

Les lymphomes malins

(3^e partie)

A. Lohri^a, L. Jost^b, Ch. Landmann^c, J. Passweg^d, R. Herrmann^e

Introduction

Tandis que l'épidémiologie, la pathogenèse et le diagnostic des lymphomes ont été traités dans la première partie de cette série d'articles (cf. Swiss Medical Forum N°35) et que la deuxième partie était consacrée aux diverses entités de lymphomes, cette troisième partie se concentre sur des aspects pratiques du traitement de ces maladies.

Fondamentalement, il faut garder à l'esprit que la plupart des patients atteints de lymphome seront, au cours de l'évolution de leur maladie, confrontés à de nombreuses options thérapeutiques qui peuvent être appliquées soit en combinaison, soit de manière séquentielle. De véritables interventions d'urgence ne s'avèrent que rarement nécessaires, par exemple dans le lymphome de Burkitt ou d'autres entités d'évolution agressive impliquant la possibilité de compression de structures vasculaires, nerveuses, gastro-intestinales ou urologiques. Dans une telle phase d'urgence, il faut souvent recourir aux stéroïdes et à de petites doses de vincristine, même si une telle attitude peut rendre le diagnostic exact plus difficile, voire le rendre impossible. Il faudrait penser à prévenir un syndrome de lyse tumorale avec une hydratation convenable et à la possibilité nouvellement offerte d'utiliser la rasburicase.

En cas de lymphome de Hodgkin ou de lymphome à grandes cellules, il faudrait commencer un traitement dès que les examens de staging sont terminés. Par ailleurs, les patients devraient si possible toujours être inclus dans des études cliniques, même si cela prend un peu de temps et pourrait allonger le délai de la mise en route du traitement. On pense en particulier aux études du Groupe allemand d'étude du Hodgkin pour le lymphome de Hodgkin; aux études MINT et RIVOCER qui étudient la valeur du rituximab comme complément thérapeutique; ou bien à l'étude MISTRAL qui teste le concept du traitement primaire séquentiel à hautes doses.

Chez les patients présentant un lymphome lymphocytaire ou folliculaire, l'attentisme est permis, pour autant que la symptomatologie clinique le permette. Cette période d'observation clinique («wait and watch») garde encore toute sa valeur depuis le travail de Horning publié en 1984 [1]. Dans cette étude, le temps moyen écoulé entre le diagnostic et le début

d'un traitement était de trois ans. Durant cette phase, on observa même une régression tumorale chez 19 des 83 patients étudiés. Cette attitude demande beaucoup de compréhension de la part des patients, surtout quand on leur a dit qu'ils avaient «une tumeur maligne du système lymphatique» et que pourtant on n'entreprend rien. Pour les patients âgés, cette phase peut être moins sujette à interrogations. Mais la moitié de nos patients atteints de lymphome folliculaire étaient âgés de moins de 50 ans et là, le «wait and watch» demande beaucoup de savoir-faire. Il est alors utile de renseigner sur la possibilité de rémission spontanée. Dans cette phase, on observe aussi occasionnellement un glissement vers la «médecine naturelle». Ce sont fréquemment des symptômes systémiques ou des problèmes de menace d'obstruction par la tumeur qui plus tard entraînent la mise en route d'un traitement.

Chimiothérapie

Le traitement primaire du lymphome de Hodgkin

Avec l'étude de Canellos [2], l'ABVD (tabl. 1) est devenu le gold-standard et aussi bien le MOPP (méchloréthamine, oncovine, procarbazine, prednisone) que le MOPP/ABVD ont perdu de leur importance. Le MOPP/ABVD et l'ABVD ont certes autant de valeur quant à l'efficacité, mais le MOPP/ABVD s'est cependant révélé plus toxique. Le Groupe allemand d'étude du Hodgkin a comparé le COPP/ABVD moins toxique avec le BEACOPP [3]. Le BEACOPP, surtout en dosage graduel, est nettement supérieur au COPP/ABVD quant aux taux de réponse, à l'intervalle sans progression de la maladie et à la survie globale. Par analogie, on en a déduit que le BEACOPP devrait également être supérieur à l'ABVD. Mais ce n'est que maintenant qu'on est en train de vérifier cette hypothèse dans le cadre d'études randomisées. La durée de 6 mois d'un traitement très intensif est très éprouvante pour les patients et l'on ne connaît pas encore bien l'importance de la toxicité tardive.

