Prévalence augmentée chez les patients atteints de la maladie coeliaque	- Symptomatologie digestive - Risque de perforation digestive inaugurale ou au cours du traitement		CD3 CD7 CD5- CD4-/CD8-		- SG à 5 ans de 20% - Mortalité accrue par les complications digestives

4) Le diagnostic

La grande variabilité clinique et anapathologique des LTP amènent parfois des difficultés à poser un diagnostic formel. Il n'existe ni profil clinique ni marqueur histologique ou cytogénétique spécifique de chaque entité (en dehors de l'ALK+) [54].

a) Présentation clinique

Comme nous avons pu le voir dans le chapitre précédent, les patients avec un LTP se présentent le plus souvent au diagnostic avec une altération de l'état général qui peut être marquée. Elle associe asthénie, anorexie, amaigrissement et peut parfois s'associer à une fièvre modérée à intense en cas de SAM ou de sueurs nocturnes abondantes. Ces symptômes correspondent aux symptômes dits « symptômes B » puisqu'ils ont été initialement décrits chez les patients atteints d'hémopathies B. Ils sont présents dans 50 à 60% des cas [30].

L'examen clinique retrouve un syndrome tumoral superficiel le plus souvent disséminé, les atteintes localisées sont également possible. Il est important de rechercher une atteinte extra-ganglionnaire : peau, tube digestif, moelle osseuse...

Tous types histologiques confondus, la présentation clinique est globalement plus bruyante que dans les lymphomes B avec une évolution plus rapide et un stade plus évolué au diagnostic [5].

b) Présentation biologique

Les perturbations biologiques observées au diagnostic n'ont le plus souvent rien de spécifiques. L'hémogramme peut permettre de retrouver la présence de cellules lymphoïdes anormales circulantes. Leur analyse morphologique, l'immunophénotypage et/ou la cytogénétique peuvent grandement aider à poser un diagnostic. Les manifestations auto-immunes sont également à rechercher particulièrement dans les LAID. Il est ainsi nécessaire

d'éliminer systématiquement une anémie hémolytique ou une thrombopénie auto-immune. Un syndrome d'activation macrophagique doit être recherché. La recherche de réplication virale (EBV, HTLV-1, HIV, CMV, ..) fait partie du bilan initial.

Le reste du bilan biologique permet d'évaluer l'atteinte de certains organes (rein, foie, notamment) et d'évaluer la faisabilité du traitement.

c) Les examens complémentaires

Les examens radiologiques associeront systématiquement une radio pulmonaire, une échographie abdomino-pelvienne, un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien. La place du PET-scanner fait l'objet de discussions et sa réalisation n'est pas recommandée de manière systématique à ce jour, dans les consensus d'experts [60]. Cependant il est effectué de manière constante chez les sujets jeunes, et permet une évaluation métabolique de l'étendue de la maladie au diagnostic et lors du suivi [61]. Ces examens permettront également d'évaluer l'extension de la maladie et de définir le stade initial de la maladie selon la classification d'Ann Arbor.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien permet de rechercher la présence de cellules malignes et d'apprécier l'envahissement de la maladie au niveau cérébral. C'est un examen qui doit être recommandé au vu de la prévalence des atteintes du système nerveux central dans les lymphopathies T/NK. La biopsie ostéo-médullaire est elle aussi indispensable afin d'apprécier l'envahissement médullaire.

d) La biopsie : analyse histologique et immunophénotypage

L'analyse anapathologique d'un ganglion ou d'une biopsie ostéomédullaire est indispensable pour poser, de façon formelle, le diagnostic.

Globalement, le remaniement architectural pathologique du ganglion est polymorphe et associé à un infiltrat inflammatoire réactionnel important. La morphologie des cellules est non lymphoblastique, permettant d'éliminer une hémopathie immature.

L'immunophénotypage des cellules tumorales et l'analyse histochimique sont une aide indispensable dans le diagnostic de la maladie. Dans les syndromes lymphoprolifératifs T, il est beaucoup plus difficile de définir la nature clonale des cellules T par rapport aux hémopathies B. L'absence de marqueur de clonalité B permet d'ailleurs une première orientation.

La nature T d'une hémopathie est définie par l'association de marqueurs :

- marqueurs majeurs : CD3, TCRgamma/TCR bêta
- marqueurs mineurs : CD1a, CD2, CD5, CD7, CD8

Il est nécessaire d'avoir au moins deux marqueurs, dont un majeur, pour définir le caractère T du remaniement pathologique. L'anomalie T devra ensuite être confirmée en biologie moléculaire par l'analyse du réarrangement des gènes codant pour les chaînes du TCR [62].

Le tableau 2 expose les principaux profils phénotypiques des hémopathies T.

Tableau 2 : Comparaison des profils d'expression phénotypique des principales lymphopathies T [21]

	LPL-T	LAL préT	LGL T	ATLL	LTP	LAID
TdT	-		-	-		
CD2	++	+	++	++	+	+
CD3	++	-	++	++	+	+
CD4	++		-	++	+	+
CD8	-/+ (rare)	+	+	-	-	+/-
CD5	++	+	+	+	+	+
CD7	+	+	++	-	+	faible
CD56	-		+	-	-	

LPL-T = leucémie polymphocytaire T

LAL T = leucémie aiguë lymphoblastique de type T

LGL T = leucémie à grands lymphocytes T

ATLL = leucémie/lymphome T de l'adulte

D'après: WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 2008

5) Les facteurs pronostiques

La recherche de facteurs pronostiques pouvant prédire le devenir d'un patient est importante avant toute prise en charge thérapeutique. La détermination de la valeur prédictive d'un facteur est basée sur l'analyse de données le plus souvent clinico-biologiques issues d'études prospectives ou rétrospectives [63]. On comprendra alors que dans une pathologie aussi rare que les LTP, il est particulièrement difficile d'étudier de grandes cohortes de patients et ainsi la valeur prédictive de tel ou tel facteur ou de tel ou tel score peut être sujet à discussion. Idéalement, il faudrait pouvoir disposer d'un score dédié pour chaque entité de LTP afin d'adapter la stratégie thérapeutique s'il y a lieu.

a) Classification de Ann Arbor.

La classification d'Ann Arbor a été initialement définie au début des années 70, elle a par la suite été révisée en 1988 [64] [65]. Son objectif initial était la classification du lymphome de Hodgkin puis elle a été appliquée aux lymphomes B et aujourd'hui par extension elle est aussi couramment utilisée dans l'évaluation initiale des LTP.

La classification définit 4 niveaux ou stades d'extension de la maladie qui sont classés de I à IV en fonction des localisations tumorales.

Tableau 3 : La classification Ann Arbor

Stade	Localisation
I	Une aire ganglionnaire ou un site extra-ganglionnaire IE : atteinte localisée d'un seul territoire extra ganglionnaire.
II	≥ à 2 aires ganglionnaires de même côté du diaphragme IIE : atteinte extra ganglionnaire unique avec une ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme.
III	Présence d'adénopathies de part et d'autre du diaphragme
IV	Atteinte d'un organe à distance

A = aucun signe généraux

B = un signe parmi les suivants

- perte de $\geq 10\%$ du poids corporel dans les six mois
- fièvre $\geq 38^\circ$ depuis plus de deux semaines
- sueurs nocturnes

Bulky = masse tumorale volumineuse supérieure à 10 cm ou rapport entre la taille du médiastin et celle du thorax supérieur à 0,35.

La SG à 3 ans pour les patients de stade I est évaluée à 56,8%, quant aux patients présentant un stade IV, la SG à 3 ans est de 16,7% [66].

b) L'index de pronostic international (IPI)

L'IPI a été bâti à partir d'une analyse du devenir d'une cohorte de plus de 2000 patients atteints d'un lymphome de haut grade, cette classification est très largement utilisée dans l'évaluation des lymphopathies B et par extension dans celle des lymphomes T [67].

Les 5 facteurs les plus prédictifs de la SG en analyse multivariée dans l'étude princeps sont :

- L'âge supérieur à 60 ans.
- Le performans status ou ECOG $\geq$ à 2.
- Stade III ou IV de la classification d'Ann Arbor.
- Taux de LDH supérieur à la normale.
- Atteinte extra-ganglionnaire de deux aires ou plus.

Sur la base des ces 5 facteurs, un score a été bâti et permet d'identifier quatre groupes à risque. La présence d'au moins 3 de ces facteurs définit l'appartenance d'un patient dans le groupe à risque le plus péjoratif.

Tableau 4 : L'index de pronostic international

Nombre de	Risque	Fréquence	Rémission	Survie à 5 ans
-----------	--------	-----------	-----------	----------------

facteurs			complète	
0-1	Faible	35%	87%	73%
2	Intermédiaire faible	27%	67%	51%
3	Intermédiaire haut	22%	55%	43%
4-5	Haut	16%	44%	26%

Si l'IPI est le score pronostic de référence dans les lymphopathies B, de nombreuses études ont démontré que celui-ci n'était pas aussi adapté aux LTP, notamment en ce qui concerne les formes T/NK nasale, les formes hépato-spléniques et les lymphomes associés aux entéropathies. (12)

c) Le pronostic index for LTP (PIT)

Le PIT a été développé par un groupe Italien en 2004 (puis révisé en 2006) à partir d'une étude comprenant 385 cas de LTP [63].

Les facteurs pronostics retenus sont extrêmement proches de ceux de l'IPI :

- L'âge supérieur à 60 ans.
- Le performans status ou ECOG ≥ 2 .
- Le taux de LDH supérieur à la normale.
- La présence d'un envahissement médullaire.

Le PIT définit également 4 groupes de patients :

- groupe 1 : absence de facteur. SG à 5 ans de 62,3%.
- groupe 2 : 1 facteur. SG à 5 ans de 52,9%.
- groupe 3 : 2 facteurs. SG à 5 ans de 32,9%.
- groupe 4 : 3 ou 4 facteurs. SG à 5 ans de 18,3%.

Ce score pronostic est proposé uniquement pour LTP sans autre précision.

d) International T-cell Index (IPTCLP)

Proposé par une équipe Japonaise, l'IPTCLP s'applique uniquement aux LTP sans autre précision et aux LAID.

L'établissement du ITCL fait appel à 3 éléments :

- L'âge supérieur à 60 ans.
- Le performans status ou ECOG ≥ 2 .
- Le taux de plaquettes inférieur à 150000.

Il identifie quatre groupes de patients

- groupe 1 : absence de facteur. SG à 5 ans de 42%.
- groupe 2 : 1 facteur. SG à 5 ans de 27%.
- groupe 3 : 2 facteurs. SG à 5 ans de 19%.
- groupe 4 : 3 facteurs. SG à 5 ans de 12%.

Il existe plusieurs scores pronostics des LTP. Si l'IPI est également utilisé pour définir le pronostic initial des lymphopathies B, les autres scores ont été créés pour être utilisés spécifiquement pour les LTP.

Les paramètres choisis pour l'ensemble des scores sont sensiblement les mêmes, ainsi l'âge du patient au diagnostic et son performans status sont deux paramètres présents dans l'ensemble des scores.

Le Dr GUTIERREZ-GARCIA a effectué dans une étude parue en 2010 une comparaison de ces différents scores en terme de réponse au traitement, de SG, et de SSP [68]. Aucune différence majeure n'a été mise en évidence et l'IPI reste actuellement le score pronostic le plus facilement utilisé en clinique.

III) Prise en charge thérapeutique actuelle des lymphomes T périphériques chez le sujet jeune

Classiquement, le protocole de traitement des lymphomes B de haut grade a été étendu aux lymphomes T. C'est en 1998 que C. Gisselbrecht *et al.* ont montré le caractère plus agressif des lymphomes T en comparaison des lymphomes B en rapportant les résultats du protocole LNH87 [6]. Dans son étude, 1883 patients ont été inclus, 15% étaient des LTP et 85% des lymphomes B. Une rémission complète (RC) est obtenue pour 63% des lymphomes B contre 54% dans les lymphomes T ($p=0,004$). Les SG à 5 ans pour les lymphomes B et T sont respectivement de 53% et 41% ($p=0,0004$), et la SSE de 42% versus 33% ($p<0,0001$). A noter que l'analyse des sous-types histologiques démontre une meilleure chimio-sensibilité des formes anaplasiques puisque la SG rapportée à 5 ans est de 64% contre 35% pour les autres formes histologiques de lymphomes T. Le Pr N. Mounier a confirmé cette observation dans une étude parue en 2004 [69]. Le Dr R. Gascoyne en 1999 confirme lui aussi cette distinction en rapportant l'évolution de 70 patients atteints d'un lymphome T anaplasique. La SG à 5 ans de cette cohorte de patient est de 79% pour les patients ALK+ contre 46% pour les patients ALK- ($p=0,0003$) [39]. D'autres études sont venues confirmer le pronostic favorable du profil ALK+ des LAGC [70].

Dans le paragraphe suivant, nous exposerons les traitements les plus fréquemment proposés pour la prise en charge des LTP en nous basant sur les données de la littérature [71].

1) La chimiothérapie d'induction

Le tableau 5 (page 39) résume les principales études cliniques menées dans les LTP.

Le CHOP ou CHOD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, dexaméthasone ou prednisone) est le schéma de traitement le plus souvent proposé aux patients bien qu'aucune étude randomisée ne démontre sa supériorité sur d'autres approches. Le Dr A. Abouyabis rapporte en 2011 dans la revue *Blood* une méta-analyse rétrospective de 2912 patients traités par CHOP ou CHOP-like en première ligne [72]. La SG rapportée à 5 ans est de 37%.

En 2004, le Pr M. Pfreundschuh dans une étude randomisée ayant inclus 689 patients rapporte la supériorité du CHOP délivré tous les 14 jours par rapport au CHOP délivré tous les 21 jours (SG à 5 ans 53,3% contre 40,6%), et l'absence d'amélioration de la SG ou de la SSP en cas d'ajout d'étoposide (49,8% vs 53,3%) [73] [74]. Sur les 689 patients de l'étude seulement 40 patients avaient un lymphome de phénotype T ne permettant donc pas de

conclure sur la supériorité ou non d'une réduction de la durée de l'intercure pour ce sous-groupe de patients.

Comme il n'existe aucun « accord » sur la chimiothérapie à proposer en première ligne, de nombreuses séries évaluant l'efficacité d'autres schémas thérapeutiques que le CHOP ont été publiées. Si à ce jour ces tentatives pour améliorer le CHOP sont nombreuses, aucune d'entre elles n'apporte une amélioration significative. Le groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA) a étudié l'ACVBP (doxorubicine, endoxan, vindesine, prednisone) dans le traitement de première ligne des sujets jeunes. Dans une étude prospective randomisée signée du Pr H. Tilly et parue en 2003, qui a comparé ACVBP au CHOP dans les lymphomes non hodgkinien, il y est démontré que le traitement par ACVBP amène une SG et une SSE supérieure (46% et 38% pour l'ACVBP versus 39% et 29% pour le CHOP) mais avec une mortalité liée au traitement majorée également (13% versus 7%) [75].

