



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Serge BOLOGNA

le 26 mars 2001

**PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE
DES MASSES RESIDUELLES APRES CHIMIOETHERAPIE
DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS AGRESSIFS
DE FORTE MASSE TUMORALE INITIALE.**

Examineurs de la thèse :

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D 007 184816 8

Monsieur P. LEDERLIN	Professeur	Président
Monsieur D. REGENT	Professeur	} Juge
Monsieur T. CONROY	Professeur	} Juge
Monsieur P. OLIVIER	Docteur en Médecine	} Juge



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Serge BOLOGNA

le 26 mars 2001

**PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE
DES MASSES RESIDUELLES APRES CHIMIOOTHERAPIE
DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS AGRESSIFS
DE FORTE MASSE TUMORALE INITIALE.**

Examineurs de la thèse :

Monsieur P. LEDERLIN	Professeur	Président
Monsieur D. REGENT	Professeur	} Juge
Monsieur T. CONROY	Professeur	} Juge
Monsieur P. OLIVIER	Docteur en Médecine	} Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROS DIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ - Jacques LECLERE - Francine NABET - Jacques BORRELLY

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (Anatomie)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROS DIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Jean-Claude HOFFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER
2ème sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1ère sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME - Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : *(Neurologie)*

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes)*

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie)*

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : *(Médecine physique et de readaptation)*

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : *(Rhumatologie)*

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : *(Dermato-vénérologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)*

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : *(Pneumologie)*

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : *(Cardiologie)*

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JULLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie)*

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : *(Chirurgie digestive)*

3ème sous-section : *(Néphrologie)*

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : *(Urologie)*

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : *(Médecine interne)*

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Docteur RESTREPO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIIEWSKI

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Michel MANCIAUX
Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF - Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	
Professeur Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>	
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur P. LEDERLIN
Professeur de Médecine Interne

Vous avez guidé nos premiers pas dans la profession. Votre sens clinique et pédagogique, votre disponibilité, vos connaissances encyclopédiques de la médecine et vos qualités humaines envers les patients, sont et seront toujours pour nous un modèle.

Vous avez bien voulu nous confier et diriger ce travail avec beaucoup d'enthousiasme et nous vous en remercions. Nous espérons qu'il vous apportera entière satisfaction.

La confiance que vous nous témoignez est un grand honneur.

Que ce travail soit pour vous la marque de notre profond respect et l'expression de notre sincère gratitude.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur D. REGENT
Professeur de Radiologie

Vous avez accepté de vous intéresser à notre travail. Nous vous en remercions très sincèrement.

Au cours de nos études, nous avons pu profiter de la qualité de votre enseignement et su en apprécier la richesse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre respectueuse et profonde reconnaissance.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur T. CONROY
Professeur de Cancérologie Clinique

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter de juger ce travail et nous vous en sommes très reconnaissant.

Nous avons pu enrichir nos connaissances pendant les nombreux semestres passés dans votre service, à vos côtés. Votre savoir, votre expérience et votre rigueur dans le travail nous ont toujours beaucoup impressionné.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde estime et de notre vive gratitude.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur P. OLIVIER
Médecin Praticien Hospitalier

Nous avons apprécié la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

Vous nous avez toujours chaleureusement accueilli dans votre service pour nous ouvrir les portes de la bibliothèque et des archives et nous vous en sommes profondément reconnaissant.

Vous avez su nous orienter dans ce domaine, pour nous jusque-là obscur, qu'est la Médecine Nucléaire.

Que ce travail soit l'occasion de vous remercier vivement et de vous exprimer notre plus grand respect.

A mes parents,
pour tout ce qu'ils ont sacrifié dans leur vie pour que je puisse arriver là

A Valérie,
pour son amour, sa tendresse, sa présence constante à mes côtés dans les moments difficiles..., pour tout ce qu'elle a apporté et apportera encore dans ma vie

A Lionel,
pour tout ce qu'il m'a appris et pour sa présence aux côtés de mon père pendant sa maladie

A l'abbé Niclas,
pour avoir été présent à deux moments importants de ma vie...

A Myriam et Alain,
A Camille, Guillaume, Edith et Philippe,

A mes beaux-parents, à Emma et Fabrice,

A Paul,

A tous mes amis de fac et d'ailleurs,
pour tous ces précieux instants qui ont renforcé notre amitié

A tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de cette thèse et tout particulièrement

à Valérie, pour ses conseils dactylographiques, sa patience, son calme, son réconfort lors des nombreux *bugs* informatiques et ses multiples lectures et relectures

à Emmanuel Désandes, pour sa disponibilité pour les analyses statistiques

à mes beaux-parents, pour la relecture

Je dédie ce travail.

A tous les patients que j'ai croisés et croiserai encore, et tout particulièrement à Stéphane et Guillaume
en hommage à leur courage face à la maladie
que ce travail soit le témoin du profond respect et de l'admiration que j'ai pour eux

A tout le personnel soignant que j'ai été amené à rencontrer dans les différents services où j'ai travaillé
pour leur gentillesse et leur dévouement

Je dédie ce travail.

A mon père,
qui aurait tant souhaité être présent aujourd'hui...

A notre enfant qui va naître

Serment

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et je n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leur famille dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »



SOMMAIRE

INTRODUCTION	23
PARTIE I : GENERALITÉS SUR LES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS	25
1. Epidémiologie	26
1.1. Généralités	26
1.2. Incidence	26
1.2.1. Dans le monde	26
1.2.2. En France	27
1.2.3. Facteurs de variation de l'incidence	27
1.2.3.1. L'âge	27
1.2.3.2. Le sexe	28
1.2.3.3. La race	28
1.2.3.4. Le lieu d'habitation	28
1.2.3.5. L'histologie	28
1.3. Mortalité	29
1.4. Cas particulier de l'enfant	30
2. Hypothèses étiologiques	31
2.1. Infections virales	31
2.1.1. Virus d'Epstein-Barr	31
2.1.2. HTLV 1	33
2.1.3. VIH et SIDA	33
2.1.4. Virus des hépatites	34
2.1.5. Autres virus	35
2.2. Maladie bactérienne chronique et infection à <i>Helicobacter pylori</i>	36
2.3. Déficits immunitaires	36
2.3.1. Déficits immunitaires congénitaux	37
2.3.2. Déficits immunitaires acquis	37
2.3.2.1. VIH et SIDA	37
2.3.2.2. Thérapeutiques immunosuppressives chez les greffés	37
2.3.2.3. Déficits immunitaires liés à une pathologie auto-immune	39
2.4. Régimes alimentaires	40
2.5. Exposition professionnelle	41
2.5.1. Activité agricole et pesticides	41
2.5.1.1. Phénoxyherbicides	42
2.5.1.2. Insecticides organophosphatés	42
2.5.1.3. Fongicides et pesticides fumigènes	42
2.5.1.4. Virus animaux	43
2.5.1.5. Dioxines	43
2.5.2. Solvants et dérivés de l'industrie pétrochimique	43
2.5.3. Industrie du bois	43
2.5.4. Autres expositions	44
2.6. Radiations ionisantes	44
2.7. Tabagisme	45
2.8. Médicaments	45
2.9. Exposition solaire	46
2.10. Susceptibilité génétique	46
2.11. Lymphomes secondaires	46

3. Anatomie pathologique	48
3.1. Historique.....	48
3.2. Classifications des lymphomes malins non hodgkiniens.....	49
3.2.1. Formulation de travail à usage clinique.....	49
3.2.2. Classification de Kiel actualisée.....	49
3.2.3. Classification REAL.....	51
3.2.4. Classification de l’OMS.....	52
4. Bilan d’extension des LMNH	52
4.1. Bilan d’extension clinique.....	52
4.2. Bilan d’extension biologique.....	53
4.3. Bilan d’extension radiologique.....	54
4.3.1. Radiographie du thorax.....	54
4.3.2. Scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien.....	54
4.3.3. Autres examens d’imagerie.....	54
4.4. Bilan d’extension cytologique et histologique.....	55
4.5. Bilan pré-thérapeutique.....	56
4.6. Synthèse du bilan d’extension.....	56
5. Facteurs pronostiques	57
5.1. L’anatomie pathologique.....	58
5.2. Les facteurs liés à la tumeur.....	58
5.3. Les facteurs liés à l’hôte.....	59
5.4. Index pronostique international.....	59
5.5. Autres facteurs pronostiques.....	60
5.6. Les facteurs liés à la réponse au traitement.....	61
6. Grandes lignes du traitement des LMNH	61
6.1. Place de la chimiothérapie dans les lymphomes agressifs.....	62
6.1.1. Historique et chimiothérapies de première génération.....	62
6.1.2. Chimiothérapies de deuxième et troisième génération.....	63
6.1.3. Protocole ACVBP.....	63
6.1.4. Indications thérapeutiques.....	63
6.1.4.1. Traitement des formes à faible risque.....	63
6.1.4.2. Traitement des formes à risque intermédiaire.....	64
6.1.4.3. Traitement des formes à haut risque.....	64
6.1.4.4. Prophylaxie des rechutes cérébro-méningées.....	65
6.1.4.5. Traitement des réponses partielles.....	65
6.1.4.6. Traitement des rechutes.....	65
6.1.4.7. Traitements associés.....	67
6.2. Place de la radiothérapie dans les lymphomes agressifs.....	68
6.2.1. Formes localisées.....	68
6.2.2. Formes disséminées.....	68
6.1.3. Conclusion des essais de radiothérapie seule.....	68

1. Patients et méthode -----	71
1.1. Critères de sélection des dossiers-----	71
1.2. Bilan pré-thérapeutique-----	72
1.3. Modalités thérapeutiques-----	72
1.3.1. Données pour la randomisation-----	72
1.3.2. Détails des modalités thérapeutiques dans chacun des différents groupes-----	73
1.3.2.1. Groupe 93-1-----	73
1.3.2.2. Groupe 93-2-----	74
1.3.2.3. Groupe 93-3-----	74
1.3.2.4. Groupe 93-4-----	75
1.3.2.5. Groupe 93-5-----	75
1.3.2.6. Groupe 93-6-----	76
1.3.2.7. Groupe 93-7-----	76
1.3.3. Détails des différents protocoles thérapeutiques-----	77
1.3.4. Cas particulier de la radiothérapie-----	79
1.4. Evaluation des traitements-----	79
1.5. Suivi post-thérapeutique-----	81
2. Méthode statistique -----	81
3. Caractéristiques de la population -----	82
3.1. Répartition par sexe-----	82
3.2. Répartition par âge-----	82
3.3. Répartition selon le <i>performance status</i> -----	84
3.4. Répartition par stades-----	84
3.5. Répartition par type histologique-----	86
3.6. Répartition selon le phénotype des cellules lymphomateuses-----	86
4. Résultats sur l'échantillon total -----	87
4.1. Rémission complète-----	87
4.2. Rémission complète incertaine-----	88
4.3. Rémission partielle-----	88
4.4. Echec thérapeutique-----	88
4.5. Décès pendant le traitement-----	88
4.6. Sortie du protocole pour toxicité-----	88
4.7. Rechute-----	89
5. Cas des patients présentant une forte masse tumorale initiale et/ou une masse résiduelle en fin de traitement -----	90
5.1. Définitions-----	90
5.1.1. Masse résiduelle-----	90
5.1.2. Forte masse tumorale-----	90
5.2. Résultats-----	90
5.2.1. <i>Bulky disease</i> médiastinale-----	93
5.2.1.1. Résultats après traitement-----	93
5.2.1.2. Evolution des masses résiduelles-----	94
5.2.2. <i>Bulky disease</i> abdominale-----	94
5.2.2.1. Résultats après traitement-----	94
5.2.2.2. Evolution des masses résiduelles-----	95

5.2.3. Masses résiduelles chez les patients n'ayant pas de <i>bulky disease</i> initiale	95
5.2.3.1. Résultats après traitement	96
5.2.3.2. Evolution des masses résiduelles	97
5.2.4. <i>Bulky diseases</i> spléniques et périphériques	97
5.2.5. Analyse brute des résultats	99
5.2.5.1. Groupe 1.	99
5.2.5.2. Groupe 2.	100
5.2.6. Interprétation des résultats	101
5.2.6.1. Différences de résultats dans les groupes 1.1. et 1.2.	101
5.2.6.2. Analyse des résultats des groupes 2.1. et 2.2.	104
5.3. Conclusion	106

PARTIE III : PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DES MASSES RESIDUELLES ----- 107

1. Généralités et définitions	109
1.1. Généralités concernant les masses résiduelles des lymphomes malins non hodgkiniens après le traitement initial	109
1.1.1. Introduction	109
1.1.2. Incidence des masses résiduelles	110
1.1.3. Généralités sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique	110
1.2. Définitions	111
2. Modalités diagnostiques des masses résiduelles	111
2.1. Examen clinique	111
2.2. Radiographie standard	112
2.3. Echographie	112
2.4. Scanner	112
2.5. Imagerie par résonance magnétique nucléaire	113
2.5.1. Images tumorales avant le traitement	113
2.5.2. Modifications des images avec le traitement	113
2.5.3. Interprétation des images de masses résiduelles	114
2.5.4. Intérêt pratique de l'IRM	114
2.6. Biopsies de la masse résiduelle	115
2.7. Chirurgie d'exérèse des masses résiduelles	115
2.8. Examens isotopiques	116
2.8.1. Scintigraphie au Gallium-67	116
2.8.1.1. Propriétés du radio-isotope	116
2.8.1.2. Historique	116
2.8.1.3. Physiologie de la fixation du Gallium-67 au niveau des tumeurs	117
2.8.1.4. Modalités techniques de réalisation de l'examen	117
2.8.1.5. Apport de la technique « SPECT » par rapport aux images planaires	118
2.8.1.6. Limites de l'examen	119
2.8.1.7. Cas particulier des fixations pulmonaires et hilaires pulmonaires après traitement	121
2.8.1.8. Résultats des études et indications	122
2.8.2. Scintigraphie au Thallium-201	124
2.8.3. Autres examens isotopiques	124
2.9. Tomographie par émission de positons	125
2.9.1. Bases physiques de l'imagerie TEP	125
2.9.2. Comportement biologique de fluorodésoxyglucose	126
2.9.3. Autres traceurs utilisés en tomographie par émission de positons	129
2.9.4. Modalités techniques de réalisation de l'examen	129

2.9.5. Résultats des études et indications de l'examen	130
2.9.5.1. <i>Staging</i> tumoral initial	130
2.9.5.2. Suivi pendant le traitement.....	132
2.9.5.3. Evaluation des masses résiduelles après traitement et diagnostic précoce de rechute.....	133
2.9.6. Limites de l'examen.....	133
3. Modalités thérapeutiques des masses résiduelles	134
3.1. Cas de la présence d'un résidu tumoral viable à la fin du traitement	134
3.2. Cas d'un résidu fibreux et nécrotique à la fin du traitement	135
3.3. Cas d'un résidu douteux à la fin du traitement	135
4. Prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une masse résiduelle.....	136
4.1. Attitude diagnostique et thérapeutique	136
4.1.1. Si la scintigraphie par émission de positons est inaccessible	137
4.1.2. Si la scintigraphie par émission de positons est facilement accessible	138
4.1.3. Si la scintigraphie par émission de positons est difficilement accessible.....	139
4.2. Proposition d'arbres décisionnels.....	139
4.2.1. Arbre décisionnel pour la prise en charge d'une masse résiduelle quand la scintigraphie par émission de positons n'est pas accessible	139
4.2.2. Arbre décisionnel pour la prise en charge d'une masse résiduelle quand la scintigraphie par émission de positons est facilement accessible	139
4.2.3. Arbre décisionnel pour la prise en charge d'une masse résiduelle quand la scintigraphie par émission de positons est difficilement accessible.....	139
CONCLUSION	143
BIBLIOGRAPHIE.....	146
ANNEXES.....	165

ABBREVIATIONS



ADN	Acide Désoxyribonucléique
ARN	Acide Ribonucléique
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BOM	Biopsie Ostéo-Médullaire
Bq	Becquerel (1 milliCurie ↔ 37 MBq)
CHT	Chimiothérapie
CMV	Cytomégalovirus
EAH	European Association of Hematopathologists
EBV	Epstein-Barr Virus = Virus d'Epstein-Barr
ECG	Electrocardiogramme
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ENCR	European Network of Cancer Registeries
FDG	Fluorodésoxyglucose
FEVG	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GELA	Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte
HHV 8	Human Herpes Virus 8
HSV	Herpes Simplex Virus
HTLV 1	Human T Lymphotropic Virus 1
HTLV 2	Human T Lymphotropic Virus 2
ILSG	International Lymphoma Study Group
IPI	Index Pronostique International
IRM	Imagerie par résonance magnétique
keV	Kilo-électronVolt
KSHV	Kaposi Sarcoma Herpes Virus = virus associé au sarcome de Kaposi
LCP	Lymphome Cérébral Primitif
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LDH	Lactate-déshydrogénase
LMNH	Lymphome Malin Non Hodgkinien
LNH	Lymphome Non Hodgkinien
MALT	Mucosae Associated Lymphoid Tissu = Tissu lymphoïde associé aux muqueuses
MBq	MégaBecquerel (1 milliCurie ↔ 37 MBq)
NCI	National Cancer Institute

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PBH	Ponction Biopsie Hépatique
PCR	Protéine C Réactive
PS	<i>Performance Status</i>
RC	Rémission Complète
RCI	Rémission Complète Incertaine
REAL	Revised European American Lymphoma
RP	Rémission Partielle
RR	Risque Relatif
SGS	Syndrome de Gougerot-Sjögren
SH	Society of Hematopathology
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
TEP	Tomographie par Emission de Positons = Positron Emission Tomography (= PET)
TEDC	Tomographie par émission et détection de coïncidence = Coincidence detection emission tomography (= CDET)
VHB	Virus de l'hépatite B = Hepatite B Virus (= HBV)
VHC	Virus de l'hépatite C = Hepatite C Virus (= HBC)
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine = Human Immunodeficiency Virus (= HIV)
WF	Working Formulation = Formulation de travail à usage clinique
VZV	Virus Varicello-Zonateux

Introduction



Depuis une trentaine d'années, l'incidence des lymphomes malins non hodgkiniens est en rapide et constante augmentation.

Parallèlement, les progrès de l'imagerie médicale, ainsi que des nouvelles thérapeutiques anticancéreuses, ont permis une amélioration très nette, d'une part, du diagnostic, et d'autre part, du pronostic, aussi bien pour les formes limitées qu'évoluées.

Il en résulte donc une progression de la survie, mais apparaissent des problèmes diagnostiques, jusque-là méconnus, notamment la persistance de masses résiduelles à la fin du traitement initial des lymphomes à forte masse tumorale.

Le clinicien se trouve de plus en plus souvent confronté à ce dilemme : la masse résiduelle est-elle un résidu fibreux et nécrotique non viable ou une persistance de la tumeur ? En d'autres termes, le traitement peut-il être arrêté là ou, faut-il le poursuivre, voire l'intensifier ?

Afin d'essayer de répondre à ces questions, de nombreux outils diagnostiques sont disponibles. L'imagerie classique (radiographie standard, échographie, scanner) ne permet pas de faire cette différence. En revanche, d'autres examens plus anciens (scintigraphie au Gallium, imagerie par résonance magnétique) ou très récents (tomographie par émission de positons) ont été ou sont en cours d'évaluation. Ils sembleraient très prometteurs grâce à l'image plus fonctionnelle qu'anatomique qu'ils fournissent des lésions.

Après un premier chapitre consacré à un rappel sur les lymphomes, la deuxième partie de notre travail porte sur l'analyse d'une série de patients, traités dans le service d'Hématologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy-Brabois, de 1993 à 1999, dans le cadre du protocole multicentrique LNH 93 du groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA).

L'existence d'une masse tumorale lymphomateuse d'au moins 10 centimètres de plus grande dimension (*bulky disease*) est un facteur de risque reconnu de persistance d'une masse résiduelle à la fin du traitement.

Les dossiers des patients porteurs, d'une part, d'une forte masse tumorale initiale et, d'autre part, d'une masse résiduelle médiastinale ou abdominale, ont été analysés, tant sur le plan de la prise en charge diagnostique et thérapeutique, que sur celui de l'évolution de ces lésions jusqu'au terme de l'étude.

A la suite de cette analyse, nous nous attacherons à étudier l'ensemble des modalités diagnostiques et thérapeutiques de ces masses résiduelles, tout particulièrement les méthodes isotopiques.

**Généralités sur les lymphomes malins
non hodgkiniens**



1. EPIDEMIOLOGIE

1.1. GENERALITES

L'incidence des lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) est en constante augmentation dans le monde entier depuis les trois dernières décennies. Elle est de l'ordre de 60 à 75 % depuis le début des années 70, soit de 3 à 4 % par an.

Le LMNH est un des cancers pour lequel le taux d'accroissement est le plus important, après les mélanomes et les cancers prostatiques.

Les lymphomes représentent 3 % des pathologies néoplasiques, toutes confondues.

En France, ils sont classés au neuvième rang des cancers chez l'homme et au septième rang chez la femme.

Leur fréquence est 3 à 4 fois plus élevée que celle de la maladie de Hodgkin.

Il s'agit de la forme de cancers hématologiques la plus répandue.

Aucun facteur étiologique connu ne peut actuellement expliquer à lui seul ce phénomène. (1, 2, 3)

1.2. INCIDENCE

1.2.1. Dans le monde

En 1992, le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale était de 1,4 à 17,4 cas / 100.000 habitants / an dans le sexe masculin et de 0,4 à 10,6 cas / 100.000 habitants / an dans le sexe féminin.

Dans les pays en voie de développement, ce taux est plus faible : 1 cas / 100.000 habitants / an chez l'homme et 0,6 cas / 100.000 habitants / an chez la femme en Inde, par exemple.

Il est nettement plus élevé dans les pays industrialisés, de 25 cas / 100.000 habitants / an chez l'homme à San-Francisco dans la population blanche non hispanique et de 11,5 cas / 100.000 habitants / an chez la femme en Italie dans la région de Ferrare (ces chiffres couvrent la période de 1988 à 1992).

Entre 1978 et 1992, aux Etats-Unis, le taux d'incidence a été multiplié par 2 chez la femme et 3 chez l'homme dans la population blanche non hispanique de la région de Los-Angeles. (2)

D'après les renseignements fournis par le National Cancer Institute (NCI), le nombre de LMNH a augmenté de 75 % aux Etats-Unis depuis le début des années 70. Entre 1973 et 1992, l'incidence est passée de 8,5 à 15,1 cas / 100.000 habitants / an, soit une augmentation de 3 à 4 % par an.

Les statistiques américaines ont estimé le nombre de nouveaux cas de LMNH à 52.700 en 1996 et à 50.000 en 1997. (3, 4)

Parmi les cancers, seule l'incidence des mélanomes cutanés et des cancers de prostate a augmenté plus rapidement. (1, 5)

1.2.2. En France

En France, le taux d'incidence standardisé sur la population européenne entre 1983 et 1987 est de 7,9 cas / 100.000 habitants / an pour le sexe masculin et de 5 cas / 100.000 habitants / an pour le sexe féminin.

La projection de ce taux pour 1995 était de 13,7 cas / 100.000 habitants / an et de 8,5 cas / 100.000 habitants / an, respectivement chez l'homme et la femme, soit 3.791 nouveaux cas masculins et 2.966 nouveaux cas féminins par an. (1)

Les données fournies par le Registre du Bas-Rhin montrent que ce taux a été multiplié par 2 dans les 2 sexes entre 1978 et 1992.

Les statistiques du registre des Hémopathies Malignes de la Côte d'Or montrent, entre 1980 et 1989, une augmentation d'incidence des LMNH de 10,9 % quels que soient l'âge, le sexe et l'histologie du lymphome. Cette augmentation est plus marquée pour les formes de haut grade de malignité et plus importante en milieu rural. (3)

En 1985, le risque cumulé de développer un LMNH au cours de la vie était de 12,9 % chez l'homme et de 1,3 % chez la femme, soit un risque 10 à 50 fois plus important que celui de la maladie de Hodgkin. (1)

1.2.3. Facteurs de variation de l'incidence

1.2.3.1. L'âge

Les taux d'incidence augmentent dans toutes les tranches d'âge, sauf chez les enfants de moins de 15 ans.

Cette augmentation est plus nette chez les personnes âgées. Entre 1950 et 1985, dans la population de plus de 75 ans, elle est de l'ordre de 300-400 % chez l'homme et de 250 % chez la femme, dans différentes régions des Etats-Unis. (1)

La répartition est la suivante :

- un pic de fréquence avant l'adolescence
- un nadir en post-adolescence
- puis, une augmentation logarithmique avec l'âge.

L'âge médian au diagnostic est de 63 ans chez l'homme, 65 ans chez la femme. (3)

L'augmentation d'incidence chez les sujets jeunes est parallèle à l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine). Mais cette explication n'est pas valable chez les sujets âgés. Elle est plus certainement liée à un accroissement de l'espérance de vie. (3)

1.2.3.2. Le sexe

Incidence et prévalence sont plus élevées dans le sexe masculin.

Le *sex ratio* est de 1,3 à 2 selon les études en faveur de l'homme. (2)

1.2.3.3. La race

Le rythme d'accroissement est plus rapide dans la race blanche que dans la race noire avec la même répartition selon les sexes. (2)

1.2.3.4. Le lieu d'habitation

L'augmentation d'incidence est plus rapide en zone rurale qu'en zone urbaine. (2)

1.2.3.5. L'histologie

La fréquence des LMNH varie en fonction des différents sous-types histologiques. (2)

⇒ **Selon le grade malignité**

Les résultats des études épidémiologiques reposent encore souvent sur la Working Formulation (WF), qui n'est plus actuellement la classification de référence. Trois grades y sont distingués : les LMNH de haut grade de malignité, de bas grade de malignité et de grade intermédiaire (aujourd'hui, les LMNH sont divisés en haut grade et bas grade de malignité) (*cf* première partie, paragraphe 3.2.).

Aux Etats-Unis, selon une étude du registre de l'Etat du Nebraska, les LMNH de grade intermédiaire représentent la majorité des cas, soit environ 50 %, devant les LMNH de bas grade (30 %) et les LMNH de haut grade (20 %). (2)

En France, la répartition est presque identique dans le registre des Hémopathies Malignes de la Côte d'Or entre 1980 et 1989, avec 40 % de grade intermédiaire, 28 % de bas grade et 32 % de haut grade. (2)

⇒ **Selon le type histologique**

L'étude du ILSG (International Lymphoma Study Group) réalisée dans 8 pays sur 1378 cas, entre 1988 et 1990, sur la base de la classification REAL (Revised European American Lymphoma), donne la répartition suivante : 31 % de LMNH diffus à grandes cellules, 22 % de lymphomes folliculaires, 21 % de LMNH du manteau et du MALT (Mucosae Associated Lymphoid Tissue). (2)

L'étude du NCI réalisée de 1978 à 1992 donne des résultats similaires mais l'augmentation de l'incidence est un peu plus élevée pour les lymphomes diffus à grandes cellules. (2)

Dans les études européennes, les constatations sont identiques, avec une nette augmentation des LMNH diffus à grandes cellules entre 1985 et 1993, mais aussi une augmentation des LMNH ganglionnaires à cellules T périphériques (artefact probablement lié aux progrès du diagnostic anatomopathologique). (2)

⇒ Selon le phénotype

La répartition des LMNH en fonction du phénotype cellulaire B ou T varie d'un pays à l'autre.

Dans les pays occidentaux, 80 % des LMNH sont de phénotype B.

A contrario, en Asie et surtout au Japon, les phénotypes T sont au moins aussi fréquents que les B ($T \approx 50\%$), et parfois de l'ordre de 70 à 80 % dans les zones d'endémie de leucémie/lymphome liée au virus HTLV 1 (Human T Lymphotropic Virus 1). (1, 2)

En France, 85 % des lymphomes sont de phénotype B. (6)

⇒ Critères de distribution des différents sous-types histologiques

> critères géographiques

Selon une étude de l'ILSG :

- les LMNH folliculaires sont plus fréquents en Amérique du Nord, à Londres et à Cape Town en Afrique du Sud
- les LMNH T périphériques sont plus fréquents à Londres, Cape Town et Hong-Kong
- les LMNH à grandes cellules B du médiastin et les LMNH du manteau sont plus fréquents en Suisse. (2)

> selon la localisation

Dans la plupart des cas, les LMNH sont de localisation ganglionnaire. Vingt à 30 % sont primitivement extraganglionnaires.

En valeur absolue, le nombre de lymphomes ganglionnaires est donc plus important.

Pourtant, en nombre de cas, l'augmentation des lymphomes non hodgkiniens (LNH) extraganglionnaires semble plus rapide. Il s'agit probablement d'un artefact lié aux progrès du diagnostic histologique. (2)

Les localisations extraganglionnaires les plus fréquentes sont l'estomac, la peau, l'intestin grêle et le système nerveux central.

L'élévation de l'incidence est maximale pour les lymphomes cérébraux primitifs (LCP), chiffrée à 244 % entre 1974 et 1988. Ce phénomène trouve son explication dans la plus grande fréquence des lymphomes cérébraux primitifs chez les patients sidéens. (2)

1.3. MORTALITE

Parallèlement à l'incidence, le taux de mortalité par lymphome augmente de 2 à 3 % par an dans le monde entier. L'explication repose sur des progrès thérapeutiques encore insuffisants, bien que très encourageants. (3)

Dans les pays développés, les LNH sont responsables de 3 à 5 % des décès par cancers et de près de 1 % du total des décès, quelle que soit la cause.

En France, le taux de mortalité standardisé sur la population européenne a été multiplié par 1,8 en 25 ans. Entre 1952 et 1976, il est passé de 1,77 / 100.000 habitants / an à 3,25 / 100.000 habitants / an pour l'homme et de 0,88 à 1,68 / 100.000 habitants / an pour la femme, donc un taux moyen annuel d'augmentation de 3 %.

Sur les 15 années suivantes, de 1976 à 1990, cette augmentation s'est confirmée et a été plus prononcée. Elle est passée de 3,25 à 5,99 / 100.000 habitants / an pour l'homme et de 1,68 à 3,72 / 100.000 habitants / an chez la femme, avec un taux moyen annuel d'augmentation de 7 %.

La mortalité est d'autant plus importante que les conditions socio-économiques sont meilleures et que les personnes résident en milieu urbain (alors que l'augmentation d'incidence est plus élevée en milieu rural).

1.4. CAS PARTICULIER DE L'ENFANT

Il existe chez l'enfant, une très grande variabilité de l'incidence et de la distribution des différents sous-types histologiques, d'un registre et d'un pays à l'autre. (1, 2)

Aux Etats-Unis, les lymphomes sont au troisième rang des cancers de l'enfant et représentent environ 13 % des nouveaux cas de cancers pédiatriques (soit environ 500 nouveaux cas par an). Soixante pour cent sont des LMNH, 40 % sont des maladies de Hodgkin. (7)

Comme chez l'adulte, l'incidence est un plus élevée pour le sexe masculin et dans la race blanche, favorisée par les déficits immunitaires acquis ou congénitaux. (2)

Quatre-vingt dix pour cent des LMNH sont de haut grade de malignité.

Dans les pays occidentaux, un tiers des LMNH sont de type Burkitt, un tiers de type lymphoblastique T et 20 % à grandes cellules B ou T.

En revanche, les lymphomes de Burkitt sont de loin le sous-type histologique le plus fréquent en Afrique tropicale et en Nouvelle-Guinée (zones d'endémie de l'infection par le virus d'Epstein-Barr), beaucoup plus rares ailleurs (quoique l'incidence soit un peu plus élevée dans les pays du bassin méditerranéen et en Amérique latine).

Les LMNH pédiatriques sont très rares au Japon. (2)

2. HYPOTHESES ETIOLOGIQUES

L'augmentation importante de l'incidence des LMNH dans la population demeure, pour l'instant, sans explication formelle.

Elle ne peut pas être artefactuelle, même si à l'heure actuelle, des progrès considérables ont été faits dans l'enregistrement des cas, dans la tenue des registres des cancers, dans les techniques diagnostiques et dans les classifications histopronostiques. (2)

En premier lieu, le vieillissement de la population peut être incriminé. Cependant, il n'est pas suffisant pour expliquer, à lui seul, un accroissement aussi rapide.

Certains facteurs sont actuellement bien connus comme favorisant le développement de syndromes lymphoprolifératifs (virus, immunodépression congénitale ou acquise). D'autres, auxquels une importance croissante est progressivement attribuée, sont encore en cours d'études (régime alimentaire, exposition professionnelle à des substances toxiques, radiations ionisantes, tabagisme, médicaments).

Ces différents facteurs sont très certainement impliqués et corrélés.

2.1. INFECTIONS VIRALES

Il est aujourd'hui clairement établi que des virus peuvent être impliqués dans la carcinogenèse des tumeurs solides et des cancers hématologiques.

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le HTLV 1 (Human T Lymphotropic Virus 1) sont respectivement associés aux lymphomes de Burkitt et aux lymphomes T leucémiques. Ils partagent deux caractéristiques, qui semblent nécessaires à la lymphomogenèse :

- leur lymphotropisme
- leur faculté d'intégrer leur génome viral dans le génome cellulaire aboutissant à la latence virale. (2, 8)

De nombreuses études sont actuellement en cours afin d'incriminer d'autres agents viraux dans la genèse tumorale.

2.1.1. Virus d'Epstein-Barr

Le virus d'Epstein-Barr appartient au groupe des virus herpès. Il s'agit d'un virus à ADN (acide désoxyribonucléique) à tropisme lymphocytaire. (9, 10)

Isolé pour la première fois par Epstein et *al.*, en 1964, dans les cellules malignes du lymphome de Burkitt africain, il est aujourd'hui connu comme l'agent étiologique de la mononucléose infectieuse, mais est également impliqué dans la carcinogenèse des lymphomes de Burkitt endémiques et des carcinomes du nasopharynx en Afrique. (1, 10)

Plus récemment, son rôle a été mis en évidence dans le développement de LNH chez les sujets immunodéprimés (sidéens et greffés) et de maladies de Hodgkin chez les sujets immunocompétents. (11)

Ce virus est ubiquitaire : 80 à 90 % de la population mondiale adulte possède des anticorps anti-EBV et 20 à 30 % sont excréteurs asymptomatiques du virus. (9, 11)

*** Lymphome de Burkitt endémique et EBV**

Quatre-vingt seize pour cent des lymphomes de Burkitt endémiques présentent des marqueurs viraux de l'EBV dans les cellules tumorales associés à des taux d'anticorps sériques très élevés. (2)

Il semble que l'âge de l'infection par l'EBV ait une incidence sur son potentiel carcinogène. En effet, en Afrique tropicale et particulièrement en Ouganda, les enfants sont fréquemment infectés avant l'âge de 3 ans et, dans ces régions, c'est le lymphome de Burkitt qui est véritablement endémique. En revanche, en Asie du sud-est, où l'infection survient plus tardivement, les lymphomes de Burkitt sont plus rares et, *a contrario*, les carcinomes du nasopharynx sont quasiment endémiques. (1, 2)

Sa distribution géographique suit celle de l'endémie palustre, suggérant le rôle de cofacteur du *Plasmodium* dans la carcinogenèse. (2)

*** Lymphome de Burkitt sporadique et autres lymphomes EBV induits**

En Europe, où les lymphomes de Burkitt sont sporadiques, chez les patients immunocompétents, seulement 10 à 20 % des cas sont associés à l'EBV. (2, 12)

L'EBV serait même, dans une étude danoise portant sur 520 cas, plus souvent associé à des LMNH de phénotype T que de phénotype B. Ceci peut paraître étonnant en raison du tropisme plus important de l'EBV pour les lymphocytes B matures, porteurs du récepteur CR 2 (= CD 21), récepteurs dont les lymphocytes T périphériques matures sont dépourvus (seuls les lymphocytes T immatures centraux le possèdent). (2, 10, 12, 13)

Parmi les lymphomes de phénotype T, seulement certains types histologiques seraient liés à l'EBV, en l'occurrence les LNH T pléomorphes, les LNH T angio-immunoblastiques et les LNH T lympho-épithélioïdes (lymphomes de Lennert). Dans cette étude, la recherche de l'EBV est toujours négative dans les LNH T lymphoblastiques, les LNH T anaplasiques à grandes cellules CD 30 + et le *mycosis fongoïde*. (10)

Enfin, dans ces cas, la positivité de la recherche de l'EBV serait un facteur de pronostic défavorable puissant, juste après le *performance status* et l'âge, avant la présence de signes généraux, le stade clinique avancé (III et IV) et le taux élevé des LDH (lactate-déshydrogénase). (10)

* Lymphomes EBV induits des immunodéprimés

Chez les greffés, porteurs d'une immunodépression acquise par leur traitement, 90 % des lymphomes sont liés à l'EBV.

Chez les sidéens, l'EBV est impliqué de façon variable dans la genèse tumorale, en fonction du type histologique du lymphome d'une part, et de sa localisation, d'autre part :

- 20 à 50 % des lymphomes de Burkitt sont associés à l'EBV
- 65 à 90 % des LMNH à grandes cellules immunoblastiques sont associés à l'EBV
- 90 % des lymphomes cérébraux primitifs expriment l'EBV. (2, 14)

Le virus peut être retrouvé dans les cellules, soit sous forme latente, soit sous forme répliquante.

En résumé, l'EBV joue un rôle certain dans la lymphomogénèse, mais il n'est probablement pas le seul facteur responsable de la transformation de la cellule cancéreuse. D'autres cofacteurs interviennent sûrement, dont l'importance relative reste encore à déterminer.

2.1.2. HTLV 1

Historiquement, le HTLV 1 est le premier virus à avoir été associé à une tumeur maligne chez l'homme.

C'est un rétrovirus à ARN (acide ribonucléique), oncogène, capable de transformer, *in vitro*, les cellules infectées en cellules cancéreuses. Sa cellule cible est le lymphocyte T. (15)

Il est aujourd'hui fortement impliqué dans les lymphomes leucémiques à cellules T de l'adulte au Japon et aux Caraïbes, où l'infection par ce virus est endémique.

Dans ces zones d'endémie, une séropositivité est retrouvée dans 80 à 90 % des cas des leucémies/lymphomes à cellules T de l'adulte.

L'incidence de ce type de lymphome est d'autant plus élevée qu'il survient à un âge précoce, tout particulièrement en période périnatale. Ce risque est évalué de 3 à 5 %, avec une latence d'apparition de 20 à 40 ans. (2, 8, 16)

Le HTLV 2 n'a, quant à lui, pas fait la preuve de façon irréfutable de son pouvoir oncogène chez l'homme. (1)

2.1.3. VIH et SIDA

Le risque de LMNH est nettement plus élevé chez les patients séropositifs pour le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) que dans la population générale. (1, 2)

Depuis le début des années 1980, date de début de l'épidémie de SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquise), l'incidence des lymphomes a augmenté de façon dramatique. Le risque de développer un lymphome pour un patient

sidéen est de 165 à 191 fois plus élevé que dans la population générale d'âge équivalent, estimé à 1 % par an. (2, 3, 17, 18)

L'âge moyen de survenue se situe entre 30 et 39 ans, ce qui correspond à la répartition par âge du SIDA, contrairement à la population générale où le pic de fréquence se situe entre 55 et 60 ans.

L'impact de l'épidémie est surtout flagrant aux Etats-Unis, dans la population homosexuelle masculine. Par exemple, dans l'Etat de New-York, l'incidence est passée de 12,3 à 31,8 / 100.000 habitants / an entre 1980 et 1984. (18)

La fréquence est telle, que la survenue d'un LNH est considérée comme un critère diagnostique de passage en phase de SIDA avéré, au même titre que les infections opportunistes. (2, 19)

Les lymphomes représentent actuellement la deuxième cause de mortalité dans cette population à risque, juste après le sarcome de Kaposi. Parallèlement, l'incidence du sarcome de Kaposi n'a pas augmenté. (2)

Depuis l'augmentation de l'efficacité des anti-rétroviraux et, plus précisément, depuis l'avènement de la trithérapie, la survie des sidéens a considérablement progressé. Le risque de LMNH a parallèlement augmenté, d'autant plus que l'immunodéficience reste souvent très profonde malgré le traitement. (1, 2)

Les lymphomes du SIDA ont plusieurs caractéristiques :

- les localisations extraganglionnaires sont fréquentes et représentent 2/3 des cas (localisations neuro-méningées, digestives, médullaires, au niveau des séreuses)
- ce sont des LMNH de haut grade de malignité : 30 à 40 % de LNH de type Burkitt ou Burkitt-like, 20 à 30 % de LNH à grandes cellules ou immunoblastiques avec ou sans différenciation plasmocytaire
- dans la plupart des cas, les cellules lymphomateuses sont de phénotype B.

L'épidémie de SIDA joue donc un rôle considérable dans l'augmentation d'incidence des lymphomes dans la population sidéenne. Elle en est probablement à elle seule, responsable. (1, 2, 20, 21, 22, 23, 24)

2.1.4. Virus des hépatites

* Hépatite C

Un à 2 % de la population générale est infectée par le virus de l'hépatite C (VHC). Ce virus, à la fois hépatotrope et lymphotrope, a déjà été associé à des manifestations auto-immunes dont les cryoglobulinémies mixtes de type II et la macroglobulinémie de Waldenström. (25, 26, 27, 28, 29, 30, 31)

Récemment, plusieurs auteurs ont accordé un rôle au VHC dans la genèse de lymphomes.

L'infection peut engendrer une stimulation chronique du système immunitaire, une prolifération d'abord poly- puis monoclonale de lymphocytes, et enfin évoluer vers un syndrome lymphoprolifératif de phénotype B. (25, 26, 28, 32, 33, 34, 35)

Des études récentes italiennes ont retrouvé l'ARN du VHC chez 9 à 32 % de patients porteurs de LNH. En comparaison, seulement 3 % des patients atteints de maladie de Hodgkin ont une sérologie positive. (25, 26, 28, 36)

D'autres études américaines, anglaise, française, allemande ne confirment pas ces résultats. (33, 34, 37)

Seules certaines histologies seraient liées au VHC, en l'occurrence les lymphomes de la zone marginale et les lymphomes plasmocytoides, mais jamais de lymphomes de phénotype T. (37)

Une étude israélienne récente montre que le traitement antiviral (RIBAVIRINE et INTERFERON) permet l'obtention de rémission de ces lymphomes avec disparition de la monoclonalité B dans la plupart des cas. (37)

En résumé, l'étude de la littérature retrouve des résultats très contradictoires et il est actuellement impossible d'affirmer avec certitude si le VHC peut engendrer des LNH.

S'il intervient dans la carcinogenèse, plusieurs hypothèses ont été émises. Son rôle est probablement indirect dans la mesure où il ne peut pas intégrer son ARN dans le génome de la cellule hôte. (2, 26, 28)

*** Hépatite B**

La prévalence de l'hépatite B serait identique dans la population générale et chez les patients porteurs de LNH. (26)

2.1.5. Autres virus

D'autres virus sont probablement impliqués dans la genèse des lymphomes.

⇒ Une étude réalisée dans l'Iowa a permis de retrouver un risque de LMNH 2,2 fois supérieur chez les patients transfusés par rapport à la population générale, sans qu'aucun virus n'ait pu être mis en évidence. Ce risque diminuerait au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la transfusion. (3)

⇒ L'HHV 8 (Human Herpes Virus 8) a récemment été impliqué dans la survenue de sarcome de Kaposi chez des patients sidéens, mais aussi chez des patients présentant une sérologie VIH négative. (38, 39, 40, 41)

Ce virus, appelé aussi KSHV (Kaposi Sarcoma Herpes Virus = virus associé au sarcome de Kaposi), appartient à la famille des gamma-virus (sous-famille de virus herpès qui se répliquent dans les cellules lymphoïdes comme l'EBV). Il a également été retrouvé dans une forme très particulière de LMNH associé aux séreuses. (40)

Les lymphomes liés à l'HHV 8 sont caractérisés par :

- leur présentation clinique (épanchements pleuraux, péricardiques et péritonéaux) chez des patients VIH positifs ou non, sans aucune masse tumorale individualisable
- leur morphologie immunoblastique ou anaplasique à grandes cellules
- leur immunomarquage, qui est remarquable, car les marqueurs B et T sont négatifs. En revanche, l'antigène pan-leucocytaire CD 45 est positif, et il

existe un remaniement constant des gènes des immunoglobulines (ce qui a permis de relier ces LMNH à la lignée B). (3, 38, 39, 40)

2.2. MALADIE BACTERIENNE CHRONIQUE ET INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*

Cinquante pour cent de la population mondiale est porteuse d'*Helicobacter pylori*. Le portage est souvent asymptomatique, mais ce micro-organisme peut engendrer des ulcères duodénaux et gastriques et des gastrites hypertrophiques. Son éradication en prévient les récives. (42)

Par ailleurs, *Helicobacter pylori* peut, par stimulation antigénique chronique, provoquer le développement d'un syndrome lymphoprolifératif de l'estomac : le lymphome primitif gastrique de type MALT de bas grade de malignité, dont l'évolution peut se faire vers une transformation en LNH de haut grade de malignité. (2, 42, 43, 44, 45)

Dans 60 % des cas, ce type de LNH est associé à une gastrite chronique à *Helicobacter pylori*, et celui-ci est retrouvé dans 90 % des cas de LMNH gastrique de type MALT de bas grade de malignité. (2, 43)

Dans les formes localisées, l'éradication de ce germe par un traitement spécifique antibiotique (association CLARITHROMYCINE et AMOXICILLINE ou METRONIDAZOLE) et antiacide par un inhibiteur de la pompe à protons peut faire disparaître complètement, macroscopiquement et microscopiquement le LNH. (2, 43)

Cette histologie de LMNH peut être retrouvée dans d'autres organes, notamment dans les glandes exocrines (glandes salivaires) ou endocrines (thyroïde). Cependant, *Helicobacter pylori* ne peut alors, *a priori*, pas être en cause. Ces LNH se développeraient dans les suites d'une stimulation antigénique chronique dans le cadre de pathologies auto-immunes tels que le syndrome de Gougerot-Sjögren et la thyroïdite de Hashimoto (*cf* paragraphe 2.3.2.3.). (46)

2.3. DEFICITS IMMUNITAIRES

Trois types de déficits immunitaires peuvent être distingués :

- les déficits immunitaires congénitaux (syndrome de Wiskott-Aldrich, ataxie-télangiectasies, déficit immunitaire de type commun variable, déficit immunitaire combiné sévère, syndrome de lymphoprolifération lié au chromosome X...)
- les déficits immunitaires acquis, soit induits par des virus (VIH), soit induits par des thérapeutiques immunosuppressives (patients transplantés d'organes)
- les déficits immunitaires liés à une pathologie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren, maladie cœliaque, thyroïdite de Hashimoto...), pathologies pour lesquelles un traitement immunosuppresseur est parfois nécessaire.

Dans chacun de ces trois groupes, nous constatons une augmentation de l'incidence des LMNH.

2.3.1. Déficits immunitaires congénitaux

Selon les études, 12 à 25 % des patients porteurs d'un déficit immunitaire congénital risquent de développer un cancer, au premier rang desquels se situent les LMNH de phénotype B.

Désormais, grâce aux traitements prophylactiques et curatifs des infections, l'espérance de vie après le diagnostic de ces affections a beaucoup progressé. Les lymphomes représentent donc une complication très sévère et potentiellement fatale dans leur évolution.

L'infection par le virus d'Epstein-Barr est considérée comme un cofacteur important dans la pathogénie de ce type de lymphomes.

D'autres anomalies peuvent être impliquées, tels que des troubles majeurs de l'immunorégulation et de la production de cytokines, et des anomalies génétiques (anomalies de réarrangement des gènes des immunoglobulines, anomalies de réarrangement du gène des récepteurs T des lymphocytes).

Le plus souvent, ces lymphomes sont de forme diffuse, de haut grade de malignité avec atteinte ganglionnaire initiale et surviennent à un très jeune âge. (47)

2.3.2. Déficits immunitaires acquis

2.3.2.1. VIH et SIDA

Le rôle du VIH dans le développement des LMNH a déjà été décrit dans le paragraphe 2.1.3.

2.3.2.2. Thérapeutiques immunosuppressives chez les greffés

En 1969, Mc Khann et *al.* décrivaient, pour la première fois, une augmentation de l'incidence des cancers chez les greffés rénaux, suivi par Penn et *al.*, qui reportaient 5 cas de LMNH. Depuis, il est établi que l'immunodépression induite par les traitements immunosuppresseurs des greffés prédispose au développement de cancers *de novo*. (48)

La fréquence des cancers chez les patients transplantés d'organes est beaucoup plus importante que dans la population générale.

Souvent, il s'agit de cancers dont l'incidence est faible (angiosarcome de Kaposi par exemple).

