

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016

N° 195

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES d'hématologie

par

Jessie Bourcier

née le 20 décembre 1985 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le *3 octobre 2016*

EXPERIENCE MONOCENTRIQUE DE L'INTERET D'UN TRAITEMENT PAR
RITUXIMAB EN POST AUTOGREFFE DANS LE LYMPHOME FOLLICULAIRE
CHEZ DES PATIENTS TRAITES ANTERIEUREMENT PAR RITUXIMAB

Président : Monsieur le Professeur Philippe Moreau

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Steven Le Gouill

Membres du jury : Monsieur le Professeur Patrice Chevallier
Monsieur le Docteur Nicolas Blin

REMERCIEMENTS

Je tiens avant tout à remercier les membres du Jury.

A Monsieur le Professeur Steven Le Guill

Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et pour ces précieux conseils tout au long de ce travail.

Pour le soutien pendant l'ensemble de ma formation et dans mes projets de recherche au laboratoire.

A 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.

A Monsieur le Professeur Patrice Chevallier

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Pour m'avoir aidée au cours de mes semestres au secteur stérile et en hôpital de jour.

A Monsieur le Docteur Nicolas Blin

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Pour votre disponibilité et votre gentillesse.

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

Tous les médecins du service d'hématologie pour leur apprentissage et leur soutien, en particulier Anne.

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

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

Merci également aux équipes soignantes des services d'hématologie pour leur gentillesse et leur agréable compagnie.

Merci à l'ensemble de mes co-internes d'hématologie et plus particulièrement à Antoine, pour avoir été un pilier du premier semestre et pour être ce qu'il est depuis et à Amandine pour ses encouragements.

A Marianna,

A mes parents,

Pour votre éducation, votre amour et votre soutien pendant toutes ces années d'études. Merci beaucoup.

A mon frère,

Merci à toi aussi de m'avoir supporté.

A ma famille,

Pour leur gentillesse et leur bienveillance.

A Martial,

Pour ta présence inconditionnelle, surtout pendant les années chaotiques. Merci pour ces moments chez Honoré. Je te souhaite plein de bonheur.

A Anne et Solenn,

Pour tous ces bons moments, pour votre soutien et vos nombreux encouragements, merci aussi aux opérateurs téléphoniques sans qui rien ne serait possible.

A mes amis proches qui sont les plus éloignés : Fiona, Antoine, Pauline, Samuel, Théophile, Aurélie, Dimitri, Audrey, Charlotte, Guillaume, Mandy, Julien, Martin, Amélie, Guillaume, Romain, Anthony et Flora. Je vous aime. Merci mille fois de supporter les annulations de derniers moments et mes coups de blues. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, tous ces anniversaires, ces barbecues, ces weekends, ces réveillons... De nombreux moments, plus familiaux, sont encore à partager. Peut-être un weekend en char à voile ?

A Vanessa,

Tu as commencé en oncologie pédiatrique et tu finis pédiatre-endocrinologue. Merci pour ce semestre ensemble et pour tout ce qui a suivi. Tu es une source d'inspiration et je t'admire beaucoup. Cette période marque le début d'une autre vie, avec d'autres lumières.

A Morgane,

Merci pour ce fantastique semestre au stérile et pour la vidéo de « vive le vent ». Tu es une femme merveilleuse. Merci pour cette dernière soirée avant ton départ.

A Steven,

Merci pour ces discussions sur le sens de la vie, aux soirées avec Céline à l'industrie ou en super 5. Tu es génial. Ne change rien (mais de toute façon, Céline dit qu'on ne change pas).

A la foncky family,

Aux discussions qui n'ont aucun sens, aux repas, aux soirées. Vous êtes fantastiques. Courage à tous, c'est la fin !

A mes co-internes de réanimation,

Merci pour votre accueil dans le monde étrange de l'anesthésie-réanimation. Avec une pensée particulière pour Camille : tu es une très belle rencontre et une très belle personne.

Aux personnes rencontrées ces dernières années. Je suis heureuse que nos routes se soient croisées et que nos trajectoires se soient ainsi modifiées.

A tous ceux que je n'ai pas cités.

TABLE DES MATIÈRES

TABLES DES MATIÈRES.....	1
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES	3
LISTE DES PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE.....	5
LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE DES ANNEXES	7
 INTRODUCTION	 8
 1. RAPPELS SUR LES LYMPHOMES FOLLICULAIRES	 9
1.1. Épidémiologie.....	9
1.2. Oncogénèse.....	9
1.3. Rappels histologique, cytologique et phénotypique	10
1.4. Rappels cliniques	12
1.5. Rappels sur les facteurs pronostiques	12
1.6. Prise en charge thérapeutique des lymphomes folliculaires	14
1.6.1. Traitement de 1 ^{re} ligne.....	14
1.6.1.1. Les lymphomes localisés (stade I-II).....	14
1.6.1.2. Les lymphomes non localisés (stade III-IV).....	16
1.6.1.2.1. Les critères d'instauration du traitement.....	16
1.6.1.2.2. Les lymphomes de faible masse tumorale.....	17
1.6.1.2.3. Les lymphomes de forte masse tumorale	19
1.6.2. Traitement des rechutes	24
 2. PLACE DE L'AUTOGREFFE DANS LES LYMPHOMES FOLLICULAIRES	 29
2.1. L'autogreffe en 1 ^{re} ligne	29
2.2. L'autogreffe à la rechute.....	34
2.3. Complications à long terme de l'autogreffe	37
2.4. Les différents conditionnements.....	37
2.5. La place de l'allogreffe.....	39
 3. L'UTILISATION DU RITUXIMAB EN ENTRETIEN DANS LES HEMOPATHIES LYMPHOIDES B.....	 41
3.1. Le mécanisme d'action du rituximab	41
3.2. Dans les lymphomes folliculaires.....	42
3.2.1. Après un traitement de 1 ^{re} ligne.....	42
3.2.2. Après un traitement de rechute.....	47
3.3. Dans les lymphomes de haut grade	52
3.4. Dans les lymphomes lymphocytiques ou leucémies lymphoïdes chroniques	54
3.5. Dans les lymphomes du manteau	55
3.6. Les effets secondaires du rituximab	58
3.6.1. Les réactions liées à la perfusion.....	61

3.6.2. Les troubles cardiaques	62
3.6.3. La toxicité hématologique	63
3.6.4. Les infections.....	63
3.6.5. La diminution du taux sérique d'IgG	64
 4. LE RITUXIMAB EN ENTRETIEN POST -AUTOGREFFE DANS LA PRISE EN CHARGE DES LYMPHOMES FOLLICULAIRES EN RECHUTE : ETUDE RETROSPECTIVE DE 67 PATIENTS	 65
 5. DISCUSSIONS ET PERSPECTIVES	 73
5.1. Quelles modalités pour le traitement d’entretien ?	73
5.2. Quelles sont les autres molécules disponibles pour le traitement d’entretien ?	75
5.3. Faut-il sélectionner les patients ?.....	77
5.4. Quelle est la place de l’autogreffe à l’ère du rituximab ?.....	79
5.5. Quels sont les traitements alternatifs à l’autogreffe en rechute ?	80
 CONCLUSION	 86
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	 87

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

Ac : Anticorps	GA-101 : Obinutuzumab
Ag : Antigène	GELA : Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	GELF : Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
Ann Oncol : Annals of Oncology	GLSG : German Low Grade Lymphoma Study Group
ASCO : American Society of Clinical Oncology	GOELAMS : Groupe Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang
Bcl-2 : B-cell lymphoma 2	GVH : Graft Versus Host - réaction du greffon contre l'hôte
BCNU : Bis-ChloroethyNitrosoUrea	GVHD : Graft Versus Host Disease - maladie du greffon contre l'hôte
BCR : B-Cell Receptor	GVL : Graft versus Lymphoma - réaction du greffon contre le lymphome
BNLI : The British National Lymphoma Investigation	
BOM : Biopsie Ostéo-Médullaire	
BTK : Bruton Tyrosine Kinase	
	HR : Hazard Ratio
CALGB : Cancer and Leukemia Group B	ICER : Incremental Cost - Effectiveness Ratio
CAL-101 : Idelalisib	I : Iode
CTC : Cellules Tumorales Circulantes	IC : Intervalle de Confiance
DLBCL : Diffuse Large B-cell Lymphoma - lymphome B diffus à grandes cellules	ICT : Irradiation Corporelle Totale
DLT : Dose Limiting Toxicity - toxicité dose limitante	IFN : Interféron
DMT : Dose Maximale Tolérée	Ig : Immunoglobuline
	IPI : International Prognostic index
EBMT : European Group for Blood and Marrow Transplantation	JCO : Journal of Clinical Oncology
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group	LA : Leucémie Aigue
EHA : European Hematology Association	LAM : Leucémie Aigue Myéloblastique
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer	LCM : Lymphome à Cellules du Manteau
FISH : Fluorescent <i>In Situ</i> Hybridization	LDH : Lactate DesHydrogénase
FLIPI : Follicular lymphoma International Prognostic Index	LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive
	LF : Lymphome Folliculaire
	LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique
	LZM : Lymphome de la Zone Marginale
	LNH : Lymphome Non Hodgkinien
	LYG : Life Year Gained

MRD : Minimal Résiduel Disease -
maladie résiduelle minimale
MW : Macroglobulinémie de
Waldenström

NA : Non Applicable
NS : Non Significatif

PCR : Polymerase Chain Reaction
PI3K : Phosphatidyl Inositol 3 – Kinase
PRIMA : Primary Rituximab and
Maintenance

QALYs : Quality-Adjusted Life Years

RC : Réponse Complète
RC1 : Réponse Complète n ° 1
RLP : Réactions Liées à la Perfusion
RP : Réponse Partielle
R2 : Revlimid Rituximab

SAKK : Groupe Suisse de Recherche
Clinique sur le Cancer
SG : Survie Globale
SMD : Syndrome MyeloDysplasiques
SLL : Small Lymphocytic Leukemia-
lymphome lymphocytaire
SSE : Survie Sans Événement
SSM : Survie Sans Maladie
SSP : Survie Sans Progression

TEP : Tomographie par Émission de
Positron
TDM : TomoDensitoMétrie
TSH : Thyroid Stimulating Hormone-
thyroïdostimuline
TTT : Traitement
TRG : Taux de réponse globale
VIH : Virus de l'Immunodéficience
Humaine
Vs : Versus

Y : Yttrium

LISTE DES PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

BBR : bortezomib (1.6 mg/m² par voie IV à j1, j8, j15 et j22 cycles 1-5), bendamustine (50, 70 ou 90 mg/m² par voie IV à j1 cycles 1-5), rituximab (375 mg/m² j1, j8, J15, j22 cycle 1 puis j1 cycles 2-5).

BEAM : carmustine 300 mg/m² j-7, etoposide 200 mg/m² de j-6 à j-3, cytarabine 200 mg/m² * 2/j de j-6 à j-3 et melphalan 140 mg/m² à j-2.

CBV : cyclophosphamide 1500 mg/m² de j1 à j4, carmustine 300 mg/m² à j1, etoposide 100 mg/m² * 2/j de j1 à j3.

CHOP : cyclophosphamide 750 mg/m² à j1, doxorubicine 50 mg/m² à j1, vincristine 1.4 mg/m² à j1, prednisolone 80 mg/j de j1 à j5.

CHVP : cyclophosphamide 750 mg/m² à j1, doxorubicine 50 mg/m² à j1, vindesine 3 mg/m² à j1, prednisolone 40 mg/j de j1 à j5.

CVP : cyclophosphamide 300 mg/m² à j1, vindesine 3 mg/m² à j1, prednisolone 50 mg/j de j1 à j5.

CMOPP : cyclophosphamide 650 mg/m² à j1 et j8, vincristine 1.4 mg/m² à j1 et j8, procarbazine 100 mg/m² de j1 à j14, prednisone 40 mg/m² de j1 à j14.

DHAP : dexaméthasone 40 mg de j1 à j4, cytarabine 2g/m² de j1 à j2, cisplatine 100 mg/m² à j1.

DHAOx : dexaméthasone 40 mg de j1 à j4, cytarabine 2g/m² à j2, oxaliplatine 130 mg/m² à j1.

ESHAP : etoposide 40 mg/m² de J1 à J4, méthylprednisolone 500 mg de j1 à j4, cytarabine 2000 mg/m² à j4, cisplatine 25 mg/m² de j1 à j4.

FCM : fludarabine 25 mg/m² de j1 à j3, cyclophosphamide 200 mg/m² de j1 à j3 et mitoxantrone 8 mg/m² à j1.

Hyper-CVAD : cyclophosphamide 300 mg/m²/12h de j1 à j3, doxorubicine 50 mg/m² à j4, vincristine 1.4 mg/m² à j1 et j11, dexaméthasone 40 mg/m² de j1 à j5 et de j11 à j14.

MCP : mitoxantrone 8 mg/m² à j1 et j2, chlorambucil 3*3 mg/m² de j1 à j4 et prednisolone 25 mg/m² de j1 à j5.

R-CHOP : association rituximab 375 mg/m² j1 et CHOP

R-CVP association rituximab 375 mg/m² j1 et CVP

R-DHAOx : association rituximab 375 mg/m² j1 et DHAOx

R-fludarabine : association rituximab 375 mg/m² j1 et fludarabine 25 mg/m² de j1 à j5

R-FM : association rituximab 375 mg/m² j1 plus fludarabine 25 mg/m² de j2 à j5 et mitoxantrone 10 mg/m² à j2.

R-FCM : association rituximab 375 mg/m² j1 et FCM.

R-FND : association rituximab 375 mg/m² j1 et fludarabine 25 mg/m² de j2 à j4, mitoxantrone 10 mg/m² à j2, dexaméthasone 10 mg de j2 à j4.

R-ESHAP : association rituximab 375 mg/m² j1 et ESHAP.

R-hyper-CVAD : association rituximab 375 mg/m² j1 et hyper-CVAD.

R-MCP : association rituximab 375 mg/m² à j-1 et MCP.

VCAP mg/m² : vindesine 3 mg/m² à j1, cyclophosphamide 1500 mg/m² à j1, doxorubicine 80 mg/m² à j1 et prednisolone 80 mg de j1 à j5.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Graduation du lymphome folliculaire selon l'OMS	10
Tableau II. Les scores pronostiques dans le lymphome folliculaire	13
Tableau III. Les essais randomisés évaluant l'association R-chimiothérapie vs chimiothérapie en 1 ^{re} ligne	21
Tableau IV. Les études observationnelles sur l'autogreffe en 1 ^{re} ligne	30
Tableau V. Les études randomisées sur l'autogreffe en 1 ^{re} ligne.....	31
Tableau VI. Les études observationnelles sur l'autogreffe à la rechute.....	35
Tableau VII. Les études comparant l'autogreffe à la rechute à un rattrapage sans autogreffe.....	36
Tableau VIII. Comparaison des différents conditionnements de l'autogreffe.....	38
Tableau IX. L'évaluation du traitement d'entretien par rituximab après induction par rituximab en monothérapie en 1 ^{re} ligne	44
Tableau X. L'évaluation du traitement d'entretien par rituximab après induction par chimiothérapie ou R-chimiothérapie en 1 ^{re} ligne	45
Tableau XI. L'évaluation du traitement d'entretien par rituximab après traitement de rattrapage soit par rituximab en monothérapie soit par chimiothérapie ou R-chimiothérapie	49
Tableau XII. L'évaluation du traitement d'entretien par rituximab après traitement de rattrapage avec intensification par autogreffe	51
Tableau XIII. La liste des effets indésirables du rituximab	59
Tableau XIV. Les drogues en cours d'évaluation pour le traitement du lymphome folliculaire en rechute	84

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : classification de Ann Arbor

INTRODUCTION

Le lymphome folliculaire (LF) est le 3^e lymphome le plus fréquent. Il représente 10 à 25 % des lymphomes non hodgkiniens et 70 % des lymphomes indolents (1,2). L'évolution de ce lymphome est hétérogène. Une minorité de patients (10 % à 20 %) (3) présentent une maladie indolente sans ou avec une faible progression. Pour la grande majorité, l'évolution de la maladie est caractérisée par une bonne réponse au traitement initial, suivi par des rechutes, parfois associée à une transformation histologique. Parmi ces patients, 20 à 50 % présentent une maladie plus agressive avec une rechute dans les 5 ans et 10 à 30 % présentent une rechute à moins de 3 ans. Pour discriminer ces groupes, les scores pronostiques sont des outils sur lesquels il est possible de s'appuyer (4–6).

Ainsi il existe des lymphomes réfractaires et, dans ces situations, l'autogreffe est une option intéressante. L'intensification en rechute améliore la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) chez 50 % des patients (7–11). Mais, ce traitement ne guérit pas le LF et 20 à 40 % des patients rechutent après la procédure.

Dans le LF, le pronostic vital a été significativement amélioré au cours des dernières années avec l'utilisation des anticorps monoclonaux anti - CD 20. Le bénéfice de l'ajout du rituximab à une chimiothérapie combinée a été démontré dans plusieurs essais cliniques. Tous ces essais ont démontré des taux de réponse et une SSP améliorées (12–16) voire même une amélioration de la SG pour certaines études (12,13,15). Pour prévenir les rechutes après traitement et prolonger la réponse, l'administration d'un traitement d'entretien est parfois réalisée en hématologie. Un traitement d'entretien idéal a une toxicité limitée, doit être facile à administrer, et démontrer un bénéfice sur la survie. Historiquement, l'utilisation de la thérapie d'entretien pour le lymphome a été limitée à l'interféron (IFN) (17,18). Des approches plus récentes ont mis l'accent sur l'utilisation du rituximab avec des schémas variables (tous les 2, 3 ou 6 mois). Ces stratégies basées sur l'immunothérapie, moins toxique, peuvent éradiquer la maladie résiduelle pour les patients qui présentent un risque élevé de rechute (19–22). L'étude française PRIMA (23) a permis de mettre en évidence l'efficacité d'un traitement d'entretien par rituximab dans la prise en charge des LF en 1^{re} ligne. En rechute, c'est l'étude de van Oers (24) qui a souligné le bénéfice d'un traitement d'entretien par rituximab après une chimiothérapie de rattrapage.

L'autogreffe est une option thérapeutique pour les LF en rechute et, sachant que le traitement d'entretien par rituximab améliore la réponse après un traitement par une association de rituximab et chimiothérapie, l'option d'un traitement d'entretien après une autogreffe se pose. C'est le sujet du travail que nous vous présentons.

1. RAPPELS SUR LE LYMPHOME FOLLICULAIRE

1.1. Épidémiologie

Dans une étude récente de 2015, les lymphomes non hodgkiniens représentaient 72 000 nouveaux cas par an avec 20 000 décès par an dans le monde. La probabilité de développer un lymphome non hodgkinien dans sa vie est estimée entre 1/42 à 1/50 (25). Parmi ces lymphomes, le LF est le troisième lymphome le plus fréquent dans les pays occidentaux. Il représente 10 à 25 % des lymphomes non hodgkiniens et 70 % des lymphomes indolents avec 14 000 nouveaux cas par an et une incidence de 3.44/100 000 personnes et par an (Swerdlow et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France : IARC Press; 2008) (2,26–28).

Tous stade et grade confondus, la survie à 5 ans est estimée entre 73 et 79 % (26,29).

L'âge médian au diagnostic est de 65 ans avec 50 % des lymphomes diagnostiqués entre 50 et 69 ans. Le sex-ratio proche de 1 (29–32). L'incidence est légèrement augmentée chez les parents de malades atteints d'un LF (33).

1.2. Oncogénèse

La cellule tumorale est l'homologue malin d'un lymphocyte B du centre germinatif et se caractérise notamment par la présence d'une translocation t (14 ; 18) responsable de l'hyperexpression Bcl-2, protéine anti-apoptotique (34).

Néanmoins, cette translocation n'est pas suffisante et il est probable que des événements génétiques multiples soient nécessaires pour le développement du LF du fait de la présence de cette translocation t (14 ; 18) dans les cellules B d'individus sains.

On retrouve en effet, avec une prévalence variable, pouvant atteindre 75 % selon la technique utilisée, une faible proportion de cellules B porteuses de cette translocation dans le sang des sujets sains (35). Cette prévalence augmente avec l'âge pour être maximale au-delà de 50 ans, tranche d'âge dans laquelle 9 % de la population générale possède 1/2 000 lymphocyte B portant la translocation, alors que la prévalence du LF n'excède pas 0.03 %. Bien que le lien clonal direct entre ces cellules B mémoires avec t (14 ; 18) et le LF n'ait pas été formellement démontré, plusieurs éléments ont conduit à les baptiser « FL-like cells » (36). Ces cellules possèdent plusieurs caractéristiques génétiques et phénotypiques spécifiquement retrouvées dans les cellules tumorales de LF. De plus, la fréquence des « FL-like cells » est fortement augmentée chez les agriculteurs exposés aux pesticides, une population dont le risque de lymphome avec t (14 ; 18) est accru, mais pas celui de lymphome sans t (14 ; 18) (37). On retrouve également ces cellules chez les individus asymptomatiques plusieurs années avant le diagnostic de LF (38). Ces cellules peuvent réémerger et induire des rechutes récurrentes sous les schémas thérapeutiques actuels.

Ainsi, des modifications génétiques additionnelles sont requises (36) pour aboutir à la formation d'un LF et la t (14 ; 18) n'est pas suffisante à elle seule.

Le profilage du génome entier confirme l'existence de différentes mutations dans le LF et a déterminé une hiérarchie dans les événements génétiques de la tumorigenèse de la maladie et dans sa transformation en lymphome agressif (39). Néanmoins, les étapes très précoces de la pathogenèse du LF et l'association des modifications génomiques restent peu connues.

De nombreuses altérations génétiques connues dans les LF ne concernent pas des zones oncogéniques, mais sont supposées favoriser les échanges entre les cellules malignes et leur microenvironnement (40). Cela concorde avec le fait de retrouver les cellules du LF dans une variété de cellules non malignes telles que les cellules stromales, les macrophages et les lymphocytes T CD4 dans les ganglions envahis ou dans la moelle osseuse. Plusieurs études récentes ont fourni des indices intéressants illustrant les deux faces du micro environnement des cellules du LF : sa capacité à exercer une activité anti tumorale par lui même ou par potentialisation des drogues qui ciblent les cellules malignes et sa capacité à favoriser de façon directe et indirecte la croissance tumorale. Une meilleure compréhension de la façon dont les cellules B cooptent leur environnement pour créer des niches favorables au stade précoce de la maladie, de la façon dont ces niches sont modifiées par le traitement et favorisent la rechute et si des biomarqueurs de l'environnement pouvaient prédire le comportement cellulaire seraient très utiles pour optimiser le traitement des patients et leur suivi.

1.3. Rappels histologique, cytologique et phénotypique

Sur le plan histologique, le LF est défini par des follicules désorganisés constitués de centrocytes et de centroblastes répartis de façon homogène sans zone bien définie contrairement aux follicules bénins qui présentent une « polarité » avec une répartition hétérogène des cellules. Les follicules sont hétérogènes entre eux avec une architecture effacée et ne sont pas entourés par la zone du manteau. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande une graduation du LF en fonction de la quantité de centroblastes présents dans 10 champs de microscope (au grossissement 40) : jusqu'à 5 centroblastes par champ, il s'agit d'un grade 1, l'observation de 6 à 15 centroblastes par champ constitue un grade 2, au-dessus de 15 centroblastes, il est défini un grade 3, avec des lymphomes de grades 3 b qui s'apparentent aux lymphomes de hauts grades (**tableau I**).

Tableau I : graduation des lymphomes folliculaires selon l'OMS

Grade	Critère
Grade 1	0-5 centroblastes
Grade 2	6-15 centroblastes
Grade 3	>15 centroblastes
Grade 3 A	Centrocytes présents
Grade 3 B	Centrocyte absent

Jaff et al. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press ; Lyons, France ; 2001. p. 162-167

Les noyaux des cellules folliculaires (bénignes ou malines) expriment le facteur de transcription Bcl6 qui peut être mis en évidence par immunohistochimie. En cas de LF, le facteur de transcription Bcl6 est exprimé dans les follicules, mais également sur les cellules interfolliculaires. En cas de follicules bénins, ce facteur de transcription est uniquement mis en évidence dans les follicules. Par ailleurs les cellules malignes folliculaires surexpriment la protéine antiapoptotique Bcl2 dans 85 % des cas contrairement aux cellules bénignes des centres germinatifs. L'immunohistochimie révélera donc des follicules malins par la mise en évidence de Bcl6 dans les follicules et les espaces interfolliculaires et par la mise en évidence de Bcl2. Néanmoins l'expression de Bcl2 n'est pas spécifique aux cellules du LF : les lymphocytes T présents dans les follicules, les lymphocytes B de la zone du manteau et les lymphocytes T et B des zones interfolliculaires expriment également la protéine (41–43).

Sur une biopsie ostéomédullaire, il est retrouvé un envahissement par le LF dans environ la moitié des cas. Celui-ci est généralement constitué d'agrégats paratrabéculaires de cellules lymphoïdes avec une morphologie de centrocytes ou/et de centroblastes.

Sur le plan immunophénotypique, les cellules du LF expriment le CD19, le CD20, le CD22 et des immunoglobulines de surface. 60 % d'entre eux expriment le CD10 (44,45). Les composants interfolliculaires du LF et les cellules envahissant la moelle osseuse perdent souvent l'expression du CD10 et du Bcl6. Les LF de grade 3 peuvent également perdre l'expression du CD10, mais le Bcl6 est souvent retrouvé (44,45).

Sur le plan moléculaire, la translocation typique *IgH/BCL2* peut être détectée par PCR ou par FISH (fluorescent *in situ* hybridization). Dans certains cas particuliers de lymphome de grade 3, notamment ceux avec des caractéristiques les rapprochant de lymphome de haut grade, il peut exister une translocation alternative intéressant BCL6 (44). Les PCR peuvent néanmoins toujours montrer un réarrangement *IgH* clonal.

Le diagnostic de LF nécessite donc une biopsie. Une aspiration à l'aiguille n'est pas suffisante. Si les cellules du LF peuvent être détectées par l'analyse cytologique avec parfois une confirmation du diagnostic par PCR et FISH et par immunophénotypage, seule l'analyse histologique peut grader le lymphome et éliminer une transformation en lymphome de haut grade.

Certains cas sont difficiles à diagnostiquer : ceux avec une morphologie atypique ou sans expression du Bcl2.

Les diagnostics différentiels sont le lymphome lymphocytaire, le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire, le lymphome à cellule du manteau et le lymphome de la zone marginale. Parmi les lymphomes à petites cellules CD20+, il existe une dichotomie entre ceux qui expriment le CD5 ou non : les lymphomes de la zone marginale et les lymphomes lymphoplasmocytaires n'expriment pas le CD5 (CD5-) ; les lymphomes lymphocytiques et les lymphomes du manteau expriment le CD5 (CD5+).

Par ailleurs, le lymphome lymphocytaire exprime aussi le CD23 (CD20 + CD5+ CD23+) et n'exprime pas le CD10 ni le Bcl6 (CD 10- Bcl6-) ; le lymphome du manteau exprime la cycline D1 (CD20+ CD5+ Cycline D1+). Pour les autres diagnostics

différentiels, la technique de FISH permet de déterminer l'expression de Bcl2, caractéristique du LF.

1.4. Rappels cliniques

50 % des LF sont diagnostiqués entre 50 et 69 ans. Toutes les aires ganglionnaires peuvent être envahies. Entre 65 et 85 % des patients ont une maladie disséminée au diagnostic avec un envahissement médullaire dans 30 à 50 % des situations. La leucémisation est plus rare que pour les autres lymphomes indolents. L'atteinte extra ganglionnaire est moins fréquente que dans les lymphomes agressifs. Les symptômes systémiques (fièvre, anorexie, amaigrissement) sont rapportés dans 20 à 30 % des cas. De nombreux patients sont donc asymptomatiques au diagnostic (46).

L'évolution des adénopathies est variable et 20 % des patients peuvent entrer spontanément dans des rémissions prolongées (4). Les patients asymptomatiques sur un plan clinique et biologique peuvent être observés, selon une politique du « watch and wait » et ne débiter un traitement systémique que 2 à 3 ans après le diagnostic, le lymphome étant devenu symptomatique (47). Au contraire, 40 % des patients connaîtront une transformation agressive du LF (48–50). Les scores pronostiques (5,6) permettent de discriminer différents groupes de risques en fonction de l'envahissement ganglionnaire et médullaire, de la présence d'une masse « bulky », de l'âge, de la valeur des LDH et de celle de l'hémoglobine.

Si la SG est de 70 % à 5 ans et de 50 % à 10 ans (29,30), la maladie est malgré tout généralement considérée comme incurable avec les traitements habituels. Des séries monocentriques montrent plus de 30 % d'amélioration de la SG depuis 40 ans (51,52). Une base de données américaine avec plus de 14 000 patients montre une amélioration de la médiane de la SG qui passe de 84 à 93 mois entre 1978 et 1999 (53). L'amélioration du pronostic est observée depuis l'introduction des anticorps anti CD20 (30). L'introduction du rituximab représente une véritable pierre angulaire dans la prise en charge des LF.

1.5. Rappels sur les facteurs pronostiques

Plusieurs scores pronostiques, dont l'IPI (International Prognostic index) des lymphomes agressifs, ont été utilisés pour définir des groupes de patients atteints de LF de risques différents (54–57). Néanmoins, aucun de ces scores n'a été adopté dans la pratique clinique courante soit parce que trop compliqués (54,55) soit parce qu'ils ne parvenaient pas à discriminer les patients de mauvais pronostics (56). En 2004, une étude internationale collaborative incluant 4167 patients a permis de créer un nouveau score : le FLIPI (Follicular lymphoma International Prognostic Index) (6). Ce score pronostic est basé sur les caractéristiques cliniques : âge $\geq$ 60 ans, le taux d'hémoglobine $<12\text{g/dL}$, le taux de LDH $>$ valeur normale, stade III-IV et un nombre de sites ganglionnaires envahis $\geq$ 4. Il définit 3 groupes de patients, de taille égale, avec une forte hétérogénéité de la médiane de SSP qui va de 42 mois pour le groupe de plus sombre pronostic à 80 mois pour le meilleur groupe et une SG à 5 ans qui s'étend de 52 à 91 %. De plus, ce score permet d'identifier les patients à fort risque de transformation (58,59). Bien que le FLIPI

ait été créé avant l'arrivée du rituximab, sa valeur pronostique a été confirmée plus récemment, depuis l'utilisation du rituximab (5), notamment chez les patients traités en 1^{re} ligne (15,60), permettant la poursuite de son utilisation.

Comme de nombreux scores pronostiques, son utilisation n'est pas validée pour guider les décisions thérapeutiques.

Plus récemment, une autre étude collaborative internationale a été lancée avec une intention double : a) valider prospectivement le FLIPI et b) de concevoir de façon prospective un indice pronostique pour les patients atteints LF traités à l'ère du rituximab. Un score pronostic plus récent, le FLIPI 2 (5) prend en compte la valeur de la beta2 microglobuline, l'envahissement de la moelle osseuse la présence d'une masse « bulky » (+ de 6 cm), l'âge et l'hémoglobine.

Les deux scores (FLIPI et FLIPI 2) sont résumés dans le **tableau II**

Tableau II : les scores pronostiques dans le lymphome folliculaire

	FLIPI			FLIPI2		
Variables	Âge, stade, Hb, LDH, nombre de zones ganglionnaires envahies			Âge, Hb, envahissement médullaire, taille ganglionnaire		
Groupe de risque	Faible (0-1)	Intermédiaire (2)	Haut (> ou= 3)	Faible (0-1)	Intermédiaire (2)	Haut (> ou= 3)
%	36	37	27	20	53	27
SG à 5 ans	91	78	52	98	88	77

L'étude de Pastore et al. (61), propose un nouveau score pronostic intégrant le FLIPI, l'ECOG performance statuts et le statut mutationnel de 7 gènes (EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP et CARD11). Il permet de définir un groupe de haut risque de chimiorésistance, de rechute, de progression ou de décès avec une survie sans échec à 5 ans de 25 % contre 68 % dans le groupe bas risque.

À la rechute, il n'y a pas de score pronostique établi. Les données sur la valeur du FLIPI dans cette situation sont rares bien que sa capacité à prédire la survie à la progression a été confirmée en série rétrospective (62) et dans les essais cliniques (63).

Un des principaux facteurs pronostiques chez les patients atteints de LF est le nombre d'aires ganglionnaires atteintes. Dans le score FLIPI, l'envahissement de plus de 4 zones ganglionnaires est un facteur pronostique défavorable (6). La TEP permet de visualiser les atteintes ganglionnaires et extra ganglionnaires, quelque soit le grade du lymphome (64–68). La TEP, en comparaison à la TDM, diagnostique plus précisément les différentes atteintes ganglionnaires et détecte des sites inattendus d'atteinte extra nodale.

Cependant, une lésion de petit volume détectée sur la TEP, mais pas à la tomographie a un intérêt pronostique incertain. Le nombre de patients correctement diagnostiqués comme ayant une maladie limitée est augmenté par le TEP (64,67,69,70). Mais, cet examen a une valeur limitée pour la détection d'une atteinte médullaire et ne peut pas être un substitut à la biopsie de la moelle osseuse (67,71). De plus, la détection de lésion intestinale avec cet examen reste un défi en raison de l'avidité normale des intestins pour le FDG (71).

Il existe une controverse sur la valeur clinique de la TEP chez les patients atteints de LF ; par conséquent, les résultats de l'analyse TEP ne devraient pas être utilisés pour prendre les décisions concernant le traitement et l'utilité de cette technique devrait être évaluée dans un essai clinique prospectif.

1.6. Prise en charge thérapeutique des lymphomes folliculaires

1.6.1. Traitement de 1re ligne

1.6.1.1. Les lymphomes localisés (stade I-II)

Les lymphomes localisés (Stade I ou II de la classification de Ann Arbor [72]) sont peu communs. Environ 15 à 25 % des patients sont diagnostiqués à ces stades précoces (3). Il n'existe pas d'essais randomisés pour indiquer la prise en charge optimale. Les stratégies de traitement pour ces lymphomes localisés ne sont pas clairement définies.

En observant la pratique courante aux États-Unis, il a été montré que, pour 471 patients atteints d'un LF de grade I, 28 % étaient traités par R-chimiothérapie, 27 % par radiothérapie, 17 % étaient surveillés, 13 % traités par chimio-radiothérapie et 12 % par rituximab (73).

Une stratégie initiale d'observation peut être possible. Une étude réalisée à Stanford (74) sur 43 patients avec des lymphomes de stade I ou II a montré que plus de la moitié des patients (63 %) ne nécessitait toujours pas de traitement à 6 ans et que 85 % des patients étaient en vie à 10 ans sans traitement.

Néanmoins, une étude observationnelle rétrospective qui analyse les données de 6568 patients dont le diagnostic de LF a été fait entre 1973 et 2004, montre un bénéfice en termes de SG dans le groupe radiothérapie en comparaison au groupe sans radiothérapie (62 % vs 48 % à 10 ans) ($p < 0.0001$). L'étude ne précise pas si les patients sans radiothérapie reçoivent un traitement ou pas (75).

La radiothérapie est un traitement de choix pour les lymphomes localisés même si la majorité des données provient d'études observationnelles monocentriques. Les études suggèrent qu'environ 40 % des patients peuvent être guéris après un traitement par radiothérapie (76–79). La SG est d'environ 70 % à 10 ans (80). Dans une étude prospective multicentrique, la probabilité de rechute varie de 17 à 56 % après irradiation (81).

Dans ces 4 études, les champs d'irradiation variaient d'un champ réduit à une irradiation ganglionnaire totale avec des doses comprises entre 25 et 50 Gy.

L'étendue du champ d'irradiation n'est pas clairement définie : les études observationnelles de Wilder et al.(77) et de Campbell et al.(79) suggèrent que le champ d'irradiation (étendu ou réduit) n'impacte pas la SG.