Récemment, le groupe Stanford a présenté, sous la dénomination «Stanford V» (tabl. 1), un protocole de traitement tout aussi intensif mais de plus courte durée, qui promet de nouvelles controverses.

^a Medizinische Universitätsklinik, Onkologie, Kantonsspital Liestal

^b Medizinische Universitätsklinik, Onkologie, Kantonsspital Bruderholz

^c Institut für Radioonkologie, Universitätskliniken Basel

^d Abteilung Hämatologie, Universitätskliniken Basel

^e Abteilung Onkologie, Universitätskliniken Basel

Correspondance:
PD Dr Andreas Lohri
Medizinische Klinik
Onkologie
Kantonsspital
CH-4410 Liestal

andreas.lohri@ksli.ch

Tableau 1. Schémas de chimiothérapie pour le traitement primaire du lymphome de Hodgkin.

ABVD a valeur de gold-standard. BEACOPP et Stanford V sont de plus en plus utilisés dans les formes avancées.

ABVD			
<i>Substance</i>	<i>Nom protégé</i>	<i>Dosage</i>	<i>Jour</i>
Hydrochlorure de doxorubicine	Adriblastine, Doxorubicine	25 mg/m ² i.v.	Jours 1 et 15
Bléomycine	Bléomycine	10 mg/m ² i.v.	Jours 1 et 15
Vinblastine	Velbe	6 mg/m ² i.v.	Jours 1 et 15
Dacarbazine i.v.	DTIC	375 mg/m ²	Jours 1 et 15
<i>Durée du cycle</i>	28 jours		
<i>Nombre de cycles</i>	2 à 8, selon le risque		
<i>Principale toxicité</i>	cytopénie, mucosite, alopecie		
BEACOPP: schéma de base			
<i>Substance</i>	<i>Nom protégé</i>	<i>Dosage</i>	<i>Jour</i>
Cyclophosphamide	Endoxan	650 mg/m ² i.v.	Jour 1
Hydrochlorure de doxorubicine	Adriblastine, Doxorubicine	25 mg/m ² i.v.	Jour 1
Etoposid	Etopophos	100 mg/m ² i.v.	Jours 1 à 3
Procarbazine	Natulan	100 mg/m ² p.o.	Jours 1 à 7
Bléomycine	Bléomycine	10 mg/m ² i.v.	Jour 8
Vincristine	Oncovin, Vincristin	1,4 mg/m ² i.v. (max. 2 mg)	Jour 8
Prednisone	Prednisone	40 mg/m ²	Jours 1 à 14
<i>Durée du cycle</i>	21 jours		
<i>Nombre de cycles</i>	4 à 8, selon le risque		
<i>Principale toxicité</i>	cytopénie, mucosite, alopecie		
BEACOPP: schéma intensifié			
<i>Substance</i>	<i>Nom protégé</i>	<i>Dosage</i>	<i>Jour</i>
Cyclophosphamide	Endoxan	1250 mg/m ² i.v.	Jour 1
Hydrochlorure de doxorubicine	Adriblastine, Doxorubicine	35 mg/m ² i.v.	Jour 1
Etoposid	Etopophos	200 mg/m ² i.v.	Jours 1 à 3
Procarbazine	Natulan	100 mg/m ² p.o.	Jours 1 à 7
Bléomycine	Bléomycine	10 mg/m ² i.v.	Jour 8
Vincristine	Oncovin, Vincristin	1,4 mg/m ² i.v. (max. 2 mg)	Jour 8
Prednisone	Prednisone	40 mg/m ²	Jours 1 à 14
G-CSF	Granocyte, Neupogen	300/480 mg	à partir du jour 8
<i>Durée du cycle</i>	21 jours		
<i>Nombre de cycles</i>	4 à 8, selon le risque		
<i>Principale toxicité</i>	cytopénie, mucosite, alopecie		
Stanford V			
<i>Substance</i>	<i>Nom protégé</i>	<i>Dosage</i>	<i>Semaines</i>
Moutarde à l'azote	Mustargen	6 mg/m ² i.v.	1, 5, 9
Vinblastine	Velbe	6 mg/m ² i.v.	1, 3, 5, 7, 9, 11
Hydrochlorure de doxorubicine	Adriblastine, Doxorubicine	25 mg/m ² i.v.	1, 3, 5, 7, 9, 11
Etoposid	Vepesid	60 mg/m ² p.o. 2/j. jours 1 et 2	3, 7, 11
Bléomycine	Bléomycine	10 mg/m ² i.v.	2, 4, 6, 8, 10, 12
Vincristine	Oncovin, Vincristin	1,4 mg/m ² i.v. (max. 2 mg)	2, 4, 6, 8, 10, 12
Prednisone	Prednisone	40 mg/m ² ts les 2 jrs puis retrait	1 à 10 (11 et 12: retrait)
<i>Principale toxicité</i>	cytopénie, mucosite, alopecie		

