

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 21 octobre 2019**  
**Par M. Christophe HENAUT**

---

**Le lymphome B folliculaire :**  
**De la lymphomagenèse aux thérapies innovantes**

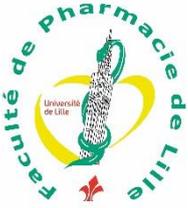
**Membres du jury :**

**Président :** Docteur Christophe CARNOY, Maître de Conférences, Laboratoire d'Immunologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

**Assesseur :** Professeur Annabelle DUPONT, Professeur des Universités- Praticien Hospitalier, Laboratoire d'Hématologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

**Membre extérieur :** Mme Marjorie DUFFOURG, Docteur en Pharmacie, Somain





## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA



## Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie



## *Faculté de Pharmacie de Lille*

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## Remerciements

Mes plus sincères remerciements,

A Monsieur Christophe CARNOY, président du jury, pour avoir accepté de présider ma soutenance. Vos cours ainsi que ceux de vos collègues d'immunologie m'ont toujours beaucoup intéressé, principalement les mécanismes d'interaction intercellulaires expliquant les grandes pathologies inflammatoires ou auto-immunes traitées en troisième et quatrième années.

A Madame Annabelle DUPONT, directrice de thèse, pour m'avoir encadré et spécifiquement lorsque je ne savais plus sur quel document m'appuyer ainsi que tout le temps passé à corriger ma thèse.

A Monsieur et Madame Yannick et Marjorie DUFFOURG pour leur aide apportée pendant mon stage officinal de sixième année et leur acceptation comme membre du jury.

A mes parents et ma sœur pour m'avoir encouragé à terminer cette thèse débutée de manière assez complexe.

A Florian PROVO, Françoise DREVET et David ANDRIES pour les heures passées sur la mise en page de la thèse.

A tous mes camarades de faculté avec qui j'ai passé d'excellents moments lors de ces années de formation.



## Table des matières

Liste des illustrations.....	16
Liste des tableaux.....	17
Introduction.....	19
Partie A L'histoire du lymphocyte B.....	21
I - La lymphopoïèse B.....	21
1 - Généralités.....	21
2 - Phase indépendante de l'antigène.....	22
3 - Cellules pré-pro-B.....	23
4 - Cellules pro-B.....	23
5 - Cellules pré-B.....	24
6 - Cellules B immatures.....	24
7 - Phase dépendante d'un antigène étranger.....	25
II - Lymphomagenèse.....	28
1 - Naissance d'un dérèglement.....	28
2 - Hypothèse de formation du lymphome.....	29
Partie B Diagnostic.....	40
I - Épidémiologie.....	40
II - Les causes suspectées.....	40
III - Circonstances de découverte.....	41
IV - Diagnostic biologique et anatomopathologique.....	42
1 - Biopsie ganglionnaire.....	42
2 - Numération Formule Sanguine.....	44
3 - Analyse microscopique du frottis sanguin.....	44
V - Formes particulières de lymphome folliculaire d'après la classification de l'OMS 2016.....	45
1 - Néoplasie folliculaire <i>in situ</i> (FLIS) et de type duodéal.....	45
2 - Le lymphome folliculaire de type pédiatrique.....	45
3 - Le lymphome folliculaire d'architecture diffuse avec délétion 1p36 non spécifique.....	46
4 - Le lymphome à grandes cellules avec réarrangement d'IRF4.....	46
VI - Diagnostic différentiel.....	46

1 -	L'hyperlymphocytose réactionnelle.....	46
2 -	Les hémopathies lymphoïdes chroniques.....	47
Partie C	Prise en charge et traitement.....	52
I -	Le bilan pré-thérapeutique.....	52
1 -	Le bilan clinique et d'extension.....	52
2 -	Conclusion du bilan pré-thérapeutique.....	55
II -	Les différentes thérapeutiques utilisées.....	57
1 -	Le rituximab (Mabthera®, Rituxan®).....	57
2 -	Le cyclophosphamide (Endoxan®).....	60
3 -	L'hydroxyadriamycine ou doxorubicine.....	62
4 -	La vincristine (Oncovin®).....	64
5 -	Les glucocorticoïdes de synthèse.....	66
6 -	Le chlorambucil (Chloraminophène®).....	71
7 -	La bendamustine (Levact®).....	72
8 -	L'idelalisib (Zydelig®).....	74
9 -	L'obinutuzumab (Gazyvaro®).....	76
10 -	Les CAR-T cells.....	78
11 -	Les autres thérapies.....	84
12 -	La radiothérapie externe.....	85
13 -	L'immuno-radiothérapie.....	85
III -	Stratégie thérapeutique.....	86
1 -	Chez les patients naïfs de tout traitement.....	86
2 -	Critères de réponse.....	89
3 -	Critères de rechute.....	89
4 -	Surveillance au long cours.....	90
IV -	Prise en charge des effets indésirables liés au traitement.....	91
1 -	Troubles hématologiques.....	91
2 -	Troubles gastro-intestinaux.....	95
3 -	Troubles cutanés.....	101
4 -	Insuffisances rénales aiguës.....	102

5 -	Syndrome de relargage des cytokines (SRC) .....	102
6 -	Alopécie.....	104
7 -	Hyperuricémie .....	105
8 -	Douleurs .....	105
9 -	Fatigue .....	108
10 -	Dénutrition.....	109
11 -	Toxicité urinaire.....	109
12 -	Toxicité cardiaque .....	110
13 -	Dépression .....	110
	Conclusion.....	114
	Bibliographie .....	115
	Annexes .....	122

## Liste des illustrations

Figure 1 - Schéma du récepteur à l'antigène des lymphocytes B (BCR) .....	21
Figure 2 - Schéma de la lymphopoïèse B .....	22
Figure 3 - Schéma d'un ganglion lymphatique .....	25
Figure 4 - Activation des lymphocytes B dans le centre germinatif .....	26
Figure 5 - Premières étapes de la lymphomagénèse folliculaire .....	29
Figure 6 - Mécanisme d'action de KMT2D .....	31
Figure 7 - Mécanisme d'action de CREBBP .....	32
Figure 8 - Mécanisme d'action de EZH2 .....	34
Figure 9 - Mise en place de l'immunité anti-tumorale .....	36
Figure 10 - Mécanismes échappatoires des clones LB au système antitumoral et perte de contrôle de la masse tumorale .....	38
Figure 11 - Dissémination sanguine d'un DLBCL .....	39
Figure 12 - Dissémination sanguine d'un lymphome de Burkitt .....	39
Figure 13 - Analyse histologique d'un ganglion cervical d'un patient présentant un lymphome folliculaire (FL) à différents grades, y compris la transformation en lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) .....	43
Figure 14 - Photographie d'un centrocyte dans le sang circulant .....	44
Figure 15 - Photographie d'un centroblaste dans le sang circulant .....	44
Figure 16 - Frottis d'une LLC avec ombres de Gumprecht .....	47
Figure 17 - Lymphome splénique de la zone marginale .....	48
Figure 18 - Lymphome Diffus de la Pulpe Rouge de la Rate .....	49
Figure 19 - Lymphome du manteau .....	50
Figure 20 - Dissémination sanguine d'un DLBCL .....	50
Figure 21 - Expression sanguine d'une cellule de Sézary .....	51
Figure 22 - Anneau de Waldeyer .....	52
Figure 23 - Images obtenues par PET lors d'un bilan initial chez un individu à foyers d'hyperfixation cervicaux, axillaires gauches, médiastinaux et rétro-péritonéaux .....	54
Figure 24 - Classification d'Ann Arbor .....	55
Figure 25 - Mécanisme d'action du rituximab .....	57
Figure 26 - Mécanisme d'action du cyclophosphamide .....	60
Figure 27 - Mécanisme d'action d'Idelasilib .....	74
Figure 28 - Les 3 générations de récepteur antigénique chimérique (CAR) .....	78

Figure 29 - Production des lymphocytes T (LT) modifiés avec un récepteur antigénique chimérique (CAR) .....	79
Figure 30 - Aperçu de la stratification, des outils pronostiques et des stratégies thérapeutiques dans le lymphome folliculaire. Les éléments validés se situent dans des carrés en traits pleins, tandis que ceux en cours de développement ou en cours de validation .....	88

### **Liste des tableaux**

Tableau I - Altérations génétiques récurrentes observées dans le lymphome folliculaire.....	30
Tableau II - Calcul du score de Matutes .....	48
Tableau III - Scores FLIPI et FLIPI-2 .....	56
Tableau IV - Critères de réponse au traitement au cours des lymphomes malins .....	89
Tableau V - Critères de toxicité d'après le FFCD (CTCAE) .....	98
Tableau VI - Aliments conseillés et à éviter lors de diarrhées .....	99



## **Introduction**

Le lymphome folliculaire est une hémopathie lymphoïde de type B, le plus souvent indolente qui appartient à la famille des lymphomes non hodgkiniens (LNH), groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes, le plus souvent issues de la lignée B (85% des cas).

Le lymphome folliculaire est le deuxième lymphome le plus fréquent dans les pays occidentaux, après le lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL). Bien que la survie globale des patients se soit nettement améliorée ces dernières années, avec l'arrivée de nouveaux traitements, notamment de l'immunothérapie ciblée, cette maladie, d'évolution souvent lente, reste incurable.

Dans ce travail, je me suis intéressé aux mécanismes d'apparition de la maladie et à son évolution, son diagnostic, sa séméiologie et pour terminer aux différents traitements disponibles à ce jour. Centré sur les lymphocytes B, j'ai décrit leur développement en condition physiologique lors d'une réaction immunitaire classique de reconnaissance antigénique et en condition pathologique, en accentuant sur le rôle des mécanismes épigénétiques, celui des cellules du microenvironnement médullaire ainsi que sur les processus de formation et d'activation du récepteur des cellules B (BCR pour B-cell receptor).



## Partie A L'histoire du lymphocyte B

### I - La lymphopoïèse B (1)

#### 1 - Généralités

Les lymphocytes B représentent 5 à 15% des lymphocytes circulants. Il s'agit des cellules à l'origine de la production des anticorps en réponse à une stimulation antigénique spécifique (réponse immunitaire humorale). Ils sont caractérisés par la présence d'une immunoglobuline (Ig) de surface appelée BCR, récepteur qui reconnaît l'antigène à l'état natif. Ce BCR a la structure d'une Ig composée de 2 chaînes lourdes H (heavy) et 2 chaînes légères L (light). Dans chaque chaîne, il existe une région variable V, qui représente la zone de fixation de l'antigène, et une région constante C (Figure 1). Le domaine variable d'une chaîne légère est codé par 2 segments géniques : V (gènes de variabilité) et J (gènes de jonction) et celui d'une chaîne lourde 3 segments : V, D (gènes de diversité) et J. Les lymphocytes B, après activation, peuvent se différencier en plasmocytes qui secrètent des Ig de la même spécificité que leur BCR.

La lymphopoïèse B, qui correspond à la production de lymphocytes B, a lieu tout au long de la vie (Figure 2). Chez l'adulte, elle commence dans la moelle osseuse (organe lymphoïde primaire) et se termine dans les organes lymphoïdes secondaires (rate et ganglions lymphatiques). Elle conduit à la production de lymphocytes B avec un répertoire très divers grâce à la recombinaison VDJ tout en ne générant que des lymphocytes B qui reconnaissent des antigènes étrangers. Elle se déroule en 2 phases, dépendantes ou non de la présence d'antigène. La première phase de différenciation et de maturation des lymphocytes B est indépendante de l'antigène. Elle a lieu dans la moelle osseuse et aboutit à la formation de lymphocytes B matures natifs exprimant une Ig de surface capable de reconnaître un antigène. La seconde phase d'activation et de différenciation finale est dépendante des antigènes du soi d'abord puis du non-soi en périphérie, au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Elle aboutit à la formation de plasmocytes et de cellules B mémoires spécifiques d'un antigène.

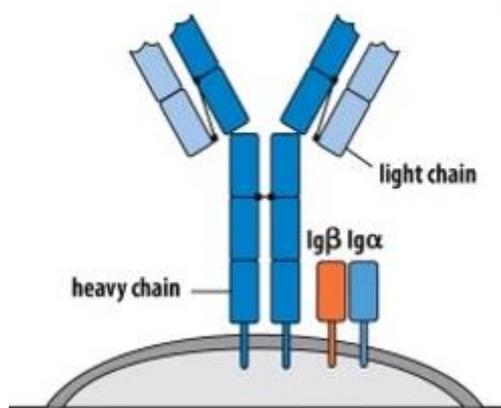


Figure 1 - Schéma du récepteur à l'antigène des lymphocytes B (BCR) (2)

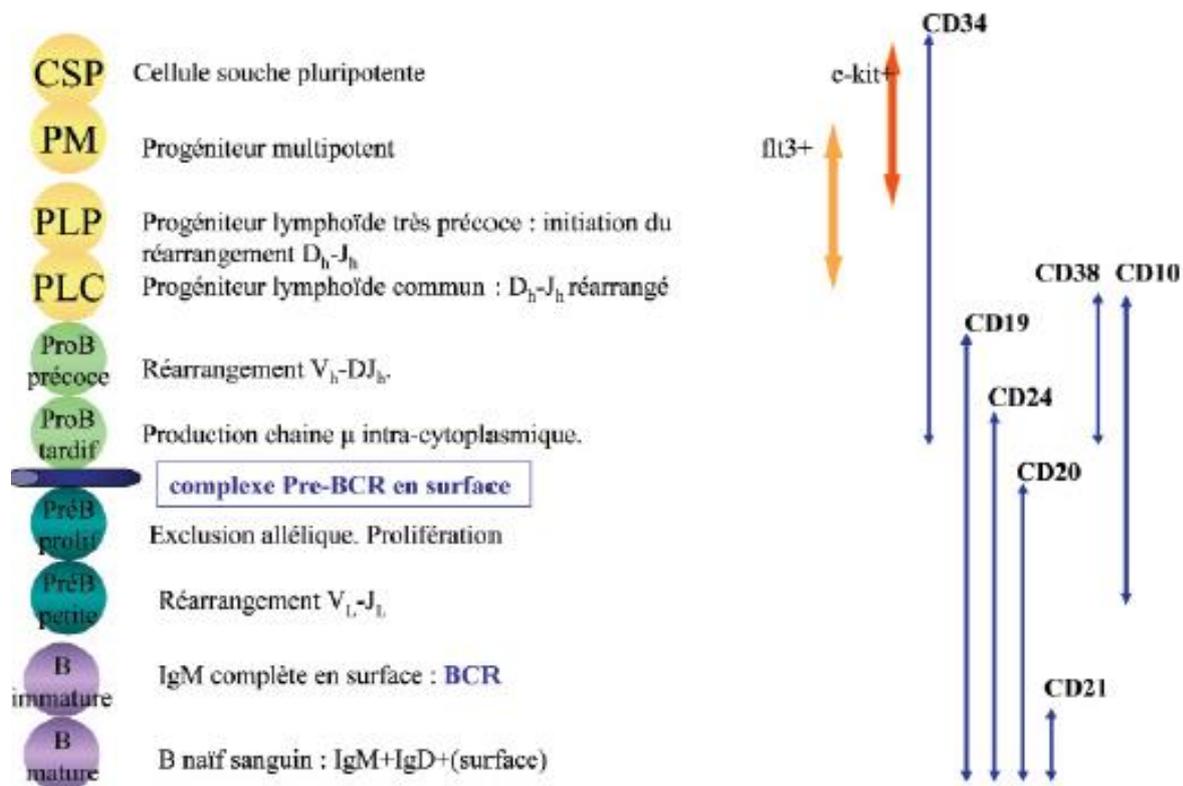


Figure 2 - Schéma de la lymphopoïèse B (3)

## 2 - Phase indépendante de l'antigène

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) de la moelle osseuse, aux propriétés d'auto-renouvellement et de multipotence, sont à l'origine de toutes les cellules sanguines et donc des lymphocytes. En fonction de la destinée cellulaire vers laquelle se dirige la CSH, un ensemble de facteur de transcription sera exprimé. Pour s'engager dans la voie cellulaire B, l'expression des facteurs de transcription Ikaros, Purine box factor 1 (PU.1) et E2A (E box binding protein 2A) est nécessaire. Ainsi, Ikaros est nécessaire à la différenciation des lymphocytes B ; si l'expression de PU.1 est réprimée par le facteur de transcription Gfi1, les CSH s'orientent vers la lignée lymphoïde B et enfin, le facteur E2A contribue au maintien des CSH et au contrôle de leur cycle cellulaire. De plus, les CSH expriment le récepteur du facteur de cellule souche (SCF : stem cell factor) également appelé c-Kit. Le signal dû à l'interaction entre le SCF, produit par les cellules stromales de la moelle (fibroblastes, cellules endothéliales, macrophages), et c-Kit est indispensable pour l'engagement des cellules vers les lymphocytes B. En contrepartie, le retour en arrière vers les CSH est inhibé.

On aboutit alors à la population cellulaire des progéniteurs multipotents (multipotent progenitors : MMP). Ces cellules expriment les marqueurs c-kit et Sca-1, transitoirement le CD34, caractéristique d'une lignée immature mais également le récepteur de chimiokine CXCR4 qui permettra de fixer la chimiokine CXCL12 de manière à maintenir ces cellules dans la moelle osseuse dans un microenvironnement particulier constitué de cellules stromales et de matrice extracellulaire, propice à leur renouvellement, prolifération et différenciation, appelé niche hématopoïétique.

Cette population de cellules commencera alors à exprimer le récepteur fms-related tyrosine kinase 3 (flt-3) et deviendra des progéniteurs multipotents à tendance lymphoïde

(PMPL). Ce récepteur entrera en interaction avec le flt-3 membranaire des cellules stromales de la moelle osseuse permettant l'expression membranaire du récepteur à l'Interleukine 7 (IL-7R) sur les progéniteurs multipotents. Dès l'interaction flt-3-flt-3R, les cellules perdront alors leur capacité à se développer vers la voie érythrocytaire ou mégacaryocytaire mais conserveront leur capacité de se différencier en cellules myéloïdes ou lymphoïdes. Ces populations PMPL devenant plus engagées dans la voie lymphoïde verront leur niveau d'expression de c-kit et de Sca-1 diminuer et commenceront à exprimer des enzymes responsables des réarrangements des différents segments de gènes codant pour les chaînes d'Ig, les recombinaisons RAG (recombination-activating genes) 1 et RAG 2. Elles deviendront des cellules progénitrices lymphoïdes précoces (PLP). Une partie ensuite de ces cellules migrera dans le thymus pour devenir des progéniteurs T alors que l'autre partie demeurera dans la moelle osseuse pour devenir des progéniteurs B. Les cellules stromales secrètent de l'IL-7 qui se fixe sur l'IL-7R. Quand cette interaction se produit, les cellules continuent leur développement vers le stade pro-B par surexpression de la molécule anti-apoptotique Mcl1 et des gènes C-myc et N-myc. Les PLP expriment IL7-R et perdent l'expression de c-Kit et de Sca-1. Engagées dans la voie B, l'accessibilité au locus des Ig des cellules est de plus en plus important ce qui rend, à un moment donné, tout désengagement impossible.