Les doses d'irradiation ne sont pas non plus déterminées : l'étude observationnelle de Wilder et al. (77) suggère que des doses inférieures à 30.8 Gy sont suffisantes pour les adénopathies de moins de 3 cm. L'étude randomisée prospective multicentrique de Lowry et al. (82) confirme qu'une irradiation de 24 Gy (contre 45 Gy dans le groupe contrôle) n'impacte ni le taux de réponse (93 % contre 92 % respectivement) ni la SG (74 % contre 73 % à 5 ans).

Si la radiothérapie est supérieure à la surveillance, les conclusions diffèrent quant au bénéfice du traitement par radiothérapie, chimiothérapie ou association des 2 traitements. Dans une étude rétrospective multicentrique espagnole (83) comparant le traitement par radiothérapie (n= 46), le traitement par chimiothérapie (n=43) et un traitement combiné associant radio et chimiothérapie (n=30), l'analyse ne met pas en évidence de bénéfice en faveur d'un des groupes. La SSP et la SG sont similaires entre les trois groupes. Dans l'étude norvégienne (84), l'analyse met en évidence un bénéfice pour la radiothérapie en comparaison au traitement par chimiothérapie ($p<0.01$) en termes de SSP et de SG. Ce bénéfice n'est pas retrouvé dans la comparaison entre le groupe radiothérapie et le groupe association. Une étude prospective australienne a analysé les données de 102 patients traités par une association chimiothérapie-radiothérapie (85). Avec une médiane de suivie de 10 ans, le temps jusqu'à échec de traitement est de 72 % et la SG à 10 ans est de 80 % soit un résultat similaire, selon l'étude, à ce qui est obtenu avec la radiothérapie seule.

Il semble difficile de conclure à un éventuel avantage de traitement entre la radiothérapie, la chimiothérapie ou l'association des deux pour les LF localisés.

Une étude prospective multicentrique de phase II du groupe allemand est en cours pour tester l'efficacité et la sécurité de l'association rituximab et radiothérapie (champ d'irradiation limité) chez les patients avec des LF de stade I ou II (86). Les résultats préliminaires retrouvent une bonne tolérance avec 16 effets indésirables graves sur 85 patients et une bonne efficacité avec 80 % de réponse complète à 6 mois. Une seconde étude observationnelle multicentrique (87) a comparé un groupe contrôle de 51 patients traités par radiothérapie en 1^{re} ligne pour un LF de stade I ou II à un groupe de 43 patients traités par 4 perfusions hebdomadaires de rituximab puis radiothérapie. Avec un suivi médian de 10.9 ans, la SSP est en faveur de l'association de traitement (64.6 % vs 50.7 % à 10 ans) ($p<0.05$). Malgré un suivi long, la SG ne diffère pas entre les 2 groupes.

L'association rituximab et radiothérapie, sous réserve que les résultats soient confirmés par une étude prospective randomisée, peut être un traitement alternatif à la radiothérapie seule.

Ainsi, la meilleure stratégie n'est pas définie et le traitement doit prendre en compte les facteurs liés au patient (âge, comorbidités...). Pour des patients dont l'état général est altéré, une stratégie d'observation et de surveillance est probablement la plus appropriée en comparaison à une thérapie plus agressive qui aurait des effets délétères sur la qualité de vie sans améliorer la survie. Pour les patients avec un meilleur état général, un traitement par radiothérapie, à visée curatrice, semble plus approprié.

1.6.1.2. Les lymphomes non localisés (stade III-IV)

1.6.1.2.1. Les critères d'instauration du traitement

Cliniquement, le LF est caractérisé par une progression lente et la plupart des patients restent asymptomatiques pendant de nombreuses années avant le diagnostic. Une des premières questions concernant le LF est le moment où un traitement doit être introduit. Quand doit être débuté un traitement qui aura des effets bénéfiques mais aussi délétères ?

Un traitement doit être commencé en cas de forte masse tumorale et/ou de patient symptomatique.

Le Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires (GELF) a déterminé en 1993 des critères évaluant la masse tumorale. Une forte masse tumorale est définie comme telle (88) :

- un envahissement par des adénopathies supérieures à 3 cm dans au moins 3 zones ganglionnaires distinctes, ou
- une adénopathie ou une masse extra nodale de plus de 7 cm, ou
- une splénomégalie symptomatique, ou
- un envahissement orbital ou épidural, ou
- un syndrome compressif, ou
- un épanchement pleural ou péritonéal, ou
- des symptômes B ou des signes généraux, ou
- des cellules circulantes.

Depuis 1999, le Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) a rajouté (89) :

- PS >1, ou
- LDH >N, ou
- B2 microglobuline > ou = à 3 mg/L.

Le groupe d'étude britannique (The British National Lymphoma Investigation-BNLI) a également défini des critères de traitement (47) :

- présence de symptômes B ou prurit, ou
- progression rapide et généralisée du lymphome, ou

- un envahissement médullaire (Hb <10g/dL, leucocytes < 3 000/mm², plaquettes <100 000), ou
- un envahissement d'organe susceptible de mettre le patient en danger, ou
- une infiltration rénale, ou
- une atteinte osseuse.

Ces critères permettent de définir les patients à traiter : les patients symptomatiques ou risquant de le devenir sous peu. Néanmoins, ces critères ont été développés il y a plus de 20 ans, quand les traitements proposés étaient à l'origine de nombreux effets secondaires.

Avec l'arrivée du rituximab à la fin des années 1990, la question est de savoir si les patients avec des LF de faible masse ou asymptomatiques, ceux qui n'entrent pas dans les critères standards de traitement, peuvent tirer bénéfice d'un traitement basé sur l'immunothérapie avant de devenir symptomatique

1.6.1.2.2. Les lymphomes de faible masse tumorale

Dans les situations de faible de masse tumorale et/ou en l'absence de symptômes, plusieurs études rétrospectives (90,91) et prospectives (47,92,93) ont montré l'absence de préjudice pour le patient avec une stratégie d'observation et surveillance. Les patients avec des LF de faibles masses tumorales ont la même SG en cas de stratégie d'observation ou en cas de traitement immédiat. Néanmoins, l'ensemble de ces études a été réalisé avant l'arrivée du rituximab. Il n'y a pas d'étude comparant un traitement par rituximab - chimiothérapie à une stratégie d'observation-surveillance.

L'étude historique (1979) rétrospective de Portlock et al. (90) pose la question de l'intérêt du traitement chez les patients atteints de lymphome indolents de stade III-IV asymptomatiques. L'analyse comparait 2 groupes : l'un de 44 patients avec un traitement différé (quand les patients devenaient symptomatiques) et un deuxième groupe de 112 patients traités dans le cadre d'un essai thérapeutique antérieur. La médiane de début de traitement est de 31 mois pour le groupe « différé » sans impact sur la SG (77.3 % dans ce groupe contre 83.2 % pour les patients protocolaires traités immédiatement) (p=0.60). L'étude de Horning et al. (91) retrouve les mêmes résultats en analysant rétrospectivement les données de 82 patients atteints de lymphome de bas grade de stade avancé et chez qui le traitement a été différé. La SG est de 82 % à 5 ans et le temps médian avant de débiter un traitement est de 3 ans. L'étude nous apprend de plus que le fait de différer le traitement ne donne pas plus de risque de transformation.

Il n'y a donc pas de bénéfice à commencer un traitement chez les patients asymptomatiques.

Dans un essai prospectif, contrôlé, randomisé plus récent, l'équipe anglaise de Ardeshtna a comparé chez 309 patients atteints de lymphomes indolents de stade III ou IV asymptomatiques, l'administration immédiate ou différée de chlorambucil (10 mg/j en

continu). La médiane de suivi est de 16 ans. Il n'y a pas de différence en termes de SG entre les 2 groupes (5.9 ans dans le groupe traitement immédiat contre 6.7 ans) ($p=0.44$). L'analyse multivariée confirme cette donnée : seul l'âge <60 ans, la VS $< \text{ou} =$ à 20 mm et le stade III sont corrélés à la survie. À 10 ans, 19 % des patients n'avaient toujours pas été traités. Il est intéressant de noter que dans les 2 groupes en cas d'adénopathie symptomatique, la radiothérapie était autorisée.

Une stratégie d'observation est donc préconisée chez les patients asymptomatiques (47).

Une autre étude prospective randomisée a comparé 3 traitements pour les LF de faible masse, 66 patients ont reçu un traitement observationnel, 64 patients ont bénéficié de prednimustine 200 mg/m²/j pendant 5 jours et 63 patients ont bénéficié d'un traitement par INF, 5 MUI/j pour 3 mois puis 5 MUI, trois fois par semaine pour 15 mois. Encore une fois, après un suivi médian de 45 mois, la SG est la même dans les 3 groupes, soulignant que la stratégie observationnelle est réalisable avec un temps médian jusqu'au traitement de 24 mois (93).

Les études ci-dessus (observationnelles et randomisées) s'accordent pour conclure à une stratégie d'observation pour les lymphomes asymptomatiques permettant de libérer un temps sans traitement de 24 mois à 4 ans et donc d'améliorer la qualité de vie sans modifier la SG chez des patients dont la maladie ne cessera de rechuter et qui seront soumis à de nombreuses lignes de traitement.

Depuis l'arrivée du rituximab, les conclusions des analyses peuvent être modifiées.

Les résultats de l'analyse de la base de données F2 (94) sont en faveur d'une stratégie observationnelle, même à l'ère du rituximab. Après un suivi médian de 64 mois, 50 % des 107 patients suivis ont dû bénéficier d'un traitement, avec un délai médian de 55 mois. Le temps jusqu'à échec du « traitement » est similaire entre la cohorte observée et le groupe de référence traité par un protocole de rituximab-chimiothérapie (79 % contre 69 %) ($p=0.103$).

Les patients de faible de masse tumorale peuvent continuer à bénéficier d'un traitement observationnel en comparaison à un traitement associant R-chimiothérapie.

La question de savoir si des perfusions de rituximab permettent de différer un traitement par chimio – ou radiothérapie, pour les LF de faibles masses tumorales et asymptomatiques, a été soulevée dans une étude prospective, randomisée qui a comparé trois bras de traitement (95). Dans le groupe A les patients étaient surveillés ($n=83$), dans le groupe B ($n=84$), ils bénéficiaient d'une perfusion hebdomadaire de rituximab (4 en tout) et dans le groupe C ($n=85$), en plus des 4 injections de rituximab, un traitement d'entretien avec des injections de rituximab tous les 2 mois pendant 2 ans était réalisé. L'analyse est en faveur du traitement par rituximab. Le suivi médian est de 48 mois. A 3 ans, seulement 46 % des patients du groupe observation n'a pas débuté un traitement cytotoxique contre 88 % dans le groupe maintenance ($p<0.0001$). Le temps médian pour débuter un traitement est plus long dans le groupe induction en comparaison au groupe

observation avec un hazard-ratio à 0.35 ($p < 0.001$), mais est similaire entre les 2 groupes traités par rituximab. La qualité de vie et la SG sont semblables entre les 3 groupes. 12 effets secondaires de grade 3 ou 4 ont été rapportés dans les groupes rituximab.

L'étude rétrospective de Colombat et al (96), avec un suivi médian de 83.9 mois met en évidence une SSP de 23.5 mois et une SG de 91.7 % après quatre perfusions hebdomadaires de rituximab. Aucun effet secondaire inattendu n'a été observé à long terme.

Le rituximab, en monothérapie, avec 4 perfusions hebdomadaires est une option envisageable pour les LF de faible masse tumorale en différant le traitement sans diminuer la survie.

Dans la prise en charge du lymphome indolent, en l'absence de traitement curateur et donc avec des rechutes inévitables, il n'est pas négligeable de retarder le plus longtemps un traitement par cytotoxique. Avant l'arrivée du rituximab, il était nécessaire de différer le traitement jusqu'à l'apparition de symptômes ou d'une forte masse tumorale. Actuellement, quatre perfusions hebdomadaires de rituximab permettent de différer l'instauration d'un traitement cytotoxique sans effet secondaire majeur.

1.6.1.2.3. Les lymphomes de forte masse tumorale

Pour les patients symptomatiques et/ou avec une forte masse tumorale, de nombreuses thérapeutiques sont disponibles. Des données récentes suggèrent une amélioration de la SG sur les 20 dernières années, probablement en lien avec la séquence des différents protocoles de chimiothérapie, les nouvelles thérapeutiques et l'amélioration des soins de supports (52,53).

L'association chimiothérapie et IFN a été largement évaluée pour la prise en charge de ces lymphomes. Cette association a été abandonnée au vu de la mauvaise tolérance, des résultats divergents concernant son efficacité (17,97–99) et de l'utilisation très largement répandue du rituximab.

Parmi les nouvelles thérapeutiques, le rituximab et son association aux chimiothérapies conventionnelles ont largement contribué à l'amélioration des résultats dans le traitement du LF : amélioration du taux de réponse, de la SSP, de la SSE (12–16,100) et de la SG (12–15). Les résultats ont été remarquablement constants sur 4 essais cliniques randomisés (12–16,100). L'addition du rituximab à la chimiothérapie conventionnelle est clairement une avancée thérapeutique majeure dans la prise en charge du LF.

Quatre études randomisées (dont les modalités et les résultats sont résumés dans le **tableau III**) ont permis de faire du rituximab un traitement incontournable du LF.

L'étude de Hiddeman et al. (13) a évalué le rituximab en association avec une chimiothérapie de type CHOP et l'autogreffe en 1^{re} ligne. Ainsi 630 patients ont été randomisés entre CHOP et R-CHOP puis, les patients en réponse ont été randomisés une

seconde fois entre intensification avec autogreffe ou entretien par IFN. Sur les 428 patients évaluable, 205 ont reçu de la chimiothérapie et 223 le traitement par R-chimiothérapie. Après un suivi médian de 18 mois, seuls 28 patients du groupe R-CHOP contre 61 patients du groupe CHOP sont réfractaires, ont rechuté ou sont décédés ($p < 0.001$). L'association R-chimio prolonge aussi le temps jusqu'au prochain traitement ($p = 0.001$) et la SG ($p = 0.016$).

L'étude ouverte, prospective, randomisée et multicentrique de Herold et al. (12) inclus 358 patients atteints de LF afin de comparer, en 1^{re} ligne, un traitement par MCP (mitoxantrone 8mg/m² à j1 et j2, chlorambucil 3*3 mg/m² de j1 à j4 et prednisolone 25mg/m² de j1 à j5) et un traitement par R-MCP (rituximab 375mg/m² à j-1), tous les 28 jours pour 8 cycles. Le taux de réponse, la SSP et la SG sont en faveur du traitement par R-MCP. Sur les 201 patients de l'analyse finale, 92 % ont obtenu une RC ou une RP contre 75 % dans le groupe sans rituximab ($p = 0.0009$). Avec un suivi médian de 47 mois, la médiane de SSP n'est pas atteinte dans le groupe rituximab contre 26 mois dans le groupe chimiothérapie ($p < 0.0001$) et la SG à 4 ans est de 87 % contre 74 % ($p = 0.0096$).

Les intergroupes français (GELA-Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte et GOELAMS-Groupe Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang) ont également désigné une étude pour évaluer le bénéfice du rituximab chez les patients avec un LF en 1^{re} ligne (16,100). Une des particularités de cette étude est le traitement d'induction par chimiothérapie associée à de l'IFN. 183 patients ont reçu un traitement par CHVP-IFN (cyclophosphamide, doxorubicine, etoposide, prednisolone) administré tous les 28 jours pendant 6 mois puis tous les 56 jours pendant 1 an associé à 18 mois de traitement par IFN (4.5 MUI* 3/semaine) et 175 patients l'association R-CHVP-IFN (R-CHVP tous les 28 jours pendant 6 mois et IFN* 3/semaine pour 18 mois). La médiane de SG est de 5 ans. À 5 ans, la SSP est de 37 % dans le groupe CHVP-IFN et de 53 % dans le groupe R-CHVP-IFN respectivement ($p = 0.001$). Pour les patients ayant atteint une RC ou une RP, la durée de réponse est prolongée dans le groupe R-CHVP-IFN avec une évaluation à 4 ans de 64 % contre 44 % dans le groupe sans rituximab ($p = 0.012$). Dans la population totale, la SG est similaire entre les 2 groupes, mais est améliorée par l'ajout de rituximab dans le groupe de mauvais pronostic (FLIPI ≥ 3) ($p = 0.025$). S'il persiste un intérêt à l'ajout de l'IFN à une chimiothérapie, l'étude ne le dit pas.

Dans cette autre étude ouverte randomisée (14,15), 322 patients, non traités précédemment, présentant un LF, ont été randomisés pour recevoir soit une chimiothérapie par CVP (cyclophosphamide 750 mg/m² j1, vincristine 1.4 mg/m² jusqu'à un maximum de 2 mg à j1, et prednisolone 40 mg/m²/jour de j1 à j5) toutes les 3 semaines pendant 8 cures; soit 375 mg/m² de rituximab associé à CVP (R-CVP). Le rituximab a été administré le premier jour de chaque cure. Un total de 321 patients (162 R-CVP, 159 CVP) a reçu le traitement et a été analysé en termes d'efficacité. Le suivi médian des patients était de 53 mois. R-CVP apporte un bénéfice significatif par rapport à CVP pour le critère principal, le temps jusqu'à échec du traitement (27 mois contre 7 mois, $p < 0.0001$). La proportion de patients présentant une réponse tumorale (RC, RC non confirmée, RP) était significativement supérieure ($p < 0.0001$) dans le bras R-CVP (81 %) par rapport au bras CVP (57 %). Le traitement par R-CVP a prolongé de façon significative le temps jusqu'à progression, nouveau traitement ou décès par rapport au traitement par CVP, 49

mois et 12 mois respectivement ($p < 0.0001$). La durée médiane de réponse au traitement était de 38 mois dans le bras R-CVP et de 14 mois dans le bras CVP ($p < 0.0001$). Une différence clinique significative a été constatée entre les groupes de traitement en ce qui concerne la SG : le taux de survie à 48 mois était de 83 % pour les patients dans le bras R-CVP comparé à 77 % pour les patients dans le bras CVP ($p = 0.029$).

Dans une méta analyse, 1943 patients dans 7 essais randomisés recevaient soit une chimiothérapie soit une chimiothérapie associée à du rituximab pour le traitement de LF, de lymphome du manteau (LCM) ou de lymphome indolent, soit en 1^{re} ligne soit en rechute. L'analyse a confirmé que le traitement par rituximab et chimiothérapie était associé à une amélioration de la SG, du taux de réponse et à un meilleur contrôle de la maladie (101).

Tableau III : les essais randomisés évaluant l'association R-chimiothérapie vs chimiothérapie en 1^{re} ligne

Références	TTT	n=	TRG	p=	Suivi médian	SSP médiane	p=	SG	p=
Hiddemann, 2005, Blood, étude randomisée phase III (13)	CHOP	205	90 %	p=0.011	18 mois	Pas de données	p<0.001	À 24 mois : 90 %	p=0.016
	R-CHOP	233	96 %			Pas de données		À 24 mois : 95 %	
Herold, 2007, JCO, étude randomisée phase III (12)	MCP	96	75 %	p=0.0009	47 mois	26 mois	p<0.0001	À 48 mois : 74 %	p=0.01
	R-MCP	105	92 %			non atteinte		À 48 mois : 87 %	
Salles, 2008, Blood, étude randomisée phase III, (16) (100)	CHVP-INF	183	73 %	Pas de données	5 ans	2.9 ans	p=0.001 HR=0.59 (IC 95% de 0.44 à 0.78)	À 5 ans : 79 %	p=0.155 HR=0.67 (IC 95% de 0.41 à 1.11)
	R-CHVP-INF	175	82 %			non atteinte		À 5 ans : 84 %	
Marcus, 2008, JCO, étude randomisée phase III (15) (14)	CVP	159	57 %	p<0.0001	53 mois	21 mois	p<0.0001	À 48 mois : 77 %	p=0.029
	R-CVP	162	81 %			non atteinte		À 48 mois : 83 %	

Les résultats de toutes ces études mettent en évidence un bénéfice de l'ajout du rituximab à la chimiothérapie conventionnelle qui allonge la durée de réponse, la durée jusqu'à rechute, jusqu'à progression, temps jusqu'à nouveau traitement et même la SG.

Ainsi, le rituximab est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients avec un LF de stade III-IV non précédemment traités. La posologie de rituximab en association à une chimiothérapie en traitement d'induction chez les patients atteints de LF n'ayant jamais été précédemment traités, en rechute ou réfractaire, est de 375 mg/m² de surface corporelle par cure, et ce, jusqu'à 8 cures.

L'addition du rituximab à une chimiothérapie est indispensable. Mais, entre un protocole basé sur les anthracyclines, les alkylants ou les analogues des purines, la chimiothérapie la plus efficace et avec le moins d'effet secondaire n'a pas encore été déterminée. Dans les quatre études évaluant le rituximab en association avec la chimiothérapie, quatre chimiothérapies d'induction différentes ont été proposées.

Les pratiques courantes varient selon les centres et avant l'arrivée de la bendamustine, les traitements les plus utilisés aux États-Unis étaient le R-CHOP (60 %), le R-CVP (27 %) et les traitements à base de R-fludarabine (13 %) (3).

La comparaison de ces traitements est en faveur du R-CHOP qui présente le meilleur rapport bénéfice-risque : il est plus efficace que le R-CVP et moins toxique qu'un traitement par R-FM (102). L'étude prospective italienne de phase III a comparé R-CHOP vs R-CVP vs R-FCM. 534 patients ayant tous un LF au moins de stade II ont été inclus. L'objectif principal était le temps jusqu'à échec de traitement défini par l'absence de réponse après la chimiothérapie, la progression, la rechute, le décès ou la reprise d'un traitement quelque soit la cause. En termes de réponse, les trois bras sont identiques. Le pourcentage de réponse complète est de 67 % pour le R-CVP, de 73 % pour le R-CHOP et de 72 % pour le R-FM ($p=0.247$). Pour le temps jusqu'à échec, les bras R-CHOP et R-FM sont encore similaires, mais le bras R-CVP décroche avec un temps jusqu'à échec à 3 ans de 46 % contre 62 % pour le R-CHOP et 59 % pour le R-FM (R-CHOP vs R-CVP, $p=0.003$; R-FM vs R-CVP, $p=0.006$; R-FM vs R-CHOP, $p=0.763$). La SSP ne permet pas de séparer R-CHOP de R-FM : 68 % et 63 % à 3 ans, respectivement ($p=0.011$). Le R-CVP reste en retrait avec seulement 52 %. La SG entre les 3 bras n'a pas été analysée.

Même pourcentage de réponse, même temps jusqu'à progression et même SSP quelque soit le FLIPI entre R-CHOP et R-FM, mais, le R-FM a plus de neutropénie de grade 3 et 4. Le R-CHOP semble être le meilleur traitement.

Si la fréquence du R-CHOP reste très débattue pour les lymphomes agressifs, une étude de phase II/III japonaise a répondu à la question pour les lymphomes indolents en 1^{re} ligne (103). La question de cette étude était de comparer un traitement par R-CHOP administré tous les 21 jours à un R-CHOP administré tous les 14 jours. Au total, les patients recevaient 6 cycles sans maintenance par rituximab en fin de traitement. 300 patients ont participé. Le pourcentage de RC ne varie pas dans les différents sous-groupes. La SSP à 6 ans est identique entre les 2 bras de l'étude (autour de 42 %). Il n'existe pas non plus de différence entre le R-CHOP 14 et le R-CHOP 21 en ce qui concerne la SG et ceci pour tous les groupes à risque (selon l'histologie ou le FLIPI). Le R-CHOP 14 se

montre par contre plus toxique au plan hématologique que le R-CHOP 21. Il n'y a donc pas de bénéfice à l'utilisation du R-CHOP 14.

Comme dans de nombreuses études sur les LF, l'amélioration de la SSP sans amélioration de la SG peut être suffisante pour modifier les thérapeutiques. Mais, si on ne prend en compte que la SG, qui n'est pas moins bonne pour le R-CVP en comparaison au R-CHOP, associé au fait que le R-CVP est moins toxique et moins cher, il reste un traitement envisageable (et ce malgré une SSP inférieure) chez les patients âgés ou fragiles.

Les conclusions semblent claires : R-CHOP 21 pour les patients en bon état général et sans comorbidités, pas de R-FM, car le protocole est trop toxique et un traitement par R-CVP pour les patients fragiles. C'était sans compter sur l'association rituximab-bendamustine.

En effet, la bendamustine, agent alkylant, est un autre traitement possible du LF. Une étude de phase III du Study group indolent Lymphoma (StiL) (104) a comparé B-R à R-CHOP : le traitement par B-R fait au moins aussi bien et est moins toxique. Dans cette étude de phase III, multicentrique, 549 patients avec des lymphomes indolents de fortes masses ou des LCM ont été randomisés pour recevoir de la bendamustine 90mg/m² à j1 et j2 avec du rituximab 375mg/m² à j1, tous les 28 jours ou un traitement par R-CHOP standard tous les 21 jours pour 6 cycles. Un peu moins de la moitié des patients se présentait au diagnostic avec un score FLIPI entre 3 et 5. L'âge médian est de 64 ans. À la date de l'analyse, le suivi médian est de 45 mois. L'analyse regroupant tous les patients indépendamment du type de lymphome montre un avantage en SSP en faveur du bras B-R avec une médiane de SSP de 69.5 mois contre 31.2 mois pour le bras R-CHOP (p<0.0001). Le taux de réponse total était similaire entre le groupe B-R et le groupe R-CHOP (92.7 % vs 91.3 % respectivement), mais le taux de réponse complète était significativement plus important dans le groupe B-R (39.8 %) comparé au groupe R-CHOP (30 %) (p=0.03). En ne prenant en compte que les patients atteints d'un LF, soit 279 patients, avec un suivi médian de 54 mois, la médiane de SSP était significativement plus longue dans le groupe B-R comparé au groupe R-CHOP (médiane de SSP non atteinte vs 40.9 mois, p=0.007). La SG ne diffère pas entre les 2 groupes. Par ailleurs, on note moins de toxicité hématologique, d'alopécie, d'infections, de neuropathie périphérique et de mucite dans le groupe B-R, mais plus de réactions cutanées.

Cette étude montre que B-R est une option intéressante dans le traitement des LF. Cependant les conclusions de cette étude sont limitées par son design de non-infériorité, l'inclusion de différents types de lymphomes et un bras R-CHOP plus faible que dans d'autres études.

Une seconde étude, l'étude BRIGHT (105), avec le même design, compare l'efficacité et la toxicité de B-R vs R-CHOP ou R-CVP en traitement de 1^{re} ligne chez les patients atteints d'un lymphome indolent de forte masse ou d'un LCM. Dans la population atteinte d'un LF (313 patients), le taux de RC est non inférieur entre le groupe B-R et le groupe R-CHOP/R-CVP (30 % vs 25 %). Le taux de réponse globale est également non inférieur pour le groupe B-R en comparaison au groupe R-CHOP/R-CVP (99 % vs 94 %).

Les profils de toxicité sont similaires avec plus de toxicité gastro-intestinale et cutanée dans le groupe B-R et plus de neuropathie et d'alopecie dans le groupe R-CHOP/R-CVP.

Alors B-R, est-il le nouveau « gold standard » pour le LF en 1^{re} ligne ? Pourquoi pas, d'autant plus que résultats sont encore confirmés par une étude rétrospective multicentrique (106) qui retrouvent également une amélioration de la SPP ($p=0.05$), toujours sans amélioration de la SG et avec moins de toxicité (hématologique, neurologique et infectieuse). Un essai randomisé prospectif, de supériorité et un suivi plus long nous aideront à répondre à la question.

Les nouvelles avancées thérapeutiques permettent depuis quelques années de proposer, dans des essais cliniques, des traitements sans chimiothérapie. Un essai de phase II rapporté par le MD Anderson Cancer Center (107) propose un traitement pour les lymphomes indolents associant un immunomodulateur (le lénalidomide) et le rituximab. Les patients recevaient du lénalidomide per os 20 mg/j de j1 à J21 avec des cycles de 28 jours. Le rituximab était donné à 375 mg/m² IV au j1 de chaque cycle. Les patients répondeurs au cycle 6 continuaient le traitement jusqu'à 12 cycles. Sur 46 patients évaluable atteints d'un LF, 87 % avaient une RC et 11 % une RP (taux de réponse globale de 98 %). La SSP à 3 ans était de 78.5 %. Les principales toxicités (grade 3-4) étaient la neutropénie (35 %), les douleurs musculaires (9 %) et les éruptions cutanées (7 %). En se basant sur les résultats prometteurs de cette étude, un essai international de phase III (RELEVANCE – essai NCT01476787) comparant un traitement standard par R-chimo vs R-lénalidomide a été développé. Les résultats sont en attente.

L'arsenal thérapeutique disponible pour la prise en charge initiale des LF symptomatiques est important. L'autogreffe fera l'objet d'un chapitre ultérieur. De l'ensemble de ces essais, la seule conclusion non-remise en question est l'association rituximab-chimiothérapie. Il n'existe pas de consensus sur la chimiothérapie à combiner au rituximab même si de bonnes études cliniques ont permis d'en comparer certaines. Depuis plusieurs années, on assiste à de nouveaux protocoles de traitements sans chimiothérapie et à l'arrivée de très nombreuses molécules. La prise en charge du LF sera peut-être complètement bouleversée dans quelques années comme avec l'apparition du rituximab.

1.6.2. Traitement des rechutes

La chimiothérapie en association avec le rituximab a amélioré le devenir des patients nouvellement diagnostiqués, mais les rechutes sont le plus souvent inexorables et requièrent une succession de traitements sur plusieurs années. De nombreuses options sont disponibles pour les patients en échec de traitement ou en rechute. L'objectif du traitement de rechute est le même que celui initial : optimiser la SG en préservant la qualité de vie, avec une attention particulière à la toxicité cumulative des traitements. La décision de tel ou tel traitement dépend de nombreux facteurs dont le traitement antérieur, la durée de la réponse, l'âge du patient, ses comorbidités et les objectifs du traitement.

Avant de commencer un nouveau traitement chez des patients dont les symptômes sont en faveur d'une rechute, il est vivement recommandé de réaliser une nouvelle biopsie pour une nouvelle analyse histologique. En effet, il y a un risque de transformation de ce lymphome indolent en lymphome plus agressif avec des implications différentes sur le plan thérapeutique.

Comme pour les lymphomes nouvellement diagnostiqués, à la rechute, tous ne doivent pas forcément être traités. La découverte d'une adénopathie à l'examen clinique chez un patient asymptomatique ne constitue pas une indication de traitement.

Les patients en rechutes, symptomatiques, naïfs de traitement par rituximab doivent recevoir une association de rituximab-chimiothérapie. En effet, cette combinaison de traitement améliore la SSP, en comparaison à la chimiothérapie seule (24,108,109).

Dans un essai international multicentrique prospectif ouvert de phase III (24,108), 465 patients présentant un LF en rechute ou réfractaire naïfs de rituximab ont été randomisés dans une première étape entre un traitement d'induction par CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; n=231) et l'association rituximab plus CHOP (R-CHOP; n=234). Les deux groupes de traitement étaient bien équilibrés en termes de caractéristiques initiales des patients et de statut de la maladie. Dans une seconde étape, 334 patients ayant présenté une rémission complète ou partielle à la suite du traitement d'induction ont été randomisés entre un traitement d'entretien par rituximab (n=167) ou observation (n=167). Le traitement d'entretien par rituximab consistait en une perfusion de 375 mg/m² de surface corporelle tous les trois mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans. L'analyse finale de l'efficacité a inclus tous les patients randomisés dans chacune des deux parties de l'étude. Après une durée médiane d'observation de 31 mois des patients randomisés dans la phase d'induction, le R-CHOP a significativement amélioré l'évolution des LF en rechute ou réfractaire comparativement au CHOP en termes de SSP (39 mois vs 20 mois) (p<0.001) sans amélioration de la SG (79 % vs 83 % à 3 ans) (p=0.096).

Forstpointner et al. (109) ont également rapporté les résultats d'une étude montrant le bénéfice d'une association R-chimiothérapie en comparaison à une chimiothérapie seule pour des patients naïfs de rituximab. L'étude randomise 65 patients, sans réponse au précédent traitement (sans rituximab, mais comprenant même des autogreffes), pour recevoir un protocole associant fludarabine, cyclophosphamide et mitoxantrone, avec ou sans rituximab (R-FCM vs FCM). Le taux de réponse globale est de 94 % dans le groupe R-FCM contre 58 % (p=0.01). La médiane de SSP n'est pas atteinte après 3 ans de suivi dans le groupe rituximab contre 21 mois dans le groupe FCM (p=0.139). La SG est similaire entre les 2 groupes.

Dans les 2 études précédentes, les patients traités en rechute par rituximab en recevaient pour la 1^{re} fois. Mais, la plupart des patients qui rechutent actuellement ont déjà bénéficié d'un traitement avec du rituximab. Pour ces patients, une question essentielle est la persistance de l'efficacité d'un retraitement par rituximab.

La plus grande étude prospective pour évaluer le rituximab en retraitement a été réalisée par Davis et al. (110). Dans cet essai multicentrique à un seul bras, 58 patients qui avaient présenté une réponse à une cure précédente de rituximab ont été retraités avec une dose de 375 mg/m² de rituximab, une fois par semaine pendant quatre semaines. Deux des patients ont été retraités à deux reprises pendant l'étude. En ce qui concerne les 60 reprises de traitement effectuées au cours de l'étude, le taux de réponse a été de 38 % (IC95 % : 26 % – 51 % ; RC 10 % ; RP 28 %), avec un temps médian jusqu'à progression pour les patients répondeurs de 17.8 mois. Ce résultat se compare favorablement au temps jusqu'à progression obtenu après la première cure de rituximab (12.4 mois).

Une autre étude de 41 patients avec des types histologiques différents de lymphomes traités une deuxième fois avec du rituximab, montre un plus fort taux de réponse et une tendance à allonger le temps jusqu'à progression avec le second traitement (111). L'étude la plus récente reprend les données de 178 patients, dont 28 % de LF, et retrouve, après un retraitement par rituximab, un taux de réponse et une SSP similaire à celui du 1^{er} traitement (36%vs 32 % et 19 mois vs 26 mois) (112).

Le retraitement par rituximab avec ou sans chimiothérapie donne un taux de réponse élevé chez les patients en rechute, déjà traités antérieurement par rituximab. Le résultat du retraitement en termes de SSP est similaire à celui du traitement en 1^{re} ligne soulignant que les patients, même déjà traités par rituximab, continuent à en tirer bénéfice à la rechute.

Pour les patients qui ne tolèrent pas la chimiothérapie, en raison de comorbidités ou d'autres raisons, le rituximab en monothérapie peut être envisagé. La posologie recommandée dans le cas d'un retraitement par rituximab en monothérapie chez les patients ayant un LF en rechute ou réfractaire qui avaient répondu à un traitement antérieur par rituximab en monothérapie est de 375 mg/m² de surface corporelle, administré en perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant quatre semaines.

Dans les situations de rechute, comme en 1^{re} ligne, la chimiothérapie optimale n'est pas déterminée. Le choix se porte entre des traitements basés sur les anthracyclines, les alkylants, les analogues nucléosidiques ou l'aracytine. L'utilisation des anthracyclines dépend de la fonction cardiaque, de la dose cumulée et de la durée de réponse aux thérapies précédentes.

Les chimiothérapies à bases de fludarabine donnent de forts taux de réponse et prolongent la SSP des patients réfractaires aux chimiothérapies antérieures.

Une étude de phase 2 par Czuczmann et al. (113) pour la prise en charge des lymphomes indolents naïfs de traitement ou en rechute ont constaté que la combinaison de fludarabine et rituximab était bien tolérée, avec une réponse globale de 90 % et une RC de 80 %. Les auteurs ont recommandé que, lorsqu'elle est combinée avec le rituximab, la fludarabine doit être administrée à une dose de 25 mg/m² sur 3 jours consécutifs. En outre, il a été conclu que cette association était un bras de traitement de référence possible pour les essais randomisés étudiant l'efficacité de nouveau traitement.

Les traitements à base de fludarabine sont une option pour les patients qui rechutent après un premier traitement avec des alkylants. Ce type de traitement est utilisé avec précaution chez les patients lourdement prétraités ou âgés en raison de l'immunosuppression induite par la fludarabine.