Le traitement primaire des lymphomes folliculaires

Après une phase d'observation qui peut durer plusieurs années et face à une évolution clinique retardée, on propose la plupart du temps d'abord un traitement par un alkylant (tabl. 2). La durée du traitement est très variable et la littérature ne fournit pas de données exactes. La plupart du temps, l'intervalle sans progression significative de la maladie peut être prolongé après un traitement de trois à six mois, ou le traitement peut être stoppé. Une bonne communication entre oncologue, médecin de premier recours et patient est ici très importante.

Si on souhaite initialement une réponse thérapeutique rapide (obstruction d'un organe, symptômes systémiques étendus), on utilise aussi la plupart du temps un schéma COP (endoxan, oncovine, prednisone) ou CHOP (tabl. 3).

Le traitement primaire des lymphomes à grandes cellules B

Le schéma CHOP (tabl. 3) représentait le gold-standard du traitement des lymphomes à grandes cellules jusqu'en 2002. Cela est d'ailleurs également valable pour les lymphomes à grandes cellules T, qui sont rares. Mais depuis l'étude de Coiffier [4], ce dogme sera probablement aboli avec l'avènement d'un

Tableau 2. Schéma de chimiothérapie pour le traitement primaire du lymphome folliculaire d'évolution clinique indolore.

Le même schéma est utilisé pour les lymphomes lymphocytaires, le CLL ou les lymphomes à cellules capsulaires avec évolution indolore. Le chlorambucil peut aussi être donné sans prednisone.

Chlorambucil Prednisone

Substance	Nom protégé	Dosage	Jour
Chlorambucil	Leukeran	10–15 mg/j p.o.	Jours 1 à 5
Prednisone	Prednisone	30–50 mg/j p.o.	Jours 1 à 5, réduire évt la dose dès le jour 3
Durée du cycle	14 à 28 jours		
Nombre de cycles	réévaluation 2 à 3 fois par mois		
Principale toxicité	peu de cytopénie, effets secondaires des stéroïdes		

Tableau 3. CHOP.

CHOP représente actuellement le gold-standard pour la chimiothérapie des lymphomes à grandes cellules B. On utilise aussi fréquemment le CHOP en cas de lymphome folliculaire ou lymphome lymphocytaire récidivants. De nouveaux éléments indiquent que l'efficacité du traitement peut être améliorée par l'administration supplémentaire de rituximab (R-CHOP).

CHOP

Substance	Nom protégé	Dosage	Jour
Cyclophosphamide	Endoxan	750 mg/m ² i.v.	Jour 1
Hydrochlorure de doxorubicine	Adriblastine, Doxorubicine	50 mg/m ² i.v.	Jour 1
Vincristine	Oncovin, Vincristin	1,4 mg/m ² i.v. (max. 2 mg)	Jour 1
Prednisone	Prednisone	100 mg p.o.	Jours 1 à 5
Durée du cycle	21 jours		
Nombre de cycles	4 à 8, selon le risque		
Principale toxicité	cytopénie, mucosite, alopecie		

nouveau standard constitué par le CHOP en combinaison avec l'anticorps monoclonal anti-CD-20 rituximab (R-CHOP). Le rituximab peut être administré le même jour que le CHOP. Jusqu'à aujourd'hui, les patients devaient être hospitalisés pour la première administration, à cause des possibles effets secondaires de l'anticorps. Même en cas d'évolution clinique agressive, le traitement initial conventionnel à hautes doses lié à la transfusion de cellules souches autologues (HDC/PSC) n'a pas fait ses preuves. De nouveaux concepts impliquant un traitement séquentiel à hautes doses sont évalués dans le cadre d'études (étude MISTRAL).

«Traitement de sauvetage»: options thérapeutiques en cas d'échec du traitement primaire

La possibilité d'un véritable sauvetage de la tumeur, comme l'insinue l'expression «traite-

ment de sauvetage» dépend de la nature du lymphome (entité) et principalement de la question si et combien de temps la tumeur a répondu au traitement primaire.