Le Pr A. Delmer en 2003, démontre l'absence de supériorité de l'association COPADEM et CYVE (SG médiane à 26 mois) par rapport au CHOP [76].

Le Dr K.Bouabdallah rapporte lui en 2005 l'absence d'intérêt en première ligne de l'ESHAP (SG et SSE à 2 ans de 36% et 21%) [77].

Plus récemment plusieurs études se sont intéressées à l'Alemtuzumab en association aux chimiothérapies de référence de première ligne (CHOP, ESHAP, EPOCH). La plus récente est celle de Gallimini *et al.* publiée en 2007 et réactualisée en 2012 [78] [79]. L'association de l'alemtuzumab permet l'obtention d'un taux de RC à 71%, la SG à 1 an est de 70% et à 3 ans de 53%. Si ces résultats sont prometteurs, il est nécessaire de souligner dans cette étude le nombre élevé d'infections opportunistes pouvant être rapportées à l'immunodépression induite par l'alemtuzumab (aspergillose pulmonaire, pneumocystose, réactivation CMV,...). Plus étonnant le niveau d'expression du CD52 n'est pas systématiquement recherché dans cette étude. Des résultats confirmés par la suite [80] [81].

Aucun des schémas thérapeutiques proposés ne permet de dépasser une SG de plus de 55% à 2 ou 3 ans. Le CHOP, plus simple à administrer que les autres chimiothérapies, moins toxique et plus ambulatoire demeure donc et faute de mieux la référence.

La prise en charge du lymphome T/NK nasal est légèrement différente. Comme précisé dans le chapitre précédent, sur le plan clinique, il s'agit majoritairement de formes localisées au niveau de la sphère ORL, dans 10% des cas seulement une atteinte à distance est retrouvée. Dans le cas des formes localisées (stade I/II), il n'y a pas de standard de traitement. Si une prise en charge par radiothérapie seule semble avoir une moindre efficacité, la question de la chimiothérapie seule ou associée à la radiothérapie demeure.

Le Dr R. Liang a étudié en 2009 ces deux dernières options thérapeutiques. Il rapporte une SG à 5 ans entre 50 et 83%, pour le groupe associant la radiothérapie à la chimiothérapie contre 10 à 30% en cas de chimiothérapie seule [82].

Ces résultats sont malgré tout à pondérer au vu de la méta-analyse publiée récemment par Jiang *et al* en 2013 [83]. Cette analyse montre l'absence de supériorité de l'association radiothérapie et chimiothérapie par rapport au traitement par radiothérapie seule. La question du traitement à proposer à ces patients reste donc entière.

En 2012, sont parus les résultats du protocole SMILE qui avait pour objectif d'étudier l'association de la L-asparaginase, à l'ifosfamide et au méthotrexate combiné à de la dexaméthasone et de l'étoposide dans la prise en charge de patients en première ligne thérapeutique ou en rechute [84]. 81% des patients obtient une réponse (dont 66% de RC). La SG rapportée à 5 ans est de 50%. L'IPI au diagnostic reste le facteur pronostic principal.

En France, une étude menée par le Pr A. Jaccard est actuellement en cours, elle évalue aussi la place de l'asparaginase dans la prise en charge de ce type de lymphome T en première ligne thérapeutique.

Tableau 5 : PTCL et chimiothérapie

Auteur	N	Type d'étude	Schéma thérapeutique	RC	SG, SSE, SSP
Gisselbrecht 1998 [6]57	288	Rétrospective	variable	54%	SG à 5 ans 41%. 35% si exclusion des LAGC SSE à 5 ans 33%
Lopez- Guillermo 1998 [85]15	174	Rétrospective	CHOP ou chimiothérapie de 2 ^{ème} et 3 ^{ème} génération	49% (69% pour LAGC et 45 pour les autres LTP)	SG à 4 ans de 38%
Delmer 2003[76]15	88	Prospective	COPADEM+DEX et CYVE+DEX puis consolidation	30%	SG médiane 26 mois SSE médiane 6 mois
Tilly, 2003 [75]15	708	Prospective et randomisée	ACVBP vs CHOP	58% vs 56%	SSE à 5 ans 39% vs 29% SG à 5 ans 46% vs 38%
Bouabdallah 2005 [77]15	77	Prospective	ESHAP	33%	SG à 2 ans 36% SSE à 2 ans 21%
Pfreundschuh 2004 [73]15	689	Prospective et randomisée : 4 groupes	CHOP14, CHOP21, CHOEP14, CHOEP21	76,1% 60,1% 71,6% 70%	A 5 ans, CHOP 14 : SG 53,3%, SSE : 43,8% CHOP 21 : 40,6% 32,5% CHOEP 14 : 49,8% 40,2% CHOEP 21 : 45,8% 41,1%
Abouyabis 2007 [72]15	2912	MétaAnalyse	Multiples	54,5%	SG à 5 ans de 37,3%
Simon 2010 [86]15	88	Prospective, randomisée	6VIP/rABVD vs 8CHOP21	39%	SG à 2 ans à 40% (identique dans les deux groupes)
Weisenburger 2011	340	Rétrospective	Non précisé		SG à 5 ans à 32%. SSE à 5 ans à 20%
Gallamini 2012 [78]15	24	Prospective	CHOP + Campath	71%	SG à 1 an à 70% et 53% à 3 ans.

2) L'autogreffe

Plusieurs études rétrospectives semblent démontrer que les patients jeunes pourraient tirer un bénéfice de l'autogreffe mais peu d'études sont exclusivement consacrées aux LTP. L'autogreffe trouve sa place à l'issue du schéma thérapeutique d'induction chez les patients avec une bonne chimio-sensibilité initiale. Le stade, l'index pronostic de la maladie au diagnostic et le statut de la maladie à l'autogreffe sont les principaux facteurs prédictifs de survie sans rechute et de SG [87]. Le conditionnement le plus fréquemment proposé est le BEAM : association de carmustine, étoposide, aracytine, et melphalan.

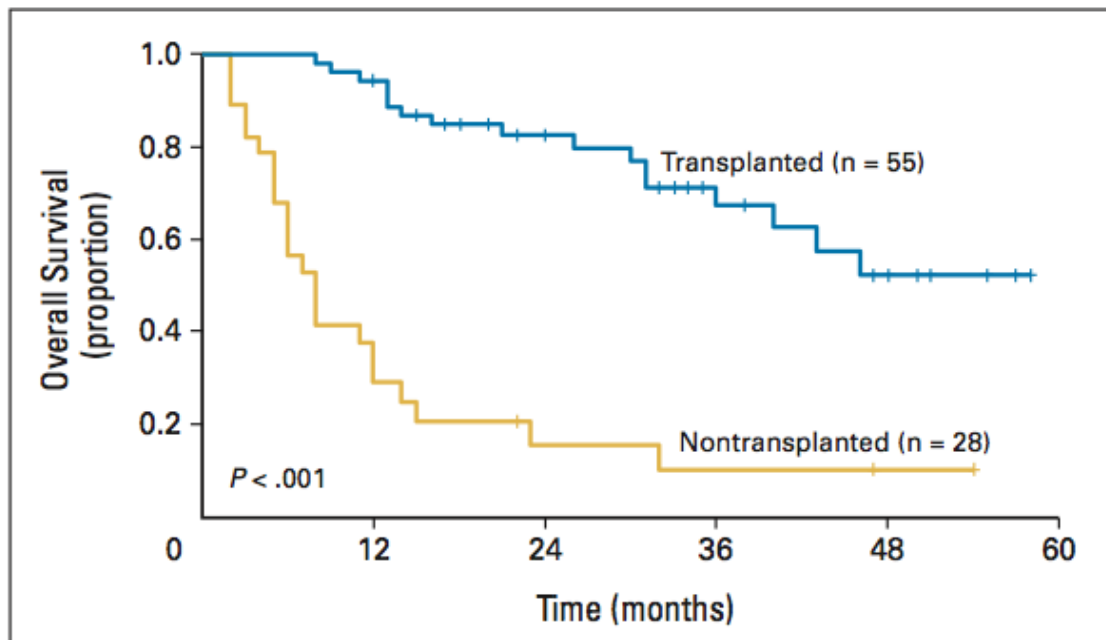
Chez les patients en réponse, l'autogreffe permet de contrôler et peut-être de renforcer la réponse en post-induction avec un contrôle prolongé de la maladie.

Le tableau 6 (page 43) résume les études rétrospectives incluant l'autogreffe dans les LTP et le tableau 7 (page 44) reprend les études prospectives.

Parmi les études citons celle du Pr P. Reimer qui a analysé en intention de traiter le devenir de 83 patients [88]. Cinquante cinq des 83 patients analysés ont pu bénéficier d'une autogreffe en première ligne de traitement. Parmi les 18 patients n'ayant pas pu être autogreffés, la majorité d'entre eux était en rechute avant la greffe. La médiane de survie rapportée chez les patients n'ayant pu bénéficier de la greffe est de 8 mois. Alors que la SG à 3 ans des patients ayant obtenu une RC au moment de la greffe est de 48%.

Cette étude ne valide pas pour autant le bénéfice d'une autogreffe sur une chimiothérapie puisque seuls les patients en réponse ont reçu l'intensification. Cette étude souligne par contre la difficulté d'obtenir une réponse permettant d'accéder ensuite à une intensification thérapeutique.

Figure 7 : SG des patients ayant bénéficié d'une autogreffe de moelle selon l'étude de Reimer



Reimer P et al. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2009 ; 27(1):106–113.

L'expérience espagnole rapportée par le Dr J. Rodriguez (n=74) donne des informations similaires et démontre que sur une maladie contrôlée par la chimiothérapie d'induction l'autogreffe pourrait permettre de prolonger la durée de la réponse [89]. Dans ce travail, la SG à 5 ans des patients autogreffés était de 68% et la SSP de 65%, la MLG rapportée était de 4%. Le principal facteur de survie rapporté est l'IPI au diagnostic. Avec une SG et une SSP allongées chez les patients présentant un IPI inférieur ou égal à 2 au diagnostic de 74% et 69% ($p=0,0013$) contre 31% et 27% ($p=0,0021$).

L'étude la plus favorable à l'autogreffe est probablement celle du groupe nordique qui a inclus 166 patients atteints d'un LTP [8]. Ce travail a aussi l'avantage d'être une étude prospective ce qui est rare dans ces pathologies. Les auteurs rapportent une SG à 3 ans pour les patients autogreffés de 57% puis de 50% à 5 ans avec un impact particulièrement marqué

chez les patients atteints d'un LAGC (SG à 3 ans et à 5 ans : 77% et 73%). La MLG rapportée dans son étude est inférieure à 5%.

Cependant tous ces résultats qui peuvent apparaître favorables à l'autogreffe sont à pondérer. Elles démontrent l'existence d'un contingent de patients avec une maladie chimio-résistante au traitement d'induction et pour qui par conséquent accéder à un traitement intensif n'est pas réalisable. Ce contingent de patients est élevé et se situe autour de 30% [90] [88]. Le bénéfice apporté par l'autogreffe est également nettement discutable chez les patients présentant un score IPI élevé ou un stade avancé au diagnostic.

En ce qui concerne les patients traités pour un lymphome T/NK nasal, les traitements intensifs semblent trouver leur place dans la prise en charge des patients atteints d'une forme extra-nodulaire. Ils sont alors proposés en thérapie de consolidation après l'obtention d'une RC dans les suites du traitement d'induction [91] [92].

Le Dr R. Suzuki avait comparé en 2011, l'autogreffe à l'allogreffe dans la prise en charge de ces mêmes patients atteints d'une forme extra-nodulaire, la SG rapportée à 2 ans est de 41% dans le groupe allogreffe versus 69% dans le groupe autogreffe [93].

Tableau 6 : Etudes rétrospectives évaluant la place de l'autogreffe en première ligne thérapeutique

Auteur	Année	N	Histologie	Conditionnement	Statut à la greffe	SSP, SSE	SG	Suivi médian (mois)
Numata [94]15	2010	39	LTP 31% LAID 28% LAGC 23% NK/T 18%	MCEC ICT	CR1 = 69%	61% à 5 ans	62% à 5 ans	78
Prochazka [95]15	2009	18	LTP 56% LAGC 39% LAID 6%	BEAM	Inconnu	52% à 2 ans	71% à 2 ans	26
Kyriakou [96]15	2008	146	LAID 100%	BEAM 74%	RC1 33% RP 36%	49% à 4 ans	59% à 4 ans	31
Feyler [97]57	2007	64	LTP 47% LAGC 31% (ALK- et +) LAID 8% Other14%	multiple	RC1 à 48% RP1 à 23%	50% à 3 ans	53% à 3 ans	48
Rodriguez [89]15	2007	74	LTP 50% LAGC 31% LAID 11% Autre 7%	BEAM/BEAC (91%)	inconnu	63% à 5 ans	68% à 5 ans	67
Rodriguez [98]15	2007	19	LAID 100%	BEAM/BEAC 79%	RC1 à 42% RP1 à 26%	55% à 3 ans	60% à 3 ans	25

Tableau 7 : Etudes prospectives évaluant la place de l'autogreffe en première ligne thérapeutique

Auteur	N	Histologie	Pourcentage de patients autogreffés	Conditionnement	Réponse	SSP/SSE/SG en ITT	Suivi médian (mois)
D'Amore 2011 [99]15	160	LTPu 39% LAID 19% LAGC ALK- 19% LTGD 13% Autre 10%	71%	BEAM	83% de réponse globale	SG à 3 ans 57% SSP à 3 ans 49%	45
Reimer 2009 [88]15	83	LTP 39% LAID 32% LAGC ALK – 16%	66%	ICT/Endoxan	RC à 58% RP à 8%	SG à 3 ans à 48%	78
Mercadal 2008 [100]15	41	LTP 49% LAID 29% LTGD 5% NK/T 5% Autre 12%	41%	CHOP et ESHAP	RC à 57% RP à 7%	SG à 4 ans 39% SSP à 4 ans 30%	38
Rodriguez 2007 [87]15	26	LTP 42% LAGC ALK+ 31% LAID 27%	73%	BEAM	RC à 65% RP à 8%	SG à 3 ans 73% SSP à 3 ans à 53%	35
Corradini 2006 [90]15	62	LTP 45% LAGC ALK+ 30% LAID 16% Autre 9%	74%	Mito/Mel ou BEAM	RC à 66% RP à 18%	SG à 1 an 34% SSP à 1 an 30%	76
Mounier 2004 [101]15	28	LTP 56%	100%	BEAM/CBV		SG à 5 ans : 54% SSP à 5 ans : 45%	

3) L'allogreffe

Au vu des résultats très décevants de la chimiothérapie conventionnelle et peut-être dans une moindre mesure de l'autogreffe, l'allogreffe peut apparaître comme l'unique option curative notamment grâce à l'action combinée de la chimiothérapie et l'effet GVL.