La bendamustine est une autre option de traitement chez les patients avec un lymphome B indolent réfractaire au rituximab. Un essai pivot chez 100 patients, dont 62 avaient un LF, rapporte un taux de réponse de 75 % avec une médiane de SSP de 9.3 mois après un traitement par 120 mg/m² de bendamustine j1-j2 tous les 21 jours pendant 6 à 8 cycles (114). Après un suivi médian de près de 12 mois, la médiane de SG n'est pas atteinte. Chez environ 2/3 des patients, la dose est réduite ou la durée du cycle modifiée en raison de l'hématotoxicité. À l'heure actuelle, la plupart des praticiens préfèrent utiliser une association R-bendamustine à un traitement par bendamustine en monothérapie. Un panel d'expert a publié des recommandations sur l'utilisation de la bendamustine : 90mg/m² j1-J2 tous les 28 jours en cas d'association avec le rituximab (115). Des doses plus faibles (70mg/m²) peuvent être proposées aux patients les plus âgés.

Le seul essai clinique randomisé contrôlé qui compare l'efficacité d'une chimiothérapie par rapport à une autre dans un contexte de rechute est celui rapporté par Rummel et al. (116). 116 patients ont reçu une association rituximab (375mg/m² j1) et bendamustine (90mg/m² j1-j2), dont 58 patients avec un LF et 114 dont 53 patients avec un LF, ont reçu un traitement par rituximab (même modalité) et fludarabine (25mg/m² de j1 à j3). Un peu moins de la moitié des patients (42 %) avaient été traités précédemment par du rituximab. Le suivi médian est de 96 mois. La SSP pour les patients atteints d'un LF et qui ont reçu un traitement par R-bendamustine est supérieure à celle des patients traités par R-fludarabine (55 mois contre 23 mois) (p=0.01). La SG, pour l'ensemble des patients, était également supérieure dans le bras R-bendamustine par rapport au bras R-fludarabine (110 mois vs 49 mois) (p= 0.012). La toxicité est similaire entre les 2 groupes.

Cette étude est la première à montrer un avantage en termes de survie d'une chimio-immunothérapie par rapport à l'autre et est en faveur du traitement par R-bendamustine.

De nombreux traitements de rattrapage ont des protocoles basés sur l'aracytine comme le DHAP (dexaméthasone, cytarabine, cisplatine) (117) ou l'ESHAP (etoposide, méthylprednisolone, cytarabine, cisplatine). Toutes ces chimiothérapies sont à associer avec du rituximab.

Dans les études de Velasquez et al. (117) et de Press et al. (118), des lymphomes de divers types histologiques étaient traités en rechute par du DHAP. Les patients étaient naïfs de rituximab. Si la réponse est bonne dans tous les types de lymphomes (jusqu'à 93 % de réponse globale), la SG varie de 25 % à 2 ans pour Velasquez à 35 % à 3 ans pour Press.

En association avec le rituximab, les chimiothérapies à bases d'aracytine ont de bons résultats : 90 % de réponse pour le R-DHAox avec une SSP de 43 % à 3 ans et une SG entre 75 et 83 % à 3 ans (119). Idem pour le R-ESHAP qui permet 93 % de réponse et une

SG de 91 % (120). Dans toutes ces études, on notera que l'effet principal majeur est l'hématotoxicité.

2. PLACE DE L'AUTOGREFFE DANS LES LYMPHOMES FOLLICULAIRES

Entre 1990 et 2001, 75 299 autogreffes ont été réalisées (121). Leur nombre a été multiplié par plus de cinq en 10 ans pour les lymphomes non hodgkiniens.

Les traitements classiques par chimiothérapie ou immunochemiothérapie ne guérissent pas le LF. Bien que la médiane de SG soit longue (autour de 6 à 10 ans), la médiane de SSP est beaucoup plus courte (autour de 2 à 3 ans) (122,123). À la rechute, la durée de rémission se raccourcit avec chaque nouvelle ligne de traitement (124). Le traitement intensif avec autogreffe permet d'obtenir une durée de rémission plus longue. L'explication est que ce traitement intensif diminue la maladie résiduelle (125).

2.1. L'autogreffe en 1^{re} ligne

Parmi les études observationnelles historiques, les résultats sont très en faveur de l'autogreffe (**tableau IV**).

Dans l'étude de Freedman et al. (126), 83 patients avec des LF de fortes masses tumorales ont été traités par 6 à 8 cures de CHOP. Les patients répondeurs bénéficiaient d'une intensification par ICT-endoxan puis autogreffe. Cinq patients ont développé un SMD ou une LAM secondaire. À 3 ans, la survie sans maladie (SSM) est estimée à 63 % et la SG à 89 %.

Horning et al. (127) ont analysé les données de 37 patients traités par CVP ou CHOP-like puis autogreffe après obtention d'une réponse. Après un suivi médian de 6.5 ans, la SG atteint les chiffres excellents de 92 % à 5 ans et de 86 % à 10 ans. Le taux de survie sans rechute est de 76 % et de 70 % à 5 et 10 ans respectivement. À noter que ces chiffres sont bien meilleurs que ceux de la population historique de référence non autogreffée (dont le diagnostic de LF a été fait entre 1962 et 1988) : à 5 et 10 ans, la SG était de 88 % et 62 % et le taux de survie sans rechute de 52 % et 30 % respectivement.

L'étude plus récente de Brown et al. (128) regroupe 103 patients autogreffés entre 1988 et 1993. Après un traitement d'induction par 6 à 8 cycles de CHOP standard ou 4 cycles de CHOP « surdosés » avec une posologie de cyclophosphamide doublée, les patients en réponse bénéficiaient d'une autogreffe après conditionnement par ICT-endoxan. Aucun des patients n'a reçu de rituximab en induction. Le suivi médian est long : 12 ans, mais la courbe de SSP n'atteint pas de plateau. À 12 ans, la SG est de 61 % et la SSP de 43 %. On retrouve 10 % de SMD/LAM secondaires, comme dans l'étude précédente.

L'autogreffe en 1^{re} réponse permet un contrôle prolongé de la maladie.

L'étude observationnelle de l'EBMT (7) a repris les données de 693 patients avec des LF autogreffés. 131 patients ont été autogreffés en 1^{re} réponse complète (RC) et 301 patients en 1^{re} réponse. Cette étude a de nombreux biais : elle est rétrospective, regroupe une population hétérogène en termes de traitement, certaines données sont manquantes... mais elle a l'avantage d'avoir un long suivi médian de 10.3 ans. Pour les patients en 1^{er} RC, à 10 ans, la SG est de 72 % et la SSP de 48 %. L'analyse multivariée met en évidence un

effet délétère sur la SG et sur la SSP de la réalisation d'une autogreffe en réponse autre qu'une RC1 (HR=1.8, IC 95 % 1.3-2.5, p=0.001) (HR=1.5, IC 95 % 1.2-2.1, p=0.003). On notera que 56 % des conditionnements comprenaient une ICT et que 9 % des patients ont développé un cancer secondaire dont 1 % de SMD/LAM. Les résultats de SG et de SSP sont très bons. L'analyse de l'EBMT soulève la question du moment de l'autogreffe et celle des effets secondaires potentiels qui ne pourront être résolus que par des études plus approfondies.

Tableau IV : les études observationnelles sur l'autogreffe en 1^{re} ligne

Références	Type d'étude	TTT	n=	Conditionnement autogreffe	SSE	SG	Cancer/hémo-pathie 2 nd aire
Freedman, Blood, 1996 (126)7)	Rétrospective	CHOP+ – radiothérapie	77	ICT-endoxan	SSM à 3 ans : 63 %	À 3 ans : 93 %	n=5
Colombat, 2000, Bone Marrow Transplant (129)6)	Prospective	VCAP+– DHAP	29	ICT-endoxan	À 6 ans : 55 %	À 6 ans : 64 %	n=0
Horning, Blood, 2001 (127)8)	Prospective	CVP(n=24) CMOPP (n=1) CHOP ou CHOP-like (n=12)	37	ICT-endoxan-VP16	SSM à 10 ans : 70 %	À 10 ans : 86 %	n=2
Montoto, Leukemia, 2007 (7)	Rétrospective	Traitement sans rituximab	131 (en RC1)	Divers (56 % ont reçu une ICT)	SSP à 10 ans : 48 %	À 10 ans : 72 %	n=64/693
Brown, Biol blood marrow transplant, 2007 (128)9)	Prospective	CHOP-autogreffe	103	ICT-endoxan	SSP à 12 ans : 43 %	À 12 ans : 61 %	n=27

Ces études observationnelles ont été complétées par des essais randomisés contrôlés (**tableau V**).

Trois études randomisées (130–132,134), réalisées avant l'ère du rituximab, soulignent que le traitement par autogreffe est un traitement non univoque pour la prise en charge des LF en 1^{re} réponse.

Tableau V : les études randomisées sur l'autogreffe en 1^{re} ligne

Références	TTT	n=	Conditionnement autogreffe	SSE	p=	SG	p=	Cancer/hémo- pathie 2n daire
Lenz, Blood, 2004 (130)	CHOP-INF	126	NA	SSP à 5 ans : 33 %	p<0.000 1	Pas de données	Pas de données	Pas de données
	CHOP-auto-greffe	114	ICT-endoxan	SSP à 5 ans : 65 %				
Deconinck, Blood, 2005 (131)	CHVP-INF	80	NA	À 5 ans : 48 %	p=0.050	À 5 ans : 84 %	p=0.49	n=0
	VCAP-auto-greffe	86	ICT-endoxan	À 5 ans : 60 %		À 5 ans : 78 %		n=12
Sebban, Blood, 2006 (132)	CHVP-I	209	NA	À 7 ans : 28 %	p=0.11	À 7 ans : 71 %	p=0.53	n=14
	CHOP-auto-greffe	192	ICT-endoxan-etoposide	À 7 ans : 38 %		À 7 ans : 76 %		n=11
Ladetto, Blood, 2008 (133)	CHOP-R	66	NA	À 4 ans : 28 %	p<0.001 HR=0.36 (IC 95% de 0.22 à 0.60)	À 4 ans : 80 %	p=0.96	n=4
	R-auto-greffe	68	Mitoxantrone-melphalan	À 4 ans : 61 %		À 4 ans : 81 %		n=6
Gyan, Blood, 2009 (134)	CHVP-INF	80	NA	À 9 ans : 39 %	p=0.03	À 9 ans : 80 %	p=0.55	n=2
	VCAP-auto-greffe	86	ICT-endoxan	À 9 ans : 56 %		À 9 ans : 76 %		n=10

Pour éliminer les cellules résiduelles lymphomateuses après un traitement d'induction, il est tentant d'utiliser un traitement intensif suivi d'une autogreffe. Le groupe allemand (130) a voulu évaluer, dans un essai randomisé contrôlé, l'efficacité d'un traitement intensif vs un traitement par entretien par IFN dans la prise en charge des LF en 1^{re} ligne. Après un traitement par 4 à 6 cycles de CHOP ou CHOP like, les patients en réponse bénéficiaient soit d'une intensification par ICT-endoxan-autogreffe (n=153) soit d'un traitement d'entretien par IFN (5 MUI* 3/semaine) jusqu'à progression, après 2 autres cycles de CHOP ou CHOP-like (n=154). Pour le conditionnement, les patients recevaient dexam-BEAM (dexaméthasone 3* 8mg de j1 à j10, BCNU 60mg/m2 j2, melphalan 20mg/m2 j3, etoposide 75 mg/m2 j4 à J7 et cytarabine 2x 100 mg de j4 à j7). Le suivi médian est de 4.2 ans. La SSP est en faveur du bras autogreffe : à 5 ans, 65 % contre 33 % (p<0.000 1). On retrouve ce bénéfice en faveur de l'autogreffe dans tous les sous-groupes de réponse et de pronostic. Sous réserve d'un temps de suivi court, il n'y a pas de différence en termes de SG. Bien évidemment, la toxicité est plus importante (sur le plan hématologique, infectieux, muqueux, émétique, hépatique) dans le groupe autogreffe. 96 % des patients du groupe autogreffe ont présenté une thrombopénie de grade 3-4 contre

seulement 4 % dans le groupe entretien. La mortalité précoce est inférieure à 2.5 % dans les 2 groupes.

Dans l'étude de Sebban et al. (132), 401 patients atteints d'un LF, naïfs de tout traitement, ont été randomisés pour comparer un traitement par 6 cycles de CHVP-IFN (cyclophosphamide 600 mg/m² j1, doxorubicine 25 mg/m² j1, teniposide 60 mg/m² j1 ou etoposide 100 mg/m² j1 et prednisolone 40 mg/m² de j1 à j5 et IFN 5MUI*3/semaine) tous les 2 mois pendant 1 an à un traitement par 4 cycles de CHOP toutes les 3 semaines suivies d'une intensification par endoxan, etoposide et ICT suivie d'une autogreffe. Le taux de réponse est similaire entre les deux groupes (79 % et 78 %). La SSE est similaire entre les deux groupes. En effet, à 7 ans, la SSE est de 28 % dans le groupe CHVP-IFN et de 38 % dans le bras CHOP-autogreffe (p=0.11). La SG est également similaire entre les deux groupes : 71 % dans le groupe CHVP-IFN et 76 % dans le groupe CHOP-autogreffe (p= 0.53).

Dans l'étude du groupe français GOELAMS de 2005 et sa mise à jour en 2009 (131,134), les résultats sont similaires à ceux du groupe allemand. Dans le groupe entretien (n=80), après induction par 6 cycles de CHVP mensuel, les patients répondeurs continuaient le traitement avec 1 cycle de CHVP tous les 2 mois pour 1 an associé à de l'IFN (5MUI*3/semaine) pour 18 mois. Dans le groupe autogreffe (n=86), les patients recevaient une induction par 2 à 3 cycles de VCAP (vindesine 3mg/m² j1, cyclophosphamide 1500mg/m² j2, doxorubicine 80mg/m² j2 et prednisolone 50mg/m² de j1 à J5) puis, en cas de réponse, un cycle de IMVP 16 (ifosfamide 1.5 g/m² de j1 à j3, methotrexate 30mg/m² à j1 et j10 et VP 16 100 mg/m² de j1 à j3) et en cas d'absence de réponse un rattrapage par 3 cycles de DHAP. Le conditionnement associait cyclophosphamide et ICT. Après induction, le taux de réponse était de 84 % dans le groupe entretien et de 81 % après 3 VCAP et de 90 % après 3 DHAP. L'étude ne donne pas la significativité de ces résultats. Après une médiane de suivi de 5 ans, la SSE est de 48 % dans le groupe entretien contre 60 % dans le groupe autogreffe avec différence à la limite de la significativité (p=0.050). Dans l'analyse en sous-groupe, la différence est plus marquée dans le groupe de haut risque (FLIPI>2), la SSE est de 67 % vs 20 % (p=0.018). Avec un suivi plus long à 9 ans, la différence de SSP en faveur du bras autogreffe est clairement significatif (64 % vs 39 %) (p=0.004). Il n'y a pas de différence sur la SG, même avec un suivi plus long. L'autogreffe engendre une hématotoxicité avec une neutropénie et une thrombopénie profondes chez tous les patients, une mucite chez un tiers des patients et l'apparition de 12 cas de cancers ou d'hémopathies secondaires.

Aucune de ces 3 études ne retrouve un bénéfice de l'autogreffe sur la SG, deux d'entre elles mettent en évidence un bénéfice de l'autogreffe en 1^{re} ligne sur la SSE. L'étude du GOELAMS montre que les patients de haut risque sont ceux qui bénéficient le plus de l'intensification. Aucun des traitements d'induction ne comportait du rituximab.

Une seule étude, celle du groupe italien, rapportée par Ladetto et al., a été réalisée à l'ère du rituximab (133). Elle compare de façon randomisée 2 groupes de traitement pour les LF en 1^{re} ligne : l'un traité avec 6 cures de CHOP puis du rituximab et l'autre avec une association de rituximab-chimiothérapie et autogreffe. 66 patients ont bénéficié d'un traitement comportant 6 CHOP puis plusieurs perfusions de rituximab pour atteindre 4 375 mg/m² en tout et les 68 patients du groupe autogreffe ont reçu 2 cycles d'APO

(doxorubicine, vincristine, prednisone) puis une intensification par VP 16 (2g/m²), 2 perfusions de rituximab (375mg/m²) et du cyclophosphamide (7g/m²). Après collecte des cellules souches, un conditionnement associant mitoxantrone (60mg/m²) et melphalan (180mg/m²) était réalisé. Le taux de RC est meilleur dans le groupe avec autogreffe (85 % vs 62 %, p<0.001). Le suivi médian est de 51 mois. A 4 ans, la SSE est également meilleure dans le groupe autogreffe (28 % vs 61 %, p<0.001). Cependant cette différence ne se traduit pas en termes de SG : à 4 ans, 80 % dans le groupe chimiothérapie vs 81 % dans le groupe autogreffe. Dans la population totale, il est rapporté 5 décès en lien avec la toxicité, dont 3 dans le groupe autogreffe. La toxicité hématologique est plus importante dans le bras autogreffe. L'incidence de SMD/LAM secondaires n'est pas significativement différente entre les 2 groupes (6.6 % pour le bras autogreffe contre 1.7 % dans le bras chimio, p=0.111), de même que celle des cancers secondaires. Les patients du bras chimiothérapie qui rechutent ont pu bénéficier d'un rattrapage par autogreffe avec une SSE de 70 % à 3 ans.

Une méta analyse (135) a repris l'ensemble des essais randomisés contrôlés qui comparaient l'autogreffe vs une chimiothérapie+- radiothérapie+- immunothérapie en 1^{re} ligne. Quatre essais regroupant 941 patients ont été analysés. Dans un seul d'entre eux, les patients ont reçu du rituximab dans l'induction. Dans les trois seules études qui rapportent la SG, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'autogreffe et la chimiothérapie. Par contre l'analyse met en évidence un bénéfice en termes de SSP pour l'autogreffe (p=0.002). En comparant l'autogreffe vs R-chimiothérapie, le bénéfice sur le SSP reste en faveur de l'autogreffe (p=0.02). La mortalité liée au traitement et le risque de SMD/LAM sont identiques entre les deux groupes. Pour ces trois dernières données, les auteurs précisent que la qualité de la preuve est faible en raison d'imprécision, d'incohérence et de biais éventuel de publication. Pour la différence en termes de SSP, les auteurs évoquent des faibles durées de suivi et une hétérogénéité avec des SSP et des SSE poolées qui peuvent mettre en évidence des différences là où il n'y en a pas.

Au vu de l'absence de bénéfice en termes de SG, des données contradictoires sur la SSP des études, qui ont pour la plupart été réalisées avant l'arrivée du rituximab et au vu du faible nombre d'essais randomisés comparant R-chimiothérapie et R-chimiothérapie-autogreffe, l'autogreffe n'est pas considérée comme un traitement de 1^{re} ligne pour le LF.

Cette procédure pourrait augmenter la SSP, mais au prix d'effets secondaires notables et d'un éventuel risque de SMD/LAM. À l'ère du rituximab qui améliore la SSP en association à la chimiothérapie d'induction et en traitement d'entretien, l'autogreffe en 1^{re} ligne ne doit faire partie de l'arsenal thérapeutique.

2.2. L'autogreffe à la rechute

L'autogreffe est une stratégie discutée chez les patients jeunes avec des maladies de haut risque à partir de la 2^e ligne de traitement.

Une revue de 904 patients du registre international de greffe de moelle osseuse indique que l'autogreffe entraîne une rémission durable. La SG à 5 ans est d'environ 59 % après autogreffe (136).

Dans les études observationnelles, réalisées avant l'apparition du rituximab, l'autogreffe permet d'améliorer la SSE en comparaison aux séries de référence qui était de 13 mois de SSE en 2^e rémission) (124) et parfois la SG (5 ans en 2^e rémission dans les séries historiques). L'ensemble des résultats de ces études sont regroupés dans le **tableau VI**.

L'étude rétrospective observationnelle de Rohatiner et al. (10) de 121 patients, avec un suivi médian de 13.5 ans montre un plateau sur la courbe de SSM à partir de 12 ans avec une SSM de 48 % à 10 ans après une autogreffe avec conditionnement myéloablatif par endoxan et irradiation corporelle totale. Cette étude suggère que certains patients peuvent être guéris après autogreffe. Les résultats sont meilleurs pour les patients autogreffés en deuxième rémission en comparaison aux patients autogreffés plus tardivement. Les auteurs pondèrent néanmoins cette affirmation en soulignant que la survie est calculée à partir de la date d'autogreffe et non à partir de la date du diagnostic et que les patients bénéficiant d'une autogreffe plus tardive, en 3^e réponse ou plus, ont déjà survécu plus longtemps.

L'étude de Montoto et al. (7) qui reprend rétrospectivement 693 patients autogreffés entre 1979 et 1995 apporte des conclusions plus mitigées sur la greffe en 2^e réponse et plus. Dans l'analyse des résultats, deux groupes sont formés : l'un ayant bénéficié d'une autogreffe en 1^{re} réponse complète et l'autre groupe reprenant tous les autres patients (2^e réponse, mais aussi 1^{re} réponse partielle, chimiorésistance, etc.). Le suivi médian est long (10.3 ans), ce qui rend cette étude remarquable. L'ensemble des résultats concernant la SSP et la SG sont systématiquement meilleurs dans le groupe greffé en RC1. La SSP et la SG à 10 ans sont respectivement de 28 % et de 48 % dans le groupe autogreffé non en RC1 (contre 48 % et 72 % dans le groupe autogreffé en 1^{re} réponse complète). Comme évoqué précédemment, l'analyse multivariée met en évidence un effet délétère sur la SG et la SSP quand l'autogreffe est réalisée en réponse autre qu'une RC1 (HR=1.8, IC 95 % 1.3-2.5, p=0.001) (HR=1.5, IC 95 % 1.2-2.1, p=0.003).

Tableau VI : les études observationnelles sur l'autogreffe à la rechute

Références	Moment de l'autogreffe	n=	Traitement de rattrapage	Conditionnement autogreffe	SSE	SG	Cancer/hémo- pathie 2 ndaire
Freedman, 1991, Blood (137)	2 ^e à 7 ^e réponse	51	Chimio ou Chimio+radiothérapie ou Chimio+ICT	ICT+ endoxan	SSM à 2 ans : 53 %	Pas de données	1
Colombat, 1994, Blood marrow transplant (138)	1 ^{re} réponse ou en rechute	42	Pas de donnée	ICT	À 43 mois : 58 %	À 43 mois : 83 %	Pas de données
Schouten, 1996, Ann Hematol, (139)	1 ^{re} rechute ou plus	12	Chimio	Endoxan+ etoposide+ ICT	SSM à 4.5 ans : 90 %	SSM à 4.5 ans : 90 %	Pas de données
Bierman, 1997, JCO, (140)	2 ^e réponse ou plus	100	Chimio	Pas de données	SSM à 4 ans : 44 %	À 4 ans : 65 %	Pas de données
Freedman, 1999, Blood, (141)	2 ^e réponse ou plus	153	Chimio+– radiothérapie	ICT+ endoxan	SSM à 8 ans : 42 %	À 8 ans : 66 %	n=18
Apostolidis 2000, JCO (142)	2 ^e réponse ou plus	99	Pas de données	Pas de données	SSM à 5 ans : 63 %	À 5 ans : 69 %	n=12
Cao, 2001, Biol Blood Marrow Transplant (143)	2 ^e réponse ou plus	49	Chimio+– radiothérapie	Endoxan+ etoposide + carmustine ou ICT	SSM à 4 ans : 44 %	À 4 ans : 60 %	n=3/92
Rohatiner, 2007, JCO (10)	2 ^e réponse ou plus	121	Pas de données– pas de rituximab	ICT+ endoxan	SSM à 10 ans : 48 %	À 10 ans : 54 %	Pas de données
Montoto, 2007, Leukemia (7)	2 ^e réponse ou plus	562	Chimio sans rituximab	55 % ont reçu une ICT	SSP à 10 ans : 28 %	À 10 ans : 48 %	n=64/69 3

Le **tableau VII** regroupe les données des études comparant chimiothérapie-autogreffe et chimiothérapie sans autogreffe à la rechute.

La seule étude randomisée est celle de Schouten et al. (11) qui compare l'autogreffe vs un traitement par chimiothérapie pour le traitement des LF en rechute. 89 patients ont été randomisés. Le hasard-ratio de la SSP est en faveur d'un traitement par autogreffe (HR= 0.40). La SSP à 2 ans est de 26 % dans le groupe chimiothérapie et de 55 à 58 % dans les groupes autogreffe (un groupe avec greffon non purgé et un groupe avec purge). La SG est également en faveur du groupe autogreffe avec une SG à 4 ans de 46 % dans le groupe chimiothérapie et de 71 à 77 % dans les groupes autogreffes (non purgé et purgé respectivement).

Il existe trois études rétrospectives qui comparent autogreffe vs chimiothérapie en 1^{re} rechute. Dans deux de ces études, les patients ont reçu un traitement associant rituximab et chimiothérapie en rattrapage.

Toutes les études s'accordent pour montrer un bénéfice en termes de SSP et de SG dans les groupes bénéficiant d'un traitement par autogreffe.

Tableau VII : les études comparant autogreffe et rattrapage sans autogreffe à la rechute

Références	n=	Traitement de rattrapage	Conditionnement autogreffe	SSE	p=	SG	p=	Cancer/hémo- pathie 2 ndaire
Brice, 2000, annals of oncology (144)	281	Chimio.	NA	À 5 ans : 16 %	p=0.0001	À 5 ans : 38 %	p= 0.000 2	n=7
Étude rétro- spective	83	Chimio- autogreffe	59 ICT et 24 BEAM	À 5 ans : 42 %		À 5 ans : 58 %		
Schouten, 2003, JCO (11) Étude prospective	24	Chimio.	NA	SSP à 2 ans : 26 %	HR=0.3 (IC 95% de 0.15 à 0.61)	À 4 ans : 46 %	HR=0.4 (IC 95% de 0.18 à 0.89)	Pas de données
	33	Chimio - autogreffe non purgée	Pas de données	SSP à 2 ans : 58 %		À 4 ans : 71 %		
	32	Chimio- autogreffe purgée		SSP à 2 ans : 55 %		À 4 ans : 77 %		
Sebban, 2008, JCO (8) Étude rétro- spective	98	33 patients traités avec du rituximab	ICT-endoxan BEAM	SSP à partir de la rechute à 5 ans : 51 %	p<0.001	SG à partir de la rechute à 5 ans : 70 %	p<0.001	Pas de données
	148	36 patients traités avec du rituximab	NA	SSP à partir de la rechute à 5 ans : 24 %		SG à partir de la rechute à 5 ans : 42 %		
Le Gouill, 2011, haematologica (9) Étude rétro- spective	42	34 avec un traitement comportant du rituximab	50 % BEAM 26 % ICT- endoxan	À 3 ans : 73 %	p= 0.005	À 3 ans : 92 %	p=0.0003	Pas de données
	111	66 avec un traitement comportant du rituximab	NA	À 3 ans : 39 %		À 3 ans : 63 %		

En 1^{re} rechute, l'autogreffe apporte les meilleurs résultats en termes de SSP et de SG, même avec un traitement de rattrapage comportant du rituximab.

Pour des patients avec une forme avancée de LF ayant été traités en première ligne avec du rituximab, l'autogreffe semble être une option thérapeutique valide, mais il n'y a pas d'étude randomisée qui prouve (ou non) qu'il soit préférable d'autogreffer un patient plutôt que de choisir une autre option de traitement.

Si et quand une autogreffe doit être appliquée n'est pas définie. C'est une décision à prendre au cas par cas selon l'âge, l'état général du patient, les traitements reçus antérieurement et les caractéristiques de la maladie.

2.3. Complications à long terme de l'autogreffe

Plusieurs études ont montré un risque de cancer et d'hémopathie secondaire accru après une autogreffe (145,146). Cette toxicité à long terme n'est pas négligeable. A 5 ans, l'incidence de cancers secondaires est estimée entre 3 et 14 % et celui de SMD ou de LAM entre 3 à 20 % à 10 ans post autogreffe (147–150). Les résultats des études du GELA et du groupe allemand (130,131,134) qui analysaient les données des patients autogreffés en 1^{re} réponse (myéloablation par ICT-endoxan) et ceux d'une étude rétrospective reprenant 1024 patients autogreffés ont montré que le risque de SMD était plus faible quand la procédure était réalisée tôt dans l'histoire de la maladie, en raison sans doute d'une exposition moindre à la chimiothérapie. Mais, si cet argument est faveur d'une autogreffe précoce, d'autres études ont suggéré que ce risque, lié à la quantité de chimiothérapie reçue peut aussi être en lien avec le conditionnement utilisé (146). D'autres facteurs, dont l'âge élevé, le sexe masculin, la faible richesse du greffon, une exposition antérieure à la fludarabine, la radiothérapie externe et le conditionnement par ICT ont également été en cause dans la survenue de SMD/LAM (147,148,151,152). Dans une étude plus récente, l'âge, la radiothérapie et le rituximab pouvaient être associés à la survenue de tumeurs solides (150).

Les SMD/LAM secondaires se développent en médiane 3 à 5 ans après l'autogreffe et sont souvent associées à un pronostic sombre en lien notamment avec un caryotype complexe (7,153,154).

Depuis de nombreuses années, le conditionnement par ICT a été remplacé par carmustine, etoposide, cytarabine et melphalan (BEAM) avec la même efficacité, mais avec une incidence moindre de SMD/LAM (7).

2.4. Les différents conditionnements

Sur la base du registre de l'EBMT, les auteurs de cette étude (155) ont cherché à savoir s'il existait une supériorité entre un conditionnement par BEAM versus un conditionnement par ICT dans le LF. Le registre contient 7910 patients ayant été autogreffés pour un LF après 1995 dont 2233 avaient suffisamment de données pour être analysés. Au cours du temps, on voit progressivement décliner le nombre d'ICT. Les différences entre le groupe ICT et BEAM sont nombreuses : plus de patients autogreffés

en 1^{re} ligne dans le groupe ICT donc plus de patients en 1^{re} rémission, plus de patients inclus dans des essais cliniques aussi. Le groupe BEAM compte par contre plus de patients ayant été traités par des anticorps monoclonaux. 257 patients sont décédés avant d'avoir rechuté (95 ICT [13.9 % des 680], 162 BEAM [10.4 % des 1553]). Les cas de cancers secondaires surviennent après une médiane d'environ 68 mois après ICT (66 cas : 9.7 %) et 58 mois après BEAM (123 cas : 7.9 %). Concernant les cas de SMD, ils ne sont pas plus fréquents en fonction du conditionnement : 3.4 % après ICT et 2.8 % après BEAM (p=0.57). Le suivi médian pour les patients en vie est de 73 mois. L'incidence de rechute à 5 ans est de 35 % (IC 95 % : 31-39 %) dans le groupe ICT versus 45 % (IC 95 % : 42-48 %) pour le groupe BEAM (p>0.001). En analyse multivariée, une SSP plus courte est retrouvée pour les patients du groupe BEAM, les patients plus âgés, ceux n'ayant pas été traités avec des anticorps, une absence de réponse avant l'autogreffe et un greffon médullaire. La SG médiane de tous les patients est de 193 mois et, si en analyse univariée la SG est favorable au groupe ICT (à 5 ans : 74 %, IC 95 % 71-76 vs 77 %, IC 95 % 74-81 ; p=0.042) ce n'est plus le cas en analyse multivariée. Il est difficile de conclure sur la supériorité d'un conditionnement par rapport à un autre avec cette étude dont la population est très hétérogène.

Dans une grande étude rétrospective (156) les différents conditionnements utilisés pour l'autogreffe ont été comparés : BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan), CBV (cyclophosphamide, BCNU, etoposide) faible ou fort selon la dose de BCNU, BuCy (busulfan, endoxan) et conditionnement avec ICT. Selon les différents types histologiques, les résultats sont différents. Pour les LF, quel que soit le conditionnement choisi, il n'influence pas la mortalité liée au traitement. Mais, le conditionnement par CBV faible fait mieux en termes de mortalité globale, que le conditionnement par BEAM (HR : 0.63, IC 95 % 0.45-0.87, p=0.006) et que le conditionnement par CBV fort (HR : 0.5, IC 95 % 0.33-0.78, p=0.002) (**tableau VIII**).

Tableau VIII : comparaison des différents conditionnements de l'autogreffe

	BEAM	CBV faible	CBV fort	BuCy	ICT
n=	n=253	n=171	n=60	n=125	n=151
SSP à 3 ans	52 %	67 %	41 %	60 %	54 %
SG à 3 ans	73 %	81 %	55 %	79 %	71 %
Progression/rechute	39 %	28 %	51 %	31 %	39 %

Récemment, certaines équipes ont testé de nouveaux conditionnements : bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan (157) ; BEAM et I-131 tositumomab (158), gemcitabine, busulfan et melphalan (159) ; busulfan, melphalan, thiotepea (160) ; BEAM et 90-Y – ibritumomab tiuxetan (161) ; BEAM et bortezomib (162). En Italie, le conditionnement d'autogreffe associant mitoxantrone à haute dose (60mg/m² à j-5) et melphalan (180mg/m² à j-2) est bien toléré et apporte de bons résultats sur le long terme

(163). La reconstitution hématopoïétique se fait avec une médiane de 10.5 jours. La toxicité cardiaque semble réversible avec une diminution initiale de la FEVG en post greffe (46 %) puis une récupération avec une médiane qui revient autour de 50 % de 1 à 3 ans en post autogreffe. Après une médiane de suivi de 3.6 ans, la SG estimée à 7 ans est de 77 % et la SSM de 69 %.

La question du conditionnement à l'autogreffe demeure toujours ouverte et seuls des essais randomisés contrôlés pourront déterminer le meilleur conditionnement.

2.5. La place de l'allogreffe

Bien que potentiellement seul traitement curateur, l'allogreffe est associée à une telle toxicité que ses indications restent controversées.

Même si le LF est un des types histologiques le plus sensibles à l'effet GVL (164), la morbidité et la mortalité de l'allogreffe ne se prêtent pas très bien à un lymphome indolent comme le LF. Il faut sélectionner les patients. Ceux ayant rechuté, après une autogreffe, peuvent être des candidats potentiels.

Robinson et al. pour l'EBMT (165) se sont penchés sur cette population particulière de patients. Sur les 318 patients de la base de l'EBMT, seuls 183 avec suffisamment d'informations fournies par les centres ont été analysés. Le suivi médian est de 58.8 mois à partir de l'allogreffe dont les conditionnements étaient tous non myéloablatifs. Le délai entre l'autogreffe et l'allogreffe est en médiane de 30 mois. 51 patients sont décédés de toxicité en raison d'une infection (n=13), d'une CVH (n=10), d'une infection et d'une GVHD (n=11) ou encore d'une défaillance multiviscérale toujours dans un contexte de GVH (n=6). Cela donne une incidence de mortalité à 2 ans non liée au LF de 27 %. 26 patients ont rechuté en post allogreffe et les auteurs soulignent qu'un seul patient a rechuté après 5 ans. Au final, cela donne une SSP à 5 ans de 48 % et une SG de 51 % ce qui signifie indirectement qu'il y a peu d'options thérapeutiques en cas de rechute post allogreffe.

L'allogreffe dans le LF peut donc permettre une rémission prolongée chez les patients déjà préalablement autogreffés, à condition de passer le cap de la toxicité.

En comparant les procédures d'auto et d'allogreffe, quatre études rétrospectives (136,166–168) rapportent une rémission durable avec des SSE variant de 45 à 75 %, mais sans bénéfice sur la SG pour l'allogreffe, en lien probablement avec un fort taux de mortalité liée au traitement (30 %-40 %) avec les conditionnements myéloablatifs.