Actuellement, la prévalence des cancers chez les greffés est de 6 %. Les lymphomes en représentent 21 %, dont 93 % de LMNH (contre 65 % dans la population générale). (48)

Certaines caractéristiques sont remarquables :

- 69 % de ces LMNH se développent en dehors des ganglions (contre 24 à 48 % dans la population générale)
- l'atteinte du système nerveux central, et surtout du cerveau (avec des localisations multiples), est beaucoup plus fréquente (28 % des cas) que dans la population générale (1 % des cas). (49)

L'incidence varie en fonction de l'organe greffé : 1 % après greffe rénale, 1,8 % après greffe cardiaque, 2,2 % après greffe hépatique et 4,6 % après greffe cœur/poumons. (50)

En 1993, Opelz et *al.* ont publié une large étude multicentrique européenne et américaine, portant sur près de 50.000 patients greffés cardiaques ou rénaux. Leur travail a permis de définir plusieurs caractéristiques de ces lymphomes :

- ils sont beaucoup plus fréquents dans la première année qui suit la greffe (194 des 317 cas de LMNH). Après la première année, la prévalence diminue très rapidement avec le temps
- leur fréquence est plus élevée après une greffe cœur/poumons qu'après une greffe cardiaque, et plus encore, qu'après une greffe rénale, suggérant que l'intensité du traitement anti-rejet, donc l'importance du niveau d'immunodépression, en favorise le développement
- l'incidence des LMNH après greffe est plus importante en Amérique du Nord qu'en Europe, ce qui laisse supposer que les thérapeutiques immunosuppressives sont plus lourdes outre-Atlantique.
- la fréquence des LMNH est accrue lors de l'utilisation d'OKT 3 (anticorps murin dirigé contre le récepteur CD 3 engendrant une diminution majeure du nombre de lymphocytes CD 3+ circulants) ou de sérum anti-lymphocytaire comme traitement anti-rejet, quels que soient l'organe greffé ou le pays où est réalisée la transplantation. Swinnen et *al.* avaient déjà publié, en 1990, une étude montrant une très nette augmentation de l'incidence des LMNH après greffe cardiaque lors de l'utilisation d'OKT 3 (11,4 % d'incidence avec OKT 3 *versus* 1,3 % sans, avec une différence statistiquement très significative, $p = 0,001$). Le risque est alors dose dépendant, maximal pour une dose cumulée supérieure ou égale à 75 mg. Enfin, le LMNH surviendrait d'autant plus tôt que la thérapeutique immunosuppressive est plus puissante. (49, 50)
- le risque varie avec le type de traitement immunosuppresseur : il est maximal lors de l'utilisation de l'association CICLOSPORINE/AZATHIOPRIME, avec ou sans corticoïdes, par rapport à toute autre association médicamenteuse, hormis l'utilisation d'OKT 3. La qualité du contrôle des taux sériques de CICLOSPORINE est primordiale car elle diminuerait ce risque, à condition d'être très rigoureuse. (50, 51)

Ainsi, pendant la première année suivant la transplantation, 0,2 % des greffés rénaux et 1,2 % des greffés cardiaques risquent de développer un LMNH, soit une incidence 20 à 120 fois supérieure à celle de la population générale. A partir de la deuxième année, la fréquence diminue rapidement, aux alentours respectivement de 0,04 % par an et 0,3 % par an chez les greffés rénaux et cardiaques. (51)

Enfin, parmi les greffés rénaux, la pathologie rénale initiale, l'âge de la greffe et l'âge du donneur ne modifient pas l'incidence. Si le greffon ne provient pas d'un donneur vivant et si le patient bénéficie de plusieurs greffes successives, le risque de développer un lymphome est accru. (52)

2.3.2.3. Déficits immunitaires liés à une pathologie auto-immune

De nombreuses pathologies auto-immunes peuvent engendrer un déficit immunitaire : polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus érythémateux disséminé, thyroïdite de Hashimoto, maladie cœliaque, sarcoïdose, maladie de Crohn...

Dans toutes ces pathologies, le risque de développer un LMNH est accru par rapport à la population générale. De surcroît, il faut y ajouter celui engendré par les traitements immunosuppresseurs qui peuvent être nécessaires pour contrôler ces maladies.

*** Polyarthrite rhumatoïde**

Pour la polyarthrite rhumatoïde, le risque est 4 fois plus important que dans la population générale. L'hypothèse la plus communément admise dans la pathogénie de ces lymphomes est une stimulation antigénique persistante de l'organisme. Si un traitement par AZATHIOPRIME ou CYCLOPHOSPHAMIDE est entrepris, ce risque devient 10 fois plus élevé que dans la population générale. (2)

*** Syndrome de Gougerot-Sjögren**

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une maladie inflammatoire auto-immune chronique, caractérisée par un syndrome sec avec atteinte des glandes lacrymales (xérophtalmie) et des glandes salivaires (xérostomie). Sa prévalence est de l'ordre de 0,2 à 1,4 % dans la population générale.

Le risque de LMNH dans cette pathologie est environ 44 fois plus élevé que dans la population générale.

Seulement 10 % des patients développent un lymphome dans l'évolution de leur maladie, ce qui donne une incidence de 64 cas / 1.000 SGS / an.

Le risque est corrélé à l'importance de la maladie. En l'absence d'inflammation de la parotide, le risque est multiplié par 12. Si celle-ci existe, le risque est multiplié par 40 et, si elle nécessite d'avoir recours à une radiothérapie, le risque est multiplié par 300 (sachant que cette augmentation de risque n'est pas liée à la radiothérapie elle-même). (23, 52, 53)

Le tableau n° 1 (page 40) résume les risques relatifs (RR) de développer un LMNH en fonction des différentes pathologies.

Elevé (RR > 15)	Intermédiaire (2 < RR < 15)	Faible (RR < 2)
Greffes rénales multiples	Greffe apparentée	Splénectomie
Transplantation d'organe de cadavre	Syndrome sec de gravité moyenne	Sarcoïdose
Syndrome sec grave	Maladie de Crohn	Asthme
Syndrome de Wiskott-Aldrich	Infection VIH récente	Chimiothérapie, radiothérapie
Ataxie-télangiectasie	Polyarthrite rhumatoïde	Lupus systémique
Infection VIH de longue date		

Tableau n° 1 : Risque relatif (RR) de développer un LMNH en fonction de la pathologie (52)

2.4. REGIMES ALIMENTAIRES

L'alimentation est sûrement l'ensemble le plus riche et le plus complexe de substances auxquelles l'organisme peut être exposé. De plus, cette exposition peut varier dans le temps, selon l'endroit, en qualité et en quantité. (5)

Certains régimes alimentaires peuvent favoriser le développement de cancers (côlon, sein). Cependant, peu de données sont actuellement disponibles pour tenter d'apprécier l'influence de ce facteur sur le développement des lymphomes.

La mortalité par LMNH est plus importante dans les classes socio-économiques élevées des pays industrialisés (Europe du Nord, Amérique du Nord, Nord des Etats-Unis). Dans cette population, existe souvent une suralimentation avec une hyper-consommation de graisses, de protéines animales et des régimes hyper-caloriques. (5)

En 1989, a été publiée une étude réalisée dans le Nord-Est de l'Italie portant sur 208 cas de LMNH et un nombre équivalent de cas-témoins. L'objectif était de mettre en évidence une éventuelle association entre la consommation de 14 aliments, d'alcool et le tabagisme avec le risque de développer un lymphome. Franceschi et *al.* ont montré une augmentation de risque de LMNH en cas de consommation importante de foie, de lait, de beurre et d'huiles (surtout poly-insaturées). (54)

En revanche, la consommation de pain complet et de pâtes semble diminuer ce risque et, à un moindre niveau, la consommation de légumes verts et de carottes. Ces résultats restent valables en tenant compte des autres facteurs de risque, de l'âge, du sexe, du niveau d'éducation et du tabagisme. (54)

En 1990, une étude norvégienne, portant sur 15.914 personnes suivies pendant 11,5 ans, a confirmé une association positive entre la consommation de lait (≥ 2 verres par jour) et le risque de LMNH, association plus forte chez les sujets non fumeurs résidant en milieu urbain. (1)

Enfin, il a été établi chez l'animal (le rat et la souris) que la modification de la composition de l'alimentation en protéines et en acides gras agit sur les fonctions immunitaires et peut modifier le développement de LMNH. Les rats « obèses » développent plus de tumeurs cancéreuses. Les lymphomes sont plus fréquents chez les rats dont l'alimentation est plus riche en protéines. Le risque de tumeurs est également augmenté en cas de dénutrition chronique, en raison de l'état d'immunodépression que celle-ci provoque. (5)

Sur la base de ces constatations, Zhang *et al.*, ont réalisé une étude, débutée en 1980, portant sur 88.410 femmes âgées de 34 à 60 ans et suivies pendant 14 ans. Les résultats, publiés en 1999, confirment l'existence d'une association statistiquement significative, entre le risque de développer un LMNH et la surconsommation de protéines animales et de graisses poly-insaturées, association qui reste statistiquement significative après ajustement sur l'âge et les autres facteurs de risque connus. (55)

En résumé, personne ne peut affirmer, actuellement, à quel point les facteurs alimentaires sont réellement impliqués dans le développement des LMNH. Ils peuvent peut-être expliquer les variations géographiques de l'incidence des lymphomes.

2.5. EXPOSITION PROFESSIONNELLE

De nombreuses études ont été réalisées sur le risque de développer un LMNH en fonction d'une exposition professionnelle. Parmi elles, la plupart porte sur les activités agricoles et sur l'industrie du pétrole. (1, 2)

2.5.1. Activité agricole et pesticides

Plusieurs publications concordent et montrent une augmentation statistiquement significative du nombre de cancers et, particulièrement de LMNH chez les ouvriers du monde agricole (horticulture, exposition aux produits phyto-sanitaires). (1)

De nombreuses substances, potentiellement carcinogènes, peuvent être impliquées : pesticides, fongicides, herbicides, solvants, poussières, virus animaux. (2, 56)

Les pesticides sont le plus souvent incriminés.

Cependant, l'interprétation des résultats doit être prudente pour plusieurs raisons :

- l'exposition fait intervenir de multiples produits successifs ou concomitants, dont certains ne sont plus utilisés, car interdits, en raison de leur toxicité
- la durée et le délai d'exposition sont variables
- de nombreuses professions peuvent être exposées au-delà de la production, de la préparation et de l'utilisation agricole de ces substances (industries des farines, du bois...). (1, 57, 58, 59)

Il n'existe donc pas encore, à l'heure actuelle, de consensus sur :

- la valeur quantitative du risque
- les matières responsables. (1)

Selon les études, le risque relatif varie de 0,6 à 2,6. (60)

2.5.1.1. Phénoxyherbicides

Les premières études américaines, réalisées au Kansas et au Nebraska, au début des années 1980, ont montré une augmentation significative du risque de développer un LNH chez les ouvriers préparant et/ou utilisant les herbicides à base d'acide phénoxyacétique, et surtout d'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4 D), avec un *odds-ratio* respectivement de 1,6 et 1,5. (1, 2, 60)

Cet excès de risque pourrait être plus important pour certaines formes histologiques de LNH (diffus à grandes cellules B) et certaines localisations, notamment cutanées (*odds-ratio* de 10 dans une étude suédoise). (60)

La durée d'exposition intervient également, avec un risque maximal si l'exposition cumulée annuelle est supérieure ou égale à 21 jours (risque multiplié par 3 à 7 selon les études). (2, 60, 61)

Le risque diminue lorsque le délai après l'exposition augmente. (57, 62)

2.5.1.2. Insecticides organophosphatés

Le risque de LMNH semble accru (multiplié par 2), surtout si l'exposition aux insecticides organophosphatés dure plus de 21 jours par an.

Les professions à risques sont : les agriculteurs, les ouvriers de l'industrie des farines, de l'automobile et des résines synthétiques. (63)

Les organophosphates sont capables d'inhiber certaines enzymes, dont les sérines-estérases, qui jouent un rôle dans les fonctions cytolytiques des lymphocytes T, NK et des monocytes. Or, ces cellules interviennent dans l'immunité cellulaire pour protéger l'organisme des virus mais aussi des cellules pré-cancéreuses et cancéreuses. (63)

Par ailleurs, des anomalies chromosomiques ont été retrouvées chez les personnes utilisant ces substances. (63)

Il s'agit donc là de deux mécanismes de lymphomogénèse possibles, seuls ou associés.

2.5.1.3. Fongicides et pesticides fumigènes

L'exposition aux fongicides et aux pesticides fumigènes concerne plus particulièrement les minotiers.

Le risque de LMNH est accru après exposition à ces produits. (2)

De plus, ces produits favoriseraient certaines anomalies chromosomiques impliquées dans les LNH, notamment des réarrangements touchant les chromosomes 14 (14q32) et 18 (18q21). (2)

2.5.1.4. Virus animaux

Nombreuses sont les professions qui peuvent être exposées aux virus animaux : éleveurs, ouvriers des abattoirs, inspecteurs alimentaires, vétérinaires...

Plusieurs travaux ont déjà été publiés concernant le risque de cancers et ces infections virales chez l'animal.

Par exemple, le rétrovirus de type C exogène, agent étiologique de la forme adulte du lymphosarcome bovin, est très proche du HTLV 1. Ce virus peut être retrouvé dans la nourriture et le lait non pasteurisé. Or, il a été montré *in vitro*, qu'il pouvait infecter les cellules humaines et provoquer la formation de *syncytium* dans les cultures cellulaires. (56)

2.5.1.5. Dioxines

Souvent, les dioxines sont des contaminants des phénoxy-herbicides, et il est alors difficile d'établir un lien de causalité directe avec les lymphomes.

Suite à la catastrophe de Séveso en 1976, il semble que le risque de développer un LNH après exposition ne soit pas supérieur à celui de la population générale non exposée. (1, 57, 62)

2.5.2. Solvants et dérivés de l'industrie pétrochimique

Les résultats des études portant sur l'exposition aux solvants organiques et aux produits dérivés de l'industrie pétrochimique sont contradictoires.

Cependant, le risque de développer un LMNH chez les travailleurs exposés semble plus élevé (études cas/témoins), il serait multiplié par un facteur 1,3 à 2. (1, 2)

D'après une étude américaine réalisée dans les Etats de l'Iowa et du Minnesota, l'exposition au benzène favoriserait la survenue de LNH folliculaires et diffus. L'exposition à d'autres solvants (formaldéhyde) et aux huiles mécaniques engendrerait respectivement les LNH diffus et les LNH folliculaires. (2, 62)

Des études cytogénétiques ont montré des réarrangements du chromosome 14 (14q32) après exposition aux solvants. (2)

2.5.3. Industrie du bois

Les métiers du bois regroupent de multiples professions allant du forestier au à l'ouvrier de papeterie en passant par le menuisier.

Le risque de LMNH apparaît augmenté dans ces professions, mais les facteurs responsables ne sont pas encore identifiés : poussières de bois ?, pesticides ?, substances chimiques utilisées pour la conservation du bois (créosotes, pesticides...) ? (2, 64)

2.5.4. Autres expositions

La littérature scientifique est très riche dans ce domaine, mais les études permettant d'identifier réellement des agents, potentiellement causals de LNH, sont rares.

Plusieurs d'entre elles sont cependant intéressantes :

- une étude australienne a montré que le risque de développer un LNH chez les mineurs de charbon est multiplié par 3,3 (étude de cohorte)
- une étude américaine, réalisée dans le cadre de l'industrie des farines, a montré une augmentation de l'incidence des LNH, mais l'agent responsable serait les pesticides
- plusieurs études ont porté sur l'utilisation (professionnelle ou non) de teintures capillaires. Le risque serait réel de pouvoir provoquer le développement d'une pathologie hématologique maligne, notamment de lymphome, risque qui serait d'autant plus élevé que la coloration est foncée, que la durée d'utilisation est longue et que la coloration est permanente par rapport aux colorations semi-permanentes. (61)

Ces études sont toutes très complexes avec de multiples comparaisons statistiques et il est donc impossible d'établir des liens de causalité avec certitude.

2.6. RADIATIONS IONISANTES

Une exposition à des radiations ionisantes peut, secondairement, engendrer une leucémie aiguë. En revanche, il n'a jamais été démontré avec certitude que celle-ci puisse induire un lymphome, hodgkinien ou non.

* Exposition accidentelle

Plusieurs études contradictoires portant sur les survivants des deux explosions nucléaires de 1945 à Hiroshima et Nagasaki ont été publiées. Alors que le risque relatif de développer une leucémie aiguë après une exposition de 1 gray sur tout l'organisme est évalué à 6, celui de développer un LMNH est de 0,95. D'autres publications, plus récentes, donnent des résultats différents mais sont plus discutables sur le plan dosimétrique, les définitions des doses reçues n'étant pas superposables. Une dose supérieure à 100 rads serait nécessaire pour qu'il existe un risque de développer un LMNH. (1, 65, 66)

* Radiothérapie

Dans le cadre de la radiothérapie, les études réalisées après traitement de cancers ORL, utérins ou de pathologies bénignes (spondylarthrite ankylosante) ne montrent pas d'augmentation d'incidence de LMNH chez ces patients. (1, 2, 65)

En revanche, une association chimiothérapie/radiothérapie peut augmenter le risque de développer un lymphome, notamment après traitement d'une maladie de Hodgkin. (1, 2)

* Radiodiagnostic

L'exposition à des radiations ionisantes au cours des examens de radiodiagnostic est très faible et ne semble pas augmenter le risque de développer un LMNH. (1, 65)

* Isotopes radioactifs

L'utilisation d'isotopes radioactifs, tel que l'Iode 131, au cours d'examens à visée diagnostique ou thérapeutique, n'accroît pas le risque de LMNH. En effet, la dose reçue par les organes, autres que la thyroïde, est souvent très faible (< 50 centigrays pour les doses thérapeutiques, < 10 milligrays pour les doses diagnostiques). (67, 68)

* Résidence à proximité d'une centrale nucléaire

Nombreuses sont les publications sur les risques encourus par les personnes résidant à proximité d'une centrale nucléaire. Les résultats sont à nouveau contradictoires et difficiles à interpréter dans la mesure où sont souvent confondus les risques de leucémies aiguës et de lymphomes. (1, 2, 69, 70, 71)

Enfin, une étude danoise anecdotique a retrouvé une augmentation du risque de LNH chez les enfants exposés à des champs magnétiques induits par les lignes à haute tension. (72)

2.7. TABAGISME

La plupart des études n'ont pas mis en évidence d'augmentation de risque de lymphome chez les fumeurs.

Cependant, une étude de Brown et *al.*, en 1991, montre que la consommation de tabac entraîne une augmentation modérée du risque de LNH de haut grade de malignité ainsi que de LNH inclassables.

Aucun lien n'est établi avec la durée du tabagisme et la dose consommée. (1)

2.8. MEDICAMENTS

Outres les médicaments immunodépresseurs (*cf* première partie, paragraphe 2.3.2.2.), de nombreuses autres molécules ont été impliquées dans la survenue de LMNH :

- l'aspirine utilisée à doses antalgiques
- les antibiotiques
- la nitrofurantoïne
- les digitaliques
- les corticoïdes
- les hormones thyroïdiennes
- les tranquillisants (pour une durée de prise supérieure à 2 mois)
- le traitement hormonal substitutif œstrogénique de la ménopause à long terme

- les hydantoïnes (rôle très controversé).

Toutefois, pour l'ensemble de ces médicaments, aucune preuve formelle n'est disponible dans la littérature permettant d'affirmer leur potentiel rôle oncogène. Il est par ailleurs possible que ce soit la maladie pour laquelle ces produits sont prescrits qui constitue un terrain prédisposant à la survenue d'un lymphome. (6, 73)

2.9. EXPOSITION SOLAIRE

Dans la mesure où l'exposition solaire, et plus particulièrement aux ultraviolets, peut engendrer des altérations du système immunitaire, le soleil peut donc constituer un facteur de risque de LMNH.

Sur ces constatations, Bentham et *al.* ont réalisé une étude en Angleterre et en Ecosse et ont trouvé une association statistiquement significative entre le degré d'exposition solaire et le risque de LMNH. Une autre étude américaine infirme ces résultats, d'où l'impossibilité de conclure sur le rôle de l'exposition solaire dans l'augmentation de l'incidence des LMNH. (2, 73, 74)

2.10. SUSCEPTIBILITE GENETIQUE

Les personnes présentant des antécédents familiaux de pathologies lymphoprolifératives malignes, et particulièrement de LMNH, présenteraient elles-mêmes, des risques accrus de lymphome. Ce risque serait 3 à 4 fois plus élevé que celui de la population générale, s'il existe plus de 2 cas dans la famille.

Ces patients seraient également plus sensibles aux facteurs de risque environnementaux de développer un lymphome.

Cependant, à l'heure actuelle, les études menées sont insuffisantes pour permettre de se faire une idée précise sur l'importance relative des facteurs génétiques et familiaux d'une part, et sur l'influence des facteurs environnementaux, d'autre part. (1, 75)

2.11. LYMPHOMES SECONDAIRES

Les lymphomes secondaires sont définis par un délai supérieur ou égal à un an, par rapport au diagnostic et au traitement d'un premier cancer. Dans le cas contraire, ils sont considérés comme un deuxième cancer synchrone ou une deuxième maladie.

Ils ont été tout particulièrement étudiés après maladie de Hodgkin, en raison de son excellent pronostic et donc des possibilités de suivi à long terme (contrairement aux tumeurs solides, à l'exception près des tumeurs germinales, dont le pronostic est également excellent, mais dont la rareté rend les cas de LMNH secondaires anecdotiques). (76)

Les lymphomes secondaires se caractérisent par une atteinte extraganglionnaire primitive plus fréquente (digestive, cérébrale et méningée), un type histologique agressif (immunoblastique, à grandes cellules, à petites cellules non clivées) et un âge et un stade avancés au diagnostic, ce qui rend le pronostic plus péjoratif que celui d'un LMNH *de novo*.

Ils représentent environ 3 % des LNH. Leur prévalence est de 4,4 % à 10 ans après le traitement d'une maladie de Hodgkin, risque relatif environ égal à celui d'une leucémie aiguë secondaire. L'incidence cumulative est de 1 % à 10 ans et de 3 % à 20 ans avec une médiane de survenue à 90 mois. Elle augmenterait avec le temps, le risque de LMNH devenant plus important que celui de leucémie aiguë secondaire après 10 ans.

Les lymphomes secondaires seraient moins fréquents après un cancer ou une leucémie aiguë dans l'enfance. (77)

En raison de leur rareté, les facteurs de risque sont difficiles à mettre en évidence, d'autant plus que les études sont contradictoires. Plusieurs ont cependant pu être identifiés :

- l'âge au diagnostic : les LMNH secondaires semblent plus fréquents lorsque l'âge au diagnostic est supérieur à 30 ans. Pour d'autres auteurs, le jeune âge est lui aussi un facteur de risque (cancers de l'enfant, sauf leucémies aiguës)
- la fréquence serait plus élevée dans le sexe masculin
- le type histologique de la maladie de Hodgkin pourrait intervenir, avec une augmentation de risque pour les formes de type 1 de la classification de Lukes et Rye (« à prédominance lymphocytaire »)
- le stade initial de la maladie de Hodgkin avec un risque maximal pour les stades avancés III et IV
- les modalités de traitement avec une potentialisation de l'association chimiothérapie et radiothérapie par rapport à l'un de ces 2 traitements réalisé seul.

Plusieurs hypothèses étiologiques ont été avancées parmi lesquelles :

- la survenue d'un deuxième cancer liée au hasard
- l'évolution particulière d'un premier cancer
- des difficultés diagnostiques du premier cancer
- la conséquence du traitement du premier cancer (immunodépression acquise et surinfection virale, cancer secondaire à la chimiothérapie ou à la radiothérapie).

3. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

3.1. HISTORIQUE

1832 : Thomas Hodgkin décrit, pour la première fois, des tumeurs ganglionnaires. Parmi elles, il en isole 7 touchant la rate et les ganglions lymphatiques dont l'évolution est particulière.

1865 : Wilks propose la dénomination de maladie de Hodgkin pour ces tumeurs ganglionnaires qui ne ressemblent pas aux autres.

1893 : Kundrat est le premier à utiliser le terme de lymphosarcome pour les tumeurs primitives des ganglions lymphatiques.

1898-1902 : Sternberg et Reed décrivent l'existence de cellules géantes dans ces tumeurs qui porteront par la suite leur nom.

1928 : Oberling isole le groupe des réticulosarcomes. Ces tumeurs ganglionnaires ont pour origine les cellules du système réticulo-endothélial des ganglions.

A la même époque, Brill et Symmers isolent des formes « giganto-folliculaires » de lymphosarcome. Celles-ci ont une évolution plus lente et un aspect histologique différent.

1956 : Rappaport propose la première classification morphologique des lymphosarcomes, qu'il améliore peu à peu, jusqu'à sa publication en 1966 (Tableau n° 2). (78)

Nodulaire et/ou diffus
Lymphocytaire bien différencié
Lymphocytaire peu différencié
Mixte (lymphocytaire et histiocytaire)
Histiocytaire
Indifférencié

Tableau n° 2 : *Classification de Rappaport (78)*

Cette classification est d'un grand intérêt car elle donne une importance à l'architecture de la prolifération ganglionnaire et à ses caractéristiques cytologiques.

Elle est validée par de nombreuses études, tant sur le plan de sa valeur pronostique, que sur le traitement des différentes entités qui y sont décrites.

Elle est utilisée pendant 15 ans, mais présente deux inconvénients majeurs :

- elle isole un groupe de lymphomes dits « histiocytaires », dont l'origine lymphoïde sera démontrée plus tard
- certains sous-groupes de lymphomes n'y sont pas individualisés, tels que les lymphomes lymphoblastiques, les lymphomes de Burkitt et les lymphomes T cutanés.

1974-1982 : De nouvelles entités clinico-pathologiques sont peu à peu décrites et nous assistons à un accroissement considérable des connaissances sur le système immunitaire. Différentes nouvelles classifications se succèdent (de Dorfmann, de Lukes et Collins aux Etats-Unis) jusqu'à la première proposée en Europe par Kiel (dite aussi de Lennert). (4, 78, 79)

3.2. CLASSIFICATIONS DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS

Plusieurs classifications se succèdent rapidement jusqu'à celle utilisée aujourd'hui, reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

3.2.1. Formulation de travail à usage clinique

De 1970 à 1980, une étude coopérative internationale est réalisée, menée par le National Cancer Institute. A partir de l'étude de 1.175 cas, tous caractérisés par leurs critères cliniques et histologiques, un comité d'experts propose la formulation à usage clinique ou *Working Formulation* (WF), dont l'objectif est d'être acceptée par tous afin de faciliter les comparaisons entre les différentes études anatomo-cliniques.

Elle repose exclusivement sur des critères morphologiques et ne tient pas compte du phénotype immunologique des cellules tumorales (Tableau n° 3, page 50).

Trois groupes y sont distingués en fonction de leur évolutivité et de leur pronostic : un groupe de faible malignité, un groupe de malignité intermédiaire et un groupe de malignité élevée. (78, 80)

3.2.2. Classification de Kiel actualisée

Cette version date de 1988. Contrairement à la WF, elle prend cette fois en compte l'immunophénotypage des cellules tumorales. Cependant, elle sera très peu utilisée outre-Atlantique (Tableau n° 4, page 51). (78)

Faible malignité	A. Petits lymphocytes B. Folliculaire à petites cellules C. Folliculaire mixte à petites et à grandes cellules	Leucémie lymphoïde chronique Lymphoplasmocytoïde Zones diffuses Fibrose Zones diffuses Fibrose
Malignité intermédiaire	D. Folliculaire à grandes cellules E. Diffus à petites cellules clivées F. Diffus mixte à petites et à grandes cellules G. Diffus à grandes cellules clivées et non clivées	Zones diffuses Fibrose Fibrose Fibrose Composante épithélioïde Fibrose
Malignité élevée	H. Grandes cellules immunoblastiques I. Lymphoblastique J. A petites cellules non clivées : - Burkitt - type Burkitt	Plasmocytoïde Cellules claires Polymorphe Composante épithélioïde A noyaux convolutés A noyaux non convolutés Fibrose
Divers	Composite Mycosis fongoïde Histiocytique Plasmocytome extramédullaire Inclassable Autres	

Tableau n° 3 : Formulation de travail à usage clinique (Working Formulation) (78)

	B	T
Faible malignité	Lymphocytaire	Lymphocytaire
	Leucémie lymphoïde chronique	Leucémie lymphoïde chronique
	Leucémie prolymphocytaire	Leucémie prolymphocytaire
	Leucémie à tricholeucocytes	Mycosis fongoïde, forme à petites cellules cérébriformes
		Syndrome de Sézary
	Lymphoplasmocytaire (-cytoïde) (immunocytome)	Lympho-épithélioïde (lymphome de Lennert)
	Plasmocytaire	Angio-immunoblastique
	Centroblasto-centrocytique * folliculaire +/- diffus * diffus	Lymphome des zones T
	Centrocytique	Pléomorphe à petites cellules (HTLV 1+/-)
	Malignité élevée	Centroblastique
Immunoblastique		Immunoblastique (HTLV 1+/-)
Anaplasique à grandes cellules (Ki-1 +)		Anaplasique à grandes cellules (Ki-1 +)
Lymphome de Burkitt		
Lymphoblastique		Lymphoblastique

Tableau n° 4 : Classification de Kiel actualisée (78)

3.2.3. Classification REAL

Afin d'homogénéiser les différentes classifications américaines et européennes, un groupe d'études international des lymphomes (ILSG) a été créé, et a proposé, en 1994, la classification REAL (Revised European American Lymphoma).

Celle-ci résume les caractéristiques cliniques, histologiques, immunologiques et génétiques des lymphomes. De nouvelles entités apparaissent dans cette classification, tels que les lymphomes du manteau, les lymphomes de la zone marginale, les lymphomes du MALT et les lymphomes anaplasiques à grandes cellules, par exemple (Annexes n° 1.1. à 1.7.). (78, 81, 82)

3.2.4. Classification de l'OMS

Développée par l'EAH (European Association of Hematopathologists) et par la SH (Society of Hematopathology), la classification de l'OMS concerne toutes les pathologies hématologiques malignes. Son but est de constituer une classification standard consensuelle adoptée par toutes les équipes.

Elle reprend pour une très grande part la classification REAL. Certaines questions laissées en suspens et certaines entités, provisoirement incluses, sont précisées.

Cette classification est élargie aux hémopathies myéloïdes, histiocytaires et mastocytaires.

Elle résulte d'un consensus international plus important que celui de la classification REAL. Cette classification doit donc devenir la référence (Annexes n° 2.1. à 2.10.). (78, 83)

4. BILAN D'EXTENSION DES LMNH

Le bilan d'extension des lymphomes est primordial au moment du diagnostic mais aussi après le traitement.

Au moment du diagnostic, il permet :

- ↳ d'apprécier l'extension de la maladie
- ↳ de rechercher certaines localisations particulières d'intérêt pronostique (moelle osseuse) ou nécessitant un traitement particulier (méninges)
- ↳ de déterminer les facteurs pronostiques cliniques et biologiques
- ↳ de définir les modalités thérapeutiques.

Après le traitement, son rôle sera :

- ↳ d'évaluer la réponse au traitement
- ↳ de rechercher la persistance d'une éventuelle masse résiduelle et, le cas échéant, d'essayer de savoir s'il reste ou non du tissu tumoral actif
- ↳ de reconnaître des complications induites par le traitement
- ↳ de détecter précocement une rechute. (84, 85)

4.1. BILAN D'EXTENSION CLINIQUE

Il repose sur un interrogatoire et un examen clinique rigoureux.

➤ Recherche de signes généraux (signes B) :

- amaigrissement de plus de 10 % du poids du corps en moins de 6 mois
- fièvre supérieure à 38 °C depuis plus de 15 jours en l'absence d'infection documentée
- sueurs nocturnes profuses
- prurit généralisé (plus rarement retrouvé que dans la maladie de Hodgkin).

> Evaluation de l'indice d'activité générale

Encore appelé *performance status* (PS), cet indice d'activité générale correspond à une mesure du retentissement de la maladie sur la vie du malade. Il peut être déterminé selon plusieurs échelles. L'indice de Karnowski est précis mais de reproduction difficile d'une série à l'autre. Aussi, l'indice de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a été adapté par l'OMS et est maintenant communément utilisé dans les études (Tableau n° 5).

ECOG	
0	Absence de symptômes
1	Sujet symptomatique mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale
2	Sujet confiné dans un fauteuil ou alité moins de 50% de la journée
3	Sujet confiné dans un fauteuil ou alité plus de 50% de la journée
4	Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens

Tableau n° 5 : *Indice ECOG* (84)

> Examen clinique

L'examen clinique permet de rechercher des atteintes ganglionnaires superficielles et extraganglionnaires accessibles cliniquement, ainsi que tout autre signe induit, directement ou non, par la maladie. (84)

4.2. BILAN D'EXTENSION BIOLOGIQUE

Le bilan biologique de tout lymphome doit comprendre :

- une numération et formule sanguine à la recherche d'une phase leucémique ou d'une cytopénie évocatrice d'un envahissement médullaire
- un groupage sanguin et une recherche d'agglutinines irrégulières
- un ionogramme sanguin (natrémie, kaliémie, calcémie, phosphorémie, chlorémie et magnésémie)
- une uricémie
- un bilan rénal (urée et créatinine sériques)
- un bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine totale et directe, gamma-glutamyl-transférases)
- un bilan nutritionnel (triglycérides, cholestérol total, albumine)
- une électrophorèse des protéines plasmatiques à la recherche d'un pic monoclonal d'immunoglobulines (gammopathie d'accompagnement) et, si besoin, immuno-électrophorèse

- un bilan inflammatoire (vitesse de sédimentation et protéine C réactive)
- un dosage des LDH et de la β 2 microglobuline
- un bilan d'hémostase (Temps de Quick, Temps de Céphaline activée, fibrinogène)
- des sérologies virales : VIH 1 et 2, EBV, HTLV 1, hépatites A, B et C, CMV, HSV et VZV
- un test de Coombs direct et indirect (recherche d'une anémie hémolytique auto-immune). (84)

4.3. BILAN D'EXTENSION RADIOLOGIQUE

4.3.1. Radiographie du thorax

Une radiographie standard du thorax de face est un examen facile et peu onéreux qui permet de rechercher un élargissement du médiastin et d'étudier le parenchyme pulmonaire. Sa sensibilité est moindre que celle du scanner.

4.3.2. Scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien

Il doit être réalisé sans, et avec injection de produit de contraste iodé.

Il constitue l'examen de choix et **de référence** pour l'exploration de l'atteinte ganglionnaire sus et sous-diaphragmatique. Il permet une bonne étude des vaisseaux et des parenchymes hépatique, splénique, rénaux et pulmonaires à la recherche d'un envahissement lymphomateux (par extension locale de contiguïté ou par voie générale). Une opacification digestive (par ingestion de produit de contraste iodé ou baryté) permet l'individualisation des organes creux. (84)

4.3.3. Autres examens d'imagerie

* Echographie abdomino-pelvienne

Moins sensible que le scanner, opérateur et patient dépendante, l'échographie abdomino-pelvienne n'a d'intérêt que pour une exploration plus précise du foie, de la rate, d'adénopathie du hile hépatique ou cœliaque. Elle peut aider au diagnostic différentiel de kyste biliaire ou d'angiome hépatique en cas d'image suspecte au scanner.

* Lymphographie bipédieuse

La lymphographie bipédieuse est quasiment abandonnée. Sa seule indication est la recherche d'une atteinte iliaque dans les cas de LMNH inguinaux localisés, pour lesquels une radiothérapie seule est envisagée.

* Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'imagerie par résonance magnétique n'a pas d'indication en première intention. Elle est cependant l'examen de référence pour l'exploration d'une atteinte rachidienne ou cérébro-méningée.

Elle aurait également un intérêt pour rechercher un envahissement médullaire quand la BOM (biopsie ostéo-médullaire) est négative (résultat plus discuté selon les équipes).

Son rôle sera également discuté dans l'évaluation de masses résiduelles après traitement.

* Transit du grêle

Le transit du grêle peut être utile quand la symptomatologie est évocatrice d'une atteinte digestive.

* Scanner et IRM cérébraux

Le scanner et l'IRM cérébraux ne sont indiqués qu'en cas de point d'appel clinique.

* Scintigraphie au Gallium-67 et scintigraphie par émission de positons

La place respective des examens isotopiques dans le bilan d'extension sera largement discutée dans la troisième partie de notre travail. (84)

4.4. BILAN D'EXTENSION CYTOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE

Le bilan cytologique et histologique est indispensable, outre le diagnostic du lymphome lui-même, à la recherche de localisations extraganglionnaires.

* Biopsie ostéo-médullaire

Réalisée au niveau de la crête iliaque antérieure ou postérieure, la biopsie ostéo-médullaire est indispensable, quel que soit le type histologique du lymphome, et doit figurer dans tout bilan de LMNH.

Si l'examen histologique montre l'absence d'infiltration médullaire par le lymphome, certaines équipes recommandent d'en réaliser une seconde controlatérale, ce qui augmenterait le rendement de l'examen de 5 à 30 %.

* Ponction lombaire

La ponction lombaire est réalisée systématiquement dans le bilan d'un LMNH de haut grade de malignité. L'analyse cytologique du liquide céphalo-rachidien permet d'identifier une éventuelle atteinte méningée.

* Ponction biopsie hépatique

La ponction biopsie hépatique (PBH) est réalisée à l'aveugle, en cas d'anomalies biologiques hépatiques ou écho-guidée sur une lésion douteuse aux différents examens d'imagerie. Elle n'est pas systématique en l'absence de signes d'appel.

* Biopsies digestives endoscopiques

Les endoscopies digestives sont pratiquées afin de rechercher une atteinte digestive. Des biopsies étagées sont réalisées (estomac, duodénum, côlon). Elles permettent également de rechercher la présence d'*Helicobacter pylori* dans le bilan des lymphomes du MALT.

* Laparotomie exploratrice

Depuis l'avènement de nouvelles techniques d'imagerie fiables et performantes, la laparotomie exploratrice n'a plus sa place dans le bilan des lymphomes, sauf si une biopsie ganglionnaire n'est pas possible autrement. (84)

4.5. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

* Electrocardiogramme

L'électrocardiogramme (ECG) est nécessaire afin de rechercher des troubles du rythme ou une cardiopathie ischémique, qui pourraient contre-indiquer l'utilisation de certaines drogues de chimiothérapie (anthracyclines notamment).

* Echographie cardiaque

L'échographie cardiaque est indispensable pour évaluer la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) avant l'utilisation d'anthracyclines.

* Scintigraphie au Thallium-201

La scintigraphie au Thallium est utile chez des patients ayant de lourds antécédents cardiaques. Elle permet une évaluation plus précise de la FEVG que l'échographie.

* Explorations fonctionnelles respiratoires

Les explorations fonctionnelles respiratoires ont plusieurs indications :

- dans le bilan d'autogreffe
- avant une radiothérapie médiastinale
- quand une drogue de chimiothérapie présentant une toxicité pulmonaire doit être administrée (BLEOMYCINE par exemple). (84)

4.6. SYNTHÈSE DU BILAN D'EXTENSION

A la fin de ce bilan, il est possible de déterminer le stade du lymphome dans la classification d'Ann Arbor (Tableau n° 6, page 57).

Une idée précise du pronostic de la maladie est ainsi obtenue et les modalités thérapeutiques peuvent alors être choisies.

Stade	Définition
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou d'une seule localisation au territoire extraganglionnaire (IE)
II	Atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme (II), éventuellement associée à une atteinte extraganglionnaire de contiguïté (IIE)
III	Atteintes ganglionnaires situées de part et d'autre du diaphragme (III), accompagnées éventuellement d'une atteinte splénique (IIIS) ou d'une atteinte extraganglionnaire localisée (IIIE) éventuellement associée à une atteinte splénique (IIIES)
IV	Atteintes disséminées d'une ou plusieurs localisations extraganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire
A	Absence de signes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes)
B	Présence de signes généraux
E	Localisation extraganglionnaire

Tableau n° 6 : Classification d'Ann Arbor des LMNH (84)

nota bene :

Remarques concernant les localisations extraganglionnaires (E)

- les stades I_E et II_E (20 à 30 % des LNH) sont des LNH extraganglionnaires primitifs, avec une seule localisation extraganglionnaire
- les stades IV correspondent à des lymphomes disséminés, avec localisations extraganglionnaires. (84)

5. FACTEURS PRONOSTIQUES

Quatre catégories de paramètres sont à prendre en compte :

- l'anatomie pathologique
- les facteurs liés à la tumeur
- les facteurs liés à l'hôte
- les facteurs liés à la réponse au traitement.

5.1. L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lymphomes folliculaires ont une tendance particulière à rechuter et à se transformer en lymphomes agressifs (progression histologique). Ils sont sous-divisés en plusieurs groupes en fonction du pourcentage de grandes cellules, mais cette distinction n'est pas d'un grand intérêt pronostique.

Les lymphomes du MALT de bas grade sont de bon pronostic.

En revanche, les lymphomes du manteau sont très souvent disséminés au diagnostic avec envahissements médullaire et sanguin. Leur tableau initial est souvent peu agressif, mais ils répondent mal aux traitements et rechutent précocement.

Les lymphomes à grandes cellules sont de loin les plus fréquents et servent à la plupart des études pronostiques.

Les lymphomes T périphériques ont une tendance marquée à la rechute. Ils sont assimilés à des lymphomes à grandes cellules et doivent être traités comme tels.

Les LMNH anaplasiques à grandes cellules CD 30+ doivent être individualisés car ils sont incontestablement de meilleur pronostic que les autres lymphomes à grandes cellules.

Les lymphomes lymphoblastiques T (plus fréquents chez l'enfant et l'adulte jeune) sont proches des leucémies aiguës lymphoblastiques et leur pronostic similaire.

Les lymphomes de Burkitt sont fréquents chez le sujet immunodéprimé. Le pronostic est alors lié à l'importance de l'immunodépression. Chez le sujet immunocompétent, le pronostic est lié uniquement au stade de la maladie. (86, 87)

5.2. LES FACTEURS LIÉS A LA TUMEUR

Les facteurs pronostiques liés à la tumeur sont les suivants :

➤ l'extension de la tumeur

Les stades avancés (III et IV dans la classification d'Ann Arbor) sont de plus mauvais pronostic que les stades localisés (I et II).

➤ la taille de la masse tumorale mesurée au scanner

Plus la masse tumorale est élevée, plus le pronostic est péjoratif, la limite étant fixée à 7 ou 10 cm selon les auteurs (= *bulky disease*).

➤ le nombre de localisations extraganglionnaires

L'existence d'une localisation extraganglionnaire d'une part, et le nombre de localisations extraganglionnaires (≥ 2) d'autre part, aggravent le pronostic. De plus, certaines localisations (moelle osseuse et système nerveux central) ont un caractère de gravité particulier.

- les taux sériques de LDH et de β 2 microglobuline

Les LDH et la β 2 microglobuline sont des marqueurs de la prolifération cellulaire et de la masse tumorale : plus leurs taux sériques sont élevés, plus le pronostic est péjoratif. (86, 87)

5.3. LES FACTEURS LIÉS A L'HÔTE

Les facteurs pronostiques liés à l'hôte sont les suivants :

- l'âge

Plus l'âge est avancé, moins le pronostic est bon, avec une limite bon/mauvais pronostic fixée à 60 ans.

- les signes généraux (signes B)

Une fièvre supérieure à 38 °C, des sueurs nocturnes profuses et un amaigrissement de 10 % du poids du corps sont des facteurs de mauvais pronostic.

- le *performance status* (PS)

L'altération de l'état général est un facteur de mauvais pronostic, la limite étant fixée à 2.

- le syndrome inflammatoire biologique et particulièrement l'hypoalbuminémie (< 35 g/l)

L'existence d'un syndrome inflammatoire biologique et/ou d'une hypoalbuminémie est de pronostic péjoratif. (86, 87)

5.4. INDEX PRONOSTIQUE INTERNATIONAL

A partir de l'analyse de ces différents facteurs pronostiques, a été établi un index pronostique international (IPI), simple d'appréciation, fiable et reproductible.

Il est basé sur 5 critères :

- l'âge : ≤ 60 ans *versus* > 60 ans
- le stade clinique dans la classification d'Ann Arbor : stades I-II *versus* stades III-IV
- l'indice ECOG : 0-1 *versus* ≥ 2
- le nombre de localisations extraganglionnaires : 0-1 *versus* ≥ 2
- le taux de LDH : \leq normale *versus* $>$ normale

En fonction du nombre de facteurs pronostiques péjoratifs présents au diagnostic, les lymphomes sont classés en 4 groupes :

- risque faible : 0 à 1 facteur
- risque intermédiaire faible : 2 facteurs
- risque intermédiaire élevé : 3 facteurs
- risque élevé : 4 à 5 facteurs.

➤ risque élevé : 4 à 5 facteurs.

Il faut ajouter qu'après 60 ans, le nombre de localisations extraganglionnaires n'est pas un facteur de risque indépendant en analyse multi-paramétrique. (82, 86, 87, 88, 89)

5.5. AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES

De nombreux autres facteurs pronostiques ont été étudiés mais ne sont pas pris en compte dans l'index pronostique international, soit parce qu'ils ne sont pas indépendants en analyse multi-paramétrique, soit parce que les données disponibles concernent un trop faible nombre de malades. (86, 87)

Cependant, ces facteurs peuvent être de très bons indicateurs pour donner une idée du comportement des cellules lymphomateuses :

- les lymphomes de phénotype T (20 % des LMNH) sont globalement de moins bon pronostic que les lymphomes de phénotype B (80 % des LMNH), avec un nombre global de rechutes plus élevé, à l'exception près des LMNH T anaplasiques. (86)
- l'index de prolifération tumorale mesuré par cytométrie de flux et surtout par l'expression du marqueur Ki-67 a été étudié. Les tumeurs exprimant ce marqueur à plus de 80 % (20 % des malades) ont un très mauvais pronostic (survie de 18 % à 1 an). (86, 90)
- un taux sérique de $\beta 2$ microglobuline supérieur à 2,5-3 mg/l est un facteur de pronostic péjoratif.
- l'expression de la protéine Bcl-2 par la tumeur est de moins bon pronostic car elle serait le reflet d'une moindre sensibilité des cellules lymphomateuses à l'apoptose chimio-induite. (91, 92, 93, 94, 95)
- l'absence d'expression par les cellules tumorales des molécules du système majeur d'histocompatibilité ou de molécules d'adhésion (notamment CD 44, CD 11a, CD 54) serait de moins bon pronostic, en raison du rôle joué par ces éléments dans la destruction des cellules lymphomateuses par le système immunitaire.
- une augmentation des taux sériques d'interleukine 6 ou 10 s'accompagne d'une survie sans récurrence et d'une survie globale plus courte. (96, 97)
- une surexpression de bcl-6 liée à une translocation avec point de cassure en 3q27 serait de bon pronostic. (98)
- un marquage positif des cellules lymphomateuses par un anticorps anti-p53 (signe d'inactivation de la protéine p53) serait de moins bon pronostic et un signe de moindre sensibilité aux traitements. (91)

De nombreuses autres études sont en cours notamment sur le TNF, le CA 125... (86, 87, 99)

5.6. LES FACTEURS LIÉS À LA RÉPONSE AU TRAITEMENT

L'obtention d'une rémission complète (RC), dès le traitement initial, est une condition nécessaire pour obtenir une survie prolongée.

Si la réponse est proche de 75 %, le pronostic peut être assimilé à celui d'une réponse complète.

En revanche, une stabilité ou une progression tumorale pendant le traitement initial signe un pronostic sombre, avec un taux de survie sans maladie à 3 ans quasiment nul, même après intensification thérapeutique avec autogreffe.

Une rémission partielle (RP) est définie par :

- une réponse tumorale entre 50 et 75 % et/ou
- la persistance de signes généraux et/ou biologiques (LDH, syndrome inflammatoire) plus ou moins atténués et/ou
- une fixation pathologique du traceur à la scintigraphie au Gallium-67.

En cas de rémission partielle, le pronostic reste sombre avec 0 à 30 % de survie sans maladie à 2 ans. Mais dans ce cas, une réponse complète peut être obtenue après intensification par autogreffe, à condition que celle-ci soit faite précocement avant la reprise évolutive.

Si la réponse au traitement est lente, le pronostic est là encore réservé, mais ce paramètre est discuté, car difficile à apprécier. Les progrès de l'imagerie (scintigraphie par émission de positons) seraient prometteurs dans cette situation. (86, 87, 100)

6. GRANDES LIGNES DU TRAITEMENT DES LMNH

Nous nous attacherons seulement à décrire les grandes lignes du traitement des lymphomes.