### **3 - Cellules pré-pro-B**

L'expression du marqueur spécifique de la lignée B, B220 (ou CD45R) et du facteur de transcription EBF1 (early B cell factor 1) indique que les cellules ont évolué en cellules pré-pro-B. La transcription du gène EBF1 est contrôlée par de multiples facteurs de transcription. Au stade pré-pro-B, EBF-1 et E2A se lient aux gènes des Ig pour faciliter l'accès au locus D-J du gène de la chaîne lourde (H) et préparer la première étape de recombinaison. Ce facteur de transcription permettra l'expression complète de protéines telles que  $Ig\alpha$ ,  $Ig\beta$  (CD79 $\alpha$ ,  $\beta$ ), molécules ancrées à la membrane et associées au BCR, liées à des protéines adaptatrices qui, suite à la fixation d'un antigène, entraîneront lorsque le lymphocyte B sera mature, une cascade de signalisation qui aboutira à l'activation de facteurs de transcription et d'activation de signaux en lien avec la prolifération, la sécrétion de cytokines, ... Les cellules pré-pro-B évoluent alors en cellules pro-B.

### **4 - Cellules pro-B**

A ce stade, la recombinaison des zones géniques D et J des chaînes lourdes ( $D_H-J_H$ ) se termine et la recombinaison des segments variables  $V_H-DJ_H$  peut commencer ce qui nécessite l'expression du facteur de transcription B, PAX5 qui a un double rôle :

- activateur transcriptionnel permettant une survie des cellules engagées dans la lignée B,
- répresseur transcriptionnel en bloquant l'expression de Notch-1 nécessaire à l'engagement dans la lignée T.

PAX5 permettra également la transcription de gènes tels que ceux de CD19, composant du co-récepteur B. PAX5 continuera à s'exprimer jusqu'à l'engagement de la cellule dans la voie plasmocytaire. Cela conduit à l'expression d'un récepteur pro-BCR immature composé d' $Ig\alpha$  (CD79a),  $Ig\beta$  (CD79b) et d'une protéine chaperonne, la calnexine. Le stade pro-B se termine par la fin de la recombinaison des gènes  $V-DJ_H$  et l'arrêt de l'expression de c-kit.

## 5 - Cellules pré-B

Cette étape commence par l'expression d'un récepteur de surface pré-BCR composé de 2 chaînes lourdes  $\mu$  réarrangées (V-DJ<sub>H</sub>) et de 2 pseudochaînes légères composées de Vpré-B et de  $\lambda 5$ . Il s'agit de la phase dite pré-B précoce. Ces cellules se caractérisent par une phase de prolifération coïncidant avec l'expression à la surface cellulaire de CD25 (chaîne  $\alpha$  du récepteur de haute affinité à l'interleukine 2) bien que la prolifération soit plutôt expliquée par IL7-R. A la suite de ce processus prolifératif, on obtiendra une multitude de cellules filles ayant le même réarrangement de gènes pour la chaîne lourde mais une chaîne légère qui différera. Un réarrangement de gènes est considéré comme valide si le récepteur pré-B peut se fixer à la surface d'une cellule stromale, il s'agit de la « première vérification ». Si la cellule ne parvient pas à se fixer, le réarrangement de gènes est donc non valide et la cellule mourra par apoptose. Si la cellule se fixe, différents processus se mettront en place pour exclure la possibilité pour cette cellule de permettre un nouveau réarrangement de ces mêmes gènes de chaînes lourdes au niveau de l'autre allèle. Il s'agit du « principe d'exclusion allélique ». Il consistera en une dérégulation transitoire de RAG1 et RAG2 et d'un certain nombre de processus physiques rendant inaccessibles la chromatine de l'allèle du gène d'IgH non utilisé. L'expression de la pseudochaîne légère conduira à une extinction du signal par le récepteur pré-B. Après prolifération cellulaire, il y aura alors perte du récepteur pré-B et entrée en phase « pré-B ultérieure » avec réarrangement de la chaîne légère et ré-expression des gènes Rag1 et Rag 2. De plus, pour les chaînes légères, une même cellule n'exprime jamais à la fois une chaîne kappa et une chaîne lambda (exclusion isotypique). La toute première tentative de recombinaison pour les chaînes légères s'effectue au niveau de l'un des deux gènes kappa. En cas d'échec, il est fait appel au gène kappa de l'autre chromosome. En cas de nouvel échec, il est fait appel aux gènes lambda. Lorsque le réarrangement est efficace, on aboutit à une cellule B immature. Par contre, si le réarrangement est inefficace lors de cette « deuxième vérification », la cellule entre en apoptose.

## 6 - Cellules B immatures

Les cellules B expriment désormais un récepteur à Ig M fonctionnel ainsi que les récepteurs cités précédemment, à savoir B220, CD25, IL7-R et CD19. Exprimés à la surface, ils vont s'assembler en un BCR fonctionnel. Ensuite le principe de « sélection négative » débutera. Il vise à éliminer les cellules exprimant un BCR potentiellement auto-réactif. S'il y a reconnaissance, 3 destinées sont possibles pour la cellule :

- Délétion clonale par le processus apoptotique médié par le BCR, si la reconnaissance du soi est très forte,
- Réactivation des gènes RAG et recombinaison supplémentaire dans les gènes de chaîne légère. Ainsi, en cas d'affinité un peu moins forte pour le soi, la cellule peut recommencer une recombinaison VDJ et tentera de produire un autre BCR qui ne soit plus auto-réactif (« édition » du BCR),
- Survie et échappement à l'environnement de la moelle osseuse (« anergie »). Les lymphocytes B ayant un BCR auto-réactif de faible affinité peuvent être maintenus en vie mais dans un état non activable. Ce phénomène d'échappement à la sélection négative des cellules reconnaissant le soi est appelé « tolérance centrale ».

Dans le même temps, la transcription des gènes des Ig est étendue jusqu'au segment C $\delta$ . Ainsi l'épissage alternatif permettra la co-expression en surface d'IgM et d'IgD qui caractérise le

stade B mature (naïf) qui sort de la moelle et circule dans le sang et les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques (Figure 3), rate, MALT (mucosae associated lymphoid tissue) pour terminer leur programme de développement.

Les lymphocytes B immatures ont une courte durée de vie (3 à 4 jours) car ils expriment les récepteurs Fas (récepteur de mort cellulaire s'activant en cas de lien avec FasL, le ligand) et expriment peu de facteurs anti-apoptotiques tels que Bcl-2 ou Bcl-x. Cette courte durée de vie représente la période de temps nécessaire à leur maturation en cellules naïves.

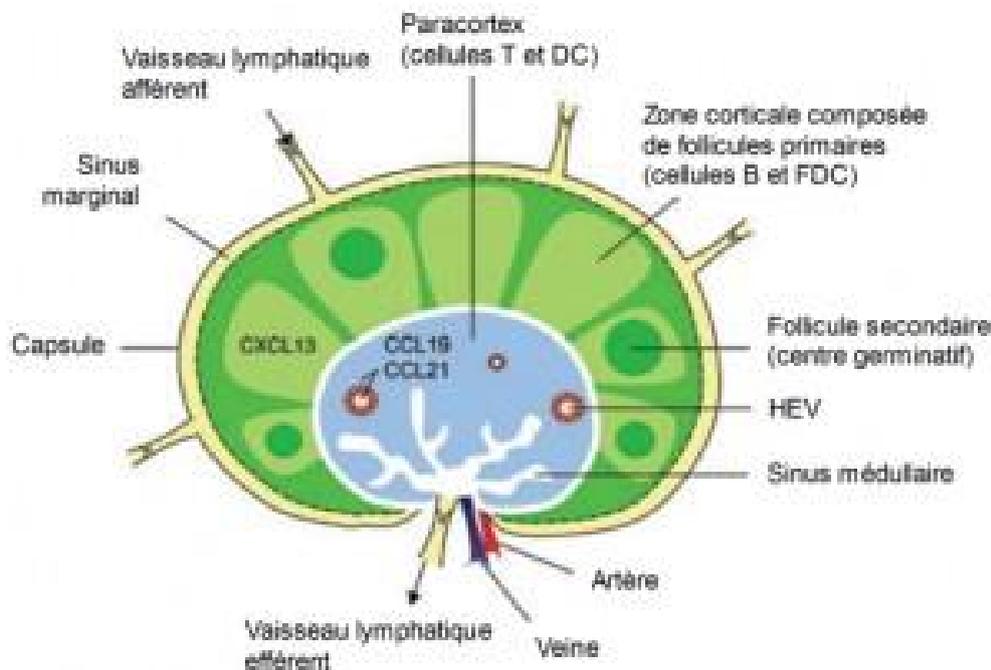


Figure 3 - Schéma d'un ganglion lymphatique (4)

## 7 - Phase dépendante d'un antigène étranger

A ce niveau, les lymphocytes B passent en revue les antigènes qui leur sont présentés par les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques, macrophages). Seule la migration dans les organes lymphoïdes secondaires est permise car la membrane des lymphocytes B est équipée de molécules telles que le récepteur aux chemokines CCR7, leur permettant de ne traverser que l'endothélium particulier de leurs veinules post-capillaires. La fixation de l'antigène entraîne l'arrêt du lymphocyte B qui se met à proliférer s'il reçoit des signaux positifs des lymphocytes T helper ayant vu le même antigène. Il forme alors un foyer primaire de prolifération B. Les cellules issues de cette prolifération peuvent se différencier en cellules productrices d'anticorps et migrer dans la médulla du ganglion ou la pulpe rouge de la rate sous forme de plasmocytes, ou après interaction avec les lymphocytes T helpers, rejoindre un follicule pour y rejoindre ou générer *de novo* un centre germinatif. Ces structures apparaissent quelques jours après l'exposition à l'antigène et persistent jusqu'à quelques semaines. Elles sont associées à l'expansion oligoclonale de cellules B spécifiques, sont le site de l'hypermutation somatique, de la commutation isotypique et d'une sélection éliminant les cellules produisant des anticorps de faible affinité. Dans les centres germinatifs, on distingue 2 zones principales dites zone sombre et zone claire (figure 4). Les centres germinatifs sont le siège de la réponse humorale T-dépendante. Cette phase de prolifération entraîne une modification des cellules qui prennent l'aspect de centroblastes (cellules lymphoïdes de

grande taille au noyau à la chromatine fine et nucléolée). Les centroblastes sont des lymphocytes B en prolifération qui ne fabriquent plus d'Ig de surface car leurs gènes subissent les hypermutations somatiques. Ils sont localisés dans la zone sombre dont la forte densité cellulaire est à l'origine de ce nom. L'AID (activation-induced cytidine desaminase), une enzyme exclusivement exprimée dans les centres germinatifs *in vivo*, est responsable de ces hypermutations somatiques. Lorsque les centroblastes sortent de cette phase de prolifération intense, ils deviennent des centrocytes (cellules encochées, de petite taille, non proliférantes) et sont présents dans la zone claire. Ce centrocyte subira un test d'affinité de son récepteur. Si l'affinité est forte, il y aura induction de l'expression de molécules antiapoptotiques, telle que Bcl-x et survie de la cellule. Si l'affinité est faible, les mécanismes proapoptotiques seront induits conduisant à la mort cellulaire. Les lymphocytes B sélectionnés subissent un remaniement moléculaire supplémentaire, définissant la commutation isotypique ou « switch » qui permet l'expression d'un BCR constitué d'autres isotypes que l'IGM et l'IGD de la cellule naïve initiale.

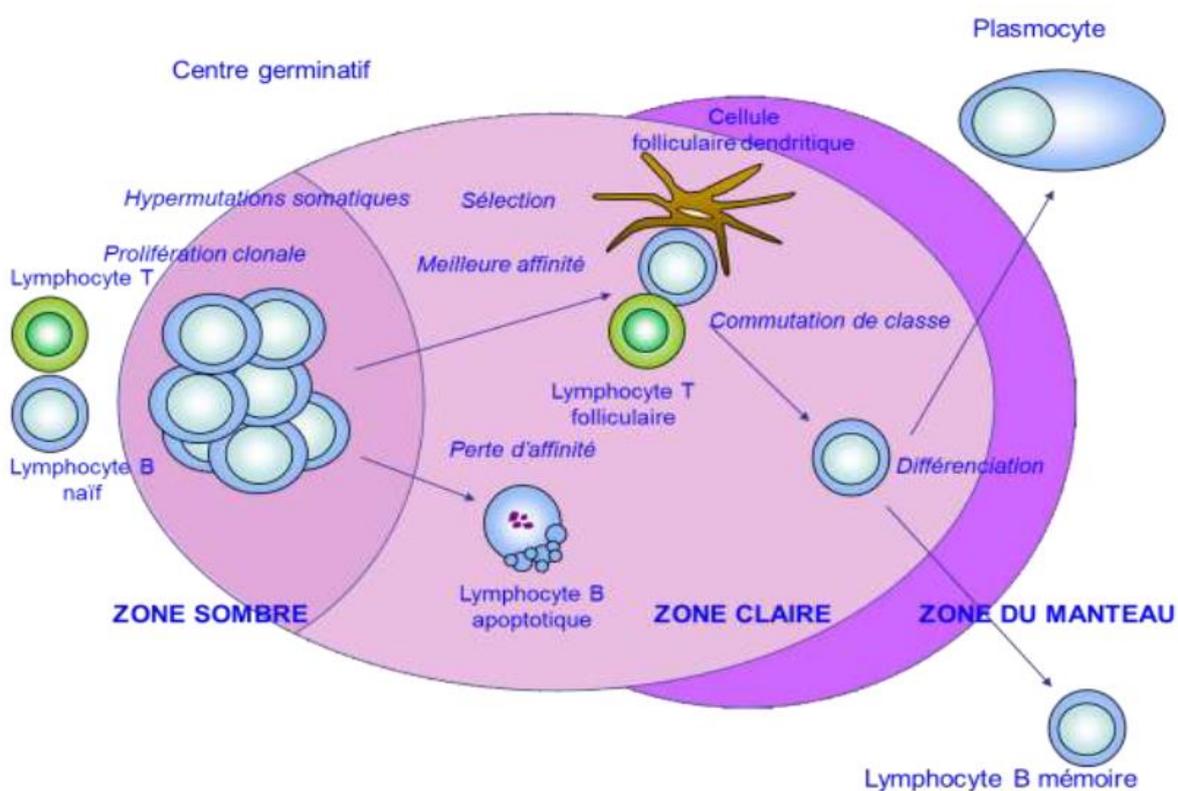


Figure 4 - Activation des lymphocytes B dans le centre germinatif (5)

Le processus de lymphogenèse B décrit ci-dessus se rapporte à une sous-population majoritaire de lymphocytes B : les lymphocytes B2. Il existe également 2 autres sous-populations de lymphocytes B, les lymphocytes B1 et les lymphocytes B de la zone marginale.

Les lymphocytes B1 proviennent de progéniteurs distincts et se logent plutôt dans les cavités péritonéales et pleurales. Ils sont capables d'auto-renouvellement (division à partir de cellules B1 préexistantes). Ils expriment en surface des IgM mais pas de CD5<sup>-</sup> (sauf la sous-population B1a qui est CD5<sup>+</sup>), ni d'IgD. Ils n'ont pas besoin de la coopération avec les

lymphocytes T pour une activation et peuvent exprimer des taux élevés d'IgM de faible affinité en réponse surtout aux antigènes glucidiques. Ils jouent un rôle dans l'immunité innée.

Les lymphocytes B de la zone marginale, qui proviennent des lymphocytes B2, sont localisés dans les régions extérieures de la pulpe blanche de la rate. Ils se sont spécialisés dans la reconnaissance des antigènes sanguins, notamment les antigènes polysaccharidiques des capsules bactériennes. Ils ont une longue durée de vie et peuvent entrer en coopération avec les lymphocytes T pour un renforcement de leur activité. La variabilité de leur répertoire est assez restreinte mais ces cellules ont des possibilités d'hypermutation et de commutation isotypique. Elles permettent d'obtenir une réponse anticorps massive en moins de 48 heures à partir de la zone marginale (alors qu'un passage par un follicule et son centre germinatif produit des anticorps en 6 jours au minimum) et contribue efficacement à l'éradication urgente d'une bactériémie.

## ***II - Lymphomagenèse***

Le lymphome folliculaire est une pathologie des ganglions lymphatiques. Elle résulte de la transformation maligne de cellules lymphocytaires de type B issues du centre germinatif des follicules ganglionnaires ou de la moelle osseuse. Cette transformation maligne est la conséquence d'une série de modifications cellulaires aboutissant à une dérégulation du cycle cellulaire et de l'apoptose.

### **1 - Naissance d'un dérèglement**

Dans le lymphome folliculaire, une anomalie génétique est récurrente. Il s'agit de la translocation  $bcl2/IGH\ t(14;18)(q32;q21)$ , présente chez 85 à 90% des patients. Cette translocation a pour effet d'induire la surexpression de Bcl2 dont le gène va se trouver placé en amont des enhanceurs du locus de la région variable des chaînes lourdes gamma des Ig (IGH) en 14q32. L'acquisition précoce de cette translocation, lors d'erreur du réarrangement VDJ au stade pro-B ou pré-B dans la moelle osseuse, constitue l'évènement initiateur du lymphome folliculaire. Paradoxalement, cette translocation est présente dans les lymphocytes chez de nombreux sujets sains. Ainsi plus de 70% des sujets sains présente cette mutation dans au moins un lymphocyte sanguin circulant sur 1 million. Cette prévalence augmente avec l'âge, pour atteindre un pic au-delà de 50 ans. Ainsi 9% des personnes de plus de 50 ans présentent plus de 1/ 25 000 cellules mononucléées circulantes porteuses de la translocation en question, soit 1 sur 2 000 lymphocytes B alors que la prévalence de lymphome folliculaire n'excède pas plus de 0.03%. La translocation  $t(14;18)(q32;q21)$  est donc nécessaire mais pas suffisante pour expliquer l'arrivée de la maladie. D'autres altérations, acquises au fil du temps, viendront compléter l'activité oncogénique de Bcl2 pour enclencher le développement tumoral. Ces évènements supplémentaires sont constitués d'anomalies génétiques intrinsèques à la tumeur, survenant de façon séquentielle après l'évènement initial qu'est la  $t(14;18)$  et incluant des mutations majeures précoces, retrouvées dans toutes les cellules tumorales d'un même patient ou secondaires, présentes dans seulement certains sous-clones, et des facteurs extrinsèques, sous la forme de modifications du microenvironnement au sein des niches tumorales (Figure 5).