Les conditionnements à intensité réduite ont pour objectif d'utiliser l'effet GVL médié par le donneur en réduisant la mortalité liée à la greffe. Plusieurs essais cliniques ont évalué la faisabilité de cette procédure et obtiennent des SSP allant de 43 à 75 % avec des médianes de suivi de 3 à 10 ans pour une mortalité liée au traitement de 9 à 71 % (169–173). Une étude rétrospective de l'EBMT (174) a comparé l'autogreffe à l'allogreffe à conditionnement réduit. Si le taux de rechute est plus bas dans le groupe allogreffe (20 % à 5 ans contre 47 % pour le groupe autogreffe), la SG est similaire entre les deux groupes, en lien encore une fois avec la toxicité de la procédure d'allogreffe (mortalité non liée à la rechute de 15 % vs 3 % pour l'autogreffe). Il n'existe pas d'essai thérapeutique comparant

auto- et allogreffe. Dans une étude rapportée par Cohen et al. (175), la SSP et la SG sont de 96 % à 3 ans après une procédure associant auto puis mini allogreffe. La supériorité ou non de cette stratégie n'est pas connue.

Néanmoins, considérant une plus faible mortalité avec un conditionnement à intensité réduite et un faible taux de rechute en post allogreffe, cette procédure reste une option envisageable pour les LF en rechute, pour des patients en bon état général et avec une maladie chimio- sensible.

3. L'UTILISATION DU RITUXIMAB EN ENTRETIEN DANS LES HÉMOPATHIES LYMPHOÏDES B

Le traitement d'entretien, concept thérapeutique très répandu en médecine, est destiné à réduire le risque de rechute ou à stabiliser une maladie chronique considérée comme incurable. Ce concept reste peu utilisé en hématologie malgré les taux importants de rechute dans certaines pathologies et le risque de décès consécutif à ces rechutes. Un traitement d'entretien se distingue d'un traitement de consolidation, pour lequel l'objectif est d'obtenir, sur une courte période, une éradication totale de la maladie. Le traitement d'entretien doit permettre au contraire de « contrôler » à long terme les cellules malignes non éliminées par la phase d'induction. Ainsi, le traitement d'entretien doit être actif contre les cellules malignes, mais il doit également être peu toxique et ne pas altérer la qualité de vie du patient. Récemment, l'introduction de thérapeutiques ciblées contre les cellules tumorales (anticorps monoclonaux, inhibiteurs des tyrosines kinases) ou le micro-environnement tumoral (thalidomide, interféron) ont contribué à un intérêt grandissant pour les traitements d'entretien en hématologie.

3.1. Le mécanisme d'action du rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain obtenu par génie génétique ; il s'agit d'une immunoglobuline glycosylée associant d'une part les régions constantes des IgG1 humaines et d'autre part les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine. Cet anticorps est produit par une culture de cellules de mammifères (ovaires de hamster chinois) et purifié par chromatographie d'affinité et échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.

Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures. Cet antigène s'exprime dans plus de 95 % des cellules B des lymphomes non hodgkiniens (22). Il est présent sur les cellules B normales et malignes, mais ne l'est pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B, les plasmocytes normaux et les autres tissus normaux. Cet antigène ne s'internalise pas lors de la liaison à l'anticorps et il n'est pas libéré de la surface cellulaire. Le CD20 ne circule pas sous forme libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps.

Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), passant par un ou plusieurs des récepteurs Fcγ de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK. Il a aussi été démontré que le rituximab en se liant à l'antigène CD20 des lymphocytes B induit une mort cellulaire par apoptose (176,177).

3.2. L'utilisation du rituximab en entretien dans les lymphomes folliculaires

Les lymphomes de faible malignité ont une histoire naturelle caractérisée par une grande efficacité de la thérapie initiale (90 % de réponse) (102,104). Mais, la majorité des patients rechutent après plusieurs années, 20 % à 30 % des patients rechutent dans les deux ans (178,179), 20 à 50 % dans les 3 ans (5,102) et 50 % à 5 ans (180). Après chaque rechute, il existe une réduction progressive des taux de rémission et du temps de vie sans rechute (31 mois après la première rémission, contre 13 mois après la seconde dans l'étude de Johnson et al.(124)).

Il est établi que c'est la persistance de cellules lymphomateuses qui est responsable de la rechute. Les patients ayant obtenu une réponse partielle au traitement ont ainsi une SG réduite par rapport à ceux ayant obtenu une rémission complète (124,181).

De plus, il a été montré que, pour les patients atteints d'un LF en RC, ceux ayant obtenu une rémission moléculaire avaient une meilleure SG comparativement à ceux ayant une maladie résiduelle à l'issue du traitement (182,183).

Il existe donc un rationnel à l'administration d'un traitement d'entretien visant à éradiquer les cellules lymphomateuses résiduelles responsables de la rechute afin de prolonger le délai avant progression.

Le rituximab a été proposé en traitement d'entretien des LF. Il présente les caractéristiques attendues pour un tel traitement : il est actif en monothérapie dans les LF non prétraités et dans le contexte d'une maladie résiduelle (183) ; sa tolérance immédiate est bonne, permettant son administration en hôpital de jour, et modifie peu la qualité de vie des patients.

3.2.1. Le rituximab en entretien après un traitement de 1^{re} ligne

Le rituximab est indiqué en traitement d'entretien chez les patients présentant un LF de forte masse répondant à un traitement d'induction. La posologie de rituximab recommandée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de LF non précédemment traité ayant répondu à un traitement d'induction, est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés une fois tous les 2 mois (en commençant 2 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.

Pour les lymphomes de faible masse tumorale, les résultats des études divergent sur le bénéfice d'un traitement d'entretien.

Une étude randomisée (21) incluant à la fois des LF et des LCM a testé l'intérêt d'un traitement d'entretien par rituximab après un traitement d'induction par rituximab en monothérapie. L'essai a montré qu'un traitement d'entretien par rituximab augmentait significativement la SSE des patients atteints de LF. Ce bénéfice concernait particulièrement les patients non préalablement traités et ceux en réponse après le

traitement induction. Un total de 151 patients a été randomisé : 78 ont reçu uniquement le traitement d'induction par 4 perfusions de rituximab et 73 patients ont reçu, en complément du traitement d'induction, un traitement d'entretien par 4 perfusions de rituximab tous les 2 mois. Seuls 100 patients étaient en 1^{re} ligne de traitement. Le suivi médian est de 36 mois. La médiane de SSE retrouve un bénéfice en faveur du groupe entretien avec une SSE de 11.8 mois dans le groupe induction contre 23.2 mois dans le groupe entretien (HR= 0.61, IC 95 % : 0.40-0.93, p=0.024). Pour les patients en 1^{re} ligne, la différence est encore plus prononcée : 19 mois vs 36 mois dans le groupe entretien (p=0.009). L'analyse multivariée confirme l'effet bénéfique du traitement prolongé sur la SSE.

Dans l'étude du SAKK (184), 64 patients en 1^{re} ligne et 138 patients en rechute ont été randomisés entre observation ou entretien par rituximab après l'obtention d'une réponse à un traitement d'induction par 4 perfusions hebdomadaires de rituximab. Les patients bénéficiant du traitement d'entretien recevaient une perfusion de rituximab à la 12^e semaine puis au 5^e, 7^e et 9^e mois. Pour les patients en 1^{re} ligne, 26 ont reçu l'induction seule et 25 le traitement d'entretien. Après un suivi médian de 9.5 ans, la SSE est en faveur du bras entretien : à 8 ans, 45 % contre 5 %. L'analyse multivariée retrouve le bras de traitement comme facteur impactant sur la SSE. Ni le stade Ann Arbor ni le moment de l'entretien (1^{re} ligne ou rechute) n'influent cette valeur. Le traitement d'entretien ne modifie pas la SG.

Si ces premières études sont en faveur d'un traitement d'entretien, ces résultats ne sont pas retrouvés dans les études suivantes.

Un autre essai conduit en Europe par un groupe anglais BNLI (British National Lymphoma Intergroup) explore également cette stratégie d'entretien par rituximab après une induction par rituximab en monothérapie chez des patients avec un LF de faible masse tumorale (95). Dans le groupe A les patients étaient surveillés (n=83), dans le groupe B (n=84), ils bénéficiaient d'une perfusion hebdomadaire de rituximab (4 en tout) et dans le groupe C (n=85), en plus des 4 injections de rituximab, un traitement d'entretien avec des injections de rituximab tous les 2 mois pendant 2 ans était réalisé. Le bras induction B a été fermé précocement. S'il existe une différence significative en termes de temps avant de débuter un traitement entre le groupe observation et le groupe entretien, elle n'existe pas entre le groupe induction B et le groupe maintenance C (HR= 0.75, IC 95 % 0.41-1.34, p=0.33). Cette étude n'est donc pas en faveur d'un traitement d'entretien après une induction par rituximab en monothérapie.

Une étude plus large, conduite par les groupes ECOG/CALGB, compare un traitement d'entretien jusqu'à progression à un traitement à la progression chez les patients atteints d'un LF après induction par rituximab (étude RESORT). Les résultats de l'étude (185) suggèrent que des schémas plus courts de rituximab, uniquement en cas de progression, peuvent conduire à des effets similaires que les protocoles plus longs d'entretien. Dans cette étude, les patients ont été traités par un schéma court d'une perfusion hebdomadaire de rituximab pendant 4 semaines. Un groupe a ensuite poursuivi la prise en charge par un traitement d'entretien (1 injection de rituximab toutes les 13 semaines jusqu'à progression) alors que le second groupe n'a reçu aucune autre thérapie et

n'a été retraité qu'au moment de l'apparition de symptômes (par 4 semaines de rituximab). Après un suivi médian de 4.5 ans, le temps jusqu'à échec du traitement est similaire entre les 2 groupes (4.3 ans contre 3.9 ans respectivement) ($p=0.33$). Si le temps jusqu'au traitement cytotoxique semble être plus long dans le groupe entretien (à 4 ans, 95 % de patients sans traitement dans le groupe maintenance contre seulement 84 % dans le groupe retraitement) ($p=0.03$) c'est au prix de 12 injections de rituximab supplémentaire avec un coût financier et temporel non négligeable. La SG est similaire entre les 2 groupes (94 % vs 94 % à 5 ans).

Un protocole de 4 injections de rituximab semble aussi efficace qu'un traitement d'entretien long dans les LF de faible masse.

Pour les LF de faible masse tumorale, un traitement d'induction sans traitement de maintenance est indiqué au vu de l'absence de bénéfice du traitement de maintenance sur la SG et des résultats contradictoires sur la SSP. Le **tableau IX** reprend l'ensemble des études concernant le rituximab en entretien pour les lymphomes de faible masse tumorale.

Tableau IX : l'évaluation du traitement d'entretien par rituximab après induction par rituximab en monothérapie en 1^{re} ligne

Références	n=	Traitement d'induction	Schéma d'entretien	SSP	p=	SG	p=
Hainsworth, 2002, JCO (19)	60	Rituximab	Toutes les 4 semaines pendant 1 mois, tous les 6 mois	37 mois	NA	Pas de données	NA
Ghielmini, 2004, Blood, (21)	64	Rituximab	Observation	19 mois	$p=0.009$	Pas de données	NA
			Tous les 2 mois pendant 8 mois	36 mois		Pas de données	
Martinelli, 2010, JCO (184)	51	Rituximab	Observation	À 8 ans : 5 %	Pas de données	À 8 ans : 46 %	$p=0.081$ 3
			Tous les 2 mois pendant 8 mois	À 8 ans : 45 %		À 8 ans : 32 %	
Kahl, 2014, JCO (185)	289	Rituximab	Observation	À 3 ans : 64 %	$p=0.33$	À 5 ans : 94 %	NS
			Tous les 3 mois jusqu'à progression	À 3 ans : 61 %		À 5 ans : 94 %	
Ardeschna, 2014, The Lancet (95)	379	Observation	Observation	À 3 ans : 46 %	Pas de différence entre les 2 groupes traités par rituximab	À 3 ans : 94 %	NS
		Rituximab	Observation	À 3 ans : 78 %		À 3 ans : 96 %	
		Rituximab	Tous les 2 mois pendant 2 ans	À 3 ans : 88 %		À 3 ans : 97 %	

Pour les lymphomes de forte masse tumorale, le traitement d'entretien est nécessaire. Le **tableau X** résume l'ensemble des études à ce propos.

Tableau X : l'évaluation du traitement d'entretien par rituximab après induction par chimiothérapie ou R-chimiothérapie en 1^{re} ligne

Références	n=	Traitement d'induction	Schéma d'entretien	SSP	p=	SG	p=
Hochster, 2009, JCO (186)	282	CVP	Observation	À 3 ans : 33 %	p<0.001 HR=0.4 (IC 95% de 0.3 à 0.5)	À 3 ans : 91 %	p=0.08
			Hebdomadaire pendant 4 semaines puis tous les 6 mois pendant 2 ans	À 3 ans : 64 %		À 3 ans : 86 %	

Salles, 2011, The Lancet (23)	1019	R-CHOP ou R-CVP ou R-FCM	Observation	À 3 ans : 58 %	p<0.000 1 HR=0.55 (IC 95% de 0.44 à 0.68)	Pas de données	p=0.60
			Tous les 2 mois pendant 2 ans	À 3 ans : 75 %		Pas de données	
Vitolo, 2013, JCO (187)	234	R-FND	Observation	À 2 ans : 69 %	p=0.226	Pas de données	NS
			Tous les 2 mois pendant 8 mois	À 2 ans : 81 %		Pas de données	

Une étude de phase III conduite par un groupe américain a randomisé un traitement d'entretien par rituximab contre une abstention après chimiothérapie chez des patients atteints d'un lymphome indolent (186). 282 patients atteints de LF ont reçu un traitement d'induction par 6 à 8 cycles de CVP (cyclophosphamide 1000 mg/m² j1, vincristine 1.2 mg/m² j1, prednisone 100 mg/m² de j1 à j5). Les 228 patients ayant répondu au traitement d'induction ont été randomisés entre entretien (perfusion hebdomadaire pour 4 semaines puis tous les 6 mois pendant 2 ans) ou observation. Le suivi médian est de 3.7 ans. Le traitement d'entretien prolonge la SSP : 4.3 ans pour le bras rituximab contre 1.3 an pour le bras observation (HR= 0.4, IC 95 % 0.3-0.5, p=4.4.10⁻¹⁰). A 3 ans, la SSP est de 64 % pour le bras rituximab contre 33 % pour le bras observation (p<0.001). Avec cette faible durée de suivie, la SG est similaire entre les 2 groupes (entre 86 et 91 % à 3 ans). Il s'agit de la seule étude analysant l'impact du rituximab en entretien après une induction par chimiothérapie (sans rituximab).

Ainsi, le rituximab en entretien après une chimiothérapie prolonge la SSP. Mais, à l'ère des immunochimiothérapies qui ont amélioré la SSP, il est indispensable d'évaluer l'intérêt d'un traitement d'entretien par rituximab après un traitement par R-chimiothérapie.

C'est le propos de l'essai PRIMA. Dans cet essai international multicentrique prospectif (23) de phase III, 1202 patients présentant un LF avancé non précédemment traité ont reçu un traitement d'induction par R-CHOP (n=885), R-CVP (n=272) ou R-FCM

(n=45), selon le choix de l'investigateur. Un total de 1078 patients ont répondu au traitement d'induction, dont 1018 ont été randomisés entre le traitement d'entretien par rituximab (n=505) et le groupe observation (n=513). Les caractéristiques à l'inclusion et le stade de la maladie étaient bien équilibrés entre les deux groupes. Le traitement d'entretien par rituximab a consisté en une perfusion unique de rituximab à la dose de 375 mg/m² de surface corporelle, administrée tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une période maximale de deux ans. Après une durée médiane d'observation de 25 mois depuis la randomisation, le traitement d'entretien par rituximab a entraîné une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative du critère principal d'efficacité, la SSP évaluée par l'investigateur, comparé au groupe observation chez les patients présentant un LF non précédemment traité. La SSP à 3 ans est de 74.9 % dans le bras maintenance contre 57.6 % dans le bras surveillance ($p < 0.0001$). Un bénéfice significatif du traitement d'entretien par rituximab a également été observé sur les critères secondaires d'efficacité : SSE, temps jusqu'à nouveau traitement du lymphome, temps jusqu'à nouvelle chimiothérapie et le taux de réponse globale. Les résultats de l'analyse primaire ont été confirmés par un suivi prolongé (durée médiane d'observation : 48 mois et 73 mois). Le traitement d'entretien par rituximab a montré un bénéfice cohérent dans tous les sous-groupes testés, définis dans le protocole : âge (< 60 ans, ≥ 60 ans), score FLIPI (≤ 1 , 2 ou ≥ 3), traitement d'induction (R-CHOP, R-CVP ou R-FCM). L'administration d'un traitement d'entretien, un âge < 60 ans, un score FLIPI bas, être une femme, avoir été traité par R-CHOP en induction sont les paramètres qui améliorent la SSP en analyse multivariée. Il n'est pas observé de modification concernant la SG (26 décès). L'exposition prolongée au rituximab augmente l'incidence des épisodes infectieux (56 % vs 37 % ; $p < 0.0001$). Seul un cas de décès a été possiblement rapporté au traitement d'entretien (hépatite B fulminante), mais la tolérance semble tout à fait comparable entre les deux groupes. Au final, le traitement d'entretien permet d'améliorer la qualité de la réponse, d'allonger la SSP, mais sans amélioration de la SG malgré des données avec un suivi plus long.

Le groupe StiL a lancé l'étude MAINTAIN qui reprend la question de l'étude PRIMA sur la maintenance par rituximab, mais cette fois après rituximab-bendamustine (NCT00877214).

L'évaluation du rituximab en entretien chez les patients plus âgés (entre 60 et 75 ans) en 1^{re} ligne a été faite dans un essai randomisé par une équipe italienne (187). Le traitement d'induction comprenait 4 cycles mensuels de R-FND (rituximab 375mg/m² j1, fludarabine 25 mg/m² j2 à 4, mitoxantrone 10 mg/m² j2, dexaméthasone 10 mg de j2 à J4). Tous les patients répondeurs recevaient 4 perfusions hebdomadaires de rituximab puis étaient randomisés entre un groupe entretien (rituximab tous les 2 mois pendant 8 mois) (n=210) ou un groupe observation (n=202). La médiane de suivi est de 34 mois. La SSP n'est pas significativement meilleure dans le bras entretien (81 % contre 69 % à 2 ans) ($p=0.226$). Pour l'explication de ce manque de bénéfice, les auteurs évoquent la courte durée de l'entretien, le faible nombre de patients et les bons résultats du groupe observation (meilleurs que ceux attendus). La question peut se poser de l'incidence du traitement d'induction sur ces résultats.

3.2.2. Le rituximab en entretien après un traitement de rechute

La posologie de rituximab recommandée en traitement d'entretien, chez les patients atteints de LF en rechute ou réfractaire ayant répondu à un traitement d'induction, est de 375 mg/m² de surface corporelle, administrés une fois tous les trois mois (en commençant 3 mois après la dernière dose du traitement d'induction) jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.

L'ensemble des résultats des études rapportant l'efficacité du rituximab en entretien après un traitement en rechute sont résumés dans le **tableau XI**.

Des perfusions hebdomadaires de rituximab pendant 1 mois donnent de bons résultats sur les LF en 1^{re} ligne ou en traitement de rattrapage (environ 50 % de réponse et une médiane de SSP d'environ 12 mois) (95,96). Ces résultats pourraient être améliorés par un traitement d'entretien. Trois études randomisées se sont intéressées au traitement d'entretien par rituximab après rattrapage par 4 perfusions hebdomadaires de rituximab (20,21,184). Deux d'entre elles ont été décrites dans le paragraphe précédent. Elles s'accordent toutes pour conclure à un gain très important de la SSP qui peut aller jusqu'à quadrupler dans l'étude de Hainsworth (20), mais sans effet sur la SG. Dans cette étude randomisée, 90 patients en réponse après un traitement de rattrapage par 4 perfusions de rituximab ont été randomisés entre entretien (n=44) avec des perfusions hebdomadaires de rituximab pendant 1 mois, tous les 6 mois pour 4 cycles ou jusqu'à progression ; ou une observation (n=46). Le suivi médian est de 41 mois. La médiane de SSP est de 31 mois dans le groupe entretien contre seulement 7 mois dans le groupe observation. Après rattrapage par rituximab à la rechute, les courbes de SSP se rejoignent avec une médiane de SSP de 27.4 mois après rattrapage ce qui se rapproche de la valeur du groupe entretien (31 mois). En revanche, cet avantage ne se pas traduit par une meilleure SG des patients.

Le rituximab a profondément modifié la prise en charge des LF en 1^{re} ligne ou en rechute et, son association à la chimiothérapie, a permis d'augmenter significativement le taux de réponse, la durée de réponse, la SSP et la SG (12-16,24,95,96,108,109). Les études précédentes ont montré qu'en 1^{re} ligne, l'association induction par R-chimiothérapie puis entretien par rituximab faisait mieux que l'absence d'entretien (23). Ces résultats sont retrouvés en rechute après un rattrapage par rituximab en monothérapie (20,21,184). Au vu de l'ensemble de ces résultats, il est licite de s'interroger sur un éventuel intérêt du traitement d'entretien en rechute après un traitement par R-chimiothérapie. C'est l'objet de deux essais randomisés contrôlés qui ont évalué le traitement d'entretien par rituximab dans ces conditions. Dans ces 2 études, deux randomisations ont lieu successivement : la première entre chimiothérapie et association R-chimiothérapie (dont les résultats ne sont pas décrits ici) puis une seconde randomisation entre entretien et observation.

Ainsi, en 1998, l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a initié une étude de phase III (24,108) en se fixant deux objectifs : comparer les

taux de réponse entre chimiothérapie et rituximab-chimiothérapie chez des patients atteints d'un LF en rechute ou réfractaire n'ayant jamais reçu de rituximab ; évaluer l'intérêt d'un traitement de maintenance par rituximab sur la SSP chez les patients répondeurs au traitement d'induction. Les patients étaient randomisés pour recevoir 6 cycles de chimiothérapie CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone ; n=231) ou 6 cycles de R-chimiothérapie, association rituximab plus CHOP (R-CHOP ; n=234). Dans une seconde étape, 334 patients ayant présenté une rémission complète ou partielle à la suite du traitement d'induction ont été randomisés entre un traitement d'entretien par rituximab (n=167) et l'observation (n=167). Chez les patients randomisés lors de la phase d'entretien de l'étude, la durée médiane d'observation a été de 6 ans à partir de la randomisation. Le traitement d'entretien par rituximab a amélioré de façon cliniquement et statistiquement significative le critère principal, la SSP (délai entre la randomisation pour le traitement d'entretien et la rechute, la progression de la maladie ou le décès) comparativement à l'observation seule ($p < 0.001$). La SSP médiane a été de 3.4 ans dans le bras entretien par rituximab comparé à 1.3 ans dans le bras observation. Une analyse de la SG ne confirme pas le bénéfice du traitement d'entretien par rituximab par rapport à l'observation avec un taux de SG à 5 ans de 74.3 % dans le groupe rituximab contre 64.7 % dans le groupe observation ($p=0.07$). Le bénéfice du traitement d'entretien par rituximab a été confirmé dans tous les sous-groupes analysés, quel que soit le protocole d'induction (CHOP ou R-CHOP) ou la qualité de la réponse au traitement d'induction (RC ou RP). Le traitement d'entretien par rituximab a significativement prolongé la SSP des patients ayant répondu au traitement d'induction par CHOP (SSP médiane : 3.1 ans vs 1 an, $p < 0.001$) ou par R-CHOP (SSP médiane : 4.4 ans vs 1.9 an, $p=0.043$). Dans cette étude, les auteurs ont montré une augmentation significative de la SSP chez les patients recevant un traitement d'entretien par rituximab.

Dans une étude similaire, le groupe allemand (German Low Grade Lymphoma Study Group [GLSG]) a inclus des patients en rechute d'un LCM ou d'un LF dans un essai randomisé testant un traitement d'induction par fludarabine, cyclophosphamide et mitoxantrone (FCM) associé ou non au rituximab (R) (188). Une 1^{re} randomisation entre un traitement de rattrapage entre FCM et R-FCM avait lieu puis une seconde randomisation avait lieu chez les patients répondeurs (RC ou RP). Soit les patients recevaient un traitement d'entretien avec du rituximab (4 perfusions hebdomadaires de 375 mg/m² à 3 et 9 mois de la fin du traitement) soit un traitement observationnel. 81 patients atteints d'un LF et traités par R-FCM ont participé à l'analyse finale. Avec un suivi médian de 26 mois, le traitement par rituximab est associé à une réponse plus longue avec une durée de médiane de réponse non atteinte dans le groupe avec traitement contre 26 mois dans le groupe contrôle ($p=0.035$). Il n'a pas été montré de bénéfice en termes de SG. Les patients en réponse à l'issue de ce traitement étaient randomisés pour recevoir ou non un traitement d'entretien par rituximab. La première randomisation fut interrompue prématurément du fait du bénéfice en termes de survie pour le bras R-FCM. L'entretien par rituximab a permis d'augmenter significativement la durée de la réponse pour l'ensemble de la population ainsi que dans les sous-groupes des LF et des LCM. Aucun avantage significatif n'a été retrouvé en termes de survie, cela étant dû en partie à la faiblesse des échantillons étudiés.

Chez les patients en rechute d'un LF en réponse après un traitement associant rituximab et chimiothérapie, un traitement d'entretien par rituximab permet d'augmenter la SSP et la durée de la réponse (**tableau XI**). Comme dans l'étude PRIMA, il y a un effet bénéfique à un traitement d'entretien par rituximab, même après un traitement de rattrapage par R-chimiothérapie.

Tableau XI : l'évaluation du traitement d'entretien par rituximab après un traitement de rattrapage soit par rituximab en monothérapie soit par chimiothérapie ou R-chimiothérapie.

Références	n=	TTT de rattrapage	Schéma d'entretien	SSP	p=	SG	p=
Ghielmini, 2004, Blood (21)	130	Rituximab	Observation	12 mois	p=0.024 HR=0.51 (IC 95% de 0.4 à 0.9)	Pas de données	NA
			Tous les 2 mois pendant 8 mois	23 mois			
Hainsworth 2005, JCO (20)	90	Rituximab	Observation	7 mois	p=0.007	À 3 ans : 68 %	NS
			Toutes les semaines pendant 1 mois puis tous les 6 mois pendant 2 ans	31 mois		À 3 ans : 72 %	
Martinelli, 2010, JCO (184)	151	Rituximab	Observation	À 8 ans : 5 %	Pas de données	À 8 ans : 46 %	p=0.813
			Tous les 2 mois pendant 8 mois	À 8 ans : 27 %		À 8 ans : 32 %	
Forstpointner, 2006, Blood (188)	105	R-FCM	Observation	26 mois	p=0.035	À 3 ans : 77 %	p=0.100
			Toutes les semaines pendant 1 mois au 3 ^e et au 9 ^e mois	Non atteinte après 26 mois de suivi		À 3 ans : 57 %	
van Oers, 2006, Blood (24)	334	CHOP ou R-CHOP	Observation	15 mois	p<0.001	À 3 ans : 77 %	p=0.011
			Tous les 3 mois pendant 2 ans	52 mois		À 3 ans : 85 %	
van Oers, 2010, JCO (108)	334	CHOP ou R-CHOP	Observation	1.3 an	p<0.001	À 5 ans : 65 %	p=0.07
			Tous les 3 mois pendant 2 ans	3.4 ans		À 5 ans : 74 %	

L'intensification thérapeutique avec autogreffe permet d'améliorer le devenir des patients en rechute. Les études rapportent une SSP à 5 ans entre 50 et 70 % et un bénéfice de l'autogreffe en rechute en comparaison à un traitement par chimiothérapie seule (8,9,11,144). Mais, si les données concernant l'utilisation du rituximab en entretien après chimiothérapie, R-chimiothérapie ou rituximab en monothérapie sont connues, les données cliniques concernant l'utilisation d'un traitement d'entretien par rituximab après autogreffe sont limitées et une seule étude randomisée est disponible (189–192) (**tableau XII**).

Trois études de phase II (189–191) ont observé l'effet du rituximab en entretien après une intensification thérapeutique avec autogreffe. Avec des schémas d'entretien variés, les conclusions sont les mêmes : le rituximab est bien toléré malgré des infections fréquentes (83 % dans l'étude de Brugger, non retrouvé dans les autres études) ; les données de SSP sont encourageantes, variant de 52 à 88 %.

L'étude de Brugger et al. (189) a été la 1^{re} qui rapporte l'expérience du rituximab en post – autogreffe dans un essai de phase II incluant 20 malades en 1^{re} ligne traités par une association de chimiothérapie sans rituximab puis par une intensification avec ICT et autogreffe. Après cette procédure, les malades recevaient une perfusion de rituximab hebdomadaire pendant un mois. L'équipe de Morschhauser (191) rapporte l'impact du rituximab en post – autogreffe selon les mêmes modalités que l'étude précédente chez des patients naïfs de rituximab qui ont bénéficié d'une autogreffe en rechute ou en 1^{re} ligne. Dans l'étude de Morschhauser et al. (191), les patients ont été divisés en 2 groupes après l'autogreffe (réalisée en 1^{re} ligne ou en rechute) selon leurs maladies résiduelles, groupe A en cas de persistance de lésion évaluable par TDM ou par BOM, groupe B en cas de réponse clinique complète, mais avec une MRD persistante. 40 patients étaient inclus dans l'étude, 14 dans le groupe A et 26 dans le groupe B. À 3 ans, la SSP est de 62 % dans le groupe A et la médiane n'est pas atteinte dans le groupe B. À noter que la plupart des études publiées incluaient peu de patients ayant reçu du rituximab lors du traitement d'induction (seulement 5 patients sur les 39 inclus dans l'étude de Morschhauser). Ces deux essais de phase II concluent que quatre perfusions de rituximab en post - autogreffe sont réalisables, non toxiques et peuvent éradiquer les cellules résiduelles de LF mises en évidence par PCR. Dans la 3^e étude, celle de Hicks et al. (190), les patients étaient toujours naïfs de rituximab, mais, le protocole d'entretien consistait en une perfusion hebdomadaire de rituximab pendant 4 semaines à partir de la semaine 8 puis à partir de la semaine 24. Les protocoles de traitement d'entretien dans ces études sont courts et ressemblent davantage à des traitements de consolidation qu'à des traitements d'entretien.

L'étude randomisée contrôlée du groupe européen de transplantation (EBMT) (192) avait deux objectifs : 1) l'intérêt ou non d'une purge du greffon par rituximab ; 2) l'intérêt ou non d'un traitement d'entretien par rituximab post autogreffe. 480 patients ont tout d'abord été randomisé entre purge (par 4 perfusions hebdomadaires de rituximab) (n=141) ou non (n=139) puis entretien (une perfusion tous les 2 mois pour 4 cycles) (n=138) ou observation (n=142). Après 1 à 3 lignes de chimiothérapie sans rituximab, tous les patients ont reçu un conditionnement par BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine et melphalan). Le fait que le greffon soit purgé ou non n'impacte ni la SSP ni la SG. Le traitement d'entretien prolonge la SSP : à 10 ans, 54 % contre 37 % dans le bras observation (p=0.012) sans effet sur la SG (73 % contre 68 %, p=NS). Dans cette seule étude randomisée contrôlée, le rituximab en entretien après une autogreffe en rechute améliore la SSP. À noter que l'analyse ne retrouve pas de toxicité accrue dans le groupe entretien. Les auteurs soulignent que le fait que les patients sont naïfs de rituximab, empêchant la conclusion de l'intérêt du traitement d'entretien après une séquence R-

chimio-autogreffe-entretien.

Dans ces quatre études, l'entretien par rituximab n'est pas toxique quel qu'en soit les modalités et améliore la SSP.

Tableau XII : l'évaluation du rituximab en entretien après traitement de rattrapage avec intensification par autogreffe

Références	n=	Traitement de rattrapage	Schéma d'entretien	SSP	p=	SG	p=
Brugger, 2004, Ann Oncol (189)	20 (1 ^{re} ligne)	Chimiothérapie puis intensification par TBI-endoxan-autogreffe	Toutes les semaines pendant 1 mois	À 60 mois : 88 %	NA	Pas de données	NA
Hicks, 2009, Bone Marrow Transplant (190)	23	Intensification par CBV-autogreffe	Toutes les semaines pendant 4 semaines à la 8 ^e et 24 ^e semaine	À 5 ans : 59 %	NA	À 5 ans : 78 %	NA
Morschauer, 2012, Ann oncol (191)	39 (12 en 1 ^{re} ligne, 27 en rattrapage)	Intensification puis autogreffe	Toutes les semaines pendant 4 semaines	À 3 ans : 62 % pour le groupe en RP et médiane non atteinte à 3 ans pour le groupe en RC, MRD+	NA	Pas de données	NA
Pettengell, 2013, JCO (193)	280	Intensification-autogreffe purgée ou non	Observation	À 10 ans : 37 %	p=0.012 HR=0.66 (IC 95% de 0.47 à 0.91)	À 10 ans : 68 %	NS
			Tous les 2 mois pendant 8 mois	À 10 ans : 54 %		À 10 ans : 73 %	

Dans une méta analyse (194), les données de 2586 patients inclus dans 9 essais cliniques ont été analysées. Les patients bénéficiaient d'un traitement d'entretien soit après un traitement de 1^{re} ligne soit après un traitement de rechute. Les patients avec un traitement d'entretien ont une meilleure SG que ceux sans traitement d'entretien (HR=0.76, IC 95 % 0.62-0.92). Les patients en rechute (n=909) ont un bénéfice net en termes de SG par le traitement d'entretien (HR=0.72, IC 95 % 0.57-0.91), non retrouvé chez les patients en 1^{re} ligne (n=1650) (HR=0.86, IC 95 % 0.60-1.25). Les modalités du traitement d'entretien ne semblent pas avoir d'effet sur le devenir. Pour les patients dont l'induction a consisté en des perfusions de rituximab (n=516) (20,95,184), le traitement d'entretien n'a pas d'efficacité sur la SG comparée à l'absence d'entretien (HR=0.76, IC 95 % 0.53-1.01).

Dans la plupart des essais cliniques, la SSP est également améliorée par le traitement d'entretien (HR=0.54, IC 95 % 0.48-0.60). Ce bénéfice est retrouvé dans le groupe 1^{re} ligne et dans le groupe rechute et quelque soit le traitement d'induction ou de rattrapage. La toxicité (grade 3-4) est plus importante dans le groupe entretien que dans le groupe observation (HR=1.60, IC 95 % 1.29-1.99) ainsi que le nombre d'infections (grade 3-4) (HR= 3.55 IC 95 % 1.88-5.68).

Si l'on se place d'un point de vue médical, le gain de la maintenance par rapport à la surveillance est clairement avéré, mais quand est-il si l'on se place d'un point de vue pharmacoéconomique ? Question à laquelle ont répondu Deconinck et al. (195). Pour cela, les auteurs ont travaillé sur les patients de l'étude EORTC20981 et des données issues de registres. Le bénéfice ou le déficit financier est évalué en calculant l'ICER (incrémental cost-effectiveness ratio) qui un paramètre classiquement utilisé dans les études de coût/efficacité, où les coûts/bénéfices entre 2 options sont comparés avec des dépenses calculées en valeur monétaire (en euros) et le ratio bénéfice/effet est exprimé en QALYs (quality-adjusted life years). Les auteurs calculent aussi le coût par année de vie gagné (LYG, life year gained). Les auteurs montrent que les ICERs des différents scénarios sont en faveur de la maintenance avec un gain de 7612 € par LYG et de 8729 € par QALY chez les patients dans le bras entretien. Ainsi la maintenance par rituximab est une stratégie rentable dans le traitement des LF en rechute.

Comme en 1^{re} ligne, le rituximab, quel que soit le traitement de rattrapage, améliore la SSP. Dans la pratique clinique habituelle, les patients rechutent après un traitement association rituximab et chimiothérapie et bénéficient très souvent d'un traitement de 2^e ligne avec une intensification et une autogreffe. Aucune étude n'évalue le rituximab en entretien dans cette situation.

3.3. L'utilisation du rituximab en entretien dans les lymphomes de hauts grades

Le rituximab est indiqué en association à une chimiothérapie CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif. La posologie recommandée est de 375 mg/m² de surface corporelle, administré le premier jour de chaque cure de chimiothérapie, pendant 8 cures. La tolérance et l'efficacité du rituximab n'ont pas été démontrées en association à d'autres chimiothérapies en cas de lymphome non hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B.