La prise en charge thérapeutique repose essentiellement sur la chimiothérapie plus ou moins associée à la radiothérapie. Contrairement aux tumeurs solides, la chirurgie a une place infime.

Dans ce chapitre, nous ne parlerons pas du traitement des lymphomes indolents ni, parmi les lymphomes agressifs, des LNH de Burkitt, des LNH lymphoblastiques et des LNH de l'immunodéprimé, qui requièrent une prise en charge particulière.

6.1. PLACE DE LA CHIMIOTHERAPIE DANS LES LYMPHOMES AGRESSIFS

6.1.1. Historique et chimiothérapies de première génération

Les toutes premières polychimiothérapies associant CYCLOPHOSPHAMIDE, VINCRISTINE et PREDNISONNE permettaient d'obtenir des rémissions complètes durables, mais les rechutes étaient fréquentes et la survie à cinq ans était seulement de 20 %.

L'adjonction des anthracyclines (ADRIAMYCINE) dans les années 70 a été le tournant du traitement des lymphomes, car elles ont permis une amélioration considérable du pronostic de ces pathologies.

Le classique protocole CHOP, qui associe CYCLOPHOSPHAMIDE, ADRIAMYCINE, VINCRISTINE et PREDNISONNE est aujourd'hui le protocole le plus utilisé et le mieux étudié.

Bien toléré sur le plan digestif grâce aux nouveaux anti-émétiques, avec une toxicité hématologique modérée, il peut être réalisé en ambulatoire.

De nombreuses variantes en ont été proposées avec ajout de différentes drogues (BLEOMYCINE par exemple) ou remplacement de l'ADRIAMYCINE par de la MITOXANTHRONE (afin de diminuer la toxicité cardiaque cumulative des anthracyclines). Cependant, celui-ci reste **la référence**, avec obtention de 45 à 60 % de rémission complète et une survie de 40 % à 5 ans et 30 % à 10 ans, tous stades confondus. (85, 87)

Les modalités précises du protocole CHOP seront décrites dans le tableau n° 7 (deuxième partie, paragraphe 1.3.3., page 77).

6.1.2. Chimiothérapies de deuxième et troisième génération

De multiples études ont été réalisées afin d'améliorer les résultats du protocole CHOP, certes bons mais encore limités.

Ainsi, différents nouveaux protocoles (M-BACOD, m-BACOD, MACOP-B, ProMACE-MOPP...) ont été proposés, tous basés sur les mêmes principes :

- augmentation de la dose des médicaments et diminution de la durée entre les cycles afin d'augmenter l'intensité de dose (c'est-à-dire, la dose de chimiothérapie administrée par unité de temps, exprimée en $\text{mg}/\text{m}^2/\text{semaine}$)
- augmentation du nombre de médicaments ayant une efficacité démontrée dans les lymphomes en espérant une absence de résistance croisée
- alternance de substances myélotoxiques (anthracyclines, alkylants) et non myélotoxiques (vinca-alcaloïdes, BLEOMYCINE) pour éviter les toxicités cumulatives
- traitement en continu pour éviter les phases de reprise de la croissance tumorale
- adjonction de METHOTREXATE à doses intermédiaires ou élevées en prophylaxie des rechutes cérébro-méningées.

Dans un premier temps, les résultats des études de phase 2 ont montré une nette supériorité de ce type d'associations, avec cependant des toxicités beaucoup plus importantes (digestives, muqueuses et surtout hématologiques). Secondairement, les études de phase 3 n'ont pas confirmé ce succès pour plusieurs raisons :

- l'intensité de dose n'est pas plus élevée que dans le CHOP pour les deux drogues considérées les plus actives dans les lymphomes (ADRIAMYCINE et CYCLOPHOSPHAMIDE)
- ces protocoles explorent surtout l'adjonction de nouveaux médicaments
- la généralisation de leur utilisation à grande échelle dans des protocoles multicentriques a révélé des biais de sélection des patients : patients jeunes, en bon état général...
- des rechutes tardives après 2 à 3 ans sont apparues.

De nouvelles études plus récentes ont montré une équivalence entre ces différents protocoles et le CHOP. (87, 101)

6.1.3. Protocole ACVBP

Introduit dans le protocole LNH 80 du Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA), modifié en 1984, cette association est basée sur plusieurs nouveautés :

- l'intensité de dose de l'ADRIAMYCINE et du CYCLOPHOSPHAMIDE est beaucoup plus élevée que dans le CHOP
- un traitement de consolidation est prévu avec alternance de différentes drogues à doses élevées et successives (METHOTREXATE haute dose puis IFOSFAMIDE et ETOPOSIDE puis CYTARABINE).

Les modalités précises d'administration du protocole ACVBP suivi de sa consolidation seront décrites précisément dans la deuxième partie de notre travail, tableau n° 8 (deuxième partie, paragraphe 1.3.3., page 77).

Les résultats actuellement disponibles témoignent de sa supériorité par rapport au CHOP. Avec un recul de 9 ans, la courbe de survie atteint un plateau à 50 %. Le taux de rechute est de 5 % par an entre la troisième et la cinquième année, de 2 % par an à partir de la sixième année. (87)

6.1.4. Indications thérapeutiques

6.1.4.1. Traitement des formes à faible risque

Par définition, les formes à faible risque regroupent les lymphomes de stades I et II dans la classification d'Ann Arbor, en l'absence de facteurs de mauvais pronostic de l'index international.

La radiothérapie exclusive garde dans ce cas sa dernière indication chez les sujets âgés de plus de 65-70 ans, ayant des tares viscérales associées sévères, porteurs d'un LNH de stade I, de faible masse tumorale (< 5 cm), sans aucun facteur de pronostic péjoratif.

Dans tous les autres cas, la radiothérapie devra être précédée d'une chimiothérapie.

Le traitement de choix consiste en une succession de 3 à 4 cycles de CHOP suivis d'une irradiation sur les gîtes initialement envahis. La survie sans rechute est alors de 80 à 96 % à 5 ans (contre 32 % en cas de radiothérapie exclusive). (85)

Si la masse tumorale initiale est supérieure à 10 cm, la chimiothérapie initiale peut être prolongée.

Si les risques de toxicité de l'irradiation sont importants (LNH gastrique ou LNH de localisation ORL chez un sujet âgé), une chimiothérapie seule plus prolongée (6 à 8 cures de CHOP) peut être proposée. Les résultats sont comparables à l'association chimio-radiothérapie mais la toxicité est moindre. (87, 102)

6.1.4.2. Traitement des formes à risque intermédiaire

Les formes à risque intermédiaire rassemblent les stades I ou II avec 1 ou 2 facteurs de mauvais pronostic et les stades III et IV sans aucun facteur de mauvais pronostic.

Aucune attitude thérapeutique n'est alors standardisée.

Le choix du traitement dépend :

- de l'âge
- des tares viscérales associées
- des habitudes thérapeutiques.

Chez le sujet âgé (> 60 ans), les risques de toxicité de l'ACVBP sont élevés. (87)

6.1.4.3. Traitement des formes à haut risque

Le traitement des lymphomes à haut risque concerne les formes disséminées avec 1 ou 2 facteurs de mauvais pronostic.

Chez les sujets jeunes (< 60 ans), une intensification thérapeutique par chimiothérapie, suivie d'autogreffe de cellules souches, semble indiquée si une rémission complète (ou quasi complète) est obtenue après induction classique par ACVBP. En effet, dans cette situation, les résultats des traitements classiques sont décevants (survie à 5 ans inférieure à 25 %). De plus, les études comparatives rétrospectives concluent à une supériorité de l'intensification thérapeutique (avec toutes les réserves concernant l'interprétation de ces études). Enfin, les premiers essais randomisés montrent un bénéfice de l'intensification au mois en terme de survie sans progression.

Chez les sujets âgés pour lesquels une intensification n'est pas envisageable, les résultats restent pour l'instant très décevants avec les protocoles classiques et aucune association nouvelle n'a apporté de bénéfice. (87)

6.1.4.4. Prophylaxie des rechutes cérébro-méningées

La prophylaxie des rechutes cérébro-méningées consiste en l'administration de METHOTREXATE, par voie intrathécale, à la dose de 15 mg lors de chaque cure d'ACVBP et/ou de METHOTREXATE à haute dose (3 g/m²).

Elle est actuellement systématiquement réalisée.

Cependant, sa nécessité est de plus en plus discutée car le risque de rechute cérébro-méningée, dans le cadre d'un lymphome à grandes cellules, est faible, probablement inférieur à 5 % (sauf pour certaines localisations particulières, au niveau des testicules par exemple). De plus, son rôle préventif n'a jamais été démontré (contrairement aux lymphomes de Burkitt et aux lymphomes lymphoblastiques).

Sa réalisation pourrait donc être réservée aux formes à risque élevé de rechute cérébro-méningée :

- atteinte médullaire
- localisation testiculaire
- localisation ORL
- sujets jeunes (< 30-40 ans)
- atteintes ganglionnaires et extraganglionnaires associées. (87)

6.1.4.5. Traitement des réponses partielles

Dans le cas d'une réponse partielle après 3 à 4 cycles de chimiothérapie, la réalisation d'une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches donnerait de meilleurs résultats que la poursuite de la chimiothérapie initiale.

Une méta-analyse récente retrouve jusqu'à 72 % de survie sans rechute dans cette situation. Cependant, chacune des études prises en compte comportait un très petit nombre de malades. (87)

6.1.4.6. Traitement des rechutes

Actuellement, les progrès thérapeutiques ont permis l'obtention d'un taux de guérison de 50 % dans les lymphomes agressifs de l'adulte. Cependant, pour aboutir à ce résultat, une rémission complète est nécessaire dès le traitement de première ligne.

En cas de rechute ou de résistance primaire au traitement, le pronostic devient très sombre avec moins de 5 à 10 % de survie à 5 ans.

Quatre groupes de patients peuvent être distingués :

- les patients réfractaires au traitement de première ligne, c'est-à-dire ceux qui n'obtiennent même pas une réponse partielle après le traitement initial, qui évoluent *on therapy* ou qui rechutent en cours de traitement après avoir eu un début de réponse initiale
- les patients en réponse partielle avec une réponse initiale au traitement mais une maladie qui reste évolutive
- les patients qui rechutent précocement (dans la première année après le diagnostic) après une réponse complète initiale et arrêt de traitement

- les patients en rechute tardive au-delà d'un an après le diagnostic.

Le pronostic de ces trois groupes de patients s'améliore progressivement avec la survenue plus tardive de la rechute. Pourtant, l'attitude thérapeutique est identique.

Plusieurs facteurs conditionnent le pronostic chez ces patients :

- les facteurs de l'index pronostique international
- les facteurs liés à la réponse initiale (RC, RP ou échec)
- les facteurs liés à la réponse au traitement de deuxième ligne (deuxième RC, rechute sensible ou rechute résistante). (103)

Différents protocoles de chimiothérapie peuvent être proposés.

*** Protocoles de rattrapage**

Plusieurs drogues de chimiothérapie qui ne sont pas utilisées dans les traitements de première ligne ont prouvé leur efficacité lors des rechutes : l'ETOPOSIDE, la MITOXANTHRONE, l'IFOSFAMIDE, le CISPLATINE et la CYTARABINE.

Les protocoles sont basés sur différentes combinaisons de ces produits (DHAP, IVAM, ICE, ESHAP...) et donnent de bons résultats immédiats : 8 à 43 % de RC. Cependant, ces réponses sont souvent de courte durée (durée médiane de réponse inférieure à 1 an, survie à 2 ans inférieure à 30 %).

Le choix parmi ces protocoles se fait selon plusieurs critères :

- les drogues administrées lors du traitement de première ligne
- les doses cumulées d'anthracyclines.

*** Place de l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches**

L'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches a pour objectif d'administrer une chimiothérapie à fortes doses, responsable d'une toxicité hématologique majeure, compensée par la ré-injection de cellules souches hématopoïétiques prélevées auparavant, ce qui permet ainsi de raccourcir la durée de l'aplasie.

Ce type de traitement améliore indiscutablement les résultats en terme de survie chez ces patients, à condition que le lymphome reste chimiosensible (0 % de survie à 3 ans chez les patients chimiorésistants).

Des études plus récentes ont permis d'obtenir des résultats très satisfaisants avec une survie à 5 ans en plateau à 40 % chez les patients en RC2, à 35 % pour les RP et à 12 % pour les rechutes résistantes.

Les résultats du LNH 84 sont concordants. A 5 ans, la survie globale et la survie sans rechute sont respectivement de 35 % et 27 % pour les malades ayant bénéficié d'une intensification, 10 % et 4 % pour les malades ayant reçu une chimiothérapie conventionnelle ($p < 0,0001$).

Enfin, l'étude internationale randomisée du PARMA confirme définitivement la supériorité de l'intensification, à la réserve près, que les patients inclus étaient volontairement sélectionnés avec une rechute de bon pronostic (patients à moelle non envahie et sensibles au protocole DHAP). Les survies globale, sans événement et à 5 ans sans rechute sont respectivement de 53 %, 46 % et 51 % dans le bras intensification et 32 %, 12 % et 12 % dans le bras traitement classique par DHAP (différences statistiquement significatives dans les trois cas).

Ces résultats ont été confirmés au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), en 1998, puisque la survie sans événement à 8 ans est de 36 % dans le bras autogreffe *versus* 11 % dans le bras DHAP ($p < 0,002$) et la survie globale de 47 % *versus* 27 % ($p = 0,042$). (103, 104, 105)

6.1.4.7. Traitements associés

⇒ Prévention du syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale correspond aux conséquences de la destruction massive et rapide des cellules lymphomateuses lors de l'initiation de la chimiothérapie ou d'une corticothérapie.

Il associe une hyperkaliémie, une hyperuricémie, une hypocalcémie, une hyperphosphorémie, une acidose lactique et peut aboutir à une insuffisance rénale aiguë.

Son traitement prophylactique et/ou curatif repose sur une hyperhydratation parentérale avec hyperdiurèse alcaline, l'utilisation de médicaments hypouricémifiants (urate-oxydase), la correction des troubles hydro-électrolytiques et, si besoin, une épuration extrarénale. (87)

⇒ Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques

Etant donnée l'importance de la toxicité hématologique de la chimiothérapie, une prophylaxie primaire ou secondaire par G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) peut être proposée au décours de toute chimiothérapie. En effet, afin de maintenir dans la mesure du possible une intensité de dose optimale, mieux vaut éviter de diminuer les doses des drogues et éviter d'espacer les cures.

Après ACVBP, les études montrent une diminution de l'incidence des infections : 34 % dans le bras placebo *versus* 18,5 % dans le bras G-CSF.

Les résultats de la chimiothérapie ne sont pas modifiés.

Le G-CSF est administré par voie sous-cutanée à partir de J6 pour une durée de 7 jours environ. (87)

6.2. PLACE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LES LYMPHOMES AGRESSIFS

6.2.1. Formes localisées

Il est possible, dans les formes localisées, d'administrer 35 à 40 grays sur 4 à 5 semaines, à raison de 4 à 5 séances par semaine, et de 1,8 à 2,25 grays par séance.

Ce traitement permet un contrôle local dans 90 à 95 % des cas. Cependant, 0 à 60 % des stades I et 35 à 90 % des stades II rechutent.

De meilleurs résultats ont été publiés, dans le cas de formes à faible masse tumorale, strictement localisées, avec bilan d'extension exhaustif, avec une survie sans rechute à 10 ans de 90 %. (87)

6.2.2. Formes disséminées

Pour les formes disséminées, un traitement par radiothérapie a déjà été proposé, soit sous la forme d'une irradiation lymphoïde totale (ou sub-totale), soit sur les territoires envahis. Dans le premier cas, la survie sans rechute est de 67 % à 5 ans, dans le deuxième de 25 %. Dans les deux cas, la toxicité est très importante.

Au total, 70 % des rechutes surviennent dans les 2 ans, dont 40 à 90 % dans les territoires non irradiés, particulièrement extraganglionnaires. Les rechutes en territoire irradié sont rares (< 10 %) si la masse tumorale est faible (< 5 cm), mais très fréquentes (> 60 %) si la masse tumorale est volumineuse. (87)

6.2.3. Conclusion des essais de radiothérapie seule

Au début des années 1980, plusieurs études randomisées comparant une radiothérapie exclusive à une association chimiothérapie suivie de radiothérapie ont été publiées. Elles ont montré une nette supériorité de l'association. Aussi, la radiothérapie seule n'a quasiment plus sa place dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens. (87)

Analyse de notre série personnelle

Ce travail a pour but d'étudier de manière rétrospective le devenir des patients porteurs d'un lymphome de haut grade de malignité se présentant avec une forte masse tumorale au diagnostic, supérieure ou égale à 10 centimètres dans sa plus grande dimension (*bulky disease*), et avec persistance d'une masse résiduelle au scanner d'évaluation de fin de traitement.

L'objectif est de déterminer la conduite diagnostique à tenir pour éliminer la persistance d'un contingent tumoral viable au sein de cette masse résiduelle d'une part, et, d'autre part, de discuter de l'intérêt de réaliser un traitement complémentaire sur ces lésions résiduelles.

1. PATIENTS ET METHODE

1.1. CRITERES DE SELECTION DES DOSSIERS

Les dossiers ont été sélectionnés à partir des archives du Service d'Hématologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy-Brabois.

Afin d'avoir une homogénéité dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients, seuls les dossiers de malades inclus et traités dans le cadre du protocole du Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA) LNH 93 ont été revus.

Après avoir examiné les dossiers de 197 patients inclus dans ce protocole prospectif randomisé, nous avons retenu les critères de sélection des patients suivants :

- * patients porteurs d'un lymphome malin non hodgkinien de haut grade de malignité prouvé histologiquement (diffus mixte, diffus à grandes cellules, immunoblastique, anaplasique à grandes cellules, lymphoblastique et inclassable dans la *Working Formulation*) quel que soit le phénotype (B ou T) des cellules lymphomateuses

- * patients non antérieurement traités

- * patients se présentant avec une forte masse tumorale au diagnostic, définie par un diamètre supérieur ou égal à 10 centimètres, dans la plus grande dimension de la tumeur (= *bulky disease*), au scanner réalisé dans le cadre du bilan d'extension de la maladie

- * patients avec une localisation de la masse tumorale la plus volumineuse au médiastin et/ou à l'abdomen (région mésentérique et/ou lombo-aortique) et/ou au pelvis (les localisations pelviennes et abdominales seront incluses dans le même groupe).

Les critères d'exclusion de cette étude sont les suivants :

- * lymphome de Burkitt

- * lymphome se présentant avec une forte masse tumorale, supérieure ou égale à 10 centimètres au diagnostic, mais non localisée au médiastin ou à l'abdomen (gâtes ganglionnaires superficiels), extraganglionnaire (osseux, cutanés, hépatiques ou des parties molles) et/ou splénique.

Au terme de cette sélection, 32 dossiers ont été retenus concernant des patients traités entre le 23 juillet 1993 et le 20 mai 1999.

1.2. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

Avant l'inclusion dans le protocole randomisé du GELA, chaque patient a bénéficié du bilan suivant :

- * un interrogatoire complet avec évaluation de la date du début des symptômes, du *performance status*, recherche des signes généraux d'évolutivité du lymphome (fièvre supérieure ou égale à 38 °C, amaigrissement de plus de 10 % du poids du corps, sueurs nocturnes profuses et prurit généralisé)

- * un examen clinique approfondi avec mesure des adénopathies périphériques, de la rate et du foie en cas de splénomégalie et/ou d'hépatomégalie

- * des examens d'imagerie dans la cadre du bilan d'extension : radiographie thoracique, scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien

- * des examens complémentaires biologiques : hémogramme, ionogramme sanguin, évaluation des fonctions rénale (urée et créatinine) et hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée, gamma-glutamyl-transférase), uricémie, LDH, vitesse de sédimentation, protéine C réactive (PCR), β 2 microglobuline, albuminémie et électrophorèse des protéines sériques, sérologies virales (VIH, EBV, hépatites A, B et C, HTLV 1) et test de Coombs

- * une ponction lombaire avec analyse cytologique du liquide céphalo-rachidien, un myélogramme, une biopsie ostéo-médullaire et toute biopsie orientée par la clinique, l'imagerie ou la biologie en cas de point d'appel (biopsie hépatique transpariétale en cas de perturbation du bilan hépatique ou d'images douteuses au scanner par exemple)

- * une échographie cardiaque avec évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire (FEV)

- * une gastroscopie et une coloscopie avec biopsies systématiques étagées

- * une consultation ORL avec examen au nasofibroscope et avec biopsies systématiques

- * d'autres examens, comme une IRM ou une scintigraphie au Gallium-67, étaient laissés à l'appréciation des centres.

1.3. MODALITES THERAPEUTIQUES

1.3.1. Données pour la randomisation

Sept groupes de traitement sont distingués en fonction des critères de l'index pronostique international :

- * les groupes 1, 2 et 3 concernent les patients d'âge inférieur ou égal à 60 ans.

- * les groupes 4, 5 et 6 intéressent les patients de plus de 60 ans.

- * les groupes 1 (93-1) et 4 (93-4) intéressent les patients ne présentant aucun facteur de mauvais pronostic (taux de LDH inférieur à la normale, stades I ou II, *performance status* inférieur à 2).

* le groupe 2 (93-2) concerne les patients présentant un seul facteur de mauvais pronostic (taux de LDH supérieur à la normale ou stades III ou IV ou *performance status* supérieur ou égal à 2)

* le groupe 3 (93-3) concerne les patients porteurs de 2 ou 3 facteurs de mauvais pronostic.

* le groupe 5 (93-5) concerne les patients entre 61 et 69 ans ayant 1 à 3 facteurs de mauvais pronostic.

* le groupe 6 (93-6) concerne les patients de plus de 69 ans ayant un *performance status* inférieur à 2.

* le groupe 7 (93-7) concerne les patients de plus de 69 ans ayant un *performance status* supérieur ou égal à 2.

Ces critères de stratification sont exposés dans l'annexe n° 3.

1.3.2. Détails des modalités thérapeutiques dans chacun des différents groupes

Dans chacun des groupes a lieu une randomisation entre 2 traitements.

nota bene :

Le détail des différents protocoles thérapeutiques cités dans ce chapitre sera exposé dans le paragraphe 1.3.3.

1.3.2.1. Groupe 93-1

(Annexe n° 4.1.)

Bras A

➤ INDUCTION :

- 3 cures d'ACVBP (intervalle de 14 jours)

➤ EVALUATION DE LA REPONSE

➤ CONSOLIDATION :

- 2 cures de METHOTREXATE haute dose à 3 g/m² (intervalle de 14 jours) débutées 4 semaines après le J1 de la dernière cure d'ACVBP
- puis 4 cures d'HOLOXAN – VP 16 (intervalle de 14 jours)
- puis 2 cures d'ARACYTINE sous-cutanée à 100 mg/m²/j pendant 4 jours (intervalle de 14 jours)

Bras B

➤ INDUCTION :

- 3 cures de CHOP (intervalle de 21 jours)

➤ EVALUATION DE LA REPONSE

➤ CONSOLIDATION :

- radiothérapie de 40 grays débutée 4 semaines après le J1 de la dernière cure de CHOP

1.3.2.2. Groupe 93-2

(Annexe n° 4.1.)

Bras A

➤ INDUCTION :

- 4 cures d'ACVBP (intervalle de 14 jours) avec utilisation systématique de G-CSF

➤ EVALUATION DE LA REPONSE

➤ CONSOLIDATION :

- 2 cures de METHOTREXATE haute dose à 3 g/m² (intervalle de 14 jours) débutées 4 semaines après le J1 de la dernière cure d'ACVBP
- puis 4 cures d'HOLOXAN – VP 16 (intervalle de 14 jours)
- puis 2 cures d'ARACYTINE sous-cutanée à 100 mg/m²/j pendant 4 jours (intervalle de 14 jours)

Bras B

➤ INDUCTION :

- 4 cures d'ECVBP (intervalle de 14 jours) avec utilisation systématique de G-CSF

➤ EVALUATION DE LA REPONSE

➤ CONSOLIDATION :

- 4 cures d'IVAM (intervalle de 21 jours) débutées 4 semaines après le J1 de la dernière cure d'ECVBP

1.3.2.3. Groupe 93-3

(Annexe n° 4.2.)

Bras A

➤ INDUCTION :

- 4 cures d'ACVBP (intervalle de 14 jours) avec utilisation systématique de G-CSF

➤ EVALUATION DE LA REPONSE

➤ CONSOLIDATION :

- 2 cures de METHOTREXATE haute dose à 3 g/m² (intervalle de 14 jours) débutées 4 semaines après le J1 de la dernière cure d'ACVBP
- puis 4 cures d'HOLOXAN – VP 16 (intervalle de 14 jours)
- puis 2 cures d'ARACYTINE sous-cutanée à 100 mg/m²/j pendant 4 jours (intervalle de 14 jours)

Bras B

Ce bras a été rapidement supprimé en raison des mauvais résultats obtenus et de la toxicité observée lors de l'analyse intermédiaire des résultats.

Aussi, la possibilité de réaliser une autogreffe, dans la bras A, a été ouverte après la deuxième cure de METHOTREXATE.

1.3.2.4. Groupe 93-4

(Annexe n° 4.2.)

Bras A

➤ 4 cures de CHOP (intervalle de 21 jours)

Bras B

➤ INDUCTION :

- 4 cures de CHOP

➤ EVALUATION DE LA REPONSE

➤ CONSOLIDATION :

- radiothérapie de 40 grays débutée 4 semaines après le J1 de la dernière cure de CHOP

1.3.2.5. Groupe 93-5

(Annexe n° 4.3.)

Bras A

➤ INDUCTION :

- 4 cures d'ACVBP (intervalle de 21 jours) avec utilisation systématique de GM-CSF

➤ EVALUATION DE LA REPONSE

➤ CONSOLIDATION :

- 2 cures de METHOTREXATE haute dose à 3 g/m² (intervalle de 14 jours) débutées 4 semaines après le J1 de la dernière cure d'ACVBP
- puis 4 cures d'HOLOXAN – VP 16 (intervalle de 14 jours)
- puis 2 cures d'ARACYTINE sous-cutanée à 100 mg/m²/j pendant 4 jours (intervalle de 14 jours)

Bras B

➤ INDUCTION :

- 4 cures de CHOP (intervalle de 21 jours)

➤ EVALUATION DE LA REPONSE

➤ CONSOLIDATION :

- 4 cures de CHOP (intervalle de 21 jours) débutées 21 jours après le J1 de la dernière cure d'induction

1.3.2.6. Groupe 93-6

(Annexe n° 4.3.)

Bras A

➤ INDUCTION :

- 3 cures de CEOP avec utilisation systématique de GM-CSF (intervalle de 21 jours)

➤ EVALUATION DE LA REPONSE

➤ CONSOLIDATION :

- 3 cures de CEOP avec utilisation systématique de GM-CSF (intervalle de 21 jours) débutées 21 jours après le J1 de la dernière cure d'induction

Bras B

➤ INDUCTION :

- 3 cures de MINI-CEOP (intervalle de 21 jours)

➤ EVALUATION DE LA REPONSE

➤ CONSOLIDATION :

- 3 cures de MINI-CEOP (intervalle de 21 jours) débutées 21 jours après le J1 de la dernière cure d'induction

1.3.2.7. Groupe 93-7

(Annexe n° 4.4.)

Bras A

➤ INDUCTION :

- 3 cures de MINI-CEOP (intervalle de 21 jours)

➤ EVALUATION DE LA REPONSE

➤ CONSOLIDATION :

- 3 cures de MINI-CEOP (intervalle de 21 jours) débutées 21 jours après le J1 de la dernière cure d'induction

Bras B

➤ INDUCTION :

- 3 cures de VCP (intervalle de 21 jours)

➤ EVALUATION DE LA REPONSE

➤ CONSOLIDATION :

- 3 cures de VCP (intervalle de 21 jours) débutées 21 jours après le J1 de la dernière cure d'induction

1.3.3. Détails des différents protocoles thérapeutiques

CHOP		
ADRIBLASTINE	50 mg/m ²	à J1
ENDOXAN	75 mg/m ²	à J1
ONCOVIN	1,4 mg/m ² (maxi 2 mg)	à J1
PREDNISONE	40 mg/m ²	de J1 à J5

Tableau n° 7 : *Protocole CHOP*

ACVBP		
ADRIBLASTINE	75 mg/m ²	à J1
CYCLOPHOSPHAMIDE	1200 mg/m ²	à J1
VINDESINE	2 mg/m ²	à J1 et J5
BLEOMYCINE	10 mg (dose totale)	à J1 et J5
PREDNISONE	60 mg/m ²	de J1 à J5
METHOTREXATE intrathécal	15 mg (dose totale)	à J2

(sauf 93-1)

Tableau n° 8 : *Protocole ACVBP*

ECVBP		
EPIRUBICINE	120 mg/m ²	à J1
CYCLOPHOSPHAMIDE	2000 mg/m ²	à J1
VINDESINE	2 mg/m ²	à J1 et J5
BLEOMYCINE	10 mg (dose totale)	à J1 et J5
PREDNISONE	60 mg/m ²	de J1 à J5
METHOTREXATE intrathécal	15 mg (dose totale)	à J2

Tableau n° 9 : *Protocole ECVBP*

IVAM		
HOLOXAN	1500 mg/m ²	de J1 à J3
VEPESIDE	150 mg/m ²	de J1 à J3
ARACYTINE (sous-cutanée)	100 mg/m ²	de J1 à J3
METHOTREXATE	3 g/m ²	à J3
ACIDE FOLINIQUE	100 mg/m ²	de J4 à J6

Tableau n° 10 : Protocole IVAM

CEOP		
CYCLOPHOSPHAMIDE	750 mg/m ²	à J1
EPIRUBICINE	70 mg/m ²	à J1
ONCOVIN	1 mg/m ² (maxi 2 mg)	à J1
PREDNISONE	60 mg/m ²	de J1 à J5
METHOTREXATE intrathécal	15 mg	à J2

(sauf 93-6)

Tableau n° 11 : Protocole CEOP

MINI-CEOP		
CYCLOPHOSPHAMIDE	500 mg/m ²	à J1
EPIRUBICINE	35 mg/m ²	à J1
ONCOVIN	1 mg/m ² (maxi 2 mg)	à J1
PREDNISONE	60 mg/m ²	de J1 à J5

Tableau n° 12 : Protocole MINI-CEOP

VCP

VEPESIDE <i>per os</i>	100 mg/m ²	de J1 à J5
CHLORAMINOPHENE	6 mg/m ²	de J1 à J5
PREDNISONNE	40 mg/m ²	de J1 à J5

Tableau n° 13 : *Protocole VCP*

HOLOXAN-VP 16

IFOSFAMIDE	1500 mg/m ²	à J1
VP 16	300 mg/m ²	à J1

Tableau n° 14 : *Protocole HOLOXAN – VP 16*

1.3.4. Cas particulier de la radiothérapie

La dose totale délivrée est de 40 grays.

Le fractionnement-étalement est le suivant : 5 séances de 1,8 grays par semaine, tous les faisceaux étant traités à chaque séance.

Les volumes traités correspondent aux territoires initialement envahis et aux aires ganglionnaires proximales (*involved fields*) :

- soit l'ensemble des territoires initialement envahis, définis cliniquement ou par l'imagerie

- soit des volumes plus restreints prenant en compte la réponse à la chimiothérapie, quand le risque toxique de la radiothérapie est rédhibitoire.

1.4. EVALUATION DES TRAITEMENTS

Une première évaluation est réalisée soit à la fin du traitement d'induction, soit à la moitié du traitement.

Une deuxième évaluation est réalisée à la fin de l'ensemble de la séquence thérapeutique.

L'évaluation des résultats est basée sur :

- un examen clinique complet
- un bilan biologique avec dosage des LDH
- un scanner d'évaluation
- des prélèvements histologiques au niveau des organes initialement envahis
- éventuellement une scintigraphie au Gallium en cas de « réponse complète incertaine » ou de doutes sur une « réponse partielle ».

La réponse est alors cotée en « réponse complète », « réponse complète incertaine », « réponse partielle », « échec thérapeutique ».

Une « réponse complète » est définie par une disparition de toutes les lésions initialement présentes, des anomalies biologiques ou radiologiques sans apparition de nouvelles lésions.

Une « réponse complète incertaine » est définie par une régression supérieure ou égale à 75 % à condition que soit démontrée histologiquement, chaque fois que cela paraît raisonnable, l'absence de lymphome, ou, à défaut, qu'il n'y ait pas de suspicion clinique et/ou biologique de maladie active.

En cas de régression supérieure ou égale à 75 % et si la persistance de maladie active est démontrée par cytologie ou histologie, la réponse est classée en « réponse partielle ».

Une « réponse partielle » est définie par une régression comprise entre 50 et 75 % avec démonstration histologique de la persistance de lymphome ou, le cas échéant, sans documentation histologique, si elle s'avère impossible, ou une régression supérieure à 75 % mais avec démonstration histologique de maladie active persistante (en particulier au niveau de la moelle).

Un « échec thérapeutique » est défini comme une régression inférieure à 50 %

En cas de progression pendant une phase du traitement, le patient est exclu du protocole, la progression étant définie comme la poursuite de l'évolution chez un patient non répondeur ou la reprise de l'évolution chez un patient initialement répondeur.

Une « rechute » est définie par la réapparition de signes cliniques, biologiques et/ou iconographiques de la maladie après rémission complète, avec, dans la mesure du possible, une confirmation histologique.

La toxicité aiguë est appréciée selon l'échelle de l'OMS (Annexes n° 5.1. et 5.2.).

1.5. SUIVI POST-THERAPEUTIQUE

Le suivi post-thérapeutique repose sur une surveillance clinique et biologique effectuée :

- tous les 3 mois pendant la première année
- tous les 6 mois jusqu'à la cinquième année
- puis une fois par an.

Le bilan d'imagerie est réalisé une fois par an les 2 premières années ou orienté par les signes cliniques.

2. METHODE STATISTIQUE

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel SAS (version 8) du Service d'Epidémiologie et d'Evaluation Clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy (Hôpital Marin).

En analyse bivariée, nous avons recherché les facteurs pronostiques d'obtention d'une rémission complète, en utilisant, pour les facteurs quantitatifs (âge) le test t de Student et pour les facteurs qualitatifs (stade, *performance status*, taux de LDH (« normal » *versus* « supérieur à la normale ») et taille de la masse tumorale au diagnostic (« ≥ 10 cm » *versus* « < 10 cm »), le test du Chi deux.

Nous avons étudié les courbes de survie pour les sous-groupes (« *bulky disease* médiastinale » et « *bulky disease* abdominale ») selon la méthode de Kaplan-Meier en utilisant le test du Log-Rank.

La date d'origine correspond à la date du diagnostic, la date de point est fixée au 31 janvier 2001. La date des dernières nouvelles est celle de la dernière consultation.

L'état des patients est défini en : « vivant », « décédé », « rechute » ou « non rechute ».

Le temps de participation est limité par la date de diagnostic et la date des dernières nouvelles pour les patients « vivants », la date de diagnostic et la date de décès pour les patients « décédés » et la date de diagnostic et la date de rechute pour les patients « en rechute ».

3. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

Entre le 18 mars 1993 et le 28 juillet 1999, 197 patients ont été inclus et traités dans le cadre du protocole LNH 93 dans le Service d'Hématologie du Centre Hospitalier Universitaire Nancy-Brabois.

Six patients sont exclus pour notre étude (4 lymphomes de Burkitt à l'analyse histologique, une maladie de Hodgkin et un thymome à la relecture des lames) portant le total des dossiers retenus à 191 (Tableau n° 15, page 83).

3.1. REPARTITION PAR SEXE

La répartition par sexe est la suivante :

↳ 102 hommes soit 53,4 %

↳ 89 femmes soit 46,6 %.

Le *sex ratio* est de 1,146 en faveur des hommes, un peu plus équilibré que dans la population générale ($\approx 1,3$ en faveur des hommes).

3.2. REPARTITION PAR AGE

Nous séparons les deux groupes pronostiques « inférieur ou égal à 60 ans » et « supérieur à 60 ans ».

La répartition se fait comme suit :

↳ 113 patients d'âge inférieur ou égal 60 ans soit 59,2 %

↳ 78 patients âgés de plus de 60 ans soit 40,8%.

Le patient le plus jeune a 16 ans, le plus âgé 90 ans.

L'âge moyen est de 54,6 ans, avec un écart-type de 17,7.

L'âge médian dans notre échantillon est de 55 ans, donc un peu inférieur à l'âge médian au diagnostic de LNH dans la population générale, qui est d'environ 65 ans.

	Effectif	Pourcentage
Sexe		
Hommes	102	53,4%
Femmes	89	46,6%
Age		
> 60 ans	78	40,8%
< ou = 60ans	113	59,2%
Stade Ann Arbor		
Stade I	32	16,8%
Stade II	42	22,0%
Stade III	23	12,0%
Stade IV	94	49,2%
Stades I + II	74	38,7%
Stades III + IV	117	61,3%
Performance status		
OMS 0-1	138	72,3%
OMS 2-3-4	53	27,7%
Histologie		
Diffus grandes cellules	115	60,2%
Diffus mixte	18	9,4%
Anaplasique	20	10,5%
Immunoblastique	25	13,1%
Lymphoblastique	5	2,6%
Inclassable	7	3,7%
Pléomorphe	1	0,5%
Diffus grandes cellules	115	60,2%
Autres histologies	76	39,8%
Phénotype cellulaire		
Phénotype B	138	72,2%
Phénotype T	37	19,4%
Phénotype indéterminé	16	8,4%
Résultats après traitement		
Rémission complète	137	71,8%
Echec	22	11,5%
Rémission partielle	9	4,7%
Décès pendant traitement	18	9,4%
Arrêt pour toxicité	4	2,1%
Perdu de vue	1	0,5%
Rechute	28	14,7%

Tableau n° 15 : Répartition globale de la population

3.3. REPARTITION SELON LE PERFORMANCE STATUS

L'échantillon de la population que constitue notre série présente un état général satisfaisant.

En effet, 138 patients soit 72,3 % ont un *performance status* (PS) à 0 ou 1, alors que 53 patients soit 27,7 % ont un PS supérieur ou égal à 2.

Si nous étudions cet échantillon en sous-groupes d'âge « inférieur ou égal à 60 ans » ou « supérieur à 60 ans », les résultats sont les suivants :

* PS 0 ou 1 :

⇒ ≤ 60 ans : 91 patients / 113 soit 80,5 % *versus*

⇒ > 60 ans : 47 patients / 78 soit 60,3 %

* PS ≥ 2 :

⇒ ≤ 60 ans : 22 patients / 113 soit 19,5 % *versus*

⇒ > 60 ans : 31 patients / 78 soit 39,7 %.

Comme cela pouvait être attendu, l'état général des patients les plus jeunes est meilleur que celui des personnes les plus âgées ($p = 0,0021$).

Ces résultats sont exposés dans le tableau n° 16.

OMS	0	1	0 et 1	2	3	4	2, 3 et 4	Total
Total	54	84	138	25	22	6	53	191
< ou = 60 ans	37	54	91	14	7	1	22	113
> 60 ans	17	30	47	11	15	5	31	78

OMS	0	1	0 et 1	2	3	4	2, 3 et 4
Total	28,3%	44,0%	72,3%	13,1%	11,5%	3,1%	27,7%
< ou = 60 ans	32,7%	47,8%	80,5%	12,4%	6,2%	0,9%	19,5%
> 60 ans	21,8%	38,5%	60,3%	14,1%	19,2%	6,4%	39,7%

Tableau n° 16 : Répartition du performance status selon l'âge au diagnostic

3.4. REPARTITION PAR STADES

La répartition par stade dans la classification d'Ann Arbor est la suivante :

↵ stade I : 32 patients soit 16,8 %

↵ stade II : 42 patients soit 22,0 %

↵ stade III : 23 patients soit 12,0%

↵ stade IV : 94 patients soit 49,2 %.

L'atteinte viscérale des stades IV est, par ordre de fréquence décroissante :

- digestive (estomac, côlon, caecum, rectum, intestin grêle, duodénum et œsophage) : 31,9 %
- médullaire : 24,5 %
- pleurale : 21,3 %
- pulmonaire : 18,1 %
- hépatique : 14,9 %
- cutanée : 10,6 %
- péritonéale : 8,5 %
- ORL (amygdale, cavum, sinus et base de langue) : 5,3 %
- neurologique (méningée et épidurale) : 5,3 %
- péricardique : 5,3 %
- autre : pancréas (3,2 %), reins (2,1 %), parotide (2,1 %), surrénales (1,1 %).

Elle est multiple dans 50 % des cas.

Nous constatons une nette prédominance de formes évoluées de mauvais pronostic (stades III + IV) avec 117 / 191 patients donc 61,3 % (près des 2/3 de la population étudiée).

Si cet échantillon est divisé en 2 sous-groupes en fonction de l'âge des patients, les résultats sont les suivants :

* stades I et II :

⇒ ≤ 60 ans : 45 patients / 113 soit 39,8 % *versus*

⇒ > 60 ans : 29 patients / 78 soit 37,2 %

* stades III et IV :

⇒ ≤ 60 ans : 68 patients / 113 soit 60,2 % *versus*

⇒ > 60 ans : 49 patients / 78 soit 62,8 %.

La différence entre ces 2 sous-groupes n'est pas statistiquement significative ($p = 0,7$), l'âge ne modifie donc pas le stade au diagnostic.

Ces résultats sont exposés dans le tableau n° 17.

Stade	I	II	I et II	III	IV	III et IV	Total
Total	32	42	74	23	94	117	191
< ou = 60 ans	19	26	45	10	58	68	113
> 60 ans	13	16	29	13	36	49	78

Stade	I	II	I et II	III	IV	III et IV
Total	16,7%	22,0%	38,7%	12,1%	49,2%	61,3%
< ou = 60 ans	16,8%	23,0%	39,8%	8,9%	51,3%	60,2%
> 60 ans	16,7%	20,5%	37,2%	16,7%	46,1%	62,8%

Tableau n° 17 : Répartition des stades selon l'âge au diagnostic

3.5. REPARTITION PAR TYPE HISTOLOGIQUE

En 1993, la *Working Formulation* était la classification de référence.

Sept histologies différentes sont retrouvées dans notre série de patients : diffus mixte (F), diffus à grandes cellules (G), immunoblastique (H), lymphoblastique (I), anaplasique à grandes cellules (M), pléomorphe et inclassable (O et P).

La répartition au sein de notre étude est la suivante :

- ↳ diffus mixte : 18 patients soit 9,4 %
- ↳ diffus à grandes cellules : 115 patients soit 60,2 %
- ↳ immunoblastique : 25 patients soit 13,1 %
- ↳ lymphoblastique : 5 patients soit 2,6 %
- ↳ anaplasique à grandes cellules : 20 patients soit 10,5 %
- ↳ pléomorphe : 1 patient soit 0,5 %
- ↳ inclassable : 7 patients soit 3,7 %.

Dans la classification actuelle de l'OMS, cette répartition serait légèrement différente :

- ↳ lymphome B des zones marginales (ancien groupe F) : 18 patients (9,4 %)
- ↳ lymphome diffus à grandes cellules B ou T (anciens groupes G et H) : 140 patients (73,3 %)
- ↳ lymphome / leucémie lymphoblastiques à précurseurs T (ancien groupe I) : 5 patients (2,6 %)
- ↳ lymphome anaplasique à grandes cellules CD 30 + (ancien groupe M) : 20 patients (10,5 %).

Comme dans la population générale, la forme habituelle « diffus à grandes cellules » est donc de loin la plus fréquemment retrouvée dans notre échantillon.

3.6. REPARTITION SELON LE PHENOTYPE DES CELLULES LYMPHOMATEUSES

Dans notre série, 3 groupes peuvent être distingués : phénotypes « B », « T » et « indéterminé ».

La répartition est la suivante :

- ↳ phénotype B : 138 patients soit 72,2 %
- ↳ phénotype T : 37 patients soit 19,4 %
- ↳ phénotype indéterminé : 16 patients soit 8,4 %.

nota bene :

Le phénotype « indéterminé » a été attribué aux patients dans 2 circonstances : lorsqu'il n'avait pas été recherché lors de l'analyse histologique ou lorsqu'il avait été impossible à déterminer.

Là encore, comme nous pouvions nous y attendre, le phénotype B est le plus fréquemment rencontré dans notre échantillon. La répartition est similaire à celle de la population générale.

4. RESULTATS SUR L'ECHANTILLON TOTAL

Nous avons étudié, sur l'ensemble de notre échantillon, les paramètres suivants définis précédemment :

- rémission complète
- rémission complète incertaine
- rémission partielle
- échec
- décès pendant le traitement dû au traitement
- décès pendant le traitement lié à une autre cause
- persistance d'une masse résiduelle à la fin du traitement chez les patients ayant une masse tumorale initiale de plus grand diamètre inférieur à 10 centimètres
- persistance d'une masse résiduelle à la fin du traitement chez les patients ayant une masse tumorale initiale de plus grand diamètre supérieur ou égal à 10 centimètres (*bulky disease*)
- rechute.

4.1. REMISSION COMPLETE

Cent trente sept patients étaient en rémission complète lors du bilan d'évaluation de fin de traitement soit 71,8 %.

Les résultats de ce protocole sont assez bons, d'autant plus que notre population est caractérisée par l'existence de stades avancés au diagnostic.

Les facteurs pronostiques des lymphomes malins non hodgkiniens sont retrouvés dans notre population :

- l'âge :

↳ âge ≤ 60 ans : 84,9 % de RC *versus*)
 âge > 60 ans : 52,6 % de RC) p < 0,0001

- le *performance status* :

↳ PS < 2 : 80,5 % de RC *versus*)
 PS ≥ 2 : 49,1 % de RC) p < 0,0001

- le stade :

↳ stades I et II : 85,2 % de RC *versus*)
 stades III et IV : 63,3 % de RC) p = 0,0011

- le taux de LDH :

↳ taux de LDH normal : 88,6 % de RC *versus*)
 taux de LDH > normale : 63,9 % de RC.) p = 0,0004

En revanche, la taille de la masse tumorale initiale n'est pas un facteur de pronostic péjoratif dans notre série :

- masse tumorale < 10 centimètres : 74 % de RC *versus*)
- *bulky disease* : 64,5 % de RC.) p = 0,21

4.2. REMISSION COMPLETE INCERTAINE

Aucun patient n'était en rémission complète incertaine (RCI) à la fin de la séquence thérapeutique.

4.3. REMISSION PARTIELLE

Neuf patients étaient en rémission partielle en fin de traitement soit 4,7 %.

4.4. ECHEC THERAPEUTIQUE

L'échec thérapeutique a été jugé :

- soit lors du premier bilan d'évaluation pendant le traitement
- soit lors du bilan d'évaluation à la fin de l'ensemble de la séquence thérapeutique
- soit en raison d'une progression tumorale manifeste en cours de traitement.

Vingt-deux patients ont été jugés en échec thérapeutique soit 11,5 %.

Si nous distinguons les 2 tranches d'âge :

- ≤ 60 ans : 10 patients en échec soit 8,9 % *versus*)
- > 60 ans : 12 patients en échec soit 15,4 %) p = 0,16

Le taux d'échec semble plus important dans le groupe de patients d'âge supérieur à 60 ans, mais la différence n'est pas significative.

4.5. DECES PENDANT LE TRAITEMENT

Dix-huit patients sont décédés pendant le traitement soit 9,4 %.

Dix-sept sont décédés à cause du traitement (neutropénie fébrile pour la plupart) soit 8,9 % :

- ≤ 60 ans : 5 décès soit 4,4 % *versus*)
- > 60 ans : 12 décès soit 16,7 %) p = 0,004

Un patient est décédé d'une maladie intercurrente n'ayant rien à voir avec le lymphome (accident vasculaire cérébral) soit 0,5 %. Ce patient était âgé de plus de 60 ans.

Le taux de décès pendant le traitement est plus important dans le groupe des patients les plus âgés.

4.6. SORTIE DU PROTOCOLE POUR TOXICITE

Quatre patients sont sortis du protocole thérapeutique en raison d'une toxicité inacceptable (surtout hématologique) de la chimiothérapie, soit 2,1 % des patients.

Ces 4 patients étaient âgés de plus de 60 ans.

4.7. RECHUTE

Vingt-huit patients ont rechuté après rémission complète, soit un taux de rechute de 14,7 %.

En ajustant ces résultats à l'âge des patients, nous obtenons les résultats suivants :

- ≤ 60 ans : 16 rechutes soit un taux de 14,2 % *versus*
- > 60 ans : 12 rechutes soit un taux de 15,4 %.