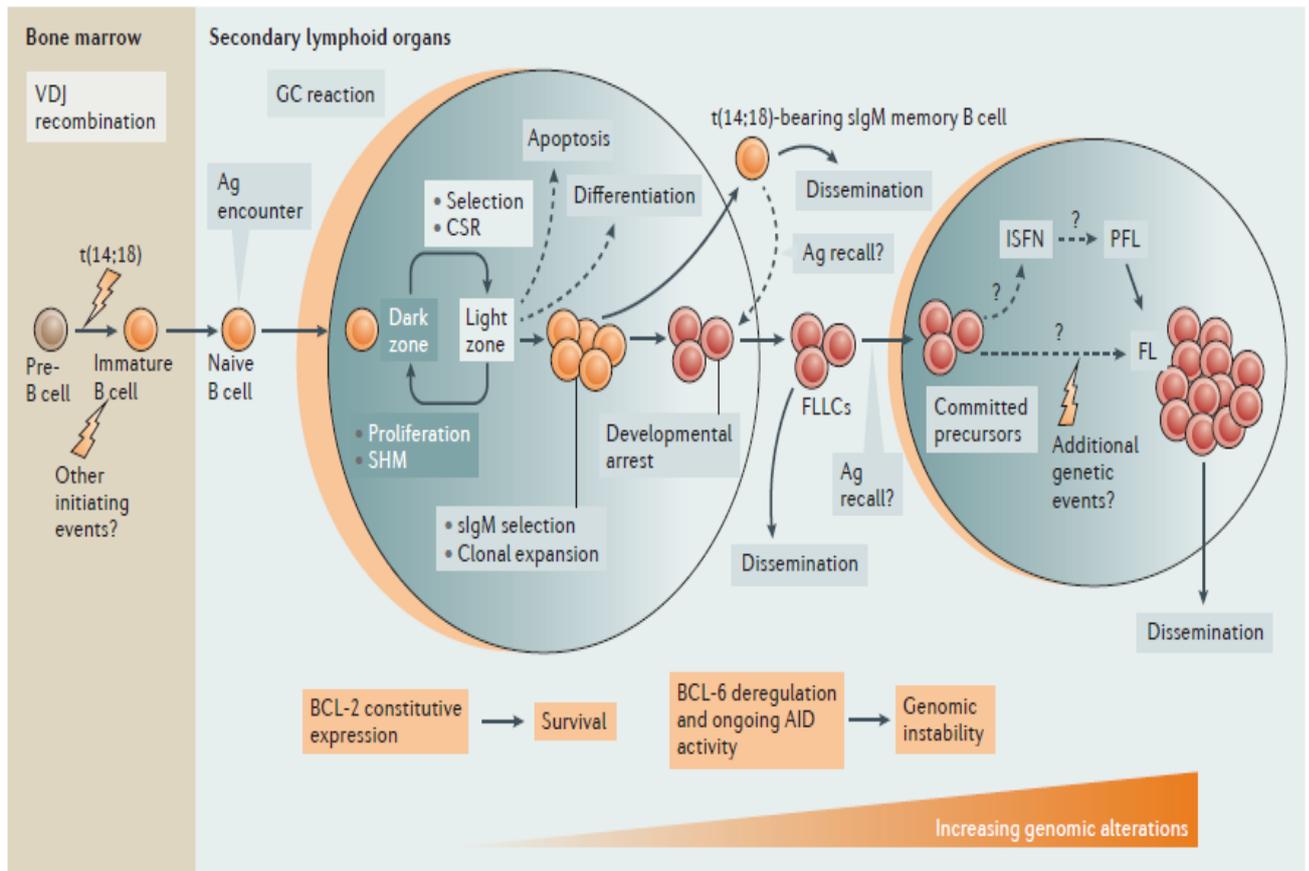


Figure 5 - Premières étapes de la lymphomagénèse folliculaire (6)

## 2 - Hypothèse de formation du lymphome

### a - Activation du clone lymphome folliculaire

Le clone de lymphocyte B porteur de la mutation t(14;18) (q32;q21) (LF), naïfs, est activé par les cellules présentatrice d'antigène, plus spécifiquement les cellules dendritiques folliculaires. A ce moment, le clone LF en anergie reçoit un signal de survie de la part des cellules dendritiques folliculaires : le BAFF (B-cell activating factor) à destination du BAFFR. Pour l'activation complète du clone LF, il y a besoin des signaux de survie et de prolifération de la part d'une population particulière de lymphocytes T : les lymphocytes T helper folliculaires. Le clone LF obtiendra ces signaux de survie en venant à la frontière entre le follicule lymphoïde et le paracortex. Il y aura alors établissement d'une synapse immunologique avec mise en commun de récepteurs tels que le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 2 lié à l'antigène apprêté pour le LF et le T-cell receptor (TCR) pour les lymphocytes T helper folliculaires et mise en place de signaux de co-stimulation nécessaires pour l'activation du LF tels que ICOS (Inducible T cell COSTimulator), CD40L et les interleukines 4 et 21. Le clone LF sera alors activé.

**b - Migration du clone LF**

Le clone LF migrera alors en vue soit d'une différenciation en plasmocyte producteur d'anticorps de faible affinité, la migration dans ce cas aura lieu en dehors du ganglion, soit vers la zone sombre d'un centre germinatif naissant en vue d'une augmentation de l'affinité des Ig émises. Cette orientation peut être influencée par un certain nombre de mutations récurrentes au niveau de gènes modifiant la chromatine. Ainsi, la plupart des cellules tumorales (environ 70%) présentent au moins 2 de ces mutations récurrentes. Certaines de ces mutations peuvent affecter le clone B dès le début de sa formation ou même dès le stade de cellule souche ou de cellule progénitrice et peuvent entrer en synergie avec une augmentation d'expression de Bcl2, favorisant ainsi une population centrogerminative au détriment de cellules effectives. Des mutations secondaires (7) affectant les gènes jouant un rôle dans les modifications post-traductionnelles des histones ou plus rarement dans la structure de la chromatine sont également observées (Tableau I).

*Tableau I - Altérations génétiques récurrentes observées dans le lymphome folliculaire (6)*

Pathway	Gene	Function	Frequency (%)*	Oncogenic alteration
Epigenetic and transcriptional regulation	KMT2D	Histone H3K4 methyltransferase	70–90	Loss of function
	CREBBP	Histone H3K27 and H3K18 acetyltransferase	50–70	Loss of function
	Histone-encoding genes	Histone linkers and core histones	20–30	Unknown
	EZH2	Histone H3K27 methyltransferase	10–30	Gain of function
	EP300	Histone H3K27 and H3K18 acetyltransferase	10–20	Loss of function
	MEF2B	Transcription factor	10–20	Gain of function
	KMT2C	Histone methyltransferase	13	Loss of function
	BCL7A	SWI/SNF complex; nucleosome remodelling	~10	Unknown
	ARID1A	SWI/SNF complex; nucleosome remodelling	~10	Unknown
	ARID1B	SWI/SNF complex; nucleosome remodelling	~5	Unknown
	SMARCA4	SWI/SNF complex; nucleosome remodelling	~5	Unknown
	BCL6	Transcriptional inhibitor	Mutations, ~5; translocations, ~10	Gain of function
BCR signalling	IGH and IGL variable domains	Promotes N-glycosylation	~80	Gain of function
	CARD11	BCR–NF-κB signalling pathway	10–15	Gain of function
	BTK	BCR–NF-κB signalling pathway	5–10	Unknown
	TNFAIP3	BCR–NF-κB signalling pathway	~5	Loss of function
	FOXO1	Transcription factor activated downstream of BCR signalling	5–10	Gain of function
mTORC1 signalling	RRAGC	Guanine nucleotide-binding protein	10–15	Gain of function
	ATP6V1B2	V-ATPase complex	~10	Unknown
	ATP6AP1	V-ATPase complex	~10	Unknown
	VMA21	V-ATPase complex	5	Unknown
Migration	GNA13	Guanine nucleotide-binding G protein	5–10	Loss of function
	GNAI2	Guanine nucleotide-binding and inhibiting G protein	5	Unknown
Survival	BCL2	Anti-apoptosis	Translocations, ~85 Mutations, ~50	Gain of function Unknown
	SOCS1, STAT6 and STAT3	JAK–STAT signalling	20	Gain of function
	NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4, DTX1 and SPEN	NOTCH pathway	18	Unknown
	HVEM	Receptor	~50 <sup>†</sup>	Loss of function
Immune escape	EPHA7	Ephrin receptor	70 <sup>†</sup>	Loss of function

BCR, B cell receptor; JAK, Janus kinase; NF-κB, nuclear factor-κB; mTORC1, mTOR complex 1; STAT, signal transducer and activator of transcription; SWI/SNF, switch/sucrose non-fermentable.

Trois gènes sont principalement mutés :

- KMT2D :

Ce gène code pour une lysine méthyltransférase contenant un domaine SET (Su (var) 3-9, Enhancer-of-zeste and Trithorax). Il appartient à la famille KMT2 qui code pour des méthyltransférases. KMT2D et KMT2C sont des protéines assez conservées, recrutées par des corécepteurs nucléaires ou des facteurs de transcription, responsables de la monométhylation de l'histone H3K4 au niveau des éléments activateurs (Figure 6). Cela permettrait ensuite le recrutement d'autres coactivateurs pour le bouclage promoteur-activateur puis l'activation de l'ARN polymérase II et la transcription des gènes. Les mutations touchant ce gène sont de type décalage du cadre de lecture ou non-sens. Elles affectent la région C-terminale du gène contenant le domaine SET et réduit l'activité de la méthyltransférase. Ce type de mutation ne change pas le développement des cellules B mais augmente la proportion de cellules B centrogerminative par rapport aux cellules B qui subissent une commutation de classe après immunisation.

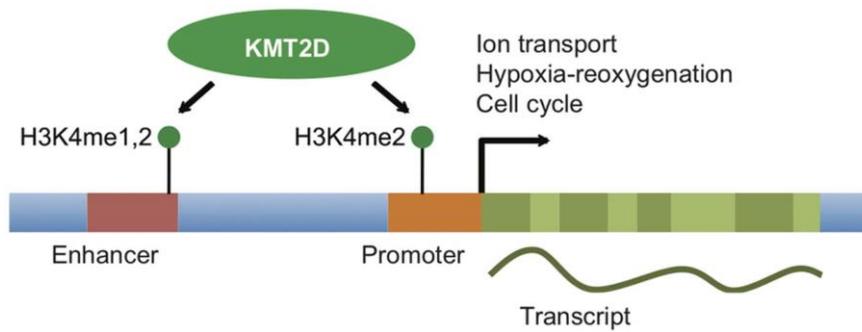


Figure 6 - Mécanisme d'action de KMT2D (8)

- CREBBP :

Ce gène code pour une lysine acétyltransférase qui acétyle l'histone 3 au niveau des lysines 18 (H3K18Ac) et 27 (H3K27Ac) et des acétylates non protéiques. Il fonctionne comme un coactivateur transcriptionnel en acétylant des histones au niveau des éléments régulateurs après son recrutement par des facteurs de transcription se liant à l'ADN et d'autres complexes coactivateurs. L'acétylation des histones modifiera leur charge et éloignera l'association histone-ADN rendant ainsi l'ADN plus accessible aux facteurs de transcription. Les acétyles sont également reconnus par des protéines contenant des bromodomains qui agissent comme des remodeleurs de la chromatine et des facteurs favorisant l'élongation de la transcription. Des mutations dans ce gène sont présentes dans 50 à 70% des cellules FL et sont essentiellement de type faux-sens entraînant une réduction de l'activité acétyltransférase de la protéine. Ce type de mutation pourrait apparaître assez tôt dans la maladie au niveau de la cellule souche ou de la cellule progénitrice. Il a été observé que ces mutations étaient associées à une réduction importante de l'expression du CMH de classe 2 et du niveau d'infiltration tumorale par les lymphocytes T. De plus, il a été observé dans certaines régions de H3K27Ac à activité réduite, une liaison de Bcl6 au sein d'un complexe d'enzymatique de désacétylation (Histone deacetylase 3 : HDAC3). L'acétylation réduite de protéines non histones comme p53 et Bcl6 induit une capacité réduite de réparation de l'ADN endommagé et une absence de transcription de gènes consolidant la place du clone LF en centrogerminatif (Figure 7).

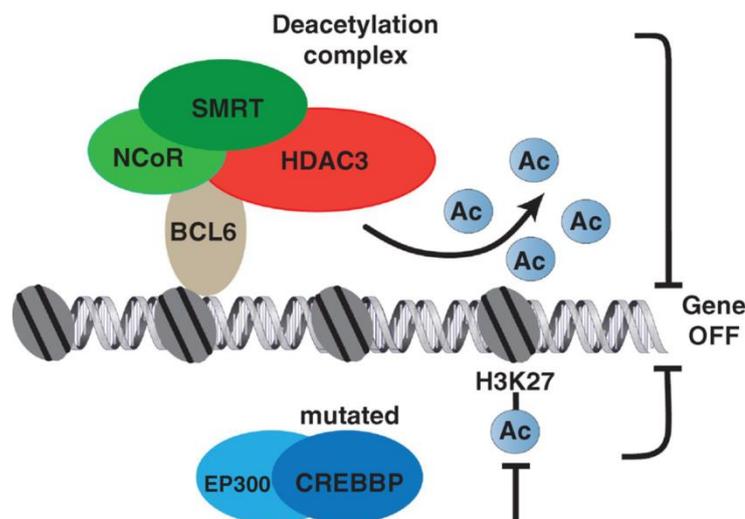


Figure 7 - Mécanisme d'action de CREBBP (9)

- EZH2 :

Ce gène code pour une lysine méthyltransférase catalysant la triméthylation de H3K27 en H3K27me3 en s'incluant dans un complexe protéique appelé complexe répresseur polycomb 1 (PRC1) (Figure 8). Cette fonction est observée dans le cadre de sa participation à l'éclosion du lymphome folliculaire. Elle jouerait un rôle important dans le contrôle de gènes en formant des promoteurs bivalents. Sous forme triméthylée, H3K27me3 est inhibé sur le plan transcriptionnel et contribue à la formation de promoteurs bivalents. Ces promoteurs bivalents peuvent à la fois activer la triméthylation de H3K4 (H3K4me3) et réprimer H3K27me3. Pour que ces promoteurs s'activent, ils devront perdre H3K27me3 et pour qu'ils s'inhibent, perdre H3K4me3. Les gènes à promoteurs bivalents concernés sont ceux inclus dans la différenciation terminale des lymphocytes B comme PRDM1 (PR Domain 1), IRF4 (interferon regulatory factor 4), XBP1 (X Box Binding protein 1) ainsi que des régulateurs négatifs du cycle cellulaire comme CDKN1A/B. Ces gènes peuvent être mis sous silence par coopération entre EZH2, Bcl6 et BCOR suspendant la différenciation cellulaire B pendant la centrogermination. Les mutations d'EZH2 sont présentes dans environ 25% des cas de lymphomes folliculaires et concernent surtout la tyrosine 641 (Y641) dans le domaine SET. Il s'agit d'une mutation faux-sens engendrant un EZH2 mutant qui possède une activité méthyltransférase plus faible pour le transfert du premier et deuxième méthyl sur H3K27 et H3K27me1 mais une activité plus rapide pour le transfert du troisième méthyl sur H3K27me2. La coexistence de EZH2 sauvage et EZH2 muté fournirait une activité transcriptionnelle globale accrue et donc un avantage tumoral de stagnation centrogerminative.

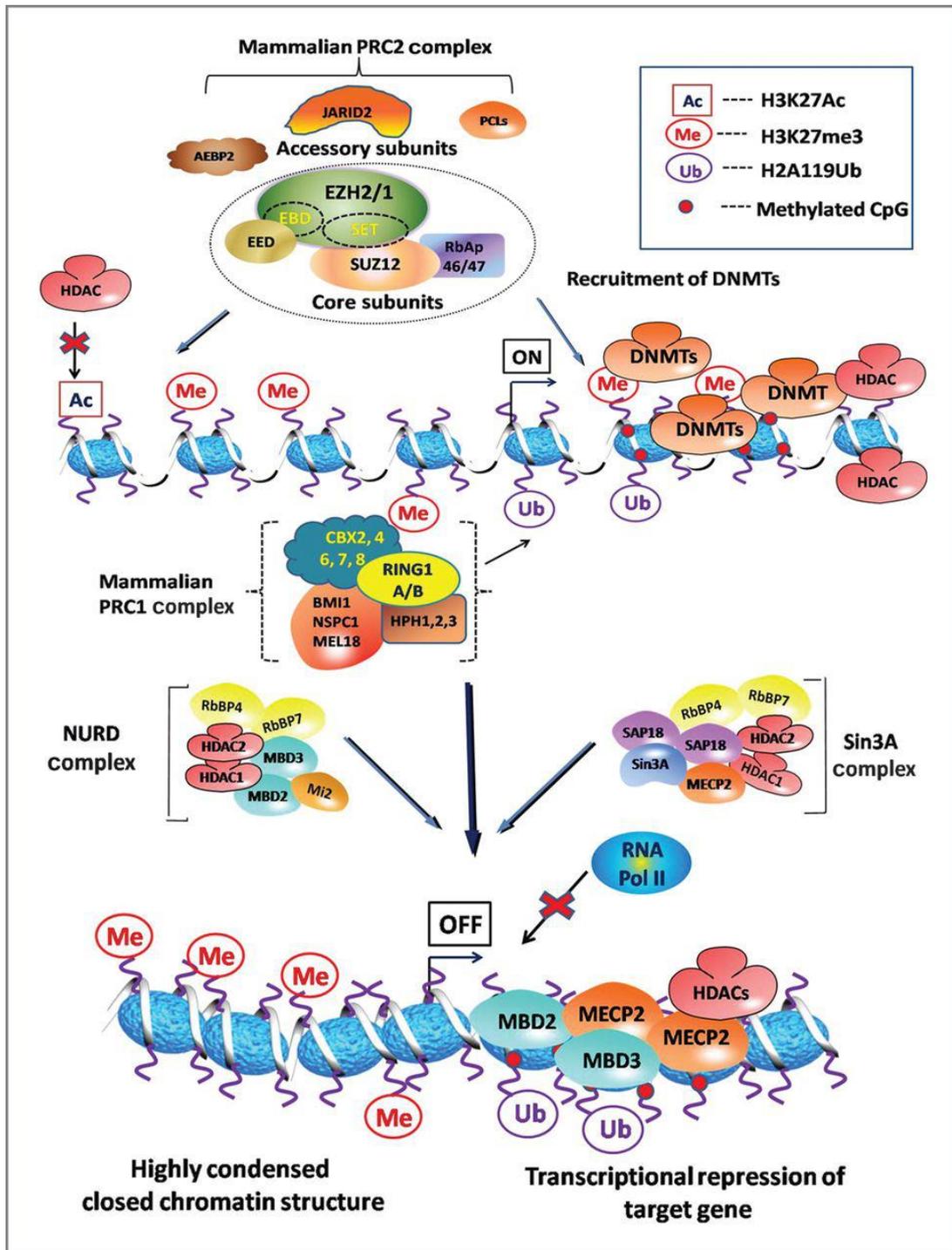


Figure 8 - Mécanisme d'action de EZH2 (10)

**C - Augmentation et accumulation du nombre de cellules LF dans la zone sombre**

Le mécanisme le plus communément admis pour expliquer l'augmentation et l'accumulation du nombre de cellules LF dans la zone sombre est le suivant :

Si la translocation t(14;18)(q32;q21) s'exprime, ceci aura pour effet d'augmenter la production de Bcl-2 qui joue un rôle anti-apoptotique. Quand le premier allèle choisi n'aboutit pas à la création d'un clone LB dont les Ig produites n'ont pas une affinité supérieure aux Ig du clone LB de départ, l'autre allèle est choisi, mais possède une zone de switch mutée rendant par la suite impossible la commutation isotypique. Le BCR demeurera une IgM facilitant les passages itératifs dans cette zone d'hypermutation somatique (11). Dans le lymphome folliculaire, plusieurs sous-types de lymphocytes B sont présents en fonction des mutations acquises sous l'effet de l'enzyme AID (activation induced cytidine deaminase), mais également en fonction du type de BCR exprimé à la surface de la cellule. En effet il y a des BCR à IgM, IgG voire même d'autres non exprimés, respectivement dans des proportions de 70, 20 et 10% dont la part varie à la suite de la phase appelée "immuno-édition" correspondant à la phase de sélection des clones LF par l'immunité anti-tumorale. Ces Ig de surface sont anormalement hautement mannosylés au niveau de leur domaine variable. En effet, d'ordinaire ces chaînes ne passent pas dans la cellule au-delà du réticulum endoplasmique mais, peut-être en raison d'un passage trop rapide dans l'appareil de Golgi ou une configuration tridimensionnelle les rendant inaptes à la lyse enzymatique type glycosidase ou par transfert d'oses type glycosyltransférase, on retrouve ces motifs au niveau des domaines variables des chaînes lourdes et moins au niveau des chaînes légères. Ceci rendra possible une interaction entre ces sucres et des récepteurs appelés lectines, principalement de type C, essentiellement représentés par DC-SIGN (dendritic cell-specific ICAM-grabbing non-integrin), très présents notamment dans les populations macrophages de type M2 (12). Le problème de cette interaction est qu'elle est antigène indépendante et qu'elle provoque une agrégation des BCR et, malgré une forte activité phosphatasique, entraîne, surtout pour les BCR de type IgM, les "plus réactifs", une augmentation intracellulaire de calcium, la phosphorylation des kinases SYK, AKT, PLCgamma2 et ERK1/2 ayant pour effet l'augmentation de c-MYC, un proto-oncogène responsable de la prolifération cellulaire. En interagissant avec les cellules présentatrices d'antigène, ces LF vont donc recevoir des signaux d'activation et de survie.

d - Reconnaissance des LF par le système inné puis contrôle par le système adaptatif anti-tumoral

Par la reconnaissance de motifs mutés, les cellules sentinelles natural killer (NK) mettent en place l'immunité anti-tumorale (Figure 9). De la même manière, il va y avoir une présentation d'antigènes de clone de LF par des cellules présentatrices d'antigènes. De nombreux types cellulaires tels que les cellules dendritiques et les monocytes sécrètent de l'interleukine 15 pour stimuler la prolifération et l'activation des cellules NK et T. Les monocytes/macrophages et les cellules NK peuvent aider à la destruction des cellules tumorales par le processus de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC : Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) grâce à la reconnaissance du fragment constant (Fc) des anticorps anti-tumoraux. Ces antigènes tumoraux sont présentés par le CMH de classe 1 aux lymphocytes T CD8+ et par le CMH de classe 2 aux lymphocytes T CD4+. Les lymphocytes T CD8+ peuvent alors s'activer en cellules cytotoxiques (CTL) spécifiques des LF. Cette phase permet la maîtrise du pool de cellules cancéreuses. Ainsi si les taux de lymphocytes T CD8+ sont supérieurs dans le sang à 8,6% des lymphocytes totaux, il y a 5 fois moins de chance d'évolution mortelle que si les taux sont inférieurs à 4,2% (13). Le problème de ces CTL est qu'elles sont inféodées au CMH de classe 1 et ont donc besoin de ce motif de présentation pour transmettre le signal d'apoptose.