Peu d'études ont testé des traitements en post rémission pour prévenir les rechutes, autres que l'autogreffe. Sans efficacité.

L'étude rapportée par Habermann et al. (196) s'adresse aux patients âgés de 60 ans et plus. Une 1^{re} randomisation comparait le traitement par R-CHOP (n=318) et le traitement par CHOP (n=314). 415 réponders étaient ensuite randomisés une seconde fois

entre un traitement d'entretien par rituximab (n=207) ou une observation (n=208). La survie sans échec, objectif principal de l'étude, est, sans surprise en faveur du traitement par R-CHOP. A 3 ans, la survie sans échec est de 53 % pour le bras R-CHOP contre 46 % pour le bras chimiothérapie (p=0.04) avec un suivi médiane de 3.5 ans. La survie sans échec est également allongée dans le bras entretien. A 2 ans, elle est de 76 % pour le bras entretien contre 61 % pour le bras observation (p=0.009). Cette différence en termes de survie sans échec ne se traduit pas par une amélioration de la SG, quel que soit le bras d'induction ou le bras d'entretien. On notera que dans le groupe R-CHOP (qui est le standard actuel), la survie sans échec n'est pas prolongée par le traitement d'entretien par rituximab (p=0.81).

Cette étude randomisée, contrôlée ne met pas en évidence d'intérêt à un traitement par entretien par rituximab dans les lymphomes de haut grade.

Dans un essai randomisé de phase III, une équipe canadienne rapporte les résultats d'un traitement d'entretien par un inhibiteur de la protéine kinase C, l'enzastaurin pour les DLBCL de haut risque (197). Après un traitement d'induction par R-CHOP, 758 patients de haut risque (IPI ≥ 3 , stade III ou IV ou II bulky) en réponse complète confirmée ou non étaient randomisés entre traitement d'entretien par enzastaurin ou placebo jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Après un suivi médian de 48 mois, le hazard-ratio de la SSM pour enzastaurin contre placebo est de 0.92 (IC 95 % 0.7-1.2, p=0.541) avec une SSM à 4 ans de 70 contre 71 % respectivement.

Il existe peu d'étude sur les traitements d'entretien et peu d'efficacité sur les études publiées dans les lymphomes de haut grade, n'incitant pas à la mise en œuvre d'un tel traitement.

3.4. L'utilisation du rituximab en entretien dans les lymphomes lymphocytiques ou leucémies lymphoïdes chroniques

La leucémie lymphoïde chronique ou le lymphome lymphocytique a également vu sa prise en charge transformée par l'arrivée du rituximab. Néanmoins, le traitement d'entretien par rituximab n'est pas un standard de traitement.

Quelques études ont rapporté des bons résultats avec un traitement d'entretien par rituximab, avec différents traitements initiaux et chez des patients en 1^{re} ligne ou en rechute.

Hainsworth et al. (198) rapportent les résultats d'une étude de phase II portant sur 44 patients, non précédemment traités, recevant une perfusion hebdomadaire de rituximab pendant 1 mois puis, pour les patients en réponse, un traitement d'entretien par quatre perfusions hebdomadaires de rituximab tous les 6 mois pendant deux ans. Après le traitement initial par rituximab, le taux de réponse est de 51 % et passe à 58 % après traitement d'entretien. Après un suivi de 20 mois, en médiane, la médiane de SSP est de 18.6 mois. Le traitement d'entretien est bien toléré.

L'étude de Srock et al. (199) confirme que la réponse obtenue après un traitement initial par rituximab peut être maintenue avec un entretien et que celui-ci, même après 3 ans et demi, est bien toléré.

Dans l'étude rapportée par Del Poeta et al. (200), les patients bénéficiaient d'un traitement séquentiel par fludarabine puis rituximab puis, les patients avec une maladie résiduelle qui restait positive, bénéficiaient d'un traitement d'entretien. L'ajout d'un traitement par rituximab après la fludarabine améliore le taux de réponse de 65 à 83 %. Le rituximab allonge la durée de réponse chez les patients dont la MRD reste positive. À 5 ans, la SSP est de 87 % vs 32 % dans le groupe MRD positive sans entretien.

Abrisqueta et al. (201) ont rapporté les résultats d'un essai de phase 2 évaluant l'efficacité d'un traitement par R-FCM suivi d'un traitement d'entretien par rituximab. 67 patients en réponse après R-FCM ont reçu un traitement d'entretien avec une perfusion de rituximab 375mg/m² tous les 3 mois pendant 2 ans. À la fin de l'entretien, 41 % des patients avaient une MRD positive et seulement 5 % restaient en maladie stable. 21 % des patients en RC avec une MRD positive ou une RP à la fin de l'induction, ont amélioré leur réponse après le traitement d'entretien. A 4 ans, la SSP et la SG sont de 69 % et 91 % respectivement pour tous les patients et de 75 % et 94 % pour les patients bénéficiant du traitement d'entretien. Le statut de MRD, après traitement par R-FCM, est le facteur prédictif le plus fort pour la SSP. Des neutropénies de grade 3/4 ont été observées chez 8.5 % des patients et 16 patients ont eu des infections de grade 3/4. Le traitement d'entretien par rituximab après R-FCM améliore la qualité de la réponse, particulièrement chez les patients avec une MRD positive après le traitement initial qui obtiennent une SSP prolongée.

Après un traitement plus standard par R-FC (à dose diminuée avec fludarabine 20mg/m² j1 j2 j3 ; cyclophosphamide 150mg/m² j1 j2 j3 et rituximab 200mg/m² j1 j14) puis un traitement d'entretien par rituximab 500mg/m² tous les 3 mois jusqu'à rechute, la durée médiane de réponse est de 22.3 mois (variant de 5.2 à 42.3 mois) avec 13 % de toxicité (202). Les études utilisant des doses standards de R-FC (fludarabine 25 mg/m² et cyclophosphamide 250 mg/m² de j1 à j3) sans entretien montrent des médianes de réponse de 52 à 55 mois (203,204), mais avec plus de toxicité (de 34 à 84 % de neutropénie sévère).

Ces résultats sont encourageants, mais un essai randomisé avec des suivis longs est nécessaire pour établir un avantage possible du traitement d'entretien après un traitement standard par R-FC.

Pour les patients plus âgés, habituellement non traités par des chimiothérapies à bases d'analogues nucléosidiques, c'est l'étude de Foa et al. (205) qui tente de répondre à la question d'un éventuel bénéfice à un traitement d'entretien. Dans cette étude de phase II, les patients étaient traités en 1^{re} ligne par R-cholrambucil puis avec un traitement d'entretien par rituximab ou un traitement observationnel. Le taux de réponse est similaire

dans le groupe entretien (56 %) et dans le groupe observation (34 %) ($p=0.079$) et la SSP aussi (38 mois contre 34 mois) ($p=0.027$).

La question du traitement d'entretien dans la LLC reste ouverte. Une population sélectionnée pourrait en bénéficier (celle avec une MRD positive) ou peut-être qu'un traitement d'entretien par d'autres anticorps ou d'autres molécules pourrait être plus efficace.

3.5. L'utilisation du rituximab en entretien dans les lymphomes du manteau

Dans le LCM, c'est probablement l'INF qui a été utilisé en premier comme traitement d'entretien. Son utilisation est une spécialité allemande qui dérive de l'inclusion des patients souffrant de LCM dans les protocoles mixtes LF et LCM. Ainsi, dans l'étude publiée par Dreyling et al. en 2005 (206), les patients étaient randomisés entre traitement par R-CHOP et autogreffe. Les patients du bras R-CHOP recevaient dès la fin du traitement d'induction un traitement de maintenance par IFN. Cette étude a démontré la supériorité d'un traitement comprenant une autogreffe sur un traitement par R-CHOP, puis IFN. En observant les résultats du bras R-CHOP+INF, on constate que la médiane de SSP n'est que de 17 mois avec une SSP à 4 ans de 25 % ; la SG est de 77 %.

Le R-CHOP+INF est resté le bras de référence de l'étude de l'European MCL Network présentée à l'EHA puis à Lugano. Dans cette étude, la médiane de réponse après 8 cures de R-CHOP administrée tous les 21 jours, suivies d'un traitement de maintenance par INF est de 24 mois, et la médiane de SG, de 64 mois. Dans ces 2 études, il n'y avait pas de bras témoin sans entretien. Il n'est donc pas théoriquement possible de conclure concernant la supériorité d'un traitement de maintenance par IFN vs simple surveillance. En revanche, la comparaison entre une maintenance par rituximab et une maintenance par IFN après R-CHOP est en faveur du rituximab. Il est donc logique de ne plus proposer de traitement d'entretien par IFN dans le LCM.

Quant au rituximab, il avait déjà été évalué une première fois dans une étude de phase III randomisée (188). Un total de 319 patients atteints de LF ou de LCM en rechute ou réfractaires, ont été randomisés afin de recevoir soit une chimiothérapie FCM (fludarabine 25 mg/m², cyclophosphamide 200 mg/m², jours 1 à 3 et mitoxantrone 8mg/m² à jour 1) toutes les 4 semaines, pour un total de 4 cycles, soit rituximab en association à une chimiothérapie FCM. Le rituximab a été administré à la posologie de 375 mg/m² à j0. Une 2^e randomisation avait lieu pour les patients dont le traitement d'induction permettait l'obtention d'une RP ou d'une RC : le traitement était suivi soit d'un traitement d'entretien par rituximab soit d'un traitement observationnel. Le traitement d'entretien par rituximab consistait en quatre perfusions de 375 mg/m² de surface corporelle toutes les semaines pendant 4 semaines injectées à 3 et 9 mois après la fin du traitement d'induction. L'analyse d'efficacité du traitement d'entretien a porté sur un total de 195 patients dont 66 avec un LCM et 47 traités par R-FCM et entretien par rituximab. Après une durée médiane d'observation de 26 mois, la durée médiane de réponse a été de 14 mois dans le groupe entretien et de 12 mois dans le groupe observation

($p=0.049$). Le bénéfice en termes de SG nécessite une observation plus longue. La survie médiane n'a pas été atteinte dans aucun des groupes et la proportion estimée des patients en vie à 3 ans est similaire entre les deux groupes (77 % contre 57 %, $p=0.1$).

Ghielmini et al. (207) avaient également évalué un traitement d'entretien par rituximab versus une surveillance chez 104 patients. La principale différence par rapport à l'étude de Forstpointner résidait dans le traitement d'induction qui ne comportait pas de chimiothérapie, mais était basé sur le rituximab en monothérapie. Le suivi médian au moment de la publication était de 28 mois. Les auteurs n'avaient pas constaté d'avantage sur la SSE dans le bras rituximab. Que ce soit dans l'étude de Forstpointner ou dans celle de Ghielmini, le traitement d'entretien par rituximab avec des modalités différentes ne semble donc pas apporter un bénéfice dans le LCM chez les patients le plus souvent en rechute et en réponse après un traitement initial probablement non optimal.

Plus récemment, Kenkre et al. ont proposé une maintenance par rituximab après un traitement par R-hyper-CVAD (208). Sur les 17 patients inclus dans l'étude, 64 % étaient en RC/RCu avant la maintenance. La médiane de SSP est de 38 mois et la médiane de SG, de 70 mois. Le faible effectif de cette étude ne permet pas beaucoup de conclusions, sinon qu'un traitement d'entretien par rituximab (1 injection tous les 6 mois) est faisable après un traitement d'induction par R-hyper-CVAD.

Les résultats de l'étude de l'European MCL Network qui s'adressait aux sujets âgés et comparait, en 1^{re} ligne de traitement, une chimiothérapie d'induction de 8 cycles de R-CHOP de 21 jours à 6 cycles de R-FC de 28 jours (209). Au terme de l'induction, les patients en réponse étaient randomisés entre un traitement d'entretien par IFN et un traitement par rituximab. Contrairement aux autres études dans le LCM, le rituximab (375mg/m²) était administré tous les 2 mois, et ce jusqu'à progression. Plus de 500 patients d'une moyenne d'âge qui se situe aux alentours de 70 ans ont été inclus. La première question de l'étude portait sur le traitement d'induction. L'analyse montre la supériorité du bras R-CHOP sur le bras R-FC. Si le taux de RC est similaire dans les 2 bras, on observe en revanche plus de progression dans le bras R-FC (15 %) que dans le bras R-CHOP (5 %). La toxicité du R-FC se montre également supérieure à celle du R-CHOP. Pour la deuxième partie de l'étude, un peu plus de 150 patients ont été randomisés dans chacun des 2 bras. En intention de traitement et indépendamment de la chimiothérapie d'induction, la maintenance par rituximab prolonge la rémission. La durée médiane de réponse est de 77 mois pour les patients ayant bénéficié d'un traitement d'entretien par rituximab versus 26 mois pour ceux qui ont reçu de l'IFN ($p=0.004$). La SG, elle, reste pour l'instant légèrement supérieure dans le bras rituximab, sans être statistiquement significative. Les auteurs ont aussi réalisé une analyse de sous-groupes en fonction de la chimiothérapie d'induction. Alors qu'un traitement d'entretien par rituximab ne s'avère pas supérieur à un traitement d'entretien par IFN pour les patients traités initialement par R-FC, il n'en est pas de même pour ceux traités par R-CHOP. En effet, pour les patients traités par R-CHOP puis entretien par rituximab, la médiane de survie n'est pas atteinte alors qu'elle est de 64 mois dans le bras R-CHOP puis IFN ($p=0.0061$). La SSP est également meilleure. L'étude de l'European MCL Network s'adressant aux patients âgés montre donc un avantage à la fois en SSP et en SG d'un traitement d'entretien par

rituximab après une chimiothérapie de type R-CHOP par rapport à du R-CHOP suivi d'une surveillance. Il s'agit de la première étude montrant un bénéfice en faveur d'un traitement d'entretien dans le LCM. Mais des questions demeurent. Il n'y avait pas de bras observation ; on peut donc toujours s'interroger sur le bénéfice du rituximab par rapport à l'absence de maintenance après du R-CHOP. Les investigateurs répondent indirectement à la question en montrant les courbes de survie des patients répondeurs qui n'ont pas été randomisés (sans que l'on en connaisse la cause). Ces courbes montrent que les patients sans entretien ont de moins bons résultats que ceux des 2 autres bras. Mais on peut s'interroger sur l'absence de bénéfice du rituximab en maintenance après R-FC lequel donne d'aussi bonnes réponses que le R-CHOP, ou encore sur la nécessité de poursuivre un traitement d'entretien jusqu'à la progression. Il sera important de connaître la durée médiane du traitement d'entretien reçu par les patients. Ensuite, comme nous l'avons dit plus haut, le R-CHOP est-il vraiment le meilleur traitement d'induction ? Avec une meilleure induction, aurait-on toujours besoin d'un entretien, ou du moins d'un entretien aussi long ? Tous les patients tirent-ils nécessairement un bénéfice d'un entretien prolongé ? Ce qui est vrai dans une population âgée dont les courbes de survie sont maintenant aussi bonnes, voire meilleures, que celles des sujets jeunes, l'est-il aussi pour des patients autogreffés ? Cette question du traitement d'entretien post-autogreffe est étudiée par l'essai clinique LyMa qui évalue la problématique du rituximab en maintenance après une autogreffe. Nos collègues italiens mènent également une étude similaire évaluant le lénalidomide en maintenance, toujours après une autogreffe.

Citons aussi le temsirolimus, seule molécule à avoir une autorisation de mise sur le marché dans le LCM. Dans l'étude publiée par G. Hess et al., les patients du bras temsirolimus recevaient une maintenance par temsirolimus jusqu'à progression (210). Cette étude a montré la supériorité en SSP d'un traitement par temsirolimus en monothérapie par rapport à un choix laissé libre à l'investigateur. Le temsirolimus se montre aussi efficace en combinaison avec le rituximab (211). En dehors du temsirolimus, du bortézomib et du lénalidomide, on pourrait aussi citer d'autres molécules comme le CAL-101, les inhibiteurs du BTK (Burton's Tyrosine Kinase) ou encore des immunotoxines. Ces dernières molécules sont encore en cours de développement, et ne font pas l'objet d'explorations en traitement d'entretien. Si le rituximab est bien la molécule phare du traitement d'entretien dans les lymphomes, il existe cependant d'autres molécules qui peuvent prétendre à être utilisées dans cette indication tout d'abord parce qu'elles sont efficaces en monothérapie, mais aussi parce que leur mode d'administration et leur profil de tolérance permettent une utilisation en maintenance. En premier lieu, citons le lénalidomide qui fait actuellement l'objet de plusieurs études. Le lénalidomide en monothérapie permet d'obtenir des réponses pour 30 à 50 % des patients (212,213). Une administration par voie orale et une bonne tolérance, au moins à court terme, renforcent la position du lénalidomide comme molécule de maintenance dans le LCM. La combinaison rituximab + lénalidomide en maintenance est déjà dans les esprits. Le bortézomib en monothérapie est un des traitements de la rechute des LCM et permet d'obtenir une réponse chez 30 % des patients (214). Le bortézomib peut aussi être utilisé en combinaison avec une polychimio thérapie en induction. La publication récente concernant

l'administration du bortézomib en sous-cutané dans le myélome multiple repositionne cette molécule dans une stratégie de maintenance du fait de son meilleur profil de tolérance sur le plan neurologique (215).

Pour la première fois dans le LCM, une étude prospective randomisée montre pour des sujets âgés traités par R-CHOP puis rituximab en maintenance une amélioration de la survie en lien direct avec l'utilisation d'un traitement d'entretien. Le rituximab en maintenance, à raison d'une injection tous les 2 mois jusqu'à progression, doit donc être proposé aux patients en réponse après du R-CHOP en première ligne. C'est une avancée importante, car nous parlons là de SG et pas uniquement de SSP. Le traitement d'entretien est donc une approche attractive, qui doit continuer de faire ses preuves dans d'autres situations dans le LCM. Il sera aussi important dans les années à venir d'évaluer le niveau de maladie résiduelle et d'adapter la maintenance en conséquence. Ces approches thérapeutiques adaptatives ouvriront la porte à des traitements préemptifs de la rechute clinique, qui pourraient aussi avoir l'avantage de limiter la durée de la maintenance (et de faire quelques économies au passage). Plusieurs molécules se positionnent comme de sérieuses candidates pour le traitement d'entretien, et le LCM constitue sans nul doute un bon modèle pour ce type d'approche. La rareté de la pathologie nécessitera que ces approches soient systématiquement évaluées de manière prospective, en incluant les patients dans les essais cliniques.

3.6. Les effets secondaires du rituximab

Le profil général de tolérance de rituximab dans le lymphome non hodgkinien et dans la leucémie lymphoïde chronique est issu de données acquises chez des patients au cours des études cliniques et depuis la mise sur le marché. Ces patients ont été traités avec rituximab en monothérapie (en traitement d'induction ou en traitement d'entretien après un traitement d'induction) ou en association à une chimiothérapie (101,216–218).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant du rituximab étaient des réactions liées à la perfusion (RLPs), qui sont survenues lors de la première perfusion chez la plupart des patients. L'incidence des symptômes liés à la perfusion diminue considérablement lors des perfusions ultérieures pour atteindre moins de 1 % après la huitième cure de rituximab.

Des événements infectieux (principalement bactériens et viraux) sont survenus au cours des études cliniques chez 30 à 55 % des patients atteints de lymphome non hodgkinien et chez 30 à 50 % des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ou observés étaient :

- des RLPs (incluant le syndrome de relargage des cytokines, le syndrome de lyse tumorale)
- des infections
- des événements cardio-vasculaires

D'autres effets indésirables graves tels que des réactivations d'hépatite B et des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) ont été rapportés.

Les fréquences des effets indésirables rapportés avec le rituximab seul ou en association avec des chimiothérapies sont résumées dans le **tableau XIII**.

Tableau XIII : la liste des effets indésirables du rituximab

	Très fréquent (> ou = 1/10)	Fréquent (> ou = à 1/100 à <1/10)	Peu fréquent (> ou = à 1/1000 à <1/100)
Infections	Bactériennes, virales, bronchites	Septicémie, pneumonie, zona, infection des voies respiratoires, infections fongiques, bronchite aigue, sinusite, hépatite B	
Affections hématologiques	Neutropénie, leucopénie, thrombopénie	Anémie, pancytopénie	Troubles de la coagulation, aplasie médullaire, anémie hémolytique, lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	Réactions liées à la perfusion, angio-œdème	Hypersensibilité	
Trouble du métabolisme		Hyperglycémie, perte de poids, œdème périphérique, du visage, augmentation des LDH, hypocalcémie	
Affections psychiatriques			Dépression, nervosité
Affections du système nerveux		Paresthésies, hypoesthésies, agitation, insomnie, vasodilatation, vertiges	Dysgueusie
Affections oculaires		Troubles lacrymaux, conjonctivite	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes, otalgie	
Affections vasculaires		Hypertension, hypotension orthostatique, hypotension	
Affections cardiaques		Infarctus du myocarde, arythmie, fibrillation auriculaire, tachycardie	Insuffisance ventriculaire gauche, tachycardie supra

			ventriculaire, tachycardie ventriculaire, bradycardie, angine de poitrine
Affections respiratoires		Bronchospasme, troubles respiratoires, douleurs thoraciques, dyspnée, toux accrue, rhinite	Asthme, bronchiolite oblitérante, troubles pulmonaires, hypoxie
Affections gastro-intestinales	nausées	Vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dysphagie, stomatite, constipation, dyspepsie, anorexie, irritation laryngée	
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, rash, alopecie	Urticaire, sudation, sueurs nocturnes, affections cutanées	
Affections musculo-squelettiques		Hypertonie, myalgie, arthralgie, douleurs dorsales, cervicales	
Troubles généraux	Fièvre, frissons, asthénie, céphalées	Bouffées vasomotrices, malaise, rhume, fatigue, tremblements, défaillances multiviscérales	
Affections biologiques	Diminution du taux d'IgG		

Les effets secondaires du rituximab en entretien sont peu étudiés. Dans l'étude du SAKK (21) et dans celle rapportée par Forstpointner (188), le traitement d'entretien n'était pas associé à plus d'effets indésirables. Dans l'essai de van Oers et al. (24), aucun décès n'a été rapporté au rituximab en entretien. Seulement 6 des 167 patients ont été obligés d'arrêter le traitement (4 pour des infections). Dans l'étude rapportée par Hainsworth et al. (20), aucun des 114 patients n'a été hospitalisé ou a été obligé d'arrêter le traitement en raison d'une toxicité. Au contraire, dans l'étude rapportée par Salles et al. (23), 24 % d'effets secondaires de grade 3-4 sont rapportés dans le groupe entretien contre 17 % dans le groupe observation ($p=0.0026$) avec 4 % d'arrêt de traitement dans le groupe entretien et 2 % dans le groupe observation ($p=0.029$). Cependant, la toxicité d'un traitement d'entretien reste mal connue et pourrait varier en fonction du traitement d'induction reçu.

Dans les paragraphes suivants, les effets indésirables les plus fréquents, reliés au traitement d'entretien, sont développés.

3.6.1. Les réactions liées à la perfusion

Le rituximab est associé à des réactions liées à la perfusion, qui peuvent être provoquées par une libération de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. Le syndrome de relargage des cytokines peut être indiscernable cliniquement de réactions d'hypersensibilité aiguës. Ces différentes réactions, qui comprennent le syndrome de relargage des cytokines, le syndrome de lyse tumorale et les réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité, sont décrites ci-dessous.

Des réactions sévères liées à la perfusion avec issue fatale ont été rapportées après commercialisation du rituximab en formulation intraveineuse, leur survenue se déclenchant entre 30 minutes et deux heures après le début de la première perfusion intraveineuse de rituximab. Elles étaient caractérisées par des événements pulmonaires et, dans certains cas, comprenaient une lyse tumorale rapide et les caractéristiques du syndrome de lyse tumorale, s'ajoutant à fièvre, frissons, rigidité, hypotension, urticaire, œdème de Quincke... . Le syndrome grave de relargage de cytokines est caractérisé par une dyspnée sévère, souvent accompagnée de bronchospasme et d'hypoxie, associés à de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'urticaire et des angioœdèmes. Ce syndrome peut s'accompagner d'hyperuricémie, d'hyperkaliémie, d'hypocalcémie, d'hyperphosphatémie, d'insuffisance rénale aiguë, d'augmentation des lactates déshydrogénases (LDH), évocatrices entre autres d'un syndrome de lyse tumorale, et peut être associé à une insuffisance respiratoire aiguë et au décès. Cette insuffisance respiratoire aiguë peut être accompagnée par des événements tels qu'un infiltrat pulmonaire interstitiel ou un œdème pulmonaire visible sur une radio thoracique. Le syndrome apparaît fréquemment pendant la première ou la deuxième heure qui suit le début de la première perfusion. Les patients ayant des antécédents d'insuffisance respiratoire ou ceux avec un infiltrat pulmonaire tumoral seraient peut-être plus susceptibles de présenter des résultats moins favorables et doivent être traités avec une plus grande prudence. Chez les patients développant un syndrome grave de relargage de cytokines, la perfusion devra être arrêtée immédiatement et un traitement symptomatique drastique devra être instauré. Une amélioration rapide des symptômes pouvant être suivie d'une aggravation, ces patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce que le syndrome de lyse tumorale et l'infiltrat pulmonaire aient disparu ou aient été écartés. Les patients de nouveau traités après disparition des signes et des symptômes ont rarement présenté un nouveau syndrome grave de relargage de cytokines.

Les patients ayant une masse tumorale importante ou un nombre élevé ($\geq 25 \times 10^9/l$) de cellules malignes circulantes, tels que les patients atteints de LLC, pourraient être plus exposés à l'apparition d'un syndrome sévère de relargage de cytokines et devront donc être traités avec une très grande prudence. Ces patients doivent être très étroitement surveillés tout au long de la première perfusion, en envisageant de réduire la vitesse de cette perfusion ou de diviser la posologie sur deux jours pour le premier cycle et pour chaque cycle suivant si le nombre de lymphocytes est toujours $>25 \times 10^9/l$. Des réactions liées à la perfusion de tout type ont été observées chez 77 % des patients traités par

rituximab (incluant le syndrome de relargage de cytokines, accompagnées par une hypotension et un bronchospasme chez 10 % des patients). Ces symptômes sont habituellement réversibles à l'arrêt de la perfusion de rituximab après administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou injection intraveineuse de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire.

L'administration intraveineuse de protéines peut provoquer des réactions anaphylactoïdes ou d'autres réactions d'hypersensibilité. En opposition au syndrome de relargage de cytokines, une réelle hypersensibilité apparaît habituellement dans les minutes qui suivent le début de la perfusion. Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, par exemple adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes, doivent être disponibles pour usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique pendant la perfusion de rituximab. Les manifestations cliniques de l'anaphylaxie peuvent sembler similaires aux manifestations cliniques du syndrome de relargage de cytokines (décrit ci-dessus). Les réactions attribuées à l'hypersensibilité ont été rapportées moins fréquemment que celles attribuées au relargage de cytokines.

L'éventualité d'une hypotension pendant l'administration de rituximab doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

De façon assez surprenante, 2 patients du groupe maintenance (sur 114 patients au total) ont décrit une réaction liée à la perfusion de grade 3 mais aucun dans le groupe observation de l'étude de Hainsworth (20). Il n'est pas précisé si la réaction survient pendant le traitement d'entretien ou non. Ces réactions surviennent pendant les premières. Il semble donc difficile de relier cet effet secondaire au traitement d'entretien.

3.6.2. Les troubles cardiaques

Des cas d'angine de poitrine, d'arythmie telle que flutter et fibrillation auriculaire, d'insuffisance cardiaque et/ou d'infarctus du myocarde ont été observés chez des patients traités par rituximab (6 patients sur 306 dans l'étude de Ghielmini [22], 2 % dans l'étude du PRIMA [23] et 4 % dans l'étude de Vitolo [187]). En conséquence, les patients présentant des antécédents de pathologies cardiaques et/ou ayant reçu une chimiothérapie cardiotoxique doivent être étroitement surveillés.

3.6.3. La toxicité hématologique

Lors de la phase d'entretien par rituximab jusqu'à 2 ans, une neutropénie (11 % vs 5 % dans le groupe observation, $p=0.07$) a été rapportée avec une incidence plus élevée comparée au groupe observation (24). Morschauser et al. (191) rapportent également 13 % de neutropénie pendant le traitement d'entretien, dont 2.5 % de grade 3-4. Dans l'étude de Vitolo (187), 14 % des patients présentent une neutropénie de grade 3-4.

L'étude de Ghielmini (22) rapporte une diminution de 80 % des lymphocytes B circulants après 4 perfusions de rituximab. Leur valeur augmente de 6 mois à 1 an après le traitement. La lymphopénie est également décrite chez 4 % des patients de l'étude de Brugger (189). L'incidence des thrombopénies n'est pas différente entre les groupes de traitement (188).

Bien que le rituximab en monothérapie ne soit pas myélosuppressif, il est recommandé d'être prudent quant au traitement de patients ayant un nombre de neutrophiles $< 1.5 \times 10^9/L$ et/ou un nombre de plaquettes $< 75 \times 10^9/L$, car l'expérience clinique dans cette population est limitée.

Pendant le traitement par rituximab, une surveillance régulière de la numération formule sanguine, incluant une numération des neutrophiles et des plaquettes, doit être réalisée.

3.6.4. Les infections

Des fréquences plus élevées d'infections (majoritairement de la sphère ORL), incluant les infections de grade 3 ou 4, ont été observées avec le rituximab en traitement d'entretien jusqu'à 2 ans comparées au groupe observation (9 % vs 2.4 %, $p= 0.009$) (24). Aucune toxicité cumulative en termes d'infections n'a été rapportée sur les 2 ans de la période d'entretien. Uniquement 6 patients sur 167 ont dû être hospitalisés pour infection. L'étude du PRIMA (23) rapporte également plus d'infections dans le groupe entretien que dans le groupe observation (39 % vs 24 %, $p<0.0001$). Les infections les plus fréquentes sont des bronchites, des infections des voies aériennes supérieures, des sinusites, des infections urinaires, des rhinopharyngites et des infections herpétiques.

5 % des patients de l'étude de Brugger (189) présentent des infections. Les pneumonies sont les plus fréquentes. Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude de Morschauer (191) qui rapporte 10 % d'infections de grade 3-4 (3 pneumonies et 1 zona) et entre 10 et 20 % d'infections ORL non sévères.

Seule l'étude de Pettengell (192) 3 décès (sur 138 patients) en lien avec des infections pendant le traitement d'entretien.

Des infections graves, dont certaines d'issue fatale, peuvent apparaître au cours du traitement par rituximab. Salles et al. (23) rapportent un décès en lien avec une hépatite B fulminante en l'absence de thérapie anti virale et 2 cas de leuco-encéphalite multifocale progressive.

Ainsi, les patients doivent être surveillés à intervalles réguliers, afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes ou de signes neurologiques évocateurs d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). En cas de doute, des examens complémentaires comprenant une IRM de préférence avec produit de contraste, un dosage de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et des examens neurologiques répétés, devront être envisagés. En cas d'apparition d'une LEMP, le traitement par rituximab devra être définitivement arrêté.

Après reconstitution du système immunitaire chez les patients immunodéprimés ayant une LEMP, il a été observé une stabilisation ou une amélioration de leur état.

Actuellement, on ne sait pas si la détection précoce d'une LEMP et l'arrêt du traitement par rituximab peuvent conduire à une telle stabilisation ou amélioration.

Le rituximab ne doit pas être administré en cas d'infection sévère, évolutive (par exemple tuberculose, septicémie et infections opportunistes). La prudence est recommandée en cas d'utilisation de rituximab chez des patients ayant des antécédents d'infection chronique ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves.

3.6.5. La diminution du taux sérique des IgG

Dans une étude clinique évaluant le rituximab en traitement d'entretien dans le LF réfractaire ou en rechute (24), les taux sériques médians d'IgG étaient en dessous de la limite inférieure de la normale (< 7 g/L) après le traitement d'induction dans les deux groupes (observation et rituximab). Dans le groupe observation, le taux sérique médian des IgG est ensuite monté au-dessus de la limite inférieure de la normale (7.3 g/L), alors qu'il est demeuré constant dans le groupe rituximab (6.3 g/L). La proportion de patients présentant des taux sériques d'IgG en dessous de la limite inférieure de la normale était d'environ 60 % durant les 2 ans de traitement dans le groupe traité par rituximab, alors que seulement 36 % des patients présentaient une valeur abaissée dans le groupe observation après 2 ans. Cette diminution du taux sérique des IgG (< 3 g/L) a conduit à un décalage de l'injection chez 1 des 167 patients et une suspension de traitement chez 2 patients. Une autre étude confirme cette diminution des taux sériques d'IgG qui ne sont mesurés qu'à 73 % de la valeur initiale un an après un traitement par 4 perfusions hebdomadaires de rituximab puis 4 nouvelles perfusions sur 8 mois. Le taux est strictement normal un an après le traitement d'induction s'il n'est pas suivi du traitement d'entretien (22). Dans une autre étude, le taux d'IgG après autogreffe et entretien par rituximab est toujours inférieur à la valeur normale 4 ans après la procédure (190). Au contraire, dans l'étude de Salles et al. (23), à la fin des 2 ans du traitement d'entretien ou d'observation, les taux sériques d'IgG sont similaires entre les deux groupes (entre 7.5 et 8 g/L).

Actuellement, seules les données de toxicité de 1 400 patients ayant reçu un traitement de maintenance ont été publiées en détail (20,21,23,24,187–192). Il est donc recommandé d'être prudent dans le suivi des patients recevant du rituximab en entretien.

4. LE RITUXIMAB EN ENTRETIEN POST-AUTOGREFFE DANS LA PRISE EN CHARGE DES LYMPHOMES FOLLICULAIRE EN RECHUTE : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 67 PATIENTS

Afin d'étudier l'impact du rituximab en entretien en post autogreffe chez des patients atteints de LF en rechute, traités antérieurement par rituximab, nous avons analysé les données de 67 patients autogreffés avant 2013. Tous ont reçu une association de rituximab et chimiothérapie avant l'autogreffe. Après cette procédure, 33 ont reçu un traitement d'entretien par des perfusions de rituximab tous les 3 mois pendant 2 ans et 34 patients n'ont pas reçu de traitement en post-autogreffe. Avec un suivi médian de 4.6 ans, il existe un bénéfice en ce qui concerne la SSP dans le groupe entretien avec une SSP à 3 ans de 86 % vs 46 % dans le groupe observation ($p=0.0045$). Il y a une tendance à l'amélioration de la SG avec le traitement d'entretien : 96 % à 3 ans vs 78 % ($p=0.059$).



Rituximab maintenance after autologous stem cell transplantation prolongs response duration in non-naïve rituximab follicular lymphoma patients: a single institution experience

J. Bourcier¹ · T. Gastinne¹ · C. Leux² · A. Moreau³ · C. Bossard³ · B. Mahé¹ · N. Blin¹ · V. Dubruille¹ · C. Touzeau¹ · M. Voldoire¹ · T. Guillaume¹ · P. Peterlin¹ · P. Gallas¹ · A. Garnier¹ · H. Maisonneuve⁴ · P. Moreau⁵ · N. Juge-Morineau⁶ · H. Jardel⁷ · P. Chevallier¹ · P. Moreau¹ · S. Le Gouill^{1,8,9}

Received: 19 February 2016 / Accepted: 20 May 2016 / Published online: 14 June 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract We retrospectively evaluated the role of rituximab (R) in maintenance treatment after autologous stem cell transplantation performed in patients with relapsed follicular lymphoma. We compared the outcome of 67 follicular lymphoma (FL) patients according to the use of rituximab maintenance (RM) or not. All patients received rituximab plus chemotherapy before autologous stem-cell transplantation (ASCT). Patients received median of two lines of prior therapy. The RM schedule was one injection of rituximab every 3 months for 2 years. Median follow-up is 4.6 years. The 3-year progression-free survival (PFS) after ASCT was 86 % with RM vs. 46 % without ($p = 0.0045$). Median is not reached in the

RM arm vs. 31 months in non-RM arm. The 3-year OS was 96 % with RM vs. 78 % without ($p = 0.059$). The present monocentric study shows that 2 years of RM after ASCT significantly increases response duration for non-naïve rituximab relapsed FL patients compared with observation.