Les premières études concernant les LTP et l'allogreffe ont été publiées au début des années 2000. Elles ont évalué pour la très large majorité d'entre elles le bénéfice de l'allogreffe chez les patients réfractaires ou en rechute après une première ligne de traitement [102] [103].

Le tableau 8 (page 47) résume les principales études publiées concernant l'allogreffe dans les LTP.

Deux études prospectives ont été publiées par le Pr P. Corradini en 2004 et par le Pr G. Wulf en 2005 [104] [105]. Le nombre de patients inclus était limité à 17 pour la première et 45 pour la seconde. Il s'agissait dans les deux cas de patients qui avaient déjà bénéficié d'une première ligne de chimiothérapie. Le conditionnement utilisé entraînait dans le cadre des conditionnements dits à intensité réduite (RIC). Les SG obtenues étaient respectivement de 81% à 3 ans et 70% à 7 mois. La MLG rapportée était particulièrement basse dans l'étude de Corradini *et al* rendant cette approche particulièrement attractive (6%).

L'étude publiée en 2008 par Le Gouill *et al* a inclus 77 patients atteints d'un LTP [9]. Il s'agit d'une étude rétrospective reprenant l'expérience du groupe SFGM-TC. La population étudiée est donc hétérogène sur le plan du schéma thérapeutique. La SG observée était de 57% à 5 ans, avec cependant une disparité significative entre les différents types histologiques, les patients ayant un LAID (n= 11) apparaissent comme les plus répondeurs avec une SG estimée à 80% à 5 ans alors que les patients atteints d'un LAGC ont une survie de 55% à 5 ans. L'importance du statut à la greffe reste un paramètre significatif en terme de survie et de réponse. Les patients se présentant à la greffe avec une RC ou une RP ont une SSP et une SG significativement meilleure en comparaison des patients en réponse stable ou en progression (69% versus 29%, p=0,04). Ces résultats étaient associés à une MLG non négligeable de 33%. Avec toutes les limites d'une étude rétrospective, d'un nombre encore limité de patients et d'une hétérogénéité de pathologies, ce travail démontrait la pertinence

de l'allogreffe dans ces pathologies sans pour autant en préciser la place dans l'arsenal thérapeutique.

Très récemment, en 2014, le Pr P. Corradini a publié une étude de phase II étudiant à la fois sur deux populations différentes le traitement intensif par autogreffe et un traitement par allogreffe [106]. Dans son étude, 61 patients ont été inclus, 23 ont reçu une allogreffe et 13 une autogreffe. Les SG et SSP rapportées à 4 ans pour l'ensemble de la cohorte sont de 49% et de 44%. Par contre, les SG et SSP à 4 ans pour les patients ayant pu bénéficier d'une allogreffe sont toutes deux de 69%. En ce qui concerne le groupe de patients autogreffés, les SG et SSP à 4 ans sont respectivement de 92 et de 70%. Il n'y a pas de différence significative entre ces deux traitements.

Si les chiffres à la fois de SG, de SSP et de MLG sont extrêmement variables d'une étude à l'autre, tous les auteurs soulignent la possibilité de rémission complète prolongée chez des patients chimio-réfractaire et les quelques rares expériences de réinjection de lymphocytes de donneurs soulignent l'importance potentielle de l'effet GVL.

Tableau 8 : Etudes évaluant la place de l'allogreffe en rechute

Auteur	Année	N	Histologie	Autogreffe préalable	Conditionnement	Réponse	SSP/SSE	SG	MLG	Suivi (mois)
Etudes prospectives										
Wulf [105]15	2005	45	LTP 40% LAGC 30% LAID 20% LPL-T 10%	20%	100% RIC	RC à 10% RP à 50%	60% à 7 mois	70% à 7 mois	30%	7
Corradini [102]15	2004	17	LTP 53% LAGC 24% LAID 24%	47%	100% RIC	RC 12% RP à 71%	75% à 3 ans	81% à 3 ans	6%	28
Etudes rétrospectives										
Kyriakou [107]15	2009	45	LAID 100%	33%	56% MAC 45% RIC	RC à 27% RP à 22%	54% à 3 ans	64% à 3 ans	25%	29
Hamadani [108]15	2008	14	LTP 36% LAID 28% LAGC 14% NK/T 14% Autre 7%	14%	57% RIC 43% MAC	RC à 21% RP à 35%	31% à 3 ans	35% à 3 ans	28%	34
Le Gouill [9]15	2008	77	LTP 35% LAGC 35% LAID 14% Autre 16%	25%	74% MAC 26% RIC	RC à 40% RP à 30%	53% à 5 ans	57% à 5 ans	28%	43
Feyler [97]57	2007	18	LTP 50% LAGC 17% CTCL 6%	11%	100% MAC		33% à 3 ans	39%	38%	57

IV) L'allogreffe dans la prise en charge des
lymphomes T périphériques : étude
rétrospective monocentrique de 49 cas

D'une analyse exhaustive de la littérature, il apparaît que la chimiothérapie et/ou l'autogreffe en première ligne donnent des résultats globalement très décevants dans les LTP. Les schémas thérapeutiques actuels sont calqués sur ceux des traitements des lymphomes B de haut grade mais avec les LTP les taux de réponse sont plus mitigés, la SSP et la SG sont faibles. Il faut aussi souligner, et ceci quelle que soit l'approche choisie, qu'il existe une proportion non négligeable de patients souffrant d'une maladie non chimio-sensible. Quant à l'allogreffe, et malgré des résultats qui peuvent apparaître séduisants, elle n'est proposée qu'à la rechute aux patients ayant obtenus une réponse avec le traitement de rattrapage, sous réserve pour eux d'avoir un donneur compatible. Aucun travail n'a véritablement étudié les résultats de l'allogreffe réalisée en première ligne sur une population de patients orientée vers l'allogreffe et ceci dès le diagnostic. Seule une telle étude prospective sur l'allogreffe dans cette indication permettrait de répondre aux questions de faisabilité, de toxicité mais surtout du devenir des patients atteints d'un LTP.

Au vu de cette constatation, nous avons réalisé une étude en « intention d'allogreffer » de l'ensemble des patients atteints d'un LTP au CHU de Nantes. Cette étude a été rendue possible grâce à l'établissement d'une stratégie de traitement intégrant systématiquement l'allogreffe et la recherche d'un donneur dès la décision de traitement de première ligne. L'étude qui est présentée dans cette thèse est le résultat d'un choix thérapeutique innovant.

1) Objectifs de l'étude

Objectif principal :

Analyser en intention de traiter la faisabilité de l'allogreffe au sein d'une cohorte prospective de patients avec un LTP non préalablement traité et ayant été orientés vers une stratégie intégrant l'allogreffe dans la première ligne thérapeutique.

Objectifs secondaires :

- Analyser la SG de tous les patients greffés ou non, analyser la SSP et la toxicité liée à la greffe.
- Analyser les paramètres cliniques et biologiques influençant la SG, la toxicité et la SSP.
- Analyser les paramètres cliniques et biologiques pouvant influencer la MLG.

2) Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude monocentrique (service d'hématologie du CHU de Nantes) et rétrospective ayant inclus tous les patients avec un diagnostic de LTP posé entre 2004 et 2012. Chaque dossier a fait l'objet d'une discussion lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) lymphomes, quel que soit le centre référent du patient (CHU de Nantes, Centre Catherine de Sienne, Centre départementale de la Roche-Sur-Yon, centre hospitalier de Vannes, Centre hospitalier de Lorient et ICO). Tous les patients avec un diagnostic de LTP non localisé et non cutané diagnostiqué pendant la période analysée ont été systématiquement orientés vers une stratégie intégrant l'allogreffe. L'étude se présente donc comme une étude en « intention d'allogreffer ». L'intention de réaliser l'allogreffe est acquise par la recherche d'un donneur au diagnostic et pour tous ces patients.

Critères d'inclusion:

- Avoir un diagnostic de LTP confirmé par une double relecture anatomo-pathologique.
- Avoir un LTP non préalablement traité.
- Etre éligible à une allogreffe au moment du diagnostic.
- Avoir déclenché la recherche d'un greffon dès le diagnostic.
- Il n'y a pas de restriction concernant la nature de la greffe (myélo-ablative ou non) ou l'origine du greffon.

Critères d'exclusion:

- Tous les LTP de type Lymphome T anaplasique ALK +.
- Tous les types de lymphome T cutané.
- Les patients avec une sérologie positive pour le HIV.
- Les patients présentant au diagnostic une ou des co-morbidités non liées au lymphome et contre-indiquant la réalisation d'une allogreffe.
- Les patients préalablement traités pour un LTP.
- Les patients âgés de plus de 70 ans à la date du diagnostic.
- Les patients avec un LTP de stade I au diagnostic.

Les données cliniques et biologiques ont été collectées à partir de la base de données sur les lymphomes (Lhénabase) et le registre des greffes. Tous les prélèvements au diagnostic ont fait l'objet d'une relecture anatomopathologique lors de leur présentation en RCP (Dr Anne Moreau ou Dr Bossard ; service d'Anapathologie du CHU de Nantes). Le diagnostic a été posé selon les recommandations de la WHO classification, version 2008. Pour les diagnostics antérieurs, une relecture a été faite pour les cas pouvant poser question. Les données manquantes et la mise à jour du suivi des patients ont été faites à partir du dossier source. En cas de prise en charge initiale dans un centre autre que le CHU de Nantes les données ont été vérifiées et nous ont été transmises par les investigateurs locaux.

La réponse au traitement a été systématiquement évaluée à l'issue des 3 premiers cycles de chimiothérapie, avant l'allogreffe puis 3 mois après la greffe. La réponse a été classée en RC, RP, maladie stable (MS) ou maladie progressive (MP) selon les recommandations dites de Cheson version 1999 [60].

Concernant la chimiothérapie d'induction, les patients ont préférentiellement reçus une polychimiothérapie de type CHOP avec remplacement de la prednisolone par la dexaméthasone (40 mg/jour pendant 4 jours) tout en laissant la liberté d'adapter l'induction selon la pathologie et le choix des investigateurs. Le type du conditionnement (ablatif ou non myéloablatif), la nature de la chimiothérapie et des immunosuppresseurs étaient laissés libre. Seuls les patients en situation de bonne réponse morphologique et métabolique au traitement d'induction ont pu bénéficier de l'allogreffe.

3) Analyse statistique

Les données ont été mises à jour en janvier 2014, l'analyse statistique finale a été réalisée en mars 2014. La SG a été calculée à partir de la date de diagnostic jusqu'à la date de décès ou des dernières nouvelles. La SSP a été définie depuis la date de diagnostic jusqu'à la date de la rechute, de la progression de la maladie ou de décès quelle qu'en soit la cause. La SG et la SSP ont été décrites à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les variables pronostiques ont été recherchées à l'aide de tests du log-rank et du modèle de Cox afin de calculer les hazard ratios (HR) et leur intervalle de confiance à 5%. Le seuil de significativité a été fixé à 5%. L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé avec le logiciel R version 3.0.1.

4) Résultats

a) Caractéristiques des patients inclus, schéma d'induction

Les caractéristiques des patients inclus sont regroupées dans le tableau 9 (page 55). Au total, sur une période s'étendant de 2004 à 2012, 49 patients ont présenté un LTP.

Parmi les histologies on retrouve 33 patients présentant un LTP sans autre précision (67,4%), 4 avec un LAID (8,2%), 7 LAGC ALK négatif (14,3%), 1 lymphome T/NK nasal (2%), 1 lymphome T entéropathique (2%), 2 LTGD (4,1%), et 1 lymphome T sous-cutané de type panniculite (2%).

L'âge médian au moment du diagnostic était de 50,5 ans (de 29 à 69 ans). Le sex-ratio est en faveur d'une atteinte masculine avec 63,5% d'homme. La majorité des patients avait une maladie disséminée au diagnostic avec 46 patients présentant un stade III ou IV. Les sites extra-ganglionnaires les plus souvent atteints étaient la moelle osseuse (n=16), le tube digestif (n=4), le tractus ORL (n=6). 20 patients avaient au moins deux aires ganglionnaires atteintes et 27 avaient plusieurs atteintes extra-ganglionnaires. Il est important de signaler que 69,5% des patients avaient un état général conservé au moment du diagnostic. Le score pronostic IPI était supérieur ou égal à 2 dans 71,5% des cas.

Sur le plan biologique, 41% des patients avaient des LDH augmentées, mais peu d'entre eux présentaient une (des) cytopénie(s) profonde(s) au diagnostic.

La chimiothérapie d'induction la plus fréquemment proposée était du CHOD (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, dexaméthasone), 47 patients ont pu en bénéficier. Les deux patients restants ont reçu du VAD, et du DHAC. Le nombre de cycles de chimiothérapie varie de 4 à 8 cycles, principalement en raison du temps nécessaire à la recherche d'un donneur HLA-compatible. Avec une moyenne de 5 cycles de chimiothérapie chez les patients ayant un donneur familial contre 6,75 chez les autres.

Pour les besoins de l'analyse et afin de distinguer le devenir des patients selon la globalité de leur traitement nous avons séparé les patients en trois groupes :

- groupe A = les patients ayant pu bénéficier d'une allogreffe (n=29).

- groupe B = les patients avec un donneur identifié mais n'ayant pas pu bénéficier d'une allogreffe (n=13).
- groupe C = les patients pour lesquels aucun donneur compatible n'a été trouvé (n=7).