Les taux de rechute sont proches dans les 2 tranches d'âge et la différence n'est pas significative (p = 0,64).

nota bene :

Un patient a été perdu de vue avant que le bilan d'évaluation n'ait pu être réalisé, ce qui représente un pourcentage de 0,5 %.

Tous ces résultats sont regroupés dans les tableaux n° 18 et n° 19.

	< ou = 60 ans		> 60 ans		Total	
	effectifs	%	effectifs	%	effectifs	%
Rémission complète	96	84,9%	41	52,6%	137	71,7%
Rémission partielle	1	0,9%	8	10,2%	9	4,7%
Echec	10	8,9%	12	15,4%	22	11,5%
Arrêt pour toxicité	0	0%	4	5,1%	4	2,1%
Décès pendant le traitement	5	4,4%	13	16,7%	18	9,4%
Perdu de vue	1	0,9%	0	0%	1	0,6%
Total	113	100%	78	100%	191	100%
Rechute	16	14,2%	12	15,4%	28	14,7%

Tableau n° 18 : Résultats sur l'échantillon complet

	< ou = 60 ans		> 60 ans		Total	
	effectifs	%	effectifs	%	effectifs	%
Rémission complète	73	88,0%	35	55,6%	108	74,0%
Rémission partielle	0	0%	6	9,5%	6	4,1%
Echec	6	7,2%	10	15,9%	16	10,9%
Arrêt pour toxicité	0	0%	1	1,6%	1	0,7%
Décès pendant le traitement	3	3,6%	11	17,4%	14	9,6%
Perdu de vue	1	1,2%	0	0,0%	1	0,7%
Total	83	100%	63	100,0%	146	100%
Rechute	11	13,3%	10	15,9%	21	14,4%

Tableau n° 19 : Résultats du groupe de patients ayant une masse tumorale initiale inférieure à 10 cm

5. CAS DES PATIENTS PRESENTANT UNE FORTE MASSE TUMORALE INITIALE ET/OU UNE MASSE RESIDUELLE EN FIN DE TRAITEMENT

5.1. DEFINITIONS

5.1.1. Masse résiduelle

Une masse résiduelle est définie par la persistance, au scanner d'évaluation réalisé à la fin de l'ensemble de la séquence thérapeutique, d'une lésion de taille supérieure ou égale à 2 centimètres de diamètre dans sa plus grande dimension, n'augmentant pas de volume sur les scanners réalisés, par la suite, dans le cadre de la surveillance. (106, 107, 108)

5.1.2. Forte masse tumorale

Un lymphome de forte masse tumorale (*bulky disease*) est défini par l'existence lors du bilan d'extension, d'au moins une lésion dont la plus grande dimension est supérieure ou égale à 10 centimètres au scanner.

Cette lésion peut être localisée au médiastin, à l'abdomen (région lombo-aortique ou mésentérique), au pelvis, à un gîte ganglionnaire superficiel, à la rate ou à un viscère.

Dans la suite de notre étude, seules les localisations médiastinales, abdominales et pelviennes seront prises en compte.

Les localisations abdominales et pelviennes seront étudiées dans le même groupe.

5.2. RESULTATS

Après avoir revu l'ensemble des dossiers :

- 146 patients présentent une masse tumorale de moins de 10 centimètres au diagnostic
- 45 patients présentent une forte masse tumorale comme définie précédemment.

Parmi ces 45 patients :

- 17 patients présentent une forte masse tumorale localisée à l'abdomen ou au pelvis (= *bulky disease* abdominale)
- 15 patients présentent une forte masse tumorale localisée au médiastin (= *bulky disease* médiastinale)
- 4 patients présentent une splénomégalie lymphomateuse de plus de 10 centimètres de diamètre dans son plus grand axe
- 9 patients présentent une forte masse tumorale de localisation périphérique (4 au niveau d'un gîte ganglionnaire superficiel, 2 au niveau cutané, 1 au niveau hépatique, 1 au niveau des parties molles de la fesse et 1 au niveau osseux avec extension aux parties molles de voisinage).

Parmi les 146 patients se présentant avec une masse tumorale de moins de 10 centimètres de diamètre dans son plus grand axe, 6 présentent une masse résiduelle à la fin du traitement par chimiothérapie, répondant à la définition des masses résiduelles après traitement (Tableaux n° 20 et n° 21).

	Total	Existence d'une masse résiduelle après traitement	% de masse résiduelle
Echantillon	191	23	12%
Masse tumorale > ou = 10 cm	45	16	35,6%
Bulky disease médiastinale	15	12	80%
Bulky disease abdominale	17	3	17,7%
Bulky disease splénique	4	0	0%*
Bulky disease périphérique	9	1	11,1%
Masse tumorale < 10 cm	146	7	4,8%

* tous les patients ont été splénectomisés

Tableau n° 20 : Répartition des masses résiduelles après traitement

	Rémission complète	Rémission partielle	Arrêt pour toxicité	Décès pendant traitement	Echec	Rechute après RC	Total des décès
Médiastin (n = 15)	86,7%	0%	0%	0%	13,3%	13,3%	26,6%
Abdomen (n = 17)	35,3%	11,9%	17,6%	17,6%	17,6%	11,8%	76,5%
Rate (n = 4)	50%	25%	0%	25%	0%	25%	75%
Périphérique (n = 9)	88,9%	0%	0%	0%	11,1%	22,2%	33,3%
Masse < 10 cm et résidu post CHT (n = 7)	100%	0%	0%	0%	0%	14,3%	14,3%
Masse < 10 cm et pas de résidu post CHT (n = 139)	72,7%	4,3%	0,7%	10,1%	11,5%	14,4%	41%

Tableau n° 21 : Résultats globaux des patients se présentant avec une « bulky disease » et/ou une masse résiduelle

	Abdomen	Médiastin
Effectif	17	15
Sexe		
Hommes	9	7
Femmes	8	8
Age		
> 60 ans	9	0
< ou = 60ans	8	15
Stade Ann Arbor		
Stade I	0	0
Stade II	2	7
Stade III	2	0
Stade IV	13	8
Stades I + II	2	7
Stades III + IV	15	8
Taux de LDH		
LDH > N	16	14
LDH < N	1	1
Performance status		
OMS 0-1	8	11
OMS 2-3-4	9	4
Histologie		
Diffus grandes cellules	11	8
Diffus mixte	3	1
Anaplasique	1	2
Immunoblastique	1	1
Lymphoblastique	0	3
Inclassable	1	0
Diffus grandes cellules	11	8
Autres histologies	6	7
Phénotype cellulaire		
Phénotype B	14	10
Phénotype T	1	4
Phénotype indéterminé	2	1
Résultats après traitement		
Rémission complète	6	13
Echec	3	2
Rémission partielle	2	0
Décès pendant traitement	3	0
Arrêt pour toxicité	3	0
Rechute	2	2
Décès	13	3
Perdu de vue	0	1

Tableau n° 22 : Répartition et résultats des patients se présentant avec une « bulky disease » médiastinale ou abdominale

5.2.1. *Bulky disease* médiastinale

Quinze patients sont retrouvés dans ce groupe.

Leurs caractéristiques sont exposées dans le tableau n° 22, page 92.

La taille moyenne des lésions tumorales lymphomateuses est de 12 centimètres (minimum 10 cm et maximum 14 cm)

Quand une extension locale existe, elle se fait :

- à la plèvre : 3 cas
- au péricarde : 2 cas
- à la plèvre et au poumon : 4 cas
- au poumon : 1 cas
- au péricarde et au poumon : 1 cas

5.2.1.1. Résultats après traitement

	< ou = 60 ans		> 60 ans		Total	
	effectifs	%	effectifs	%	effectifs	%
Rémission complète	13	86,7%	0	0%	13	86,7%
Rémission partielle	0	0%	0	0%	0	0%
Echec	2	13,3%	0	0%	2	13,3%
Arrêt pour toxicité	0	0%	0	0%	0	0%
Décès pendant le traitement	0	0%	0	0%	0	0%
Total	15	100%	0	0%	15	100%
Rechute	2	13,3%	0	0%	2	13,3%
Perdu de vue	0	0%	0	0%	0	0%

Tableau n° 23 : Résultats des patients se présentant avec une « bulky disease » médiastinale

Les résultats à la fin de la séquence thérapeutique sont les suivants :

- 13 patients en rémission complète soit 86,7 %
- 2 patients en échec thérapeutique soit 13,3 %
- 2 rechutes soit 13,3 % (toutes deux à 11 mois du diagnostic)
- 3 décès (dont 2 sur échec thérapeutique) soit 20 % (1 par évolution cérébrale *on therapy*, 1 par réévolution au niveau d'une atteinte tumorale initiale après la deuxième cure de METHOTREXATE haute dose, 1 par rechute à 11 mois dans les gîtes ganglionnaires initialement envahis décédé à 26 mois du diagnostic après une deuxième rechute réfractaire après intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches périphériques)
- 1 patient perdu de vue après le traitement de rattrapage de sa rechute survenue à 11 mois du diagnostic, soit 6,7 %.

Le taux de survie est de 63 % à 60 mois.

(Tableau n° 23, Annexes n° 6.1. et n° 6.2.)

5.2.1.2. Evolution des masses résiduelles

Douze patients présentent une masse résiduelle à la fin du traitement soit 80 %.

La taille des lésions résiduelles varie de 2 à 5 cm, la moyenne étant de 2,7 cm.

Quatre patients parmi les douze ont bénéficié d'une scintigraphie au Gallium-67. Toutes sont négatives. Deux de ces patients ont rechuté à 11 mois du diagnostic, un est décédé après une deuxième rechute réfractaire à tout traitement. L'autre patient a été perdu de vue après le traitement de rattrapage de sa rechute. Les deux rechutes sont survenues sur les masses résiduelles, l'une uniquement ganglionnaire, l'autre associée à une atteinte pleuro-pulmonaire.

Aucun patient n'a bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique (IRM), d'une biopsie, d'une exérèse chirurgicale ou d'une scintigraphie par émission de positons pour évaluer la masse résiduelle, ou d'une radiothérapie pour traiter cette masse résiduelle.

L'option de surveillance simple est choisie pour 8 patients. Aucun n'a rechuté (Tableau n° 26, page 98).

5.2.2. *Bulky disease* abdominale

Ce groupe comprend 17 patients.

Leurs caractéristiques sont exposées dans le tableau n° 22.

La taille moyenne des lésions tumorales abdominales est de 14,4 centimètres (minimum 10 cm et maximum 21 cm).

5.2.2.1. Résultats après traitement

Les résultats à la fin de l'ensemble de la séquence thérapeutique sont les suivants :

- 6 patients en rémission complète soit 35,4 %
- 2 patients en rémission partielle soit 11,8 %
- 3 échecs thérapeutiques soit 17,6 %
- 3 arrêts de traitement pour toxicité soit 17,6 %
- 3 décès pendant le traitement soit 17,6 %
- 2 rechutes soit 11,8%
- 13 décès au total dont 3 pendant le traitement soit 76,4 % de mortalité.

Le taux de survie est de 29,4 % à 60 mois. La médiane de survie est à 10,2 mois.

(Tableau n° 24 page 95, Annexes n° 7.1. et n° 7.2.)

	< ou = 60 ans		> 60 ans		Total	
	effectifs	%	effectifs	%	effectifs	%
Rémission complète	4	50%	2	22,2%	6	35,4%
Rémission partielle	1	12,5%	1	11,1%	2	11,8%
Echec	1	12,5%	2	22,2%	3	17,6%
Arrêt pour toxicité	0	0%	3	33,4%	3	17,6%
Décès pendant le traitement	2	25%	1	11,1%	3	17,6%
Total	8	100%	9	100%	17	100%
Rechute	1	12,5%	1	11,1%	2	11,8%
Perdu de vue	0	0%	0	0%	0	0%

Tableau n° 24 : Résultats des patients se présentant avec une « bulky disease » abdominale

5.2.2.2. Evolution des masses résiduelles

Trois patients présentent une masse résiduelle à la fin du traitement soit 17,7 %.

La taille des masses résiduelles varie de 2 à 6 cm avec une moyenne de 3,3 cm.

Aucun des 3 patients ne bénéficie d'une scintigraphie au Gallium-67, d'une IRM ou d'une scintigraphie par émission de positons.

L'une des masses est biopsiée dans le même temps qu'est réalisée une splénectomie. L'histologie ne retrouve aucun élément tumoral viable. Pourtant, le patient rechute 6 mois plus tard dans un des sites initialement envahis et décède à 8 mois du diagnostic (donc 2 mois après la rechute).

Une option de surveillance simple est choisie pour 2 patients. L'un rechute 9 mois après le diagnostic dans un gîte ganglionnaire initialement envahi et décède 18 mois après le début du traitement. L'autre patient n'a pas rechuté (Tableau n° 26, page 98).

5.2.3. Masses résiduelles chez les patients n'ayant pas de bulky disease initiale

Seulement sept patients de notre étude (4 hommes et 3 femmes) présentent une masse résiduelle à la fin de l'ensemble de la séquence thérapeutique alors que la plus grande dimension de la masse tumorale initiale était inférieure à 10 centimètres.

La taille de la masse tumorale initiale varie de 5 à 8 centimètres avec un diamètre moyen de 6,4 centimètres.

Six patients ont un âge inférieur ou égal à 60 ans, 1 seul est âgé de plus de 60 ans.

Un patient se présente avec un stade I et 6 avec un stade IV.

Six malades sur 7 ont un taux de LDH supérieur à la normale.

Le *performance status* est inférieur à 2 chez 4 patients, supérieur ou égal à 2 chez les 2 autres.

Sur le plan histologique, 4 lymphomes sont classés diffus à grandes cellules de phénotype B et 2 immunoblastiques également de phénotype B.

Les localisations sont les suivantes :

- cavum : 1 patient
- médiastin : 4 patients dont 1 avec extension à la plèvre, 1 à la plèvre et au péricarde, 1 au poumon
- abdomen : 1 patient avec localisations médiastinale et digestives (coliques et gastriques) associées
- rate : 1 patient avec localisation osseuse scapulaire.

(Annexes n° 8.1. et 8.2.)

5.2.3.1. Résultats après traitement

Les résultats à la fin de la séquence thérapeutique sont les suivants :

- 4 patients en rémission complète soit 57,1 %
- 2 patients rémission partielle soit 28,6 %
- une rechute soit 14,3 %
- un décès (par rechute dans les territoires ganglionnaires initialement envahis 12 mois après le diagnostic, le décès survenant à 23 mois) soit 14,3 %.

Le taux de survie est de 83,3 % à 60 mois.

(Tableau n° 25)

	< ou = 60 ans		> 60 ans		Total	
	effectifs	%	effectifs	%	effectifs	%
Rémission complète	6	100%	1	100%	7	100%
Rémission partielle	0	0%	0	0%	0	0%
Echec	0	0%	0	0%	0	0%
Arrêt pour toxicité	0	0%	0	0%	0	0%
Décès pendant le traitement	0	0%	0	0%	0	0%
Total	6	100%	1	100%	7	100%
Rechute	1	16,7%	0	0%	1	14,3%
Perdu de vue	0	0%	0	0%	0	0%

Tableau n° 25 : Résultats des patients ayant une masse tumorale inférieure à 10 cm au diagnostic et présentant une masse résiduelle à la fin du traitement

5.2.3.2. Evolution des masses résiduelles

Les 7 patients présentent une masse résiduelle dont la taille varie de 2 à 4 cm avec une moyenne de 2,7 cm.

Un patient bénéficie d'une scintigraphie au Gallium-67, qui est négative. Il n'a pas rechuté.

Aucun patient ne bénéficie d'une IRM, d'une biopsie ou d'une exérèse chirurgicale, dans le cadre du bilan d'évaluation de ces masses résiduelles.

L'option de surveillance simple est choisie chez 4 patients. Un seul rechute dans un gîte ganglionnaire initialement envahi 12 mois après le début du traitement et décède à 23 mois. Les 3 autres n'ont pas rechuté.

Deux malades bénéficient d'une radiothérapie complémentaire (40 grays chez le patient porteur du lymphome du cavum, 30 grays sur l'omoplate chez le patient porteur d'un lymphome avec localisations splénique et osseuse scapulaire). Aucun des 2 n'a rechuté (Tableau n° 26, page 98).

5.2.4. *Bulky diseases* spléniques et périphériques

Comme nous l'avons énoncé précédemment, les *bulky diseases* spléniques et périphériques ont été exclues de notre étude.

Les résultats ne seront donc pas analysés par la suite. Ils sont cependant résumés dans les annexes n° 9.1., 9.2., 10.1. et 10.2..

	Médiastin	Abdomen	Tumeur < 10 cm
Effectif	12	3	7
Taille			
2 cm	5	2	3
3 cm	3	0	2
4 cm	4	0	1
5 cm	1	0	0
6 cm	0	1	0
non mesurable	0	0	1
Taille moyenne (en cm)	2,7	3,3	2,7
Scintigraphie au Gallium 67			
oui	4	0	1
positive	0		0
négative	4		1
non	8	3	6
IRM			
oui	0	0	0
non	12	3	7
Biopsie			
oui	0	1	0
positive		0	
négative		1	
non	12	2	7
Chirurgie			
oui	0	1	0
positive		0	
négative		1	
non	12	2	7
Radiothérapie			
oui	0	0	2
non	12	3	5
Rechute			
oui	2	2	1
non	10	1	6
Décès	1	2	1
Perdu de vue	1	0	1

Tableau n° 26 : *Prise en charge des masses résiduelles médiastinales, abdominales et sur une masse tumorale initiale inférieure à 10 cm*

5.2.5. Analyse brute des résultats

Deux groupes sont distingués :

- groupe 1. :

⇒ il regroupe toutes les « *bulky diseases* »

⇒ il est divisé en 2 sous-groupes :

* sous-groupe 1.1. : *bulky diseases* « médiastinales »

* sous-groupe 1.2. : *bulky diseases* « abdominales ».

- groupe 2. :

⇒ il regroupe toutes les « masses résiduelles »

⇒ il est divisé en 2 sous-groupes :

* sous-groupe 2.1. : « tumeur initiale < 10 cm »

* sous-groupe 2.2. : « *bulky disease* initiale ».

5.2.5.1. Groupe 1.

Dans notre série, les *bulky diseases* médiastinales sont plus fréquentes chez les sujets jeunes que chez les personnes âgées. En revanche, la répartition par âge est équilibrée pour les *bulky diseases* abdominales.

Parallèlement, la répartition par stades de bon (stades I et II) et mauvais (stades III et IV) pronostic est équilibrée pour les atteintes médiastinales (7 stades I + II et 8 stades III + IV) alors que pour les atteintes abdominales, il existe une nette prédominance de formes étendues (2 stades I + II et 15 stades III + IV).

Dans les 2 sous-groupes, la proportion de patients dont le taux de LDH est supérieur à la normale est très élevée.

Comme dans la population générale et dans le reste de notre série, la répartition par type histologique montre une très nette prédominance de lymphomes diffus à grandes cellules, quelle que soit la localisation initiale (médiastinale ou abdominale). Cependant, les formes anaplasiques et lymphoblastiques semblent un peu plus fréquentes au niveau médiastinal qu'au niveau abdominal.

La répartition par immunophénotype cellulaire est identique dans les 2 groupes avec une très nette prédominance de lymphomes B, et est similaire à celle du reste de notre série et de la population générale.

Les résultats du traitement semblent très différents dans les 2 sous-groupes. L'analyse statistique n'a pas pu être réalisée pour en comparer les résultats immédiats, en raison de leur très faible effectif. Les chiffres obtenus sont donc interprétés avec réserve.

Les résultats sont beaucoup moins bons pour les *bulky-diseases* abdominales que pour les *bulky diseases* médiastinales.

En effet, le traitement initial permet d'obtenir 86,7 % de rémission complète pour les formes médiastinales *versus* 35,3 % pour les formes abdominales.

Le taux d'échec thérapeutique est proche dans les 2 groupes (13,3 % dans les *bulky diseases* médiastinales *versus* 17,7 % dans les *bulky diseases* abdominales).

C'est au niveau de la toxicité du traitement que se retrouvent les plus fortes différences. Il n'y a eu aucun décès toxique ni aucun arrêt du traitement pour toxicité inacceptable dans les *bulky diseases* médiastinales. En revanche, la toxicité immédiate du traitement est de 35,3 % dans les *bulky diseases* abdominales (17,7 % de décès toxiques et 17,7 % d'arrêts thérapeutiques pour toxicité). Cependant, en raison des différences d'âge surtout, mais aussi des stades initiaux des maladies et de l'état général des patients, les traitements ont été très différents dans les 2 sous-groupes. Aucune conclusion ne peut donc être tirée de ces résultats.

Le taux de rémission partielle est nul pour les *bulky diseases* médiastinales *versus* 11,7 % pour les *bulky diseases* abdominales.

Le taux de survie à 60 mois est bien meilleur dans le sous-groupe 1.1 : 63 % *versus* 29,3 % dans le sous-groupe 1.2. ($p = 0,0031$).

La médiane de survie n'est pas atteinte à 60 mois dans le sous-groupe 1.1. alors qu'elle est de 10,2 mois dans le sous-groupe 1.2..

Quant aux taux de survie sans rechute à 60 mois, ils sont équivalents, respectivement de 85,7 % dans le sous-groupe 1.1 *versus* 79,5 % dans le sous-groupe 1.2. (la différence n'est pas significative, $p = 0,58$).

5.2.5.2. Groupe 2.

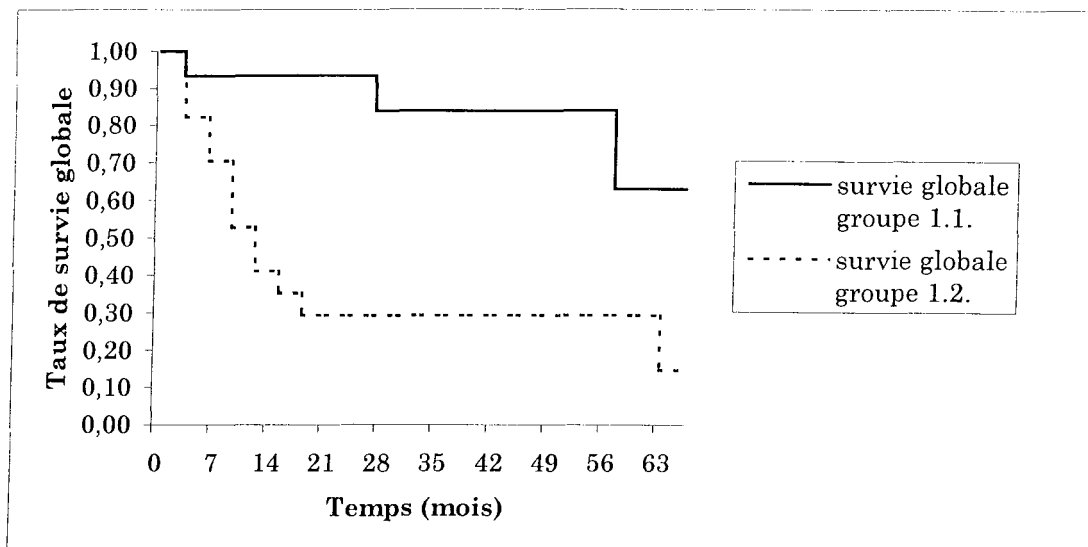
Le nombre de masses résiduelles après chimiothérapie est plus important dans le sous-groupe 2.2., 4,8 % *versus* 36 %.

Les taux de survie sont proches dans les 2 groupes, respectivement 83,4 % *versus* 76,82 % (la différence n'est pas significative, $p = 0,68$).

Les taux de survie sans rechute sont également superposables, respectivement de 83,4 % *versus* 73,4 % (la différence n'est pas significative, $p = 0,55$).

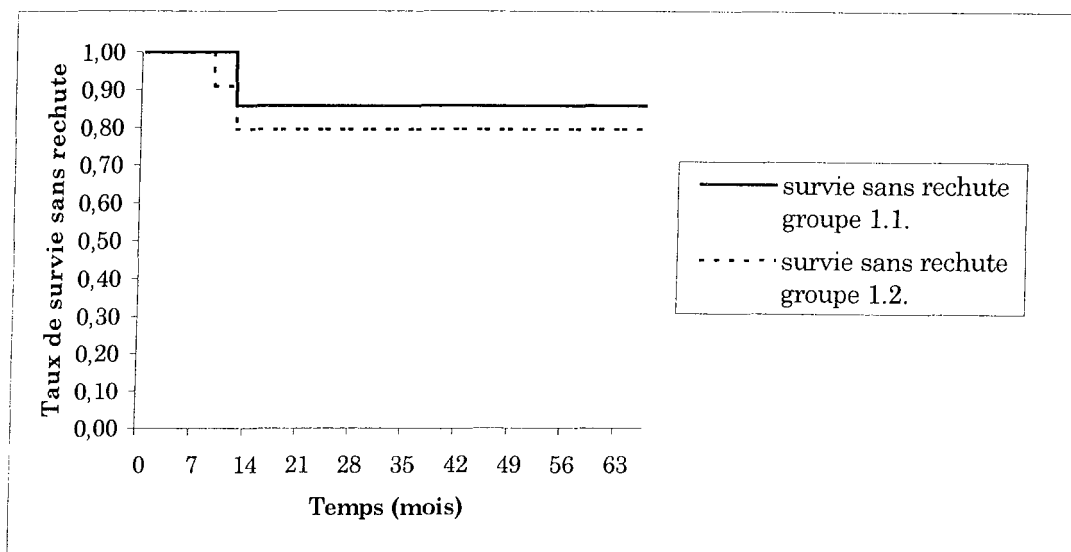
5.2.6. Interprétation des résultats

5.2.6.1. Différences de résultats dans les groupes 1.1. et 1.2.



A la simple vue de ces résultats, le pronostic des *bulky diseases* médiastinales est meilleur que celui des *bulky-diseases* abdominales.

En revanche, les taux de rechute après traitement dans les 2 sous-groupes sont identiques.



Donc, les résultats immédiats et à long terme du traitement sont meilleurs lorsqu'un patient présente une *bulky disease* médiastinale. En revanche, si une rémission complète est obtenue, le risque de rechute est identique pour les *bulky diseases* médiastinales et les *bulky diseases* abdominales.

Plusieurs facteurs apparaissent évidents pour tenter de trouver une explication à de telles différences :

⇒ la répartition par âge

L'âge est le premier facteur pronostic pris en compte pour les LMNH. Au-delà de 60 ans, il est reconnu que le pronostic est plus défavorable. Dans le groupe des *bulky diseases* médiastinales, tous les patients ont un âge inférieur à 60 ans. En revanche, dans le groupe des *bulky diseases* abdominales, la répartition est plus équilibrée avec respectivement 8 patients d'âge ≤ 60 ans et 9 patients d'âge > 60 ans.

⇒ l'état général des patients

Parallèlement à l'âge, le *performance status* est meilleur dans le groupe des *bulky diseases* médiastinales.

⇒ la répartition par stades

Dans le groupe des *bulky diseases* médiastinales, environ 50 % des patients ont un stade \geq II contre près de 90 % dans le groupe *bulky diseases* abdominales.

Les autres facteurs pronostiques ne peuvent pas être mis en cause :

⇒ le taux de LDH

Dans les deux groupes, la plupart des patients présente un taux élevé de LDH au diagnostic.

⇒ le phénotype

Dans le groupe des *bulky diseases* médiastinales, le nombre de lymphomes de phénotype T, réputé de plus mauvais pronostic (sauf pour les LNH T anaplasiques médiastinaux) est plus important.

⇒ l'histologie

Le pourcentage de lymphomes « diffus à grandes cellules » est comparable dans les deux groupes. En revanche, les LNH lymphoblastiques (qui sont de plus mauvais pronostic) sont plus fréquents dans le groupe des *bulky diseases* médiastinales.

Enfin, les masses tumorales initiales abdominales sont plus volumineuses que les masses tumorales médiastinales (respectivement 14,4 cm *versus* 12 cm en moyenne).

Cet élément n'est pas reconnu comme facteur pronostique, mais peut être pris en compte dans cette analyse, probablement en raison d'un envahissement viscéral de contiguïté plus important.

La faiblesse des effectifs ne nous permet pas de savoir si l'existence d'une masse résiduelle après rémission complète modifie ou non le pronostic de la maladie.

Les 2 sous-groupes sont difficilement comparables car les effectifs sont très différents (3 masses résiduelles abdominales *versus* 12 masses résiduelles médiastinales).

Néanmoins, le devenir de ces masses résiduelles est intéressant à analyser.

La taille moyenne des masses résiduelles abdominales est plus importante que celle des masses résiduelles médiastinales (3,33 cm *versus* 2,66 cm en moyenne). Cependant, ce facteur n'est pas reconnu dans la littérature comme ayant un intérêt pronostique. (109, 110)

En effet, le risque qu'il persiste un contingent tumoral viable au sein d'une lésion résiduelle n'est pas proportionnel à la taille de cette lésion. Une petite masse peut très bien contenir des cellules lymphomateuses viables, et inversement, une grosse lésion peut n'être constituée que de nécrose et de fibrose. (106, 108, 109, 110, 111)

La réalisation d'une scintigraphie au Gallium-67 dans le cadre du bilan d'extension du lymphome était laissée au libre choix des investigateurs dans ce protocole.

Aucune n'a été réalisée dans notre série. Aussi, il est impossible de savoir si ces lymphomes avaient ou non une avidité pour le Gallium-67 avant de débiter le traitement. Certaines d'entre elles étaient donc peut-être faussement négatives.

Les scintigraphies des masses résiduelles ont été réalisées au cours du bilan d'évaluation des lymphomes avec injection d'une activité de 4 à 8 milliCuries de Gallium-67, afin de limiter l'irradiation des patients. Cela correspond à une dose totale inférieure à celle préconisée dans la littérature récente qui est de 8 à 10 milliCuries, ce qui diminue donc la sensibilité et la spécificité de l'examen (*cf* troisième partie, paragraphe 2.8.1.4.). (111, 112, 113, 114, 115, 116, 117)

Les images ont toujours été réalisées soit à 48 heures, soit à 72 heures après l'injection du radiotracteur, ce qui correspond au délai préconisé. (111, 116, 118, 119, 120)

Le délai entre la fin de la chimiothérapie et l'examen scintigraphique varie de 3 à 6 semaines. (118, 121)

Aucune de ces scintigraphies n'était positive.

Cependant, 2 patients sur les 5 ayant bénéficié de cet examen ont rechuté, donc 2 tumeurs résiduelles n'ont peut-être pas été mises en évidence par l'examen.

Ces 2 tumeurs étaient initialement localisées au médiastin. Or, il est établi que la mise en évidence d'une fixation spécifique du Gallium-67 au niveau d'une lésion tumorale lymphomateuse médiastinale est plus difficile qu'au niveau abdominal. (111)

Un patient a bénéficié d'une exérèse chirurgicale d'une splénomégalie lymphomateuse et, dans le même temps, d'une biopsie d'une masse résiduelle rétropéritonéale. L'analyse histologique s'est révélée négative pour la rate comme pour la biopsie. Ce patient a rechuté dans les gîtes ganglionnaires initialement envahis, y compris celui où a été réalisée la biopsie.

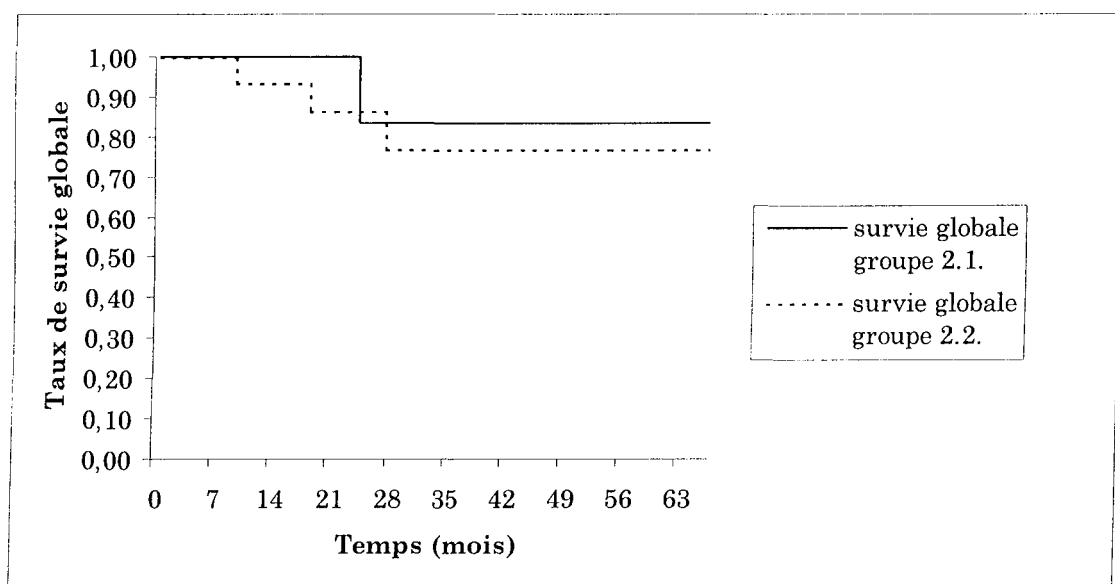
Deux explications peuvent être proposées :

- soit la biopsie a été faite dans une zone uniquement constituée de nécrose et de fibrose alors qu'il existait un contingent tumoral viable dans le même territoire ganglionnaire
- soit ce gîte ganglionnaire a été secondairement recolonisé par des cellules tumorales lymphomateuses venant d'un autre gîte tumoral non biopsié en suivant les voies de drainage lymphatique.

La première hypothèse semble la plus probable.

Aucun patient n'a bénéficié d'une radiothérapie complémentaire.

5.2.6.2. Analyse des résultats des groupes 2.1. et 2.2.

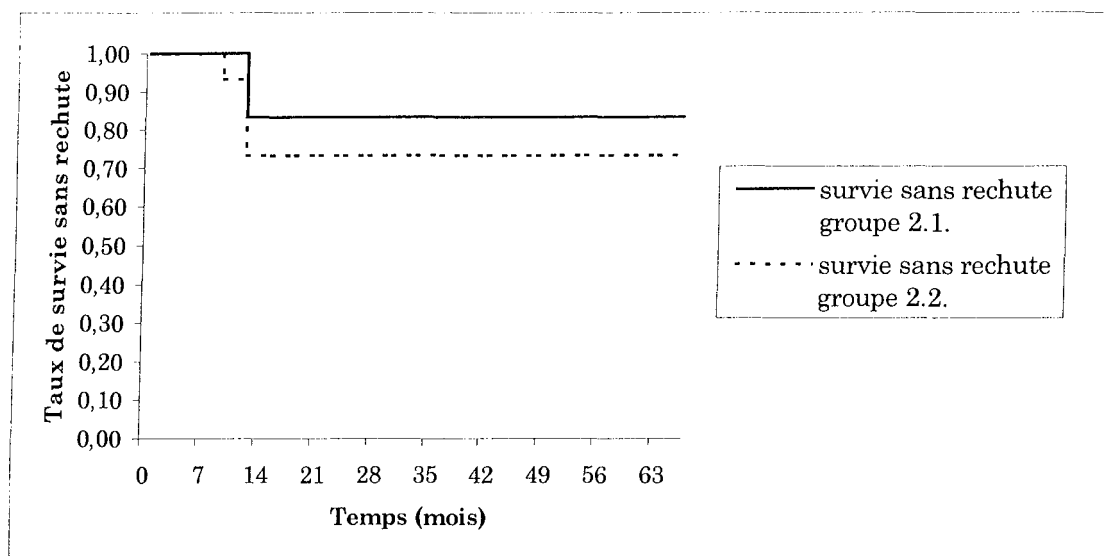


Le taux de survie globale à 60 mois des patients présentant une masse résiduelle après traitement sur *bulky disease* initiale (76,8 %) est identique à celui des patients présentant une masse résiduelle avec une faible masse tumorale initiale (83,3 %). La différence n'est pas significative ($p = 0,68$).

Aussi, la taille de la masse tumorale initiale n'influe pas le pronostic de la maladie lorsqu'il persiste une masse résiduelle à la fin du traitement dans notre série.

Les taux de survie sans récurrence sont également identiques dans les 2 sous-groupes, respectivement 83,3 % dans le sous-groupe 2.1. et 73,3 % dans le sous-groupe 2.2.. La différence n'est pas significative ($p = 0,55$).

Ainsi, la taille de la masse tumorale initiale n'augmente pas le risque de rechute lorsqu'il persiste une masse résiduelle à la fin du traitement dans notre série.



L'analyse statistique n'a pas pu être réalisée pour comparer les patients porteurs d'une masse résiduelle sur *bulky disease* médiastinale, *bulky disease* abdominale et masse tumorale initiale inférieure à 10 cm, en raison de leur très faible effectif. Les chiffres obtenus sont donc interprétés avec réserve.

La taille moyenne des masses résiduelles sur tumeur de volume initial inférieur à 10 cm est la même que celle des *bulky diseases* médiastinales (2,7 cm), même si la taille moyenne de la masse tumorale initiale est plus faible (respectivement 6,4 cm *versus* 12 cm).

Le pourcentage de masse résiduelle après traitement est beaucoup moins important dans ce groupe que dans le cas de *bulky diseases* médiastinales ou abdominales (respectivement 4,1 % *versus* 35,6 %). Il semble donc qu'un volume tumoral supérieur ou égal à 10 cm dans sa plus grande dimension soit un facteur de risque de persistance de masse résiduelle après traitement.

Un seul patient a bénéficié d'une scintigraphie au Gallium-67. Les mêmes remarques concernant cet examen que dans le paragraphe 5.2.6.1. peuvent être faites. Ce patient n'a pas rechuté.

Un seul patient a rechuté dans ce groupe soit un taux de rechute de 14,3 %. Ce taux rechute est proche de celui des *bulky diseases* médiastinales (16,7 %). Le pronostic d'une masse résiduelle médiastinale et d'une masse résiduelle sur tumeur de diamètre inférieur à 10 cm est donc probablement comparable dans notre étude.

Il existe cependant un biais à ce niveau car 2 patients ont bénéficié, dans ce groupe, d'une radiothérapie complémentaire sur leur masse résiduelle, respectivement 40 grays au niveau du cavum et 30 grays au niveau de l'omoplate. Ce traitement a peut-être détruit des cellules tumorales viables persistantes qui auraient pu être le point de départ d'une rechute.

5.3. CONCLUSION

L'analyse rétrospective de notre série ne permet pas d'aboutir à l'objectif initialement fixé : nous ne sommes pas en mesure de proposer une attitude diagnostique et thérapeutique standardisée dans la prise en charge des lymphomes malins non hodgkiniens à forte masse tumorale initiale et avec persistance d'une masse résiduelle à la fin du traitement.

Plusieurs raisons évidentes peuvent être évoquées :

* faiblesse des effectifs :

↳ 15 « *bulky diseases* médiastinales » avec 12 masses résiduelles après traitement, 17 « *bulky diseases* abdominales » avec 3 masses résiduelles après traitement parmi 191 patients au total

* hétérogénéité de la prise en charge des patients :

↳ la scintigraphie au Gallium-67 n'est jamais faite avant traitement, inconstamment faite lors de la persistance d'une masse résiduelle après traitement

↳ aucun patient porteur d'une masse résiduelle n'est exploré par d'autres méthodes diagnostiques (IRM, tomographie par émission de positons)

↳ certains patients bénéficient d'une radiothérapie complémentaire sur une masse résiduelle et d'autres non.

Aussi, il pourrait être d'un grand intérêt de reprendre l'ensemble des dossiers des patients inclus et traités dans le cadre du protocole multicentrique LNH 93 en France. La même analyse statistique à plus grande échelle (≥ 1000 patients) permettrait peut être de répondre aux différentes questions qui restent en suspens.

Dans la troisième partie de notre travail, nous allons tenter de proposer une prise en charge des masses résiduelles des LMNH à partir d'une revue de la littérature.

**Prise en charge diagnostique et
thérapeutique de masses résiduelles**

La persistance d'une masse résiduelle après la fin du traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie d'un lymphome malin de haut grade de malignité pose toujours un difficile problème diagnostique.

L'incidence est variable et dépend surtout de la taille de la tumeur initiale au diagnostic.

Une rechute ou une mauvaise réponse à la chimiothérapie sont des facteurs de très mauvais pronostic.

Cependant, avec les nouvelles modalités thérapeutiques de chimiothérapies intensives plus ou moins suivies d'autogreffe de cellules souches périphériques ou médullaires, de meilleurs résultats sont obtenus.

Il est inutile de « sur-traiter » un patient porteur d'une masse résiduelle entièrement fibreuse et nécrotique. En revanche, mieux vaut modifier et intensifier le traitement lorsqu'un contingent tumoral viable persiste.

La clef du problème est la mise en évidence de la nature tumorale ou non de ces masses résiduelles avec les techniques diagnostiques actuellement disponibles.

L'intérêt de ce chapitre est de tenter d'éclaircir cette situation complexe en proposant une prise en charge appropriée des patients, à partir d'une revue de la littérature.

1. GENERALITES ET DEFINITIONS

1.1. GENERALITES CONCERNANT LES MASSES RESIDUELLES DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS APRES LE TRAITEMENT INITIAL

1.1.1. Introduction

Les résultats des traitements des lymphomes malins non hodgkiniens de haut grade de malignité ont beaucoup progressé avec des taux de rémission complète de 70 à 80 %.

Parallèlement, la persistance de masses résiduelles lors du bilan d'évaluation final, est devenu un problème fréquent. (110, 122)

Ce problème est exacerbé par l'amélioration de la définition des nouveaux examens d'imagerie par rapport à la radiographie standard et à l'échographie. Aussi, le diagnostic de lésions résiduelles de petite taille est désormais permis. (123)

Le bilan d'évaluation de fin de traitement repose sur un examen clinique rigoureux, une radiographie standard du thorax de face, un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien et des prélèvements histologiques au niveau des localisations extraganglionnaires initialement envahies (biopsies ostéo-médullaire, digestives...). (124)

Dans toutes les études publiées dans la littérature, une masse résiduelle est communément définie par la persistance d'une lésion de diamètre supérieur ou égal à 2 centimètres dans sa plus grande dimension à l'examen scanographique de fin de traitement, à condition que la tumeur ait diminué de volume pendant le traitement et que celle-ci reste stable pendant 3 mois après la fin du traitement. (106, 107, 108)

La survie sans récurrence et la survie globale sont bonnes lorsqu'une rémission complète est obtenue quel que soit le stade initial de la maladie, et surtout, lorsque cette rémission complète est obtenue précocement dès le début du traitement. La persistance d'une masse résiduelle scanographique à la fin du traitement rend le diagnostic de rémission complète plus hasardeux. (116, 124)

Ce problème est déjà connu pour les tumeurs solides, tout particulièrement pour les tumeurs germinales métastatiques du testicule et de l'ovaire.

En effet, la persistance de masses résiduelles est fréquente dans ce cas. Le plus souvent, elles sont constituées de tératome mature. Cependant, l'attitude est alors standardisée et une exérèse chirurgicale est indiquée chaque fois qu'elle est réalisable. Elle est suivie d'une chimiothérapie complémentaire lorsque l'analyse histologique confirme la nature tumorale maligne des résidus. (124, 125)

Une masse résiduelle peut spontanément disparaître quelques mois après la fin du traitement. (110)

En revanche, l'augmentation de sa taille sur différents examens successifs est alors fortement suspecte de rechute, contrairement aux tumeurs germinales (problème du « syndrome du tératome croissant »). (111)

Le diagnostic de rechute est facile à réaliser lorsqu'apparaissent des signes de réévolution cliniques (signes généraux, réapparition ou augmentation de volume d'adénopathies...), biologiques et/ou radiographiques. Malheureusement, la maladie est alors souvent déjà avancée et le pronostic très péjoratif. (126)

La taille du résidu n'est pas un facteur prédictif de rechute. Une volumineuse lésion peut n'être constituée que de fibrose et de nécrose et, *a contrario*, une très petite lésion peut encore contenir un contingent de cellules tumorales viables. (109, 110)

Une masse résiduelle n'est pas synonyme d'une maladie résiduelle ni d'augmentation du risque de rechute (sauf dans le cas particulier de maladies de Hodgkin non irradiées). L'évolution peut être identique à celle d'un lymphome en rémission complète apparente. (106, 108, 109, 111)

La cause de la persistance d'une masse résiduelle fibreuse après traitement n'est pas connue : mort cellulaire tumorale mais persistance du stroma intact, réaction fibreuse à la mort tumorale ? En revanche, l'existence d'une « bulky disease » initiale est un facteur de risque très important de masse résiduelle après traitement (ce risque serait multiplié par 3). (125)

1.1.2. Incidence des masses résiduelles

L'incidence des masses résiduelles est de l'ordre de 15 % chez les patients porteurs d'un lymphome agressif. (108)

Selon les études, elle varie de 15 à 64 % au niveau du médiastin et de 15 à 50 % au niveau de l'abdomen. (106, 107, 111, 125, 127, 128)

Globalement, l'incidence est la même aux niveaux médiastinal et abdominal. (108)

L'incidence est très nettement augmentée en cas de forte masse tumorale initiale. (106, 107, 108, 111, 125, 127)

De même, elle serait plus élevée dans le cas de lymphomes diffus à grandes cellules non immunoblastiques. (108)

1.1.3. Généralités sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique

Le problème de la prise en charge diagnostique de ces masses résiduelles reste posé. De nombreux examens sont à notre disposition pour tenter d'affirmer ou non la nature tumorale de ces lésions.

Pourtant, le diagnostic de certitude ne peut reposer que sur un geste chirurgical d'exérèse complète de toute lésion résiduelle et d'une analyse histologique exhaustive de toute la pièce chirurgicale. (108, 110, 124)

Dans la plupart des cas, ce geste est impossible, surtout si la masse est profonde.

De plus, cette intervention paraît extrêmement lourde chez un patient peut-être déjà en rémission complète. (124)

Si une masse résiduelle est étiquetée « tumorale » à la fin du bilan, son traitement peut être largement discuté :

- faut-il réaliser plusieurs nouvelles cures de chimiothérapie selon le même protocole ?
- faut-il choisir une chimiothérapie ne contenant pas de drogues pouvant avoir une résistance croisée avec les produits déjà utilisés, plus ou moins suivie d'une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ?
- faut-il réaliser une radiothérapie complémentaire ? (108, 110, 124)

1.2. DEFINITIONS

Nous avons déjà présenté différentes définitions (« masses résiduelles », « *bulky disease* »...) dans la deuxième partie relative à notre étude statistique.

(cf deuxième partie : chapitres 1.4. et 5.1.)

Ces définitions restent valables pour la suite de notre travail.

2. MODALITES DIAGNOSTIQUES DES MASSES RESIDUELLES

2.1. EXAMEN CLINIQUE

L'examen clinique est évidemment indispensable à l'évaluation de l'évolution d'un lymphome pendant et après le traitement. Sa sensibilité est supérieure ou égale à 80 %. Il permet de s'assurer de la réponse tumorale à la chimiothérapie sur les gîtes périphériques, le foie, la rate ou les volumineuses masses abdominales accessibles cliniquement. (110, 129)

En revanche, il n'est d'aucune utilité pour évaluer la persistance d'une masse résiduelle tant abdominale que médiastinale, et encore moins pour affirmer ou infirmer sa nature tumorale.

En cas de persistance ou de réapparition de signes généraux d'évolutivité du lymphome ou en cas d'augmentation de volume des adénopathies palpables, le problème n'est plus celui d'une masse résiduelle potentiellement tumorale mais d'une évolution *on therapy* ou d'une rechute précoce.

2.2. RADIOGRAPHIE STANDARD

Comme l'examen clinique, la radiographie standard du thorax de face permet un suivi de l'évolution d'une masse tumorale médiastinale pendant et après le traitement.

Cependant, il s'agit d'un examen peu sensible (20 à 50 %) qui ne permet à aucun moment de définir avec certitude l'existence, ou non, d'une masse résiduelle et encore moins d'en connaître la nature tumorale ou résiduelle. (110, 129)

2.3. ECHOGRAPHIE

L'échographie abdominale permet d'explorer le foie, la rate et, à condition que le patient soit bien échogène et ne soit pas obèse, les adénopathies rétropéritonéales.

Aussi, elle va donner une idée de l'évolution tumorale pendant et après le traitement.

Néanmoins, elle ne donne aucun argument pour avoir une idée de la nature fibreuse, nécrotique ou tumorale d'une lésion persistante.

Certes, cet examen n'est pas irradiant et est totalement anodin et indolore. Mais, il est très opérateur dépendant, ainsi, il ne peut être une référence dans l'évaluation d'un lymphome malin non hodgkinien.

2.4. SCANNER

Le scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien est l'examen clef du bilan d'évaluation initial, de milieu et de fin de traitement d'un lymphome malin non hodgkinien.