Keywords Autologous stem cell transplantation · Rituximab maintenance · Follicular lymphoma · Relapse

Introduction

Follicular lymphoma (FL) is a B-cell malignancy characterized by a high expression of antiapoptotic Bcl-2 protein caused by t(14;18) translocation. FL is slow growing and usually sensitive to treatment. However, FL patients are highly subject to iterative relapses. Response duration steadily decreases from one salvage therapy to the next and the risk of aggressive transformation increases over time [1–4].

Chemotherapy in combination with rituximab (R-chemo) is standard care for FL patients meeting the treatment criteria. Several randomized phase III trials prove that R-chemo is superior to chemotherapy alone [5–8]. The PRIMA study shows that rituximab maintenance (RM) after R-chemo increases progression-free survival (PFS), but not overall survival (OS) [9]. First-line treatment with R-chemo followed by RM (one injection every 2 months for 3 years) is standard care for untreated FL. In case of relapse, therapeutic options range from wait and see to renewed treatment with R-chemo, followed by intensive consolidation plus autologous stem-cell transplantation (ASCT) or not. The medical choice of treatment at relapse is based on various parameters, e.g.,

✉ S. Le Gouill
steven.legouill@chu-nantes.fr

¹ Department of Hematology, University Hospital of Nantes, Nantes, France

² Department of Epidemiology, University Hospital of Nantes, Nantes, France

³ Department of Pathology, University Hospital of Nantes, Nantes, France

⁴ Department of Hematology, CHD de la Roche-Sur-Yon, La Roche-sur-Yon, France

⁵ Department of Hematology, CH de Lorient, Lorient, France

⁶ Centre Catherine de Sienne, Rezé, France

⁷ Department of Hematology, CH de Vannes, Vannes, France

⁸ INSERM, UMR892, Equipe 10, Nantes, France

⁹ INSERM, CIC 004, Nantes University Hospital, Nantes, France

patient characteristics (age, comorbidities), tumor size at relapse, nature and duration of the response to previous treatment lines, and local practice. For young and fit patients, ASCT is one of the most attractive options, as it can provide long-term chemo-free duration. Although ASCT has been used for over 20 years, surprisingly enough, only one prospective trial compares ASCT and chemotherapy in relapse/refractory (R/R) FL [10]. It concludes that ASCT is superior to chemotherapy in terms of PFS and OS. However, it was performed before the rituximab era and was underpowered for robust conclusions. More recently, we, as well as others, have shown that ASCT still remains one of the best options for R/R non-naïve rituximab FL patients [11–13].

RM after salvage therapy at time of relapse has been investigated in a phase III trial by EORTC. The study demonstrates RM efficiency and safety at relapse [14]. A recent update with a longer follow-up (FU) confirms that RM improves PFS (but not OS) regardless of whether rituximab is used before and of the disease status after (R)CHOP [15]. The RM schedule was one injection every 3 months for 2 years.

In 2006 (publication of the EORTC trial), as ASCT and RM after salvage R-chemo prolong at least PFS for non-naïve rituximab R/R FL patients, the medical team of the Department of Hematology of the Nantes Medical University (France) decided to give RM to all transplanted FL patients. In the present retrospective monocentric study, we report our experience of RM after ASCT and compare the patient outcomes with those of transplanted R/R non-naïve rituximab FL patients treated before 2006, who did not receive RM.

Patients and methods

Patient selection, study design, and response assessment

The aim of the present study is to assess the impact of RM after ASCT for R/R FL patients. The FLs were classified according to the 2008 WHO classification. HIV-positive patients and patients with major comorbidities not related to lymphoma at diagnosis were excluded. No central pathology review was performed for this study, but all cases were confirmed by local hematopathologists (A.M. and C.B. are appointed by the LYSA group and the “lymphopath network” of INCa, the French National Cancer Institute). Disease characteristics were assessed through clinical examination, standard biological parameters, bone marrow biopsy, and CT/skan. All non-naïve rituximab FL patients (18–70 years) sent to our institution (Nantes Medical University, France) for ASCT before 2013 were eligible for the present retrospective work. Patients had to be in response before ASCT. No randomization was performed, i.e., transplanted patients did not receive RM before the Van Oers trial was published and

received RM after the publication [14]. The RM schedule was 375 mg/m² intravenous rituximab once every 3 months for 2 years, according to Van Oers et al. Patient response was assessed before ASCT, at 100 days (D100) after ASCT, every 3 months the first year, and every 6 months the following years. The outcomes were updated in July 2014.

Complete remission (CR) was defined as disappearance of all clinical, biological, and radiological disorders related to lymphoma. Partial remission (PR) was defined as >50 % decrease of tumor burden. Progressive disease (PD) was defined as >25 % increase in tumor mass. The remaining cases were classified as stable disease (SD) [16]. RM efficiency after ASCT was calculated according to OS and PFS.

The RM study is observational retrospective and required neither informed consent nor ethics committee approval according to French legislation (articles L. 1121-1 paragraph 1 and R1121-2, Public Health Code). For ASCT, all patients gave informed consent and were reported to the EBMT Registry.

Statistical methods

PFS was calculated from time of ASCT to the first event defined as relapse, progression, or death from any cause. OS was calculated from time of ASCT to death. PFS and OS were calculated using the Kaplan-Meier method with differences assessed by the log-rank test. Differences between RM and non-RM groups were analyzed using usual bivariate statistical tests. Start of RM after ASCT was taken into account as time-dependent covariate using (start-stop) intervals in Cox models. Multivariate analysis adjusted for remission status before ASCT was performed using the Cox proportional hazards model. All *p* values were two-sided and the 0.05 level was considered statistically significant. Data was computed using R software (R Development Core Team, 2015. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.r-project.org>) and GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA).

Results

Patient characteristics

Before 2013, 67 patients met all inclusion criteria. Patient characteristics are listed in Table 1. Various rituximab-containing regimens were used before ASCT, but all patients either received or followed an R-CHOP or R-CHOP-like regimen. As for the conditioning regimen, all patients but three received BEAM. All patients were chemo-sensitive before ASCT. CR after ASCT was 67 and 62 % in the RM and the non-RM groups respectively. In all, 34

Table 1 Patient characteristics

	No RM (<i>n</i> = 34) <i>n</i> (%)	RM (<i>n</i> = 33) <i>n</i> (%)	<i>p</i> values
Men	15 (44)	14 (43)	0.889
Median age at ASCT	55 years	56 years	0.926
Bone marrow involved	22 (65)	19 (58)	0.543
FLIPI (at diagnosis):			
0–1 low risk	14 (41)	14 (42)	0.362
2 intermediate risk	5 (14)	9 (27)	
≥3 high risk	11 (32)	7 (21)	
Bulky >7 cm	13 (38)	14 (42)	0.722
Time of ASCT:			
First relapse/progression	18 (53)	27 (82)	0.012
≥2nd relapse/progression	16 (47)	6 (18)	
Median of number of line of treatment	2	2	1
Treatment before ASCT			
1st line:	34 (100)	33 (100)	1
CHOP or CHOP-like	31 (91)	31 (94)	1
Bendamustine	0	0	-
Other	1 (3)	2 (6)	1
With rituximab	11 (32)	27 (82)	<0.001
2nd line:	34 (100)	33 (100)	1
CHOP or CHOP-like	6 (18)	2 (6)	0.259
DHAP or DHAP-like	24 (71)	30 (91)	0.062
Bendamustine	1 (3)	0	1
Other	2 (6)	1 (3)	1
With rituximab	30 (88)	32 (97)	0.356
3rd line:	16 (47)	6 (18)	0.019
CHOP or CHOP-like	4 (12)	2 (6)	0.673
DHAP or DHAP-like	11 (32)	4 (12)	0.077
Bendamustine	1 (3)	0	1
Other	0	0	1
With rituximab	16 (47)	4 (12)	< 0.001
4th line :	0	1 (3)	1
DHAP or DHAP-like	0	1 (3)	1
With rituximab	0	1 (3)	1
Response before ASCT:			
CR/CRu	2 (6)	16 (49)	0.001
PR	29 (85)	15 (46)	
SD	3 (9)	2 (6)	
Conditioning regimen :			
TBI + cyclophosphamide	3 (9)	0	0.239
BEAM	31 (91)	33 (100)	
Origin of the graft:			
PBSC	30 (97)	32 (97)	0.492

RM rituximab maintenance, ASCT autologous stem cell transplantation, CR complete remission, CRu complete remission unconfirmed, PR partial remission, SD stable disease, TBI total body irradiation, BEAM BCNU, etoposide, cytarabine, melphalan, PBSC peripheral blood stem cell

patients (treated from 1990) did not receive RM after ASCT and 33 received RM. The RM and the non-RM populations differ neither in terms of baseline characteristics, demographic data, staging, and median number of

lines of treatment before ASCT nor in responses before and after ASCT. Median times from diagnosis to transplantation were also similar (36 months for the RM and the non-RM groups).

Patient outcome

Median FU is 4.6 years (range 0.08–11.4) for the entire cohort ($n = 67$), with 5.4 years (range 0.08–11.4) for non-RM and 3.7 years (range 0.5–7.25) for RM patients. During FU, 49 patients relapsed or progressed. Richter's syndrome (RS) was developed by two non-RM patients, but by no RM patient. A total of eight patients died, including six deaths related to lymphoma. As for toxicity during RM, four patients experienced transient neutropenia above grade 2 and needed G-CSF injections but none of them went to hospital for that. Twenty-six out of 33 RM patients completed the planned 2-year maintenance. Reasons for stopping RM were relapse (three patients) and grade 4 neutropenia (one patient).

PFS and OS for all patients appear in Fig. 1. PFS and OS according to RM after ASCT or not are given in Fig. 2. The 3-year PFS after ASCT was 86 % (95 % CI, 73 to 99.8) with RM vs. 46 % (95 % CI, 31 to 67) without ($p = 0.0045$). When start of RM after ASCT was taken into account as time-dependent covariate in survival analysis, result remained the same ($p = 0.0047$). Median is not reached in the RM arm vs. 31 months in the non-RM arm. The positive impact of RM on OS is not statistically significant but still shows that 3-year OS was 96 % (95 % CI, 88–100) with RM vs. 78 % (95 % CI, 64 to 94) without ($p = 0.059$). A multivariate analysis adjusted for remission status before ASCT showed a significant association between RM and PFS ($p = 0.0298$) and no significant association between remission status before ASCT and PFS ($p = 0.149$), meaning that the association between RM and PFS was independent on status before ASCT.

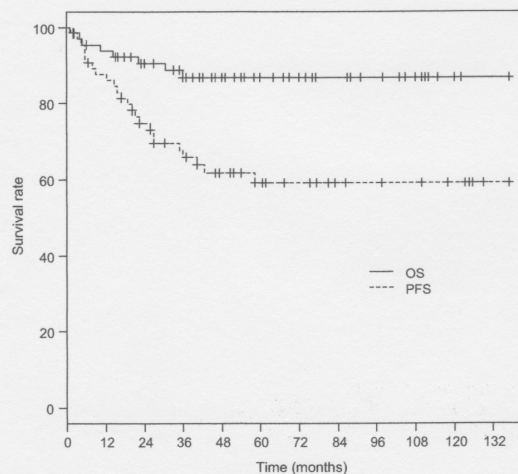


Fig. 1 Patient outcome calculated from time of autologous stem cell transplantation ($n = 67$): overall survival (solid line) and event free survival (broken line)

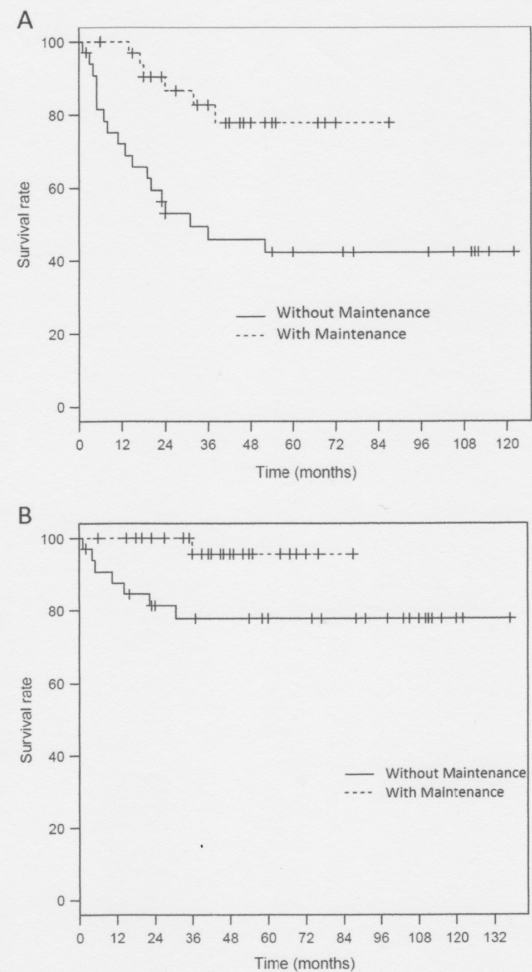


Fig. 2 Patient outcome according to rituximab maintenance: (solid line) without maintenance ($n = 34$) and (broken line) with maintenance ($n = 33$). **a** progression-free survival (PFS). **b** overall survival (OS)

At relapse, 10 patients followed a rituximab-containing salvage therapy and four patients underwent allo-SCT.

Discussion

The present study shows that RM after ASCT increases PFS and tends to improve OS in non-naïve rituximab relapsed FL patients. We acknowledge limitations due to its retrospective and monocentric nature, disease status prior ASCT, and to the low number of patients treated during two different periods. Our results should be interpreted with caution, in particular the impact of RM on OS. However, our work reflects everyday

clinical practice in an institution that performs around 120 ASCTs per year (including all lymphoma entities and multiple myeloma).

The role of ASCT as treatment in FL has been questioned in several studies. Today, in the rituximab era, it clearly appears that upfront ASCT cannot be recommended in FL. Yet, consolidating with ASCT when fit patients relapse proves very interesting as it significantly increases response duration [11–13]. It is established that RM after rituximab-containing chemotherapy regimen improves PFS in the first line or at relapse [9, 14]. However, literature on rituximab maintenance in FL after ASCT is not extensive (see Table 2). Brugger et al. [17] were the first to report their experience with a phase II trial including 20 untreated FL patients with advanced disease. All patients received an induction with a polychemotherapy regimen without rituximab followed by ASCT using a total body irradiation (TBI)-based conditioning regimen and a CD34 positive selection of the graft. The rituximab schedule after ASCT consisted of only one injection a week for 4 weeks. A phase II trial reported by Morshhauser et al. [18] investigated the same rituximab schedule in a population of rituximab-naïve relapsed patients. Both trials concluded that injecting rituximab for 4 weeks after ASCT is feasible, safe, and could help eradicate FL residual cells assessed by PCR. Hick et al. [19] confirmed these findings with two 4-week courses of rituximab, but the patients were still rituximab-naïve before ASCT. As FL patients today receive first-line treatment with rituximab, rituximab-naïve relapsed patients are rare and no standard population to study ASCT followed by RM. The rituximab schedule used in the two first trials is short and should be considered more as a post-ASCT consolidation rather than maintenance. Recently, Pettengell and colleagues [20] reported a phase III trial addressing the questions of rituximab in vivo purging before ASCT and RM after ASCT (one injection every 2 months with a total of four injections). Two hundred eighty relapsed FL patients were enrolled. According to the inclusion criteria, the patients had to be rituximab-naïve, which probably explains why recruitment was slow and the study ended prematurely. The authors conclude that pretransplantation rituximab in vivo purging does not improve PFS and OS, but that RM increases PFS.

Together, these four prospective trials show that injecting rituximab after ASCT is safe, regardless of the rituximab schedule after ASCT and that rituximab after ASCT improve PFS. However, none of them studied RM after ASCT for non-naïve rituximab relapsed FL patients. Here, 33 patients received 8 injections of rituximab during a 2-year period according to the EORTC schedule. Comparing them historically with 34 non-naïve rituximab FL patients who did not received RM shows that RM improves PFS. Previous reports, including Pettengell's, identify a plateau after ASCT in the PFS curve, occurring some 3 years after ASCT whether RM is used or not [11, 13, 20]. To our experience, RM patients experience less

Table 2 Published data on rituximab maintenance after ASCT in follicular lymphoma

First author	Publication year	FL (n)	Rituximab-naïve before ASCT	Rituximab in vivo purging before ASCT	Conditioning regimen for ASCT	RM (n)	Rituximab schedule after ASCT (375 mg/m ²)	Total infusions of rituximab after ASCT	mFU	PFS for RM patients	OS for RM patients	Main toxicities
Brugger [17]	2004	20	All	0	TBI-cyclo	20	Once every week for 4 weeks	4	42 m	88 % at 4 years (EFS)	NA	16 SAE (mainly infection)
Hicks [19]	2009	23	All	23	CBV	23	Once every week for 4 weeks (at W8 and 24)	8	74 m	59 % at 5 years	78 % at 5 years	2 infections (grade 3–4); 3 grade 4 neutropenia; 1 AML; 1 carcinoma; 1 grade 3 renal failure and 1 grade 3 optic neuritis
Morschhauser [18]	2012	39	34	0	BEAM (17) or TBI-based (22)	39	Once every week for 4 weeks	4	NA	62 % at 3 years (for patients not assessed by PCR; n = 14)	NA	6 grade 3–4 AEs; No death related to AE
Pettengell [20]	2013	280	All	141	BEAM	167	Once every 2 months for 8 months	4	8.3y	54 % at 10 years	73.1 % at 10 years	3 infection-related deaths

Published data on rituximab maintenance (RM) after autologous stem cell transplantation (ASCT).

FL follicular lymphoma, TBI total body irradiation, CBV cyclophosphamide, BCNU, etoposide, BEAM BCNU, etoposide, BEAM BCNU, etoposide, melphalan, NA not available, mFU median follow-up, PFS progression-free survival, OS overall survival, EFS event-free survival, PCR polymerase chain reaction, SAE serious adverse event, AE adverse event, AML acute myeloid leukemia

relapse in the early years after ASCT than non-RM patients do. This may mean that RM can eradicate residual FL cells remaining after ASCT, as shown by the minimal residual disease (MRD) analysis in the reports above. RM might also generate an anti-FL vaccine response preventing or delaying relapse. Much remains unknown about the way RM operates. How does RM increase PFS? Which is the best RM schedule? And what is the impact of RM on OS, when treatment lines at relapse vary in time?

Our study also shows that 2 years of RM after ASCT probably are enough. The protective impact of RM against relapse appears within the first 3 years after ASCT. After that period, relapse is rare both with RM and without, as shown in Fig. 2a. As there also is a plateau in the observation arm, some patients do not seem to need RM. It still remains impossible to judge which patients most likely would benefit from RM. Molecular assessment of MRD might help in measuring the depth of remission after ASCT and guide clinical decisions. However, monitoring MRD is no standard in FL and only performed for some clinical trials. For patients in response after ASCT or R-chemo, there is no prognostic marker available today to help in choosing between maintenance and observation. RM could very well be suggested to all FL patients after ASCT.

Conclusion

RM does not impair patient safety. RM offers an impressive 80 % of 5-year PFS for non-naïve rituximab relapsed FL patients. This strongly supports the use of RM (EORTC schedule) after ASCT. How RM impacts OS and the optimal amount of rituximab maintenance after ASCT must be investigated in a large prospective trial.

Acknowledgments The authors acknowledge the nurses of the Hematology Department of the Nantes Medical University (France), the patients, and their families. Data was collected from our database (Lhenabase).

Compliance with ethical standards

Conflict of interest SLG is a Roche advisory board member. The present study was not sponsored.

References

- Montoto S, Davies AJ, Matthews J et al (2007) Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 25:2426–2433. doi:10.1200/JCO.2006.09.3260
- Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M et al (2008) Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 26:5165–5169. doi:10.1200/JCO.2008.16.0283
- Conconi A, Ponzio C, Lobetti-Bodoni C et al (2012) Incidence, risk factors and outcome of histological transformation in follicular lymphoma. *Br J Haematol* 157:188–196. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09054.x
- Wagner-Johnston ND, Link BK, Byrtek M et al (2015) Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS). *Blood* 126:851–857. doi:10.1182/blood-2015-01-621375
- Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al (2005) Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 106:3725–3732. doi:10.1182/blood-2005-01-0016
- Marcus R, Imrie K, Belch A et al (2005) CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 105:1417–1423. doi:10.1182/blood-2004-08-3175
- Herold M, Haas A, Srock S et al (2007) Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 25:1986–1992. doi:10.1200/JCO.2006.06.4618
- Salles G, Mounier N, de Guibert S et al (2008) Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 112:4824–4831. doi:10.1182/blood-2008-04-153189
- Salles G, Seymour JF, Offner F et al (2011) Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 377:42–51. doi:10.1016/S0140-6736(10)62175-7
- Schouten HC (2003) High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 21:3918–3927. doi:10.1200/JCO.2003.10.023
- Sebban C, Brice P, Delarue R et al (2008) Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 26:3614–3620. doi:10.1200/JCO.2007.15.5358
- Ladetto M, De Marco F, Benedetti F et al (2008) Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood* 111:4004–4013. doi:10.1182/blood-2007-10-116749
- Le Gouill S, De Guibert S, Planche L et al (2011) Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naïve and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 96:1128–1135. doi:10.3324/haematol.2010.030320
- van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE et al (2006) Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 108:3295–3301. doi:10.1182/blood-2006-05-021113
- van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L et al (2010) Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981

- phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 28:2853–2858. doi:10.1200/JCO.2009.26.5827
16. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 25:579–586. doi:10.1200/JCO.2006.09.2403
 17. Brugger W, Hirsch J, Grünebach F et al (2004) Rituximab consolidation after high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation in follicular and mantle cell lymphoma: a prospective, multicenter phase II study. *Ann Oncol* 15:1691–1698. doi:10.1093/annonc/mdh425
 18. Morschhauser F, Recher C, Milpied N et al (2012) A 4-weekly course of rituximab is safe and improves tumor control for patients with minimal residual disease persisting 3 months after autologous hematopoietic stem-cell transplantation: results of a prospective multicenter phase II study in patients with follicular lymphoma. *Ann Oncol* 23:2687–2695. doi:10.1093/annonc/mds202
 19. Hicks LK, Woods A, Buckstein R et al (2009) Rituximab purging and maintenance combined with auto-SCT: long-term molecular remissions and prolonged hypogammaglobulinemia in relapsed follicular lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 43:701–708. doi:10.1038/bmt.2008.382
 20. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C et al (2013) Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. doi:10.1200/JCO.2012.47.1862

5. DISCUSSIONS ET PERSPECTIVES

La littérature est pauvre sur le traitement d'entretien en post – autogreffe (189–192) et aucune des études n'inclut de patients traités antérieurement par rituximab. Actuellement, tous les patients atteints de LF reçoivent du rituximab à au moins un moment de leur prise en charge ainsi, les patients bénéficiant d'une autogreffe ne sont pas naïfs de rituximab et la population étudiée dans les études précédentes ne représente plus la population actuelle des patients atteints de LF.

Il n'existe aucune étude prospective sur le traitement d'entretien par rituximab post – autogreffe chez des patients en rechute non naïfs de rituximab.

L'étude réalisée représente la pratique courante actuelle chez des patients atteints de LF, traités antérieurement par rituximab puis autogreffés en rechute.

Notre étude présente naturellement des limites par sa nature rétrospective et monocentrique. Les patients sans entretien par rituximab ont tous été traités avant 2006 ; or, la prise en charge des patients s'améliore avec le temps. Ainsi, ceux traités après 2006 ont bénéficié du traitement d'entretien, mais également de l'ensemble des améliorations concernant les soins de support et l'avancée des thérapeutiques. Ceci introduit dans une certaine mesure un biais de confusion. Le statut de la maladie avant autogreffe est également à l'origine d'un autre biais de confusion. Le faible nombre de malades dans les deux bras est à l'origine d'un manque de puissance statistique.

Pour autant, le traitement d'entretien semble apporter un réel bénéfice aux patients sans effet secondaire notable. À l'inverse, notre étude ne répond pas à d'autres points importants concernant le traitement d'entretien post - autogreffe comme la durée optimale du traitement d'entretien ou encore la sélection des patients qui peuvent en bénéficier. Enfin, de nouvelles thérapies ont émergé et la place de l'autogreffe à l'ère de ces nouveaux traitements n'est pas clairement définie.

5.1. Quelles modalités pour le traitement d'entretien ?

Pour les modalités du traitement d'entretien, nous nous sommes appuyés sur l'étude de van Oers (24) avec une perfusion de rituximab tous les 3 mois pendant 2 ans. La question du meilleur protocole du traitement d'entretien reste non résolue.

La dose de rituximab utilisée dans l'ensemble des essais cliniques cités était de 375 mg/m², mais plusieurs schémas d'administration ont été décrits. Le rituximab était administré sous la forme soit de 4 perfusions hebdomadaires tous les 6 mois (1, 2 ou 4 fois) (19,20,186,189–191) soit d'une perfusion tous les 2 mois (4 ou 12 fois) (21,23), soit d'une perfusion tous les 3 mois pendant 2 ans (24). Une seule étude prospective a tenté d'analyser l'intervalle optimal entre 2 injections d'entretien (219). Dans cette étude, les patients recevaient 4 injections hebdomadaires et les concentrations de rituximab étaient évaluées tous les mois. Une dose de rituximab était administrée dès que la concentration devenait inférieure à 25 µg/ml. Cette concentration correspond à la concentration médiane

observée à 3 mois chez les patients répondeurs dans l'essai pivotal. En dehors de la première perfusion d'entretien, qui a eu lieu en moyenne à 5 mois, le temps médian entre 2 injections était de 3 mois, variant de 2 à 5 mois. Cependant, alors que cette procédure permet pour la majorité des patients de maintenir des concentrations supérieures à 25 µg/ml, les auteurs retrouvaient une tendance à de plus fortes concentrations chez les répondeurs que chez les mauvais répondeurs. Il a été montré que pour des patients en réponse après un traitement d'induction, 4 perfusions hebdomadaires (soit une dose cumulée de 1 500 mg/m²) étaient suffisantes pour obtenir un taux élevé de MRD négative (183,189,191). Dans les études randomisées discutées ici, les doses cumulées de rituximab administrées au cours du traitement d'entretien vont de 1 500 mg/m² à 6 000 mg/m². En utilisant les données connues de pharmacocinétique du rituximab, il est possible d'évaluer l'exposition au rituximab ainsi obtenue tout au long du traitement et de montrer la grande variabilité d'exposition d'un schéma à un autre. Ainsi, pour définir le meilleur schéma d'administration du rituximab, il serait nécessaire de définir au préalable la relation entre l'exposition et l'efficacité clinique, ce qui permettrait de définir les concentrations cibles nécessaires à l'effet clinique souhaité. Celles-ci sont d'ailleurs vraisemblablement différentes d'un type de lymphome à l'autre. Ces études concernant le rituximab n'ont jamais été réalisées, d'où l'anarchie actuelle des modalités de prescription fondées plus souvent sur des considérations logistiques que sur des considérations scientifiques et d'efficacité.

La durée du traitement d'entretien est aussi très différente d'une étude à l'autre, variant de 8 mois à 2 ans. Deux études ont comparé un traitement court à un traitement long.

Une comparaison entre une maintenance courte de 4 injections (n=82) versus une maintenance prolongée de 5 ans (n=83) a été proposée dans une étude du groupe suisse SAKK et conduite dans 7 pays (220). Avant de débiter l'entretien les patients avaient été traités uniquement avec du rituximab en monothérapie (une injection toutes les semaines pendant 4 semaines). Les patients pouvaient tout aussi bien être en première ligne de traitement qu'en rechute. L'objectif principal était la SSP avec l'ambition d'en prolonger la médiane de 2.5 à 4.5 ans. Le suivi médian est de 6.4 ans. La SSP est au final plus longue dans le bras avec une maintenance de 5 ans (5.3 ans vs 3.4 ans), mais cette différence n'atteint pas le seuil de significativité (p= 0.014) car le bras avec la maintenance courte fait mieux que prévu dans le plan statistique. Mais en pondérant le mode d'analyse statistique afin renforcer le poids statistique des événements tardifs, la SSE est meilleure pour le traitement d'entretien prolongé. La SSP est aussi plus prolongée pour ce bras : 7.4 vs 3.5 ans. Sans surprise la SG n'est pas différente. Trois patients du bras entretien prolongé ont prématurément arrêté leur traitement pour cause de toxicité inacceptable contre aucun dans le bras avec un entretien court. Toujours sur la question de la toxicité, les auteurs rapportent plus de toxicité grade 1 et 2 dans le bras expérimental, mais pas différence concernant la survenue des cancers secondaires.

L'étude du SAKK ne fait donc pas du traitement d'entretien prolongé un standard de traitement tout d'abord, car l'objectif principal n'est pas atteint (SSE), mais aussi, car l'étude souffre de plusieurs défauts comme l'hétérogénéité de la population (mixte de premières lignes et de rechutes, de fortes et de faibles masses...), un effectif peu important

pour apporter des conclusions plus robustes ou encore des critères de traitement de ces patients laissés à la discrétion des investigateurs locaux et non clairement définis dans l'étude, un bras contrôle avec seulement 4 injections.

Un autre essai se propose de prolonger la durée de l'entretien jusqu'à progression (185), mais il est difficile pour ces essais de montrer un avantage en faveur de ces traitements prolongés, puisqu'environ la moitié des progressions dans l'essai de van Oers et al. avaient lieu pendant les 2 premières années de traitement (24). La question du schéma d'administration du rituximab, qui reste non résolue, va à nouveau se poser avec le développement des anticorps anti-CD20 de nouvelle génération présentant une activité cytolytique augmentée ou une demie-vie prolongée.

5.2. Quelles sont les autres molécules disponibles pour le traitement d'entretien ?

Plusieurs autres traitements ont été testés ou sont en cours d'évaluation.

L'interféron- α a été évalué comme traitement d'entretien des LF. Son impact sur la survie a récemment été rapporté dans une méta-analyse (17). Les auteurs ont conclu que l'interféron- α permettait un gain de survie lorsqu'il était associé à la chimiothérapie lors de l'induction plutôt que lorsqu'il était utilisé en traitement d'entretien.

Le GA-101 ou obinutuzumab est un anticorps anti-CD20 nouvelle génération. L. Sehn rapporte une étude de phase I (221) évaluant le GA-101 en traitement d'entretien pour des lymphopathies B en rechutes ou réfractaires : 22 patients parmi lesquels on trouve aussi bien des LF (10 cas), des LLC (5 cas), 3 cas de DLBCL, 2 cas de lymphomes lymphocytiques et un cas de LCM plus un cas de lymphome transformé. Après une première phase d'induction avec ascension de dose de GA-101 en monothérapie intra-veineuse (200–2000 mg), les patients recevaient un traitement d'entretien par GA-101 tous les 3 mois pour un maximum de 8 doses. L'âge médian est de 60 ans et les patients avaient reçu en médiane 4 lignes de traitement. Les investigateurs n'ont pas rapporté de DLT aux doses testées. Les complications observées sont un grade 3 et un grade 4 pour syndrome de lyse chez un patient atteint de LLC lors de la première injection. En tout, il est rapporté 5 cas de neutropénie de grade 3 ou 4 et un cas de neutropénie fébrile. Aucun grade 4 n'a été noté pendant la période d'entretien qui a été initiée chez un tiers des patients. Seuls 2 patients ont suivi le traitement d'entretien pendant 2 ans. Cette phase I pose donc les bases pour de futures études basées sur le GA-101 en entretien, mais, avec si peu de patients et une trop grande variété d'histologie, l'étude ne permet pas de connaître l'impact thérapeutique du GA-101. Dans une étude de phase II (222), la même équipe compare un traitement par 4 perfusions de GA-101 à un traitement par 4 perfusions de rituximab chez 149 patients atteints d'un LF en rechute ou réfractaire. Le taux de réponse globale est de 44.6 % vs 33.3 % respectivement, mais sans significativité ($p=0.08$). L'efficacité du GA-101 en monothérapie semble similaire à celle du rituximab. Ce nouvel anticorps, humanisé, avec une action potentialisée pour la mort cellulaire directe et celle médiée par les anticorps et donc différente de l'action du rituximab, nécessite d'être évalué en traitement

d'entretien. C'est le sujet de l'essai clinique NCT01332968 qui compare une association GA-101 chimiothérapie puis GA-101 en entretien à une association R-chimiothérapie puis R en entretien pour les lymphomes de divers types histologiques en 1^{re} ligne.

Compte tenu de la grande radiosensibilité des LF et de la possibilité de diriger spécifiquement un traceur radioactif contre les cellules du lymphome, la radio-immunothérapie est une option très attractive pour l'entretien en 1^{re} rémission.

Deux études de phases II ont étudié l'effet du I-131 tositumomab. La 1^{re} étude (223) a évalué l'effet de 6 cycles de CHOP suivi de 4 à 8 semaines de I-131 tositumomab chez 90 patients en 1^{re} ligne. Le taux de réponse est de 91 % avec une SG à 5 ans de 87 % et une SSP de 67 %. 9 % patients ont eu une augmentation du taux de TSH et 10 % une hématotoxicité modérée. La seconde étude (224) analyse les données de 30 patients traités par 6 CVP puis 1 cycle de I-131 tositumomab. Le taux de réponse est de 100 %. La SG à 5 ans est de 83 % et la SSP de 56 %. On retrouve de nouveau une hématotoxicité, mais plus marquée avec 87 % de neutropénie de grade 3 et 37 % de thrombopénie de grade 3.

L'équipe de Press (178) a poursuivi l'étude du I-131 tositumomab avec une étude de phase III comparant chez 554 patients en 1^{re} ligne un traitement par 6 R-CHOP à un traitement par 6 CHOP suivi par un traitement de consolidation par I-131 tositumomab. Après une médiane de suivie de près de 5 ans, il n'y a pas de bénéfice pour l'un des deux groupes (en termes de SSP ou de SG).

L'I-131 tositumomab, bien que non dangereuse ne semble pas plus efficace qu'un traitement standard. D'autres études seraient nécessaires pour comparer R-CHOP-rituximab en entretien à R-CHOP – I-131 tositumomab.

Une autre molécule de radio-immunothérapie développée est le 90-Y ibritumomab tiuxetan. Sur une analyse de phase II avec 60 patients recevant 3 R-CHOP puis du 90-Y ibritumomab puis de nouveau 4 perfusions de rituximab, le taux de réponse complète est amélioré par la radio immunothérapie : il passe de 46 à 89 %. La toxicité la plus fréquente est hématologique avec 51 % de neutropénie de grade 3 ou 4 et 44 % de thrombopénie de grade 3 ou 4 (225).

Devant ces résultats prometteurs, une étude de phase III (FIT) s'adressant à des patients traités pour un LF en réponse après une première ligne de traitement par CHOP (ou équivalent), fludarabine, chlorambucil ou CVP a comparé un traitement par surveillance à une consolidation par 90Y-ibritumomab. L'objectif primaire de la consolidation était de prolonger la SSP. 414 patients ont été inclus et 60 % avaient un FLIPI de 1. La moitié des patients était en RC au moment de la randomisation. Le suivi médian est de 7.3 ans. La consolidation s'avère significativement supérieure et bénéfique puisque la SSP médiane est de 4.1 ans pour les patients recevant le 90Y-ibritumomab contre 1.1 an pour les patients en surveillance. À 8 ans la SSP supposée est de 41 % pour les patients sous 90Y-ibritumomab contre 22 % pour les autres. Petite constatation, ce sont les patients en RP qui bénéficient le plus de la consolidation. L'analyse en sous-groupe, non prévue dans l'analyse statistique initiale de l'étude, ne montre pas de différence selon le FLIPI ou la chimiothérapie d'induction. Malgré le gain en SSP et en délai jusqu'au prochain traitement, il n'est pas retrouvé de bénéfice sur la SG, comme souvent dans le LF, avec une SG de 84 % à 8 ans pour les patients du groupe 90Y-ibritumomab contre 81 %

pour les autres. Les auteurs ne rapportent pas de différence en toxicité à long terme, mais signalent 7 cas de MDS/LA dans le groupe 90Y-ibritumomab (survenant en médiane 57 mois après la randomisation) contre un seul dans le groupe surveillance ($p=0.042$). Les résultats de l'étude FIT (226) démontrent qu'une consolidation par 90Y-ibritumomab permet de prolonger la SSP pour des patients qui n'ont reçu de rituximab ni avec la chimiothérapie initiale ni en entretien autrement dit dans des situations peu habituelles.