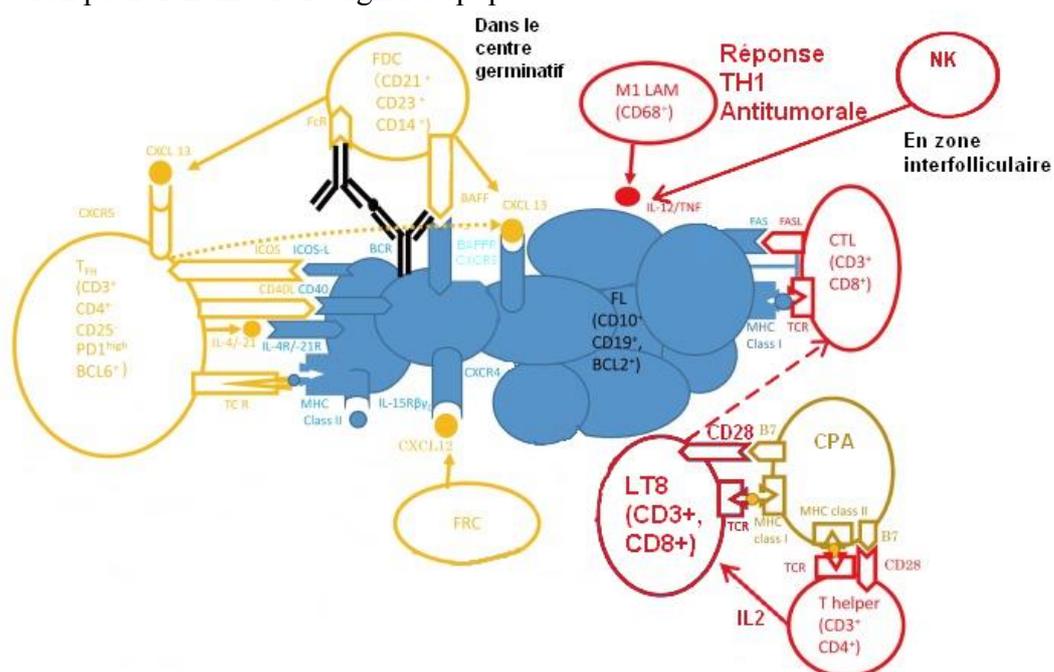


Figure 9 - Mise en place de l'immunité anti-tumorale. D'après (13)

e - Perte de contrôle de la masse tumorale (13)

Les populations de CTL bénéficient de la sécrétion d'interleukine 12 par les monocytes/macrophages et les LF, entraînant la sécrétion d'Interféron gamma par les lymphocytes T et les cellules NK et donc un renforcement de l'immunité anti-tumorale à profil Th1 (Figure 10). Les lymphocytes CTL suite à la lyse plus ou moins rapide de la majeure partie des cellules tumorales (celles exprimant le CMH de classe 1) sélectionneront les clones LF exprimant pas, peu ou mal ce CMH de classe 1. De plus, sur le long terme, la sécrétion constante d'interleukine 12 (caractéristique propre des LF) entraîne une déplétion en CTL. De plus, les LF ont la capacité de leurrer l'immunité anti-tumorale par différents mécanismes :

- Suite à une reconnaissance de motifs altérés à la surface des LF par les cellules NK et CTL, ces LF subissent l'interaction FASL-FAS conduisant à leur apoptose et un dysfonctionnement de la synapse immunologique.
- L'expression plus importante de motifs TIM3/PD1 liée à un dysfonctionnement des fonctions des cellules T.
- La polarisation des lymphocytes T en lymphocytes T régulateurs par sécrétion de CCL22 et TGF bêta accroissant encore davantage l'inhibition de l'immunité anti-tumorale
- La polarisation des macrophages en M2 émettant de l'interleukine 10 favorisant une immunité de type Th2 et l'angiogenèse par émission de VEGF et expression de DC-SIGN.

Par la suite, les lymphocytes T régulateurs exprimant également les récepteurs CXCR5 seront attirés par les cellules dendritiques folliculaires et d'autres cellules présentatrices d'antigène via CXCL13. Ces lymphocytes T régulateurs inhibent l'activation de cellules effectrices indépendamment d'un quelconque type antigénique partagé. Globalement on observera une chute du taux d'IFN gamma et une augmentation du taux de TGF bêta, permettant le glissement progressif vers une immunité de type Th2, de tolérance tumorale. Les cellules réticulaires folliculaires attireront les LF via CXCL12 grâce à l'expression de CXCR4 et les monocytes/macrophages à profil M2 via CCL2. Les macrophages secrètent à leur tour du CCL22 pour attirer les lymphocytes T régulateurs CCR4+. La tumeur sécrétera des prostaglandines PGE2 ayant un rôle dans la prolifération des cellules myéloïdes suppressives. Ces dernières sont impliquées dans plusieurs mécanismes d'immunosuppression notamment celui lié au relargage de l'arginase-1 et de la surexpression de l'oxyde nitrique oxyde synthase-2 intervenant toutes les 2 dans le métabolisme de la L-arginine. Les lymphocytes T privés de L-arginine réduiront la production de chaîne zéta du marqueur CD3 et perdront alors leur capacité de prolifération. Les macrophages peuvent également stimuler l'angiogenèse et alimenter la tumeur.

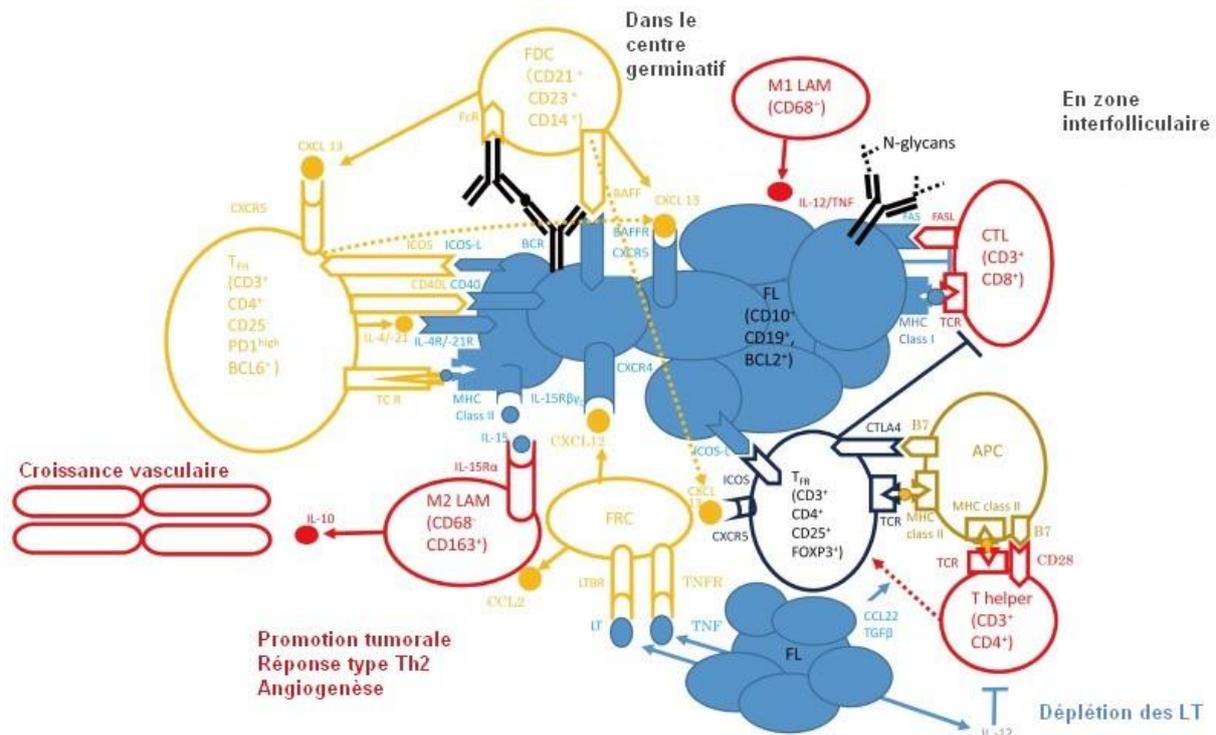
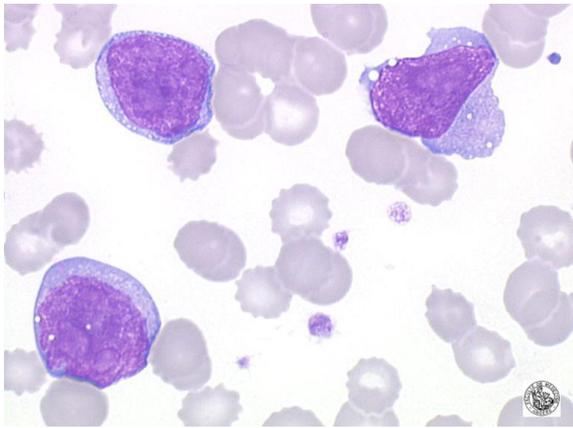


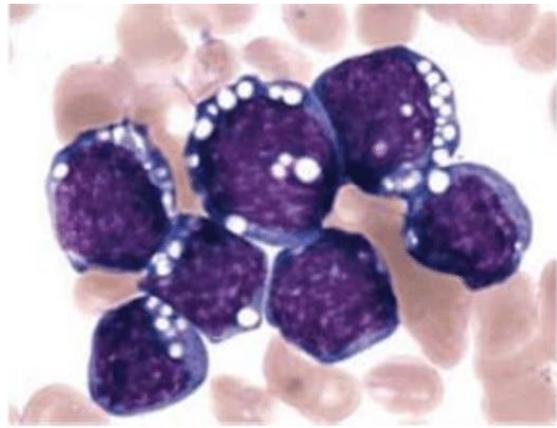
Figure 10 - Mécanismes échappatoires des clones LB au système antitumoral et perte de contrôle de la masse tumorale. D'après (13)

f - La transformation

L'acquisition d'un certain nombre de mutations (en général 80 à 150) pourra déclencher l'apparition d'un clone évoluant rapidement vers une pathologie aigue. Ce clone peut être lié directement à la présence du lymphome ou de manière indirecte à l'altération importante de l'immunité anti-tumorale favorisant l'apparition d'un clone malin évoluant de la même manière mais pourtant indépendant du clone FL originel. Ce clone se traduit par de grandes cellules lymphomateuses conduisant à un DLBCL ou plus rarement à un lymphome de Burkitt en présence d'une mutation caractéristique, la translocation t(8;14) (Figures 11 et 12). On reconnaît tout de même une certaine logique d'évolution entre ces divers lymphomes de blocage centrogerminatif. L'enzyme AID serait responsable de l'évolution vers cette transformation. On estime le taux de transformation des lymphomes folliculaires à 2-3% par an jusque 13-14 ans après le début de la maladie pour chuter après cette période.



*Figure 11 - Dissémination sanguine d'un DLBCL (15)*



*Figure 12 - Dissémination sanguine d'un lymphome de Burkitt (16)*

## **Partie B      Diagnostic**

### ***I - Épidémiologie (17)***

Le lymphome folliculaire est le deuxième type de lymphome le plus fréquent en France (représentant 20 à 25% de l'ensemble des diagnostics de lymphome et 70% des lymphomes indolents). En progression constante, l'incidence était de 2 à 3 cas pour 100 000 habitants dans les années 1950 pour atteindre, aujourd'hui, 5 à 7 cas pour 100 000 habitants. Les facteurs qui favorisent cette augmentation restent méconnus.

Chaque année, en France, on recense 3 000 à 4 000 nouveaux cas de lymphomes folliculaires diagnostiqués pour un nombre de patients total qui se situerait entre 20 000 et 25 000. Ainsi le lymphome folliculaire serait classé au septième rang des cancers les plus fréquents chez l'homme et au sixième rang chez la femme.

### ***II - Les causes suspectées (17)***

Tous les facteurs énoncés par la suite ne sont ni nécessaires ni suffisants pour l'apparition d'un lymphome folliculaire. Leur responsabilité dans la pathologie n'est pas clairement identifiée mais on sait qu'ils peuvent favoriser la formation de certains toxiques, radicaux libres, ne pouvant être éliminés par le système de détoxification de la cellule en raison d'une accumulation trop importante (facteurs environnementaux) ou d'un terrain de prédisposition (facteurs génétiques).

#### Facteurs environnementaux :

- Le régime alimentaire : il y a des facteurs prédisposants, comme la consommation de produits riches en nitrates et nitrites sous différentes formes (saumures, salaisons, charcuteries) et de conservateurs alimentaires. A l'inverse, certains produits auraient plutôt un effet protecteur : acides gras polyinsaturés, vitamine D, fruits et légumes.
- L'alcool : Une consommation excessive d'alcool est liée au risque de voir apparaître un lymphome folliculaire, en particulier si la consommation a débuté avant l'âge de 20 ans et/ou si la consommation journalière est d'au moins 19 grammes.
- Le tabagisme : Il semble exister un lien entre le risque de développer un lymphome folliculaire et la consommation tabagique mais les résultats des études sur le sujet sont contradictoires.
- Les toxiques environnementaux : des facteurs prédisposants, les pesticides, les colorants capillaires, des produits chimiques comme le benzène ou autres solvants, favoriseraient l'apparition d'un lymphome folliculaire sans que cette association n'ait été formellement démontrée.
- Autres affections médicales : Certaines maladies préexistantes comme une maladie touchant le système immunitaire, une infection par le VIH, une pathologie auto-immune.

### ***III - Circonstances de découverte (18)***

De découverte le plus souvent fortuite, le lymphome folliculaire touche principalement l'adulte (exceptionnel avant 18 ans) avec un âge médian au diagnostic compris entre 55 et 60 ans et une prédominance féminine (sex ratio H/F=1:1,7). Cette pathologie touchant avant tout les ganglions. Ainsi, la personne concernée est amenée à consulter en raison de ganglions indolores, de taille variable et de répartition territoriale aléatoire. Rarement ces ganglions sont douloureux, sauf s'ils entraînent une compression d'organes, notamment au niveau abdominal ou lombaire pouvant alors s'accompagner d'œdèmes des membres inférieurs ou d'ascite. La prise de dérivés corticoïdes durant le développement de la maladie peut masquer les quelques symptômes pouvant évoquer cette pathologie en raison d'une cortico-sensibilité du lymphome. D'autres formes non ganglionnaires (cutanées, hépatospléniques, digestives, pulmonaires, ORL, ...) aboutissant au diagnostic de la pathologie sont beaucoup plus rares. Dans la plupart des cas, la pathologie est diagnostiquée à un état assez avancé avec une dissémination dans plusieurs territoires se traduisant par un syndrome tumoral classique avec une polyadénopathie indolente et une splénomégalie. Il y a parfois dissémination des cellules lymphomateuses dans le sang (moins de 10% des cas au diagnostic) et souvent un envahissement médullaire (70% des cas) et de divers organes (splénique dans 40% des cas ou hépatique dans 20% des cas) dès le diagnostic malgré l'absence ou le peu de symptômes. Cela peut s'accompagner de symptômes dits de type B tels que de la fièvre, un amaigrissement ou des sueurs nocturnes qui ne concernent que 20% des patients voir de fatigue, des infections ou des saignements par envahissement médullaire si le diagnostic est tardif. L'histoire de la maladie se caractérise par la lenteur de son évolution avec une médiane de survie globale de 12 à 15 ans.

#### ***IV - Diagnostic biologique et anatomopathologique***

Comme dans la majorité des cas de LNH, le diagnostic le lymphome folliculaire est posé lors de l'analyse d'une biopsie de ganglion périphérique ou profond. Parfois, l'observation du frottis sanguin permet d'orienter le diagnostic vers une cytoponction et/ou une biopsie ganglionnaire. Une biopsie ganglionnaire est un acte chirurgical pratiqué sous anesthésie locale ou générale (19). La biopsie doit être prise en charge rapidement au laboratoire d'anatomopathologie afin de permettre la réalisation d'une analyse histologique, d'un immunophénotypage, d'un caryotype ou d'analyses en biologie moléculaire afin de parfaitement caractériser le lymphome folliculaire. Un diagnostic différentiel est alors établi vis-à-vis des différentes causes de polyadénopathies en fonction des résultats de l'interrogatoire et par la suite des résultats du bilan sanguin de première intention comprenant une numération formule sanguine, un dosage de CRP, un bilan hépatique, des sérologies VIH, virus de l'hépatite B et du cytomégalovirus et si le bilan est non contributif, une radiographie du thorax.

En seconde intention, les examens biologiques comprendront une sérologie toxoplasmose, la recherche d'anticorps anti-nucléaires, une échographie abdominale, un scanner thoraco-abdomino-pelvien, voire un myélogramme et/ou une biopsie ostéomédulelle. Le médecin écartera une cause infectieuse et/ou inflammatoire et tant que l'adénopathie demeure d'origine inconnue, l'usage d'une corticothérapie est déconseillé du fait de la corticosensibilité du lymphome folliculaire sauf en cas de véritable urgence compressive.