C'est l'examen de référence depuis dix ans. (130, 131, 132)

Il donne une excellente image anatomique des lésions tumorales. (111, 133)

Par ailleurs, il permet de définir l'existence, ou non, d'une lésion résiduelle à la fin du traitement puisque sa limite de détection est de l'ordre du centimètre.

Malheureusement, il ne donne aucun argument sur la nature d'une masse résiduelle, donc sur sa viabilité potentielle et donc sur la qualité de la rémission. (111, 115, 133, 134)

Dans une étude de Radford *et al.* publiée en 1988, 59 % des anomalies résiduelles scanographiques persistantes après traitement ne récidivent pas et 45 % d'entre elles disparaissent à 1 an. (114)

Seuls des examens répétitifs successifs permettent donc d'avoir une notion indirecte sur la nature de la masse en fonction de son évolutivité. Si elle régresse, il s'agira plutôt d'une masse résiduelle fibreuse ou nécrotique. Dans le cas contraire, il s'agira plutôt d'une rechute.

2.5. IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

Contrairement aux examens précédemment cités, l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) donne une image plus fonctionnelle d'une lésion tumorale lymphomateuse.

Basée sur la mobilisation des protons d'hydrogène dans un champ magnétique très puissant, elle n'est donc pas irradiante.

Des images en séquences de pondération T1 et T2 sont nécessaires pour une interprétation sur la nature des lésions. (135)

2.5.1. Images tumorales avant le traitement

Avant tout traitement, lorsque la masse tumorale est la plus active, les lésions sont caractérisées par un hyposignal en T1 et un hypersignal en T2. Les pondérations T1 donnent une image purement anatomique de la tumeur tandis que les pondérations T2 en donnent une idée plus fonctionnelle. (115, 133, 136, 137)

Par leur plus grande précision par rapport au scanner, les images en séquence T1 peuvent faciliter le diagnostic différentiel entre extension locale de contiguïté et localisation extraviscérale du lymphome, notamment au niveau du médiastin. (137)

Néanmoins, aucun produit de contraste n'est disponible pour opacifier les structures digestives en IRM. Le diagnostic des masses mésentériques est donc plus difficile.

Pour cette raison, l'IRM ne peut donc pas se substituer au scanner dans le bilan d'extension d'un lymphome. (137)

2.5.2. Modifications des images avec le traitement

Pendant un traitement efficace prouvé (chimiothérapie et/ou radiothérapie), les signaux évoluent :

- les images en pondération T1 ne se modifient pas, le signal reste faible, donc seule la taille anatomique des lésions évolue
- l'hypersignal en T2 se transforme en un iso ou hyposignal. (137)

En effet, une tumeur active non traitée contient une quantité importante d'eau libre. D'une part, la mobilité des protons est élevée et, d'autre part, le temps de relaxation des protons est augmenté. Il en résulte un hypersignal.

Avec un traitement efficace, la quantité relative d'éléments cellulaires et d'eau diminue au profit de la production de collagène et donc de l'apparition de fibrose au sein de la tumeur, ce qui a pour effet de diminuer l'intensité du signal en T2 par diminution de la mobilité et du temps de relaxation des protons. (137)

2.5.3. Interprétation des images de masses résiduelles

Lorsqu'une masse résiduelle persiste après le traitement, son interprétation dépend essentiellement des images en pondération T2.

Une masse fibreuse apparaît toujours sous la forme d'un hyposignal en T1 et en T2. (106, 108, 111, 133, 138)

En revanche, lorsqu'une masse apparaît en hypersignal en T2, il est impossible de conclure avec certitude sur sa nature.

Certes, une telle image peut être liée à la persistance d'une maladie active, mais elle peut également être secondaire à des lésions induites par la radiothérapie, par une infection locale ou par une hémorragie. Par ailleurs, des plages d'hypersignal peuvent persister au sein d'une lésion résiduelle pendant plusieurs mois sans que la maladie ne réévolue. (106, 108, 111, 133, 138, 139, 140, 141)

2.5.4. Intérêt pratique de l'IRM

L'IRM permet un diagnostic anatomique précis des lésions avant, pendant et après le traitement grâce aux images en pondération T1.

Certes, c'est un examen non irradiant, mais son coût, d'une part, et ses difficultés d'accès, d'autre part, font que le scanner reste l'examen d'évaluation de référence. (122, 137)

En cas de persistance d'une masse résiduelle après le traitement, son intérêt n'est pas négligeable grâce aux images en pondération T2.

Si la masse résiduelle se caractérise par un hyposignal, il s'agit très certainement d'un résidu fibreux. En revanche, s'il persiste un hypersignal, aucune conclusion ne peut être obtenue à partir de cet examen réalisé seul.

Associée à la scintigraphie au Gallium-67, l'IRM peut dans un certain nombre de cas (lorsque tous deux sont négatifs), éviter la réalisation d'un traitement de sauvetage « à l'aveugle » ou d'une chirurgie lourde et inutile. Leur sensibilité à mettre en évidence une rémission complète serait proche de 90 %. (106, 107, 115)

En résumé, la principale indication de l'IRM est l'exploration d'une masse résiduelle pour laquelle les autres examens réalisés (scanner, scintigraphie au Gallium-67) ne permettent pas de conclure sur l'existence ou non d'un contingent tumoral viable résiduel. (122)

2.6. BIOPSIES DE LA MASSE RESIDUELLE

La réalisation de biopsies d'une masse résiduelle est envisageable dans de nombreux cas, grâce aux nouvelles techniques de radiologie interventionnelle.

Ce geste est invasif et peut, par conséquent, se grever de complications sérieuses (hémorragie, pneumothorax, infection...).

En revanche, il peut permettre d'éviter une laparotomie ou une thoracotomie.

De nombreux prélèvements sont nécessaires afin de rendre l'analyse la plus exhaustive possible. Le nombre de « faux négatifs » reste néanmoins élevé, de l'ordre de 35 à 40 %. (142)

Les biopsies peuvent intéresser un bloc de sclérose dans lequel la mise en évidence de cellules tumorales est complexe sur un petit échantillon.

De même, le diagnostic de lymphome est parfois difficile sur un petit fragment biopsique.

Enfin, si la masse résiduelle est très hétérogène, il est impossible d'affirmer l'absence de cellules tumorales viables, même en multipliant les biopsies. (108, 110, 114, 142)

2.7. CHIRURGIE D'EXERESE DES MASSES RESIDUELLES

La réalisation d'une exérèse chirurgicale complète d'une lésion résiduelle après le traitement est quasiment toujours impossible, d'autant plus que la masse est située plus profondément.

Cependant, c'est la seule méthode diagnostique de certitude pour s'assurer de l'absence d'un contingent tumoral résiduel viable, si l'analyse histologique de la pièce opératoire est exhaustive. (114, 119, 122, 124)

Ce geste peut paraître d'une extrême lourdeur thérapeutique dans l'hypothèse où le patient est déjà en rémission complète.

Cette intervention peut, dans certains cas, devenir nécessaire si la masse résiduelle est menaçante, en comprimant certaines structures anatomiques, en raison du risque de complication engendré (veine cave et risque thrombotique et embolique, intestin et risque occlusif). (125)

Il est donc indispensable d'envisager d'autres examens complémentaires avant de prendre une telle décision chirurgicale.

2.8. EXAMENS ISOTOPIQUES

2.8.1. Scintigraphie au Gallium-67

2.8.1.1. Propriétés du radio-isotope

La Gallium-67 est un isotope radioactif du Gallium.

Sa période de désintégration est de 78 heures.

Il s'agit d'un émetteur gamma pur avec 3 pics principaux : 92 keV (40 %), 182 keV (24 %) et 300 keV (22 %). Il existe un quatrième pic moins important à 388 keV (7 %).

Il est administré sous la forme de citrate de Gallium par voie intraveineuse.

Après injection, il est transporté dans l'organisme sous forme liée à différentes protéines de liaison du fer, principalement la transferrine.

Dix à 25 % de la dose injectée sont excrétés dans les urines dans les 24 premières heures.

L'élimination ultérieure est plus longue, principalement digestive colique, ce qui explique certaines images parasites, et nécessite donc une bonne préparation digestive grâce à une évacuation colique. (119)

En l'absence de pathologie, la majorité du Gallium retenu dans l'organisme est retrouvée au niveau du squelette et du foie. D'autres organes peuvent être visualisés tels que la rate, la moelle osseuse, le tube digestif, le nasopharynx, le thymus, les hiles pulmonaires, rendant le diagnostic différentiel avec des localisations lymphomateuses plus difficile. Une atteinte hépatique ou une modification du taux de transferrine peuvent affecter la fixation du Gallium au niveau du foie. (111, 143)

Il ne se fixe pas sur le tissu fibreux. (113)

Enfin, les études sur la souris ont montré que le Gallium est un marqueur de viabilité tumorale. (114)

2.8.1.2. Historique

En 1969, Edwards et Hayes ont décrit pour la première fois l'accumulation préférentielle du Gallium-67 dans les tissus tumoraux.

Hayes a ensuite été le premier à montrer que les adénopathies de la maladie de Hodgkin fixaient le Gallium.

Les mécanismes de fixation étaient alors très controversés. Par la suite, Larson *et al.* ont mis en évidence le rôle de la fixation du Gallium à la transferrine.

Peu à peu, les indications de la scintigraphie au Gallium ont été précisées notamment par Hoffer *et al.* qui les ont surtout limitées à l'exploration des lymphomes (maladie de Hodgkin et lymphomes malins non hodgkiniens) mais également des hépatomes, des mélanomes et, avec un intérêt un peu moindre,

des tumeurs malignes du testicule, du poumon et de la plèvre (mésotéliome). (111, 144)

2.8.1.3. Physiologie de la fixation du Gallium-67 au niveau des tumeurs

Le mécanisme précis de fixation du Gallium aux tissus est encore incomplètement connu.

Son métabolisme dans l'organisme est proche de celui du fer.

Après injection, il est fixé aux protéines de liaison du fer, essentiellement la transferrine.

Son mode d'entrée dans la cellule est inconnu. De nombreuses hypothèses ont été proposées :

- récepteur à la transferrine ?
- perméabilité de la membrane cellulaire accrue ? (131)

Les raisons de l'avidité accrue des tumeurs pour le Gallium par rapport aux tissus sains font l'objet de controverses :

- augmentation de la perméabilité des vaisseaux, de la néo-vascularisation tumorale ?
- augmentation du volume des liquides extracellulaires ?
- diminution de la clairance du Gallium au niveau de cellules tumorales ?
- infiltration des tumeurs par une grande quantité de leucocytes ?

La fixation *in vitro* dépend de la concentration en transferrine (plus le taux de transferrine est élevé, plus la fixation est importante). Ces résultats ne sont pas confirmés par les études *in vivo* sur la souris. (145, 146)

Plusieurs mécanismes sont sûrement en cause, plus ou moins liés au métabolisme du fer, car les tumeurs contiennent une plus grande quantité de ribonucléotide réductase, enzyme qui dépend étroitement du fer. (145)

La fixation aux tissus se fait en 2 phases, l'une précoce (6 premières heures) pendant laquelle le Gallium peut être déplacé par des chélateurs de fer, l'autre tardive (après 24 heures), où le déplacement n'est plus possible. Aussi, certains auteurs ont proposé l'injection de DEFEROXAMINE (DESFERAL[®]) pour augmenter le contraste des images, donc la sensibilité de l'examen. Les résultats chez l'homme ont été assez décevants. (145)

2.8.1.4. Modalités techniques de réalisation de l'examen

* Dose injectée

La dose injectée varie de 2 à 10 milliCuries (soit 74 à 370 MBq). La sensibilité et la spécificité dépendent directement de cette dose. (111)

Dans les anciennes publications, la dose préconisée était de 2 à 3 milliCuries (soit 74 à 111 MBq), mais la sensibilité et la spécificité de l'examen étaient très moyennes. L'intérêt de l'examen était alors très controversé. (112)

Actuellement, après injection d'une dose de 7 à 10 milliCuries (259 à 370 MBq), la sensibilité est de l'ordre de 96 %. (112, 113, 114, 115, 116, 117)

*** Délai d'acquisition des images**

Le délai d'acquisition des images est de 48 à 72 heures en pratique courante. (111)

Le délai idéal serait, pour certaines équipes, au moins égal à 72 heures, pouvant aller jusqu'à 96 à 120 heures. L'allongement du temps entre l'injection du produit et l'acquisition des images augmenterait la sensibilité de l'examen en favorisant l'élimination du Gallium au niveau de zones non tumorales et notamment l'intestin. (116, 118, 119, 120)

*** Optimisation des résultats**

La résolution des images est meilleure lorsque l'acquisition est étendue aux 2 pics d'émission (182 et 300 keV), voire 3 (92, 182 et 300 keV) grâce aux nouvelles caméras « multiples », en utilisant un collimateur adapté. Ainsi, la qualité de l'examen est accrue par rapport aux anciennes études avec de vieilles caméras à 1 seul pic à 182 keV. (111, 112, 113, 114, 115, 117, 144)

*** Durée d'acquisition des images**

La durée d'acquisition des images varie en fonction de la dose injectée. Elle est d'autant plus courte que la dose est élevée.

L'augmentation de la dose augmente l'irradiation du patient, mais permet d'obtenir des images à haute densité de coups (\approx 1 million de coups par vue) avec un temps d'acquisition court. (118)

*** Délai entre la fin du traitement et réalisation de l'examen**

La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent influencer la fixation du Gallium au niveau des tissus tumoraux ou non. La sensibilité de l'examen est donc réduite par augmentation du nombre de « faux-positifs ».

Le délai recommandé avant la réalisation de l'examen est de 3 semaines, au minimum, après la fin du traitement, mais certaines équipes recommandent jusqu'à 6 semaines. (118)

Dans ces circonstances, Iosilevski et *al.* ont montré que la diminution de l'avidité de la tumeur pour l'isotope est bien due à la disparition des cellules tumorales viables. (121)

*** Réalisation des images**

Les images sont réalisées de la base du crâne à la symphyse pubienne. Des acquisitions centrées sur les zones de fixation douteuse peuvent compléter l'examen. (116)

2.8.1.5. Apport de la technique « SPECT » par rapport aux images planaires

La technique SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) a apporté à la scintigraphie planaire ce que le scanner a apporté à la radiographie conventionnelle. Ses premiers développements remontent à environ 25 ans. Elle est couramment utilisée aujourd'hui, notamment en imagerie cardiaque. (147)

Comme pour le scanner, l'examen repose sur une rotation de la caméra autour du patient et un traitement des images par ordinateur, ce qui permet d'en augmenter la sensibilité, en améliorant la localisation de la tumeur et le contraste des images. (114, 147)

Le diagnostic des masses résiduelles est donc plus précis et plus fiable. (147)

Les résultats des principales études sont résumés dans le tableau n° 27. (112, 114, 117, 147, 148, 149, 150)

Auteurs	Année		Scintigraphie planaire	SPECT	p significatif
Harwood et al. n* = 20	1987	Sensibilité	0,48	0,89	oui
		Spécificité	0,46	0,83	oui
Tumeh et al. n* = 40	1987	Thorax			
		Sensibilité	0,66	0,96	oui
		Spécificité	0,66	1	oui
		Abdomen			
		Sensibilité	0,69	0,85	oui
		Spécificité	0,87	1	oui
Front et al. n* = 77	1990	Avt TTT**			
		Sensibilité	0,78	0,85	oui
		Spécificité	0,97	0,92	oui
		Après TTT**			
		Sensibilité	0,84	0,98	oui
		Spécificité	0,96	0,99	oui

*n = effectif de l'étude, ** TTT = traitement

Tableau n° 27 : Résultats des différentes études en terme de sensibilité et de spécificité de la technique de « SPECT ». (114, 117, 151)

Les résultats en terme de spécificité sont plus discutables.

Avec cette technique, le nombre de « faux-positifs » augmente au niveau du médiastin, notamment en raison de fixations hilaires pulmonaires non spécifiques (cf paragraphe 2.8.1.7.). (128, 148, 149, 152)

En revanche, la spécificité est accrue au niveau abdominal, car l'élimination digestive du Gallium est mieux individualisée. (128)

2.8.1.6. Limites de l'examen

* L'avidité des tumeurs pour le Gallium varie en fonction de l'histologie du lymphome.

Si cet examen est intéressant pour les lymphomes de haut grade de malignité, il l'est beaucoup moins pour les lymphomes indolents et les maladies de Hodgkin à prédominance lymphocytaire qui captent beaucoup moins bien le radiotraceur. (131, 150, 153)

Takahashi *et al.* ont pu isoler un anticorps dirigé contre un épitope du récepteur de la transferrine (anticorps Trump) distinct de celui reconnu par l'anticorps OKT 9. Cet épitope n'est pas exprimé à la surface de cellules de lymphome de faible malignité, mais apparaît lors de sa transformation en lymphome immunoblastique. Il pourrait contribuer à expliquer la meilleure visualisation des localisations des lymphomes agressifs. (111)

De plus, la moindre avidité des lymphomes de bas grade serait due à une activité métabolique tumorale plus faible. (131)

Enfin, la transformation d'un lymphome de bas grade en lymphome d'histologie agressive peut être responsable d'une hétérogénéité de fixation du Gallium rendant l'interprétation de l'examen difficile. (118)

* La limite de détection des lésions est de l'ordre du centimètre.

Les résidus tumoraux de taille inférieure à 1 centimètre ne peuvent être mis en évidence. (111, 134)

* La localisation de la tumeur peut faire diminuer la sensibilité et la spécificité de l'examen.

Les localisations lymphomateuses sont plus facilement mises en évidence au niveau médiastinal qu'abdominal.

L'élimination du Gallium étant surtout digestive, des artefacts sont possibles, notamment au niveau du côlon. (111)

* Des artefacts peuvent être liés au traitement.

Le Gallium se fixe sur les lésions inflammatoires et infectieuses. Une fixation non spécifique peut donc être localisée au niveau de foyers inflammatoires ou de nécrose tumorale par exemple. (111, 134)

* Une fixation diffuse discrète de l'ensemble de la glande mammaire est banale. (111)

* Chez l'enfant, il peut exister une captation intense et diffuse du Gallium au niveau du thymus après radiothérapie et/ou chimiothérapie en l'absence de toute localisation tumorale. Cette fixation, qui constitue un piège d'interprétation, peut persister plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Elle est plus souvent retrouvée avec la technique de « SPECT » (environ 15 % des enfants de moins de 5 ans et 11 % des plus de 5 ans). Elle est rare chez l'adulte. (111, 117)

* L'irradiation du patient pour les doses préconisées (8 à 10 milliCuries) n'est pas négligeable. Elle est de l'ordre de 44 milliSievert (pour une dose de 10 milliCuries ou 370 MBq) soit 120 microSievert/MBq. Ce n'est pas un véritable obstacle à la réalisation de l'examen chez l'adulte, mais cela peut en être un chez l'enfant, surtout si les scintigraphies doivent être répétées. (154)

2.8.1.7. Cas particulier des fixations pulmonaires et hilaires pulmonaires après traitement

*** Fixation pulmonaire**

Dans certains cas, une fixation pulmonaire diffuse est retrouvée lors de l'examen, après traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie. Le diagnostic différentiel de la présence d'une maladie résiduelle est alors difficile à établir. (143)

Une toxicité pulmonaire peut être attribuée à de nombreux médicaments antimitotiques : alkylants (PROCARBAZINE), antimétabolites (METHOTREXATE), antibiotiques, nitroso-urées, vinca-alcaloïdes (VINBLASTINE) et BLEOMYCINE. (143)

Cette toxicité se manifeste par des anomalies de la vascularisation, une destruction des pneumocytes, une fibrose et des infiltrats de monocytes et de polynucléaires. (143)

Ces anomalies peuvent être responsables d'une augmentation de la fixation du Gallium par le parenchyme pulmonaire. (143)

Une fixation peut également être engendrée par une infection pulmonaire (aspergillose par exemple). (150)

Aussi, dans ce cas, il convient de confronter les résultats de la scintigraphie aux données de l'examen clinique, de la radiographie du thorax de face et du scanner d'évaluation.

Pour Bar-Shalom et *al.*, une fixation pulmonaire diffuse transitoire existe dans environ 16 % des cas ; elle ne se traduit pas par une aggravation du pronostic. Il n'existe pas de corrélation entre l'intensité de la fixation et l'existence d'une maladie résiduelle. (143)

*** Fixation hilare pulmonaire**

Depuis l'utilisation de la technique de « SPECT », l'existence d'une fixation hilare pulmonaire, alors même que la radiographie du thorax et le scanner d'évaluation sont normaux, est devenue un problème rencontré fréquemment. (130, 148, 149, 152)

La cause de cette fixation hilare est inconnue. Plusieurs auteurs ont proposé diverses interprétations : phénomène inflammatoire local, effet du traitement ? (118, 149)

La fréquence est plus élevée chez les personnes âgées et chez les fumeurs. Cependant, une fixation hilare est possible chez un patient jeune et chez un non-fumeur. (148)

Cette fixation est rarement liée à la persistance d'une lésion tumorale active. Les résultats de différentes études sont exposés dans le tableau n° 28, page 122. (118, 148, 149, 152)

Auteurs	Effectif de l'étude	Année	Technique	Incidence de la fixation hilare	Pourcentage de tumeur résiduelle
Kaplan et <i>al.</i>	n = 27	1991	planaire	85%	17%
Champion et <i>al.</i>	n = 79	1992	planaire	47%	22%
Even-Sapir et <i>al.</i>	n = 107	1995	SPECT	55%	34%
Frohlich et <i>al.</i>	n = 100	2000	planaire et SPECT	79%	10%

Tableau n° 28 : Résultats des principales études dans lesquelles une fixation hilare pulmonaire est retrouvée à la fin du traitement. (148, 149, 152)

La difficulté réside donc dans l'interprétation de cette fixation.

Plusieurs équipes ont tenté de proposer des critères d'évaluation.

Lorsque la fixation est symétrique au niveau des 2 hiles, d'intensité plus faible qu'au niveau du foie, et qu'elle est moindre qu'au début de la maladie, il s'agit très certainement d'une fixation banale.

En revanche, si l'intensité de la fixation est au moins égale à celle retrouvée au début de la maladie, de même importance que la fixation du foie, si elle est asymétrique ou étendue au médiastin, la probabilité qu'il s'agisse d'une lésion tumorale hilare résiduelle est très élevée. (130, 148, 149, 152)

L'association d'une fixation asymétrique et d'une intensité de fixation identique à celle du début de la maladie est, dans tous les cas, liée à un résidu tumoral dans l'étude de Frohlich et *al.* (152)

Enfin, cette fixation hilare serait indifférente du dosage de la chimiothérapie (CHOP *versus* MEGA-CHOP) dans les travaux de Frohlich. (152)

En résumé, la présence d'une telle fixation hilare est, dans tous les cas, à confronter aux données de l'examen clinique, de la radiographie pulmonaire et du scanner. (148, 149)

2.8.1.8. Résultats des études et indications

La scintigraphie au Gallium-67 est un examen sensible et spécifique.

Sa sensibilité est plus importante au niveau sus que sous-diaphragmatique. (150)

Son avantage est de donner une image fonctionnelle des lésions et elle complète ainsi les données anatomiques fournies par la radiographie pulmonaire, le scanner et l'IRM. (150)

Afin d'optimiser la prise en charge des patients, une scintigraphie de référence pré-thérapeutique est nécessaire, pour déterminer l'avidité du lymphome pour le Gallium-67. Si la tumeur ne fixe pas le radio-isotope, tout examen ultérieur sera inutile. (134, 150, 152)

Cet examen de référence ne peut néanmoins, en aucun cas, remplacer le scanner dans le bilan d'évaluation, même s'il permet, dans environ 15 % des cas, de modifier le *staging* tumoral. (150, 152, 155, 156)

Plusieurs équipes ont essayé de montrer l'intérêt pronostique de réaliser précocement la scintigraphie après la première cure de chimiothérapie ou au milieu du traitement. Une excellente réponse précoce aurait une incidence sur la survie globale et la survie sans récurrence (Tableau n° 29). (116, 129, 131, 150, 155)

Auteurs	Année	Effectif	Date de la scintigraphie d'évaluation	Gallium-67	Résultats	p
Kaplan <i>et al.</i>	1990	n = 37	1/2 TTT*	positif = 46% négatif = 54%	59% décès 25% décès	
Janicek <i>et al.</i>	1997	n = 30	après 2 cycles	positif négatif	14% DFS** 91% DFS**	0,0012
Front <i>et al.</i>	2000	n = 118	après 1 cycle	positif = 47% négatif = 53%	29% DFS** 81% DFS**	< 0,001
			1/2 TTT*	positif = 39% négatif = 61%	26% DFS** 63% DFS**	<0,001
* TTT = traitement, **DFS = <i>disease free survival</i> = survie sans récurrence						

Tableau n° 29 : *Survie selon les résultats de la scintigraphie au Gallium-67 réalisée précocement au cours du traitement de chimiothérapie.* (129, 131)

Actuellement, la plupart des auteurs s'accordent à dire que la scintigraphie au Gallium-67 présente un intérêt certain par rapport au scanner et à l'IRM dans le bilan d'une masse résiduelle d'un lymphome malin non hodgkinien de haut grade de malignité après le traitement initial, sous réserve de respecter les conditions suivantes :

- existence d'un examen de référence avant tout traitement pour s'assurer de l'avidité tumorale pour le Gallium
- lymphome de haut grade de malignité
- injection d'une activité minimale de 8 à 10 milliCuries de Gallium-67
- utilisation d'une caméra multiples
- respect d'un délai d'au minimum 48 heures après l'injection pour l'acquisition des images
- utilisation de la technique de « SPECT ».
- respect d'un délai d'au moins 3 semaines après la fin de la chimiothérapie
- préparation colique satisfaisante

- persistance d'une masse résiduelle à la fin du traitement (l'examen est inutile si le scanner est négatif). (134, 150)

Si ces conditions sont respectées, la rémission complète peut être confirmée ou infirmée, selon les résultats de l'examen, avec une sensibilité de 90 à 95 % et une spécificité de 89 à 95 % (57 % pour le scanner, 55 % pour la radiographie du thorax). (109, 116, 119, 120, 126, 132, 155)

En revanche, une scintigraphie normale à la fin du traitement ne constitue pas un facteur prédictif négatif, vis-à-vis de la possibilité d'une rechute. (106, 134, 157, 158)

Une rechute est possible 1 à 4 ans après une scintigraphie au Gallium négative. (150)

Enfin, la scintigraphie serait un indicateur de rechute plus précoce que le scanner avec de meilleures sensibilité et spécificité (respectivement 59 et 72 % pour le scanner et 88 et 100 % pour la scintigraphie au Gallium). (116, 128, 132, 155)

2.8.2. Scintigraphie au Thallium-201

L'utilisation du Thallium-201 a été proposée pour le bilan de lymphomes.

Le Thallium est un analogue du potassium, dont il suit le métabolisme.

Les études réalisées restent pour la plupart limitées.

Quelques grandes remarques peuvent les résumer :

- le Thallium-201 peut être fixé par de nombreux tissus normaux (muscle strié, myocarde, moelle osseuse), mais aussi au niveau de foyers infectieux (actinomyose, candidose) (109)
- il serait plus apte que le Gallium-67 à la mise en évidence de lymphomes de bas grade de malignité, contrairement aux LNH agressifs, mieux visualisés par le Gallium (150, 159, 160, 161)
- il a été proposé pour la réalisation du diagnostic différentiel entre masse résiduelle (plus ou moins associée à un contingent inflammatoire et /ou infectieux) et persistance de cellules malignes viables à la fin du traitement de LNH. Les études sont peu concluantes. (118, 148, 162)

Au total, trop peu d'études sont disponibles pour pouvoir attribuer un intérêt à cet examen dans la prise en charge des LMNH.

En conclusion, le Thallium semble être utile au bilan d'extension des lymphomes de bas grade, mais n'apporte rien par rapport à la scintigraphie au Gallium dans la prise en charge des lymphomes de haut grade.

2.8.3. Autres examens isotopiques

La présence de récepteurs à la somatostatine a été mise en évidence à la surface de cellules de lymphomes humains.

Sur la base de ces constatations, plusieurs auteurs ont proposé l'utilisation de l'OCTREOTIDE (analogue de la somatostatine), marqué à l'Indium 111, pour la réalisation de scintigraphies dans le cadre du bilan d'extension de lymphomes.

Cette technique aurait un intérêt réel, car elle détecterait 30 à 50 % de localisations supplémentaires par rapport aux méthodes conventionnelles de *staging* tumoral (examen clinique, scanner et biopsie ostéo-médullaire). (163, 164, 165, 167, 168)

D'autres auteurs affirment l'infériorité de l'OCTREOTIDE par rapport au Gallium-67 pour la détection des cellules lymphomateuses. (168, 169)

Cependant, ces études portent sur de petites séries et n'ont pas été validées à large échelle. De même, leur utilité n'a pas été étudiée dans le bilan diagnostique de masses résiduelles post-thérapeutiques.

2.9. TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

2.9.1. Bases physiques de l'imagerie TEP

La tomographie par émission de positon (TEP) est une technique d'imagerie scintigraphique.

Les radiopharmaceutiques utilisés sont marqués par un radionucléide émetteur de positons (= électron positif). Ils constituent ainsi une source indirecte de photons.

La visualisation de ces molécules marquées est faite *in vivo*, ce qui permet d'avoir une image plus fonctionnelle qu'anatomique des lésions.

La TEP se distingue cependant de la scintigraphie conventionnelle en raison de la nature des éléments radioactifs utilisés. En effet, les émetteurs de positons sont des éléments de numéro atomique faible et de période courte (Carbone-11, Azote-13, Oxygène-15 et Fluor-18) (Tableau n° 30 page 126).

Le faible numéro atomique est un avantage car le marquage altère ainsi très peu la structure donc le comportement biologique des traceurs. Ceci était jusqu'alors impossible avec les radioéléments lourds habituels (Technétium-99m ou Iode-131), non émetteurs de positons. Leur fixation sur une molécule (addition ou substitution d'un atome) induit toujours une modification de la conformation de cette molécule, la rendant méconnaissable pour les récepteurs, les transporteurs ou les sites enzymatiques. L'image obtenue ne reflète alors pas sa réelle distribution dans l'organisme.

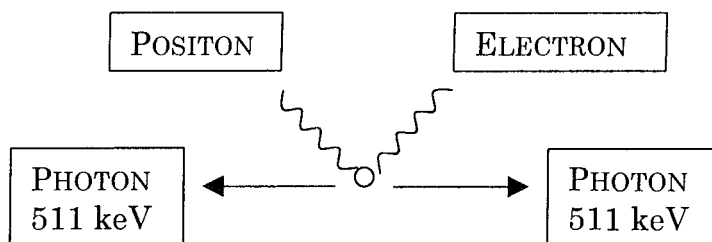
La courte période de l'élément émetteur de positons est, quant à elle, source de problèmes logistiques. En effet, l'activité décroît rapidement et rend donc nécessaire la production de l'émetteur sur le lieu même de son utilisation*. De plus, ces émetteurs ne peuvent être produits que par l'intermédiaire d'un cyclotron médical.

* Grâce à sa période un peu plus longue, le Fluor-18 peut être transporté, de son lieu de production, jusqu'au lieu de son utilisation, sur un trajet qui doit néanmoins rester court (environ 2 heures).

Radioélément	Période
Oxygène-15	2 minutes
Azote-13	10 minutes
Carbone-11	20 minutes
Fluor-18	110 minutes

Tableau n° 30 : Période des différents radioéléments émetteurs de positons.

Lorsqu'un positon rencontre un électron à proximité de son lieu d'émission, ils s'annihilent. L'énergie de masse des 2 particules est retrouvée dans une paire de photons *gamma* de 511 keV émis en opposition. Le système de détection doit donc être placé de part et d'autre du patient et permet d'obtenir des images bi- ou tridimensionnelles de la répartition spatiale du traceur dans l'organisme.



Deux types de caméras peuvent être utilisés :

- les caméras TEP dédiées en forme d'anneau au centre duquel est placé le patient. Ces caméras sont onéreuses mais d'une grande sensibilité.
- les caméras scintigraphiques traditionnelles, moins chères mais moins performantes, constituées de 2 têtes placées en opposition (caméra TEP-SPECT ou TEDC (tomographie par émission et détection de coïncidence = CDET ou coincidence detection emission tomography))

La résolution spatiale des détecteurs est actuellement de l'ordre de 5 à 6 mm. (170)

2.9.2. Comportement biologique de fluorodésoxyglucose

Une des caractéristiques de la cellule cancéreuse est son hyper-consommation de glucose. Ce phénomène est connu de longue date puisque découvert il y a plus d'un demi-siècle. (171)

Le métabolisme cellulaire du glucose est profondément perturbé dans la cellule néoplasique. La glycolyse est augmentée en raison de modifications enzymatiques d'une part, et d'une augmentation du transport transmembranaire et de la captation cellulaire du glucose, d'autre part.

Les modifications enzymatiques sont complexes et portent surtout sur une augmentation du nombre d'enzymes de la glycolyse dans la cellule tumorale (hexokinase, phosphofruktokinase, pyruvate-déshydrogénase). (170, 172)

L'augmentation de la pénétration du glucose dans la cellule fait intervenir des molécules de transport présentes à la surface de la cellule néoplasique. Cinq formes sont connues : GLUT 1 à 5 réparties dans l'organisme, GLUT 1 et 3 étant les plus répandues et GLUT 4 dépendant de l'insuline. L'activation du gène codant pour un ARNm à l'origine de GLUT 1 serait un marqueur précoce de la transformation néoplasique d'une cellule. (170, 172)

Le fluorodésoxyglucose (FDG) est un analogue du 2-désoxyglucose* qui est transporté à l'intérieur de la cellule par diffusion facilitée (comme le glucose). Il est ensuite phosphorylé en 6 par l'hexokinase, en fluoro-2-désoxyglucose-6-phosphate qui ne peut ni être métabolisé, ni déphosphorylé, ni expulsé. Il est donc bloqué dans la cellule et s'y accumule. Le FDG étant marqué par le Fluor-18, le tissu tumoral est alors visible par TEP. Son accumulation dans la cellule est représentative de son activité glycolytique. (170, 172, 173)

Le FDG n'est pas spécifique des cellules tumorales.

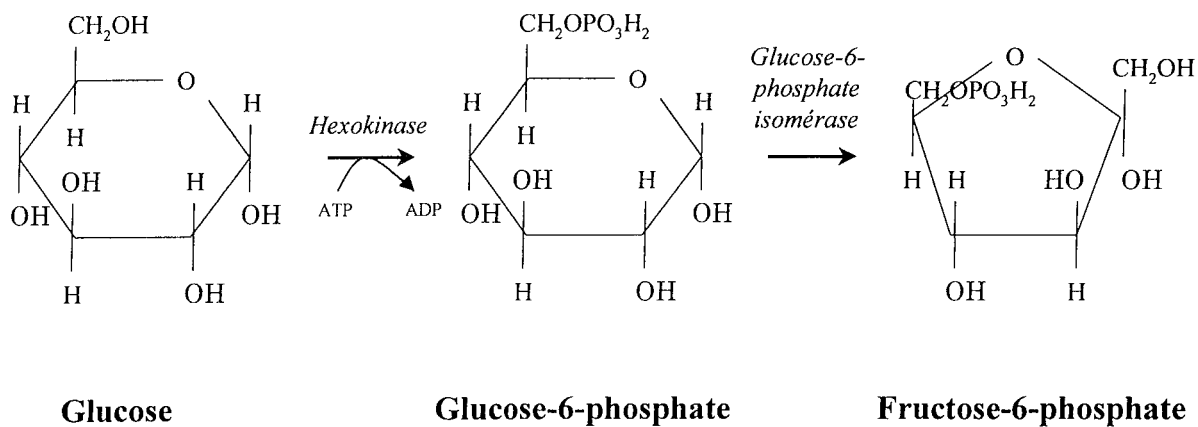
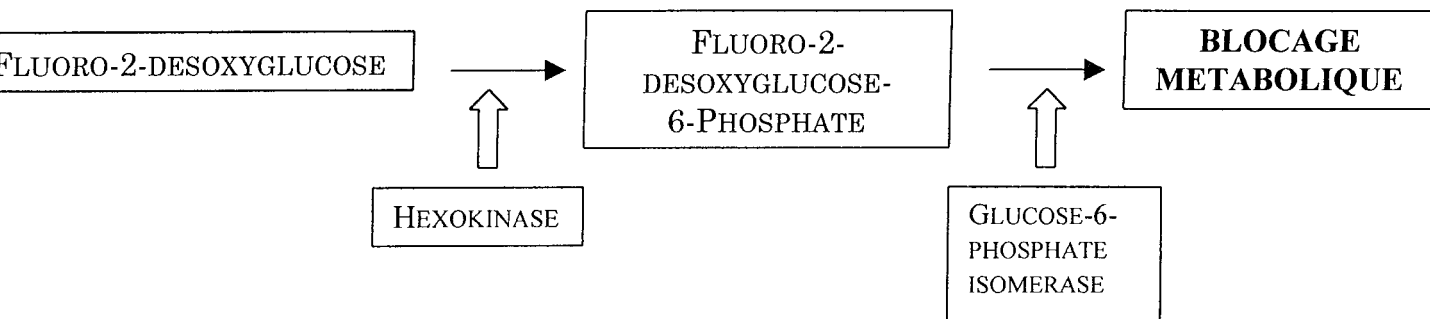
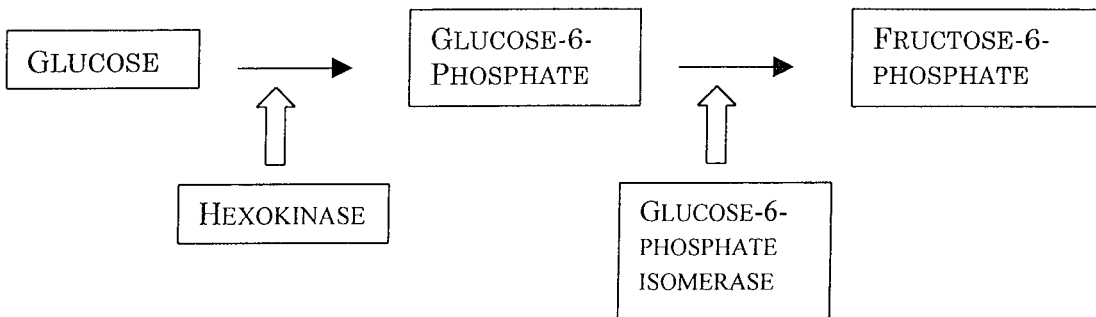
Une des limites de l'examen est son utilisation par différents organes fortement consommateurs de glucose : cerveau et système nerveux central, muscles squelettiques et lisses, myocarde. (174)

De même, il est fortement fixé par les cellules du tissu granuleux réactionnel et par les macrophages. Il existe donc des images de fixation au niveau des granulomes inflammatoires, des abcès, des lésions nécrotiques et au pourtour des lésions tumorales.

De plus, le FDG est éliminé par voie urinaire, ce qui est à l'origine d'une fixation au niveau des reins, du tractus urinaire et de la vessie. (172)

Enfin, la fixation tissulaire du FDG dépend de l'oxygénation du tissu, du débit sanguin au niveau de la néovascularisation tumorale et de l'inflammation péri-tumorale. (172)

* Le fluorodésoxyglucose est une molécule de glucose, au niveau de laquelle, le groupement hydroxyl (OH), en position 2, est remplacé par un atome de Fluor (^{18}F pour le ^{18}F -FDG). La petite taille de l'atome de Fluor permet d'éviter une modification importante de la conformation de la molécule de glucose. Son métabolisme est ainsi respecté.



2.9.3. Autres traceurs utilisés en tomographie par émission de positons

D'autres traceurs peuvent être utilisés en scintigraphie par émission de positons. Le principe de base est toujours le même, c'est-à-dire chercher à mettre en évidence une activité métabolique particulière au niveau des cellules tumorales.

La C₁₁-METHIONINE a été étudiée pour évaluer la captation cellulaire des acides aminés, la C₁₁-TYROSINE pour la synthèse protéique, la C₁₁-THYMIDINE et la F₁₈-THYMIDINE pour la synthèse de l'ADN et comme indice de la prolifération cellulaire.

Ces traceurs sont difficiles à produire, les images globalement de moins bonne qualité qu'avec le FDG. De plus, l'expérience en ce domaine est pauvre et ils n'ont donc, pour l'instant, aucune indication en routine et restent réservés au domaine de la recherche. (172)

2.9.4. Modalités techniques de réalisation de l'examen

L'administration du 18-Fluorodésoxyglucose se fait par voie intraveineuse au pli du coude, sur une voie veineuse périphérique au niveau de laquelle est perfusé du sérum salé isotonique.

Le patient doit être à jeun au moins 4 à 6 heures avant l'injection. Il faut également s'assurer de l'absence d'activité physique importante juste avant l'injection et jusqu'à la réalisation des images.

La captation est médiocre en cas de diabète déséquilibré, ce qui diminue la sensibilité de l'examen*.

La dose injectée est de 8 à 10 milliCuries (soit 300 à 500 MBq) lors de l'utilisation d'une caméra TEP dédiée, de 3 à 6 milliCuries (100 à 250 MBq) avec une caméra de scintigraphie à double-tête.

Le délai entre l'injection et l'acquisition des images est de 45 à 60 minutes, pendant lequel le patient est mis au repos allongé sans lire ni parler. L'utilisation d'antalgiques, d'antispasmodiques voire de myorelaxants est possible dans le but de diminuer l'activité musculaire, donc l'excès de fixation du 18F-FDG au niveau des muscles. (172, 173)

Une miction doit être obtenue juste avant le début de l'examen. Il est nécessaire de bien boire. Certaines équipes ont préconisé un sondage vésical et/ou l'utilisation de diurétiques afin de stimuler l'excrétion urinaire du traceur et de diminuer le risque d'images parasites engendrées par l'élimination urinaire du 18F-FDG. (172, 173)

La durée de l'acquisition des images est de l'ordre de 1 heure, ce qui porte la durée totale de l'examen à 3 à 4 heures.

* Pour cette raison, la glycémie doit toujours être vérifiée, chez un patient diabétique, avant la réalisation d'une imagerie TEP et, au besoin, l'hyperglycémie corrigée par injection d'insuline d'action brève.

La limite de détection des lésions est de 6 à 8 mm, mais peut être inférieure (3 à 4 mm) en cas de forte fixation.

Aucun effet secondaire n'a été mis en évidence après injection du traceur. L'irradiation est faible. La seule contre-indication de l'examen est la grossesse, comme pour tout examen isotopique. (173)

L'irradiation du patient liée à l'examen est faible, en tout cas moindre par rapport à la scintigraphie au Gallium. Les doses reçues sont de l'ordre de 10 milliSieverts pour les doses classiques de 18F-FDG injectées (10 milliCuries ou 370 MBq), soit 27 microSievert/MBq (*versus* 120 microSievert/MBq lors d'une scintigraphie au Gallium-67). (154)

2.9.5. Résultats des études et indications de l'examen

Paul *et al.* ont été les premiers, en 1987, à mettre en évidence la fixation du 18F-FDG par les cellules lymphomateuses, dans une étude de très faible effectif, mais dans laquelle l'imagerie TEP montrait déjà sa supériorité par rapport à la scintigraphie au Gallium pour mettre en évidence les lésions tumorales. (170, 172)

Différentes études se sont ensuite succédé grâce auxquelles le rôle de l'imagerie TEP est aujourd'hui beaucoup mieux précisé dans la prise en charge des lymphomes.

2.9.5.1. Staging tumoral initial

Grâce à ses propriétés, le 18F-FDG peut se fixer sur de très petites lésions tumorales et donner une image d'hyperfixation lors de la réalisation de la scintigraphie. La localisation anatomique est bonne. Le corps entier est exploré. (174)

Tandis que l'imagerie classique nécessite l'augmentation de volume (par exemple des ganglions) ou l'apparition d'une modification des structures normales par les cellules tumorales (image nodulaire intra-hépatique ou splénique par exemple), la TEP permet de mettre en évidence une infiltration, même minime, d'un organe bien avant le scanner ou l'IRM. (172)

*** Mise en évidence de l'extension ganglionnaire**

L'imagerie TEP a montré sa supériorité (ou au moins une égalité) en terme de sensibilité et de spécificité par rapport aux autres techniques (scanner et scintigraphie au Gallium-67 surtout) pour la mise en évidence de localisations ganglionnaires d'un lymphome. (150, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182)

Elle est plus sensible que le scanner car l'image fonctionnelle des ganglions obtenue permet de différencier adénopathie et ganglion banal sur d'autres critères que la taille. Rappelons qu'un ganglion est classiquement considéré comme pathologique lorsque sa plus grande dimension est supérieure ou égale à 1 centimètre ou lorsqu'il apparaît hétérogène ou nécrotique au scanner (ce qui est rarement le cas dans le cadre des lymphomes avant tout traitement). Sur des séries d'analyses histologiques systématiques, 7 à 77 % des ganglions de cette

taille sont infiltrés par des cellules tumorales. Un ganglion peut être histologiquement positif entre 0,6 et 1,5 centimètres de diamètre. (176, 178)

Contrairement à la scintigraphie au Gallium, la sensibilité est excellente au niveau sus comme sous-diaphragmatique, proche de 100 % (*versus* 72 % pour le Gallium-67). (150, 183, 184, 185)

La résolution spatiale est meilleure, la spécificité plus grande (environ 90 %) et la quantification de la fixation plus aisée. Enfin, l'acquisition des images a lieu le même jour que l'injection. (141, 150, 172, 173, 178)

*** Mise en évidence des localisations extraganglionnaires**

➤ localisation médullaire

Dix-neuf à 83 % des lymphomes se présentent avec une infiltration médullaire initiale. Ce pourcentage varie en fonction de l'histologie, 50 à 80 % des formes de bas grade de malignité, 25 à 40 % des formes agressives.

Le diagnostic est porté habituellement sur la biopsie ostéo-médullaire unilatérale ou parfois bilatérale. Ce geste est douloureux et invasif. Sa sensibilité est inconstante, surtout quand le prélèvement est unique ou de petite taille. Les « faux-négatifs » sont nombreux en raison d'atteinte parfois focale. Certaines études ont retrouvé 10 à 50 % de discordance entre les 2 prélèvements lorsque la biopsie est bilatérale.

L'imagerie par TEP a fait la preuve de son utilité dans cette indication avec une sensibilité de 81 % et une spécificité proche de 100 %. (172, 175, 179, 186, 187)

➤ localisations hépatique et splénique

Là encore, l'imagerie TEP a montré sa supériorité par rapport au scanner.

Une atteinte hépatique et/ou splénique est présente au diagnostic dans environ 20 à 25 % des cas. La sensibilité du scanner à mettre cette atteinte en évidence est seulement de 15 à 37 % pour la rate, 19 à 33 % pour le foie.