Groupe A, n = 29	Groupe B, n = 13	Groupe C, n = 7	N=49 (%)
------------------	------------------	-----------------	----------

Sexe				
- Femme	14 (48)	3 (23)	1 (14,5)	18 (36,5)
- Homme	15 (52)	10 (77)	6 (85,5)	31 (63,5)
Age				
- Médian	51 (33-68)	50 (29 - 69)	58 (45 - 67)	50,5 (29-69)
- < 45 ans	7 (24)	5 (38)	0 (0)	12 (24,5)
- 45-55 ans	11 (38)	4 (31)	3 (43)	18 (36,5)
- > or = 55 ans	11 (38)	4 (31)	4 (57)	19 (39)
Histologies				
- LTP sans autre précision	19 (65)	9 (69)	5 (71)	33 (67,5)
- LAID	4 (14)	0 (0)	0 (0)	4 (8)
- LAGC ALK-	4 (14)	2 (16)	1 (14,5)	7 (14,5)
- Lymphome T/NK nasal	1 (3,5)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
- Lymphome T gamma/delta	1 (3,5)	1 (7,7)	0 (0)	2 (4)
- Lymphome T associé aux entéropathies	0 (0)	0 (0)	1 (14,5)	1 (2)
- Lymphome T sous-cutané de type panniculite	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (2)
Stade Ann Arbor				
- Stade II	2 (7)	0 (0)	1 (14,5)	3 (6)
- Stade III	9 (31)	4 (31)	0 (0)	13 (26,5)
- Stade IV	18 (62)	9 (69)	6 (85,5)	33 (67,5)
Envahissement médullaire				
- Oui	11 (38)	2 (15,5)	3 (43)	16 (32,5)
- Non	18 (62)	11 (84,5)	4 (57)	33 (67,5)
Localisations extra-ganglionnaires				
- 0-1	10 (34,5)	5 (38,5)	7 (100)	22 (45)
- > or = 2	19 (65,5)	8 (61,5)	0 (0)	27 (55)
LDH supérieures à la normale				
- Oui	14 (48,5)	2 (15,5)	4 (57)	20 (41)
- Inconnu	1 (3,5)	2 (15,5)	0 (0)	3 (6)
Index Pronostic International				
- 0-1	11 (38)	2 (15,5)	1 (14,5)	14 (28,5)
- > or = 2	18 (62)	11 (84,5)	6 (85,5)	35 (71,5)
Performans Status				
- 0-1	22 (76)	8 (61,5)	4 (57)	34 (69,5)
- > or = 2	7 (24)	5 (38,5)	2 (28,5)	14 (28,5)
- Missing	0 (0)	0 (0)	1 (14,5)	1 (2)
Anémie (Hb < 12)				
	9 (31)	8 (61,5)	4 (57)	21 (43)
Auto SCT				
	3 (10,5)	2 (15,5)	1 (14,5)	6 (12)
Réponse à la chimiothérapie				
- RC	12 (41,5)	3 (23)	2 (28,5)	17 (34,5)
- RP	17 (58,5)	3 (23)	1 (14,5)	21 (43)
- MP	0	7 (54)	4 (57)	11 (22,5)
Statut aux dernières nouvelles				
- Vivant	21 (72,5)	4 (31)	2 (28,5)	27 (55)
	8 (27,5)	9 (69)	5 (71,5)	22 (45)

Tableau 9 : Caractéristiques des patients au diagnostic

b) Réponse au

traitement et devenir des patients

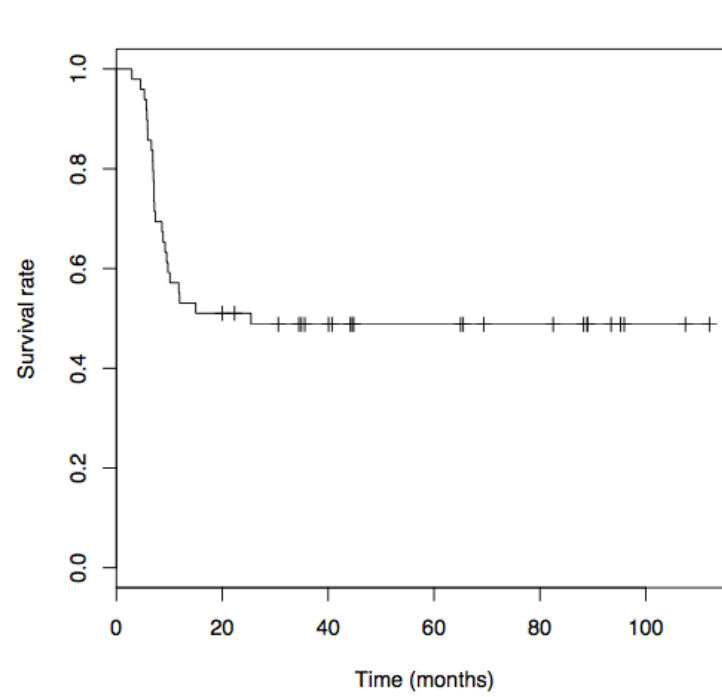
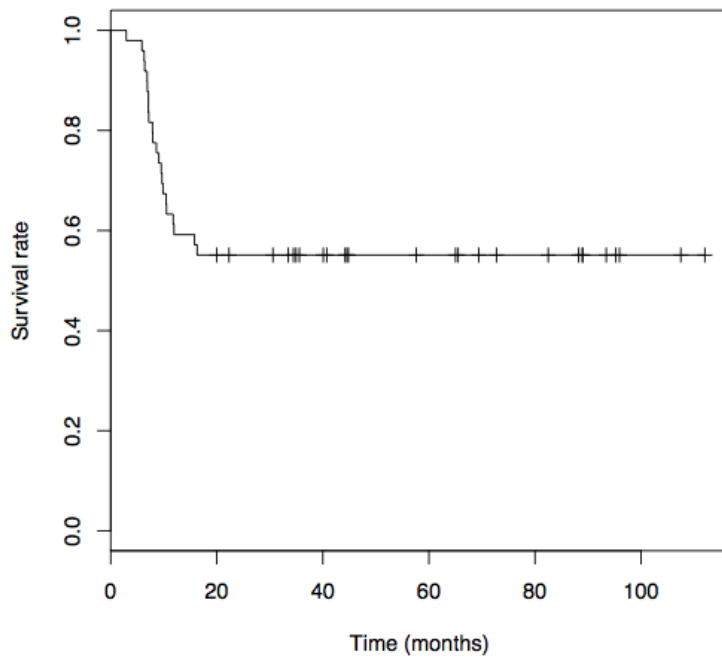
A l'issu du schéma initial, 17 patients (34,5%) étaient en RC, 21 (43%) en RP et 11 (22,5%) présentaient une maladie réfractaire ou progressive. Au total, 18 patients ont dû recevoir une deuxième ligne de traitement, celle-ci a permis de mettre en réponse 12 patients.

Six patients sur les 49 inclus ont bénéficié d'une autogreffe. Pour tous, il s'agissait de faire un traitement d'attente avant la mise en évidence d'un donneur compatible. Malheureusement, 3 d'entre eux ont présenté une rechute post autogreffe et n'ont donc pas pu bénéficier d'une allogreffe.

Sur les 49 patients inclus initialement, seulement 29 d'entre eux ont pu bénéficier d'une allogreffe (60%). Les raisons de l'absence de greffe étaient les suivantes : une absence de réponse suffisante (n=8), une absence de donneur compatible (n=7), la présence de comorbidités ou d'une altération majeure de l'état général (n=4). Un patient a refusé de poursuivre sur une allogreffe après la chimiothérapie d'induction (n=1).

Le suivi médian des patients non décédés est de 57,6 mois, le suivi médian de l'ensemble de la cohorte est de 30,6 mois. Les SG à 1 an et à 2 ans de l'ensemble de la cohorte sont de 59,2% et 55,1% à la date du diagnostic. Les SSE à 1 an et à 2 ans sont de 53,1% et 51%.

Figure 2-10 : OS à la date du diagnostic : Ensemble des patients



patients

- Devenir des patients du groupe allogreffe (groupe A)

Les caractéristiques des patients allogreffés sont présentées dans les tableaux 10 (page 59) et 11 (page 60).

L'âge médian au moment de la greffe était de 51,5 ans (de 33,5 à 68,5 ans). Le délai moyen entre le diagnostic et la greffe était de 6,5 mois (2,5 à 10,5 mois). Tous les patients ont été allogreffés en situation de chimio-sensibilité. Ainsi 12 patients (41,5%) étaient en première RC et 17 (58,5%) en première RP. 22 patients avaient reçu une seule ligne de chimiothérapie et 7 avaient reçu 2 lignes de traitement. Trois d'entre eux avaient préalablement bénéficié d'une autogreffe dans le but d'attendre l'identification d'un donneur compatible.

Le greffon était d'origine familiale dans la majorité des cas (n=13), il provenait d'un donneur volontaire pour 11 patients ou de sang de cordon placentaire dans 5 cas. Concernant les greffons non issus d'unités de sang placentaire, il s'agissait principalement de cellules souches périphériques (n=15) contre 9 issus d'un prélèvement médullaire. Un mismatch ABO donneur/receveur était présent chez 7 patients (23,5%) et une discordance entre le sexe du patient et celui du donneur dans 14 cas (48,5%).

Le conditionnement a évolué au fil des années. Dans la majorité des cas il s'agissait d'un conditionnement à intensité réduite. Le traitement le plus fréquemment administré associait Fludarabine, Busulfan et SAL (n=24). Seuls 5 patients ont bénéficié d'un conditionnement myéloablatif en raison du caractère initialement réfractaire de la maladie ou de l'âge très jeune des patients. 11 patients ont eu de l'irradiation corporelle totale dans leur conditionnement.

	N = 29 (%)
Sexe - <i>Femme</i>	14 (48)

Tableau 10 : Caractéristiques des patients à la greffe

- Homme	15 (52)
Age à la greffe	
- Médian	51,5 (33,5-68,5)
- ≤ 60 ans	22 (76)
- > 60 ans	7 (24)
Type histologique	
- LTP sans autre précision	19 (65)
- LAID	4 (14)
- LAGC ALK-	4 (14)
- Lymphome T/NK nasal	1 (3,5)
- Lymphome T gamma/delta	1 (3,5)
Autogreffe préalable	
- Oui	3 (10,5)
- Non	26 (89,5)
Statut à la greffe (selon Cheson 2007)	
- RC 1	12 (41,5)
- RP 1	17 (58,5)
Délai diagnostique-greffe	
- Médian	6,5 mois (2,5 – 10,5)
- ≤ 6 mois	15 (52)
- > 6 mois	14 (48)
Type de Greffe	
- Familiale	13 (45)
- Fichier	11 (38)
- Sang de cordon placentaire	5 (17)
Greffon	
- CSP	15 (52)
- Moelle osseuse	9 (31)
- Sang de cordon placentaire	5 (17)
Miss match sexe	
- Oui	14 (48,5)
- Non	15 (51,5)
Miss match ABO	
- Oui	7 (24)
- Non	22 (76)
Conditionnement	
- Myéloablatif	5 (17,5)
- Intensité réduite	24 (82,5)

Tableau 11. Caractéristiques des patients allogreffés selon le type histologique

	LTP n = 19	LAGC n = 4	LAID n = 4	Autre n = 2	Total n = 29 (%)
Prise de greffe					
- <i>Oui</i>	3	0	0	0	3 (10,5)
- <i>Non</i>	1	0	0	0	1 (3,5)
- <i>Non évaluable/décédé</i>					
GVH aiguë					
- <i>Grade I ou II</i>	0	0	0	0	12 (41,5)
- <i>Grade III ou IV</i>	10	3	1	2	0 (0)
- <i>Non</i>	1	0	0	0	16 (55)
- <i>Non évaluable/décédé</i>					1 (3,5)
GVH chronique					
- <i>Extensive</i>	1	0	1	0	4 (14)
- <i>Limitée</i>	5	4	2	1	20 (68,5)
- <i>Non</i>	11	0	0	1	2 (7)
- <i>Non évaluable/décédé</i>	2				
Complications infectieuses					
- <i>Oui</i>	13	4	3	1	21 (72,5)
- <i>Non</i>					
Réactivation EBV					
- <i>Oui</i>	18	4	4	1	27 (93)
- <i>Non</i>					
Réactivation CMV					
- <i>Oui</i>	16	4	4	2	26 (89,5)
- <i>Non</i>					
Maladie veino-occlusive					
- <i>Oui</i>	19	4	4	4	29 (100)
- <i>Non</i>					
Réponse à J100					
- <i>RC</i>	4	2	1	0	7 (24)
- <i>RP</i>	3	1	0	0	4 (14)
- <i>Progression / rechute</i>	2	0	0	1	3 (10,5)
- <i>Décédé</i>					
Décédé					
- <i>Oui</i>	13	3	4	1	21 (72,5)
- <i>Non</i>					
Décès lié à la toxicité (n=8)					
- <i>Oui</i>	4	1	0	1	2 (7)
- <i>Non</i>					6 (21)

Le suivi médian de cette cohorte est de 44,1 mois (7,1 – 111,8 mois). La durée médiane entre la greffe et la prise de greffe était de 16 jours (8 à 42 jours). Trois patients ont présenté une absence de prise de greffe. Deux patients sont décédés au décours immédiat de l'allogreffe : un patient dans les suites d'un choc septique compliquant une colite aspergillaire et le deuxième en sortie d'aplasie suite à une rechute de son lymphome. Trois patients ont présenté une réactivation à CMV, deux réactivations EBV ont été rapportées ainsi qu'une cystite à BK virus et deux infections aspergillaires (une aspergillose pulmonaire et une colite aspergillaire ulcéro-nécrotique). Un patient a développé une varicelle à J75.

Douze patients (41,5%) ont présenté une GVH aiguë de grade I ou II. 11 patients avaient une atteinte cutanée, 2 une atteinte digestive et un seul une atteinte hépatique. Seulement deux d'entre eux avaient deux localisations. Dix patients ont bénéficié d'un traitement par corticothérapie. Aucune GVH aiguë de grade III ou IV n'a été rapportée. Par la suite sept patients (24,5%) ont développé une GVH chronique, celle-ci était extensive chez trois d'entre eux. Un patient a développé un carcinome endobronchique puis un carcinome utérin in situ dans les années qui ont suivi le traitement.

Au bilan d'évaluation de J100, 15 patients (51,5%) étaient en RC, 7 (24%) en RP, 4 (14%) en rechute et 3 patients (10,5%) étaient décédés.

Parmi les 17 patients en RP avant la greffe, 4 d'entre eux ont pu obtenir une RC en post allogreffe. L'ensemble des patients décédés ou présentant une rechute au moment du bilan d'évaluation post greffe était en situation de RP avant la greffe.

Calculée à partir de la date du diagnostic, la SG de cette cohorte est de 75,9% (61,8 - 93,2) à 1 an et de 72,4% (57,8 - 90,7) à 2 ans. Les SSP à 1 an et à 2 ans sont toutes les deux de 65,5% (50,3 - 85,3). La MLG à 1 an est de 8,2%. Au total, 9 patients ont rechuté. Six d'entre eux avaient un LTP sans autre précision, deux patients étaient atteints d'une forme anaplasique ALK- et un patient d'un lymphome T/NK nasal. Pour 8 d'entre eux, la rechute est survenue dans les 6 mois qui ont suivi la greffe, pour le neuvième patient, celle-ci a eu lieu 18 mois après l'allogreffe.

Les traitements proposés en situation de rechute n'étaient pas homogènes. Deux patients ont bénéficié d'injection de DLI, permettant la régression des lésions. Un des deux patients a

présenté une rechute 6 mois après la greffe (il est en RP à la date d'aujourd'hui) et l'autre est toujours en rémission persistante. Deux patients ont reçu de la pentostatine, 2 du légalidomide, 2 une corticothérapie seule, un retraitement par CHOD a été entrepris chez un seul patient, un patient a bénéficié de radiothérapie exclusive et le dernier n'a pas bénéficié de traitement. A la date de l'analyse, sur ces 9 patients ayant présenté une rechute, seuls 3 d'entre-eux étaient encore vivants (un en situation de RC et les deux autres en rechute persistante).