##### **1 - Biopsie ganglionnaire (19)**

###### **Histologie et cytologie**

L'anatomopathologiste confirmera le diagnostic de lymphome folliculaire à l'aide de la biopsie ganglionnaire en établissant le type d'architecture des centres germinatifs. Dans le cas du lymphome folliculaire, on observera une architecture assez conservée des centres germinatifs normaux, parfois des zones d'infiltration diffuse. Les follicules néoplasiques sont constitués de centrocytes et centroblastes sous-tendus par des cellules dendritiques folliculaires et l'anatomopathologiste établira le grade OMS histologique consistant dans le comptage moyen de centroblastes sur 10 champs microscopiques à fort grossissement (x40) (Figure 9). S'il observe moins de 5 centroblastes par champ, il s'agit d'un grade 1, entre 6 et 15, c'est un grade 2 et si c'est plus de 15, c'est un stade 3. Dans un but essentiellement pronostique, le grade 3 est divisé en 2 sous types a et b suivant la persistance de centrocytes dans le champ ou leur absence totale. Ainsi il s'agit d'un stade a, s'il persiste des centrocytes (plutôt assimilé à une forme indolente) et un stade b, si la tumeur ne comporte plus exclusivement que des centroblastes (assimilé en général à une forme agressive).

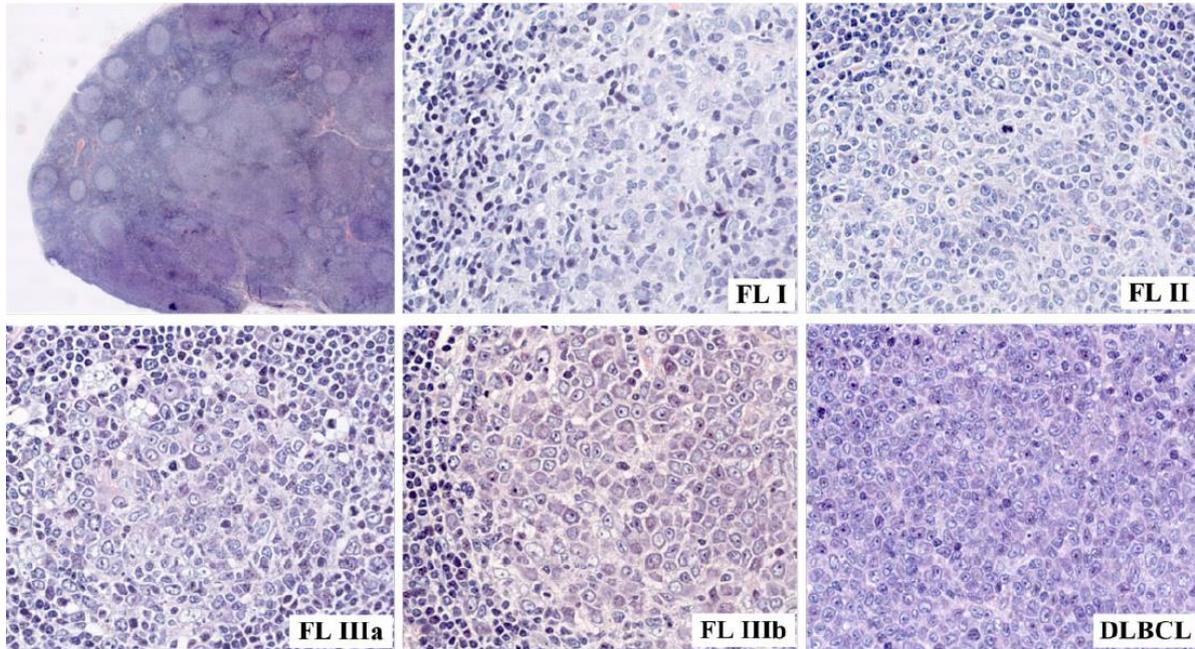


Figure 13 - Analyse histologique d'un ganglion cervical d'un patient présentant un lymphome folliculaire (FL) à différents grades, y compris la transformation en lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) (19)

### Immunophénotypage (21)

L'immuno-histochimie se réalise sur tissu fixé et comprend :

- Un marqueur des lymphocytes B (CD19 ou CD20)
- Un marqueur de différenciation des centres germinatifs (CD10 ou Bcl6). Dans 80% des cas, les cellules expriment CD10 et Bcl6.
- IgS indiquant l'Ig de surface plutôt de type M : retrouvé donc IgS+
- Un marqueur CD5 de manière à faire la distinction avec un lymphome du manteau. Les cellules en cas de lymphome folliculaire sont en général CD5-
- Eventuellement la recherche de marqueurs tels que CD23 (pour la distinction avec la leucémie lymphoïde chronique), Bcl2 (positif dans 80% des cas) ou encore des cellules du microenvironnement folliculaire

Une fois la conclusion donnée par l'anatomopathologiste, celle-ci devra être vérifiée par un pathologiste spécialiste des lymphomes (d'après les recommandations de l'institut national du cancer (INCa)). Il existe pour cela un réseau national de référence anatomopathologique, LYMPHOPATH, qui a été mis en place par l'INCa et la direction générale de l'offre de soins (DGOS).

### Cytogénétique (21)

Il est par ailleurs recommandé de rechercher l'anomalie cytogénétique caractérisant le lymphome folliculaire c'est-à-dire la translocation  $t(14;18)(q32;q21)$  présente dans plus de 85% des cas par FISH (hybridation in situ en fluorescence) ou biologie moléculaire.

## 2 - Numération Formule Sanguine (21)

Les patients peuvent présenter une hyperleucocytose ( $> 10\text{G/L}$ ) par hyperlymphocytose ( $> 4\text{G/L}$ ) parfois très élevée ( $> 50\text{G/L}$ ). Dans ce cas, il est possible que l'automate qui réalise l'hémoigramme indique par une alarme la présence de blastes ou de cellules lymphoïdes anormales dans le sang du patient. Si le patient présente une splénomégalie et/ou un envahissement médullaire (peu fréquent au diagnostic), il pourra s'y ajouter une thrombopénie franche ( $<100\text{G/L}$ ) et/ou une neutropénie ( $<2\text{ G/L}$ ).

## 3 - Analyse microscopique du frottis sanguin (21)

Deux types de cellules pourront être observés sur un frottis sanguin. Le premier type cellulaire, le plus fréquent est le type "centrocyte". Ces cellules, ressemblant très fortement aux petits lymphocytes physiologiques donc de taille habituelle entre 8 et 12 micromètres avec, un rapport nucléo-cytoplasmique (N/C) proche de 1, très peu de cytoplasme clair sans, et un noyau à chromatine mature, dense. Toutefois, ce clone se distingue de ces petits lymphocytes par un sillon partageant le noyau lui donnant un aspect dit "en grain de café" (Figure 10).

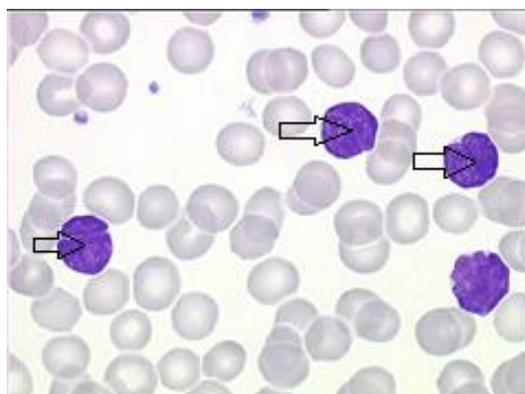


Figure 14 -Photographie d'un centrocyte dans le sang circulant (15)

Le deuxième type cellulaire est beaucoup moins fréquent et est de type "centroblaste", il s'observe plutôt sur les cyto-ponctions ganglionnaires et un peu sur les ponctions médullaires. Ce type de cellule ressemble plus à un lymphoblaste. Il s'agit donc d'une cellule d'assez grande taille (entre 20 et 25 micromètres) avec un rapport nucléo-cytoplasmique proche de 0,7, un noyau irrégulier et une chromatine immature et multi-nucléolée (de 2 à 5 nucléoles) (Figure 11).

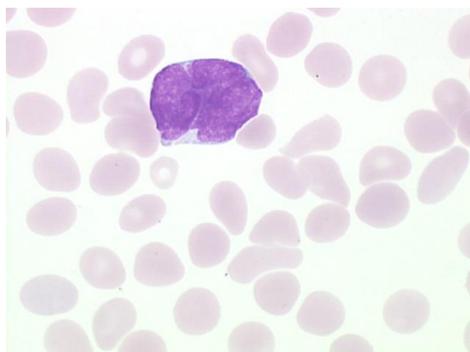


Figure 15 - Photographie d'un centroblaste dans le sang circulant (15)

L'observation de ces cellules au frottis sanguin orientera le diagnostic vers une biopsie ganglionnaire pour confirmer le diagnostic de lymphome folliculaire. L'utilisation de la cytométrie en flux est recommandée dans le diagnostic de ce type d'hémopathie lymphoïde à petites cellules dès qu'il y a essaimage de cellules dans le sang. Les cellules tumorales expriment alors une immunoglobuline de surface, le plus souvent une IgM, parfois une IgG, plus rarement une IgA, et les marqueurs pan-B, CD19, CD22, CD20, CD79 ainsi que le CD10, marqueur des cellules centro-folliculaires.

## ***V - Formes particulières de lymphome folliculaire d'après la classification de l'OMS 2016***

### **1 - Néoplasie folliculaire *in situ* (FLIS) et de type duodéal**

Le lymphome folliculaire *in situ* est renommé néoplasie folliculaire *in situ* en raison de son faible risque de progression vers un lymphome (21). Il possède la translocation t(14;18)(q32;q21), donc il exprime Bcl2. Il exprime également CD10 et le domaine constant CDR3 de l'Ig M de surface contient le motif séquentiel N-X-S/T (motif glycosylé) utile pour l'interaction avec les lectines présentes dans microenvironnement. Ces cellules dériveraient de cellules B centrogerminatives mémoires de faible affinité mais seraient localisées dans une zone ganglionnaire sans essaimage. Il est désormais considéré comme l'entité clinique la plus précoce du LF, se manifestant par une colonisation partielle des centres germinatifs, et progressent vers un lymphome folliculaire dans 5% des cas.

Le lymphome folliculaire duodéal ou D-FL exprime les marqueurs CD20, CD79a, CD10, BCL-6, BCL-2, BACH-2, n'exprime pas les marqueurs CD5, CD23, CD43, BCL-1, MUM-1, BLIMP-1 et exprime faiblement Ki-67 (indiquant un taux de prolifération bas) (22). Dans cette pathologie, on remarque que le réseau des cellules dendritiques folliculaires constitue moins de 10% du centre germinatif alors que dans les lymphomes folliculaires habituels, il constitue plus de 2/3 de ce centre germinatif. A la manière du lymphome du MALT, sa régression serait fonction de l'éradication de la bactérie *Helicobacter Pylori*. L'activité tumorale d'un D-FL serait surtout due à CCL20 et MadCAM-1 ajoutée à la co-expression de CCL20 et CCR6. Son agressivité est toutefois plus faible que le LF avec un taux de survie de 60 à 80% au bout de 10 ans après radiothérapie. En raison de son excellente évolution, les patients sont souvent suivis dans une stratégie de « wait and watch ».

### **2 - Le lymphome folliculaire de type pédiatrique**

Il s'agit d'une forme très rare de lymphome folliculaire, difficile à diagnostiquer et qui survient plus fréquemment chez l'enfant et l'adulte jeune (23). Cette variante est d'agressivité plus faible que le lymphome folliculaire. L'excision du ganglion lymphatique révèle un effacement de l'architecture nodale avec une population lymphoïde infiltrée atypique, multinucléée, avec un nucléole proéminent. Ces cellules sont CD20+, CD10+, Bcl-6+ mais CD3- et Bcl-2-. L'indice de prolifération évalué par le marqueur Ki-67 se situe entre 80 et 90%.

### 3 - Le lymphome folliculaire d'architecture diffuse avec délétion 1p36 non spécifique

La délétion 1p36 est assez fréquente dans les tumeurs épithéliales, neuronales et hématologiques (24). Elle n'a pas de rôle précis dans la progression tumorale mais plutôt dans son initiation et est évocatrice de mauvais pronostic. Il s'agit d'un critère indépendant qui augmente le risque de transformation. En effet, le locus 1p36 code pour les gènes TP73 qui sont fréquemment mutés. Les différents isoformes des protéines de ces gènes sont :

- TAp73 qui est pro-apoptotique
- ΔNp73 qui est anti-apoptotique

On observe que lorsque TP73 est muté :

- Une augmentation de l'expression de ΔNp73
- Une augmentation de l'expression du rapport ΔNp73/TAp73
- Une caspase-3 clivée plus rare
- Une expression de Ki-67 et de PCNA plus importante

### 4 - Le lymphome à grandes cellules avec réarrangement d'IRF4

Touchant l'enfant et l'adulte jeune, il est le plus souvent localisé à la tête et au cou et se caractérise par une importante prolifération de grands lymphocytes B CD20+ coexprimant MUM-1 et BCL-6 (25). Ce type de lymphome est une entité provisoire. Il touche davantage la lignée des lymphocytes T que les B mais peut également toucher la lignée myéloïde. Le réarrangement de IRF4 entraîne un immunophénotype très immature. Il y aurait un lien entre le niveau d'expression des taux d'IRF4 et les rechutes. Ce lymphome est considéré comme plus agressif que les lymphomes folliculaires de type pédiatrique, toutefois leur évolution sous traitement est favorable et ces lymphomes sont considérés comme de bon pronostic.

## ***VI - Diagnostic différentiel***

### 1 - L'hyperlymphocytose réactionnelle

On en distingue 2 types :

- L'hyperlymphocytose infectieuse (21): à la suite d'une coqueluche, maladie de Carl Smith. Ces maladies sont plutôt infantiles, à profil polyclonal, assez brutales et n'excédant pas quelques semaines.
- Les syndromes mononucléosiques : De même que pour le cas précédent, on ne touche pas la même tranche d'âge et dans la majorité des cas, on se situe à la puberté. Ces syndromes mononucléosiques sont déclenchés par des virus (EBV (virus d'Epstein Barr), CMV (Cytomégalovirus) et le VIH (Virus de l'Immunodéficience Acquise)) ou des parasites (*Toxoplasma gondii*). Au niveau du frottis sanguin, on observera de grands lymphocytes hyperbasophiles très hétérogènes.

## 2 - Les hémopathies lymphoïdes chroniques (21)

Le lymphome folliculaire est à différencier des autres LNH et de la LLC

- Lymphomes à cellules du manteau
- Lymphomes à cellules b de la zone marginale
- Lymphome Diffus de la Pulpe Rouge de la Rate (LPDRR)
- Leucémie Lymphoïde Chronique
- Lymphome Diffus à Grandes Cellules B à profil centro-germinatif
- Lymphomes à cellules T de l'adulte

### a - Leucémie Lymphoïde Chronique

Il est possible de distinguer la leucémie Lymphoïde chronique (LLC) d'un lymphome folliculaire par l'aspect des lymphocytes sur le frottis sanguin (Figure 12) et un immunophénotypage lymphocytaire sanguin des marqueurs du score de Matutes. Ce score attribue un point ou non pour chacun des marqueurs suivants : CD5, CD23, CD22(ou CD79b), FMC7 et Ig de surface selon le tableau II. On obtient ainsi un score compris entre 0 et 5. Une LLC aura un score de 4 ou 5. Seulement 5% des LLC ont un score de 3 et un score inférieur à 3 exclu la possibilité d'une LLC.

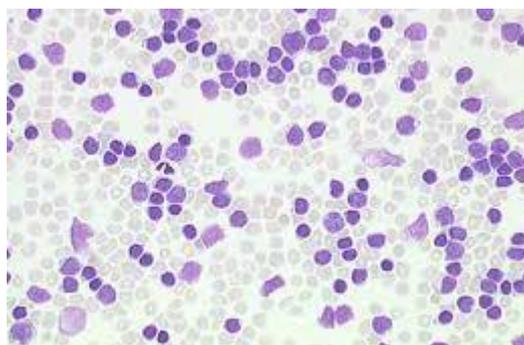


Figure 16 - Frottis d'une LLC avec ombres de Gumprecht (27)

Tableau II - Calcul du score de Matutes (15)

antigène	attribuer 1 point si	0 point si
CD5	+	-
CD23	+	-
CD22 (ou CD79b)	faible expression	expression non faible
FMC7	-	+
Ig de surface	faible expression	expression non faible

*b - Lymphome à cellules B de la zone marginale :*

- Type ganglionnaire : il s'agit d'un type de lymphome assez peu fréquent. Il y a rarement dissémination sanguine et médullaire, il est diagnostiqué souvent à un stade avancé. On peut observer parfois un pic d'Ig monoclonale sérique (10% des cas). Il ne dispose pas de particularités cytogénétiques particulières hormis des trisomies telles qu'un chromosome 3, 7, 12 ou 18 supplémentaire ou des amplifications (+1q, +3q, +7p). Il peut être difficile à diagnostiquer par rapport à un lymphome folliculaire n'exprimant pas la translocation caractéristique t(14;18)(q32;q21) soit 10 à 15% des cas.
- Type splénique : il ne représente que 2% des lymphomes de type B. Son origine est post-centrogerminative, les IgVH sont mutés dans 70% des cas. Au frottis, on constate plusieurs aspects :
  - Un aspect assez banal proche d'une LLC type lymphoïde avec ou sans excès de cellules éclatées ou ombres de Gumprecht.
  - Un aspect lymphoïde mais dont le noyau cette fois est en forme de fer à cheval type monocytoïde (Figure 13).

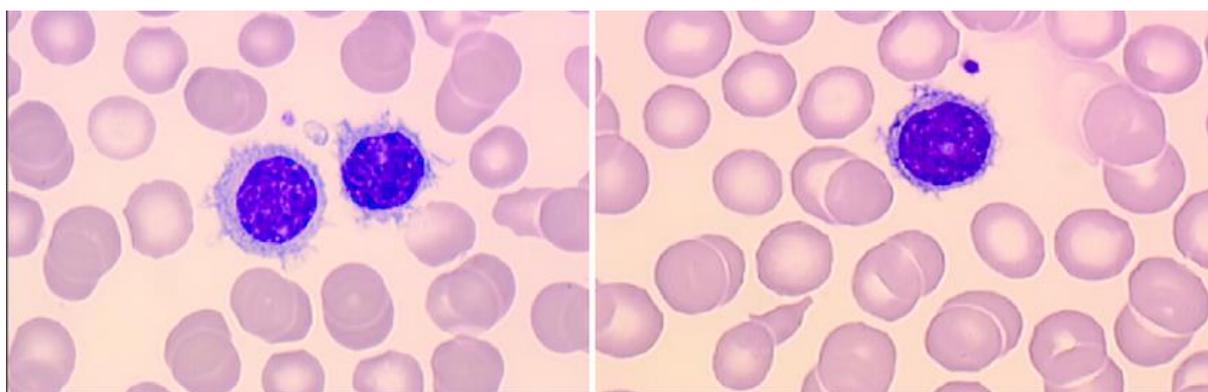
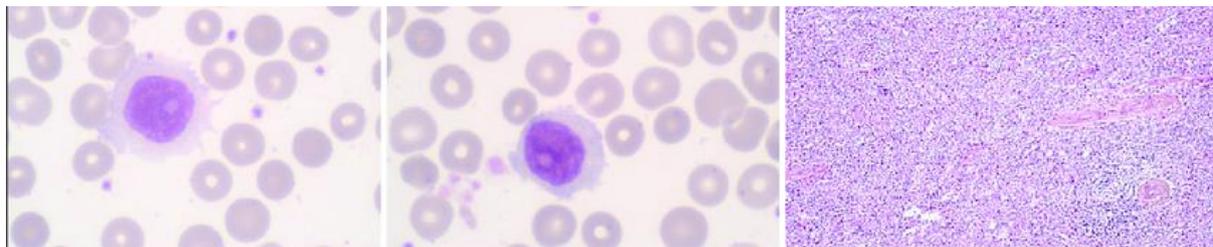


Figure 17 - Lymphome splénique de la zone marginale (28)

Ces aspects pouvant être mêlés avec des lymphocytes de type "villeux". Dès que cela atteint un taux supérieur à 20%, le lymphome est qualifié de splénique à lymphocytes villeux. Au phénotypage, ces cellules sont en général : CD5-, CD23-, CD43-, CD10- et CD180++, ce qui correspond à un profil de cellules quiescentes post-germinatives. Dans un tiers des cas, on constate, à l'électrophorèse des protéines sériques, la présence d'un pic d'Ig IGM ou IGG (jusqu'à 30 à 50g/L). En cytogénétique, beaucoup d'anomalies sont observées mais elles ne sont pas caractéristiques : trisomie 3 ou partielle (3q), rarement gain de 12p, délétion ou translocation de 7q32 voire encore plus rarement une translocation de t(11;14)(q13;q32). En biologie moléculaire : on constate des mutations de NOTCH2 (20% des cas), dans la voie de NF-kB (35% des cas) et de KLF2 (Krueppel-like factor 2) (30% des cas). Une des caractéristiques est la splénomégalie importante avec une rate d'au moins 400 à 500 g. Un lymphome de la zone marginale avec une rate de poids inférieur est assez rare. Lors de la biopsie ostéo-médullaire, une infiltration sinusoidale associée à une infiltration interstitielle et nodulaire sera observée.