La TEP aboutit à 8 à 16 % d'*upstaging* par atteinte extraganglionnaire au diagnostic. (150, 170, 172, 175, 176, 178, 188)

➤ localisation osseuse

Pour les localisations osseuses, la scintigraphie par émission de positons serait plus sensible et spécifique que la scintigraphie osseuse classique aux diphosphonates marqués par le Technétium-99m. (189)

*** Corrélation entre intensité de fixation et grade histologique**

Contrairement au Gallium, la sensibilité du 18F-FDG est bonne quelle que soit l'histologie agressive ou non du lymphome. (190, 191)

En effet, la captation du FDG est proportionnelle à l'activité de prolifération, au temps de doublement cellulaire et au nombre de cellules viables. La fixation est donc plus intense au niveau des tumeurs indifférenciées à taux de croissance rapide. Ce phénomène a été démontré pour les gliomes, les tumeurs hépatiques et les lymphomes. (172, 173)

Il existe une corrélation entre le grade histopronostique du lymphome et la fixation du radiotracteur, ce qui octroie donc un intérêt pronostique à l'examen. (170, 171, 172)

Seule l'étude de Newman et *al.* n'a pas retrouvé cette corrélation, mais celle-ci portait sur des patients déjà traités par radiothérapie ou chimiothérapie. (170, 171)

2.9.5.2. Suivi pendant le traitement

Au tout début du traitement, il est retrouvé, *in vitro* en culture cellulaire et *in vivo*, une augmentation transitoire de la fixation du 18F-FDG. Ce phénomène est expliqué par l'hypoxie, d'une part, et par l'hyperfixation au niveau des macrophages, d'autre part. (154, 192)

Puis, apparaît une rapide diminution de la fixation lorsque le traitement est efficace. Celle-ci est due, d'une part, à la diminution du nombre de cellules viables et, d'autre part, à la diminution du métabolisme glucidique au niveau des cellules endommagées par la radiothérapie ou la chimiothérapie. (154)

Les études de Romer et *al.* ont montré que cette diminution de la captation du 18F-FDG par la tumeur n'est pas due à une altération du métabolisme du glucose par la chimiothérapie (même si certains médicaments, eux-mêmes, peuvent induire des modifications du métabolisme glucidique), ni à une réduction telle de la taille de la tumeur qu'elle arrive à la limite des possibilités de détection de l'examen. (154)

Lorsque le traitement est efficace, la fixation diminue d'environ 2/3 à 7 jours. (154)

Souvent, la diminution de la fixation apparaît même avant la réduction de taille des lésions, donc bien avant que les examens d'imagerie classique ne puissent en faire la preuve. (154, 172)

Or, une bonne réponse précoce au traitement est un critère de bon pronostic. L'imagerie par émission de positons a donc un intérêt pronostique dans le suivi du traitement d'un lymphome malin non hodgkinien. Kostakoglou et *al.* ont montré qu'une négativation de la fixation après le premier cycle de chimiothérapie était prédictive du pronostic à 1 an. Dimitrakopoulos et *al.*, ont obtenu les mêmes résultats après 2 à 3 cycles de chimiothérapie. Hoekstra et *al.*, Jérusalem et *al.* ont confirmé ces résultats. Enfin, Romer et *al.* ont proposé d'évaluer la réponse tumorale à 7 jours et le pronostic à 42 jours. (154, 173, 185, 192, 193, 194)

Ainsi, la scintigraphie par émission de positons réalisée précocement après le début du traitement permet de différencier 2 groupes de malades :

- les patients bons répondeurs au traitement, pour lesquels la chimiothérapie prévue peut être poursuivie
- les patients mauvais répondeurs, pour lesquels il est licite d'intensifier le traitement et d'éviter la toxicité d'une chimiothérapie insuffisamment efficace. (154, 170, 172, 192, 193, 194, 195)

2.9.5.3. Evaluation des masses résiduelles après traitement et diagnostic précoce de rechute

Une des premières indications, en 1988, de la scintigraphie par émission de positons a été la différenciation de lésions fibreuses cicatricielles et de masses tumorales résiduelles dans le suivi de tumeurs cérébrales traitées dans les travaux de Di Chiro *et al.* (172)

Puis, son intérêt a été porté sur l'examen de masses résiduelles après traitement de LMNH.

Outre l'excellente sensibilité ($\geq 90\%$) et spécificité dans la réalisation de ce diagnostic différentiel, l'intérêt de cette technique réside dans l'inutilité de réaliser un examen pré-thérapeutique systématique, afin de tester l'avidité de la tumeur pour le traceur, comme pour le Gallium-67. (172, 173, 178, 196, 197)

Comme pour le *staging* tumoral initial, ces résultats sont valables quelles que soient les localisations (ganglionnaires, hépatiques, splénique et médullaires).

Là encore, l'intérêt pronostique est certain. Dans l'étude de Jérusalem *et al.*, parmi 17 patients porteurs d'une masse résiduelle négative à la TEP, aucun n'a rechuté avec un suivi médian de 14 mois, tandis que parmi les 17 patients porteurs d'une masse résiduelle positive à la scintigraphie, 8 ont rechuté. (141, 196, 198)

Quant au diagnostic de rechute, il est là encore permis très précocement avec la TEP, bien avant l'imagerie classique et le dosage des LDH qui nécessitent l'existence d'une masse tumorale suffisante pour pouvoir être détectée. (172, 185)

Une scintigraphie positive en fin de traitement est le signe de l'existence d'une maladie résiduelle. (199)

2.9.6. Limites de l'examen

* « Faux-positifs »

Les « faux-positifs » sont le plus souvent dus à une mauvaise interprétation de la fixation physiologique du ^{18}F -FDG ou à un mauvais conditionnement pour l'examen : muscles contractés en raison de douleurs, fixation myocardique, activité gastrique et colique si le jeûne est mal respecté, stase dans l'arbre urinaire, diverticule vésical, foyers infectieux ou inflammatoires actifs. (173)

* « Faux-négatifs »

Les « faux-négatifs » résultent d'un diabète mal équilibré, qui diminue la sensibilité de l'examen, de tumeurs quiescentes, nécrosées ou de très faible taille et peu fixantes, donc à la limite de la détectabilité par l'examen. (173)

* Accessibilité

Le nombre d'appareils dédiés est encore très faible en France, contrairement à d'autres pays européens. L'accessibilité à l'examen est donc très faible et sa prescription en routine est, pour l'instant, impossible.

* Coût

Le prix du 18F-FDG est très élevé, de l'ordre de 2000 à 3000 FF par patient, auxquels il convient d'ajouter le prix de la maintenance, de l'amortissement, du personnel..., ce qui amène le prix à environ 5500 FF (ce qui correspond à la somme fixée par la sécurité sociale pour le remboursement d'un examen réalisé en Belgique pour un assuré français). (150, 173)

Cette considération est à relativiser.

Certes, la TEP est plus onéreuse qu'une scintigraphie au Gallium-67, mais un examen pré-thérapeutique n'est pas indispensable (*cf* paragraphe 2.9.5.3.).

De plus, dans le cadre du bilan d'extension, si la TEP est réalisée en premier, elle va permettre de centrer les autres examens d'imagerie et, par conséquent, de réduire le coût global du bilan. (174)

3. MODALITES THERAPEUTIQUES DES MASSES RESIDUELLES

Lorsqu'une masse résiduelle persiste à la fin du traitement d'un lymphome malin non hodgkinien, l'attitude thérapeutique varie en fonction des résultats des examens complémentaires réalisés pour explorer le résidu :

- soit ces examens orientent vers l'existence d'un résidu tumoral viable, auquel cas la situation correspond à une rémission partielle en fin de traitement
- soit ces examens sont formels et éliminent l'existence d'un contingent cellulaire lymphomateux viable, auquel cas la situation correspond à une rémission complète
- soit les résultats des différents examens sont discordants ou incertains, auquel cas la situation est la plus complexe pour le clinicien.

3.1. CAS DE LA PRESENCE D'UN RESIDU TUMORAL VIABLE A LA FIN DU TRAITEMENT

La situation où un résidu tumoral viable persiste en fin de traitement est difficile.

En effet, le patient est alors considéré en rémission partielle, voire parfois en échec thérapeutique, si la fonte tumorale est inférieure à 50 % du volume initial.

Dans un cas, comme dans l'autre, le pronostic est très mauvais : soit le traitement n'a permis que de stabiliser les lésions, soit il a été insuffisant.

Deux attitudes thérapeutiques peuvent être proposées :

- poursuivre par une ou plusieurs cures de chimiothérapie identiques, si les doses toxiques cumulatives des médicaments ne sont pas dépassées

- changer de protocole de chimiothérapie sous la forme d'un protocole de rattrapage (par exemple, ceux utilisés en situation de rechute : DHAP, IVAM) plus ou moins suivi d'une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour clôturer le traitement.

Il semble que, dans cette situation, un traitement intensif avec autogreffe donne de meilleurs résultats que la poursuite de la chimiothérapie initiale, si l'âge et l'état général du patient le permettent. La survie globale est de l'ordre de 5 à 10 % à 5 ans. (200)

Très peu d'études sont disponibles dans la littérature récente. Aussi, le choix peut être laissé au clinicien. Cependant, devant l'importance du risque de rechute, il semble licite de proposer une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. (200)

3.2. CAS D'UN RESIDU FIBREUX ET NECROTIQUE A LA FIN DU TRAITEMENT

Le cas de la persistance d'un résidu exclusivement fibreux et nécrotique à la fin du traitement est à la fois le plus favorable et le simple à prendre en charge pour le clinicien.

Le patient peut alors être considéré en rémission complète et le traitement peut s'arrêter là.

D'après les données récentes de la littérature, il semble que la persistance d'un résidu fibreux n'augmente pas le risque de rechute. La surveillance thérapeutique habituelle peut donc être débutée, au rythme d'une consultation tous les 3 mois avec contrôle biologique (LDH) et, si besoin, une radiographie pulmonaire (atteinte médiastinale initiale). Le rythme de réalisation des scanners d'évaluation est de 1 à 2 par an les 2 premières années, et, dans tous les cas, orienté par la clinique, si nécessaire.

3.3. CAS D'UN RESIDU DOUTEUX A LA FIN DU TRAITEMENT

La situation la plus complexe à prendre en charge sur le plan thérapeutique correspond la persistance d'un résidu à la fin du traitement, lorsqu'il est impossible de conclure de façon formelle, après les différents examens réalisés..

Cinq attitudes possibles s'offrent au clinicien :

- ne pas réaliser de traitement complémentaire et prendre le risque potentiel d'une rechute en cas de rémission incomplète, qui assombrirait beaucoup le pronostic de la maladie. Il peut alors être proposé de raccourcir les délais entre les examens de surveillance afin de diagnostiquer la rechute le plus précocement possible. Aucune étude dans la littérature n'est disponible pour essayer de définir le meilleur rythme des consultations.

- réaliser une ou plusieurs cures de chimiothérapie complémentaires identiques à celles déjà réalisées pour tenter de « consolider » le résultat obtenu, voire de faire encore régresser le résidu. Cette attitude n'est possible qu'à condition que la patient ait bien toléré le reste du traitement et que les doses toxiques cumulatives des médicaments de chimiothérapie ne soient pas dépassées. Le risque est alors de sur-traiter inutilement un patient qui est peut-être déjà en rémission complète.

- poursuivre un traitement de chimiothérapie lourde, en croisant les drogues afin d'éviter l'apparition d'une résistance tumorale au traitement, avec, là encore, un risque de sur-traiter le patient.

- tenter d'obtenir une documentation histologique « à tout prix » pour affirmer ou infirmer le diagnostic de rémission complète et pour pouvoir opter pour une attitude plus tranchée. Une chirurgie d'exérèse est un geste très lourd et risqué. Le sensibilité des biopsies, même multiples, est assez faible. La seule indication formelle de la chirurgie est la persistance d'une masse compressive menaçante pour certaines structures anatomiques avec, pour conséquence de la compression, des risques de complications graves (compression veineuse et risque embolique, par exemple).

- réaliser une radiothérapie de clôture du traitement comme cela est indiqué dans certaines formes de maladie de Hodgkin. Cette solution peut paraître intéressante par la « sécurité » qu'elle apporte au patient et au clinicien avec une toxicité acceptable mais toutefois non négligeable.

Actuellement, aucune étude dans la littérature ne permet de définir la meilleure attitude à adopter. (124, 125)

4. PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE D'UNE MASSE RESIDUELLE

Après avoir passé en revue l'ensemble des modalités diagnostiques et thérapeutiques des masses résiduelles des lymphomes malins non hodgkiniens après chimiothérapie, nous allons tenter de proposer une attitude diagnostique et thérapeutique pratique, pouvant répondre à chacune des situations auxquelles le clinicien peut être confronté.

4.1. ATTITUDE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE

A partir de la revue des avantages et des inconvénients de chacune des modalités diagnostiques des masses résiduelles des lymphomes malins non hodgkiniens, il nous apparaît évident que la scintigraphie par émission de positons confirme ses promesses et a, ou va, considérablement changer la prise en charge diagnostique des patients dans cette situation.

Cependant, l'accessibilité à l'examen est encore très faible en France, il convient donc d'essayer de définir une attitude diagnostique, avant de pouvoir y recourir plus facilement.

4.1.1. Si la scintigraphie par émission de positons est inaccessible

Lorsque la scintigraphie par émission de positons au 18F-FDG est inaccessible, la scintigraphie au Gallium-67 est la clef du diagnostic.

Aussi, afin d'en optimiser les résultats, il convient de proposer aux cliniciens de prescrire systématiquement une scintigraphie au Gallium dans le bilan d'extension de tout patient atteint de LMNH et se présentant initialement avec une forte masse tumorale. Cet examen est inutile pour préciser l'extension de la maladie. En revanche, il permet de définir l'avidité du lymphome pour le Gallium-67 et rend plus facile l'interprétation des scintigraphies ultérieures.

Il n'est pas licite de proposer cet examen à tous les autres patients dans la mesure où la persistance d'une masse résiduelle est beaucoup plus rare en l'absence de « *bulky disease* » initiale.

La répétition de l'examen au milieu du traitement peut être utile afin de tester la sensibilité de la tumeur au traitement. En effet, en cas d'absence de réponse, il peut être justifié de modifier la chimiothérapie afin d'améliorer le pronostic de la maladie et d'éviter la toxicité d'un traitement insuffisamment efficace. Cette attitude ne peut pas être considérée comme un standard diagnostique, mais comme une option possible. Elle sera rediscutée avec l'imagerie TEP.

Si le scanner ne met pas en évidence l'existence d'une masse résiduelle à la fin du traitement, il est inutile de répéter l'examen scintigraphique, qui n'apporte aucun bénéfice par rapport au scanner. La réalisation de contrôles scintigraphiques ultérieurs, afin de diagnostiquer précocement une récurrence, doit être laissée à l'appréciation du clinicien.

En revanche, si le scanner retrouve une masse résiduelle, il est alors nécessaire de réaliser une scintigraphie :

› soit la scintigraphie est négative :

Il est alors inutile de poursuivre les investigations diagnostiques. Une surveillance habituelle peut être entreprise.

Certains auteurs ont proposé la réalisation d'une IRM systématique afin d'améliorer la sensibilité. Le coût d'une part, et l'accessibilité de l'examen d'autre part, rendent cette option très discutable. (*cf* troisième partie, paragraphe 2.5.4.)

› soit la scintigraphie est positive :

Il persiste donc un contingent tumoral viable. Le pronostic est alors assez mauvais et il semble licite de proposer une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, si l'âge et l'état général du patient le permettent.

Sinon, il est possible, soit de poursuivre le traitement par une ou plusieurs cures de chimiothérapie identiques à celles déjà administrées, soit de changer de drogues et de réaliser un traitement de rattrapage de type « rechute ».

➤ soit la scintigraphie est douteuse :

Un bilan iconographique complémentaire est souhaitable.

La réalisation d'une IRM est alors proposée afin d'améliorer la sensibilité du diagnostic. Si les images évoquent un résidu fibreux, le bilan peut raisonnablement s'arrêter là. En revanche, si les images laissent présager l'existence d'un contingent tumoral viable, une confirmation histologique est souhaitable (biopsie guidée sur les lésions douteuses ou exérèse chirurgicale ?). L'attitude thérapeutique sera décidée en fonction de l'analyse histologique du (des) prélèvement(s) : surveillance si la biopsie est négative, traitement complémentaire par chimiothérapie si elle est positive.

Une proposition d'arbre décisionnel est présentée page n° 140.

4.1.2. Si la scintigraphie par émission de positons est facilement accessible

Lorsque la scintigraphie par émission de positons est facile d'accès, la situation est complètement différente.

Le bilan d'extension du lymphome repose sur les examens iconographiques habituels. La réalisation d'une imagerie TEP de référence est inutile.

En revanche, devant la très grande sensibilité de l'examen, certains auteurs ont proposé de le réaliser systématiquement avant tout autre examen afin de « cibler » le reste du bilan diagnostique (scanner et biopsies centrées sur les lésions objectivées par le 18F-FDG). Une imagerie TEP associée à des examens centrés auraient un coût similaire voire inférieur au bilan complet pratiqué systématiquement (scanner, endoscopies digestives, biopsies médullaire et digestives, cytologie du LCR...). Il s'agit donc d'une option diagnostique intéressante. (cf troisième partie, paragraphe 2.9.5.1.)

Le contrôle de la scintigraphie TEP est très utile en cours de traitement, afin de s'assurer de l'efficacité de la chimiothérapie, puisque la négativation (ou au moins la diminution) précoce de la fixation au niveau des lésions tumorales est un facteur pronostique de la bonne réponse au traitement et de la survie à 1 an. La littérature récente ne permet pas de décider formellement, si cet examen de contrôle doit être réalisé très précocement (dès la fin de la première cure) ou au milieu du traitement. (cf troisième partie, paragraphe 2.9.5.1.)

A la fin du traitement, plusieurs attitudes sont envisageables :

➤ soit le scanner ne retrouve pas de masse résiduelle et le bilan peut s'arrêter là. Le patient est considéré en rémission complète et la surveillance habituelle peut débuter

➤ soit le scanner montre une masse résiduelle. Il est alors inutile de multiplier les examens iconographiques. La réalisation d'une scintigraphie TEP est suffisante pour affirmer ou non la nature tumorale ou fibro-nécrotique du résidu.

Si elle est négative, le traitement est terminé, le patient est en rémission complète et la surveillance débute. En revanche, si elle est positive, le patient est en rémission partielle et un nouveau traitement doit être proposé (une intensification thérapeutique *a priori*).

Aujourd'hui, dans la mesure où cet examen est accessible, la prise en charge d'une masse résiduelle semble beaucoup plus simple. En effet, la multiplication d'examen coûteux, irradiants et invasifs (biopsies) n'est plus utile.

Une proposition d'arbre décisionnel est présentée page n° 141.

4.1.3. Si la scintigraphie par émission de positons est difficilement accessible

Lorsque la scintigraphie par émission de positons est difficile d'accès, comme c'est encore le cas dans la plupart des régions en France, l'attitude ne peut pas être aussi tranchée et les indications de l'examen doivent être bien posées.

Il semble raisonnable, dans ce cas, de limiter l'examen au bilan des masses résiduelles diagnostiquées par le scanner.

Une proposition d'arbre décisionnel est présentée page n° 142.

4.2. PROPOSITION D'ARBRES DECISIONNELS

A partir de l'ensemble des données récentes de la littérature, nous avons tenté de faire une synthèse pour venir en aide au clinicien dans la prise en charge du difficile problème que représente la persistance d'une masse résiduelle à la fin du traitement d'un lymphome malin non hodgkinien.

4.2.1. Arbre décisionnel pour la prise en charge d'une masse résiduelle quand la scintigraphie par émission de positons n'est pas accessible

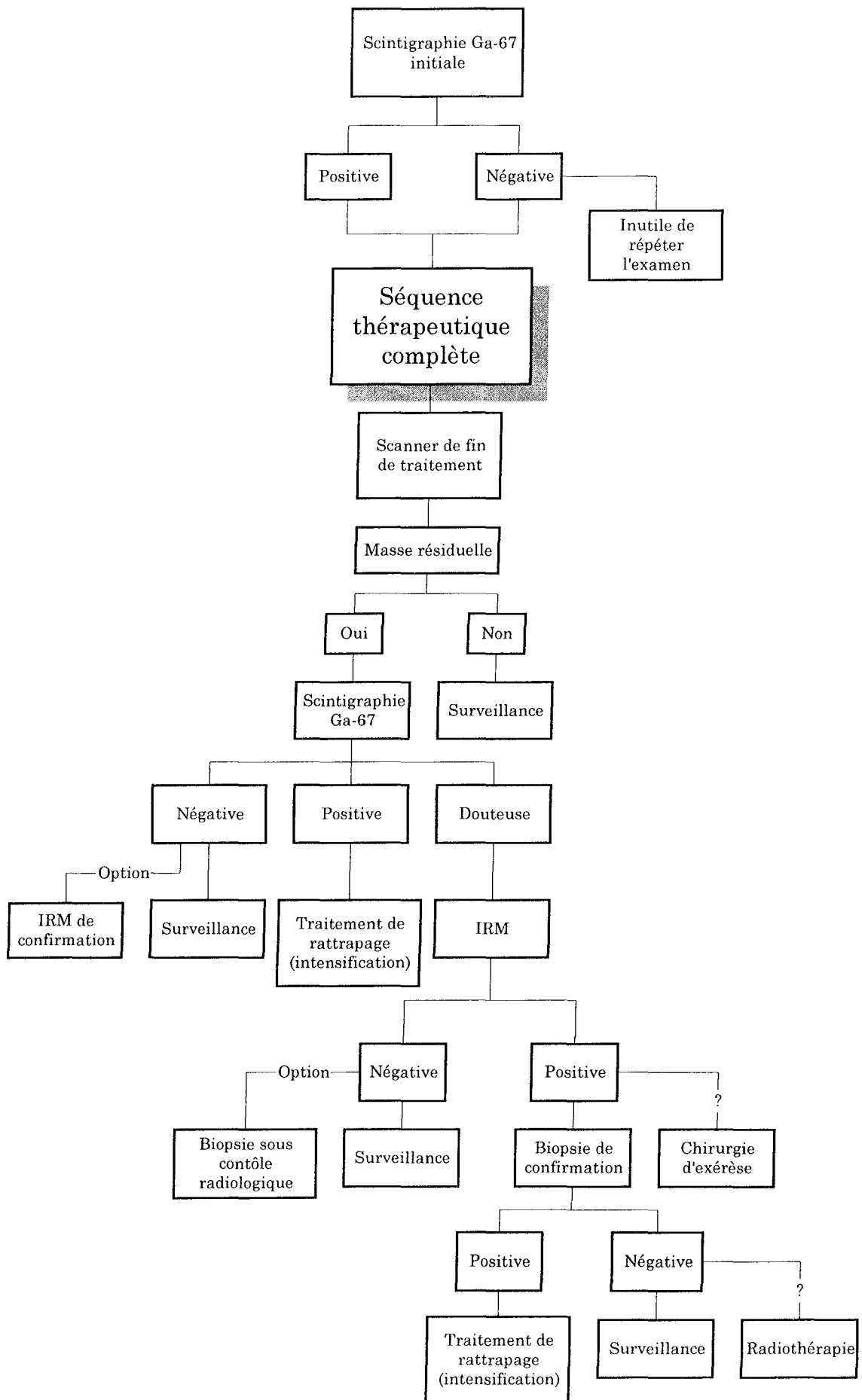
cf Arbre décisionnel n° 1, page n° 140

4.2.2. Arbre décisionnel pour la prise en charge d'une masse résiduelle quand la scintigraphie par émission de positons est facilement accessible

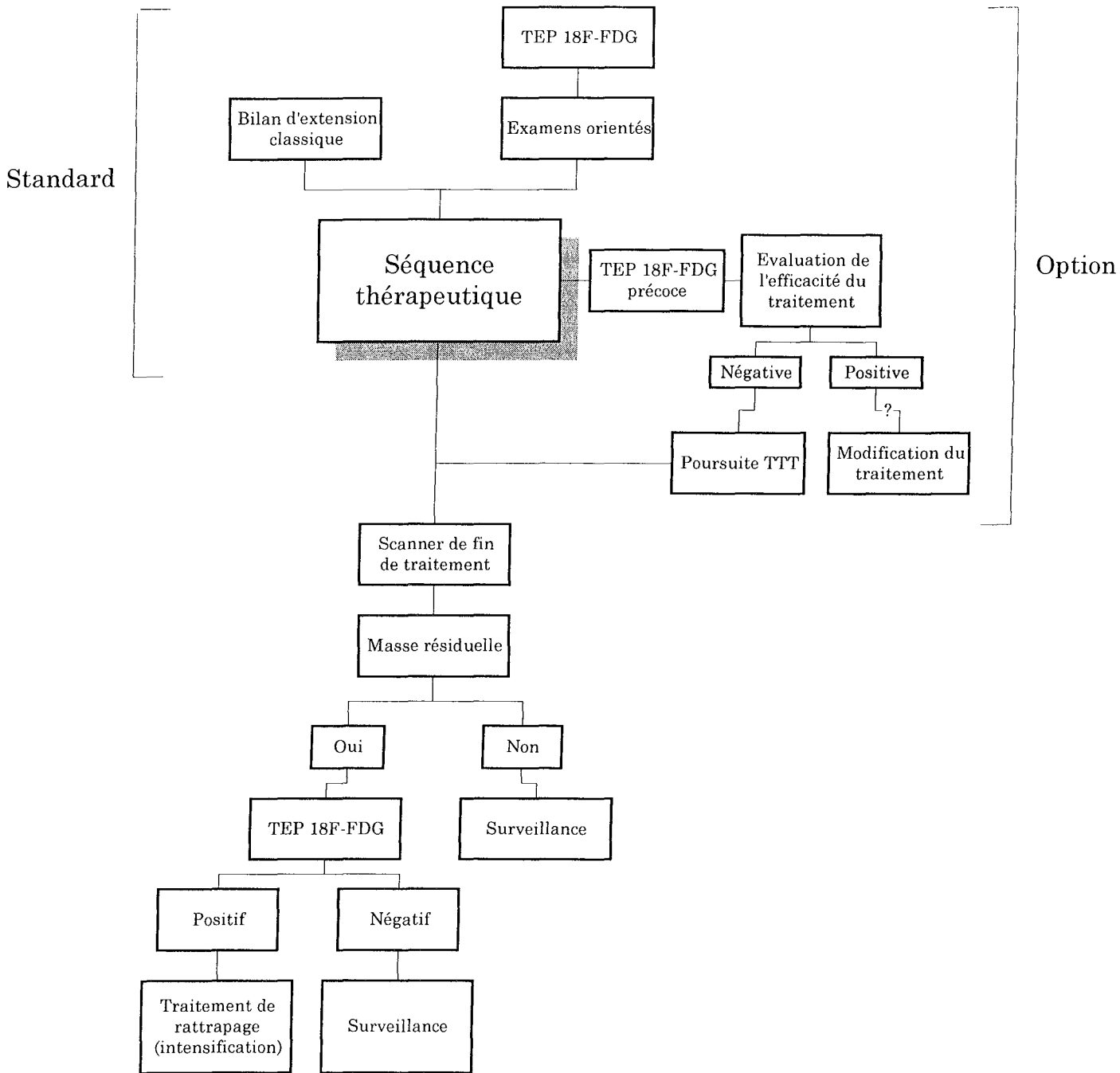
cf Arbre décisionnel n° 2, page n° 141

4.2.3. Arbre décisionnel pour la prise en charge d'une masse résiduelle quand la scintigraphie par émission de positons est difficilement accessible

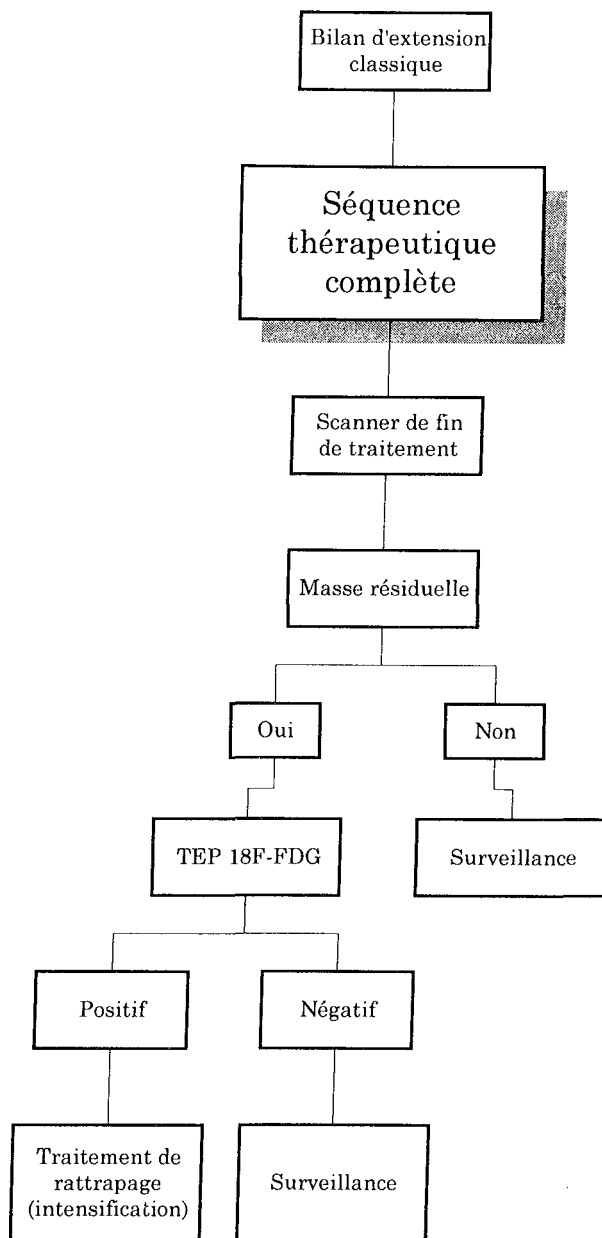
cf Arbre décisionnel n° 3, page n° 142



Arbre décisionnel n° 1 : Propositions diagnostiques et thérapeutiques des masses résiduelles des LMNH quand l'imagerie TEP n'est pas accessible.



Arbre décisionnel n° 2 : Propositions diagnostiques et thérapeutiques des masses résiduelles des LMNH quand l'imagerie TEP est facilement accessible.



Arbre décisionnel n° 3 : Propositions diagnostiques et thérapeutiques des masses résiduelles des LMNH quand l'imagerie TEP est difficilement accessible.

Conclusion



L'incidence des lymphomes malins non hodgkiniens augmente actuellement de 3 à 5 % par an dans le monde.

Aucune étiologie (virus, déficit immunitaire, exposition professionnelle...) ne peut actuellement à elle seule expliquer un phénomène d'une telle ampleur. Les causes en sont donc probablement multifactorielles.

Depuis une vingtaine d'année, les progrès de l'imagerie et des thérapeutiques ont été considérables. Pourtant, la mortalité par lymphome reste élevée.

Le clinicien se trouve confronté à des problèmes diagnostiques et thérapeutiques nouveaux. La persistance d'une masse résiduelle après le traitement d'une maladie caractérisée par une forte masse tumorale initiale en est un exemple.

L'objectif de notre travail était de proposer une attitude standardisée pour la prise en charge de ces masses résiduelles.

L'analyse statistique de notre population de 191 malades inclus et traités dans le Service d'Hématologie du CHU de Nancy-Brabois dans le cadre du protocole multicentrique LNH 93, ne nous a pas permis d'atteindre cet objectif pour plusieurs raisons : faiblesse des effectifs et hétérogénéité de prise en charge diagnostique et thérapeutique des masses résiduelles surtout.

En revanche, à partir de l'étude d'une plus grande population, des conclusions pourraient probablement être tirées. Aussi, il serait intéressant de revoir l'ensemble des dossiers des patients inclus dans ce protocole en France, ce qui constituerait le sujet d'un nouveau travail à plus grande échelle.

La revue de la littérature nous a permis de remplir notre objectif. En effet, les méthodes d'imagerie isotopiques sont d'un grand intérêt dans cette situation, grâce au caractère plus fonctionnel qu'anatomique qu'elles donnent des lésions, contrairement à l'imagerie classique.

La plus ancienne, c'est-à-dire la scintigraphie au Gallium-67, est très utile à deux conditions :

- s'être assuré de l'avidité de la tumeur pour le Gallium-67 avant de débiter le traitement en réalisant une première imagerie, d'une part
- réaliser l'examen avec les règles préconisées pour améliorer au maximum sa sensibilité et sa spécificité (dose injectée, délai entre l'injection et la réalisation des images...), d'autre part.

Elle permet ainsi dans la plupart des cas, seule ou couplée à une IRM, d'affirmer avec une quasi-certitude la nature fibreuse ou tumorale du résidu. Une seule réserve : l'irradiation du patient par cette technique n'est pas négligeable, surtout si les examens doivent être répétés.

Une nouvelle forme d'imagerie plus récente, la tomographie par émission de positons, après injection de 18-fluorodésoxyglucose, semble déjà montrer sa supériorité, par rapport à la scintigraphie au Gallium-67, en terme de sensibilité et de spécificité, quant à la mise en évidence de la nature tumorale ou non d'un résidu. Cependant, aucune étude randomisée à large échelle n'a, pour l'instant, été publiée, comparant les deux techniques dans cette indication. De plus, cet examen est encore très difficile d'accès en France, d'une part, en raison du faible nombre d'appareils installés et, d'autre part, en raison de son coût.

Même si cette technique est très prometteuse, des études de bénéfice / coût sont encore nécessaires avant de l'utiliser en routine. Les premiers articles publiés semblent montrer qu'un bilan basé sur cet examen serait moins onéreux que le bilan habituel réalisé pour faire la stadification un lymphome malin non hodgkinien (biopsies + scanner + endoscopies...).

L'imagerie TEP va donc peut-être, dans un avenir proche, supplanter les examens d'imagerie classiques et engendrer un changement d'habitudes pour les cliniciens.

Bibliographie



1. HENRY-AMAR M.
Epidémiologie des lymphomes.
in Lymphomes. Troisième édition. Ed. Frison-Roche, Paris, 1997 : 16-34
2. CHASSAGNE-CLEMENT C., BLAY J.Y., TREILLEUX I. et al.
Epidémiologie des LMNH : Données actualisées.
Bull. Cancer 1999 ; 86, 6 : 529-36
3. BOSLY A., COIFFIER B.
Données récentes concernant l'épidémiologie des lymphomes non hodgkiniens.
Pathol. Biol. 1997 ; 45, 6 : 445-52
4. ARMITAGE J.O., LISTER A.
Non-Hodgkin's lymphoma.
in Educational book from ASCO. 1998 : 338-41
5. DAVIS S.
Nutritional factors and the development of non-Hodgkin's lymphoma : A review of the evidence.
Cancer Res.(Suppl.) 1992 ; 52, Oct 1 : 5492s-5s
6. GAULARD P., D'AGAY M.F.
Histopathologie des lymphomes malins non hodgkiniens.
in Hématologie. Troisième édition. Ed. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 1992 : 877-94
7. SANDLUND J.T., DOWNING J.R., CRIST W.M.
Non-Hodgkin's lymphoma in childhood.
N. Engl. J. Med. 1996 ; 334, 19 : 1238-48
8. MUELLER N., MOHAR A., EVANS A.
Viruses other than HIV and non-Hodgkin's lymphoma.
Cancer Res.(Suppl.) 1992 ; 52, Oct 1 : 5479s-81s
9. ASSOCIATION DES PROFESSEURS DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE ET TROPICALE
Infections à virus d'Epstein-Barr.
in Maladies Infectieuses. Douzième édition. Ed. 2M2, Montmorency, 1992 : 511-3
10. D'AMORE F., JOHANSEN P., HOUMAND A. et al.
Epstein-Barr virus genome in non-Hodgkin's lymphomas occurring in immunocompetent patients : Highest prevalence in nonlymphoblastic T-cell lymphoma and correlation with a poor prognosis.
Blood 1996 ; 87, 3 : 1045-55
11. KINLEN L.
Immunosuppressive therapy and acquired immunological disorders.
Cancer Res.(Suppl.) 1992 ; 52, Oct 1 : 5474s-6s
12. QUINTANILLA-MARTINEZ L., LOME-MALDONADO C., OTT G. et al.
Primary non-Hodgkin's lymphoma of the intestine : High prevalence of Epstein-Barr virus in mexican lymphomas as compared with european cases.
Blood 1997 ; 89, 2 : 644-51

13. SU I.J., HSIEH H.C., LIN K.H. et al.
Aggressive peripheral T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA :
A clinicopathologic and molecular analysis.
Blood 1991 ; 77, 4 : 799-808
14. CAMILLERI-BROËT S., DAVI F., FEUILLARD J. et al.
High expression of latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus and Bcl-2 onco-
protein in acquired immunodeficiency syndrome-related primary brain lymphomas.
Blood 1995 ; 86, 2 : 432-5
15. ASSOCIATION DES PROFESSEURS DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE ET TROPICALE
Infections à rétrovirus.
in Maladies Infectieuses. Douzième édition. Ed. 2M2, Montmorency, 1992 : 515-6
16. CLEGHORN F.R., MANNS A., FALK R. et al.
Effect of human T-lymphotrophic virus type 1 infection on non-Hodgkin's lymphoma
incidence.
J. Natl. Cancer Inst. 1995 ; 87, 13 : 1009-14
17. KRISTAL A.R., NASCA P.C., BURNETT W.S. et al.
Changes in the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma associated with epidemic
Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection.
Am. J. Epidemiol. 1988 ; 128, 3 : 711-8
18. REYNOLDS P., DUNCAN SAUNDERS L., LAYEFISKY M.E. et al.
The spectrum of Acquired Immunodeficiency Syndrom (AIDS)-associated
malignancies in San Francisco, 1980-1987.
Am. J. Epidemiol. 1993 ; 137 : 19-30
19. ASSOCIATION DES PROFESSEURS DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE ET TROPICALE
SIDA et infection à VIH.
in Maladies Infectieuses. Douzième édition. Ed. 2M2, Montmorency, 1992 : 269-85
20. BERAL V., PETERMAN T., BERKELMAN R. et al.
AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma.
Lancet 1991 ; 337, 8745 : 805-9
21. HAMILTON-DUTOIT S.J., RAPHAEL M., AUDOIN J. et al.
In situ demonstration of Epstein-Barr virus small RNAs (EBER 1) in Acquired
Immunodeficiency Syndrome-related lymphomas : Correlation with tumor
morphology and primary site.
Blood 1993 ; 82, 2 : 619-24
22. HAMILTON-DUTOIT S.J., PALLESEN G., FRANZMANN M.B. et al.
Histopathology, immunophenotype and association with Epstein-Barr virus as
demonstrated by in situ nucleic acid hybridization.
Am. J. Pathol. 1991 ; 138 : 149-63
23. GAIL M.H., PLUDA J.M., RABKIN C.S. et al.
Projections of the incidence of non-Hodgkin's lymphoma related to Acquired
Immunodeficiency Syndrome.
J. Natl. Cancer Inst. 1991 ; 83, 10 : 695-701

24. NIEDOBITEK G., YOUNG L.S.
Epstein-Barr virus persistence and virus-associated tumours.
Lancet 1994 ; 343 : 333-5
25. O'CALLAGHAN A.S., RODRIGUEZ-PARDO D., SANCHEZ-SITJES L. et al.
Hepatitis C virus infection, Sjögren's syndrome and non-Hodgkin's lymphoma.
Arthritis Rheum. 1999 ; 42, 11 : 2489-90
26. FERRI C., CARACCIOLI F., ZIGNEGO A.L. et al.
Hepatitis C virus infection in patient with non-Hodgkin's lymphoma.
Br. J. Haematol. 1994 ; 88 : 392-4
27. SANTINI G.F., CROVATTO M., MODOLO M.L. et al.
Waldenström macroglobulinemia : A role of HCV infection ?
Blood 1993 ; 82 : 2932
28. ZUCKERMAN E., ZUCKERMAN T., LEVINE A.M. et al.
Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma.
Ann. Intern. Med. 1997 ; 127, 6 : 423-8
29. SILVESTRI F., PIPAN C., BARILLARI G. et al.
Prevalence of hepatitis C virus infection in patient with lymphoproliferative disorders.
Blood 1996 ; 87, 10 : 4296-301
30. DE VITA S., SANSONNO D., DOLCETTI R. et al.
Hepatitis C virus within a malignant lymphoma lesion in the course of type II mixed cryoglobulinemia.
Blood 1995 ; 86, 5 : 1887-92
31. FRANZIN F., EFREMOV D.G., POZZATO G. et al.
Clonal B-cell expansions in peripheral blood of HCV-infected patients.
Br. J. Haematol. 1995 ; 90 : 548-52
32. IZUMI T., SASAKI R., TSUNODA S. et al.
B cell malignancy and hepatitis C virus infection.
Leukemia 1997 ; 11 (suppl. 3) : 516-8
33. HANLEY J., JARVIS L., SIMMONDS P. et al.
HCV and non-Hodgkin's lymphoma.
Lancet 1996 ; 347, May 11 : 1339
34. MCCOLL M.D., TAIT R.C.
Hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders.
Br. J. Haematol. 1996 ; 92 : 771
35. PIOLTELLI P., ZEHENDER G., MONTI G. et al.
HCV and non-Hodgkin's lymphoma.
Lancet 1996 ; 347 : 624-5

36. FERRI C., LA CIVITA L., ZIGNEGO A.L. et al.
Hepatitis C virus infection in patient with lymphoproliferative disorders.
Br. J. Haematol. 1996 ; 92 : 772
37. MERLE-BERAL H.
Lymphomes non hodgkiniens : Stratégies thérapeutiques.
Hématologie 2000 ; 6, Mars 2000 (n° spécial) : 3-8
38. MOORE P.S., CHANG Y.
Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection.
N. Engl. J. Med. 1995 ; 332, 18 : 1181-5
39. SAID J.W., CHIEN K., TAKEUCHI S. et al.
Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KHSV or HHV 8) in primary effusion lymphoma : Ultrastructural demonstration of herpesvirus in lymphoma cells.
Blood 1996 ; 87, 12 : 4937-43
40. CESARMAN E., CHANG Y., MOORE P.S. et al.
Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas.
N. Engl. J. Med. 1995 ; 332, 18 : 1186-91
41. NADOR R.G., CESARMAN E., KNOWLES D.M. et al.
Herpes-like DNA sequences in a body-cavity-based lymphoma in a HIV-negative patient.
N. Engl. J. Med. 1995 ; 333, 14 : 943
42. PARSONNET J., HANSEN S., RODRIGUEZ L. et al.
Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma.
N. Engl. J. Med. 1994 ; 330, 18 : 1267-71
43. WOTHERSPOON A.C., DOGLIONI C., DISS T.C. et al.
Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*.
Lancet 1993 ; 342, Sept 4 : 575-7
44. HUSSELL T., ISAACSON P.G., CRABTREE J.E. et al.
The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*.
Lancet 1993 ; 342, Sept 4 : 571-4
45. BROUSSE N., SOLAL-CELIGNY P.
Les lymphomes de faible malignité des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT).
Rev. Prat. 1993 ; 43, 13 : 1654-60
46. WOTHERSPOON A.C., ORTIZ-HIDALGO C., FALZON M.R. et al.
Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma.
Lancet 1991 ; 338, Nov 9 : 1175-6

47. FILIPOVICH A.H., MATHUR A., KAMAT D. et al.
Primary immunodeficiencies : Genetic risk factors for lymphoma.
Cancer Res.(Suppl.) 1992 ; 52, Oct 1 : 5465s-7s
48. HANTO D.W., GAJL-PECZALSKA K.J., FRIZZERA G. et al.
Epstein-Barr virus (EBV) induced polyclonal and monoclonal B-cell lymphoproliferative diseases occurring after renal transplantation.
Ann. Surg. 1983 ; 198, 3 : 356-69
49. PENN I .
Cancers complicating organ transplantation.
N. Engl. J. Med. 1990 ; 323, 25 : 1767-9
50. SWINNEN L.J., COSTANZO-NORDIN M.R., FISHER S.G. et al.
Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT 3 in cardiac-transplant recipients.
N. Engl. J. Med. 1990 ; 323, 25 : 1723-8
51. OPELZ G., HENDERSON R.
Incidence of non-Hodgkin's lymphoma in kidney and heart transplant recipients.
Lancet 1993 ; 342, Dec 18 : 1514-6
52. HOOVER R.N.
Lymphoma risks in population with altered immunity. A search for mechanism.
Cancer Res.(Suppl.) 1992 ; 52, Oct 1 : 5477s-8s
53. VOULGARELIS M., DAFNI U.G., ISENBERG D.A. et al.
Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome.
Arthritis Rheum. 1999 ; 42, 8 : 1765-72
54. FRANCESCHI S., SERRAINO A., CARBONE A. et al.
Dietary factors and non-Hodgkin's lymphoma : A case-control study in the Northeastern part of Italy.
Nutr. Cancer 1989 ; 12, 4 : 333-41
55. ZHANG S., HUNTER D., ROSNER B.A. et al.
Dietary fat and protein in relation to risk of non-Hodgkin's lymphoma among women.
J. Natl. Cancer Inst. 1999 ; 91, 20 : 1751-8
56. PEARCE N., BETHWAITE P.
Increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma : Occupational and environmental factors.
Cancer Res.(Suppl.) 1992 ; 52, Oct 1 : 5496s-500s
57. SARACCI R., KOGEVINAS M., BERTAZZI P.A. et al.
Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols.
Lancet 1991 ; 338, Oct 26 : 1027-32
58. ALAVANJA M.C.R., BLAIR A., MASTERS M.N.
Cancer mortality in the U.S. flour industry.
J. Natl. Cancer Inst. 1990 ; 82, 10 : 840-8

59. ACQUAVELLA J., FARMER D., CULLEN M.R.
A case control study of non-Hodgkin's lymphoma and exposure to pesticides.
Cancer 1999 ; 86, 4 : 729-30
60. HOAR ZAHM S., BLAIR A.
Pesticides and non-Hodgkin's lymphoma.
Cancer Res.(Suppl.) 1992 ; 52, Oct 1 : 5485s-8s
61. HOAR S.K., BLAIR A., HOLMES F.F. et al.
Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma.
J.A.M.A. 1986 ; 256, 9 : 1141-7
62. HARDELL L., ERIKSSON M.
A case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and exposure to pesticides.
Cancer 1999 ; 85, 6 : 1353-60
63. NEWCOMBE D.S.
Immune surveillance, organophosphorus exposure and lymphomagenesis.
Lancet 1992 ; 339, Feb 29 : 539-41
64. SCHERR P.A., HUTCHINSON G.B., NEIMAN R.S.
Non-Hodgkin's lymphoma and occupational exposure.
Cancer Res.(Suppl.) 1992 ; 52, Oct 1 : 5503s-9s
65. BOICE J.D.
Radiation and non-Hodgkin's lymphoma.
Cancer Res.(Suppl.) 1992 ; 52, Oct 1 : 5489s-91s
66. NISHIYAMA H., ANDERSON R.E., ISHIMARU T. et al.
The incidence of malignant lymphoma and multiple myeloma in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors, 1945-1965.
Cancer 1973 ; 32, 6 : 1301-9
67. HOLM L.E., HALL P., WIKLUND K. et al.
Cancer risk after Iodine-131 therapy for hyperthyroidism.
J. Natl. Cancer Inst. 1991 ; 83, 15 : 1072-7
68. HOLM L.E., WIKLUND K.E., LUNDELL G.E. et al.
Cancer risk in population examined with diagnostic dose of ¹³¹I.
J. Natl. Cancer Inst. 1989 ; 81, 15 : 302-6
69. GARDNER M.J., SNEE M.P., HALL A.J. et al.
Result of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria.
Br. Med. J. 1990 ; 300 : 423-34
70. GARDNER M.J., HALL A.J., SNEE M.P. et al.
Methods and basic data of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria.
Br. Med. J. 1991 ; 302 : 429-34

71. URQUHART J.D., BLACK R.J., MUIRHEAD M.J. et al.
Case-control study of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children in Caithness near the Dounreay nuclear installation.
Br. Med. J. 1991 ; 302 : 687-92
72. BLOOR K., MAYNARD A.
Cancer and magnetic field.
Lancet 1992 ; 340, Nov 14 : 1218
73. BERNSTEIN L., ROSS R.K.
Prior medication use and health history as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma : Preliminary results from a case-control study in Los Angeles county.
Cancer Res.(Suppl.) 1992 ; 52, Oct 1 : 5510s-5s
74. BENTHAM G.
Association between incidence of non-Hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation in England and Wales.
Br. Med. J. 1996 ; 312, May 4 : 1128-31
75. LINET M.S., POTTERN L.M.
Familial aggregation of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin's lymphoma.
Cancer Res.(Suppl.) 1992 ; 52, Oct 1 : 5468s-73s
76. TUCKER M.A., COLEMAN C.N., COX R.S. et al.
Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease.
N. Engl. J. Med. 1988 ; 318, 2 : 76-81
77. CAPPELAERE P.
Les lymphomes non hodgkiniens secondaires.
Bull. Cancer 1998 ; 85, 3 : 217-31
78. BROUSSE N., SOLAL-CELIGNY P.
Classification histologique des lymphomes non hodgkiniens.
in Lymphomes. Troisième édition. Ed. Frison-Roche, Paris, 1997 : 144-51
79. DIEBOLD J.
Comment progresser dans la classification histopathologique des lymphomes malins non hodgkiniens ?
Rev. Prat. 1993 ; 43, 13 : 1624- 6
80. WEISENBURGER D.D.
Pathological classification of non-Hodgkin's lymphoma for epidemiological studies.
Cancer Res.(Suppl.) 1992 ; 52, Oct 1 : 5456s-64s
81. HARRIS N.L., JAFFE E., DIEBOLD J. et al.
World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues : Report of the clinical advisory committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997.
J. Clin. Oncol. 1999 ; 17, 12 : 3835-49