Au total sur l'ensemble de la cohorte, 8 patients étaient décédés à la date de l'analyse. Les causes du décès étaient principalement la rechute lymphomateuse (n=6), 1 patient est décédé d'un choc septique compliquant une infection aspergillaire au décours de la greffe, 1 patient d'une fibrose pulmonaire se développant 6 mois après la greffe. Huit décès sur les neuf ont eu lieu dans l'année qui a suivi la prise en charge.

Figure 10 : SG des patients allogreffés à la date de la greffe

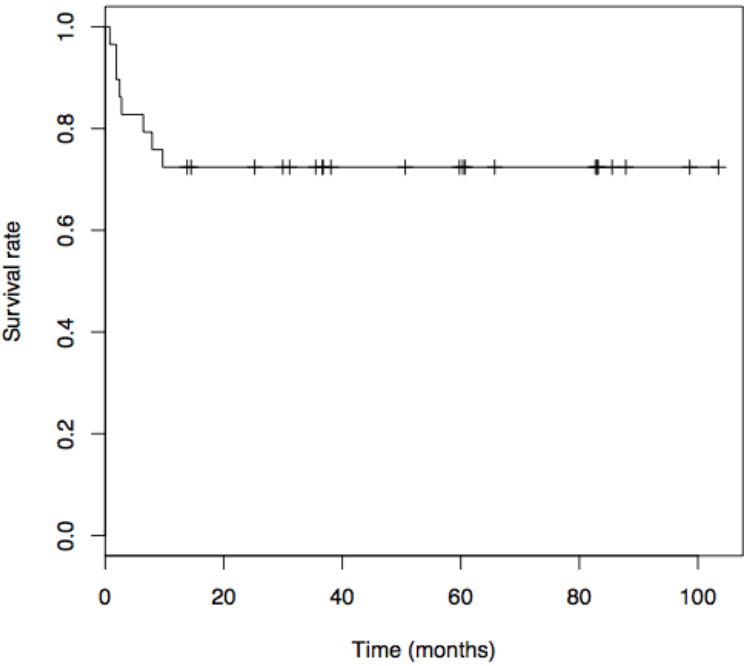
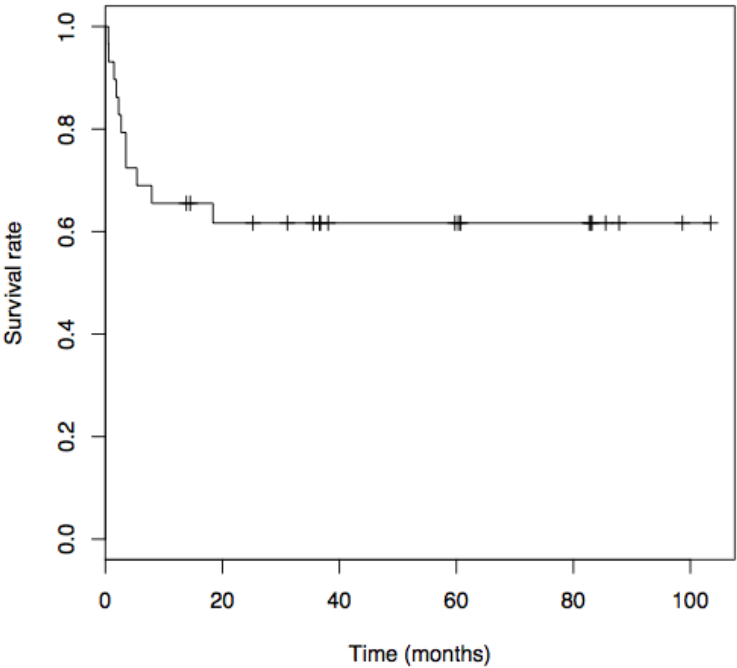


Figure 11 : SSP des patients allogreffés à la date de la greffe



- Devenir des patients non allogreffés pour cause de rechute prégreffe ou de contre-indication à la greffe (groupe B)

Les caractéristiques des patients ont été présentées dans le tableau 9 (page 55). L'âge médian de ces patients est de 50 ans (29-69). A la fin du traitement d'induction, 3 patients étaient considérés en RC, 3 en RP et 7 étaient en situation de maladie réfractaire ou progressive.

Tous les patients en RP ou en situation de maladie réfractaire ont bénéficié d'un traitement de rattrapage n'ayant pas permis l'obtention d'une RC.

Au total, sur l'ensemble des patients de cette cohorte, 6 étaient en situation de réponse suffisante à l'issue du schéma d'induction pour bénéficier d'un traitement intensif. Malheureusement cette réponse n'a pas été assez longue dans le temps pour pouvoir accéder à la greffe.

Au total, à la date de l'analyse, 9 patients sont décédés. Les causes de décès étaient : la rechute ou la progression lymphomateuse pour huit d'entre eux. Le dernier patient est décédé dans les suites d'un AVC hémorragique sur une métastase d'un carcinome bronchique (celui-ci ayant été découvert au cours du traitement d'induction de sa maladie lymphomateuse). L'ensemble des décès est survenu dans l'année qui a suivi le diagnostic.

Sur cette cohorte, les SG à 1 an et 2 ans sont de 30,8% (13,6 - 69,5). Les SSP à 1 an et 2 ans sont également de 30,8% (13,6 - 69,5).

- Devenir des patients non allogreffés pour cause d'absence de donneur compatible
(groupe C)

Les caractéristiques des patients ont été présentées dans le tableau 9 (page 55). L'âge médian de ces patients est de 58 ans (45-67). A la fin du traitement d'induction, 2 patients étaient considérés en RC, 1 en RP et 4 étaient en situation de maladie réfractaire ou progressive.

Tous les patients en RP ou en situation de maladie réfractaire ont bénéficié d'un traitement de rattrapage. A l'issue de leur traitement de rattrapage, deux d'entre eux ont obtenu une RC. Sur l'ensemble des patients de cette cohorte, 6 étaient considérés en situation de réponse suffisante à l'issue du schéma d'induction pour bénéficier d'un traitement intensif.

Au total, à la date de l'analyse, 5 patients sont décédés. Les causes de décès étaient les suivantes : le lymphome pour quatre d'entre eux et un patient est décédé d'une encéphalite herpétique. Les deux patients restant sont toujours en rémission à respectivement 32 mois et 15 mois de leur diagnostic initial.

Dans ce groupe, les SG à 1 an et 2 ans sont respectivement de 42,9% (18,2 - 100) et de 28,6% (8,86 -92,2). Les SSP sont identiques.

Figure 12 : SG des patients à la date du diagnostic

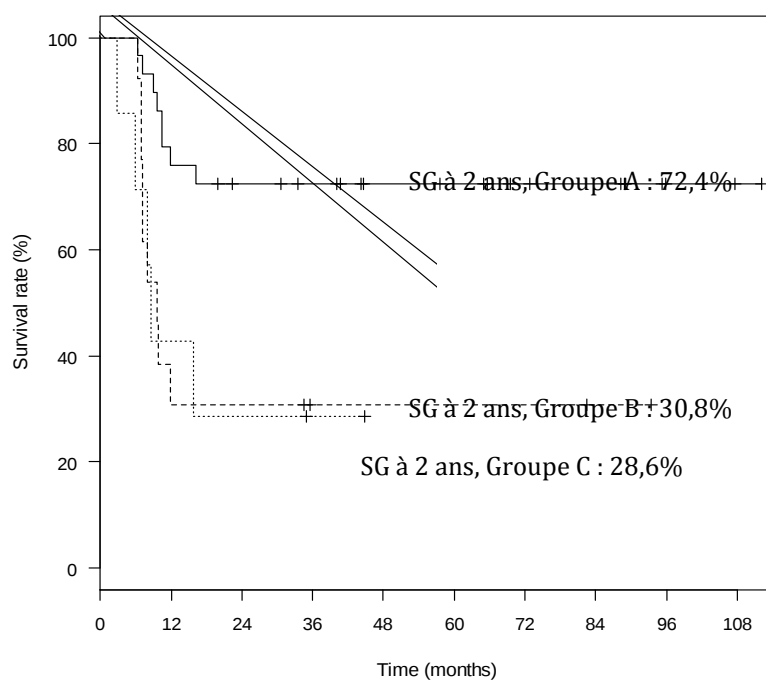
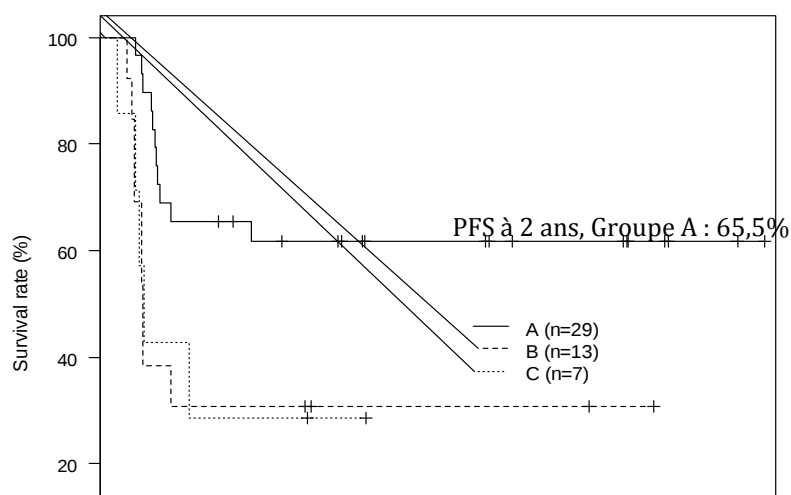


Figure 13 : SSP des patients à la date du diagnostic



PFS à 2 ans. Groupe B : 30.8%

PFS à 2 ans, Groupe C : 28,6%

Tableau 12. SG des patients en fonction des groupes

	SG (IC 95%)		
	6 mois	1 an	2 ans
Groupe A	100	75,9 (61,8-93,2)	72,4 (57,8-90,7)
Groupe B	100	30,8 (13,6-69,5)	30,8 (13,6-69,5)
Groupe C	71,4 (44,7-100)	42,9 (18,2-100)	28,6 (8,86-92,2)
Groupes B + C	90 (77,8-100)	35 (19,3-63,6)	30 (15,4-58,6)

Tableau 13. SSP des patients en fonction des groupes

SSP (IC 95%)			
	<i>6 mois</i>	<i>1 an</i>	<i>2 ans</i>
Groupe A	96,6 (90,1-100)	65,5 (50,3-85,3)	65,5 (50,3-85,3)
Groupe B	69,2 (48,2-99,5)	30,8 (13,6-69,5)	30,8 (13,6-69,5)
Groupe C	71,4 (44,7-100)	42,9 (18,2-100)	28,6 (8,66-92,2)
Groupes B + C	70 (52,5-100)	35 (19,3-63,6)	30 (15,4-58,6)

c) Analyses univariées, recherche de paramètres influençant la SG ou la SSP chez les patients ayant pu bénéficier d'une allogreffe

L'ensemble des résultats est énuméré dans les tableaux 14 (page 69) et 15 (page 70).

En analyse univariée, le facteur influençant la survie ou la rechute après la greffe de manière significative est le statut de la maladie à la greffe ($p=0,03$ pour la SSP, $p=0,054$ pour la SG). La présence d'une GVH chronique semble être également un paramètre influençant la SG, cependant notre faible effectif ne permet pas d'atteindre le seuil de significativité ($p=0,076$). Le sexe du patient et son âge ne semblent pas être des facteurs influençant la survie ou la rechute.

Le type de conditionnement (myéloablatif ou conditionnement à intensité réduite) n'influence ni la SG ni la rechute. Le greffon de type familial, ficher ou le sang de cordon placentaire ne modifie ni la SG ni la SSP.

Tableau 14. Facteurs influençant la SSP chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe

	Effectif	Evénements	P-value
Sexe			
- Femme	14	4	0,36971
- Homme	15	7	
Age a la greffe			
- <50	11	4	0,97704
- ≥50	18	7	
WHO classification			
- LTP-NOS	19	8	0,51823
- Autre	10	3	
Statut à la greffe			
- RC1	12	2	<u>0.03056</u>
- RP1	17	9	
Type de conditionnement			
- MAC	5	2	0,9861
- RIC	24	9	
Type de greffon			

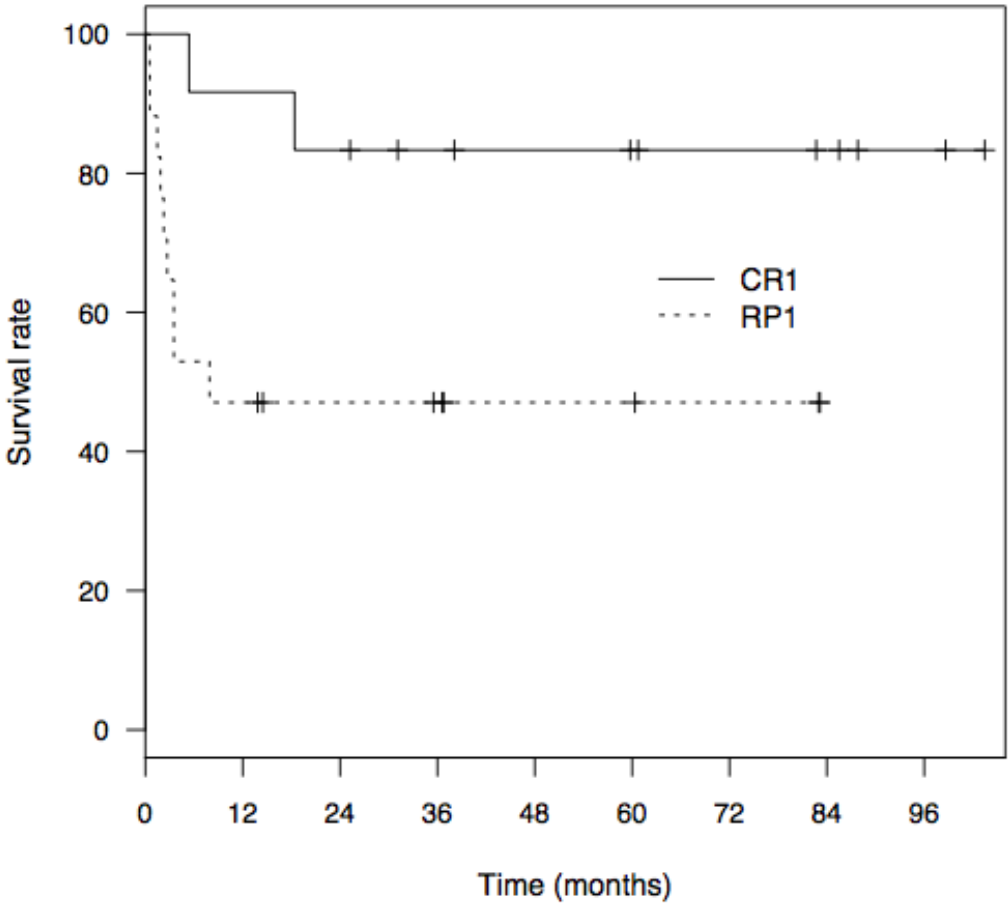
- CSP	15	7	0,5474 0,342
- Moelle	9	3	
- Sang de cordon placentaire	5	1	
Type de donneur			
- Familial	13	5	0,4749 0,7743
- Sang de cordon placentaire	5	1	
- Fichier	11	5	
GVH chronique			
- Non	18	8	0,16638
- Oui	8	1	
GVH aiguë			
- Non	16	6	0,56521
- Oui	12	4	