Les autres molécules, testées actuellement pour le traitement du LF (et qui font l'objet d'un paragraphe ci-après) pourraient également être utilisées en traitement d'entretien (inhibiteurs de PI3K, agents immunomodulateurs, inhibiteurs de BTK, anticorps conjugués, nouveaux anticorps anti CD20...)

À l'heure actuelle, le rituximab est la meilleure molécule pour le traitement d'entretien.

5.3. Faut-il sélectionner les patients ?

Les études précédentes qui évaluent le rituximab en entretien post - autogreffe identifient un plateau sur la courbe de SSP après autogreffe, dans les groupes avec ou sans entretien. Dans l'expérience nantaise rapportée, le traitement d'entretien permet de diminuer les rechutes dans les premières années après autogreffe, mais, après 3 ans, les rechutes sont rares dans les 2 groupes. La présence d'un plateau dans le groupe sans entretien pourrait signifier que certains patients ne bénéficieraient pas d'un traitement d'entretien. Ces patients, de bons pronostics, ne rechuteront pas après autogreffe, avec ou sans traitement d'entretien.

L'hypothèse la plus probable concernant l'efficacité du traitement d'entretien est l'éradication des cellules lymphomateuses résiduelles après l'autogreffe comme le montre la maladie résiduelle minimale analysée dans les études évaluant le rituximab en entretien post autogreffe.

Les marqueurs pronostiques sont très faibles dans le LF. Ni le score FLIPI, ou FLIPI II, ni la TEP ne sont décisionnels. Si dans d'autres hémopathies, la cytogénétique ou la MRD permettent d'orienter l'intensité du traitement, ce n'est pas le cas pour le LF. Une identification des patients, les plus à même de bénéficier d'une intensification par autogreffe et d'un traitement d'entretien serait souhaitable

En induction, l'association rituximab - chimiothérapie en induction a permis une amélioration significative des taux de réponse complète, du nombre de patients avec une MRD négative, de la SSP et de la SG des patients (12,13,100,188,227). Une autre étude montre que l'association du rituximab à une procédure d'autogreffe augmente significativement le taux de rémission complète moléculaire comparativement à l'association R - chimiothérapie (133). Dans cette étude randomisée, une rémission moléculaire était significativement associée à une SSP allongée, quel que soit le traitement d'induction (R-chimiothérapie ou R-autogreffe). Ces résultats confirment d'ailleurs ceux

d'autres études (96,183,227,228) indiquant que la rémission moléculaire devrait constituer un objectif thérapeutique dans le futur pour les patients atteints d'un LF, car elle améliore la SSP. Les essais de phase II qui étudient l'entretien par rituximab après autogreffe (189–191) ou après chimiothérapie conventionnelle (183) ont montré la capacité du rituximab (le plus souvent 4 perfusions hebdomadaires) à induire un taux élevé de rémission moléculaire. Le traitement d'entretien a induit une augmentation significative de la SSP des patients comparativement au retraitement à la progression (20), indiquant que le rituximab devrait être plus efficace sur une MRD qu'en progression clinique. Évidemment, cela souligne la nécessité d'un consensus sur l'analyse et l'interprétation d'une MRD. L'ensemble de ces remarques conduit cependant à poser la question de l'utilité d'un traitement d'entretien chez les patients avec une MRD négative à l'issue du traitement d'induction. Cette population pourrait représenter jusqu'à 75 % des patients (227,228). Ainsi, le rituximab en traitement d'entretien, indiqué uniquement chez les patients avec une MRD positive à l'issue de l'induction ou en rechute moléculaire, éviterait de surtraiter un grand nombre de sujets et réduirait les coûts d'une telle stratégie.

Les patients avec des cellules tumorales circulantes (CTC) au diagnostic seraient également de bons candidats au traitement d'entretien. Dans une étude ancillaire du PRIMA (229), sur l'ensemble des patients avec un LF inclus dans le PRIMA, 92 d'entre eux présentaient de CTC. À la fin de l'induction par R-CHOP, il n'y a pas de différence de réponse entre patients avec des CTC et les autres (RC : 68.5 % contre 64.9 %). Si le pourcentage de réponse est identique, la durée de réponse est par contre beaucoup plus courte chez les patients avec des CTC : la SSP est de 36.8 mois pour ces patients alors qu'elle n'est pas atteinte chez les autres patients. L'information principale de cette nouvelle analyse ne réside pas dans cette information, mais dans le bénéfice que tirent ces patients avec des CTC de la maintenance avec rituximab. Pour les patients avec CTC ayant été randomisés dans le bras surveillance la médiane de SSP est de 22 mois contre 54 mois pour les autres. À l'inverse, aucune différence n'est observée entre les deux groupes de patients dans le bras maintenance. Quant à la SG, elle n'est pas statistiquement différente entre patients avec CTC ou sans dans les deux bras de l'étude même si une tendance défavorable est observée dans le bras surveillance en défaveur des patients avec CTC à l'opposé du bras maintenance où la présence de CTC ne semble pas impacter la SG.

Par ailleurs, la TEP pourrait également aider à l'identification des patients qui peuvent bénéficier d'un traitement d'entretien. L'étude de Dupuis et al. (230) met en évidence l'intérêt pronostique de la TEP en cours et en fin de traitement. Les patients avec une TEP négative ont une meilleure SSP que ceux avec une TEP positive (à 2 ans, 86 % vs 61 % pour la TEP intermédiaire et 87 % vs 51 % pour la TEP finale). Trois autres études confirment cet intérêt pronostique pour la TEP de fin de traitement (231–233).

Actuellement, il est impossible d'identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement d'entretien. La maladie résiduelle pourrait donner des indications en mesurant la profondeur de la réponse après autogreffe, mais elle n'est utilisée que dans les essais cliniques. Pour les patients en réponse après autogreffe ou R-

chimiothérapie, il n'y a pas de marqueurs pronostiques validés à l'heure actuelle pour aider dans le choix entre l'entretien et l'observation. Le traitement d'entretien par rituximab est donc préconisé à l'ensemble des patients.

5.4. Quelle est la place de l'autogreffe à l'ère du rituximab ?

Le rituximab en association à la chimiothérapie permet d'améliorer la SSE et la SG en comparaison à un traitement par chimiothérapie seule (24,109). Dans ces conditions, quelle place reste-t-il encore pour l'autogreffe ?

Au moment de la rechute après un premier traitement par CHVP-INF (donc sans rituximab), le GELA (8) a montré que les patients traités par rituximab plus autogreffe avaient une survie après rechute plus longue que les autres. L'étude a repris les données de 254 patients inclus dans les études GELF-86 et GELF-94 traités par CHVP-INF et rechutant, afin d'évaluer l'efficacité des traitements de rechute. L'étude GELF-86 est un essai randomisé contrôlé comparant un traitement par CHVP-INF à un traitement par CHVP. Le GELF 94 comparait quant à lui un traitement par CHVP-INF contre un traitement par CHOP-autogreffe. Dans les deux cas, la population concernée était les LF en 1^{re} ligne. 98 patients ont bénéficié d'une autogreffe, 69 d'un traitement avec du rituximab et 33 d'une association des deux traitements. Les résultats mettent en évidence de meilleurs résultats en termes de SSE et de SG chez les patients autogreffés en 1^{re} rechute en comparaison aux patients non autogreffés : SSE à 5 ans : 51 % contre 24 % ($p < 0.0001$) ; SG à 5 ans : 70 % contre 42 % ($p < 0.0001$). Les patients traités par rituximab font également mieux que ceux qui n'en reçoivent pas avec une SSE de 52 % vs 29 % ($p < 0.0001$) et une SG de 81 % vs 44 % ($p < 0.0001$). Si l'association du rituximab à l'autogreffe améliore la SG de façon significative (93 % vs 63 %, $p = 0.071$), la réciproque n'est pas vraie. En effet, les patients traités par rituximab ont la même SSE et la même SG que ce traitement soit associé ou non à une autogreffe. Les auteurs concluent que l'apport de l'ajout du rituximab est supérieur à l'apport d'une autogreffe seule. Mais l'association des deux donne les meilleurs résultats.

Il est donc difficile de conclure sur la place de l'autogreffe en rechute à l'ère du rituximab qui semble apporter à lui seul un bénéfice plus important que l'autogreffe en 1^{re} rechute chez des patients naïfs de rituximab.

Pour les patients traités en première ligne avec une chimiothérapie associée au rituximab, citons l'étude française basée sur les patients inclus initialement dans le protocole FL2000, mais qui rechutent. L'étude de Le Gouill et al (9) reprend l'ensemble des patients de l'étude FL2000 qui ont rechuté. L'étude FL2000 était un essai prospectif randomisé comparant R-CHVP-INF et CHVP-INF en traitement de 1^{re} ligne. Les données de 175 patients sont analysées. Il s'agit de patients en rechute, « on therapy » ou après la fin de leur traitement, qui bénéficient de différents traitements de rattrapage. 112 patients bénéficient d'un traitement de rattrapage contenant du rituximab, 42 d'une autogreffe en 1^{re} rechute et 34 de l'association des deux. Le suivi médian est de 31 mois. La SSE et la SG montrent un bénéfice de l'autogreffe en comparaison au traitement de rattrapage sans autogreffe (73 % vs 39 %, $p = 0.005$ et 92 % vs 63 %, $p = 0.0003$). L'analyse multivariée

confirme que la SSP et la SG sont améliorées par l'autogreffe en traitement de rattrapage (9).

L'autogreffe, même après un traitement de 1^{re} ligne comprenant du rituximab permet un bon contrôle de la maladie et reste une option thérapeutique intéressante.

L'autogreffe en 2^e réponse, même à l'ère du rituximab, semble être une bonne option thérapeutique. Il serait nécessaire de réaliser un essai randomisé comparant R-chimiothérapie-autogreffe vs R-chimiothérapie-entretien pour, enfin, répondre à toutes ces questions et élucider le rôle de la thérapie myéloablative dans le LF.

Par ailleurs, devant l'apparition de nombreuses nouvelles options de traitement, une sélection des patients qui peuvent le plus bénéficier de l'intensification serait souhaitable.

5.5. Quels sont les traitements alternatifs à l'autogreffe en rechute ?

Une grande variété de nouvelles thérapies est en cours de développement : des inhibiteurs de PI3K, des agents immunomodulateurs, des inhibiteurs de BTK, des anticorps conjugués, des nouveaux anticorps anti CD20, des inhibiteurs de checkpoint... (tableau XIV).

L'association bendamustine-rituximab-bortezomib est une association alternative à prendre en compte. En effet, les données de l'étude de Friedberg (234) où 30 patients atteints de lymphome indolent ou d'un LCM en rechute ou réfractaire ont reçus une association de bendamustine 90mg/m² j1 et j2, rituximab 375mg/m² à j1 et bortezomib 1.3 mg/m² à j1 j4 j8 j11, montrent un taux de réponse globale de 83 % et, avec un suivi médian de 2 ans, une SSP de 47 %. Pour les patients atteints d'un LF, le taux de réponse complète est de 93 %. À noter cependant que 26 % des patients ont présenté des effets secondaires sérieux : un patient a présenté une insuffisance rénale et hépatique de grade 4 et est décédé dans les suites d'un sepsis.

Dans une seconde étude de phase II, nommée étude VERTICAL, Fowler et al. analysent 73 patients âgés de plus de 18 ans (âge médian de 58 ans) avec un LF réfractaire ou en rechute (235). Le nombre médian de traitements antérieurement reçus est de 2 (1-14) et le nombre médian de traitements antérieurs contenant du rituximab est aussi de 2 (1-8). Les patients ont reçu tous les 35 jours cinq cycles de BBR associant du bortezomib (1.6 mg/m² par voie IV à j1, j8, j15 et j22 cycles 1-5), de la bendamustine (50, 70 ou 90 mg/m² par voie IV à j1 cycles 1-5) et du rituximab (375mg/m² j1, j8, J15, j22 cycle 1 puis j1 cycles 2-5). Dans une première phase, 4, 6 et 6 autres patients ont reçu des doses de bendamustine de 50, 70 et 90 mg/m² respectivement et les 57 autres patients des doses de 90 mg/m². Pendant la phase d'augmentation des doses, la dose maximum tolérée de bendamustine n'a pas été atteinte. Le taux de réponse globale est de 88 %, dont 53 % de réponse complète. La durée médiane de réponse est de 11.7 mois avec une SSP médiane de 14.9 mois. Le traitement a été relativement bien toléré, la toxicité hématologique étant la plus fréquente avec une neutropénie de grade 3 ou 4 dans 25 % des cas et une

thrombopénie de grade 3 ou 4 dans 14 % des cas. À noter aussi une neuropathie de grade 3 ou 4 transitoire chez 11 % de patients.

Cette association bendamustine, bortezomib et rituximab est un traitement alternatif intéressant à considérer chez les patients avec un LF réfractaire ou en rechute, à comparer à un traitement plus classique par rituximab-bendamustine.

Les anti – CD20 de nouvelle génération, telle que l'obinutuzumab ou GA-101 sont également une piste intéressante. Une étude de phase 3 rapportée par Sehn au congrès de l'ASCO en 2015 a comparé l'association obinutuzumab-bendamustine vs bendamustine en monothérapie pour les patients atteints de lymphomes indolents réfractaires au rituximab. Les patients répondeurs dans le groupe obinutuzumab-bendamustine recevaient en plus un traitement d'entretien par obinutuzumab avec une perfusion tous les 2 mois pendant 2 ans. Avec une médiane de suivi de 20 mois pour le groupe monothérapie et de 22 mois pour le groupe association, la SSP est de 14 mois dans le groupe monothérapie et de 29 mois dans le groupe association. Il n'y a pas de différence en termes de taux de réponse ou de SG.

L'association obinutuzumab-bendamustine est donc une association intéressante. Ces deux associations (bendamustine-bortezomib-rituximab et GA 101 – bendamustine) sont attractives, mais il faudrait les comparer au traitement plus standard par rituximab-bendamustine.

Parmi les nouvelles options thérapeutiques, il existe l'idelalisib, un inhibiteur de phosphatidylinositol 3 – kinase (PI3K) delta. L'idélalisib est utilisé en monothérapie chez les patients atteints d'un LF, au moins en seconde ligne. Cette kinase est hyperactive dans les tumeurs malignes à cellules B et joue un rôle majeur dans de multiples voies de signalisation à l'origine de la prolifération, la survie, la migration et la séquestration des cellules tumorales dans les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse. L'idelalisib a comme cible l'isoforme delta de la PI3K, une enzyme en aval du BCR. Elle induit l'apoptose et inhibe la prolifération des lignées cellulaires issues des lymphocytes B tumoraux et des cellules tumorales primitives, la migration et la rétention des lymphocytes B tumoraux au sein du micro-environnement tumoral.

Dans une étude de phase II, 125 patients atteints d'un lymphome indolent réfractaire au rituximab et aux alkylants ont été traités avec de l'idelalisib à la posologie de 150 mg deux fois par jour jusqu'à progression (236). Le taux de réponse était de 57 % avec une durée médiane de 12.5 mois. Pour le sous-groupe des patients atteints d'un LF, le taux et la durée de réponse étaient similaires à ceux de la population générale. Le principal problème de ce traitement est la toxicité. Les effets secondaires de grade 3 sont des neutropénies dans 27 % des cas, une élévation des transaminases dans 13 % des cas, des diarrhées dans 13 % des cas et des pneumonies dans 7 % des cas.

Ce traitement a l'AMM pour le traitement des LF réfractaires à 2 lignes de traitements. Mais les données récentes de 3 essais cliniques (GS-US-312-0123 ; GS-US-313-0124 ; GS-US-313-0125) sur l'utilisation de l'idelalisib dans des situations non autorisées en Europe à ce jour, font état d'une augmentation de la mortalité, principalement en raison d'infections à type de pneumonie à *Pneumocystis* et d'infections à cytomégalovirus (CMV), et de l'incidence des événements indésirables graves dans les 6

premiers mois de traitement chez les patients traités par idéalisisb comparativement aux patients du groupe de traitement standard. Son utilisation est depuis compromise.

D'autres associations de traitement ont été tentées : l'association idéalisisb, lénalidomide et rituximab est hépatotoxique (élévation des transaminases et de la bilirubine) avec un décès dans les suites d'une cholangite et à l'origine d'infection fatale (237) et est donc contre indiqué dans le traitement du LF en rechute

Ce traitement, prometteur initialement, est à utiliser avec de nombreuses précautions et avec un suivi rapproché des patients.

En amont de la PI3K, la voie du BCR est impliquée dans la pathogenèse de nombreuses hémopathies lymphoïdes B, dont celle des LF. La Bruton tyrosine kinase (BTK) est une tyrosine kinase cytoplasmique de la famille Tec qui est essentielle à la voie de signalisation du BCR et qui est positionnée tôt dans la cascade du BCR. Les mutations constitutionnelles du BTK sont à l'origine de faible niveau d'immunoglobuline sérique et une absence totale de cellules B matures périphériques. L'inhibition irréversible du BTK par l'ibrutinib (PCI-32765) qui est une petite molécule qui se lie à la cystéine 481 de la BTK est une cible attractive pour une inhibition sélective des lymphocytes B. Advani et al. (238) ont étudié les effets de l'ibrutinib chez 56 patients atteints d'une hémopathie B en rechute/réfractaire : 16 patients avec un LF, 16 patients avec une LLC/SLL, 9 patients avec un LCM, 7 patients avec un lymphome diffus à grandes cellules (DLBCL), 4 patients avec un lymphome de la zone marginale (LZM) et enfin 4 patients avec une macroglobulinémie de Waldenström (MW). Cette étude multicentrique a été réalisée entre mars 2009 et septembre 2010. L'âge médian des patients est de 65 ans et le nombre médian de traitements antérieurs reçus est de 3 (1-10). L'ibrutinib est donné per os une fois par jour aux doses respectivement de 1.25, 2.5, 5, 8.3 ou 12.5 mg/kg pendant 28 jours puis arrêt pendant 7 jours (cycle de 35 jours). Six patients au moins ont été traités dans chaque cohorte. Le médicament a été aussi donné de façon continue à la dose de 8.3 mg/kg ou 560 mg, jusqu'à progression de la maladie. La toxicité dose limitante (DLT) est définie par la survenue d'un effet indésirable d'un grade > 3 pour la toxicité non hématologique, d'un allongement de l'espace QT ≥ 3 , d'une neutropénie ≥ 3 (ou d'une neutropénie fébrile), d'une thrombopénie de grade 4 ou d'un retard à la prise médicamenteuse en raison d'une toxicité d'une durée de plus de 7 jours. La dose maximale tolérée (DMT) est définie par la dose la plus élevée ou au moins 33 % des patients de la cohorte ont présenté une DLT ou en absence de DLT au moins 3 doses au-dessus desquelles un taux d'occupation de BTK sur les cellules tumorales B a pu être démontré. La DMT n'a pas été atteinte et seulement 2 DLT ont été observées. Ces données suggèrent la très bonne tolérance du médicament. Les événements secondaires graves de grade 3 ou 4 ont été peu nombreux et sont indépendants de la dose. L'ibrutinib est rapidement absorbé et éliminé après son administration orale. Il n'a pas été observé d'accumulation du médicament après des prises orales répétées. La réponse au traitement est très bonne avec un taux de RC et de RP à 60 % : 9/56 patients ont une maladie progressive à la première évaluation dont 3 patients traités dans la cohorte 1, une dose qui ne permet pas un taux d'occupation de BTK. Les réponses sont observées dans tous les types de maladies hématologiques traitées avec des taux de réponse dans 7/9 LCM (dont 3 RC), 11/16 LLC/LL (dont 2 RC), 6/16 LF (dont 3 RC), 2/7

DLBCL, 3/4 MW et 1/4 LZM. Enfin, la réponse est durable avec une médiane de SSP de 13.6 mois. Des résultats extrêmement encourageants qui vont faire de l'ibrutinib une drogue majeure dans la prise en charge de ces hémopathies malignes.

Une approche pour améliorer l'activité du rituximab est l'utilisation d'agents biologiques pour une activité additive ou synergique. Ceux-ci comprennent des cytokines, d'autres anticorps, et immunomodulateur ou agents proapoptotiques. Ces associations sont particulièrement attrayantes pour les patients et les cliniciens qui souhaitent éviter les toxicités plus généralement associées à la chimiothérapie cytotoxique et explorer d'autres mécanismes d'action contre des maladies chimiorésistantes. Un agent qui peut potentiellement augmenter l'activité du rituximab est le lénalidomide, un immunomodulateur dérivé du thalidomide avec un effet immun, antiangiogénique et direct sur le lymphome. Le lénalidomide a démontré une activité anti – lymphomateuse in vitro et en clinique (239). Avec des posologies allant jusqu'à 25 mg par jour administrées per os de j1 à j21 avec des cycles des 28 jours, les toxicités ont inclus une hématotoxicité, des éruptions cutanées et des thromboses. Les études précliniques ont suggéré que l'ajout de lénalidomide au rituximab augmente l'effet antitumoral, fournissant une justification pour une évaluation plus poussée de cette combinaison. Ainsi, l'association lénalidomide (revlimid) et rituximab ou R2 (n=46) a été comparée au lénalidomide seul (n=48) dans le cadre du LF en rechute (240). Pour le bras lénalidomide seul, la dose pour le premier cycle est de 15 mg puis augmentée à 20 mg pour le second et 25 mg pour les cycles suivants avec un total de 12 cycles. Quant au rituximab du bras R2, les injections interviennent à j8, 15, 22, 29 du premier cycle seulement. L'objectif de l'étude était le pourcentage de réponse. Les patients ont un âge médian de 63-64 ans et avaient une médiane de un an de délai depuis la dernière ligne de traitement. 36 % des patients du bras lénalidomide ont terminé le traitement prévu contre 63 % pour le bras R2. Le suivi médian est de 2.5 ans et le bras R2 se montre plus performant que le bras lénalidomide monothérapie : 76 % contre 53 % de réponse objective pour respectivement 39 et 20 % de réponse complète. Le délai médian jusqu'à progression est de 1.1 an pour le lénalidomide seul contre 2 ans pour le R2. La SG n'est pas significativement meilleure avec le R2, mais la tendance semble plus favorable au R2.

Avec ces chiffres, le R2 est plus efficace que le lénalidomide seul, mais il faudra d'autres études pour que R2 devienne une référence dans le LF en rechute. Il faudrait une étude un peu plus ambitieuse incluant plus de patients, un bras de référence plus classique et un objectif principal qui serait la SSP. On ressort donc de cette étude avec un avis favorable sur le R2 dans le LF en rechute, mais il faudra attendre encore un peu avant de savoir comment elle s'articulera au milieu des autres alternatives. Les résultats des essais AUGMENT (NCT 01938001) et RELEVANCE (NCT01476787), deux études de phase III qui comparent lénalidomide seul à l'association rituximab-lénalidomide pour les LF soit en rechute soit en 1^{re} ligne apporteront plus de réponses.

Tableau XIV : les drogues en cours d'évaluation pour le traitement du LF en rechute

Agent	Classification	n=	Taux de réponse globale	RC (%)	SSP à 1 an (%)	Références
Lénalidomide	Immunomodulateur	45	53	20	55	Leonard, 2015, JCO (240)
Lénalidomide – rituximab		46	76	39	80	
Duvelisib (IPI-145)	Inhibiteur de PI3K	125	57	6	À 48 mois : 47	Gopal, 2014, NEJM (236)
		13	69	38	80	Flinn, 2014, Blood, abstract
Ibrutinib	Inhibiteur de BTK	16	6	3	Pas de données	Advani, 2013, JCO (238)
		40	28	5	50	Bartlett, 2014, Blood, abstract
Venetoclax (ABT-199)	Inhibiteur de Bcl-2	29	38	14	40	Gerecitano, 2015, Blood abstract
Obinutuzumab	Anticorps anti-CD20	74	45	12	65	Sehn, 2015, JCO (222)

À la rechute, de nombreux traitements sont disponibles y compris des thérapies ciblées permettant une épargne dans l'utilisation des agents cytotoxiques. La durée médiane de SSP varie entre 12 et 24 mois avec ces nouveaux traitements. Les effets secondaires de ces traitements nécessitent un suivi rapproché du fait de l'absence de recul encore suffisant.

L'autogreffe permet à 50 % des patients de ne pas rechuter dans les 5 ans. L'entretien par rituximab post-autogreffe augmente d'environ 10 points cette valeur (jusqu'à 86 % des patients à 3 ans dans notre étude). Ainsi, cette procédure permet à 60 % des patients de ne pas être retraité avant 5 ans.

À l'heure actuelle, à la rechute, il serait proposé un essai clinique à un patient atteint d'un LF. Le seul traitement innovant qui a l'AMM est l'idélalisib dont l'utilisation est controversée en lien avec les complications infectieuses. La position de l'autogreffe, déjà remise en question avec le rituximab, est encore plus reconsidérée dans ce contexte d'innovations thérapeutiques. Néanmoins, ces nouvelles molécules n'ont pas été comparées à l'autogreffe qui reste pour le moment une des meilleures options.

La sélection des patients reste un enjeu majeur pour développer des traitements personnalisés, que ce soit pour l'autogreffe ou le traitement d'entretien. Pour le moment, ni la MRD, ni la présence de CTC, ni la TEP ne sont validées pour modifier l'intensité des traitements.

En attendant davantage de retours sur les effets secondaires des nouveaux traitements (n'oublions pas le risque de cancers secondaires qui plane toujours sur le lénalidomide, et ce d'autant plus chez des patients pouvant atteindre une longue durée de survie), le meilleur traitement de la rechute reste l'intensification par autogreffe suivie d'un traitement d'entretien par rituximab. Pour un patient très jeune, la question peut se poser d'une épargne de traitement en proposant un traitement de 2^e ligne sans chimiothérapie en 1^{re} rechute et de conserver l'intensification à une rechute ultérieure.

CONCLUSION

L'intérêt d'un traitement d'entretien par rituximab a été démontré pour les patients en 1^{re} ligne ou en rechute d'un lymphome folliculaire après un traitement de rattrapage par l'association rituximab-chimiothérapie ou chimiothérapie seule, avec un gain de survie sans progression significatif. Ces résultats conduisent à recommander son utilisation en rechute, après un traitement de rattrapage, selon le schéma d'une perfusion de 375 mg/m² tous les 3 mois pendant 2 ans (AMM actuelle).

Il n'existe pas d'étude prospective randomisée qui étudie l'effet du traitement d'entretien par rituximab après une intensification par autogreffe chez des patients qui ont antérieurement reçu du rituximab.

Notre étude rétrospective consolide la pratique courante du traitement d'entretien post-autogreffe par rituximab pour les lymphomes folliculaires en rechute non naïfs de rituximab en montrant une amélioration significative de la survie sans progression avec cette procédure.

Il sera nécessaire dans un avenir proche de mieux définir les sujets qui peuvent bénéficier d'un traitement d'entretien et de redéfinir la place de l'autogreffe dans la prise en charge du lymphome folliculaire.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. juill 1998;9(7):717-20.
2. Morton LM. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 1 janv 2006;107(1):265-76.
3. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, Flowers CR, Dillon H, Farber CM, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mars 2009;27(8):1202-8.
4. Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol*. oct 1993;20(5 Suppl 5):75-88.
5. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2009;27(27):4555-62.
6. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 1 sept 2004;104(5):1258-65.
7. Montoto S, Canals C, Rohatiner AZS, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia*. nov 2007;21(11):2324-31.
8. Sebban C, Brice P, Delarue R, Haioun C, Souleau B, Mounier N, et al. Impact of Rituximab and/or High-Dose Therapy With Autotransplant at Time of Relapse in Patients With Follicular Lymphoma: A GELA Study. *J Clin Oncol*. 20 juill 2008;26(21):3614-20.
9. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica*. 1 août 2011;96(8):1128-35.
10. Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberg D, Matthews J, et al. Myeloablative Therapy With Autologous Bone Marrow Transplantation for Follicular Lymphoma at the Time of Second or Subsequent Remission. *J Clin Oncol*. 20 juin 2007;25(18):2554-9.
11. Schouten HC. High-Dose Therapy Improves Progression-Free Survival and Survival in Relapsed Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Results From the Randomized European CUP Trial. *J Clin Oncol*. 24 sept 2003;21(21):3918-27.
12. Herold M, Haas A, Srock S, Naser S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2007;25(15):1986-92.
13. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 1 déc 2005;106(12):3725-32.
14. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced

- follicular lymphoma. *Blood*. 15 févr 2005;105(4):1417-23.
15. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2008;26(28):4579-86.
 16. Salles G, Mounier N, Guibert S de, Morschhauser F, Doyen C, Rossi J-F, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood*. 15 déc 2008;112(13):4824-31.
 17. Rohatiner A, Radford J, Deakin D, Earl H, Love SB, Price O, et al. A randomized controlled trial to evaluate the role of interferon as initial and maintenance therapy in patients with follicular lymphoma. *Br J Cancer*. 6 juill 2001;85(1):29-35.
 18. Allen IE, Ross SD, Borden SP, Monroe MW, Kupelnick B, Connelly JE, et al. Meta-analysis to assess the efficacy of interferon-alpha in patients with follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Immunother Hagerstown Md* 1997. févr 2001;24(1):58-65.
 19. Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, Scullin DC, Corso SW, Yardley DA, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 oct 2002;20(20):4261-7.
 20. Hainsworth JD. Maximizing Therapeutic Benefit of Rituximab: Maintenance Therapy Versus Re-Treatment at Progression in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma--A Randomized Phase II Trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol*. 20 févr 2005;23(6):1088-95.
 21. Ghielmini M, Schmitz S-FH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*. 15 juin 2004;103(12):4416-23.
 22. Ghielmini M, Rufibach K, Salles G, Leoncini-Francini L, Léger-Falandry C, Cogliatti S, et al. Single agent rituximab in patients with follicular or mantle cell lymphoma: clinical and biological factors that are predictive of response and event-free survival as well as the effect of rituximab on the immune system: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. oct 2005;16(10):1675-82.
 23. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. janv 2011;377(9759):42-51.
 24. van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 15 nov 2006;108(10):3295-301.
 25. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015: *Cancer Statistics*, 2015. *CA Cancer J Clin*. janv 2015;65(1):5-29.
 26. Li Y, Wang Y, Wang Z, Yi D, Ma S. Racial differences in three major NHL subtypes: Descriptive epidemiology. *Cancer Epidemiol*. févr 2015;39(1):8-13.
 27. Sader-Ghorra C, Rassy M, Naderi S, Kourie HR, Kattan J. Type distribution of lymphomas in Lebanon: five-year single institution experience. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(14):5825-8.
 28. van Leeuwen MT, Turner JJ, Joske DJ, Falster MO, Srasuebkul P, Meagher NS, et al. Lymphoid neoplasm incidence by WHO subtype in Australia 1982-2006 : Lymphoid Neoplasms in Australia 1982-2006. *Int J Cancer*. 1 nov 2014;135(9):2146-56.

29. Marcos-Gragera R, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Maynadie M, et al. Survival of European patients diagnosed with lymphoid neoplasms in 2000-2002: results of the HAEMACARE project. *Haematologica*. 1 mai 2011;96(5):720-8.
30. Junlén HR, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Lindén O, Nilsson-Ehle H, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. *Leukemia*. mars 2015;29(3):668-76.
31. Yoon SO, Suh C, Lee DH, Chi H-S, Park CJ, Jang S-S, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in the Republic of Korea: Analysis of 5318 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Hematol*. 30 août 2010;85(10):760-4.
32. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 22 nov 2011;105(11):1684-92.
33. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol*. juin 2009;146(1):91-4.
34. Knutsen T. Cytogenetic mechanisms in the pathogenesis and progression of follicular lymphoma. *Cancer Surv*. 1997;30:163-92.
35. Schüler F, Dölken L, Hirt C, Kiefer T, Berg T, Fusch G, et al. Prevalence and frequency of circulating t(14;18)-MBR translocation carrying cells in healthy individuals. *Int J Cancer*. 15 févr 2009;124(4):958-63.
36. Roulland S, Faroudi M, Mamessier E, Sungalee S, Salles G, Nadel B. Early steps of follicular lymphoma pathogenesis. *Adv Immunol*. 2011;111:1-46.
37. Agopian J, Navarro J-M, Gac A-C, Lecluse Y, Briand M, Grenot P, et al. Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis. *J Exp Med*. 6 juill 2009;206(7):1473-83.
38. Roulland S, Kelly RS, Morgado E, Sungalee S, Solal-Celigny P, Colombat P, et al. t(14;18) Translocation: A predictive blood biomarker for follicular lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2014;32(13):1347-55.
39. Okosun J, Bödör C, Wang J, Araf S, Yang C-Y, Pan C, et al. Integrated genomic analysis identifies recurrent mutations and evolution patterns driving the initiation and progression of follicular lymphoma. *Nat Genet*. 22 déc 2013;46(2):176-81.
40. Amé-Thomas P, Tarte K. The yin and the yang of follicular lymphoma cell niches: Role of microenvironment heterogeneity and plasticity. *Semin Cancer Biol*. févr 2014;24:23-32.
41. Gaulard P, d'Agay MF, Peuchmaur M, Brousse N, Gisselbrecht C, Solal-Celigny P, et al. Expression of the bcl-2 gene product in follicular lymphoma. *Am J Pathol*. mai 1992;140(5):1089-95.
42. Ngan B-Y, Chen-Levy Z, Weiss LM, Warnke RA, Cleary ML. Expression in Non-Hodgkin's Lymphoma of the *bcl-2* Protein Associated with the t(14;18) Chromosomal Translocation. *N Engl J Med*. 23 juin 1988;318(25):1638-44.
43. Pezzella F, Tse AG, Cordell JL, Pulford KA, Gatter KC, Mason DY. Expression of the bcl-2 oncogene protein is not specific for the 14;18 chromosomal translocation. *Am J Pathol*. août 1990;137(2):225-32.
44. Ott G. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood*. 15 mai 2002;99(10):3806-12.
45. Eshoa C, Perkins S, Kampalath B, Shidham V, Juckett M, Chang C-C. Decreased CD10 Expression in Grade III and in Interfollicular Infiltrates of Follicular Lymphomas. *Am J Clin Pathol*. juin 2001;115(6):862-7.