Pour le lymphome de Hodgkin, il persiste une chance curative dans pratiquement chaque situation clinique difficile envisageable. Le schéma HDC/PSC a été testé dans le cadre d'études randomisées [5] et devrait être essayé, pour autant que possible, avant tout dans les cas de récurrence précoce. On peut obtenir des rémissions durables même après une progression primaire ou plusieurs récurrences.

Pour les lymphomes folliculaires ou lymphocytaires, le célèbre «arsenal» de traitement des récurrences est aujourd'hui d'une diversité déroutante. Contrairement aux lymphomes de Hodgkin ou aux lymphomes à grandes cellules, le but du traitement est ici non pas la guérison, mais une palliation optimale. Pratiquement, on ne peut espérer une guérison que dans le cadre de concepts innovants à doses élevées (cf. plus bas). Chez les patients âgés avec des durées de

Tableau 4. Exemple d'un schéma de chimiothérapie de «sauvetage».

Le schéma de chimiothérapie de «sauvetage» est utilisé avec et sans CHD aussi bien pour le lymphome de Hodgkin que pour le lymphome à grandes cellules B.

DHAP			
<i>Substance</i>	<i>Nom protégé</i>	<i>Dosage</i>	<i>Jour</i>
Cisplatine	Platinol	100 mg/m ² i.v. , perf. de 24 h	Jour 1
Cytarabine	Cytosar	2000 mg/m ² i.v./12 h, en perfusion sur 3 heures (au total 2 doses)	Jour 2
Dexaméthasone	Decadron	40 mg i.v.	Jours 1-4
Durée du cycle	21 à 28 jours		
Nombre de cycles	2 à 3 avant CHD/PCS 4 à 6 sans CHD/PCS		
Principale toxicité	cytopénie, neuro-toxicité, alopecie		

rémission plus longues, on peut renouveler un traitement par alkylants, par ex. chlorambucil ou régime COP. En cas de durée de rémission plus courte, on préfère les analogues des purines (fludarabine, 2-chlorodéoxy-adénosine) ou le rituximab. Les patients biologiquement plus jeunes avec une durée de rémission plus courte peuvent recevoir un traitement comprenant un complément d'anthracyclines, régime CHOP par exemple. Cela est également valable pour les patients chez lesquels on a mis en évidence une transformation histologique en lymphome à grandes cellules B. Chez les patients jeunes avec une maladie plus agressive, on peut instituer une polychimiothérapie plus exigeante comme par exemple le régime DHAP (tabl. 4). De plus en plus, on combine aussi ces traitements avec le rituximab. Cependant, si l'intervalle libre de récurrence après traitement primaire est d'une durée inférieure à un an, il faut aussi envisager un traitement complémentaire de consolidation à hautes doses, avec remplacement autologue ou même allogénique de cellules souches (cf. plus bas). Une radiothérapie à visée palliative locale est toujours une option possible.

Tout comme pour le lymphome de Hodgkin, il existe pour les lymphomes à grandes cellules une option curative même en cas de récurrence. Certes, les rémissions durables sont plutôt rares avec les nombreux schémas conventionnels de traitement de sauvetage publiés. Mais la situation est un peu meilleure lorsqu'on peut appliquer un traitement à hautes doses, avec remplacement de cellules souches autologues. Dans l'étude Parma [6], les patients ayant bénéficié d'un régime HDC/PCS montrèrent des taux de réponse et de survie doublés par rapport au traitement DHAP. On conseille donc vivement aujourd'hui de procéder sans tarder à l'évaluation d'un traitement à hautes doses auprès d'un centre expérimenté.

Radiothérapie

Les lymphomes malins font partie des tumeurs les plus radiosensibles. Les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin de stade précoce I ou II sans facteur de risque sont guérissables par la radiothérapie seule. Le taux de survie globale de ces patients est de plus de 90% après 5 à 10 ans. Les doses totales tumoricides de rayonnement se situent entre 40 et 45 Gy et sont appliquées de manière fractionnée sur une durée de 4 à 5 semaines, sous forme de photons à haut voltage produits par un accélérateur linéaire. L'utilisation d'une technique «extended field» garantissant aussi l'irradiation des régions ganglionnaires voisines cliniquement négatives est une condition nécessaire à la guérison.

Dans les stades avancés comme dans les stades précoces avec facteurs de risque, l'irradiation est appliquée après l'accomplissement de la chimiothérapie, dans le sens d'une consolidation de la rémission. Les doses nécessaires sont ici inférieures et se situent entre 20 et 30 Gy; elles ne sont administrées que sur les régions ganglionnaires primaires atteintes dans le sens d'un «involved field».