Tableau 15. Facteurs influençant la SG chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe

	Effectif	Evénements	P-value
Sexe			
- Femme	14	2	0,16473
- Homme	15	6	
Age a la greffe			
- <50	11	2	0,46164
- ≥50	18	6	
WHO classification			
- LTP-NOS	19	6	0,55474
- Autre	10	2	
Statut à la greffe			
- RC1	12	1	<u>0,05473</u>
- RP1	17	7	
Type de conditionnement			
- MAC	5	2	0,51333

Figure 14. Analyse de la SSP selon le statut de la maladie à la greffe

- RIC	24	6	
Type de greffon			
- CSP	15	5	
- Moelle	9	3	0,58403



RC 1
RP 1

5) Discussion

Les traitements conventionnels basés sur la chimiothérapie, largement utilisés dans la prise en charge des hémopathies lymphoïdes, n'amènent que peu de résultats satisfaisants dans le traitement des LTP, laissant ainsi place à des options thérapeutiques différentes dont fait partie l'allogreffe [109]. Une lecture exhaustive de la littérature ne retrouve que peu de données sur la place des traitements par allogreffe ou autogreffe. La vaste majorité des études publiées à ce jour ne se base que sur de faibles effectifs de patients et elles ne sont que rarement prospectives. En raison d'une prévalence faible de la maladie et d'une telle

diversité dans les formes histologiques, la réalisation d'études de type phase III ou avec un appariement des patients est difficile. Une seule étude publiée à ce jour par l'équipe du Pr P. Corradini, en 2014, a évalué la place de l'allogreffe en première ligne de traitement et de façon prospective [106]. Quant aux autres publications qui étudient la place des traitements intensifs dans les lymphomes T, leurs analyses reposent presque exclusivement sur l'autogreffe en première ligne et celle de l'allogreffe en rechute [110] [9].

a) Les limites de notre étude

Plusieurs limites peuvent être discutées dans le cadre de ce travail. Tout d'abord, notre étude est monocentrique ce qui explique le recrutement de « seulement » 49 patients. Une collaboration avec d'autres centres aurait permis d'augmenter la puissance de l'étude mais probablement au prix d'une disparité dans la prise en charge des patients, principalement en ce qui concerne le type de chimiothérapie d'induction ou le conditionnement choisi au moment de la réalisation de l'allogreffe. Dans le cadre d'une étude rétrospective multicentrique, il nous faudrait colliger les cas d'autres patients allogreffés en première ligne. A notre connaissance, peu voire aucune équipe n'a mené cette approche d'allogreffe en première ligne dans des LTP en dehors des formes les plus péjoratives de lymphomes T comme les lymphomes HTLV1. Il apparaît donc peu envisageable d'enrichir notre série de patients par l'apport d'autres centres. Au sein même de notre étude et malgré le caractère monocentrique, il existe une disparité dans la prise en charge des patients. Cela s'explique à la fois par la diversité des pathologies prises en charge qui imposent parfois une adaptation dans le schéma thérapeutique d'induction, et également à l'étalement dans le temps de l'étude qui induit des variations protocolaires. Au fil du temps nos pratiques se sont adaptées aux avancées thérapeutiques.

Deuxième limite à souligner, notre étude n'est pas véritablement prospective. Même si l'analyse est faite « en intention de greffer », permettant ainsi d'être bien représentatif de la population étudiée, les données ont été collectées ultérieurement à la prise en charge des patients.

La réalisation d'une étude prospective est difficile en raison de la faible prévalence de la maladie. Seule une étude multicentrique prospective de phase II ou III permettrait de

contourner ces limites. Actuellement une seule étude de ce type a été menée par une équipe Italienne, il s'agit d'une analyse multicentrique. Les résultats ont été publiés récemment en 2014, nous y reviendrons ultérieurement [106]. Une autre étude de phase III est actuellement en cours entre le LYSA et des centres allemands, l'étude DSHNHL-2006-1A/AATT. Celle-ci compare une autogreffe en première ligne, bras de référence à une allogreffe avec un seul conditionnement possible (association de Busulfan et d'Endoxan) et uniquement avec des donneurs apparentés ou des donneurs 10/10^{ème}. L'objectif principal de l'étude est la SSE. Ce protocole qui a ouvert en 2012, est actuellement fermé.

Malgré ces limites, on peut aussi considérer que notre étude faite « en intention de greffer » apporte une forte valeur scientifique notamment en comparaison avec les autres publications réalisées rétrospectivement et ne prenant en compte que les patients ayant pu bénéficier d'une greffe. Il s'agit ici d'une étude des soins courants apportés aux patients du CHU de Nantes. En ce sens, notre travail n'est pas à considérer comme le résultat d'une étude comparative. Il ne s'agit pas de comparer des groupes de patients ayant bénéficié d'une greffe ou non, il s'agit d'évaluer le devenir de patients qui avaient au départ tous un projet thérapeutique commun, ce traitement ayant pu ou non se réaliser. En cela, cette étude en « intention de greffer » permet d'évaluer réellement une pratique telle que l'allogreffe.

Dans notre étude incluant 49 patients, 60% d'entre eux (n=29) ont pu bénéficier d'une allogreffe et ainsi finir la séquence thérapeutique prévue initialement. Un donneur compatible avait été trouvé pour près de 80% des 49 patients qui constituent la cohorte initiale. Les SG et SSP rapportées à 1 an pour l'ensemble de la cohorte sont respectivement de 60% et 56%. Les SG et SSP dans le groupe de patients allogreffés sont quant à elles de 76% et 65%, contre 35% et 35% pour les patients n'ayant pas pu bénéficier d'une greffe. A noter qu'il n'y a pas de différence significative entre les groupes B et C. Par ailleurs, la MLG rapportée à 1 an pour le groupe des patients traités par allogreffe est de seulement 6,9%.

b) Apport de notre étude sur la question de l'allogreffe dans les LTP

Dans une étude de phase II publiée tout récemment en 2014, le Pr P. Corradini a étudié la faisabilité et l'efficacité de l'allogreffe et de l'autogreffe dans la prise en charge des patients atteints d'un LTP en rémission après une chimiothérapie d'induction [106]. Il rapporte une MLG de 13% (n=61), avec seulement 3 de ces décès dans les suites de l'allogreffe.

Les taux de MLG sont variables selon les publications, ainsi en juin 2013, l'équipe du Pr N. Milpied rapporte une MLG à 0% dans l'analyse rétrospective de 16 patients allogreffés [111]. Le Pr S. Feyler rapporte lui des résultats plus médiocres que les nôtres et que ceux de l'équipe du Pr N. Milpied, puisque dans son étude, la MLG est proche de 40% [97]. Rappelons que dans notre analyse, seulement 7% des patients ont un décès pouvant être rattaché à la toxicité du traitement.

Cette différence de mortalité peut être en partie expliquée par une différence dans le conditionnement de la greffe. Le conditionnement évolue au fil des années et au fil des publications. Entre conditionnement à intensité réduite (RIC) ou conditionnement myéloablatif (MAC), il peut être difficile de faire un choix.

Ainsi de nombreux conditionnements sont de type myéloablatif dans l'étude de Feyler *et al* (chiffre non cité) [97]. L'article ne précise pas les chiffres de MLG pour le groupe de patients ayant bénéficié d'un conditionnement type MAC versus ceux ayant reçu un conditionnement RIC mais il est probable que la plus grande fréquence de MAC dans cette étude puisse expliquer une MLG plus importante. Dans notre étude, seulement 5 patients ont eu un conditionnement MAC avant l'allogreffe, et selon des critères très précis. A savoir, le jeune âge des patients et une maladie très agressive. Tous les autres patients ont eu un conditionnement à intensité réduite. Dans notre analyse, les 2 patients décédés de toxicité, ont reçu un conditionnement myéloablatif.

Dans son étude sur la place de l'allogreffe chez les patients atteints d'un LAID en première ligne parue en 2009, le Pr C. Kyriakou, est plus mitigé sur la forte toxicité des conditionnements MAC [107]. Si la MLG à J100 est de 25% dans le groupe des MAC et de 9% dans le groupe des conditionnements réduits, celle-ci présente une différence non significative à 1 an et à 2 ans (29% versus 24%). Le seul facteur influençant de manière significative la MLG selon l'auteur, est l'état général du patient au moment de la greffe ($p=0,01$), avec probablement également une influence du statut de la maladie au moment de la greffe (maladie réfractaire ou non, $p=0,06$).

La faible MLG que l'on observe dans notre travail et dans celui rapporté par Corradini *et al* en 2014, peut être expliquée par (1) la faible toxicité du conditionnement, (2) le statut en RC1 ou en RP1 des patients et (3) la faible exposition des patients à la chimiothérapie du fait qu'il s'agisse d'une greffe en première réponse et non à la rechute [106].

La MLG plus importante dans les études ayant évalué la place de la greffe en rechute, vient confirmer l'importance de la faible exposition à la chimiothérapie. Les résultats publiés en 2011 par le Pr M. Delioukina rapportent une MLG de 22% [112]. L'analyse porte sur un groupe de patients exclusivement allogreffé avec un conditionnement de type RIC et avec une maladie en rechute. Des taux de MLG similaires sont rapportés par d'autres auteurs (Zain [113], Doderio [103]).

Seul le Pr P. Corradini dans son étude de 2004, obtient une faible MLG dans des conditions de rechute [113]. Il y analyse en prospectif un groupe de 17 patients ayant bénéficié d'une allogreffe avec exclusivement des conditionnements à intensité réduite. La MLG était estimée à 6% à 2 ans.

Pris ensemble, ces résultats démontrent la moindre toxicité des conditionnements de type RIC dans la prise en charge en première réponse des patients atteints d'un LTP. Cependant, qu'en est-il en terme de réponse et de survie en comparaison de traitements plus conventionnels tels qu'une chimiothérapie associée ou non à une autogreffe ?

Feyler *et al* en 2007 ont publié une étude rétrospective analysant l'allogreffe et l'autogreffe en première ligne chez des patients atteints de LTP [97]. Dans cette étude, 18 patients ont bénéficié d'une allogreffe et 54 d'une autogreffe. La SG rapportée à 3 ans y est de 39% dans le groupe allogreffe et de 53% dans le groupe autogreffe. Des résultats plus médiocres que ceux que nous avons pu observer (SG à 72,4% dans notre étude et SSP à 65,5% à 2 ans).

Les Pr P. Corradini et P. Reimer ont eux analysé en intention de traiter le devenir de patients autogreffés [90] [88]. Leurs études rapportent respectivement une SG à 34% à 1 an pour le premier et 48% à 3 ans pour le second.

Rodriguez *et al* en 2008 ont analysé l'efficacité de l'autogreffe en fonction du statut de la maladie à la greffe [87]. Les résultats présentés sont favorables pour les patients en RC au moment de la greffe, avec un taux de SG rapporté à 5 ans à 68% pour ce groupe.

L'étude la plus récente est celle publiée par le Pr P. Corradini [106]. Dans cette étude, seuls les patients de moins de 60 ans en réponse après la chimiothérapie d'induction pouvaient bénéficier d'une greffe. Ceux avec un donneur vivant pouvaient bénéficier d'une allogreffe, les autres bénéficiaient d'une autogreffe. Au total, sur les 61 patients inclus, 38 ont été considérés comme répondeurs au traitement d'induction (62%), 23 patients ont reçu une allogreffe et 13 une autogreffe. Les SG et SSP rapportées à 4 ans pour l'ensemble de la cohorte sont de 49% et de 44%. Par contre, les SG et SSP à 4 ans pour les 23 patients ayant pu bénéficier d'une allogreffe sont toutes les deux de 69%. En ce qui concerne les patients autogreffés (n=13), les SG et SSP à 4 ans sont respectivement de 92% et de 70%. Il n'y a pas de différence significative entre les deux traitements intensifs mais comme les auteurs le reconnaissent eux mêmes, l'étude n'avait ni l'objectif ni l'effectif pour comparer autogreffe versus allogreffe en première ligne.

Récente également, l'étude publiée par le service d'hématologie de Bordeaux en juin 2013 qui a analysé rétrospectivement 16 patients allogreffés, la SG et la SSP rapportées sont chacune de 87% [110]. Rappelons que dans cette étude, la MLG est excellente, puisqu'elle est de 0%.

Le traitement par autogreffe ou allogreffe semble être une approche prometteuse pour les patients en réponse après une chimiothérapie d'induction. Cependant, ces résultats amènent d'autres interrogations. Notamment est-il possible de définir au moment de la prise en charge initiale quels sont les patients pour qui un traitement intensif apporte un réel bénéfice ?

Le faible nombre de patients inclus dans notre travail ne permet pas d'effectuer d'analyse de sous-groupes ni de définir des groupes de patients répondant le mieux à l'allogreffe ou les facteurs influençant cette réponse. Cependant, à la lecture de la littérature, toutes les études s'associent pour définir l'importance du statut de la maladie au moment de la greffe, que ce soit pour les patients autogreffés ou ceux bénéficiant d'une allogreffe. En effet, les patients en RC avant intensification thérapeutique semblent avoir un réel bénéfice de la greffe. Dans l'étude de Le Gouill *et al*, les patients en RC/RP avant allogreffe ont une SG à 5 ans rapportée à 69% contre 29% pour les groupes en MS/MP/rechute [9]. Le Pr P. Corradini confirme cette différence chez les patients autogreffés avec une SG à 10 ans à 48% chez les

patients en RC avant la greffe contre 22% chez les patients non en RC [90]. A l'inverse, Le Pr P. Reimer ne retrouve aucune différence significative entre les groupes de patients en RC ou non, et aucune différence également en cas d'IPI bas ou intermédiaire [88].

Il semble difficile de définir la présence d'autres facteurs influençant la survie ou la rechute chez ces patients atteints d'un LTP et bénéficiant d'une intensification thérapeutique. Feyler et al. semblent montrer une différence entre les patients présentant une maladie localisée (stades I/II) versus ceux présentant une maladie plus étendue (stades III/IV), la SG à 3 ans pour ces deux groupes est rapportée à 72% versus 47% ($p=0,06$) [97]. Comme précisé dans le chapitre précédent, le nombre préalable de lignes de chimiothérapie est également un facteur important.