82. NON HODGKIN'S LYMPHOMA CLASSIFICATION PROJECT
A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma.
Blood 1997 ; 89, 11 : 3909-18
83. HARRIS N.L., JAFFE E.S., STEIN H. et al.
A revised European-American classification of lymphoid neoplasms : A proposal from the International Lymphoma Study Group.
Blood 1984 ; 84, 5 : 1361-92
84. DE KERVILER E., TASSY D., SOLAL-CELIGNY P.
Bilan d'extension des lymphomes non hodgkiniens.
in Lymphomes. Troisième édition. Ed. Frison-Roche, Paris, 1997 : 152- 61
85. GISSELBRECHT C.
Lymphomes agressifs.
Rev. Prat. 1993 ; 43, 13 : 1648-53
86. COIFFIER B.
Facteurs pronostiques dans les lymphomes non hodgkiniens.
Rev. Prat. 1993 ; 43, 13 : 1640-3
87. SOLAL-CELIGNY P., BOUABDALLAH R., GANEM G. et al.
Traitement de première intention des lymphomes non hodgkiniens à grandes cellules.
in Lymphomes. Troisième édition. Ed. Frison-Roche, Paris, 1997 : 230-46
88. SHIPP M.A.
A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project.
N. Engl. J. Med. 1993 ; 329, 14 : 987-94
89. SHIPP M.A.
Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma : Who has "high-risk" disease ?
Blood 1994 ; 83, 5 : 1165-73
90. MILLER T.P., GROGAN T.M., DAHLBERG S. et al.
Prognostic significance of the Ki-67 associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas : A prospective Southern Oncology Group trial.
Blood 1994 ; 83, 6 : 1460-6
91. KRAMER M.H.H., HERMANS J., PARKER J. et al.
Clinical significance of bcl2 and p53 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma : A population-based study.
J. Clin. Oncol. 1996 ; 14, 7 : 2131-8
92. HERMINE O., HAIOUN C., LEPAGE E. et al.
Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma.
Blood 1996 ; 87, 1 : 265-72

93. HILL M.E., MACLENNAN K.A., CUNNINGHAM D.C. et al.
Prognostic significance of bcl-2 expression and bcl-2 major breakpoint region rearrangement in diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma : A British National Lymphoma investigation study.
Blood 1996 ; 88, 3 : 1046-51
94. BAIREY O., ZIMRA Y., SHAKLAI M. et al.
Bcl-2, Bcl-X, Bax, and Bak expression in short- and long-lived patients with diffuse large B-cell lymphomas.
Clin. Cancer Res. 1999 ; 5 : 2860-6
95. XERRI L., DEVILARD E., BOUABDALLAH R. et al.
Quantitative analysis detects ubiquitous expression of apoptotic regulators in B cell non-Hodgkin's lymphomas.
Leukemia 1999 ; 13 : 1548-53
96. BLAY J.Y., BURDIN N., ROUSSET F. et al.
Serum interleukin-10 in non-Hodgkin's lymphoma : A pronostic factor.
Blood 1993 ; 82, 7 : 2169-74
97. SEYMOUR J.F., TAPALZ M., CABANILLAS F. et al.
Serum Interleukin-6 levels correlate with prognosis in diffuse large-cell lymphoma.
J. Clin. Oncol. 1995 ; 13, 3 : 575-82
98. OFFIT K., LO COCO F., LOUIE D. et al.
Rearrangement of the bcl-6 gene as a pronostic marker in diffuse large-cell lymphoma.
N. Engl. J. Med. 1994 ; 331, 2 : 74-80
99. HARADA S., SUZUKI R., UEHIRA K. et al.
Molecular and immunological dissection of diffuse large B cell lymphoma : CD 5 + and CD 5 – with CD 10 + groups may constitute clinically relevant subtypes.
Leukemia 1999 ; 13 : 1441-7
100. HAQ R., SAWKA C.A., FRANSSSEN E. et al.
Significance of a partial or slow response to front-line chemotherapy in the management of intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma : A litterature review.
J. Clin. Oncol. 1994 ; 12, 5 : 1074-1084
101. FISHER R.J., GAYNOR E., DAHLBERG S. et al.
Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma.
N. Engl. J. Med. 1993 ; 328 : 1002-6
102. TONDINI C., ZANINI M., LOMBARDI F. et al.
Combined modality treatment with primary CHOP chemotherapy followed by locoregional irradiation in stage I or II histologically aggressive non-Hodgkin's lymphomas.
J. Clin. Oncol. 1993 ; 11, 4 : 720-5

103. BOSLY A.
 Traitement des rechutes de lymphomes agressifs.
in Lymphomes. Troisième édition. Ed. Frison-Roche, Paris, 1997 : 247- 57
104. PHILIP T., GOMEZ F., GUGLIELMI C. et al.
 Long-term outcome of relapsed non-Hodgkin's lymphoma patients included in the PARMA trial : Incidence of late relapsed, long-term toxicity and impact of the international pronostic index at relapse.
Proceeding ASCO. 1998 : Abstract n°62
105. BOSLY A.
 Le traitement des rechutes de lymphomes.
Rev. Prat. 1993 ; 43, 13 : 1669-73
106. BRICE P., RAIN J.D., FRIJA J.
 Value of imaging for the diagnosis of residual mediastinal mass in malignant lymphomas.
Nouv. Rev. Fr. Hematol. 1991 ; 33 : 531-2
107. BRICE P., RAIN J.D., FRIJA J. et al.
 Residual mediastinal mass in malignant lymphoma : Value of magnetic resonance imaging and Gallium scan.
Nouv. Rev. Fr. Hematol. 1993 ; 35 : 457-61
108. TREDANIEL J., LEPAGE E., FRIJA J. et al.
 Les masses résiduelles après chimiothérapie des lymphomes non hodgkiniens.
Nouv. Rev. Fr. Hematol. 1988 ; 30 : 75-7
109. ISRAEL O., FRONT D., LAM M. et al.
 Gallium-67 imaging in monitoring lymphoma response to treatment.
Cancer 1988 ; 61, 12 : 2439-43
110. ISRAEL O., FRONT D., EPELBAUM R.
 Residual mass and negative Gallium scintigraphy in treated lymphoma.
J. Nucl. Med. 1990 ; 31, 3 : 365-8
111. COHEN-HAGENAUER O., BRICE P., GACI M. et al.
 Apport de la scintigraphie au Gallium-67 dans les lymphomes malins.
Presse Med. 1993 ; 22 : 521-5
112. ANDERSON K.C., LEONARD R.C.F., CANELLOS G.P. et al.
 High-dose Gallium imaging in lymphoma.
Am. J. Med. 1983 ; 75 : 327-31
113. DROSSMAN S.R., SCHIFF R.G., KRONFELD G.D. et al.
 Lymphoma of the mediastinum and neck : Evaluation with Ga-67 imaging and CT correlation.
Radiology 1990 ; 174 : 171-5
114. FRONT D., ISRAEL O., EPELBAUM R. et al.
 Ga-67 SPECT before and after treatment of lymphoma.
Radiology 1990 ; 175 : 515-9

115. GASPARINI M.D., BALZARINI L., CASTELLANI M.R. et al.
Current role of Gallium scan and magnetic resonance imaging in the management of mediastinal Hodgkin's lymphoma.
Cancer 1993 ; 72, 2 : 577-82
116. JANICEK M., KAPLAN W., NEUBERG D. et al.
Early restaging Gallium scans predict outcome in poor-prognosis patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with high-dose CHOP chemotherapy.
J. Clin. Oncol. 1997 ; 15, 4 : 1631-7
117. TUMEH S.S., ROSENTHAL D.S., KAPLAN W.D. et al.
Lymphoma : Evaluation with Ga-67 SPECT.
Radiology 1987 ; 164 : 111-4
118. KAPLAN W.D.
Residual mass and negative Gallium scintigraphy in treated lymphoma : When is the Gallium scan really negative ?
J. Nucl. Med. 1990 ; 31, 3 : 369-71
119. NEDELLEC G., LIOURE ., BUSSY E. et al.
Evaluation of residual masses after lymphoma treatment : The contribution of Gallium-67 tomoscintigraphy.
Nouv. Rev. Fr. Hematol. 1990 ; 32 : 187-90
120. GASPARINI M.D., BOMBARDIERI E., CASTELLANI M.R. et al.
Gallium-67 scintigraphy evaluation of therapy in non-Hodgkin's lymphoma.
J. Nucl. Med. 1998 ; 39 : 1586-90
121. IOSILEVSKY G., FRONT D., BETTMAN L. et al.
Uptake of Gallium-67 citrate and [2-³H]Deoxyglucose in the tumor model, following chemotherapy and radiotherapy.
J. Nucl. Med. 1985 ; 26 : 278-82
122. ZINZANI P.L., ZOMPATORI M., BENDANDI M. et al.
Monitoring bulky mediastinal disease with Gallium-67, CT-scan and magnetic resonance imaging in Hodgkin's disease and high-grade non-Hodgkin's lymphoma.
Leuk. Lymph. 1995 ; 22 : 131-5
123. CANELLOS G.P.
Residual mass in lymphoma may not be residual disease.
J. Clin. Oncol. 1988 ; 6, 6 : 931-3
124. STEWART F.M., WILLIAMSON B.R., INNES D.J. et al.
Residual tumor masses following treatment for advanced histiocytic lymphoma.
Cancer 1985 ; 55, 3 : 620-3
125. SURBONE A., LONGO D.L., DEVITA V.T. et al.
Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin's lymphoma after combination chemotherapy : Significance and management.
J. Clin. Oncol. 1988 ; 6, 12 : 1832-7

126. FRONT D., BAR-SHALOM R., EPELBAUM R. et al.
Early detection of lymphoma recurrence with Gallium-67 scintigraphy.
J. Nucl. Med. 1993 ; 34 : 2101-4
127. HILL M., CUNNINGHAM D., MACVICAR D. et al.
Role of magnetic resonance imaging in predicting relapse in residual masses after treatment of lymphoma.
J. Clin. Oncol. 1993 ; 11, 11 : 2273-8
128. SETOAIN F.J., PONS F., HERRANZ R. et al.
⁶⁷Ga scintigraphy for the evaluation of recurrences and residual masses in patients with lymphoma.
Nucl. Med. Comm. 1997 ; 18 : 405-11
129. FRONT D., BAR-SHALOM R., MOR M. et al.
Aggressive non-Hodgkin's lymphoma : Early prediction of outcome with ⁶⁷Ga scintigraphy.
Radiology 2000 ; 214 : 253-7
130. ISRAEL O., FRONT D.
Benign mediastinal and parahilar uptake of Gallium-67 in treated lymphoma : Do we have all the answers ?
J. Nucl. Med. 1993 ; 34, 8 : 1330-2
131. VOSE J.M., BIERMAN P.J., ANDERSON J.R. et al.
Single-photon emission computed tomography Gallium imaging versus computed tomography : Predictive value in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma.
J. Clin. Oncol. 1996 ; 14, 9 : 2473-9
132. FRONT D., BAR-SHALOM R., ISRAEL O.
The continuing clinical role of Gallium-67 scintigraphy in the age of receptor imaging.
Sem. Nucl. Med. 1997 ; 1 : 68-74
133. ZAJA F., RUSSO D., SILVESTRI F. et al.
Computed tomography, magnetic resonance and Gallium-67 scintigraphy for the imaging of residual lymphoma.
Haematologica 1995 ; 80 : 569-71
134. FRONT D., BEN-HAIM S., ISRAEL O. et al.
Lymphoma : Predictive value of Ga-67 scintigraphy after treatment.
Radiology 1992 ; 182 : 359-63
135. TURNER D.A.
Nuclear magnetic resonance in oncology.
Sem. Nucl. Med. 1985 ; 15, 2 : 210-23
136. LEE J.K.T., HEIKEN J.P., LING D. et al.
Magnetic resonance imaging of abdominal and pelvic lymphadenopathy.
Radiology 1984 ; 153 : 181-8

137. SKILLINGS J.R., BRAMWELL V., NICHOLSON R.L. et al.
A prospective study of magnetic resonance imaging in lymphoma staging.
Cancer 1991 ; 67, 7 : 1838-43
138. ZERHOUNI E.A., FISHMAN E.K., JONES R. et al.
MR imaging of "sterilized" lymphoma.
Radiology 1986 ; 161 : 207 (Abstract n° 593)
139. MARKISZ J.A., KOSOVSKY P.A., KNOWLES J.R. et al.
MR imaging evaluation of response to therapy in lymphoma patients.
Radiology 1988 ; 169 : 175 (Abstract n° 508)
140. GLAZER H.S., LEE J.K.T, LEVITT R.G. et al.
Radiation fibrosis : Differentiation from recurrent tumor by MR imaging.
Radiology 1985 ; 156 : 721-6
141. JERUSALEM G., BEGUIN Y., FASSOTTE M.F. et al.
Whole-body positron emission tomography using ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose for post-treatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and pronostic value than classical computed tomography scan imaging.
Blood 1999 ; 94, 2 : 429-33
142. ZORNOZA J., JONNISON K., WALLACE S. et al.
Fine needle aspiration biopsy of retroperitoneal lymph nodes and abdominal masses : An update report.
Radiology 1977 ; 125, 87-8
143. BAR-SHALOM R., ISRAEL O., HAIM N. et al.
Diffuse lung uptake of Ga-67 after treatment of lymphoma : Is it of clinical importance ?
Radiology 1996 ; 199 : 473-6
144. HOFFER P.
Status of Gallium-67 in tumor detection.
J. Nucl. Med. 1980 ; 21 : 394-8
145. HOFFER P.
Gallium : Mechanisms.
J. Nucl. Med. 1980 ; 21 : 282-5
146. SOHN M.H., JONES B., WHITING J.H. et al.
Distribution of Gallium-67 in normal and hypotransferrinemic tumor-bearing mice.
J. Nucl. Med. 1993 ; 34 : 2135-43
147. HOLMAN L., TUMEH S.S.
Single-photon emission computed tomography (SPECT). Applications and potential.
J.A.M.A. 1990 ; 263, 4 : 561-4

148. EVEN-SAPIR E., BAR-SHALOM R., ISRAEL O. et al.
Single-photon emission computed tomography quantification of Gallium citrate uptake for the differentiation of lymphoma from benign hilare uptake.
J. Clin. Oncol. 1995 ; 13, 4 : 942-6
149. CHAMPION P.E., GROSHAR D., HOOPER H.R. et al.
Does Gallium uptake in the pulmonary hila predict involvement by non-Hodgkin's lymphoma ?
Nucl. Med. Comm. 1992 ; 13 : 730-7
150. DELCAMBRE C., REMAN O., HENRY-AMAR M. et al.
Clinical relevance of gallium-67 scintigraphy in lymphoma before and after therapy.
Eur. J. Nucl. Med. 2000 ; 27 : 176-84
151. HARWOOD S.J., CARROLL R.G., ANDERSON M. et al.
Spect Gallium scanning for lymphoma and infection.
Clin. Nucl. Med. 1987 ; 12, 9 : 694-702
152. FROHLICH D.E.C., CHEN J.L., NEUBERG D. et al.
When is hilar uptake of ⁶⁷Ga-citrate indicative of residual disease after CHOP chemotherapy ?
J. Nucl. Med. 2000 ; 41 : 269-74
153. GALLAMINI A., BIGGI A., FRUTTERO A. et al.
Revisiting the prognostic role of Gallium scintigraphy in low-grade non-Hodgkin's lymphoma.
Eur. J. Nucl. Med. 1997 ; 24 : 1499-506
154. ROMER W., HANAUSKE A.R., ZIEGLER S. et al.
Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma : Assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose.
Blood 1998 ; 91, 12 : 4464-71
155. MCLAUGHLIN A.F., MAGEE M.A., GREENOUGH R. et al.
Current role of Gallium scanning in the management of lymphoma.
Eur. J. Nucl. Med. 1990 ; 16 : 755-71
156. MAISEY N.R., HILL M.E., WEBB A. et al.
Are 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging useful in the prediction of relapse in lymphoma residual masses ?
Eur. J. Cancer 2000 ; 36, 2 : 200-6
157. JOSHUA D.E., MCLAUGHLIN A.F., KRONENBERG H. et al.
Residual mass and Gallium scanning.
J. Clin. Oncol. 1989 ; 7, 1 : 144
158. CANNELOS G.P.
Residual mass and Gallium scanning. Reply.
J. Clin. Oncol. 1989 ; 7, 1 : 144-5

159. MANSBERG R., WADHWA S.S., MANSBERG V.
Thallium-201 and Ga-67 scintigraphy in non-Hodgkin's lymphoma.
Clin. Nucl. Med. 1999 ; 24, 4 : 239-42
160. ROACH P.J., COOPER R.A. ARTHUR C.K. et al.
Comparison of Thallium-201 and Gallium-67 scintigraphy in the evaluation of non-Hodgkin's lymphoma.
Aust. N. Z. J. Med. 1998 ; 28, 1 : 33-8
161. WAXMAN A.D., ELLER D., ASHOOK G. et al.
Comparison of Gallium-67-citrate and Thallium-201 scintigraphy in peripheral and intrathoracic lymphoma.
J. Nucl. Med. 1996 ; 37, 1 : 46-50
162. LAMKI L.M.
Tissue characterization in nuclear oncology : Its time has come.
J. Nucl. Med. 1995 ; 36, 2 : 207-9
163. VAN DEN ANKER-LUGTENBURG P.J., KRENNING E.P., OEI H.Y. et al.
The role of somatostatin receptor scintigraphy in the initial staging of Hodgkin and non-Hodgkin's lymphomas.
Blood 1994 ; 84, 10 (suppl. 1) : 233 (Abstract n° 917a)
164. VASSILAKOS P., MOSTORAKOU A., APOSTOLOPOULOS D. et al.
The contribution of scintigraphic imaging with ¹¹¹In-Octreotide in the staging of lymphomas. A comparison to other imaging modalities.
Blood 1994 ; 84, 10 (suppl. 1) : 233 (Abstract n° 918a)
165. SARDA L., DUET M., ZINI J.M. et al.
Indium-111 pentetretotide scintigraphy in malignant lymphoma.
Eur. J. Nucl. Med. 1995 ; 22, 10 : 1105-9
166. RADERER M., DRACH J., CHOTT A. et al.
Somatostatin receptor scintigraphy for staging and follow-up of patients with extraintestinal marginal zone B-cell lymphoma of MALT-type.
ASH 2000 ; Abstract n°1414
167. VANHAGEN P.M., KRENNING E.P., REUBI J.C. et al.
Somatostatin analogue scintigraphy of malignant lymphoma.
Br. J. Haematol. 1993 ; 83, 1 : 75-9
168. CERULUS G., LEONARD J.P.
A comparison of ¹¹¹In-Octreotide and Ga-67 scintigraphy in malignant lymphoma.
Nucl. Med. Commun. 1997 ; 18, 7 : 616-22
169. IVANCEVIC V., WORMANN B., NAUCK C. et al.
Somatostatin receptor in the staging of lymphoma.
Leuk. Lymph. 1997 ; 26, 1 : 107-14

170. MAUBLANT J., VUILLEZ J.P., TALBOT J.N. et al.
Tomographie par émission de positons (TEP) et [F-18]-fluorodésoxyglucose (FDG) en cancérologie.
Bull. Cancer 1998 ; 85, 11 : 935-50
171. LAPELA M., LESKINEN S., MINN H.R.I. et al.
Increased glucose metabolism in untreated non-Hodgkin's lymphoma : A study with positron emission tomography and Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose.
Blood 1995 ; 9 : 3522-7
172. RIGO P., PAULUS P., KASCHTEN B.J. et al.
Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose.
Eur. J. Nucl. Med. 1996 ; 23 : 1641-1674
173. TALBOT J.N., MONTRAVERS F., GRAHEK D. et al.
La scintigraphie au [18F]-FDG et le « PET scan » en cancérologie.
Oncoscopie 1998 ; 1 : 24-31
174. HOH C.K., GLASPY J., ROSEN P. et al.
Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma.
J. Nucl. Med. 1997 ; 38 : 343-8
175. MOOG F., BANGERTER M., DIEDERICHS C. et al.
Extranodal malignant lymphoma : Detection with FDG PET versus CT.
Radiology 1998 ; 206 : 475-81
176. MOOG F., BANGERTER M., DIEDERICHS C. et al.
Lymphoma : Role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging.
Radiology 1997 ; 203 : 795-800
177. KOSTAKOGLU L., GOLDSMITH S.J.
Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma : Is it time to shift gears ?
Eur. J. Nucl. Med. 2000 ; 27, 10 : 1564-78
178. STUMPE K.D.M., URBINELLI M., STEINERT H.C. et al.
Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma : effectiveness and comparison with computed tomography.
Eur. J. Nucl. Med. 1998 ; 25 : 721-8
179. KOTZERKE J., GUHLMANN A., MOOG F. et al.
Role of attenuation correction for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the primary staging of malignant lymphoma.
Eur. J. Nucl. Med. 1999 ; 26, 1 : 31-8
180. PAUL R.
Comparison of fluorine-18-2-fluorodeoxyglucose and Gallium-67 citrate imaging for detection of lymphoma.
J. Nucl. Med. 1987 ; 28 : 288-92

181. BUCHMANN I., MOOG F., SHIRRMEISTER H. et al.
Positron emission tomography for detection and staging of lymphoma.
Recent Results Cancer Res. 2000 ; 156 : 78-89
182. SHAH N., HOSKIN P., MCMILLAN A. et al.
The impact of FDG positron emission tomography imaging in the management of lymphomas.
Br. J. Radiol. 2000 ; 73 : 482-7
183. WIRTH A., SEYMOUR J.F., WARE R. et al.
Can F-18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) replace Gallium-67 scanning (GA) for staging Hodgkin's disease (HD) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL) ?
Proceeding ASCO. 2000; 19, n°32 (Abstract)
184. KOSTAKOGLU L., LEONARD J.P., COLEMAN M. et al.
Comparative evaluation of FDG-PET and Ga-67 SPECT in staging of patients with lymphoma.
Proceeding ASCO. 2000 ; 19, n°31 (Abstract)
185. DIMITRAKOPOULOU-STRAUSS A., STRAUSS L.G., GOLDSCHMIDT H. et al.
Evaluation of tumor metabolism and multi drug resistance in patient with treated malignant lymphomas.
Eur. J. Nucl. Med. 1994 ; Abstract n°11 : 727
186. MOOG F., BANGERTER M., KOTZERKE J. et al.
18-F-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow.
J. Clin. Oncol. 1998 ; 16, 2 : 603-9
187. CARR R., BARRINGTON S.F., MADAN B. et al.
Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography.
Blood 1998 ; 91, 9 : 3340-6
188. SCHONBERGER J.A., STOLLFUSS J.C., KOCHER F. et al.
Whole body 18-FDG-PET for staging of malignant lymphoma.
Eur. J. Nucl. Med. 1994 ; Abstract n°10 : 727
189. MOOG F., KOTZERKE J., RESKE S.N.
FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma.
J. Nucl. Med. 1999 ; 40 : 1407-13
190. JERUSALEM G., BEGUIN Y., NAJJAR F. et al.
Positron emission tomography (PET) with 18F-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL).
ASH 2000 ; Abstract n°1416



191. KOSTAKOGLU L., LEONARD J.P., KUJI I. et al.
Positron emission tomography has a significantly higher sensitivity than Ga-67 SPECT at initial diagnosis in low grade lymphoma.
ASH 2000 ; Abstract n°1415
192. HOEKSTRA O.S., OSSENKOPPELE G.J., GOLDING R. et al.
Early treatment response in malignant lymphoma, as determined by planar fluorine-18-fluorodeoxyglucose scintigraphy.
J. Nucl. Med. 1993 ; 34 : 1706-10
193. KOSTAKOGLU L., LEONARD J.P., KUJI I. et al.
Positron emission tomography after first cycle of chemotherapy predicts outcome at one year in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease.
ASH 2000 ; Abstract n°4701
194. HOEKSTRA O.S., VAN LINGEN A., OSSENKOPPELE G.J. et al.
Early response monitoring in malignant lymphoma fluorine-18-fluorodeoxyglucose single-photon emission tomography.
Eur. J. Nucl. Med. 1993 ; 20 : 1214-7
195. JERUSALEM G., BEGUIN Y., FASSOTTE M.F. et al.
Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma.
Haematologica 2000 ; 85, 6 : 613-8
196. DE WIT M., BUMANN D., BEYER W. et al.
Whole-body positron emission tomography (PET) for diagnosis of residual mass in patients with lymphoma.
Annals of Oncology. 1997 ; 8 (suppl. 1) : 57-60
197. CREMERIUS U., FABRY U., NEUERBURG J. et al.
Positron emission tomography with 18F-FDG to detect residual disease after therapy for malignant lymphoma.
Nucl. Med. Comm. 1998 ; 19, 11 : 1055-63
198. MIKHAEEL N.G., TIMOTHY A.R., HAIN S.F. et al.
18-FDG-PET for the assessment of residual masses on CT following treatment lymphomas.
Ann. Oncol. 2000 ; 11, suppl.1 : 147-50
199. SPAEPEN K., STROOBANTS S., DUPONT P. et al.
Pronostic value of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose (FDG-PET) after first line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma (NHL).
Proceeding ASCO. 2000; 19, n°33 (Abstract)
200. BRICE P., CAZALS-HATEM D., GOSSOT D. et al.
Lymphomes primitifs du médiastin.
in Lymphomes. Troisième édition. Ed. Frison-Roche, Paris, 1997 : 373-8

Annexes

Lymphomes B

Dénomination	Equivalences		Aspects histopathologiques	Immuno-phénotype	Anomalies chromosomiques et moléculaires
	Formulation de travail	Classification de Kiel			
Leucémie/lymphome lymphoblastique à précurseurs B	Lymphoblastique (I)	Lymphoblastique B	Taille des cellules intermédiaire entre lymphocytes et grandes cellules Noyau rond ou convoluté Chromatine fine, rares nucléoles Cytoplasme peu basophile Index mitotique élevé	TdT + CD19, 79a, 22 +, CD10 +/-, HLA DR +, S Ig -, c IgM -/+ CD34 +/-	RlgH + R-IgL +/- t(1;19) t(9;22)
Leucémie lymphoïde chronique B ou lymphomes à petits lymphocytes	Lymphomes à petits lymphocytes (A)	LLC-B	Infiltration diffuse de petits lymphocytes Cellules plus grandes (prolymphocytes et paraimmunoblastes) isolées ou regroupées en amas (aspect pseudo-folliculaire) ou en centres prolifératifs	S IgM + (faible), S IgD +/-, CD 19, 20, 79a +, CD 5 +, CD 23 +, CD 43 +, CD 10 -, CD 11c +/-	Trisomie 12 (30%) Anomalies 13q R - IgH + R - IgL +
- variante prolymphocytaire		Leucémie à prolymphocytes B	> 50% cellules avec un noyau un peu irrégulier, une chromatine mottée, un nucléole central volumineux	Idem CD 5 +/-, S Ig ++	
- variante avec différenciation plasmocytoïde		Immunocytome, type lymphoplasmocytaire	Présence de plasmocytes et de cellules intermédiaires (lymphoplasmocytes)	m IgM sérique, c Ig +	
Lymphome lymphoplasmocytaire (maladie de Waldenström) ou immunocytome	Diffus à petits lymphocytes (A) ou diffus mixte (F)	Immunocytome, type lymphoplasmocytaire	Infiltrat diffus de petits lymphocytes, de cellules lympho-plasmocytaires, de plasmocytes Prédominance interfolliculaire	c IgM ++, CD 19, 20, 22, 79a +, CD 5 -, CD 10 -	R - IgH + R - IgL +



Dénomination	Equivalences		Aspects histopathologiques	Immuno-phénotype	Anomalies chromosomiques et moléculaires
	Formulation de travail	Classification de Kiel			
Lymphome du manteau	Lymphome folliculaire à petites cellules clivées (B) ou diffus à petites cellules clivées (E)	Lymphome centrocytique	Prolifération de cellules lymphoïdes de taille petite à moyenne Noyau régulier, +/- clivé, rare cytoplasme pâle Cellules de grande taille à cytoplasme basophile très rares Aspect diffus +/- nodulaire avec atteinte de la couronne des follicules restants Désorganisation du réseau de cellules folliculaires dendritiques	S IgM +, S Ig D+/- (lamda > kappa), CD 19, 20, 22, 79a +, CD 5 +, CD 10 -/+, CD 23 -, CD 43 +, CD 11c -	t(11;14) R - bcl1 +
Lymphome centrofolliculaire (a) à prédominance de petites cellules (grade I) (b) mixte (grade II) (c) à prédominance de grandes cellules (grade III) (sous classification provisoire)	Folliculaire à petites cellules clivées (B), mixte (C), à grandes cellules (D)	Folliculaire centro-blasto-centrocytique Folliculaire centroblastique	Prolifération de cellules d'origine centro-folliculaire, d'architecture folliculaire +/- diffuse, +/- sclérose Type cellulaire associant des centrocytes de taille variable et des centroblastes en proportion variable = proposition d'un "grading" sans critère précisé	S IgM +/-, S IgD +/-, CD 19, 20, 22, 79a +, CD 10 +/-, CD 23 -/+, CD 5 -, CD 43 -, CD 11c -, Bcl 2 +	t(14;18) R - bcl 2 +
- variante = lymphome centro-folliculaire diffus (à prédominance de petites cellules)	Diffus à petites cellules clivées (E) ou diffus mixte (F)	Centroblastique-centrocytique diffus	Prolifération diffuse de centrocytes +/- rares centroblastes	Idem	
Lymphome B des zones marginales - extra-ganglionnaire = lymphome de faible malignité du MALT - ganglionnaire = lymphome B à cellules monocytaires	Non pris en compte. Souvent classé en diffus à petits lymphocytes (A) ou folliculaire mixte (C) ou diffus mixte	Immunocytome à cellules B monocytaires	Prolifération hétérogène avec cellules de la zone marginale (centrocyte-like), cellules B monocytaires, petits lymphocytes, plasmocytes Prédominance dans les ganglions au niveau de la zone marginale des follicules, dans les zones interfolliculaires et en périnusoidal Hyperplasie folliculaire réactionnelle +/- infiltration Dans les épithéliums, infiltration et destruction de l'épithélium = lésions lympho-épithéliales	S IgM +, S IgD -, c Ig +, CD 19, 20, 22, 79a +, CD 5 -, CD 10-, CD 23 -, CD 43 -/+, CD 11c +/-	Trisomie 3

Dénomination	Equivalences		Aspects histopathologiques	Immuno-phénotype	Anomalies chromosomiques et moléculaires
	Formulation de travail	Classification de Kiel			
Lymphome splénique de la zone marginale, avec ou sans lymphocytes villeux	Non pris en compte Souvent classé en diffus à petits lymphocytes	Non pris en compte Souvent classé en diffus à petits lymphocytes	Atteinte splénique : - au niveau du manteau (petits lymphocytes) et de la zone marginale de la pulpe blanche - au niveau de la pulpe rouge	Idem	Néant
Leucémie à tricoleucocytes	Non pris en compte	Leucémie à tricoleucocytes	Atteinte constante de la moelle, avec infiltrat diffus interstitiel de tricholeucocytes + fibrose Rate = infiltration pulpe rouge	S IgM +, CD 19, 20, 22, 79a +, CD 5 -, CD 10-, CD 23 -, CD 11c ++, CD 25 ++, FMC 7 +, CD 103 +	Néant
Plasmocytome / Myélome	Non pris en compte	Non pris en compte	Prolifération localisée ou plus souvent disséminée médullaire de plasmocytes matures et/ou immatures (plasmoblastes)	S Ig -, c Ig ++, CD 19, 20, 22 -, CD 38 +, CD 43 +/-, CD 45 -/+, CD 56 +/-, EMA -/+, CD 79a +/-	
Lymphome diffus à grandes cellules B	Diffus à grandes cellules clivées ou non clivées (G) ou immunoblastiques (H)	Centroblastique, immunoblastique, anaplasique à grandes cellules	Prolifération massive de grandes cellules (noyau 2x taille d'un lymphocyte), ou noyau vésiculaire avec des nucléoles proéminents, au cytoplasme basophile Parfois grandes cellules clivées ou multilobées ou anaplasique à grandes cellules	CD 79q +/-, EMA -/+, S Ig +/-, c Ig -/+, CD 19, 20, 22, 79a +, CD 45 +/-, CD 5 -/+, CD 10 -/+	R - bcl2 + (30 %)
- variante = lymphome diffus à grandes cellules B du médiastin			Prolifération de grandes cellules (centroblastes) parfois multilobées Sclérose formant une compartimentalisation Atteinte du thymus	S Ig -, c Ig -, CD 19, 20, 22, 79a +, CD 45 +/-, CD 30 -/+, CD 15 -	

Dénomination	Equivalences		Aspects histopathologiques	Immuno-phénotype	Anomalies chromosomiques et moléculaires
	Formulation de travail	Classification de Kiel			
Lymphome de Burkitt	Diffus à petites cellules non clivées type Burkitt	Lymphome de Burkitt	Prolifération diffuse monomorphe de cellules de taille moyenne, au noyau rond avec plusieurs nucléoles, à cytoplasme basophile Index mitotique élevé Vacuoles lipidiques intra-cytoplasmiques sur empreintes Présence de macrophages ayant ingéré des cellules tumorales en apoptose (aspect en "ciel étoilé")	S IgM +, CD 19, 20, 22, 79a +, CD 10 +, CD 5 -, CD 23 -	t(8;14) ou t(2;8) ou t(8;22) R -c- myc +
Lymphome B de haut grade de type Burkitt ("Burkitt-like") (entité provisoire)	Diffus à petites cellules non clivées, non- Burkitt	Non pris en compte	Forme intermédiaire entre lymphome à grandes cellules et lymphome de Burkitt	S Ig +/-, c Ig -/+, CD 19, 20, 22, 79a +, CD 5 -, CD 10 -	R -c- myc - R - bcl2 + (30 %)

Lymphomes T et Lymphomes à cellules NK

Dénomination	Equivalences		Aspects histopathologiques	Immuno-phénotype	Anomalies chromosomiques et moléculaires
	Formulation de travail	Classification de Kiel			
Leucémie / lymphome lymphoblastique à précurseurs T	Lymphoblastique à noyau convoluté ou non convoluté (I)	Lymphoblastique T	Aspect identique à celui des lymphomes lymphoblastiques B	CD 3 +, CD 7 +, CD 1a +/-, CD 2 +/-, CD 5 +/-, TdT +, S Ig -, CD 19, 20, 22, 79 -	R - TcR +/- R - Ig +/-
Lymphomes T périphériques					
- Leucémie lymphoïde chronique à cellules T / leucémie prolymphocytaire T	Diffus à petits lymphocytes (A) ou parfois diffus à petites cellules clivées (E)	LLC - T	Aspect le plus souvent de leucémie prolymphocytaire : nucléole visible, noyau irrégulier, cytoplasme plus abondant que LLC- B	CD 7 +, CD 2, 3, 5 + CD 4 + (65 %) CD 8 + (20 %)	R - TcR - + inv. 14 (q11;q32) trisomie 8q
- Leucémie à grands lymphocytes à grains (LGL) de type T ou NK	Non individualisé (diffus à petits lymphocytes)	Non individualisé	Leucémie avec cellules au noyau rond avec nucléole excentré Cytoplasme abondant avec des granulations azurophiles	- de type T CD 2 +, CD 3 +, CD 5 -, CD 7 -, CD 4 -, CD 8 +, CD 56 -, CD 57 +/-, CD 16 + - de type NK CD 2 +, CD 3 -, CD 4 -, CD 8 +/-, CD 56 +/-, CD 57 +/-, CD 16 +	R - TcR alpha bêta + R - TcR alpha bêta +
- Mycosis fongoïde / Syndrome de Sézary	Mycosis fungoïde	A petites cellules cérébriformes	Petites cellules à noyau cérébriforme avec : - épidermotropisme - infiltration ganglionnaire paracorticale	CD 2 +, CD 3 +, CD 5 +, CD 7 -/+ , CD 4 +	R - TcR +

Dénomination	Equivalences		Aspects histopathologiques	Immuno-phénotype	Anomalies chromosomiques et moléculaires
	Formulation de travail	Classification de Kiel			
- Lymphome T périphérique * à cellules de taille moyenne * mixte à cellules de tailles moyenne et grande * à grandes cellules (sous classification cytologique provisoire)	Diffus à petites cellules clivées (E), ou diffus mixte (F) ou diffus à grandes cellules (G)	Lymphome des zones T, lymphome lympho-épithélioïde, lymphome T pléomorphe, lymphome T immunoblastique	Prolifération : - diffuse ou à prédominance interfolliculaire - de cellules de taille moyenne à grande en proportions variables - au noyau irrégulier avec parfois des cellules de type Reed-Sternberg - avec éosinophiles + cellules épithélioïdes	CD 3 +/-, CD 2 +/-, CD 5 +/-, CD 7 -/+, CD 4 + > CD 8 +, CD 15, 20, 22 -	R - TcR +
2 sous-types : - hépato-splénique gamma-delta - panniculite sous-cutanée					
Variante : - lymphome T angio-immunoblastique	Non pris en compte	A cellules T, angio-immunoblastique (LAID)	Hyperplasie vasculaire Prolifération de cellules folliculaires dendritiques autour des vaisseaux Prolifération lymphoïde pléomorphe (petits lymphocytes, immunoblastes, cellules atypiques à cytoplasme clair)	CD 2 +, CD 3 +, CD 7 +, CD 4 +	Trisomie 3 Trisomie 5 R - TcR +
- lymphome T angio-centrique * atteinte faciale = granulome centro-facial * atteinte pulmonaire = granulomatose lymphomatoïde	Non pris en compte	Non pris en compte	Infiltrat : - angiocentrique et angi destructeur - de petits lymphocytes, immunoblastes, plasmocytes - avec infiltration des parois vasculaires et lésions d'ischémie Hémophagocytose fréquente	CD 2, CD 5 +/-, CD 3 -, CD 4 ou CD 8 +, CD 56 +	R - TcR + EBV +
- lymphome T intestinal (avec ou sans entéropathie)	Non pris en compte	Non pris en compte	Atteinte intestinale (jéjunum ++) - multifocale - avec infiltrat pléomorphe - avec infiltration de l'épithélium - avec ou sans atrophie villositaire	CD 3 +, CD 7 +, CD 8 +/-, CD 103 +	R - TcR bêta +
Leucémie / Lymphome de l'adulte à cellules T (ATL)	Diffus à petites cellules clivées (E) ou mixte (F) ou à grandes cellules (G)	Lymphome T pléomorphe (HTLV 1 +)	Prolifération : - diffuse - polymorphe avec petites et grandes cellules, parfois au noyau hyperlobulé (en trèfle)	CD 3 +, CD 2 +, CD 5 +, CD 7 -, CD 4 +, CD 25 +	R - TcR + HTLV 1 +

Dénomination	Equivalences		Aspects histopathologiques	Immuno-phénotype	Anomalies chromosomiques et moléculaires
	Formulation de travail	Classification de Kiel			
Lymphome anaplasique à grandes cellules CD 30 + (de phénotype T ou nul) (les LNH anaplasiques de type B ne sont pas distingués des LNH à grandes cellules B) 2 formes : - systémique - cutanée primitive	Lymphome anaplasique	Non pris en compte	Prolifération : - diffuse à prédominance intrasinusale - pléomorphe avec grandes cellules au noyau irrégulier (parfois de type Reed-Sternberg), d'aspect cohésif	CD 30 +, CD 45 +/-, CD 25 +/-, CD 15 -/+, EMA +/-, CD 3 -/+	t(2;5) R - TcR + (50 à 60 % des cas)
Lymphome anaplasique à grandes cellules de type Hodgkin (entité provisoire)			Même aspect sauf : - compartimentalisation par bandes de fibrose (comme dans Hodgkin scéro-nodulaire) - épaissement capsulaire - amas de cellules tumorales	Idem	

+ : positivité dans > 90% des cas
 +/- : positivité dans > 50 % des cas
 -/+ : positivité dans < 50 % des cas
 - : positivité dans < 10 % des cas

Dénomination	Caractéristiques principales	Commentaires
Hémopathies lymphoïdes B		
Hémopathies lymphoïdes à précurseurs B		
<p>Leucémies / Lymphomes lymphoblastiques B</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec t(9;22)(q34;q11) et réarrangement bcr/abl (= LAL à chromosome Phi) - avec t(v;11q23) et réarrangement de MLL * - avec t(1;19)(q23;p13) et réarrangement E2A*/PBX1* - avec t(12;21)(p12;q22) et réarrangement ETV*/CBFa* 	<p>TdT + , CD 19 +/-, CD 22 +/-, CD 10 +/-, HLA DR +, S Ig -, c IgM -/+, CD 34 -/+</p>	<p>La distinction entre LAL 1, 2 et 3 n'est plus considérée comme pertinente (LAL 3 = forme leucémique de Burkitt).</p> <p>Pas de distinction entre lymphome et leucémie lymphoblastique, l'envahissement sanguin n'étant plus qu'un facteur pronostique.</p>
Hémopathies lymphoïdes B matures		
<p>Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire</p> <p><u>variantes</u> : avec gammopathie monoclonale / différenciation plasmocytaire</p> <p>Leucémie prolymphocytaire B Lymphome lymphoplasmocytaire</p> <p>Lymphome B de la zone marginale de la rate (+/- lymphocytes villeux)</p> <p>Leucémie à tricholeucocytes forme variante</p>	<p>S IgM + , S IgD +/-, CD 19 +, CD 20 +, CD 79a +, CD 5 +, CD 23 +, CD 43 +, CD 10 -, CD 11c -/+, CD 38 +/-, del (13q), trisomie 12, del (6q), del (11q), del (17p)</p> <p>idem sauf S IgM ++, CD 5 +/-, FMC 7 + c IgM ++, CD 19 +, CD 20 +, CD 79a +, CD 5 -, CD 10 -</p> <p>S IgM + , S IgD -, c Ig +, CD 19 +, CD 20 +, CD 79a +, CD 5 -, CD 23 -, CD 10 -, CD 43 -/+, CD 11c +/- S IgM +, CD 19 +, CD 20 +, CD 22 +, CD 79a +, CD 5 -, CD 10 -, CD 23 -, CD 11c ++, CD 25 ++, FMC 7 +, CD 103 +</p>	<p>Forme clinique : maladie des chaînes lourdes gamma. Les anomalies del (11q), del (17p) s'associent à un moins bon pronostic.</p> <p>Forme clinique : maladie de Waldenström, maladie des chaînes lourdes gamma.</p>

Dénomination	Caractéristiques principales	Commentaires
Lymphomes extraganglionnaires de la zone marginale de type MALT	S IgM +, S IgD -, c Ig +, CD 19 +, CD 20 +, CD 22 +, CD 79a +, DBA 44 +, CD 5 -, CD 10 -, CD 23 -, CD 43 +/-, CD 11c +/-, CD 25 -, t(11;18)(q21;q21) avec réarrangement API2*/MLT (environ 50 %), + 3, t(1;14)(p22;q32) avec réarrangement de bcl-10* Même phénotype que supra	Le concept de LNH du MALT de haut grade n'est pas reconnu. En cas de plages à grandes cellules (> 20), un diagnostic de lymphome diffus à grandes cellules associé est retenu. Dans un LNH du MALT, la valeur pronostique du % de grandes cellules est retenue.
Lymphome ganglionnaire de la zone marginale (+/- cellules monocytoides)		
Proliférations plasmocytaires (Myélome / Plasmocytome)		
<u>Variantes :</u>		
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée		Gammopathie monoclonale bénigne (ancienne appellation)
Myélome indolent (smoldering)		
Myélome condensant (POEMS syndrome)	Polynévrite, organomégalie, endocrinopathie, hyperpigmentation	
Leucémie à plasmocytes		
Myélomes non sécrétants		
Plasmocytome		
- osseux solitaire		
- extra osseux		
Amyloïdose primitive AL		
Maladies des dépôts de chaînes légères		

Dénomination	Caractéristiques principales	Commentaires
<p>Lymphomes folliculaires (LF)</p> <p>Architecture</p> <ul style="list-style-type: none"> - à prédominance folliculaire (> 75 % de territoires folliculaires) - folliculaire et diffus (25-75 % folliculaire) - à prédominance diffuse (< 25 % folliculaire) <p>Cytologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grade 1 - Grade 2 - Grade 3 <ul style="list-style-type: none"> 3a 3b <p>Variantes de LF</p> <p>Lymphomes cutanées à cellules centrofolliculaires</p> <p>Lymphomes diffus centrofolliculaires</p>	<p>S IgM +/-, S IgD +/-, CD 19 +, CD 20 +, CD 22 +, CD 79a +, CD 10 +/-, CD 23 -/+, CD 5 -, CD 43 -, CD 11c Bcl-2 +, t(14;18) avec R-bcl-2</p> <p>0-5 centroblastes par champ à fort grossissement > 6-15 centroblastes par champ à fort grossissement > 15 centroblastes par champ à fort grossissement - > 15 centroblastes, persistance de centrocytes - plages de centroblastes sans centrocyte résiduel</p> <p>CD 20 +, CD 22 +, HLA-DR +, CD 30 +/-, Bcl-2 -/+, CD 10 -, R-bcl-2 -</p> <p>Grade 1 : 0-5 centroblastes par champ à fort grossissement</p>	<p>Si la distinction entre 3 grades est maintenue, l'importance est attachée à la distinction 1 ou 2 vs 3. Les critères retenus sont ceux définis par Bérard et al.</p> <p>Peuvent être riches en centroblastes sans se comporter en lymphomes diffus à grandes cellules.</p> <p>Lymphomes difus à prédominance de centrocytes b, CD 10 +, bcl-2 + (rare).</p>
<p>Lymphomes du manteau</p> <p>variante blastoïde</p>	<p>S IgM +, S IgD +/-, CD 19 +, CD 20 +, CD 22 +, CD 79a +, CD 5 +/-, CD 10 -/+, CD 23 -, CD 43 +, CD 11c -, Bcl-2 -, t(11;14)(q13;q32) avec R-bcl-1 +, cycline D1 ++ de l'ATM*</p>	

Dénomination	Caractéristiques principales	Commentaires
<p>Lymphomes diffus à grandes cellules <u>variantes</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - centroblastique - immunoblastique - riche en cellules T / en histiocytes - type granumomateuse lymphomatoïde - anaplasique - plasmoblastique - du médiastin (thymus) - primitif des séreuses <p>- intravasculaire</p>	<p>S Ig +/-, c Ig +/-, CD 19 +, CD 20 +, CD 22 +, CD 79a + CD 45 +/-, CD 5 -/+, CD 10 -/+ Bcl-2 -/+</p> <p>idem supra avec CD 30 +</p> <p>CD 45 +, CD 19 -, CD 20 -, CD 22 -, S Ig -/+, CD 2 -, CD 3 -, CD 5 -, CD 7 -, HLA-DR +, CD 30 +/-, CD 38 +, CD 71 +, EMA +, R Ig +, EBV +, HHV 8 +</p>	
<p>Lymphome de Burkitt / Leucémies aiguës à cellules de Burkitt Variante type Burkitt Sous-groupes</p> <ul style="list-style-type: none"> - endémique - non-endémique - post-immunosuppression 	<p>avec t(8;14)(q24;q32) ou réarrangement de c-myc marquage Ki-67 environ 100 % (critère diagnostique en l'absence de cytogénétique ou de biologie moléculaire)</p>	

Dénomination

Caractéristiques principales

Commentaires

Hémopathies lymphoïdes T ou NK

Leucémies / Lymphomes à précurseurs lymphoblastiques T (leucémies aiguës lymphoblastiques T)

CD 3 +, CD 7 +, CD 1a +/-, CD 5 +/-, TdT +, S Ig -
pan B -, R-TCR +/-, R-Ig -/+

Hémopathies lymphoïdes T matures (périphériques)

Leucémie / Lymphome prolymphocytaire T

- à petites cellules
- à cellules cérébriformes

Leucémies / Lymphomes à cellules à grains de phénotype T

Leucémies / Lymphomes à cellules NK

Leucémies / Lymphomes T de l'adulte (HTLV-1 +)
avec ses variantes

- aiguë
- lymphomateuse
- chronique
- d'évolution lente
- de type Hodgkin

Lymphome extranodal à cellules T/NK de type nasal

Lymphome T avec entéropathie

Lymphome T gamma/delta hépatosplénique

Lymphome T sous-cutané de type panniculite

CD 7 +, CD 2 +, CD 3 +, CD 5 +, CD 4 + (65 %),

CD 8 + (20 %), R-TCR +,

inv. 14 (q11;q32), trisomie 8q

CD 2 +, CD 3 -, CD 4 -, CD 8 +/-, CD 56 +/-, CD 57 +/-,

CD 16 +, R-TCR alpha bêta +

CD 2 +, CD 3 -, CD 4 -, CD 8 +/-, CD 56 +/-, CD 57 +/-,

CD 16 +, R-TCR -, R-Ig -

CD 2 +, CD 3 +, CD 5 +, CD 7 -, CD 4 +, CD 8 -, CD 25 +

HLA-DR +, R-TCR +, anti HTLV 1 +

CD 2 +, CD 3 -, CD 5 +/-, CD 4 + ou CD 8 +, CD 56 +,

R-TCR +, EBV +

CD 3 +, CD 7 +, CD 8 +/-, CD 103 +,

R-TCR alpha bêta +/-, CD 4 -, CD 8 -

CD 3 +, CD 5 -, TCR bêta delta +, CD 4 -, CD 8 -,

CD 56 +/-

CD 3 +, CD 4 -, CD 8 -

= granulome malin centrofacial

Dénomination	Caractéristiques principales	Commentaires
Mycosis fongoïde / Syndrome de Sézary <u>variantes :</u> Réticulose pagetoïde - avec mucinose folliculaire - granulomateuse Chalazodermie granulomateuse	CD 2 +, CD 3 +, CD 5 +, CD 7 -/+, CD 4 +	
Lymphome anaplasique à grandes cellules de phénotype T/nul, avec atteinte cutanée prédominante <u>variantes :</u> - papuloses lymphomatoïdes de types A et B - lymphomes anaplasiques à grandes cellules primitifs de la peau - lésions "borderline"	CD 3 +, (variante T) ou - (variante "nul"), CD 30 +, CD 45 +/-, CD 25 +/-, CD 15 -/+, EMA +/-, CD 3 -/+, ALK +, t(2;5)(p23;q35)	
Lymphomes T périphériques sans autres précisions <u>variantes :</u> - lymphoépithéloïdes (Lennert) - des zones T	CD 2 +/-, CD 3 +/-, CD 5 +/-, CD 7 -/+, CD 4 + (ou CD 8 +), CD 15 -, pan B -, R-TCR +	
Lymphomes T angio-immunoblastiques	CD 2 +, CD 3 +, CD 7 +, CD 4 +, CD 15 -, pan B -	
Lymphomes T anaplasiques à grandes cellules, avec atteinte systémique prédominante (ALCL) : <u>variantes :</u> - lymphohistiocytaires - à petites cellules	CD 3 +, CD 30 +, CD 45 +/-, CD 25 +/-, CD 15 -/+, EMA +/-, ALK +*	Une t(2;5)(p23;q35) et/ou une surexpression de ALK sont caractéristiques des ALCL mais ne sont pas considérées comme des critères uniques au diagnostic. L'immunophénotype ALK + ou ALK - doit être précisé.