Les effets secondaires aigus de l'irradiation se limitent à des mucosites passagères des muqueuses buccale, œsophagienne et intestinale, qui guérissent sans suite 1 à 2 semaines après la fin du traitement. Les toxicités tardives peuvent se manifester principalement au niveau du système cardiovasculaire et de la thyroïde (hypothyroïdie). On peut observer des pneumonies actiniques aiguës et chroniques (la plupart du temps bénignes, <5% avec évolution sévère), ainsi qu'une coronaropathie précoce. Le principal problème de la radiothérapie est l'induction de tumeurs secondaires (cancer du sein, carcinome bronchique, sarcome) survenant souvent des décennies après la radiothé-

rapie chez des patients guéris. Ce risque est particulièrement élevé chez les personnes ayant été irradiées pendant l'enfance ou l'adolescence [7].

Dans le but d'améliorer les résultats du traitement et de diminuer la toxicité tardive par une réduction du traitement, tous les patients atteints de lymphome de Hodgkin sont aujourd'hui traités selon les protocoles du Groupe allemand d'étude du Hodgkin. Là on s'efforce, sous contrôle des situations, d'adapter l'intensité du traitement à la biologie du stade de la maladie et si possible de la minorer, tout en recensant les suites tardives du traitement.

A la différence du lymphome de Hodgkin, la radiothérapie seule est rarement curative pour les autres lymphomes. Une radiothérapie seule à une dose cumulée de 30 à 40 Gy peut amener la guérison des lymphomes folliculaires des stades Ann-Arbor I et II chez 25 à 50% des patients [8]. Mais étant donné que la plupart des patients se trouvent à un stade avancé lors du diagnostic, la radiothérapie n'est pratiquement utilisée que comme mesure de consolidation après chimiothérapie. Pour les lymphomes agressifs, la radiothérapie complémentaire permet non seulement une réduction des cycles de chimiothérapie, mais aussi une amélioration de la survie globale [9].

L'irradiation de tout le corps avec une dose totale de 12 Gy répartie en 6 fractions sur 3 jours peut être utilisée comme traitement cytoréductif complémentaire dans le cadre du

traitement à hautes doses avec transplantation autologue de cellules souches sanguines périphériques.

La radiothérapie joue un rôle important dans la palliation de plaintes en relation avec un lymphome et causées par une compression de la moelle épinière, une obstruction de l'uretère ou une infiltration tissulaire douloureuse.

Immunothérapie

Alors que l'on peut admettre que les cytostatiques sont principalement cytotoxiques, cela est beaucoup moins clair pour les stéroïdes, qui cependant font sans doute partie de toute chimiothérapie des lymphomes. Les stéroïdes ont certes une activité lymphotoxique claire tant sur le plan clinique que sur celui du laboratoire de chimie, mais en monothérapie, ils n'entraînent la plupart du temps qu'une réponse de courte durée. On considère que les stéroïdes sont efficaces à plus long terme contre les mêmes entités qui occasionnellement répondent également à l'interféron ou même à la cyclosporine (ALLD, lymphomes lymphocytaires). Ainsi, on peut déduire que cette efficacité est due à un effet immunosuppresseur. Dans la palette des cytokines, on a principalement testé l'interféron- 2α , qui montre une certaine activité contre les lymphomes folliculaires. L'administration de cette cytokine élève le taux de réponse au traitement et la survie

Tableau 5.
Anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement des lymphomes ou qui vont être introduits sous peu.