46. Vitolo U, Ferreri AJM, Montoto S. Follicular lymphomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. juin 2008;66(3):248-61.
47. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 16 août 2003;362(9383):516-22.
48. Gallagher CJ, Gregory WM, Jones AE, Stansfeld AG, Richards MA, Dhaliwal HS, et al. Follicular lymphoma: prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. oct 1986;4(10):1470-80.
49. Bastion Y, Berger F, Bryon PA, Felman P, Ffrench M, Coiffier B. Follicular lymphomas: assessment of prognostic factors in 127 patients followed for 10 years. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. févr 1991;2 Suppl 2:123-9.
50. Longo DL, DeVita VT, Duffey PL, Wesley MN, Ihde DC, Hubbard SM, et al. Superiority of ProMACE-CytaBOM over ProMACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse aggressive lymphoma: results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 1991;9(1):25-38.
51. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 nov 2005;23(33):8447-52.
52. Liu Q, Fayad L, Cabanillas F, Hagemeister FB, Ayers GD, Hess M, et al. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2006;24(10):1582-9.
53. Swenson WT. Improved Survival of Follicular Lymphoma Patients in the United States. *J Clin Oncol*. 6 juin 2005;23(22):5019-26.
54. Cameron DA, Leonard RCF, Mao J-H, Prescott RJ. Identification of Prognostic Groups in Follicular Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. janv 1993;10(1-2):89-99.
55. Romaguera JE, McLaughlin P, North L, Dixon D, Silvermintz KB, Garnsey LA, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in stage IV follicular low-grade lymphoma: a risk model. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mai 1991;9(5):762-9.
56. López-Guillermo A, Montserrat E, Bosch F, Terol MJ, Campo E, Rozman C. Applicability of the International Index for aggressive lymphomas to patients with low-grade lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. juill 1994;12(7):1343-8.
57. Federico M, Vitolo U, Zinzani PL, Chisesi T, Clò V, Bellesi G, et al. Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. *Intergruppo Italiano Linfomi. Blood*. 1 févr 2000;95(3):783-9.
58. Gine E. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) and the histological subtype are the most important factors to predict histological transformation in follicular lymphoma. *Ann Oncol*. 17 mars 2006;17(10):1539-45.
59. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, Calaminici M, Norton AJ, Amess J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2007;25(17):2426-33.
60. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood*. 1 sept 2006;108(5):1504-8.
61. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, Hoster E, Staiger AM, Szczepanowski M, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line

- immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol.* sept 2015;16(9):1111-22.
62. Montoto S. Predictive value of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) in patients with follicular lymphoma at first progression. *Ann Oncol.* 1 oct 2004;15(10):1484-9.
 63. Sacchi S, Pozzi S, Marcheselli R, Federico M, Tucci A, Merli F, et al. Rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide in the treatment of patients with recurrent follicular lymphoma. *Cancer.* 1 juill 2007;110(1):121-8.
 64. Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer.* 1 juill 2006;107(1):175-83.
 65. Newman JS, Francis IR, Kaminski MS, Wahl RL. Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology.* janv 1994;190(1):111-6.
 66. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Kotzerke J, Merkle E, et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology.* juin 1997;203(3):795-800.
 67. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte MF, Rigo P, et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* juin 2001;12(6):825-30.
 68. Wohrer S. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) visualizes follicular lymphoma irrespective of grading. *Ann Oncol.* 21 mars 2006;17(5):780-4.
 69. Wirth A, Foo M, Seymour JF, MacManus MP, Hicks RJ. Impact of [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography on Staging and Management of Early-Stage Follicular Non-Hodgkin Lymphoma. *Int J Radiat Oncol.* mai 2008;71(1):213-9.
 70. Janikova A, Bolcak K, Pavlik T, Mayer J, Kral Z. Value of [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Management of Follicular Lymphoma: The End of a Dilemma? *Clin Lymphoma Myeloma.* oct 2008;8(5):287-93.
 71. Elstrom R. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood.* 15 mai 2003;101(10):3875-6.
 72. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* nov 1971;31(11):1860-1.
 73. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, Flowers C, Taylor M, Hainsworth J, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 sept 2012;30(27):3368-75.
 74. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 avr 2004;22(8):1454-9.
 75. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer.* 15 août 2010;116(16):3843-51.
 76. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford

- University. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. avr 1996;14(4):1282-90.
77. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, et al. Long-term results with radiotherapy for stage I–II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol*. déc 2001;51(5):1219-27.
 78. Guadagnolo BA, Li S, Neuberg D, Ng A, Hua L, Silver B, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2006;64(3):928-34.
 79. Campbell BA, Voss N, Woods R, Gascoyne RD, Morris J, Pickles T, et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer*. 15 août 2010;116(16):3797-806.
 80. Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK, Beriwal S. What is the optimal management of early-stage low-grade follicular lymphoma in the modern era?: Treatment Use in Early-Stage Follicular Lymphoma. *Cancer*. 15 sept 2015;121(18):3325-34.
 81. Stuschke M, Hoederath A, Sack H, Pötter R, Müller RP, Schulz U, et al. Extended field and total central lymphatic radiotherapy in the treatment of early stage lymph node centroblastic-centrocytic lymphomas: results of a prospective multicenter study. Study Group NHL-frühe Stadien. *Cancer*. 15 déc 1997;80(12):2273-84.
 82. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. juill 2011;100(1):86-92.
 83. Sancho J-M, García O, Mercadal S, Pomares H, Fernández-Alvarez R, González-Barca E, et al. The long term follow-up of early stage follicular lymphoma treated with radiotherapy, chemotherapy or combined modality treatment. *Leuk Res*. août 2015;39(8):853-8.
 84. Barzenje DA, Cvancarova Småstuen M, Liestøl K, Fosså A, Delabie J, Kolstad A, et al. Radiotherapy Compared to Other Strategies in the Treatment of Stage I/II Follicular Lymphoma: A Study of 404 Patients with a Median Follow-Up of 15 Years. *PloS One*. 2015;10(7):e0131158.
 85. Seymour JF, Pro B, Fuller LM, Manning JT, Hagemeister FB, Romaguera J, et al. Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2003;21(11):2115-22.
 86. Witzens-Harig M, Hensel M, Unterhalt M, Herfarth K. Treatment of limited stage follicular lymphoma with Rituximab immunotherapy and involved field radiotherapy in a prospective multicenter Phase II trial-MIR trial. *BMC Cancer*. 2011;11:87.
 87. Ruella M, Filippi AR, Bruna R, Di Russo A, Magni M, Caracciolo D, et al. Addition of Rituximab to Involved-Field Radiation Therapy Prolongs Progression-free Survival in Stage I-II Follicular Lymphoma: Results of a Multicenter Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 mars 2016;94(4):783-91.
 88. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, Reyes F, Haioun C, Lepage M, et al. Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *N Engl J Med*. 25 nov 1993;329(22):1608-14.
 89. Coiffier B, Neidhardt-Bérard EM, Tilly H, Belanger C, Bouabdallah R, Haioun C, et al. Fludarabine alone compared to CHVP plus interferon in elderly patients with follicular lymphoma and adverse prognostic parameters: a GELA study. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. oct 1999;10(10):1191-7.
 90. Portlock CS, Rosenberg SA. No initial therapy for stage III and IV non-Hodgkin's lymphomas of favorable histologic types. *Ann Intern Med*. janv 1979;90(1):10-3.

91. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med*. 6 déc 1984;311(23):1471-5.
92. Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita VT. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol*. avr 1988;25(2 Suppl 2):11-6.
93. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haïoun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mars 1997;15(3):1110-7.
94. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2012;30(31):3848-53.
95. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. avr 2014;15(4):424-35.
96. Colombat P, Brousse N, Salles G, Morschhauser F, Brice P, Soubeyran P, et al. Rituximab induction immunotherapy for first-line low-tumor-burden follicular lymphoma: survival analyses with 7-year follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. sept 2012;23(9):2380-5.
97. Solal-Céligny P, Lepage E, Brousse N, Tendler CL, Brice P, Haïoun C, et al. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. juill 1998;16(7):2332-8.
98. Hagenbeek A, Carde P, Meerwaldt JH, Somers R, Thomas J, De Bock R, et al. Maintenance of remission with human recombinant interferon alfa-2a in patients with stages III and IV low-grade malignant non-Hodgkin's lymphoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 1998;16(1):41-7.
99. Arranz R, García-Alfonso P, Sobrino P, Zamora P, Carrión R, García-Laraña J, et al. Role of interferon alfa-2b in the induction and maintenance treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphoma: results from a prospective, multicenter trial with double randomization. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. avr 1998;16(4):1538-46.
100. Bachy E, Houot R, Morschhauser F, Sonet A, Brice P, Belhadj K, et al. Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica*. juill 2013;98(7):1107-14.
101. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, Trelle S, Kober T, Reiser M, et al. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003805.
102. Federico M, Luminari S, Dondi A, Tucci A, Vitolo U, Rigacci L, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 avr 2013;31(12):1506-13.
103. Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, et al. Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2011;29(30):3990-8.
104. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for

- patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 6 avr 2013;381(9873):1203-10.
105. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 8 mai 2014;123(19):2944-52.
 106. Mondello P, Steiner N, Willenbacher W, Wasle I, Zaja F, Zambello R, et al. Bendamustine plus rituximab versus R-CHOP as first-line treatment for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma : evidence from a multicenter, retrospective study. *Ann Hematol*. juin 2016;95(7):1107-14.
 107. Fowler NH, Davis RE, Rawal S, Nastoupil L, Hagemester FB, McLaughlin P, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. nov 2014;15(12):1311-8.
 108. van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab Maintenance Treatment of Relapsed/Resistant Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Long-Term Outcome of the EORTC 20981 Phase III Randomized Intergroup Study. *J Clin Oncol*. 10 juin 2010;28(17):2853-8.
 109. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 15 nov 2004;104(10):3064-71.
 110. Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. sept 2000;18(17):3135-43.
 111. Lemieux B, Bouafia F, Thieblemont C, Hequet O, Arnaud P, Tartas S, et al. Second treatment with rituximab in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: efficacy and toxicity on 41 patients treated at CHU-Lyon Sud. *Hematol J Off J Eur Haematol Assoc EHA*. 2004;5(6):467-71.
 112. Johnston A, Bouafia-Sauvy F, Broussais-Guillaumot F, Michallet A-S, Traullé C, Salles G, et al. Retreatment with rituximab in 178 patients with relapsed and refractory B-cell lymphomas: a single institution case control study. *Leuk Lymphoma*. mars 2010;51(3):399-405.
 113. Czuczman MS. Rituximab in Combination With Fludarabine Chemotherapy in Low-Grade or Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 1 févr 2005;23(4):694-704.
 114. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, Chen L, Ganjoo K, Williams ME, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer*. 1 janv 2010;116(1):106-14.
 115. Cheson BD, Wendtner C-M, Pieper A, Dreyling M, Friedberg J, Hoelzer D, et al. Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: treatment recommendations from an international consensus panel. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. févr 2010;10(1):21-7.
 116. Rummel M, Kaiser U, Balser C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. janv 2016;17(1):57-66.
 117. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-

- C and dexamethasone (DHAP). *Blood*. janv 1988;71(1):117-22.
118. Press OW, Livingston R, Mortimer J, Collins C, Appelbaum F. Treatment of relapsed non-Hodgkin's lymphomas with dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin before marrow transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mars 1991;9(3):423-31.
 119. Lignon J, Sibon D, Madelaine I, Brice P, Franchi P, Briere J, et al. Rituximab, Dexamethasone, Cytarabine, and Oxaliplatin (R-DHAX) Is an Effective and Safe Salvage Regimen in Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. août 2010;10(4):262-9.
 120. Ueda K, Nannya Y, Asai T, Yamamoto G, Hangaishi A, Takahashi T, et al. Efficacy and safety of modified rituximab-ESHAP therapy for relapsed/refractory B-cell lymphoma. *J Chemother Florence Italy*. févr 2010;22(1):54-7.
 121. Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J, Frasson F, Niederwieser D, Schmitz N, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in Europe. *Leukemia*. mai 2003;17(5):941-59.
 122. Jacobson CA, Freedman AS. Rethinking Prognosis and Therapy for Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 10 août 2015;33(23):2489-91.
 123. Dana BW, Dahlberg S, Nathwani BN, Chase E, Coltman C, Miller TP, et al. Long-term follow-up of patients with low-grade malignant lymphomas treated with doxorubicin-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. avr 1993;11(4):644-51.
 124. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, Price CG, Love S, Lim J, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 1995;13(1):140-7.
 125. Ladetto M, Corradini P, Vallet S, Benedetti F, Vitolo U, Martelli M, et al. High rate of clinical and molecular remissions in follicular lymphoma patients receiving high-dose sequential chemotherapy and autografting at diagnosis: a multicenter, prospective study by the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 1 sept 2002;100(5):1559-65.
 126. Freedman AS, Gribben JG, Neuberger D, Mauch P, Soiffer RJ, Anderson KC, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma during first remission. *Blood*. 1 oct 1996;88(7):2780-6.
 127. Horning SJ, Negrin RS, Hoppe RT, Rosenberg SA, Chao NJ, Long GD, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma in first complete or partial remission: results of a phase II clinical trial. *Blood*. 15 janv 2001;97(2):404-9.
 128. Brown JR, Feng Y, Gribben JG, Neuberger D, Fisher DC, Mauch P, et al. Long-term survival after autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma in first remission. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. sept 2007;13(9):1057-65.
 129. Colombat P, Cornillet P, Deconinck E, Tourani JM, Gardembas M, Delain M, et al. Value of autologous stem cell transplantation with purged bone marrow as first-line therapy for follicular lymphoma with high tumor burden: a GOELAMS phase II study. *Bone Marrow Transplant*. nov 2000;26(9):971-7.
 130. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 1 nov 2004;104(9):2667-74.
 131. Deconinck E, Foussard C, Milpied N, Bertrand P, Michenet P, Cornillet-LeFebvre

- P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood*. 15 mai 2005;105(10):3817-23.
132. Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, Haioun C, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*. 15 oct 2006;108(8):2540-4.
133. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, Vitolo U, Patti C, Rambaldi A, et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood*. 15 avr 2008;111(8):4004-13.
134. Gyan E, Foussard C, Bertrand P, Michenet P, Le Gouill S, Berthou C, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood*. 29 janv 2009;113(5):995-1001.
135. Al Khabori M, de Almeida JR, Guyatt GH, Kuruvilla J, Crump M. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 4 janv 2012;104(1):18-28.
136. van Besien K, Loberiza FR, Bajorunaite R, Armitage JO, Bashey A, Burns LJ, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood*. 15 nov 2003;102(10):3521-9.
137. Freedman AS, Ritz J, Neuberg D, Anderson KC, Rabinowe SN, Mauch P, et al. Autologous bone marrow transplantation in 69 patients with a history of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1 juin 1991;77(11):2524-9.
138. Colombat P, Donadio D, Fouillard L, Milpied N, Tilly H, Pico J, et al. Value of autologous bone marrow transplantation in follicular lymphoma : a France Autogreffe retrospective study of 42 patients. *Bone Marrow Transplant*. févr 1994;13(2):157-62.
139. Schouten IC, Raemaekers JJ, Kluin-Nelemans HC, van Kamp H, Mellink WA, van't Veer MB. High-dose therapy followed by bone marrow transplantation for relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma. Dutch HOVON Group. *Ann Hematol*. déc 1996;73(6):273-7.
140. Bierman PJ, Vose JM, Anderson JR, Bishop MR, Kessinger A, Armitage JO. High-dose therapy with autologous hematopoietic rescue for follicular low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. févr 1997;15(2):445-50.
141. Freedman AS, Neuberg D, Mauch P, Soiffer RJ, Anderson KC, Fisher DC, et al. Long-term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. *Blood*. 15 nov 1999;94(10):3325-33.
142. Apostolidis J, Gupta RK, Grenzeliass D, Johnson PW, Pappa VI, Summers KE, et al. High-dose therapy with autologous bone marrow support as consolidation of remission in follicular lymphoma: long-term clinical and molecular follow-up. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. févr 2000;18(3):527-36.
143. Cao TM, Horning S, Negrin RS, Hu WW, Johnston LJ, Taylor TL, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic-cell transplantation for follicular lymphoma beyond first remission: the Stanford University experience. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2001;7(5):294-301.
144. Brice P, Simon D, Bouabdallah R, Bélanger C, Haioun C, Thieblemont C, et al. High-dose therapy with autologous stem-cell transplantation (ASCT) after first

progression prolonged survival of follicular lymphoma patients included in the prospective GELF 86 protocol. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. déc 2000;11(12):1585-90.

145. Brown JR, Yeckes H, Friedberg JW, Neuberg D, Kim H, Nadler LM, et al. Increasing incidence of late second malignancies after conditioning with cyclophosphamide and total-body irradiation and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2005;23(10):2208-14.

146. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Haferlach T, Hasford J, Unterhalt M, et al. Moderate increase of secondary hematologic malignancies after myeloablative radiochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in patients with indolent lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 déc 2004;22(24):4926-33.

147. Darrington DL, Vose JM, Anderson JR, Bierman PJ, Bishop MR, Chan WC, et al. Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. déc 1994;12(12):2527-34.

148. Friedberg JW, Neuberg D, Stone RM, Alyea E, Jallow H, LaCasce A, et al. Outcome in patients with myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. oct 1999;17(10):3128-35.

149. Miller JS, Arthur DC, Litz CE, Neglia JP, Miller WJ, Weisdorf DJ. Myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation: an additional late complication of curative cancer therapy. *Blood*. 15 juin 1994;83(12):3780-6.

150. Tarella C, Passera R, Magni M, Benedetti F, Rossi A, Gueli A, et al. Risk factors for the development of secondary malignancy after high-dose chemotherapy and autograft, with or without rituximab: a 20-year retrospective follow-up study in patients with lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2011;29(7):814-24.

151. Krishnan A, Bhatia S, Slovak ML, Arber DA, Niland JC, Nademanee A, et al. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood*. 1 mars 2000;95(5):1588-93.

152. Milligan DW, Ruiz De Elvira MC, Kolb HJ, Goldstone AH, Meloni G, Rohatiner AZ, et al. Secondary leukaemia and myelodysplasia after autografting for lymphoma: results from the EBMT. EBMT Lymphoma and Late Effects Working Parties. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. sept 1999;106(4):1020-6.

153. Micallef IN, Lillington DM, Apostolidis J, Amess JA, Neat M, Matthews J, et al. Therapy-related myelodysplasia and secondary acute myelogenous leukemia after high-dose therapy with autologous hematopoietic progenitor-cell support for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mars 2000;18(5):947-55.

154. Howe R, Micallef INM, Inwards DJ, Ansell SM, Dewald GW, Dispenzieri A, et al. Secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia are significant complications following autologous stem cell transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. août 2003;32(3):317-24.

155. El-Najjar I, Boumendil A, Luan JJ, Bouabdallah R, Thomson K, Mohty M, et al. The impact of total body irradiation on the outcome of patients with follicular lymphoma treated with autologous stem-cell transplantation in the modern era: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. nov 2014;25(11):2224-9.

156. Chen Y-B, Lane AA, Logan BR, Zhu X, Akpek G, Aljurf MD, et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juin 2015;21(6):1046-53.
157. Visani G, Malerba L, Stefani PM, Capria S, Galieni P, Gaudio F, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood*. 22 sept 2011;118(12):3419-25.
158. Vose JM, Carter S, Burns LJ, Ayala E, Press OW, Moskowitz CH, et al. Phase III Randomized Study of Rituximab/Carmustine, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan (BEAM) Compared With Iodine-131 Tositumomab/BEAM With Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results From the BMT CTN 0401 Trial. *J Clin Oncol*. 1 mai 2013;31(13):1662-8.
159. Nieto Y, Popat U, Anderlini P, Valdez B, Andersson B, Liu P, et al. Autologous stem cell transplantation for refractory or poor-risk relapsed Hodgkin's lymphoma: effect of the specific high-dose chemotherapy regimen on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mars 2013;19(3):410-7.
160. Bains T, Chen AI, Lemieux A, Hayes-Lattin BM, Leis JF, Dibb W, et al. Improved outcome with busulfan, melphalan and thiotepe conditioning in autologous hematopoietic stem cell transplant for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. mars 2014;55(3):583-7.
161. Krishnan A, Palmer JM, Tsai N-C, Simpson JR, Nademanee A, Raubitschek A, et al. Matched-cohort analysis of autologous hematopoietic cell transplantation with radioimmunotherapy versus total body irradiation-based conditioning for poor-risk diffuse large cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mars 2012;18(3):441-50.
162. William BM, Allen MS, Loberiza FR, Bociek RG, Bierman PJ, Armitage JO, et al. Phase I/II study of bortezomib-BEAM and autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma, transformed, or mantle cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. avr 2014;20(4):536-42.
163. Tarella C, Zallio F, Caracciolo D, Cuttica A, Corradini P, Gavarotti P, et al. High-dose mitoxantrone + melphalan (MITO/L-PAM) as conditioning regimen supported by peripheral blood progenitor cell (PBPC) autograft in 113 lymphoma patients: high tolerability with reversible cardiotoxicity. *Leukemia*. févr 2001;15(2):256-63.
164. Armand P, Kim HT, Ho VT, Cutler CS, Koreth J, Antin JH, et al. Allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: importance of histology for outcome. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. avr 2008;14(4):418-25.
165. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Schouten H, Ehninger G, Maertens J, et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long term disease control. An analysis from the Lymphoma Working Party Of the EBMT. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 8 mars 2016;
166. Toze CL, Barnett MJ, Connors JM, Gascoyne RD, Voss NJ, Nantel SH, et al. Long-term disease-free survival of patients with advanced follicular lymphoma after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. nov 2004;127(3):311-21.
167. Kuruvilla J, Pond G, Tsang R, Gupta V, Lipton JH, Messner HA. Favorable overall survival with fully myeloablative allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juill

2008;14(7):775-82.

168. Hosing C, Saliba RM, McLaughlin P, Andersson B, Rodriguez MA, Fayad L, et al. Long-term results favor allogeneic over autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. mai 2003;14(5):737-44.

169. Khouri IF, Saliba RM, Erwin WD, Samuels BI, Korbling M, Medeiros LJ, et al. Nonmyeloablative allogeneic transplantation with or without 90yttrium ibritumomab tiuxetan is potentially curative for relapsed follicular lymphoma: 12-year results. *Blood*. 28 juin 2012;119(26):6373-8.

170. Shea T, Johnson J, Westervelt P, Farag S, McCarty J, Bashey A, et al. Reduced-intensity allogeneic transplantation provides high event-free and overall survival in patients with advanced indolent B cell malignancies: CALGB 109901. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. sept 2011;17(9):1395-403.

171. Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, Parker AN, Hunter AE, Cook G, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2010;28(23):3695-700.

172. Piñana JL, Martino R, Gayoso J, Sureda A, de la Serna J, Díez-Martín JL, et al. Reduced intensity conditioning HLA identical sibling donor allogeneic stem cell transplantation for patients with follicular lymphoma: long-term follow-up from two prospective multicenter trials. *Haematologica*. juill 2010;95(7):1176-82.

173. Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorror ML, Agura E, Maziarz RT, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 janv 2008;26(2):211-7.

174. Robinson SP, Canals C, Luang JJ, Tilly H, Crawley C, Cahn JY, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. nov 2013;48(11):1409-14.

175. Cohen S, Kiss T, Lachance S, Roy DC, Sauvageau G, Busque L, et al. Tandem autologous-allogeneic nonmyeloablative sibling transplantation in relapsed follicular lymphoma leads to impressive progression-free survival with minimal toxicity. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juin 2012;18(6):951-7.

176. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs*. 2003;63(8):803-43.

177. Vega MI, Huerta-Yepez S, Martinez-Paniagua M, Martinez-Miguel B, Hernandez-Pando R, González-Bonilla CR, et al. Rituximab-mediated cell signaling and chemo/immuno-sensitization of drug-resistant B-NHL is independent of its Fc functions. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 nov 2009;15(21):6582-94.

178. Press OW, Unger JM, Rimsza LM, Friedberg JW, LeBlanc M, Czuczman MS, et al. Phase III randomized intergroup trial of CHOP plus rituximab compared with CHOP chemotherapy plus (131)iodine-tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: SWOG S0016. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 janv 2013;31(3):314-20.

179. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 10 août 2015;33(23):2516-22.

180. Montoto S. Survival after progression in patients with follicular lymphoma: analysis of prognostic factors. *Ann Oncol.* 1 avr 2002;13(4):523-30.
181. Weisdorf DJ, Andersen JW, Glick JH, Oken MM. Survival after relapse of low-grade non-Hodgkin's lymphoma: implications for marrow transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juin 1992;10(6):942-7.
182. Ladetto M, Lobetti-Bodoni C, Mantoan B, Ceccarelli M, Boccomini C, Genuardi E, et al. Persistence of minimal residual disease in bone marrow predicts outcome in follicular lymphomas treated with a rituximab-intensive program. *Blood.* 28 nov 2013;122(23):3759-66.
183. Rambaldi A, Lazzari M, Manzoni C, Carlotti E, Arcaini L, Baccarani M, et al. Monitoring of minimal residual disease after CHOP and rituximab in previously untreated patients with follicular lymphoma. *Blood.* 1 févr 2002;99(3):856-62.
184. Martinelli G, Schmitz S-FH, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 oct 2010;28(29):4480-4.
185. Kahl BS, Hong F, Williams ME, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, et al. Rituximab Extended Schedule or Re-Treatment Trial for Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402. *J Clin Oncol.* 1 oct 2014;32(28):3096-102.
186. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2009;27(10):1607-14.
187. Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C, Baldini L, De Angelis F, Tucci A, et al. Rituximab maintenance compared with observation after brief first-line R-FND chemoimmunotherapy with rituximab consolidation in patients age older than 60 years with advanced follicular lymphoma: a phase III randomized study by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 sept 2013;31(27):3351-9.
188. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck H-P, Repp R, Wandt H, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood.* 15 déc 2006;108(13):4003-8.
189. Brugger W. Rituximab consolidation after high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation in follicular and mantle cell lymphoma: a prospective, multicenter phase II study. *Ann Oncol.* 1 nov 2004;15(11):1691-8.
190. Hicks LK, Woods A, Buckstein R, Mangel J, Pennell N, Zhang L, et al. Rituximab purging and maintenance combined with auto-SCT: long-term molecular remissions and prolonged hypogammaglobulinemia in relapsed follicular lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* mai 2009;43(9):701-8.
191. Morschhauser F, Recher C, Milpied N, Gressin R, Salles G, Brice P, et al. A 4-weekly course of rituximab is safe and improves tumor control for patients with minimal residual disease persisting 3 months after autologous hematopoietic stem-cell transplantation: results of a prospective multicenter phase II study in patients with follicular lymphoma. *Ann Oncol.* 1 oct 2012;23(10):2687-95.
192. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab Purging and/or Maintenance in Patients Undergoing Autologous

- Transplantation for Relapsed Follicular Lymphoma: A Prospective Randomized Trial From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2013;
193. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab Purging and/or Maintenance in Patients Undergoing Autologous Transplantation for Relapsed Follicular Lymphoma: A Prospective Randomized Trial From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 1 mai 2013;31(13):1624-30.
194. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghilmini M, Hsu Schmitz S-F, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 7 déc 2011;103(23):1799-806.
195. Deconinck E, Miadi-Fargier H, Pen CL, Brice P. Cost effectiveness of rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma : long-term economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(1):35-46.
196. Habermann TM. Rituximab-CHOP Versus CHOP Alone or With Maintenance Rituximab in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 8 mai 2006;24(19):3121-7.
197. Crump M, Leppa S, Fayad L, Lee JJ, Di Rocco A, Ogura M, et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Enzastaurin Versus Placebo in Patients Achieving Remission After First-Line Therapy for High-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 20 juill 2016;34(21):2484-92.
198. Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, Houston GA, Hermann RC, Bradof JE, et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2003;21(9):1746-51.
199. Srock S, Schriever F, Neubauer A, Herold M, Huhn D. Long-term treatment with rituximab is feasible in selected patients with B-CLL: response-adjusted low-dose maintenance treatment with rituximab in patients with relapsed B-CLL, who achieved a partial or minimal response to prior rituximab therapy. *Leuk Lymphoma*. mai 2007;48(5):905-11.
200. Del Poeta G, Del Principe MI, Buccisano F, Maurillo L, Capelli G, Luciano F, et al. Consolidation and maintenance immunotherapy with rituximab improve clinical outcome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1 janv 2008;112(1):119-28.
201. Abrisqueta P, Villamor N, Terol MJ, Gonzalez-Barca E, Gonzalez M, Ferra C, et al. Rituximab maintenance after first-line therapy with rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 5 déc 2013;122(24):3951-9.
202. Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, Marks S, Raptis A, Pietragallo L, et al. Chemoimmunotherapy With Low-Dose Fludarabine and Cyclophosphamide and High Dose Rituximab in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 15 déc 2008;27(4):498-503.
203. Eichhorst B, Fink A-M, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. juill 2016;17(7):928-42.
204. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink A, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic

- lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. oct 2010;376(9747):1164-74.
205. Foà R, Del Giudice I, Cuneo A, Del Poeta G, Ciolli S, Di Raimondo F, et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients : Chlorambucil-Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Am J Hematol*. mai 2014;89(5):480-6.
 206. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood*. 1 avr 2005;105(7):2677-84.
 207. Ghielmini M, Schmitz S-FH, Cogliatti S, Bertonni F, Waltzer U, Fey MF, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2005;23(4):705-11.
 208. Kenkre VP, Long WL, Eickhoff JC, Blank JH, McFarland TA, Bottner W, et al. Maintenance rituximab following induction chemo-immunotherapy for mantle cell lymphoma: long-term follow-up of a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Leuk Lymphoma*. sept 2011;52(9):1675-80.
 209. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 9 août 2012;367(6):520-31.
 210. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2009;27(23):3822-9.
 211. Ansell SM, Tang H, Kurtin PJ, Koenig PA, Inwards DJ, Shah K, et al. Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Oncol*. avr 2011;12(4):361-8.
 212. Habermann TM, Lossos IS, Justice G, Vose JM, Wiernik PH, McBride K, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. mai 2009;145(3):344-9.
 213. Witzig TE, Geyer SM, Ghobrial I, Inwards DJ, Fonseca R, Kurtin P, et al. Phase II trial of single-agent temsirolimus (CCI-779) for relapsed mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2005;23(23):5347-56.
 214. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2006;24(30):4867-74.
 215. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma : a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. mai 2011;12(5):431-40.
 216. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Eimermacher H, Wandt H, Metzner B, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia*. janv 2009;23(1):153-61.
 217. Herold M, Haas A, Srock S, Naser S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular

- lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2007;25(15):1986-92.
218. Herold M, Scholz CW, Rothmann F, Hirt C, Lakner V, Naumann R. Long-term follow-up of rituximab plus first-line mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone and interferon-alpha as maintenance therapy in follicular lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. sept 2015;141(9):1689-95.
219. Gordan LN, Grow WB, Pusateri A, Douglas V, Mendenhall NP, Lynch JW. Phase II trial of individualized rituximab dosing for patients with CD20-positive lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2005;23(6):1096-102.
220. Taverna C, Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, et al. Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2016;34(5):495-500.
221. Sehn LH, Assouline SE, Stewart DA, Mangel J, Gascoyne RD, Fine G, et al. A phase 1 study of obinutuzumab induction followed by 2 years of maintenance in patients with relapsed CD20-positive B-cell malignancies. *Blood*. 31 mai 2012;119(22):5118-25.
222. Sehn LH, Goy A, Offner FC, Martinelli G, Caballero MD, Gadeberg O, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Obinutuzumab (GA101) With Rituximab in Patients With Relapsed CD20+ Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the GAUSS Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2015;33(30):3467-74.
223. Press OW, Unger JM, Brazier RM, Maloney DG, Miller TP, Leblanc M, et al. Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2006;24(25):4143-9.
224. Link BK, Martin P, Kaminski MS, Goldsmith SJ, Coleman M, Leonard JP. Cyclophosphamide, vincristine, and prednisone followed by tositumomab and iodine-131-tositumomab in patients with untreated low-grade follicular lymphoma: eight-year follow-up of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2010;28(18):3035-41.
225. Jacobs SA, Swerdlow SH, Kant J, Foon KA, Jankowitz R, Land SR, et al. Phase II trial of short-course CHOP-R followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan and extended rituximab in previously untreated follicular lymphoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 nov 2008;14(21):7088-94.
226. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Botto B, Rohatiner AZS, Salles G, et al. 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2013;31(16):1977-83.
227. Hirt C, Schüler F, Kiefer T, Schwenke C, Haas A, Niederwieser D, et al. Rapid and sustained clearance of circulating lymphoma cells after chemotherapy plus rituximab: clinical significance of quantitative t(14;18) PCR monitoring in advanced stage follicular lymphoma patients. *Br J Haematol*. mai 2008;141(5):631-40.
228. Metzner B, Pott C, Müller TH, Gebauer W, Casper J, Kraemer D, et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. juin 2013;24(6):1609-15.
229. Sarkozy C, Seymour JF, Ferme C, Caballero D, Ghesquieres H, Leppa S, et al. Rituximab maintenance obviates the poor prognosis associated with circulating lymphoma

- cells in patients with follicular lymphoma. *Blood*. 24 avr 2014;123(17):2740-2.
230. Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, Brice P, Tychyj-Pinel C, Tilly H, et al. Impact of [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Response Evaluation in Patients With High-Tumor Burden Follicular Lymphoma Treated With Immunochemotherapy: A Prospective Study From the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol*. 10 déc 2012;30(35):4317-22.
231. Trotman J, Fournier M, Lamy T, Seymour JF, Sonet A, Janikova A, et al. Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) After Induction Therapy Is Highly Predictive of Patient Outcome in Follicular Lymphoma: Analysis of PET-CT in a Subset of PRIMA Trial Participants. *J Clin Oncol*. 10 août 2011;29(23):3194-200.
232. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, Devillers A, Houot R, Rolland Y, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2010;37(12):2307-14.
233. Luminari S, Biasoli I, Versari A, Rattotti S, Bottelli C, Rusconi C, et al. The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol*. 1 févr 2014;25(2):442-7.
234. Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, Young F, Bernstein SH, Peterson D, et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 10 mars 2011;117(10):2807-12.
235. Fowler N, Kahl BS, Lee P, Matous JV, Cashen AF, Jacobs SA, et al. Bortezomib, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase II VERTICAL study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2011;29(25):3389-95.
236. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 13 mars 2014;370(11):1008-18.
237. Cheah CY, Nastoupil LJ, Neelapu SS, Forbes SG, Oki Y, Fowler NH. Lenalidomide, idelalisib, and rituximab are unacceptably toxic in patients with relapsed/refractory indolent lymphoma. *Blood*. 21 mai 2015;125(21):3357-9.
238. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2013;31(1):88-94.
239. Ramsay AG, Clear AJ, Kelly G, Fatah R, Matthews J, MacDougall F, et al. Follicular lymphoma cells induce T-cell immunologic synapse dysfunction that can be repaired with lenalidomide: implications for the tumor microenvironment and immunotherapy. *Blood*. 19 nov 2009;114(21):4713-20.
240. Leonard JP, Jung S-H, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2015;33(31):3635-40.

Annexe 1 : classification de Ann Arbor (72)

Stade	Définition
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou d'une seule structure lymphoïde (rate, thymus,anneau de Waldeyer) ou d'une seule localisation dans un territoire extra-ganglionnaire (IE) contigu.
II	Atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme (II), éventuellement associée à une atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté (IIE)
III	Atteinte ganglionnaire située de part et d'autre du diaphragme (III), accompagnées éventuellement d'une atteinte splénique (IIIS) (cf note infra)
IV	Atteinte d'une ou plusieurs localisations extra-ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire
A / B	Absence (A) ou la présence d'au moins un (B) signe général - fièvre (au moins 38° C pendant 8 jours consécutifs sans infection documentée) - sueurs nocturnes - perte de poids inexpliquée d'au moins 10% du poids au cours des 6 mois précédents
E	Envahissement d'une structure extralymphatique correspondant - soit à la seule atteinte de la maladie (IE) - soit à une extension de contiguïté d'une atteinte ganglionnaire (IIE ou IIIE)
X	désigne la présence d'une masse tumorale importante (ganglion de diamètre de plus 10cm ou rapport médiastino-thoracique supérieur à un tiers).

Les stades III sont séparés en :

Stade III 1 : atteinte sous diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions caeliaques ou du tronc porte.

Stade III 2 : atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte du stade III 1.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

Titre de Thèse :

Expérience monocentrique de l'intérêt d'un traitement par rituximab en post autogreffe dans le lymphome folliculaire chez des patients traités antérieurement par rituximab

RESUME

Afin d'étudier l'impact du rituximab en entretien en post autogreffe chez des patients atteints de lymphome folliculaire en rechute, traités antérieurement par rituximab, nous avons analysé les données de 67 patients autogreffés avant 2013. Tous ont reçu une association de rituximab et chimiothérapie avant l'autogreffe. Après cette procédure, 33 ont reçu un traitement d'entretien par des perfusions de rituximab tous les 3 mois pendant 2 ans et 34 patients n'ont pas reçu de traitement en post-autogreffe. Avec un suivi médian de 4.6 ans, il existe un bénéfice en ce qui concerne la SSP dans le groupe entretien avec une SSP à 3 ans de 86 % vs 46 % dans le groupe observation ($p=0.0045$). Il y a une tendance à l'amélioration de la SG avec le traitement d'entretien : 96 % à 3 ans vs 78 % ($p=0.059$).

MOTS-CLES

LYMPHOME FOLLICULAIRE, AUTOGREFFE, ENTRETIEN, RITUXIMAB