**c - Lymphome Diffus de la Pulpe Rouge de la Rate (LPDRR)**

Dans ce cas, on observe une morphologie des cellules sanguines proches de celles du lymphome villeux avec toutefois des cellules parfois plus grandes et d'avantage nucléolées (Figure 14). Un score immunologique basé sur 5 marqueurs (CD11c, CD22, CD76, CD27 et CD38) a été développé. Il est dans le LPDRR entre 3 et 5 et dans le lymphome de la zone marginale entre 0 et 2.



*Figure 18 - Lymphome Diffus de la Pulpe Rouge de la Rate (28)*

**d - Lymphome du Manteau**

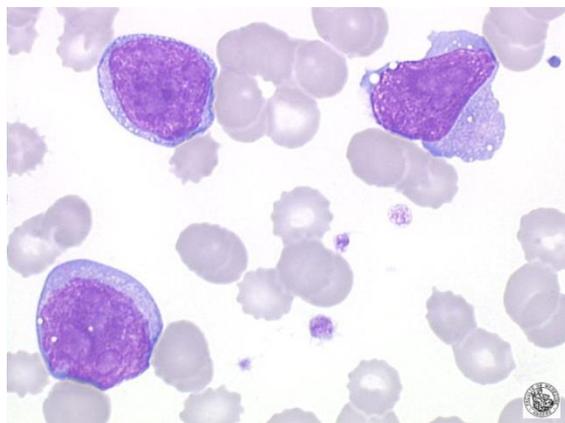
Dans ce lymphome, on observe fréquemment une anémie modérée et une hyperlymphocytose. Les cellules du lymphome du manteau sont des cellules à la chromatine discrètement immature, au noyau irrégulier à l'aspect folié et encoché et avec un rapport nucléo-cytoplasmique (N/C) proche de 1 (Figure 15). Les cellules peuvent également avoir un aspect blastoïde, ce sont des cellules assez grandes 15 à 25 micromètres avec un rapport nucléo-cytoplasmique proche de 1, une chromatine immature avec ou sans nucléole visible. L'immunophénotypage est en général : CD5+, CD43+, CD23- et CD200- (ou très faiblement positif). Au niveau cytogénétique, on observe une translocation assez fréquente, la t(11;14)(q13;q32) plaçant le gène Bcl1 (cycline D1) sous le contrôle du domaine variable des chaînes lourdes des Ig favorisant la progression dans le cycle cellulaire. Les caryotypes sont en général assez complexes avec des délétions 17p et des mutations dans TP53 et NOTCH1/2.



*Figure 19 - Lymphome du manteau (29)*

**e - Lymphome Diffus à Grandes Cellules B à profil centro-germinatif (ou DLBCL-GCB)**

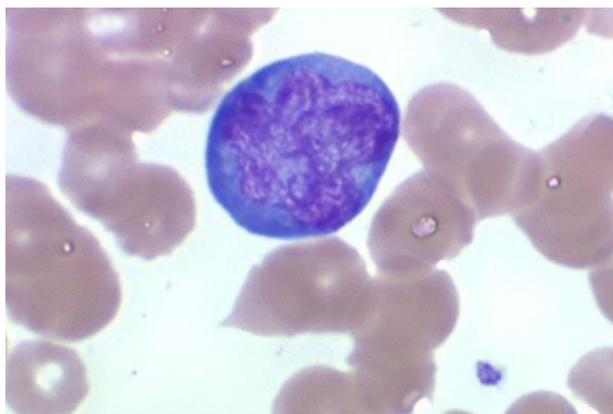
Ce lymphome se rapproche du profil d'un lymphome folliculaire avec un rôle important de Bcl6 (Figure 16). Un modèle murin de translocation entraînant la mise sous contrôle de BCL6 par le gène IgH entraîne dans 75% des cas un DLBCL. Dans la plupart des cas, les lymphomes folliculaires sont BCL2+, BCL6- mais peuvent devenir BCL6+ alors que les DLBCL-GCB sont BCL6+..



*Figure 20 - Dissémination sanguine d'un DLBCL (15)*

f - Lymphomes à cellules T de l'adulte

Il s'agit essentiellement du syndrome de Sézary et du Mycosis fungoïdes, caractérisés, pour le syndrome de Sézary, par une hyperlymphocytose modérée, absente dans le Mycosis fungoïdes. Dans le sang, ces cellules dites "de Sézary" peuvent atteindre 1G/L dans le syndrome de Sézary. Au frottis sanguin, on observe des cellules anormales avec un cytoplasme clair sans inclusions avec un noyau à chromatine claire avec 1 à 3 encoches en "coup d'ongle" mais d'aspect cérébriforme (Figure 17). Le phénotype lymphocytaire est CD4+, CD8-.



*Figure 21 - Expression sanguine d'une cellule de Sézary (30)*

## Partie C      Prise en charge et traitement

### 1 - *Le bilan pré-thérapeutique (19)*

Pour optimiser le traitement d'un lymphome folliculaire, il est indispensable de se renseigner sur :

- Le stade de la maladie (localisée ou disséminée)
- L'importance de la masse tumorale (faible ou forte)
- L'état général du patient et ses éventuels facteurs de comorbidités.

#### 1 - **Le bilan clinique et d'extension**

Le médecin traitant recherchera les signes généraux tels que la fièvre, un amaigrissement et des sueurs nocturnes, des antécédents d'hémopathies personnels ou familiaux, une exposition à des substances particulières (comme les pesticides agricoles) et évaluera le risque infectieux. Pour évaluer l'état clinique, il utilisera, par exemple, l'échelle ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) ou échelle de Karnofsky (Annexe 1). Elle consiste à évaluer l'état de santé général et les activités du quotidien effectuées par des patients atteints de cancer. Le médecin explorera également les différentes aires ganglionnaires superficielles (nombre et taille respective) et de la cavité buccale notamment avec l'anneau de Waldeyer et établira un schéma récapitulatif de l'ensemble des aires atteintes (Figure 18).

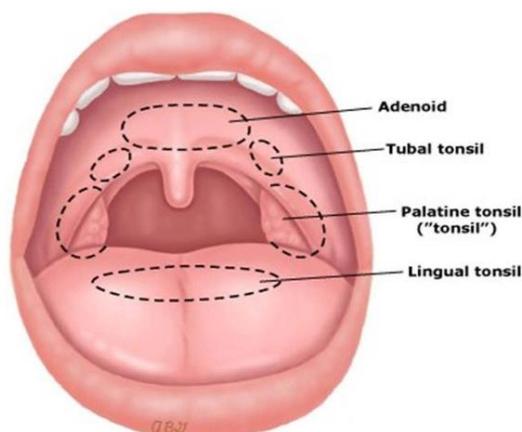


Figure 22 - Anneau de Waldeyer (31)

Il recherchera une hépatomégalie et une splénomégalie. Une étude des fonctions rénales et hépatiques devra être réalisée ainsi que de la fonction cardiaque par échographie avec étude de la fraction ventriculaire gauche

### a - Bilan biologique

Plusieurs paramètres permettront d'évaluer le stade de la maladie, sa progression et la capacité de l'individu à éliminer les traitements disponibles en vue d'une éventuelle prise en charge :

- L'hémogramme, vu précédemment, de sorte surtout à détecter une thrombopénie ou une neutropénie (signe d'une splénomégalie ou moins fréquemment d'un envahissement massif de la moelle osseuse si le diagnostic est fait à un état avancé) entrant dans les classifications pronostiques
- L'urémie, la créatininémie, l'uricémie pour évaluer la fonction rénale
- Les concentrations sériques de LDH et beta2-microglobulinémie (leur taux élevé indique une masse tumorale importante)
- La sérologie VIH, les hépatites B et C sont à prendre en compte si le patient doit utiliser une thérapie à base d'immunosuppresseurs. Une infection virale initialement contrôlée peut se réactiver.
- Une électrophorèse des protéines sériques

Dans le cas du lymphome folliculaire, on pourra identifier un pic monoclonal dans la zone des gamma protéines. Il est possible également de trouver une augmentation légère des alpha2 protéines correspondant à des paramètres inflammatoires augmentés. Ce pic anormal dans la zone gamma conduira à la réalisation d'une immunofixation des protéines sériques pour le caractériser.

### b - La biopsie ostéomédullaire (31)

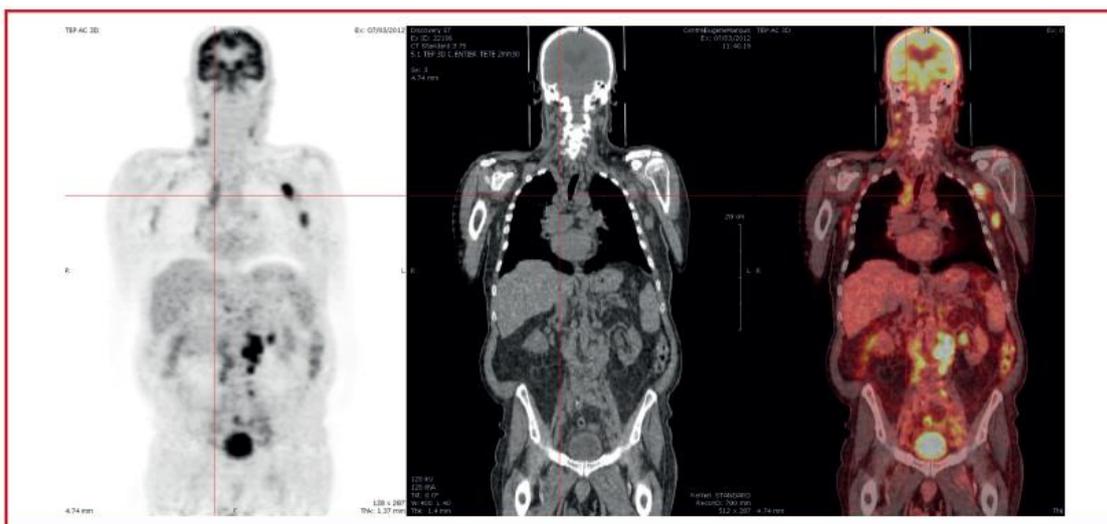
De manière à détecter l'atteinte médullaire très fréquente dès le diagnostic, elle est réalisée en général de manière systématique. Elle consiste en un prélèvement d'un cylindre ostéo-médullaire. Les coupes ensuite réalisées permettent une analyse fine du tissu hématopoïétique et du stroma médullaire. Elle est réalisée au niveau de l'épine iliaque postérieure ou exceptionnellement antérieure, mais jamais au niveau du sternum. L'aspect normal du tissu prélevé est rouge avec un fin réseau trabéculaire blanchâtre. En cas de moelle hypocellulaire, on ne voit pas de moelle rouge. Le cartilage est blanc et lisse. L'os cortical est blanc. Un aspect marbré peut indiquer un remplacement tumoral ou granulomateux.

### c - Le scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien

Le principe est de produire des images de coupes transversales du corps humain à des fins diagnostiques. Seront surtout recherchées des anomalies non détectables en radiologie ou à l'échographie. Pour mettre en évidence une atteinte splénique ou hépatique avec une bonne sensibilité, il est possible d'injecter en intraveineux un produit de contraste de sorte à différencier les structures ganglionnaires des vaisseaux sanguins. De même, pour le scanner abdominal, il est possible d'injecter un opacifiant pour différencier d'éventuelles masses abdominales des anses intestinales.

d - Le TEP (ou Tomographie par émission de positons)

Cet examen, non systématique dans ce contexte, consiste à injecter dans le sang du patient un traceur, souvent du glucose marqué le 18F FDG. Le glucose se répartit de manière physiologique à travers les organes les plus consommateurs comme le cerveau et le muscle cardiaque ou de manière anormale dans les tissus cancéreux. Le 18F émettra un positon qui sera neutralisé en rencontrant un électron produisant deux photons gamma qui seront détectés par des capteurs situés tout autour du patient. Le TEP vient en complément du scanner ou tomodensitomètre à rayons X et permet d'apporter une image fonctionnelle à la localisation anatomique du lymphome déjà connue (Figure 19). Il est un examen important autant lors du bilan d'extension initial que pour mettre en évidence une maladie résiduelle active et pour juger précocement de l'efficacité du traitement.



*Figure 23 - Images obtenues par PET lors d'un bilan initial chez un individu à foyers d'hyperfixation cervicaux, axillaires gauches, médiastinaux et rétro-péritonéaux (19)*

## 2 - Conclusion du bilan pré-thérapeutique

A la suite de la collecte des informations, il sera possible de préciser le stade d'extension du lymphome, comme pour tous les LNH, selon la classification d'Ann Arbor (Figure 20).

### classification de Ann Arbor

<b>stade I</b>	<b>une seule région ganglionnaire atteinte</b>
<b>stade II</b>	<b>≥ 2 régions ganglionnaires atteintes du même côté du diaphragme</b>
<b>stade III</b>	<b>atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme (rate assimilée à une aire ganglionnaire)</b>
<b>stade IV</b>	<b>atteinte d'un ou plusieurs organes extraganglionnaires avec ou sans atteinte ganglionnaire</b>

**A ou B** : absence (A) or présence (B) de signes généraux d'évolutivité

**E** : atteinte viscérale contiguë à une atteinte ganglionnaire

#### \* modifications de Cotswolds (1989)

- médiastin supérieur + moyen + inférieur = une seule région
- hiles considérés indépendamment du médiastin
- stades II : mentionner le nombre d'aires atteintes (ex. II3)
- stades III : III1 et III2
- une seule atteinte extraganglionnaire = stade IE

Figure 24 - Classification d'Ann Arbor (33)

Les scores FLIPI-1 et 2 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) sont utilisées à visée pronostique (Tableau III).

*Tableau III - Scores FLIPI et FLIPI-2 (33)*

Risk factors	Risk group	No. of factors	Outcome, %	
			5-y OS	10-y OS
<b>FLIPI</b>	Low	0-1	91	71
Age $\geq$ 60 y				
Stage III/IV	Intermediate	2	78	51
Hemoglobin <12 g/dL				
LDH elevated	High	3-5	53	36
>4 nodal sites				
			3-y PFS	5-y PFS
<b>FLIPI-2</b>	Low	0	91	80
Age $\geq$ 60 y				
B2M elevated	Intermediate	1-2	69	51
Hemoglobin < 2 g/dL				
BM involvement	High	3-5	51	19
Lymph node diameter >6 cm				

Le FLIPI-1 demeure l'indice pronostique de référence élaborée avant l'arrivée du rituximab tandis que le FLIPI-2 s'inscrit après son arrivée et est plutôt utilisé dans le suivi d'un traitement. L'importance de la masse tumorale s'évalue d'après les critères du GELF (Groupe d'Etude du Lymphome Folliculaire) :

Ainsi, la présence d'au moins un des critères suivants conduit à considérer le lymphome folliculaire comme étant de masse tumorale importante :

- Masse ganglionnaire ou extra-ganglionnaire > 7 cm dans son plus grand diamètre
- Symptômes B
- Taux de LDH supérieur à la normale
- Taux de Béta2-microglobuline supérieur à la normale
- Envahissement d'au moins 3 sites ganglionnaires (chacun > 3 cm dans son plus grand diamètre)
- Splénomégalie symptomatique
- Syndrome compressif
- Epanchement pleural ou péritonéal

Depuis 2015, on voit également apparaître un nouveau critère pronostique, il s'agit du m7-FLIPI tenant compte du statut mutationnel de 7 gènes souvent retrouvés mutés dans le lymphome folliculaire : EZH2, ARID1A, EP300, FOXO1, MEF2B, CREBBP et CARD11.

## II - Les différentes thérapeutiques utilisées

### 1 - Le rituximab (Mabthera®, Rituxan®)

#### a - Classe Thérapeutique

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain de type IgG1 dirigé contre un épitope du récepteur de surface CD20 (35).

#### b - Mécanisme d'action (35)

L'anticorps se fixe sur un épitope du récepteur de surface CD20 présent sur les lymphocytes B dès le stade pré-B jusqu'au stade mature. Il ne cible pas par contre les stades plasmocytes dépourvus d'Ig de surface ni les stades antérieurs au stade pré-B. Le CD20 est situé sur la plupart des cellules B saines et tumorales d'où son rôle important dans les LLC et LNH de type B indolents (Figure 21). En se fixant :

- Il induit une apoptose par voie mitochondriale (cytochrome C) en utilisant la voie de la caspase 3
- Il agit par cytotoxicité dépendante du complément. Il va y avoir liaison du fragment C1q du complément au niveau du deuxième domaine constant de la grande chaîne lourde de l'IgG1. Cela entrainera une lyse tumorale rapide mais également des effets indésirables rapides dus aux relargages de cytokines comme l'IL-6 dans le sang
- Il agit également par ADCC. Par l'intermédiaire du fragment Fc des Ig, les cellules possédant les récepteurs FcγRIII, comme les cellules NK et les macrophages, vont pouvoir spécifiquement participer à l'éradication des cellules tumorales. Les cellules NK relargueront des perforines et granzymes B et les macrophages phagocyteront les cellules ciblées.