Substance active	Nom protégé	Antigène (épitope) et anticorps	Champ d'efficacité thérapeutique	Effets secondaires
Rituximab	Mabthera®, enregistré et admis aux caisses depuis 1998	CD 20: antigène transmembranaire avec une fonction non clarifiée. Exprimé pratiquement exclusivement au niveau des lymphocytes B mûrs et en cas de lymphome à cellules B. Le rituximab est un anticorps chimérique.	En général lymphomes à cellules B; palliatif pour ly. folliculaires; curatif pour ly. à grandes cellules.	Fièvre, frissons, anaphylaxie en particulier si charge tumorale élevée et leucémie.
Iod ¹³¹ -tositumomab	Bexxar®, non enregistré en Suisse	CD 20 (cf. ci-dessus). Tositumomab est un anticorps murin.	Testé dans le cadre d'études, principalement pour les lymphomes folliculaires.	Comme ci-dessus, avec en plus principalement myélotoxicité.
Yttrium ⁹⁰ -Ibritumomab	Zevalin®, enregistrement attendu pour 2003	CD 20 (cf. ci-dessus). Ibritumomab est un anticorps murin.	Testé dans le cadre d'études, principalement pour les lymphomes folliculaires.	Comme ci-dessus, avec en plus principalement myélotoxicité.
Epratuzumab	LymphoCide®, en phase d'études II	CD 22: antigène de surface des lymphocytes B. Epratuzumab est un anticorps humanisé	Testé dans le cadre d'études, principalement pour les lymphomes folliculaires.	Semblable à l'anti corps CD 20.
Alemtuzumab	MabCampath® enregistré et admis aux caisses depuis avril 2002	CD52: antigène de surface des lymphocytes B et T, des monocytes et des macrophages. Alemtuzumab est un anticorps humanisé.	Leucémie lymphatique chronique, lymphomes à cellules T.	Large spectre d'effets secondaires avec infections, nausées et vomissements, hypotension, exanthèmes cutanés, etc.

sans maladie peut être améliorée [9]. Du fait que la question de l'avantage de la survie n'est pas encore éclaircie et que les effets secondaires sont parfois considérables, l'interféron n'est pas parvenu à s'imposer pour le traitement standard des lymphomes. L'intérêt pour cette substance a aussi baissé depuis que la technologie pharmacologique a ouvert de toutes nouvelles voies par la fabrication d'anticorps monoclonaux d'abord chimériques puis humanisés. Etant donné que les néoplasies lymphoïdes expriment des antigènes de surface (épitopes) très spécifiques qui ne se trouvent pas dans le corps sauf chez les lymphocytes mûrs, ce groupe de tumeurs est devenu particulièrement intéressant pour la mise en œuvre d'anticorps thérapeutiques. Le premier anticorps chimérique enregistré pour le traitement des tumeurs est le rituximab, un anticorps anti-cellules B. Actuellement, plusieurs produits sont sur le point d'être introduits (tabl. 5). L'efficacité de ces anticorps peut encore être optimisée radio-pharmaceutiquement. Les substances correspondantes en sont actuellement aux phases d'étude I-III. L'yttrium⁹⁰-ibritumomab (Zevaline) est le premier remède radio-immunologique qui fut enregistré aux USA en 2002 pour le traitement des lymphomes.

La transplantation de cellules souches sanguines allogéniques dont il est question plus bas doit aussi se comprendre comme étant principalement une immunothérapie, car son efficacité réside beaucoup plus dans son effet immunologique graft-versus-lymphoma que dans l'effet chimiothérapeutique.

Chimiothérapie à hautes doses avec re-perfusion de cellules souches sanguines périphériques autologues (CHD/PCS)

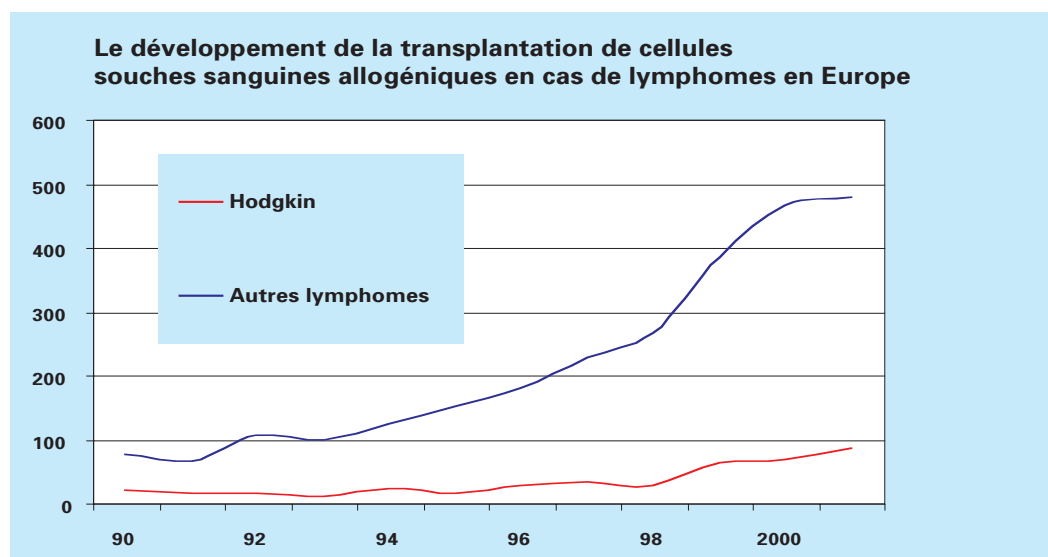
L'exécution pratique de la CHD/PCS se déroule en deux phases.