De cette revue de la littérature, il est possible de conclure que les patients en réponse après l'induction sont de bons candidats à l'allogreffe et que le stade initial de la maladie pourrait aussi influencer l'efficacité de ce traitement. Ce sont des paramètres classiques que l'on retrouve dans bien d'autres pathologies et qui n'ont donc rien de spécifique aux LTP.

Savoir définir et/ou identifier des patients bons candidats à l'allogreffe serait plus pertinent afin de choisir l'option de traitement sur les caractéristiques propres de la pathologie. Comme c'est le cas par exemple dans les leucémies aiguës, il faudrait être capable de définir les anomalies génétiques et moléculaires majeures afin des les inclure dans la décision thérapeutique initiale. Mais une telle approche peut-elle s'envisager dans les LTP ?

De nombreuses recherches actuelles vont au delà de la simple classification en groupe histologique pour redéfinir le pronostic des lymphomes T [114] [115]. L'analyse immunophénotypique approfondie permet la mise en évidence de l'expression de marqueurs antigéniques et ainsi la mise en place de thérapies ciblées. Le programme TENOMIC (développé par le Dr Céline BOSSARD, CHU de Nantes) vise à étudier l'expression du CD30 en ARNm et au niveau protéique par immunohistochimie chez les patients atteints d'un LTP [116]. La présence de cet antigène étant corrélée à un mauvais pronostic de la maladie avec moins de 30% de survie à long terme. L'expression protéique est variable dans les diverses entités des LTP : si 100% des LAGC sont CD30+, en ce qui concerne les autres types histologiques, ce taux varie entre 3% et 50%. A noter qu'il est particulièrement rare dans les formes LAID.

c) Améliorer le traitement d'induction ?

Avant de discuter une allogreffe ou tout autre option intensive, il est nécessaire d'obtenir une réponse et si possible une RC. Comme nous le montrons dans notre travail et comme retrouvé dans d'autres études, un très grand nombre de patients ne répond pas au traitement d'induction. Selon les études, entre 25 et 40% des patients demeurent réfractaires au traitement d'induction [27] [69]. Dans notre étude, 40% des patients ne parvient pas à la greffe en raison d'une rechute précoce de la maladie. Il apparaît donc clairement qu'il existe un contingent de patients échappant à tout traitement initial et ce, quelle que soit la séquence d'induction proposée, du CHOD dans notre étude, du CHOP dans celle du Pr P. Reimer ou du DHAP dans celle du Pr P. Corradini [88] [106].

L'option thérapeutique par chimiothérapie seule de type CHOP (ou équivalent) est donc insatisfaisante comme le démontre une rapide étude de la littérature. De nombreuses chimiothérapies à base d'anthracycline ont été évaluées dans différentes études (Gisselbrecht [115], Tilly [75], Delmer [76], Bouabdallah [77], Pfreundschuh [73], Mehta [117]). Durant les années 1990-2000, plusieurs protocoles mis en place par le GELA se sont succédés. Le protocole LNH 98T7 a étudié l'efficacité de l'association COPADM/CYVE, les résultats sont très décevants avec un taux de RC de 30% et une SG médiane de 26 mois [76]. Le LNH98T8 montre des résultats sensiblement identiques pour l'ESHAP, 33% de RC et 36% de SG à 2 ans. Le Pr G DAMAJ a publié récemment en 2013 les résultats de son étude sur le traitement par Bendamustine des LTP en rechute ou réfractaire [118]. Il rapporte des résultats plutôt encourageants avec un taux de réponse globale à 50% en intention de traiter (dont 28% de réponse complète). La SSP et la SG sont respectivement de 3,6 mois et 6,2 mois.

Ces études confirment que les patients traités par chimiothérapie seule ont des réponses bien en-deça de celles obtenues dans les populations de patients traités par traitement intensif. L'amélioration de l'induction va peut-être être bouleversée par l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules. De nombreux essais thérapeutiques actuellement en cours

évaluent la place de ces nouvelles molécules ayant préalablement prouvé leur efficacité dans d'autres hémopathies.

- L'essai Revail (NCT01553786), actuellement en cours, évalue l'association du lénalidomide au CHOP dans la prise en charge des patients atteints d'un LAID non préalablement traité.
- L'essai ACT II (DSHNHNL 2006-1B) évalue l'association de l'alemtuzumab au CHOP. La limite principale de l'anti-CD52 étant la forte immunodépression induite et donc des complications infectieuses plus fréquentes et plus sévères.
- Le Ro-chop (NCT01796002) évalue l'efficacité de la romidepsine (inhibiteur d'histones-déacétylases) en association avec du CHOP chez les patients porteurs d'un LTP [119].
- Le vorinostat a été étudié dans un essai de phase I, en association avec du CHOP. Les résultats qui viennent d'être publiés sont prometteurs avec une SG à 2 ans à 75% [120].
- L'ontak (denileukin diftotox) a été étudié en association avec le CHOP chez des patients en prise en charge initiale et semble amener des résultats supérieurs au traitement par CHOP seul [119].

En 2012, les premiers résultats de l'étude de phase II visant à analyser l'efficacité du Brentuximab védotine (SGN 35) ont été publiés [122]. Il s'agit d'un anticorps conjugué couplant un anti-CD30 à de la monométhyl auristatine. Etaient inclus les patients atteints d'un lymphome T anaplasique. Au total, 58 patients ont été inclus dans l'étude. Les résultats sont très encourageants avec un taux de réponse à 86% dont 57% de RC [123]. Oki *et al* ont également publié des résultats chez les patients atteints d'un LTP CD30+ en rechute ou réfractaire [124]. Le taux de réponse globale est de 36%, celui-ci atteint 50% dans les formes LAID. La principale information de cette étude est l'absence de corrélation entre le niveau d'expression du CD30 et l'action du Brentuximab.

L'essai SGN35-014 est actuellement un essai en cours de phase III comparant un traitement par CHOP à l'association CHOP-Brentuximab chez les patients atteints d'un lymphome T non préalablement traité. Il est prévu rapidement l'ouverture en France de l'essai ECHELON 2 qui inclura des patients atteints d'un LTP, et ce quel que soit le niveau d'expression du CD30 afin de randomiser CHOP ou CHP avec et sans Brentuximab.

Ces nouveaux protocoles viennent ainsi bouleverser le paysage actuel des LTP. Ils vont peut être ainsi dans les années à venir révolutionner la prise en charge actuelle très décevante des LTP. Quelle place pourrons-nous alors accorder à l'autogreffe et à l'allogreffe ?

V) Conclusion

Les LTP demeurent à ce jour des pathologies graves au pronostic très globalement péjoratif comme le montre une SG actuelle qui est de l'ordre de 40 à 65% à 3 ans selon les études. Définir aujourd'hui un standard de traitement dans ces pathologies est un objectif difficile en raison de la disparité des formes cliniques et de la faible prévalence de la maladie. Demain, grâce aux nouvelles technologies qui redéfiniront les frontières de ces entités, des thérapies plus ciblées pourront peut-être être entreprises.

Aujourd'hui, le schéma thérapeutique « classique » repose sur une induction réduction de la masse tumorale initiale avec l'option ensuite d'une intensification thérapeutique. La revue de la littérature que nous avons faite pour ce travail de thèse démontre qu'il n'existe pas à ce jour de supériorité d'une polychimiothérapie par rapport à une autre. Au CHU de Nantes, c'est le schéma de type CHOD qui est réalisé en traitement de première ligne. Le développement récent de nouvelles molécules permettant la réalisation de thérapies ciblées remettra sans doute en cause ce standard de traitement et il faut espérer que dans les années à venir une véritable modification des pratiques pourra s'opérer.

Quelle sera alors la place de l'allogreffe ou de l'autogreffe ? Il est bien sûr trop tôt pour répondre à cette question dont il n'est pas exclu qu'elle ne trouvera peut-être jamais de réponse dans le cadre d'étude de phase III voire II. C'est en cela que notre travail trouve toute son importance car il apporte des informations sur la faisabilité, la SSP, la SG de patients allogreffés en première ligne et ceci sur la base d'une allogreffe prévue dès le diagnostic. Il s'agit ainsi de la plus importante étude sur le sujet et peut donc servir de référence pour poser la question de l'allogreffe en première ligne dans les LTP.

En conclusion, il convient d'aborder une question centrale : au vu de nos résultats, faut-il envisager systématiquement une allogreffe en première ligne pour tous les patients avec un LTP ? Il n'est pas possible de répondre à cette question aussi directement mais il faut l'aborder différemment. En premier lieu, il faut considérer le type de LTP car s'il est possible de répondre par l'affirmatif pour certains types de LTP (LTGD, HTLV1 dans leur forme agressive par exemple) ou dans les cas de rechute, il faut rester prudent pour les autres types de LTP et ne pas surestimer nos résultats.

En second lieu, notre étude est monocentrique et réalisée par un service expert dans le domaine de l'allogreffe ce qui pose la question de la reproductibilité de nos résultats par

d'autres centres. Ensuite, comme nous l'avons discuté, de nouvelles options thérapeutiques avec de nouvelles molécules sont en cours d'évaluation en première ligne. La priorité, autant que possible, est donc d'inclure les patients dans les essais thérapeutiques. Pour autant, et en l'absence d'essais cliniques ouverts aux inclusions, doit-on préférer une autogreffe à une allogreffe ? Difficile voire impossible de répondre avec certitude à cette question que ce soit sur la base de notre étude ou sur la base de la littérature. Pour ne pas rester sur un non choix, on pourrait simplement dire que pour un patient se présentant avec une maladie étendue et des critères d'agressivité clinique comme biologique en réponse après une induction et ayant un donneur HLA compatible, l'allogreffe peut s'envisager dès la première ligne ce d'autant plus que la MLG est particulièrement faible.

En conclusion, l'allogreffe ne peut se définir comme la règle de traitement de tous les LTP, elle trouve cependant une place dans le traitement de ces pathologies.

Le démantèlement et la compréhension de la lymphomagenèse T n'en est qu'à ses débuts. Les outils d'explorations permettent maintenant de redessiner la cartographie des LTP en ne tenant pas compte uniquement que de l'anatomopathologie. Les programmes de recherche tels que TENOMIC nous permettront de classer différemment les LTP, identifiant des entités de pronostics différents, des voies d'oncogénèse différentes avec des cibles thérapeutiques potentielles. Caractériser dès le diagnostic la tumeur sur un plan anatomo-pathologique, phénotypique et moléculaire devrait offrir de nouvelles perspectives de traitement grâce aussi aux nouvelles molécules [125]. Comment l'allogreffe prendra sa place dans ce nouveau paysage du traitement des lymphomes T, il est encore trop tôt pour le dire. De meilleurs niveaux de réponse en induction avec de nouvelles molécules pourraient aussi écarter l'allogreffe en première ligne pour certains patients comme l'inverse est aussi envisageable.

Références bibliographiques

1. Arrowsmith ER, Macon WR, Kinney MC et al. Peripheral T-cell lymphomas: clinical features and prognostic factors of 92 cases defined by the revised European American lymphoma classification. *Leuk. Lymphoma* 2003; 44(2):241–249.
2. Rüdiger T, Weisenburger DD, Anderson JR et al. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2002; 13(1):140–149.
3. Morton LM, Wang SS, Devesa SS et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107(1):265–276.
4. Abouyabis AN, Shenoy PJ, Lechowicz MJ, Flowers CR. Incidence and outcomes of the peripheral T-cell lymphoma subtypes in the United States. *Leuk. Lymphoma* 2008; 49(11):2099–2107.
5. Coiffier B, Brousse N, Peuchmaur M et al. Peripheral T-cell lymphomas have a worse prognosis than B-cell lymphomas: a prospective study of 361 immunophenotyped patients treated with the LNH-84 regimen. The GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes Aggressives). *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 1990; 1(1):45–50.
6. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 1998; 92(1):76–82.
7. Paolo C, Lucia F, Anna D. Hematopoietic stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphomas. *Leuk. Lymphoma* 2007; 48(8):1496–1501.
8. D'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2012; 30(25):3093–3099.
9. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2008; 26(14):2264–2271.
10. Lymphocytes and the Cellular Basis of Adaptive Immunity. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26921/>].
11. Boyd RL, Hugo P. Towards an integrated view of thymopoiesis. *Immunol. Today* 1991; 12(2):71–79.
12. Berzins SP, Boyd RL, Miller JF. The role of the thymus and recent thymic migrants in the maintenance of the adult peripheral lymphocyte pool. *J. Exp. Med.* 1998; 187(11):1839–1848.
13. Sospedra M, Ferrer-Francesch X, Domínguez O et al. Transcription of a broad range of self-antigens in human thymus suggests a role for central mechanisms in tolerance toward peripheral antigens. *J. Immunol. Baltim. Md* 1950 1998; 161(11):5918–5929.
14. Anderson G, Hare KJ, Jenkinson EJ. Positive selection of thymocytes: the long and

winding road. *Immunol. Today* 1999; 20(10):463–468.

15. Von Boehmer H, Kisielow P. Negative selection of the T-cell repertoire: where and when does it occur? *Immunol. Rev.* 2006; 209:284–289.
16. Kreslavsky T, Kim H-J, Koralov SB et al. Negative selection, not receptor editing, is a physiological response of autoreactive thymocytes. *J. Exp. Med.* 2013; 210(10):1911–1918.
17. Kabelitz D, Glatzel A, Wesch D. Antigen recognition by human gammadelta T lymphocytes. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2000; 122(1):1–7.
18. Bluestone JA, Khattri R, Sciammas R, Sperling AI. TCR gamma delta cells: a specialized T-cell subset in the immune system. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 1995; 11:307–353.
19. Garland S. *Immunobiology*. 2005.
20. Delsol G. [The 2008 WHO lymphoma classification]. *Ann. Pathol.* 2008; 28 Spec No 1(1):S20–24.
21. Moskowitz AJ, Lunning M, Horwitz SM. How I treat the peripheral T cell lymphomas. *Blood* 2014. doi:10.1182/blood-2013-12-516245.
22. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999; 17(12):3835–3849.
23. Herrera AF, Crosby-Thompson A, Friedberg JW et al. Comparison of referring and final pathology for patients with T-cell lymphoma in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer* 2014; 120(13):1993–1999.
24. Foss FM, Zinzani PL, Vose JM et al. Peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2011; 117(25):6756–6767.
25. Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105(10):3768–3785.
26. Poiesz BJ, Papsidero LD, Ehrlich G et al. Prevalence of HTLV-I-associated T-cell lymphoma. *Am. J. Hematol.* 2001; 66(1):32–38.
27. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011; 117(12):3402–3408.
28. Rizvi MA, Evens AM, Tallman MS et al. T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107(4):1255–1264.
29. Martinez-Delgado B. Peripheral T-cell lymphoma gene expression profiles. *Hematol. Oncol.* 2006; 24(3):113–119.

30. Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2013. *Am. J. Hematol.* 2013; 88(10):910–918.
31. Lowe EJ, Gross TG. Anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2013; 30(6):509–519.
32. Ferreri AJM, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012; 83(2):293–302.
33. Ten Berge RL, Oudejans JJ, Ossenkoppele GJ, Meijer CJLM. ALK-negative systemic anaplastic large cell lymphoma: differential diagnostic and prognostic aspects--a review. *J. Pathol.* 2003; 200(1):4–15.
34. Amin HM, Lai R. Pathobiology of ALK+ anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2007; 110(7):2259–2267.
35. Schlegelberger B, Feller AC. Classification of peripheral T-cell lymphomas: cytogenetic findings support the updated Kiel classification. *Leuk. Lymphoma* 1996; 20(5-6):411–416.
36. Ferreri AJM, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013; 85(2):206–215.
37. Fornari A, Piva R, Chiarle R et al. Anaplastic large cell lymphoma: one or more entities among T-cell lymphoma? *Hematol. Oncol.* 2009; 27(4):161–170.
38. Ten Berge RL, de Bruin PC, Oudejans JJ et al. ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma demonstrates similar poor prognosis to peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Histopathology* 2003; 43(5):462–469.
39. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999; 93(11):3913–3921.
40. Iannitto E, Ferreri AJM, Minardi V et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008; 68(3):264–271.
41. Siegert W, Nerl C, Agthe A et al. Angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD)-type T-cell lymphoma: prognostic impact of clinical observations and laboratory findings at presentation. The Kiel Lymphoma Study Group. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 1995; 6(7):659–664.
42. Federico M, Rudiger T, Bellei M et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2013; 31(2):240–246.
43. De Leval L, Bisig B, Thielen C et al. Molecular classification of T-cell lymphomas. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2009; 72(2):125–143.

44. Gaulard P, Belhadj K, Reyes F. Gammadelta T-cell lymphomas. *Semin. Hematol.* 2003; 40(3):233–243.
45. Te Boekhorst PAW, van Lom K. Hepatosplenic T-cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2013; 163(4):422.
46. Belhadj K, Reyes F, Farcet J-P et al. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood* 2003; 102(13):4261–4269.
47. Visnyei K, Grossbard ML, Shapira I. Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma: an overview. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013; 13(4):360–369.
48. Zettl A, Rüdiger T, Konrad M-A et al. Genomic profiling of peripheral T-cell lymphoma, unspecified, and anaplastic large T-cell lymphoma delineates novel recurrent chromosomal alterations. *Am. J. Pathol.* 2004; 164(5):1837–1848.
49. Falchook GS, Vega F, Dang NH et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2009; 20(6):1080–1085.
50. Ferreri AJM, Govi S, Pileri SA. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012; 83(2):283–292.
51. Suzuki R. Guideline for T/NK-cell lymphoma. *Rinshō Ketsueki Jpn. J. Clin. Hematol.* 2013; 54(10):1764–1769.
52. Aozasa K, Takakuwa T, Hongyo T, Yang W-I. Nasal NK/T-cell lymphoma: epidemiology and pathogenesis. *Int. J. Hematol.* 2008; 87(2):110–117.
53. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2008; 26(25):4124–4130.
54. Cotta CV, Hsi ED. Pathobiology of mature T-cell lymphomas. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2008; 8 Suppl 5:S168–179.
55. Zettl A, deLeeuw R, Haralambieva E, Mueller-Hermelink H-K. Enteropathy-type T-cell lymphoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2007; 127(5):701–706.
56. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117(19):5019–5032.
57. Deleeuw RJ, Zettl A, Klinker E et al. Whole-genome analysis and HLA genotyping of enteropathy-type T-cell lymphoma reveals 2 distinct lymphoma subtypes. *Gastroenterology* 2007; 132(5):1902–1911.
58. Tse E, Gill H, Loong F et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: a multicenter analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Am. J. Hematol.* 2012;

87(7):663–668.

59. Jantunen E, Boumendil A, Finel H et al. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. *Blood* 2013; 121(13):2529–2532.
60. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999; 17(4):1244.
61. Feeney J, Horwitz S, Gönen M, Schöder H. Characterization of T-cell lymphomas by FDG PET/CT. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2010; 195(2):333–340.
62. Went P, Agostinelli C, Gallamini A et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006; 24(16):2472–2479.
63. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004; 103(7):2474–2479.
64. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971; 31(11):1860–1861.
65. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat. Rep.* 1977; 61(6):1023–1027.
66. Lin H-N, Liu C-Y, Pai J-T et al. How to predict the outcome in mature T and NK cell lymphoma by currently used prognostic models? *Blood Cancer J.* 2012; 2:e93.
67. Hermans J, Krol AD, van Groningen K et al. International Prognostic Index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades. *Blood* 1995; 86(4):1460–1463.
68. Gutiérrez-García G, García-Herrera A, Cardesa T et al. Comparison of four prognostic scores in peripheral T-cell lymphoma. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2011; 22(2):397–404.
69. Mounier N, Gisselbrecht C, Brière J et al. All aggressive lymphoma subtypes do not share similar outcome after front-line autotransplantation: a matched-control analysis by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2004; 15(12):1790–1797.
70. Savage KJ, Harris NL, Vose JM et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008; 111(12):5496–5504.
71. Foss FM. Treatment strategies for peripheral T-cell lymphomas. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2013; 26(1):43–56.

72. Abouyabis AN, Shenoy PJ, Sinha R et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Front-line Anthracycline-Based Chemotherapy Regimens for Peripheral T-Cell Lymphoma. *ISRN Hematol.* 2011; 2011:623924.
73. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104(3):634–641.
74. Glass B, Kloess M, Bentz M et al. Dose-escalated CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) followed by repeated stem cell transplantation for primary treatment of aggressive high-risk non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107(8):3058–3064.
75. Tilly H, Lepage E, Coiffier B et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102(13):4284–4289.
76. Delmer A. LNH 98 T7, présentation à l'ASCO. 2003.
77. Bouabdallah K. LNH 98T8, présentation GELA. 2003.
78. Gallamini A, Zaja F, Patti C et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood* 2007; 110(7):2316–2323.
79. Zinzani PL, Corradini P, Gallamini A et al. Overview of alemtuzumab therapy for the treatment of T-cell lymphomas. *Leuk. Lymphoma* 2012; 53(5):789–795.
80. Kluin-Nelemans HC, van Marwijk Kooy M, Lugtenburg PJ et al. Intensified alemtuzumab-CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2011; 22(7):1595–1600.
81. Kim JG, Sohn SK, Chae YS et al. Alemtuzumab plus CHOP as front-line chemotherapy for patients with peripheral T-cell lymphomas: a phase II study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2007; 60(1):129–134.
82. Liang R. Treatment of natural killer/T-cell lymphoma. *Hematology Meeting Reports.* 2009.
83. Jiang L, Li S-J, Jiang Y-M et al. The significance of combining radiotherapy with chemotherapy for early stage extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a systematic review and meta-analysis. *Leuk. Lymphoma* 2013. doi:10.3109/10428194.2013.827789.
84. Kwong Y-L, Kim WS, Lim ST et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. *Blood* 2012; 120(15):2973–2980.
85. López-Guillermo A, Cid J, Salar A et al. Peripheral T-cell lymphomas: initial features,

natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 1998; 9(8):849–855.

86. Simon A, Pech M, Casassus P et al. Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma. Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95. *Br. J. Haematol.* 2010; 151(2):159–166.

87. Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from The Gel-Tamo Study Group. *Eur. J. Haematol.* 2007; 79(1):32–38.

88. Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2009; 27(1):106–113.

89. Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A et al. The results of consolidation with autologous stem-cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in first complete remission: the Spanish Lymphoma and Autologous Transplantation Group experience. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2007; 18(4):652–657.

90. Corradini P, Tarella C, Zallio F et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006; 20(9):1533–1538.

91. Lee J, Au W-Y, Park MJ et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal natural killer/T cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2008; 14(12):1356–1364.

92. Au WY, Lie AKW, Liang R et al. Autologous stem cell transplantation for nasal NK/T-cell lymphoma: a progress report on its value. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2003; 14(11):1673–1676.

93. Suzuki R. Comparison of AutoSCT and AlloSCT for extranodal NK/T - Cell Lymphoma, Nasal Type. *Blood.* 2011.

94. Numata A, Miyamoto T, Ohno Y et al. Long-term outcomes of autologous PBSCT for peripheral T-cell lymphoma: retrospective analysis of the experience of the Fukuoka BMT group. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45(2):311–316.

95. Prochazka V, Faber E, Raida L et al. Prolonged survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first-line intensive sequential chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacký Olomouc Czechoslov.* 2009; 153(1):63–66.

96. Kyriakou C, Canals C, Goldstone A et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome-Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2008;

26(2):218–224.

97. Feyler S, Prince HM, Pearce R et al. The role of high-dose therapy and stem cell rescue in the management of T-cell malignant lymphomas: a BSBMT and ABMTRR study. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40(5):443–450.
98. Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A et al. Prolonged survival of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: the GELTAMO experience. *Eur. J. Haematol.* 2007; 78(4):290–296.
99. D' Amore F. ASCT in Previously Untreated Peripheral T - Cell Lymphoma. *Blood.* 2011.
100. Mercadal S, Briones J, Xicoy B et al. Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2008; 19(5):958–963.
101. Mounier N, Gisselbrecht C, Brière J et al. All aggressive lymphoma subtypes do not share similar outcome after front-line autotransplantation: a matched-control analysis by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2004; 15(12):1790–1797.
102. Kanakry JA, Kasamon YL, Gocke CD et al. Outcomes of related donor HLA-identical or HLA-haploidentical allogeneic blood or marrow transplantation for peripheral T cell lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2013; 19(4):602–606.
103. Doderio A, Spina F, Narni F et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia* 2012; 26(3):520–526.
104. Corradini P, Doderio A, Zallio F et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004; 22(11):2172–2176.
105. Wulf GG, Hasenkamp J, Jung W et al. Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation after salvage therapy integrating alemtuzumab for patients with relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36(3):271–273.
106. Corradini P, Vitolo U, Rambaldi A et al. Intensified chemo-immunotherapy with or without stem cell transplantation in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia* 2014. doi:10.1038/leu.2014.79.
107. Kyriakou C, Canals C, Finke J et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow

- transplantation. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2009; 27(24):3951–3958.
108. Hamadani M, Awan FT, Elder P et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for peripheral T cell lymphomas; evidence of graft-versus-T cell lymphoma effect. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 2008; 14(4):480–483.
109. Gkotsamanidou M, Papadimitriou CA. Peripheral T-cell lymphoma: The role of hematopoietic stem cell transplantation. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.08.016.
110. Gutiérrez A, Caballero MD, Pérez-Manga G, Rodriguez J. Hematopoietic SCT for peripheral T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42(12):773–781.
111. Robles M, Vigouroux S, Tabrizi R et al. Allogeneic SCT for patients with high-risk peripheral T-cell lymphoma in first response. *Bone Marrow Transplant.* 2013. doi:10.1038/bmt.2013.86.
112. Delioukina M, Zain J, Palmer JM et al. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation using fludarabine-melphalan conditioning for treatment of mature T-cell lymphomas. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(1):65–72.
113. Zain J, Palmer JM, Delioukina M et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma results in long-term disease control. *Leuk. Lymphoma* 2011; 52(8):1463–1473.
114. Karlin L, Coiffier B. The changing landscape of peripheral T-cell lymphoma in the era of novel therapies. *Semin. Hematol.* 2014; 51(1):25–34.
115. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 1998; 92(1):76–82.
116. Bossard C, Dobay MP, Lamant L et al. CD30 in PTCLS: correlation between RNA and protein levels in a large european series from the LYSA. *Hematol. Oncol.* 2013; 31(Suppl. 1):146–147.
117. Mehta N, Maragulia JC, Moskowitz A et al. A Retrospective Analysis of Peripheral T-Cell Lymphoma Treated With the Intention to Transplant in the First Remission. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013. doi:10.1016/j.clml.2013.07.005.
118. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2013; 31(1):104–110.
119. Khot A, Dickinson M, Prince HM. Romidepsin for peripheral T-cell lymphoma. *Expert Rev. Hematol.* 2013; 6(4):351–359.
120. Oki Y, Younes A, Copeland A et al. Phase I study of vorinostat in combination with standard CHOP in patients with newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma. *Br. J.*

Haematol. 2013; 162(1):138–141.

121. Foss FM, Sjak-Shie N, Goy A et al. A multicenter phase II trial to determine the safety and efficacy of combination therapy with denileukin diftitox and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone in untreated peripheral T-cell lymphoma: the CONCEPT study. *Leuk. Lymphoma* 2013; 54(7):1373–1379.

122. Fanale MA, Forero-Torres A, Rosenblatt JD et al. A phase I weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30-positive hematologic malignancies. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2012; 18(1):248–255.

123. Pro B, Advani R, Brice P et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2012; 30(18):2190–2196.

124. Oki Y, Younes A. Brentuximab vedotin in systemic T-cell lymphoma. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2012; 12(5):623–632.

125. Iqbal J, Wright G, Wang C et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2014; 123(19):2915–2923.

Titre de Thèse :

Evaluation de l'allogreffe en première ligne thérapeutique dans la prise en charge des patients de moins de 65 ans atteints d'un lymphome T périphérique.

RESUME

Les lymphomes T périphériques sont des entités rares et hétérogènes dont la prise en charge avec une chimiothérapie seule n'amène que peu de résultats. L'allogreffe est une option thérapeutique actuellement réservée aux patients présentant une maladie en rechute ou réfractaire. Nous avons émis l'hypothèse que proposer l'allogreffe de manière plus précoce dans la prise en charge permettrait de fournir de meilleurs résultats avec une toxicité plus faible. Par conséquent, chacun des patients se présentant avec un LTP dans notre établissement avait comme projet thérapeutique une allogreffe à l'issue du schéma d'induction initial. Entre 2004 et 2012, 49 patients ont été inclus, 60% ont pu bénéficier d'une allogreffe. Les raisons de l'absence de greffe étaient la progression de la maladie ou l'absence de réponse suffisante (n=8), l'absence de donneur compatible (n=7), la présence de comorbidités (n=4), et le refus du patient (n=1). Les résultats montrent une supériorité du traitement par allogreffe avec une survie globale à 2 ans de 72,4% dans ce groupe, contre 30% pour les autres patients. La mortalité liée à la greffe est de 6,9%. En analyse univariée, le seul facteur influençant significativement la survie est le statut de la maladie à la greffe. En conclusion, proposer une allogreffe dans la prise en charge des LTP en première ligne semble être une option thérapeutique envisageable, permettant ainsi l'obtention d'une rémission prolongée de la maladie. Ces résultats méritent d'être confirmés au sein d'une étude randomisée.

MOTS-CLES

Lymphome T périphérique, allogreffe