Dénomination	Caractéristiques principales	Commentaires
Lymphomes hodgkiniens		
Lymphomes hodgkiniens nodulaires à prédominance lymphocytaire	CD 45 +, CD 19 +, CD 20 +, CD 22 +, CD 79a +, CD 15 -, CD 30 -/+, EMA +/-, R-Ig -, R-TCR -, EBV -	A noter que le terme "lymphome hodgkinien" tend à remplacer celui de maladie de Hodgkin, car la majorité des cas sont des proliférations lymphoïdes B.
Lymphomes hodgkiniens classiques		
Lymphomes hodgkiniens de type sclérose nodulaire (grades 1 et 2)	CD 15 +/-, CD 30 +, CD 45 -, EMA -, pan B -, pan T - R-Ig -, R-TCR -, EBV + (40 %)	Sous classification en grade 1 et 2 selon la richesse en cellules de Sternberg (classification du BNL I). L'entité "lymphome anaplasique à grandes cellules de type Hodgkin" (Hodgkin-like) n'est pas retenue car il n'y a pas de lien pathogénique entre les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (le plus souvent de phénotype T ou "nul") et les lymphomes hodgkiniens (le plus souvent de phénotype B). L'utilisation conjointe d'anti CD 15 (Hodgkin) et d'anti ALK et d'anti T permet de résoudre les cas de diagnostic difficile.
Lymphomes hodgkiniens classiques riches en lymphocytes	même phénotype	
Lymphomes hodgkiniens de type cellularité mixte	idem sauf EBV + (70 %)	
Lymphomes hodgkiniens avec déplétion lymphocytaire	idem sauf EBV -	

Dénomination	Caractéristiques principales	Commentaires
Proliférations histiocytaires		
Proliférations histiocytaires / macrophagiques Sarcomes histiocytaires		
Proliférations de cellules dendritiques		
Histiocytose à cellules de Langerhans		
Sarcome à cellules de Langerhans		
Tumeur / sarcome à cellules dendritiques interdigitées		
Tumeur / sarcome à cellules folliculaires dendritiques		
Sarcome à cellules dendritiques, sans précision		
Proliférations mastocytaires		
Mastocytose cutanée		
Mastocytose systémique (+/- atteinte cutanée)		
Mastocytose systémique associée à une autre hémopathie (+/- atteinte cutanée)		
Leucémie / sarcome mastocytaire		

Annexe 2.9. : Classification OMS des LMNH

- abl** Gène du chromosome 9 codant pour une tyrosine-kinase. Sa fusion avec le gène bcr ("black cluster region") du chromosome 22 lors d'une translocation t(9;22) supprime les 2 ou 3 premiers exons de abl. La protéine de fusion (195-210 kDa) codée par bcr/abl est produite en quantité accrue et a une activité tyrosine-kinase accentuée. En particulier, cette activité de phosphorylation favorise le couplage de signaux de croissance à ras.
- ALK** Gène du chromosome 5 codant pour un récepteur transmembranaire aux kinases membres de la famille des récepteurs à l'insuline. Dans les LNH avec t(2;5) (anaplasique à grandes cellules), il se juxtapose à un gène ubiquitaire codant pour une nucléoplasmine et la protéine de fusion joue un rôle dans la transformation néoplasique.
- API 2** Gène du chromosome 11 impliqué dans les translocations t(11;18)(q21;q21) (lymphomes de la zone marginale) codant pour une protéine appartenant à la famille des inhibiteurs de l'apoptose ("Inhibitor Apoptosis Proteins", IAP). La protéine API 2 agit sur l'apoptose par l'inhibition de certaines caspases.
- ATM** Gène de l'ataxie-télangiectasies :
Gène situé en 11q22-q23 délété dans environ 50 % des lymphomes du manteau. Le gène ATM, aux fonctions précises inconnues, interviendrait dans le maintien de l'intégrité de l'ADN. Sa délétion favoriserait la survenue ultérieure de la t(11;14) et la surexpression de CCND1 (gène de la cycline D1).
- bcl-10** Gène présent sur le chromosome 1 et réarrangé en cas de translocation t(1;14)(q22;q32) observé dans certains LNH du MALT, en particulier dans les formes avec translocation en LNH à grandes cellules. Le gène bcl-10 contient des séquences identiques à celle de l'API 2 et la protéine bcl-10 a un effet anti-apoptotique.
- CBF**
(Core Binding Factor)
Protéines composées de 2 hétérodimères CBF alpha et CBF. Les protéines CBF alpha sont produites par 3 gènes :
- gène AML 1 (ou CBF alpha 2) situé en 21q22, exprimé dans le tissu hématopoïétique
- gène AML 2 (ou CBF alpha 3) situé en 1p36, exprimé principalement dans les cellules lymphoïdes B et myéloïdes
- gène AML 3 (ou CBF alpha 1) situé en 6p21, exprimé essentiellement (exclusivement ?) dans les cellules lymphoïdes T.
La protéine CBF bêta est produite par un gène situé en 16q22.
Les protéines CBF sont essentielles à l'activation transcriptionnelle de nombreux gènes spécifiques des lignées hématopoïétiques et dont les produits ont un rôle majeur dans le contrôle de l'hématopoïèse : GM-CSF, IL-3, récepteur au M-CSF, myéloperoxydase, TCR alpha, CD 13...
La translocation t(8;21)(q22;q22), typique des LAM 2, fusionne les gènes AML 1 et ETO. La protéine de fusion AML 1-ETO conserve sa capacité à s'hétérodimériser avec CBF bêta et a des actions diverses, mais en règle générale, réprime l'activité transcriptionnelle normale de CBF sur la production de GM-CSF, du promoteur de p21,... En outre, la protéine AML 1-ETO réprime la transcription du gène MDR 1 et transactive bcl-2.

Annexe 2.10. : Classification OMS des LMNH

- E2A** Ensemble de 3 gènes du chromosome 19 codant pour des facteurs de transcription "hélice-boucle-hélice" (bHLH). Les protéines jouent un rôle critique dans l'ontogénèse des cellules lymphoïdes B.
- ETO** (Eight-Twenty-One) Gène situé sur le chromosome 8q22, codant pour une protéine comportant 2 motifs à doigt de zinc et faisant partie d'un complexe de répression de la transcription. La protéine de fusion CBF alpha-ETO, produit d'une translocation (8;21), inhibe les gènes habituellement stimulés par CBF alpha-CBF bêta.
- ETV** (ou TEL) Gène localisé en 12p13 codant pour un facteur de transcription de la famille ETS, impliqué dans la réponse aux stimuli extracellulaires. Dans les LAL-B avec t(12;21) le gène ETV est fusionné au gène AML 1. La protéine de fusion est capable de s'hétérodimériser avec CBF β et inhibe l'action d'AML 1 sur l'activateur du gène TCR bêta.
- MLL** (ou ALL 1, ou HRX, ou Htrx) Gène ("Mixed lineage leukemia"), localisé sur le chromosome 11q23, souvent altéré dans certaines leucémies aiguës avec cassure du chromosome 11. Son rôle précis est inconnu, il joue un rôle de facteur de transcription et de méthyltransférase d'ADN (ce qui rend l'ADN résistant aux endonucléases endogènes). Le gène MLL est modifié par translocation plus que par délétion (> 20 translocations récurrentes identifiées dont la plus fréquente est la t(9;11)(p22;q23)) des LAM 5. Le produit de fusion de ces translocations a les caractéristiques d'un facteur de transcription, avec des propriétés différentes des produits du gène MLL natif. Il pourrait entrer en compétition avec le produit du gène MLL vis-à-vis de certaines cibles.
- MLT** Gène du chromosome 18 (pour MALT-Lymphome associated Translocation) impliqué dans les translocations t(11;18)(q21;q21) (lymphomes de la zone marginale) comportant des séquences homologues aux domaines de type C2 des gènes d'immunoglobulines. La fusion API 2-MLT stabiliserait la fonction inhibitrice de l'apoptose de la protéine API 2.
- PBX 1** Gène codant pour l'équivalent chez le mammifère d'un gène homéotypique de la drosophile. PBX 1 peut se fixer directement sur l'ADN mais forme préférentiellement des hétérodimères avec d'autres protéines Hox. Lors d'une translocation (1;19), la protéine de fusion E2A/PBX1 a une fixation augmentée sur l'ADN du fait de la présence de domaines transactivateurs de E2A.

CRITERES DE STRATIFICATION DES PROTOCOLES LNH 93

Facteurs péjoratifs =

stades III, IV

PS \geq 2

LDH $>$ N

\leq 60 ans

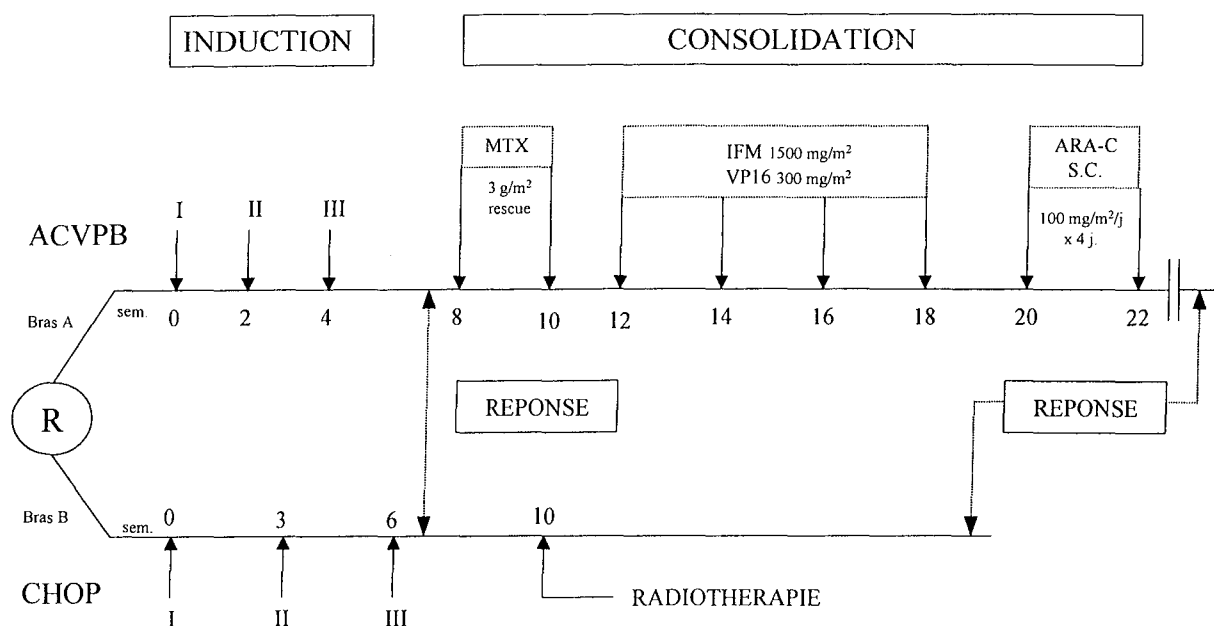
0 facteur	\Rightarrow 93-1
1 facteur	\Rightarrow 93-2
2-3 facteurs	\Rightarrow 93-3

$>$ 60 ans

>60 ans	0 facteur	\Rightarrow 93-4
61-69 ans	1-3 facteurs	\Rightarrow 93-5
		PS = 0-1 \Rightarrow 93-6
>69 ans	1-3 facteurs	
		PS \geq 2 \Rightarrow 93-7

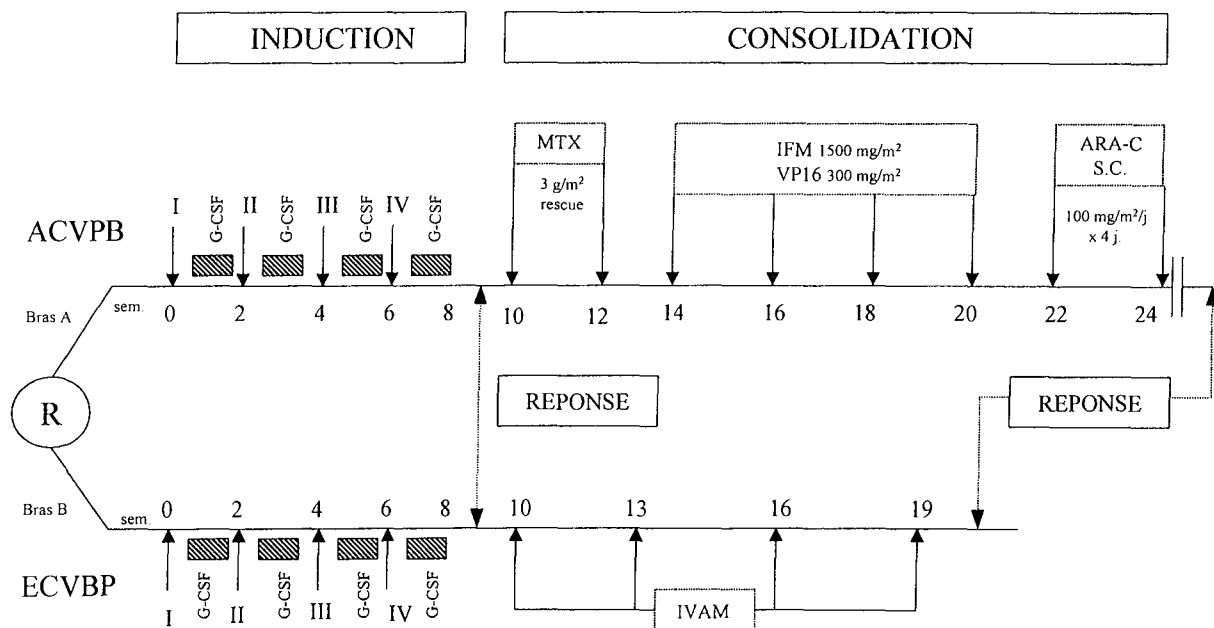
LNH 93-1

≤ 60 ans, 0 facteur pronostique - Histo I et J exclues



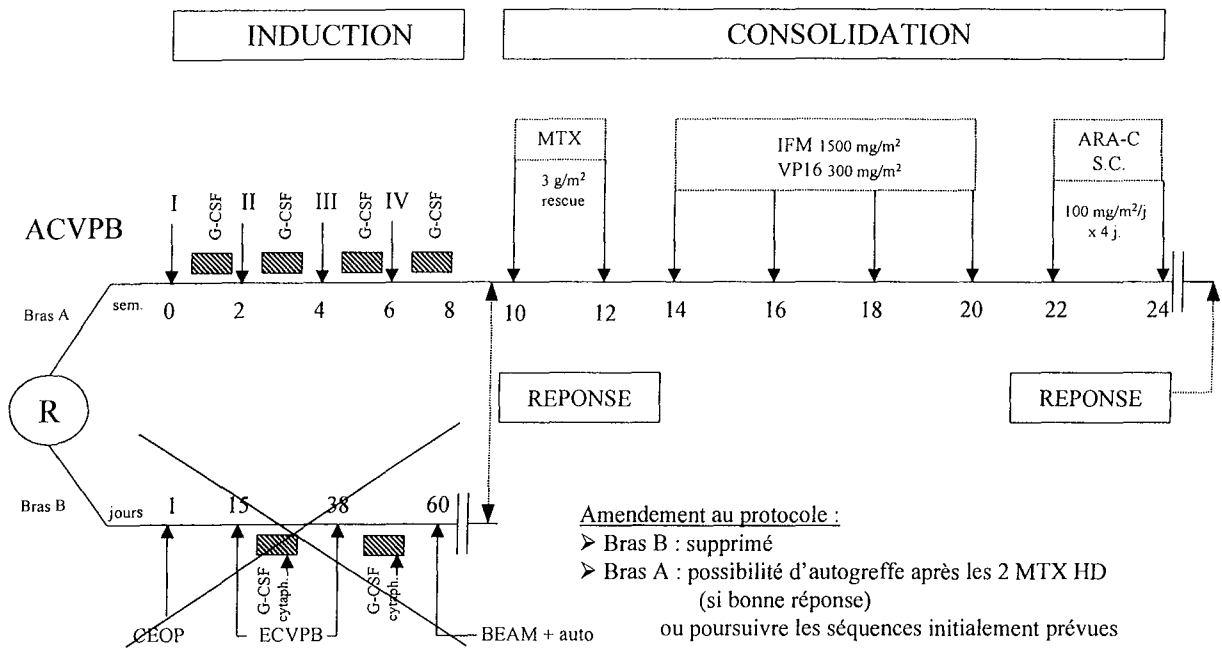
LNH 93-2

≤ 60 ans, 1 facteur pronostique - Histo I et J (0,1 facteur)



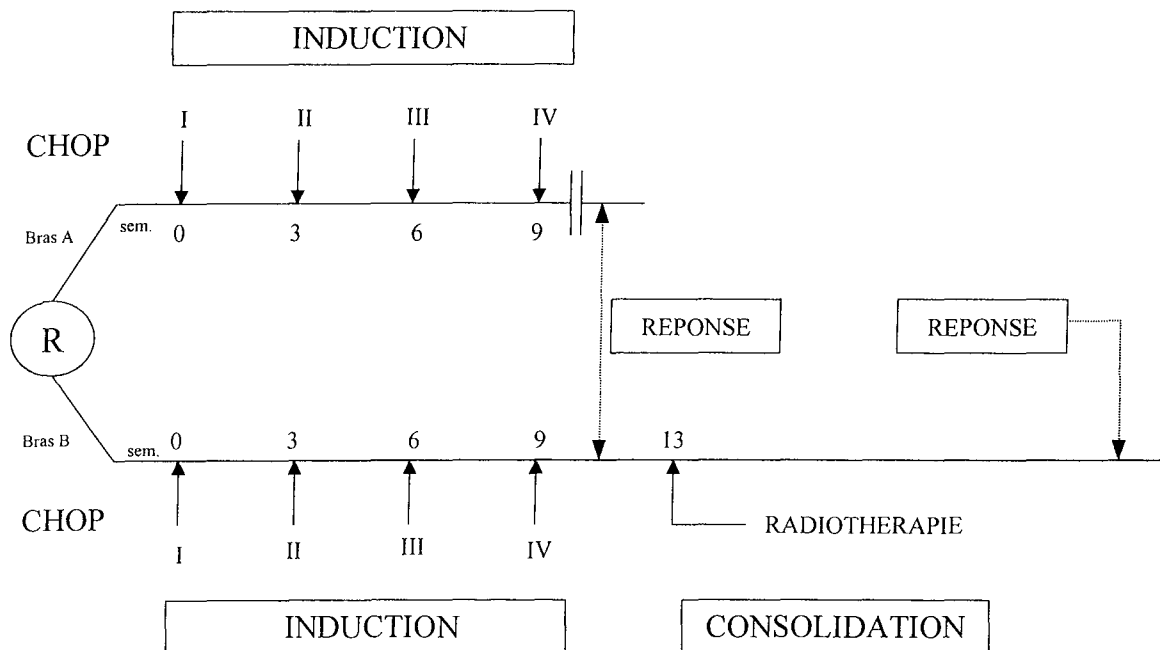
LNH 93-3

≤ 60 ans, 2-3 facteurs pronostiques



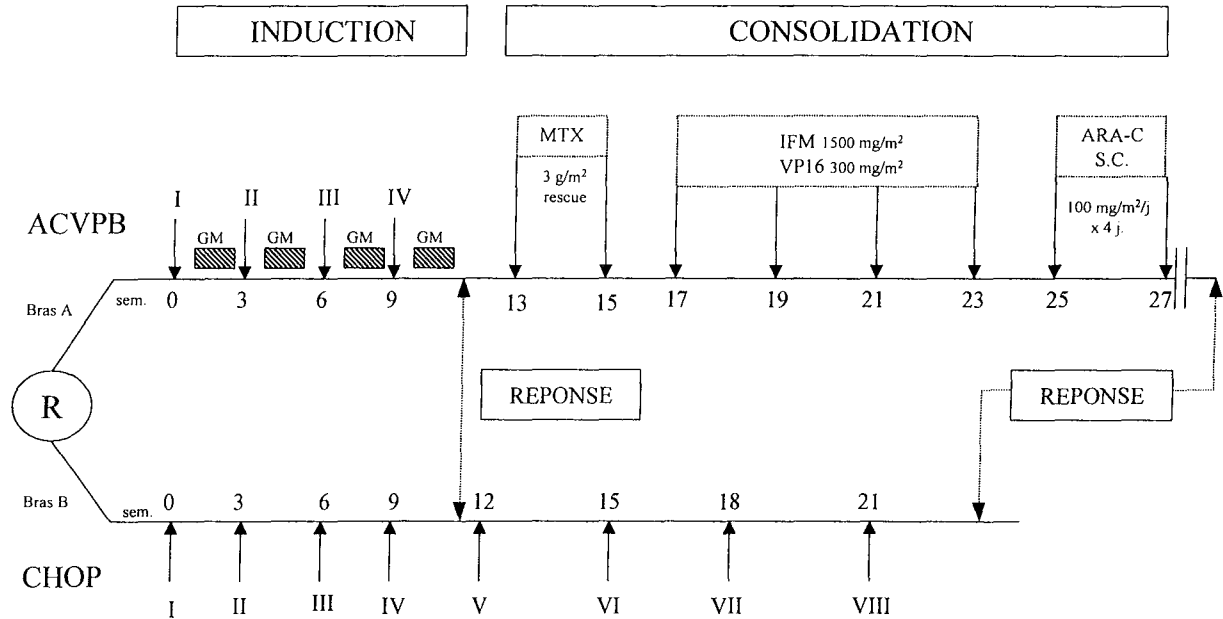
LNH 93-4

>60 ans, 0 facteur pronostique



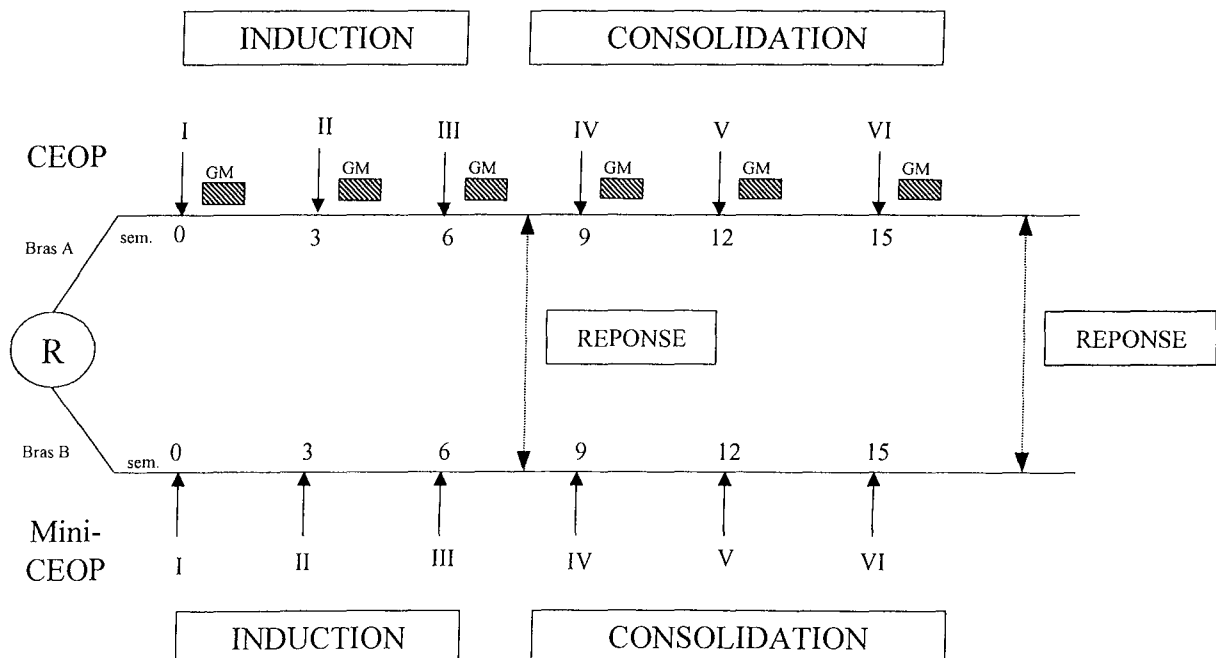
LNH 93-5

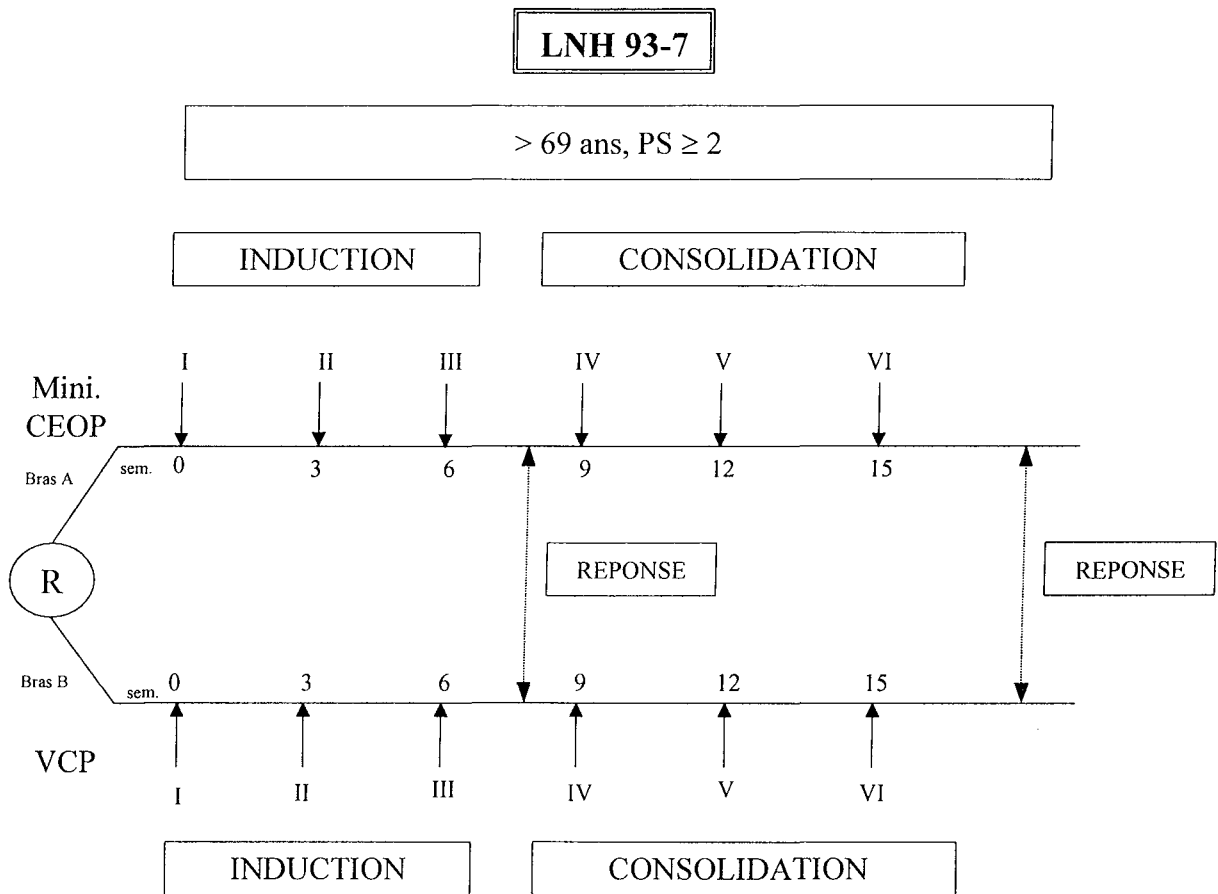
61 à 69 ans, 1 à 3 facteurs pronostiques



LNH 93-6

> 69 ans, PS < 2 ; 1 à 2 facteurs pronostiques





Annexe 5.1. : Cotation OMS des effets toxiques aigus et subaigus d'un traitement anticancéreux

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hématologique					
Hémoglobine	> 11,0 g/dL	9,5 à 10,9 g/dL	8 à 9,4 g/dL	6,5 à 7,9 g/dL	< 6,5 g/dL
Leucocytes (x 1000/mm ³)	< 4,0	3,0 à 3,9	2,0 à 2,9	1,0 à 1,9	< 1,0
Polynucléaires neutrophiles (x 1000/mm ³)	> 2,0	1,5 à 1,9	1,0 à 1,4	0,5 à 0,9	< 0,5
Plaquettes (x 1000/mm ³)	> 100	75 à 99	50 à 74	25 à 49	< 25
Hémorragie	absence	pétéchies	modérée	importante	moyenne
Gastro intestinale					
Bilirubine	< 1,25 x N*	1,26 à 2,5 x N	2,6 à 5 x N	5,1 à 10 x N	> 10 x N
Transaminases	< 1,25 x N	1,26 à 2,5 x N	2,6 à 5 x N	5,1 à 10 x N	> 10 x N
Phosphatases alcalines	< 1,25 x N	1,26 à 2,5 x N	2,6 à 5 x N	5,1 à 10 x N	> 10 x N
Muqueuse buccale	sans changement	douleurs, ulcères	érythème, ulcères, alimentation solide impossible	ulcération, alimentation liquide seulement	alimentation impossible
Nausées Vomissements	absence	nausées	vomissements transitoires	vomissements nécessitant traitement anti-émétique	vomissements incoercibles
Diarrhée	absence	transitoire < 2 jours	tolérable mais > 2 jours	intolérable demandant traitement	hémorragique déshydratation
Urinaire					
Urée ou créatinine	< 1,25 x N*	1,26 à 2,5 x N	2,6 à 5 x N	5,1 à 10 x N	> 10 x N
Protéinurie	absence	1 + < 0,3 g/100ml	2 à 3 + 0,3 à 1 g/100ml	4 + > 1g/100ml	syndrome néphrotique
Hématurie	absence	microscopique	macroscopique	macroscopique caillots	anurie
Pulmonaire					
	absence	légers symptômes	dyspnée d'effort	dyspnée de repos	repos au lit complet
Fièvre médicamenteuse					
	absence	< 38 °C	38 à 40 °C	> 40 °C	fièvre avec hypotension
Réaction allergique					
	absence	oedème	bronchospasme n'appelant pas réanimation	bronchospasme appelant réanimation	choc anaphylactique

Annexe 5.2. : Cotation OMS des effets toxiques aigus et subaigus d'un traitement anticancéreux

Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Cutanée					
	absence	érythème	desquamation, vésicules, prurit	suintement, desquamation ulcération,	dermatite exfoliative nécrose appelant exérèse
Alopécie					
	absence	minime	modérée par plaques	complète mais réversible	alopécie irréversible
Infectieuse					
	absence	mineure	modérée	majeure	choc infectieux
Neurologique					
Etat de conscience	vigil	assoupissement	somnolence < 50 % des heures d'éveil	somnolence > 50 % des heures d'éveil	coma
Périphérique	absence	paresthésies et/ou diminution des reflexes	paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée	paresthésies intolérables et/ou diminution importante de la force motrice	paralysies
Constipation **	absence	légère	modérée	météorisme abdominal	météorisme et vomissements
Douleur ***	absence	légère	modérée	sévère	intolérable
Cardiaque					
	absence	ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	nécessitant l'arrêt du traitement		

* N = limite supérieure de la valeur normale

** à l'exclusion des ralentissements de transit secondaires à l'emploi de narcotiques

*** seules sont considérées les douleurs en rapport avec le traitement et non les douleurs liées à la maladie

Annexe 6.1. : Répartition et résultats des *bulky diseases* médiastinales

Médiastin	Rémission complète	Rémission partielle	Echec	Arrêt pour toxicité	Décès pendant traitement
Sexe					
Femmes	8	0	0	0	0
Hommes	5	0	2	0	0
Age					
> 60 ans	0	0	0	0	0
< ou = 60 ans	13	0	2	0	0
Stade Ann Arbor					
Stade I	0	0	0	0	0
Stade II	6	0	1	0	0
Stade III	0	0	0	0	0
Stade IV	7	0	1	0	0
Stades I + II	6	0	1	0	0
Stades III + IV	7	0	1	0	0
Taux de LDH					
LDH normales	1	0	0	0	0
LDH > normale	12	0	2	0	0
Performance status					
OMS 0-1	9	0	2	0	0
OMS 2-3-4	4	0	0	0	0
Histologie					
Diffus grandes cellules	8	0	0	0	0
Lymphoblastique	3	0	0	0	0
Anaplasique	0	0	2	0	0
Immunoblastique	1	0	0	0	0
Diffus mixte	1	0	0	0	0
Inclassable	0	0	0	0	0
Diffus grandes cellules	8	0	0	0	0
Autres histologies	5	0	2	0	0
Phénotype cellulaire					
Phénotype B	10	0	0	0	0
Phénotype T	3	0	1	0	0
Phénotype indéterminé	0	0	1	0	0
Existence d'une masse résiduelle					
Masse résiduelle	12				
Pas de masse résiduelle	1				
Existence d'une rechute					
Rechute	2				
Pas de rechute	11				
Décès	1		2		
Perdu de vue	1				

Annexe 6.2. : Suivi et causes de décès des *bulky diseases* médiastinales

Suivi

Date de diagnostic	Rechute	Décès	Suivi avant rechute	Suivi Global
août-96	juil-97	PDV	11 mois	PDV
mars-98	févr-99	mai-00	11 mois	26 mois
mai-99				19 mois
mars-99				21 mois
févr-99				22 mois
mars-98				33 mois
févr-98				34 mois
juin-97				42 mois
févr-97				46 mois
juin-96				59 mois
juil-95				65 mois
juin-95				66 mois
mai-95				67 mois

PDV = Perdu de vue

Décès

Date de diagnostic	Rechute	Décès	Suivi avant rechute	Suivi Global	Cause
mars-98	févr-99	mai-00	11 mois	36 mois	Rechute (gîte ganglionnaire initial)
juin-96		sept-96		3 mois	Echec (progression cérébrale après ACVBP n°3)
janv-95		sept-95		8 mois	Echec (réévolution après MTX n°2)

Annexe 7.1 : Répartition et résultats des *bulky diseases* abdominales

Abdomen	Rémission complète	Rémission partielle	Echec	Arrêt pour toxicité	Décès pendant traitement
Sexe					
Femmes	3	1	1	2	1
Hommes	3	1	2	1	2
Age					
> 60 ans	2	1	2	3	1
< ou = 60 ans	4	1	1	0	2
Stade Ann Arbor					
Stade I	0	0	0	0	0
Stade II	1	0	0	1	0
Stade III	1	0	1	0	0
Stade IV	4	2	2	2	3
Stades I + II	1	0	0	1	0
Stades III + IV	5	2	3	2	3
Taux de LDH					
LDH normales	1	0	0	0	0
LDH > normale	5	2	3	3	3
Performance status					
OMS 0-1	3	2	2	1	0
OMS 2-3-4	3	0	1	2	3
Histologie					
Diffus grandes cellules	4	1	3	1	2
Lymphoblastique	0	0	0	0	0
Anaplasique	0	0	0	1	0
Immunoblastique	1	0	0	0	0
Inclassable	0	0	0	0	1
Diffus mixte	1	1	0	1	0
Diffus grandes cellules	4	1	3	1	2
Autres histologies	2	1	0	2	1
Phénotype cellulaire					
Phénotype B	5	1	3	2	3
Phénotype T	1	0	0	0	0
Phénotype indéterminé	0	1	0	1	0
Existence d'une masse résiduelle					
Masse résiduelle	3				
Pas de masse résiduelle	3				
Existence d'une rechute					
Rechute	2				
Pas de rechute	3				
Décès	2	2	3	3	3
Perdu de vue	1				

Annexe 7.2. : Suivi et causes de décès des *bulky diseases* abdominales

Suivi

Date de diagnostic	Rechute	Décès	Suivi avant rechute	Suivi Global
oct-97				38 mois
mars-97				45 mois
avr-96				56 mois
juin-95	déc-95	févr-96	6 mois	8 mois
janv-97	oct-97	juil-98	9 mois	18 mois

Décès

Date de diagnostic	Rechute	Décès	Suivi avant rechute	Suivi Global	Cause
juin-95	déc-95	févr-96	6 mois	8 mois	Rechute
janv-97	oct-97	juil-98	9 mois	18 mois	Rechute
mars-97		juil-97		4 mois	APT*
mars-96		oct-96		7 mois	APT*
juil-95		mai-96		10 mois	APT*
mars-98		janv-99		10 mois	Echec (rechute avant autogreffe)
mars-95		juin-95		3 mois	Echec (réponse < 50 %)
mai-95		déc-95		7 mois	Echec (révolution post 7 CHOP)
sept-97		sept-97			DPT**(J4 ACVBP n°1)
avr-94		mai-94		1 mois	DPT**(aplasie ACVBP n°1)
févr-95		mars-95		1 mois	DPT**(aplasie ACVBP n°1)
août-94		août-99		60 mois	Rémission partielle puis réévolution
juil-93		août-94		13 mois	Rémission partielle puis réévolution

*APT = arrêt pour toxicité, **DPT = Décès pendant le traitement

Annexe 8.1. : Répartition et résultats des tumeurs de moins de 10 cm au diagnostic avec masses résiduelles à la fin du traitement

Masse résiduelle T < 10 cm	Rémission complète	Rémission partielle	Echec	Arrêt pour toxicité	Décès pendant traitement
Sexe					
Femmes	3	0	0	0	0
Hommes	4	0	0	0	0
Age					
> 60 ans	1	0	0	0	0
< ou = 60 ans	6	0	0	0	0
Stade Ann Arbor					
Stade I	1	0	0	0	0
Stade II	0	0	0	0	0
Stade III	0	0	0	0	0
Stade IV	6	0	0	0	0
Stades I + II	1	0	0	0	0
Stades III + IV	6	0	0	0	0
Taux de LDH					
LDH normales	1	0	0	0	0
LDH > normale	6	0	0	0	0
Performance status					
OMS 0-1	5	0	0	0	0
OMS 2-3-4	2	0	0	0	0
Histologie					
Diffus grandes cellules	5	0	0	0	0
Lymphoblastique	0	0	0	0	0
Anaplasique	0	0	0	0	0
Immunoblastique	2	0	0	0	0
Inclassable	0	0	0	0	0
Diffus mixte	0	0	0	0	0
Diffus grandes cellules	5	0	0	0	0
Autres histologies	2	0	0	0	0
Phénotype cellulaire					
Phénotype B	7	0	0	0	0
Phénotype T	0	0	0	0	0
Phénotype indéterminé	0	0	0	0	0
Existence d'une masse résiduelle					
Masse résiduelle	7				
Pas de masse résiduelle	0				
Existence d'une rechute					
Rechute	1				
Pas de rechute	6				
Décès	1				

Annexe 8.2. : Suivi et causes des décès des patients porteurs d'une tumeur de moins de 10 cm de diamètre avec persistance d'une masse résiduelle à la fin du traitement

Suivi

Date de diagnostic	Rechute	Décès	Suivi avant rechute	Suivi Global
sept-94				75 mois
juil-95				65 mois
août-96				52 mois
déc-97				36 mois
mai-98				31 mois
avr-95	avr-96	mars-97	12 mois	23 mois
janv-94		PDV*		

*PDV = Perdu de vue

Annexe 9.1. : Répartition et résultats des *bulky diseases* périphériques

Masse périphérique	Rémission complète	Rémission partielle	Echec	Arrêt pour toxicité	Décès pendant traitement
Sexe					
Femmes	2	0	0	0	0
Hommes	6	0	1	0	0
Age					
> 60 ans	3	0	0	0	0
< ou = 60 ans	5	0	1	0	0
Stade Ann Arbor					
Stade I	2	0	0	0	0
Stade II	1	0	0	0	0
Stade III	0	0	0	0	0
Stade IV	5	0	1	0	0
Stades I + II	3	0	0	0	0
Stades III + IV	5	0	1	0	0
Taux de LDH					
LDH normales	2	0	0	0	0
LDH > normale	6	0	1	0	0
Performance status					
OMS 0-1	7	0	0	0	0
OMS 2-3-4	1	0	1	0	0
Histologie					
Diffus grandes cellules	4	0	0	0	0
Lymphoblastique	0	0	0	0	0
Anaplasique	1	0	0	0	0
Immunoblastique	3	0	1	0	0
Inclassable	0	0	0	0	0
Diffus mixte	0	0	0	0	0
Diffus grandes cellules	4	0	0	0	0
Autres histologies	4	0	1	0	0
Phénotype cellulaire					
Phénotype B	6	0	0	0	0
Phénotype T	0	0	1	0	0
Phénotype indéterminé	2	0	0	0	0
Existence d'une masse résiduelle					
Masse résiduelle	1				
Pas de masse résiduelle	7				
Existence d'une rechute					
Rechute	2				
Pas de rechute	5				
Décès	2				1
Perdu de vue	1				

Annexe 9.2. : Suivi, causes de décès et résultats des *bulky diseases* périphériques

Suivi

Date de diagnostic	Rechute	Décès	Suivi avant rechute	Suivi Global
nov-93	juin-94	janv-95	7 mois	14 mois
janv-94	janv-95		12 mois	83 mois
juil-93				89 mois
sept-93				87 mois
mars-95				69 mois
janv-96				59 mois
oct-98		PDV*		
oct-95		août-96		10 mois

*PDV = Perdu de vue

Décès

Date de diagnostic	Rechute	Décès	Suivi avant rechute	Suivi Global	Cause
nov-93	juin-94	janv-95	7 mois	14 mois	Rechute ganglionnaire et médullaire
oct-95		août-96		10 mois	AVC** en rémission complète
déc-95		mars-97		15 mois	Echec (réévolution après MTX n°2)

**AVC = Accident vasculaire cérébral

Résultats

	< ou = 60 ans		> 60 ans		Total	
	effectifs	%	effectifs	%	effectifs	%
Rémission complète	5	83,3%	3	100%	8	88,9%
Rémission partielle	0	0%	0	0%	0	0%
Echec	1	16,7%	0	0%	1	11,1%
Arrêt pour toxicité	0	0%	0	0%	0	0%
Décès pendant le traitement	0	0%	0	0%	0	0%
Total	6	100%	3	100%	9	100%
Rechute	2	33,3%	0	0%	2	22,2%
Perdu de vue	0	0%	1	33,3%	1	11,1%

Annexe 10.1. : Répartition et résultats des *bulky diseases* spléniques

<u>Rate</u>	Rémission complète	Rémission partielle	Echec	Arrêt pour toxicité	Décès pendant traitement
Sexe					
Femmes	1	0	0	0	0
Hommes	1	1	0	0	1
Age					
> 60 ans	1	1	0	0	1
< ou = 60 ans	1	0	0	0	0
Stade Ann Arbor					
Stade I	1	0	0	0	0
Stade II	0	1	0	0	0
Stade III	0	0	0	0	0
Stade IV	1	0	0	0	1
Stades I + II	1	0	0	0	0
Stades III + IV	1	0	0	0	1
Taux de LDH					
LDH normales	0	0	0	0	1
LDH > normale	2	1	0	0	0
Performance status					
OMS 0-1	2	0	0	0	0
OMS 2-3-4	0	1	0	0	1
Histologie					
Diffus grandes cellules	1	1	0	0	0
Lymphoblastique	0	0	0	0	0
Anaplasique	0	0	0	0	0
Immunoblastique	1	0	0	0	1
Inclassable	0	0	0	0	0
Diffus mixte	0	0	0	0	0
Diffus grandes cellules	1	0	0	0	0
Autres histologies	1	1	0	0	1
Phénotype cellulaire					
Phénotype B	2	1	0	0	0
Phénotype T	0	0	0	0	0
Phénotype indéterminé	0	0	0	0	1
Existence d'une masse résiduelle					
Masse résiduelle	0				
Pas de masse résiduelle	2				
Existence d'une rechute					
Rechute	1				
Pas de rechute	1				
Décès	1	1			1

Annexe 10.2. : Suivi, causes de décès et résultats des *bulky diseases* spléniques



Suivi

Date de diagnostic	Rechute	Décès	Suivi avant rechute	Suivi Global
août-93				88 mois
nov-95		déc-95		1 mois
juil-98	juin-99	sept-99	11 mois	14 mois
août-98		mars-99		7 mois

Décès

Date de diagnostic	Rechute	Décès	Suivi avant rechute	Suivi Global	Cause
nov-95		déc-95		1 mois	AVC*pendant ACVBP n°1
juil-98	juin-99	sept-99	11 mois	14 mois	Rechute
août-98		mars-99		7 mois	Rémission partielle avant réévolution

*AVC = Accident vasculaire cérébral

Résultats

	< ou = 60 ans		> 60 ans		Total	
	effectifs	%	effectifs	%	effectifs	%
Rémission complète	1	100%	1	33,3%	2	50%
Rémission partielle	0	0%	1	33,3%	1	25%
Echec	0	0%	0	0%	0	0%
Arrêt pour toxicité	0	0%	0	0%	0	0%
Décès pendant le traitement	0	0%	1	33,4%	1	25%
Total	1	100%	3	100%	4	100%
Rechute	0	0%	1	33,3%	1	25%

VU

NANCY, le **23 FEVRIER 2001**

Le Président de Thèse

Professeur **P. LEDERLIN**

NANCY, le **26 FEVRIER 2001**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **28 FEVRIER 2001**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

Depuis une vingtaine d'années, les progrès de l'imagerie médicale et des thérapeutiques ont été considérables dans la prise en charge des lymphomes malins non hodgkiniens. Aussi, les cliniciens se trouvent confrontés à de nouveaux problèmes, par exemple la persistance d'une masse résiduelle après le traitement d'une forme de forte masse tumorale initiale.

Trente-deux malades, sur une série de 191 porteurs d'un lymphome agressif, traités dans le service d'Hématologie du CHU de Nancy-Brabois, dans le cadre du protocole multicentrique LNH 93, se présentent avec une masse tumorale supérieure à 10 centimètres localisée au médiastin ou à l'abdomen. Parmi eux, 15 masses résiduelles sont diagnostiquées à la fin de la chimiothérapie.

Leur prise en charge assez hétérogène ne permet pas de proposer une attitude diagnostique et thérapeutique standardisée pour l'ensemble des patients dans la même situation.

Après avoir réalisé une synthèse des articles récemment parus dans la littérature, nous avons fait le point sur les deux examens clefs qui fournissent des images fonctionnelles de ces masses résiduelles : la scintigraphie au Gallium-67 et la tomographie par émission de positons.

Des arbres décisionnels sont proposés, en fonction de l'accessibilité à ces différents examens.

TITRE EN ANGLAIS

DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF RESIDUAL MASSES AFTER CHEMOTHERAPY OF HIGH-GRADE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA WITH BULKY DISEASE AT DIAGNOSIS.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2001

MOTS CLEFS :

lymphome malin non hodgkinien - chimiothérapie - masse résiduelle - IRM - scintigraphie - Gallium-67 - positons - TEP - FDG

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, Avenue de la Forêt de Haye
54505 - VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