La première phase consiste en une chimiothérapie cyto-réductive et en l'extraction des cellules souches sanguines. Cette phase dure environ trois mois. En raison des complications infectieuses potentielles, l'administration cyclique de facteurs de croissance (G-CSF) est nécessaire. Jusque dans les années 90, on extrayait les cellules souches sanguines de la moelle osseuse. Le patient/donneur devait être hospitalisé et la moelle osseuse devait à plusieurs reprises être aspirée, sous narcose, par ponction au niveau de l'aile iliaque. De nos jours, l'extraction des cellules souches sanguines se pratique ambulatoirement au moyen d'un séparateur de cellules, habituellement à partir du sang périphérique après les 2^{ème} et 3^{ème} cycles de chimiothérapie. Un traitement complémentaire d'endoxan à hautes doses est parfois nécessaire. Les patients sont hospitalisés pour la chimiothérapie, à raison d'un séjour de 2 à 3 jours par cycle. Si une progression de la maladie se manifeste durant cette induction, le patient ne reçoit alors pas de CHD, car ne profitent de ce traitement que les patients dont la maladie est chimiosensible ou au minimum montre une évolution stable.

La seconde phase consiste en la CHD/PCS proprement dite. La re-perfusion des cellules souches sanguines a lieu environ deux jours après la fin de la chimiothérapie à hautes doses, qui dure elle-même plusieurs jours. La plupart des patients sont hospitalisés durant deux à trois semaines. En cas d'évolution favorable, ils

Figure 1.

Avec l'introduction des transplantations de basse intensité, la fréquence des TCSS (transplantation de cellules souches sanguines) allogéniques s'est nettement accrue dès la fin des années 90. La figure provient de l'Activity Survey annuelle de la Société européenne de transplantation de moelle osseuse EBMT et a été mise à disposition par le Prof. A. Gratwohl, Bâle.



Quintessence

- La plupart des lymphomes malins sont soignés par des traitements combinant la chimiothérapie, la radiothérapie et l'immunothérapie selon une grande diversité de variantes.
- Pour le lymphome de Hodgkin, l'amélioration des succès thérapeutiques est due à une optimisation de la chimiothérapie conventionnelle (BEACOPP, Stanford V) et à l'adaptation de la radiothérapie avec pour conséquence une diminution de la toxicité secondaire.
- Pour le lymphome folliculaire, la palette des options thérapeutiques a été élargie par l'utilisation des anticorps monoclonaux, lesquels ont également amélioré les possibilités curatives des lymphomes à grandes cellules B, comme le montrent les études les plus récentes.
- Les substances radio-immunologiques et la «mini»-transplantation allogénique sont des options très prometteuses pour l'avenir.
- Pour le patient, sur la liste de ses priorités personnelles, les aspects humains intégratifs et les conséquences psychosociales de sa maladie viennent bien avant le réglage fin des aspects mécaniques-techniques de son traitement.

peuvent aussi être pris en charge ambulatoirement pendant la phase aplasique.

Chimiothérapie avec perfusion de cellules souches allogéniques

La transplantation de cellules souches sanguines allogéniques (TCSS allogénique)

Le principe de la TCSS allogénique reposait jusqu'il y a peu sur deux piliers. D'une part, il s'agissait de réduire le plus possible la masse tumorale par une chimio/radiothérapie à

hautes doses; d'autre part, le transplant perfusé devait annihiler les cellules tumorales restantes par voie immunologique (effet graft-versus-lymphoma [gvl]). Cependant, la toxicité liée à cette stratégie de PCS allogénique conventionnelle faisait que les patients ne pouvaient profiter que peu de l'effet gvl, ici relativement faible. Cette TCSS allogénique ne représentait en fait qu'une «ultima ratio», avec une mortalité à 1 an située entre 20 et 50%.