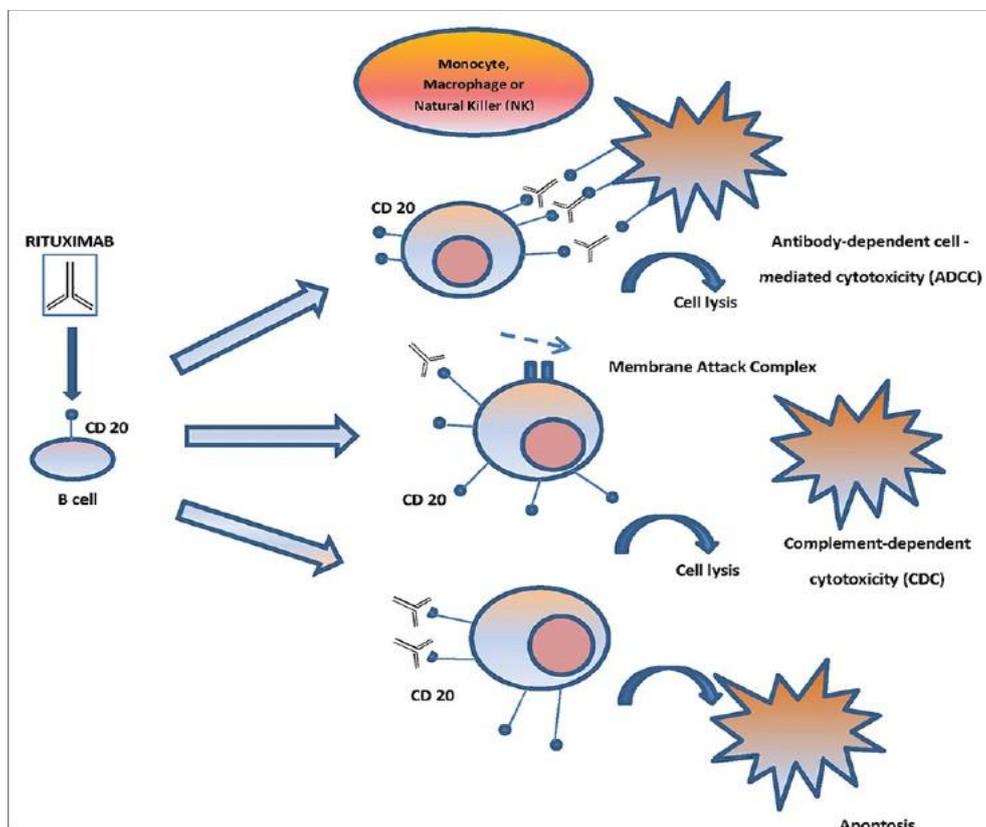


Figure 25 - Mécanisme d'action du rituximab (36)

**c - Indications dans la maladie**

Le rituximab est utilisé :

- En première ligne en association à une chimiothérapie de préférence en phase d'initiation de traitement pour les stades III et IV (par exemple le R-CHOP incluant le rituximab (Mabthera®), le cyclophosphamide (Endoxan®), la doxorubicine (Adriblastine®) et la prednisone (Cortancyl®)).
- En première ligne en monothérapie en phase de consolidation après la phase d'initiation en association à une chimiothérapie
- En deuxième ligne et phase de transformation notamment en DLBCL mais jamais en monothérapie en phase d'initiation
- En association avec le Zevalin® en radio-immunothérapie

**d - Effets secondaires**

Fréquents	Plus rares
Réactions allergiques (fièvre, frissons, bronchospasme, hypotension, etc...) entraînant exceptionnellement l'arrêt du traitement	Pneumonies interstitielles immuno-allergiques cortico-sensibles
Réactions cytokinique (fièvre, dyspnée, hypotension, etc) plus fréquentes en fonction de l'importance de la lyse tumorale	Neutropénies (pouvant survenir 1 à 5 mois après traitement), thrombopénies et anémies transitoires
Infections essentiellement virales (réactivations d'hépatite B, répllication virale de HCV augmentée, méningo-encéphalites virales à échovirus, érythroblastopénies à parvovirus B19, réactivations à CMV)	Hypogammaglobulinémies
	Maladie sérique
	Uvéite
	Réactions cutanées bulleuses
	Vascularites

**e - Contre-indications**

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients
- Infection sévère évolutive
- Insuffisance cardiaque sévère (classe IV de NYHA)
- Vaccin anti-amaryl

f - Déroulement de la perfusion

- Bilan pré-thérapeutique : numération formule sanguine (NFS), ionogramme, urémie, créatininémie, bilan hépatique complet, VS, CRP, sérologies VHB, VHC, VIH, dosage de beta-HCG si femme en âge de procréer, électrocardiogramme, une radiographie du thorax et éventuellement une échographie du cœur.
- Pré-médication 30 minutes avant la perfusion de rituximab, faite exclusivement à l'hôpital : Paracétamol 1g, Polaramine IV 1 ampoule de 5mg et Solumédrol IV 100mg
- Pendant la perfusion : Contrôle de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle, de la température toutes les 15 minutes jusqu'à la fin de la perfusion.
- Avant chaque perfusion, un contrôle de la NFS et un dosage de CRP doivent être réalisés.

## 2 - Le cyclophosphamide (Endoxan®)

### a - Classe thérapeutique

Le cyclophosphamide est un agent alkylant bi-fonctionnel de type oxazophosphorine. Il appartient à la famille des moutardes azotées (38).

### b - Mécanisme d'action

Il s'agit d'une prodrogue n'agissant qu'après activation dans l'organisme par les microsomes hépatiques. Le cyclophosphamide est transformé en 4-hydroxy-cyclophosphamide qui sera en équilibre avec la forme aldo de ce composé (Figure 22). Ce dernier composé sera dégradé en acroléine (responsable principalement de la toxicité vésicale par élimination principalement urinaire) et du véritable composé actif, la moutarde phosphoramidate (responsable de la toxicité des cycles en mitose cellulaire). Par contre le cyclophosphamide n'agit pas sur les cellules en phase G0.

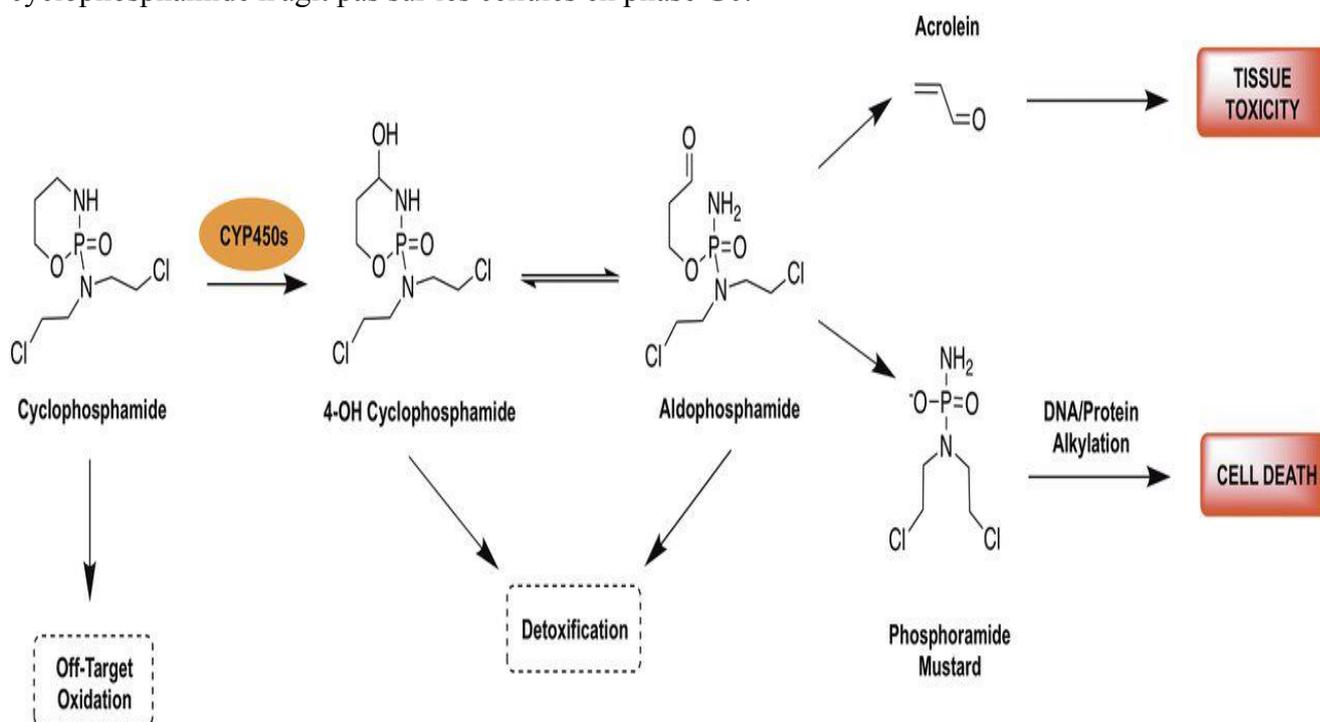


Figure 26 - Mécanisme d'action du cyclophosphamide (38)

### c - Indications dans la pathologie

Le cyclophosphamide peut être utilisé lors du choix de traiter par chimiothérapie chez les patients naïfs ou en rechute mais le plus souvent en association avec des anticorps monoclonal anti-CD20.

*d - Effets indésirables*

Assez Fréquents	Plus rares
Infectieux	Allergies
Neutropénie et leucopénie sévères	Toxicité pulmonaire (pneumopathies interstitielles, fibroses pulmonaires)
Nausées, vomissements	Thrombopénie
Inflammation des muqueuses buccales (stomatites, mucites)	Toxicité cardiaque
Saignements urinaires après traitement	Toxicité pour les glandes sexuelles (aménorrhée, azoospermie)
Perte des cheveux réversible (alopécie)	Favorise l'apparition de tumeurs secondaires

*e - Contre-indications*

- Hypersensibilité au cyclophosphamide, à l'un de ses métabolites ou à l'un des excipients
- Infections aiguës
- Aplasie ou dépression médullaire avant traitement
- Infection des voies urinaires
- Toxicité urothéliale aiguë due à une chimiothérapie cytotoxique ou une radiothérapie
- Obstruction de l'écoulement urinaire
- Allaitement
- Grossesse
- Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace

**3 -** L'hydroxyadriamycine ou doxorubicine

**a -** Classe thérapeutique

La doxorubicine appartient à la famille des anthracyclines et apparentés, il s'agit d'un antinéoplasique cytostatique (40).

**b -** Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action exact de la doxorubicine n'est pas connu. On pense qu'elle joue un rôle dans l'inhibition de l'ADN, de l'ARN et de la synthèse protéique. La doxorubicine bloquerait ainsi l'activité de la topoisomérase 2.

**c -** Indications dans la maladie

Dans tous les cas où un traitement est justifié, la doxorubicine peut être utilisée en phase d'initiation de première ou deuxième ligne ou en phase de transformation du lymphome folliculaire. Elle n'est jamais utilisée en monothérapie.

**d -** Contre-indications

- Insuffisance cardiaque (la doxorubicine comme les anthracyclines possède une toxicité cardiaque à faible dose).
- Grossesse
- Allaitement.
- Vaccination contre la fièvre jaune.

**e -** Effets secondaires

Fréquents	Plus rares
Stomatites	Troubles hydroélectrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie)
Hypoplasie médullaire	Insuffisance cardiaque rebelle résistante aux traitements habituels si dose totale de doxorubicine inférieure à 550mg/m <sup>2</sup>
Immunodépression rapidement régressive	Leucémies secondaires (LAM2, 3, 4)
Alopécie réversible	
Aménorrhée, azoospermie	
Fièvre	
Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales	
Troubles à l'ECG : Allongement de l'espace QT	
Insuffisance cardiaque rebelle résistante aux traitements habituels si dose totale de doxorubicine dépassant les 550mg/m <sup>2</sup>	

*f - Posologie et forme galénique*

En général, dans les protocoles thérapeutiques, la dose injectée est de 40 à 75mg/m<sup>2</sup> en 3 à 5 min après reconstitution dans de l'eau pour préparations injectables ou du chlorure de sodium à 0,9% isotonique ou dans une solution de glucose. L'injection a lieu en une fois ou 2 à 3 fois durant la journée et peut même être répartie sur 2 à 3 jours.

La doxorubicine existe sous 2 formes :

- Une forme de lyophilisat pour usage parentéral à 10 mg ou 50 mg à conserver à température ambiante mais à l'abri de la lumière.
- Une forme de solution injectable à 10mg/5mL ou 25mg/10mL à conserver dans le réfrigérateur entre 2 et 8°C et à l'abri de la lumière.

#### 4 - La vincristine (Oncovin®)

##### a - Classe thérapeutique

La vincristine est un antinéoplasique de la famille des vinca-alcaloïdes (41).

##### b - Mécanisme d'action

Il s'agit d'un poison du fuseau mitotique. Il intervient en se liant à la tubuline pour empêcher sa polymérisation en microtubules et permet également la dépolymérisation des microtubules préexistants. Ce poison mitotique peut également agir sur la synthèse de l'ARN, d'ADN, de l'AMPc, la biosynthèse des lipides et l'ATPase de transport de Ca<sup>2+</sup> calmoduline-dépendante.

##### c - Indications dans la maladie

La vincristine peut être utilisée lorsque la chimiothérapie est nécessaire en phase d'initiation en première ligne ou après rechute en association et jamais en monothérapie dans le traitement du lymphome folliculaire.

##### d - Contre-indications

Absolues	Relatives
Neuropathie périphérique sévère	Vaccins vivants atténués
Vaccin contre la fièvre jaune	Itraconazole
Phénytoïne à visée prophylactique	Femme enceinte
Femme qui allaite	

##### e - Posologie et forme galénique

Pour les adultes, la posologie est mensuelle et est de 1,4mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle en IV rapide de 5 à 10 min dilué à partir de poches de 50 à 100 mL. La dose est à diviser par 2 en cas d'insuffisance hépatocellulaire avec une bilirubine conjuguée d'une valeur supérieure à 10 fois la normale.

f - Effets indésirables

Assez Fréquents	Rares	Exceptionnels
Alopécie	Hypersensibilité : anaphylaxie, rash, œdèmes	Hypersensibilité : urticaires, bronchospasmes
Toxicité neurologique	Toxicité hématologique : anémie, leucopénie, thrombopénie surtout chez les personnes ayant une atteinte médullaire	
Effets gastro-intestinaux : Nausées, vomissements, diarrhée, nécroses et/ou perforations intestinales	Hyponatrémie : restriction hydrique dans ce cas	
	Toxicité cardiaque : quelques cas d'ischémie myocardique	
	Toxicité pulmonaire : dyspnées, bronchospasmes sévères	
	Céphalées	
	Fièvres	
	Troubles tensionnels	
	Myalgies	
	Azoospermie	

## 5 - Les glucocorticoïdes de synthèse

Il s'agit de la prednisone (Cortancyl®), de la méthylprednisolone (Solumedrol®) de la dexaméthasone et de la bétaméthasone.

### a - Classe Thérapeutique

La prednisone appartient à la famille des glucocorticoïdes, dérivés des glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) (42).

### b - Mécanisme d'action

Tous ces dérivés de synthèse possèdent un mécanisme d'action en commun. Ils agissent en régulant l'expression de gènes intervenant dans la fabrication de protéines pro-inflammatoires. Le dérivé de synthèse se fixe à un récepteur nucléaire ubiquitaire appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes. Ce récepteur nucléaire possède 3 domaines fonctionnels :

- Un domaine d'activation du gène (ou de régulation transcriptionnelle)
- Un domaine de liaison à l'ADN
- Un domaine de liaison au ligand

Ce récepteur est présent dans le cytosol de la cellule à l'état inactif complexé à 2 autres protéines (la HSP-90 ou protéine de choc thermique et l'immunophiline). Il y a un équilibre entre forme libre (10 à 20% du dérivé corticoïde) et la forme liée aux protéines plasmatiques. Seule la forme libre est responsable de l'activité pharmacologique. La forme libre traverse la membrane cellulaire par diffusion passive, se lie au récepteur et entraîne la dissociation du complexe ternaire inactif. Cet ensemble ligand-récepteur actif pourra migrer vers le noyau et entraîner une régulation de gènes cibles selon 3 mécanismes distincts :

- Une action transcriptionnelle directe : l'ensemble ligand-récepteur va se lier à un domaine sur l'ADN appelé Glucocorticoïd Response Element (GRE). On aura donc une augmentation de l'expression de protéines anti-inflammatoires (lipocortine-1, interleukine-10 ou la protéine IκB). Il est possible également qu'il y ait liaison à un domaine appelé nGRE entraînant cette fois une régulation négative de la transcription des gènes pro-inflammatoires.
- Une action transcriptionnelle indirecte : On peut observer une interaction de type protéine-protéine entre le récepteur des glucocorticoïdes et des facteurs de transcription comme NF-κB, NF-IL6, AP-1 et STATS conduisant à une inhibition de ces facteurs et donc une transrépression des gènes cibles. Il s'agit du mécanisme d'action principal des glucocorticoïdes.
- Une action sur la structure de la chromatine réduisant l'accès de facteurs de transcription à leurs sites de fixation.

### c - Indications dans le lymphome folliculaire

Les glucocorticoïdes de synthèse sont utilisés en pré-médication, avant la mise-en place du protocole thérapeutique dans le but de diminuer les risques d'allergie, les effets indésirables et pro-inflammatoires des molécules anti-néoplasiques prises à haute dose.

**d - Contre-indications**

Il n'y a pas de véritables contre-indications absolues avec ces médicaments mais plutôt des contre-indications relatives dues à :

- Des viroses actives non contrôlées (herpès, varicelle, zona, hépatites)
- Des états psychotiques non contrôlés par un traitement
- Des vaccins vivants
- Une hypersensibilité à la molécule de glucocorticoïde utilisée
- Un état infectieux non documenté

**e - Posologie et forme galénique**

Les molécules sont utilisées en général pendant 5 jours, par voie orale à la dose de 100 mg/j pour la prednisone en 2 prises, une le matin de préférence vers 8h à 60 mg et une en début d'après-midi de 40 mg et jamais après 16-17h de manière à contredire le moins possible le pic nyctéméral de sécrétion de cortisol et à maintenir la stimulation hypothalamo-hypophysaire.

Les spécialités utilisées dans le traitement du lymphome folliculaire sont

- Cortancyl® en comprimés pour forme orale aux dosages 1, 5 et 20 mg
- Solumedrol® en flacon pour IV lente ou perfusion à 20, 40 et 120 mg
- Solupred® en comprimés pour forme orale soit en effervescent à 5 et 20 mg ou orodispersibles à 5 et 20mg
- Dectancyl® en comprimés pour forme orale à 0,5mg
- Celestene® 0,05% en solution buvable pour forme orale

**f - Différents glucocorticoïdes pour différents usages**

Les glucocorticoïdes ont des effets courts, intermédiaires ou prolongés. Leur pouvoir anti-inflammatoire peut être identique ou augmenté par rapport au cortisol et leur pouvoir minéralocorticoïde est diminué. La prednisone est la forme prodrogue de la prednisolone (donc légèrement plus disponible que la prednisolone)

Glucocorticoïdes	Durée d'action	Effet minéralocorticoïde	Puissance anti-inflammatoire	Equivalence de dose à la prednisone (en mg)
Hydrocortisone (=cortisol)	Courte	1	1	20
Cortisone	Courte	0,8	0,8	25
Prednisone	Intermédiaire	0,8	X4	5
Prednisolone	Intermédiaire	0,8	X4	5
Méthylprednisolone	Intermédiaire	0,5	X5	4
Bétaméthasone	Prolongée	0	X25	0,75
Dexaméthasone	Prolongée	0	X25	0,75

**g - *Effets indésirables, conseils et surveillance associés***

Au-delà d'une semaine à 10 jours de traitement en continu, il y a possibilité de voir apparaître des effets indésirables dus aux propriétés des glucocorticoïdes.