Le doute sur la nécessité de la chimio-radiothérapie à hautes doses et de meilleures connaissances sur l'importance de l'effet gvl dans l'élimination des tumeurs ont contribué au développement des transplantations à basse intensité [11]. Celles-ci sont aussi dénommées «mini-transplantations». Par rapport aux transplantations conventionnelles, le traitement de conditionnement est beaucoup plus doux et principalement immunosuppresseur, avec le but de favoriser la prise du transplant. Ce sont alors les cellules du donneur qui doivent éliminer le cancer. Avec ces transplantations à basse intensité, on mise sur une toxicité moindre, puisqu'on travaille avec de beaucoup plus petites doses de cytostatiques et d'irradiation (2 Gray). La maladie graft-versus-host (GvHD) devrait également être moins prononcée, parce qu'en raison d'une toxicité tissulaire du traitement de conditionnement moindre, le milieu des cytokines et la présentation antigénique sont aussi favorablement influencés. Dans une des rares études sur les lymphomes indolores publiées jusqu'ici, la survie à deux ans sans progression de la maladie était de 84% [12]. On doit cependant encore attendre les données de plus grandes séries pour savoir si ces résultats encourageants peuvent être confirmés.

Les transplantations à basse intensité permet-

Tableau 6. Adresses Internet qui contiennent fréquemment des informations destinées aussi bien aux médecins qu'aux patients.

Adresse Internet	Contenu
http://www.lymphomainfo.net/lymphoma.html	Large information en anglais, pourvue par le «Lymphoma Information Network» (USA)
http://www.lymphoma.org/	Large information en anglais, pourvue par la «Lymphoma Research Foundation» (USA)
http://www.lymphoma.ca/links.htm	Large information en anglais, pourvue par la «Lymphoma Foundation» canadienne
http://www.kompetenznetz-lymphome.de/	Le «Kompetenznetzwerk Lymphome» offre la meilleure information en allemand sur les lymphomes.
http://www.morbus-hodgkin.de/	Groupe d'entraide Maladie de Hodgkin
http://www.hodgkin.de/	Information sur le lymphome de Hodgkin (en allemand)
http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/lymphome/homepage.html	Information générale sur les lymphomes
http://www.krebsliga.ch	Une des peu nombreuses adresses suisses donnant des informations sur le cancer et les lymphomes

tant d'élever l'âge limite d'intervention, elles ont entraîné une nette augmentation de la fréquence des transplantations en général (fig. 1). Actuellement, dans le cadre d'études internationales contrôlées, on s'efforce de mieux définir la place des transplantations de cellules souches allogéniques dans le traitement des lymphomes.

Perspective

Aucun aspect du savoir sur les lymphomes n'échappe à un changement constant et rapide. Une conférence sur le lymphome intégrant de manière optimale une région offre de bonnes conditions de partage rapide des nouvelles connaissances et permet la coordination et

l'optimisation des traitements nécessaires. Les contacts entre les divers groupes de travail sur les lymphomes sont devenus une nécessité allant de soi tant sur le plan international que national. Plus récemment, on a développé les contacts de partenariat avec les organisations de patients (Sebsthilfegruppe für lymphombetroffene der Regio Basel: Frau R. Pfau, Schützenweg 2, 4102 Binningen, e-mail: r.pfau@gmx.ch), qui permettent l'apport de nouveaux aspects dans la prise en charge des personnes atteintes de lymphome. Il peut être répondu au besoin accru d'information des personnes atteintes et de leurs proches par l'essor des contacts sur l'Internet (tabl. 6), mais principalement en continuant à favoriser le contact personnel direct.

Références

- 1 Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1984;311:1471-5.
- 2 Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327:1478-84.
- 3 Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, Tesch H, Pfreundschuh M, Lathan B, et al. BEACOPP: a new regimen for advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 1998;9 Suppl 5:S67-71.
- 4 Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346: 235-42.
- 5 Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341:1051-4.
- 6 Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-5.
- 7 Van Leeuwen FE, Swerdlow AJ, Valagussa P, Tucker MA. Second cancers after treatment of Hodgkin's disease. In: Mauch, PE, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM, eds. *Hodgkin's disease*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 607-32.
- 8 Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, et al. Long-term results with radiotherapy for stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1219-27.
- 9 Hiddemann W, Griesinger F, Unterhalt M. Interferon alfa for the treatment of follicular lymphomas. *Cancer J Sci Am* 1998;Suppl 2:S13-8.
- 10 McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-33.
- 11 Hahn T, Wolff S, Czuczman M, Fisher RI, Lazarus HM, Vose J, et al. ASBMT expert panel report: the role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of diffuse large cell B-cell non Hodgkin's lymphoma: an evidence based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7:308-31.
- 12 Khouri IF, Saliba RM, Giralt SA, Lee MS, Okoroji GJ, Hagemester FB, et al. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood* 2001;98:3595-9.