Effets indésirables	Contrôles	Conseils associés
Risque infectieux augmenté	En dehors de l'hôpital : au moindre début de fièvre, d'irritation de la gorge, contacter le médecin traitant et mise en place d'une thérapie adaptée en évitant l'automédication.	Rappeler les conseils d'hygiène (animaux, personnes malades, etc) - Eviter les transports en commun en période endémique Eviter les voyages à l'étranger Être à jour de ses vaccinations
Retard de cicatrisation, atteintes cutanées	Suite à la survenue d'une blessure, retard de cicatrisation à cause d'une inhibition de la prolifération fibroblastique, de la synthèse de collagène et de l'épidermisation. La cicatrisation peut durer plus de 6 semaines si non prise en charge et devenir une plaie chronique	Bien désinfecter la plaie à l'aide d'un antiseptique tel que biseptine ou bétadine (absence d'allergie à l'iode) à l'aide de compresses, puis recouvrir d'un pansement normal (si absence de résultats en 2-3 semaines, contacter le médecin) Etre à jour de ses vaccinations Eviter la dénutrition (compléments alimentaires en dehors des repas de 1 à 2/j)
Hyperglycémie (diabète latent)		Eviter le grignotage - Favoriser l'exercice physique ou 30 min de marche active par jour -Eviter les sucres rapides et favoriser les protéines, suivre les conseils d'une diététicienne si besoin
Fonte musculaire, amyotrophie, rupture tendineuse		Favoriser les protéines - Eviter les sports violents, la compétition - Si douleurs aux talons, contacter le médecin - Eviter certaines classes d'antibiotiques favorisant la rupture tendineuse (Fluoroquinolones)
Hyperlipidémie	Contrôle du taux de triglycérides et de LDL cholestérol qui ont tendance à augmenter sous corticothérapie prolongée. Facteur de risque de maladie cardiovasculaire	Eviter les repas riches en graisses animales, charcuterie, acides gras saturés

Ostéoporose	<p>Rechercher et écarter les autres causes d'ostéopathies fragilisantes</p> <p>Apports calciques et vitamine D</p> <p>Radiographies du rachis si perte de taille <math>\geq</math> à 2cm au cours du suivi ou 4 cm par rapport à l'âge de 20 ans</p> <p>VFA (Vertebral Fracture Assessment) si corticothérapie <math>\geq</math>7,5mg/j pdt plus de 3 mois</p> <p>Mesure de la densité minérale osseuse pour tous les patients débutant une corticothérapie pour une durée de plus de 3 mois, renouvelée chaque année</p> <p>Calcul du score du FRAX ajusté pour une patiente de plus de 50 ans ménopausée ou homme de plus de 50 ans</p>	<p>Prévenir les chutes par un aménagement intérieur adapté</p> <p>Apports calciques et vitamine D (yaourts, produits laitiers)</p>
Inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire risque d'insuffisance surrénalienne	<p>Contrôle de la cortisolémie</p> <p>Si &lt;30ng/mL : insuffisance surrénalienne</p> <p>Si &gt;200ng/mL : cortisolémie normale contrôlée entre 8 et 9h et si entre les deux, nécessité de tests dynamiques</p> <p>Contrôle de l'ACTH à 8h :</p> <p>Si taux normal ou bas insuffisance corticotrope</p> <p>Si taux élevé= insuffisance surrénale primaire</p> <p>Contrôle de l'aldostérone</p> <p>Elle sera normale ou légèrement abaissée en cas d'insuffisance corticotrope</p> <p>Test au synacthène : en injectant 0,25mg de synacthène en IM ou IV, on contrôle au bout d'une heure la cortisolémie et si la réponse est forte, le test est donc positif soit plus de 210ng/mL par contre si la cortisolémie est positive, besoin de poursuivre les tests par celui à la métopirone ou par une hypoglycémie insulinique</p>	<p>Bien prendre la dose de corticoïdes par voie orale si moins de 60mg/j en une fois à 8h le matin, éviter surtout après 16-17h</p> <p>Au-delà de 60mg/j, prise en deux fois, une le matin vers 8h et l'autre à midi au cours du repas</p> <p>En cas d'Insuffisance corticotrope, prise d'un traitement substitutif à base d'hydrocortisone 20 à 30mg/j 2/3 le matin et 1/3 le midi</p> <p>Régime normosodé</p> <p>Pas d'automédication (laxatifs et diurétiques)</p> <p>Doubler la dose d'hydrocortisone si fièvre ou pathologie intercurrente</p> <p>Augmenter la dose si grossesse</p> <p>Connaître les signes d'insuffisance corticotrope (pâleur, céphalées, troubles visuels)</p> <p>Avoir une ampoule d'hydrocortisone injectable de 100mg en IM en cas de vomissements ou malaises</p> <p>Traitement à vie ou jusqu'à récupération en postcorticothérapie</p> <p>Porter une carte de traitement sur soi</p>

		Prévenir tout médecin consulté de cette pathologie
Aménorrhée, altération des fonctions sexuelles		Il peut y avoir modifications du cycle menstruel : cycles plus ou moins longs, des règles plus ou moins abondantes Réversible à l'arrêt de la corticothérapie
Rétention hydrosodée, HTA, hypokaliémie	Contrôle de la kaliémie avec prise possible de Diffu-K ou Kaléorid en cas d'hypokaliémie	
Effets stimulants (insomnie, stimulation de l'appétit)		Ne pas prendre les dérivés corticoïdes après 16-17h
Cataracte sous-capsulaire, glaucome à angle ouvert	Les glucocorticoïdes ont tendance à augmenter la pression intra-vitréenne et de cataracte. Il n'y a que l'opération de la cataracte qui soit efficace	Surveiller la diminution de l'acuité visuelle, les douleurs oculaires, la possibilité d'un halo dans le champ visuel ou une gêne à la lumière
Hypertension intracrânienne		
Ulcère gastro-duodéal	Le médecin peut prescrire un inhibiteur de la pompe à protons comme protecteur gastrique le temps du traitement par corticoïdes Le médecin peut rechercher des facteurs de complication en prescrivant une fibroscopie gastrique ou la recherche d'une pancréatite par dosage de la lipase	Eviter l'auto-médication par l'aspirine et les anti-inflammatoires (utiliser le paracétamol pour traiter la douleur sinon consulter) Bien prendre les glucocorticoïdes pendant les repas Consulter si terrain d'ulcères
Agitation motrice, psychose maniaque sur terrain prédisposé	A chaque consultation psychiatrique, rechercher la présence d'idées suicidaires, évaluer les risques de suicide avec indication à l'hospitalisation si nécessaire	Le patient et l'entourage doit être au courant de la survenue de ces possibles effets imprévisibles tels que des troubles anxieux, des idées suicidaires, des troubles de l'humeur, de la cognition, de la mémoire verbale et déclarative
Abaissement du seuil épileptogène et risque de survenue de crises d'épilepsie		

## 6 - Le chlorambucil (Chloraminophène®)

### a - Classe thérapeutique

Il s'agit d'un agent alkylant, antinéoplasique cytostatique du groupe des moutardes à l'azote. Il déprime sélectivement la lignée lymphoïde (43).

### b - Mécanisme d'action

L'alkylation principalement au niveau de l'azote N<sup>7</sup> de la guanine entraîne des pontages intra et interbrins sur l'ADN et est responsable de la mort cellulaire.

### c - Indications dans le lymphome folliculaire

Le chlorambucil est utilisé en association avec le rituximab, pour cibler spécifiquement et en phase d'initiation en première ligne, les lymphocytes B. Il est toujours utilisé en association. Il semblerait qu'associer à l'obinutuzumab (Gazyvaro®), il donne de meilleurs résultats que l'association avec le Rituximab.

### d - Contre-indications

- Allergie au chlorambucil
- Femme enceinte ou allaitante

### e - Posologie et forme galénique

Cette molécule se présente en gélules de 2 mg utilisables par voie orale en cure de 5 à 7 jours selon les protocoles à raison de 10 mg/m<sup>2</sup>/j.

### f - Effets indésirables

Fréquents	Rares
Aplasie médullaire, hématotoxicité avec lymphopénie au long cours	Toxicité neurologique (crise comitiale et coma)
Troubles hépatiques	
Troubles gastro-intestinaux (Nausées, vomissements peu sévères)	
Troubles dermatologiques	
Hyperuricémie	
Fibrose pulmonaire si traitement au long cours	
Aménorrhée, azoospermie avec stérilité pouvant être irréversible	

**g - Conseils et prise en charge des effets indésirables**

Le traitement par chlorambucil présente des risques majeurs pour la fertilité du patient (44). La loi de la bioéthique oblige le professionnel de santé à en informer le patient. A titre préventif, pour tous les patients et les adultes en âge de procréer, une préservation de la fertilité doit être envisagée. Pour les hommes, cette préservation a lieu par congélation du sperme ou par conservation de tissu testiculaire (pour les enfants prépubères) et pour les femmes, par conservation ovocytaire ou embryonnaire. Après prélèvement d'ovocytes, ceux-ci sont congelés par « vitrification ». Il est également possible de conserver du tissu ovarien pour les femmes pubères et prépubères en vue d'une greffe ultérieure.

**7 - La bendamustine (Levact®)**

**a - Classe thérapeutique**

La bendamustine est un agent alkylant antinéoplasique (45).

**b - Mécanisme d'action**

La bendamustine agit en établissant des liaisons croisées covalentes sur l'ADN simple ou double brin. L'utilisation de l'ADN n'est plus possible par l'incapacité des moyens de la cellule à réparer ces anomalies de liaison.

**c - Indications dans la pathologie**

La bendamustine est utilisée en monothérapie ou en association chez les patients ayant reçu un traitement par rituximab. Elle peut être couplée notamment à l'obinutuzumab (Gazyvaro®) mais d'après la Haute Autorité de Santé (HAS), le protocole G-bendamustine n'apporte que trop peu d'améliorations (Amélioration du service médical rendu V).

**d - Contre-indications**

- Hypersensibilité à la bendamustine ou à l'un de ses excipients
- Allaitement
- Insuffisance hépatique sévère
- Ictère
- Myélosuppression sévère et anomalie importante de la NFS avec leucopénie < 3G/L et/ou thrombopénie < 75G/L
- Intervention chirurgicale lourde dans les 30 jours précédant le début du traitement
- Infections
- Vaccination anti-amarile récente

**e - Posologie et forme galénique**

La bendamustine se présente sous forme de poudre microcristalline blanche en flacon de 25 ou 100 mg à diluer pour perfusion à 2,5 mg/mL dans du NaCl à 0,9%. En monothérapie dans le cadre d'une masse tumorale résistante au rituximab, la posologie sera de 120mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle administrée en 30 à 60 min en perfusion IV à J1 et J2 toutes les 3 semaines.

f - Effets indésirables

Fréquents (>1/100)	Peu fréquents (>1/1000)	Rares (<1/1000)
<b>Infections et infestations</b>		
Infections		Septicémies, Pneumopathie atypique primaire
<b>Tumeurs bénignes, malignes</b>		
Syndrome de lyse tumorale		
<b>Affections du système immunitaire</b>		
Réactions d'hypersensibilité		Réaction anaphylactique, anaphylactoïde voire choc anaphylactique
<b>Affections du système nerveux</b>		
Insomnie		Somnolence, aphonie, dysgueusie, paresthésie, neuropathie sensorielle périphérique, syndrome anticholinergique, troubles neurologiques, ataxie, encéphalites
<b>Affections cardiaques</b>		
Palpitations, angine de poitrine, arythmie	Epanchement péricardique	Tacchycardie, Infarctus du myocarde, Insuffisance cardiaque
<b>Affections vasculaires</b>		
Hypo ou hypertension		Insuffisance circulatoire aiguë, phlébite
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Insuffisance pulmonaire		Fibrose pulmonaire
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Nausées, vomissements, diarrhées, constipations, stomatites		Hémorragies oesophagiennes ou digestives
<b>Affections de la peau ou du tissu sous-cutané</b>		
Alopécie, troubles cutanés		Erythème, dermatites, prurits, éruption maculo-papuleuse, rash, hyperhidrose
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		
Aménorrhée		Infertilité

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Inflammation des muqueuses, fatigue, fièvre, douleur, frissons, déshydratation, anorexie		Défaillance multi-organe
Anomalies biologiques		
Diminution du taux d'hémoglobine, augmentation de la créatininémie et de l'urémie, augmentation du taux des ASAT/ALAT, des PAL, de la bilirubine, hypokaliémie		

## 8 - L'idelalisib (Zydelig®)

### a - Classe thérapeutique

L'idelalisib est un anti-néoplasique inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase p110δ (P13Kδ) (46).

### b - Mécanisme d'action

L'idelalisib inhibe la protéine P13Kδ qui joue un rôle majeur dans la signalisation, la prolifération, la survie, la migration et la rétention des cellules tumorales dans les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse. Plus précisément, il inhibe la fixation de l'ATP sur le domaine catalytique de la P13Kδ empêchant la phosphorylation du phosphatidylinositol et d'Akt (Figure 23). L'idelalisib induit ainsi l'apoptose et inhibe la prolifération des lymphocytes B tumoraux et des cellules tumorales primitives. Il inhibe également la signalisation induite par les chimiokines CXCL12 et CXCL13 émises par les cellules dendritiques folliculaires à destination des récepteurs respectifs CXCR4 et CXCR5.

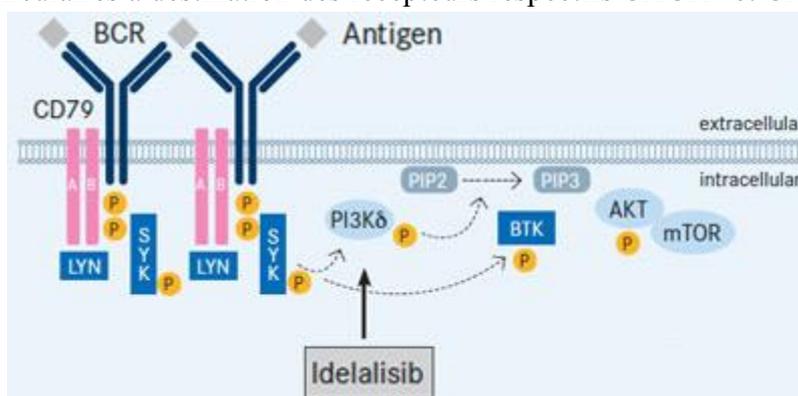


Figure 27 - Mécanisme d'action d'Idelalisib (47)

### c - Indication thérapeutique dans le lymphome folliculaire

Le Zydelig® est indiqué dans le traitement du lymphome folliculaire réfractaire, en troisième ligne en monothérapie.

### d - Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou aux excipients

e - Posologie et forme galénique

Il s'agit de comprimés pelliculés déclinés en 100 et 150 mg. La dose journalière est de 2 comprimés de 150 mg. Il est possible de descendre la dose à 100 mg 2 fois par jour en cas d'augmentation du rapport ALAT/ASAT  $\leq 3$ , de diarrhée/colite de grade 1 (cf [page 97](#)) ou de rash de grade 1.

Il faut si possible arrêter le traitement en cas d'augmentation du rapport ALAT/ASAT  $\geq 5$ , de diarrhée/colite de grade 3 ou 4, de suspicion de pneumopathie ou de rash de grade 3 ou 4

f - Effets indésirables

Très fréquents	Fréquents
Infections et infestations	
Infections	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Neutropénie	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
	Pneumopathie
Affections gastro-intestinales	
Diarrhées/colites	
Affections hépato-biliaires	
ASAT/ALAT élevées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rash (à tous les grades)	Rash (pour les grades >3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fièvre (à tous les grades)	Fièvre (pour les grades >3)
Anomalies biologiques sanguines	
Triglycérides élevés (à tous les grades)	Triglycérides élevés (pour les grades >3)

## 9 - L'obinutuzumab (Gazyvaro®)

### a - Classe thérapeutique

L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 recombinant humanisé fabriqué par glyco-ingénierie (48).

### b - Mécanisme d'action

L'obinutuzumab se fixe sur un épitope du marqueur transmembranaire CD20 et peut induire la mort cellulaire suivant différents mécanismes :

- Par l'intermédiaire de son Fc, il peut se fixer au récepteur FcγRIII des cellules immunitaires, telles que les cellules NK et les monocytes/macrophages. Cette fixation activera, pour les cellules NK, la libération de granzymes B et perforines (phénomène d'ADCC) et, pour les macrophages, le processus de phagocytose. Ce Fc modifié par glyco-ingénierie dispose d'une affinité plus élevée pour les récepteurs FcγRIII.
- Par l'intermédiaire de son deuxième domaine constant de la chaîne lourde pouvant fixer et activer le système du complément via le fragment C1q.

### c - Indication dans la pathologie

L'association Gazyvaro® avec une chimiothérapie d'induction, suivie d'un traitement d'entretien par Gazyvaro® chez les patients répondeurs, est indiquée chez les patients non précédemment traités. De plus, le Gazyvaro® associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par Gazyvaro®, est indiqué en cas de non réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.

### d - Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du Gazyvaro®

### e - Posologie et forme galénique

Le Gazyvaro® est à utiliser par voie IV. Il est couplé en phase d'induction à un protocole de chimiothérapie (6 cycles de 28 jours ou 8 cycles de 21 jours) puis en monothérapie en phase d'entretien à raison d'une injection tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans. Le cycle 1 comporte 3 injections à J1, J8 et J15. Les cycles 2 à 6 ou 2 à 8 ne comportent qu'une seule injection à J1. Chaque injection correspond à une dose de 1000 mg.

### f - Effets indésirables

Très fréquents (>1/10)	Fréquents (>1/100 à <1/10)	Peu fréquents (>1/1000 à <1/100)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection urinaire, pneumonie, zona	Herpès buccal, rhinite, pharyngite, infection pulmonaire, grippe, rhinopharyngite	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)		
	Carcinomes épidermoïdes cutanés	

Affections hématologiques et du système lymphatique		
Neutropénie, thrombopénie, anémie, leucopénie	Douleurs ganglionnaires	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
	Syndrome de lyse tumorale, hyperuricémie, hypokaliémie	
Affections du système nerveux		
Céphalées		
Affections psychiatriques		
Insomnie	Dépression, anxiété	
Affections oculaires		
	Hyperhémie oculaire	
Affections cardiaques		
	Fibrillation oculaire, insuffisance cardiaque	
Affections vasculaires		
	Hypertension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	Congestion nasale, rhinorrhée, douleur oropharyngée	
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée, constipation	Dyspepsie, colite, hémorroïdes	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Alopécie, prurit	Sueurs nocturnes, eczéma	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Arthralgie, douleurs dorsales	Douleurs thoraciques musculosquelettiques, douleurs dans les extrémités, douleurs osseuses	
Affections du rein et des voies urinaires		
	Dysurie, incontinence urinaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fièvre, asthénie	Douleurs thoraciques	

Investigations		
	Diminution du nombre de leucocytes ou de polynucléaires neutrophiles, prise de poids	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
Réactions liées à la perfusion		

## 10 - Les CAR-T cells

Pour les patients ayant fait l'objet de multiples thérapies, une nouvelle approche thérapeutique est récemment apparue. Il s'agit de l'utilisation des CAR-T cells (Chimeric Antigen Receptor-T cells). Cette approche a d'abord été développée dans les cancers dits « liquides » de type leucémie aigüe. Elle est actuellement en cours d'adaptation pour les cancers « solides » comme pour les lymphomes, dont le lymphome folliculaire.

### a - Principe et mécanisme d'action

#### Principe

Les CAR sont des récepteurs antigéniques recombinants chimériques qui peuvent à la fois se lier à un antigène d'intérêt et activer les cellules T. Ils comprennent 3 domaines principaux :

- Un domaine extracellulaire de reconnaissance spécifique de l'antigène d'intérêt et dont la morphologie et la fonctionnalité sont calquées sur celles des fractions variables d'Ig humaines (et donc classiquement présentes sur les lymphocytes B)
- Un domaine transmembranaire de liaison
- Un domaine de signalisation cytoplasmique inspiré des domaines de signalisation classiques des récepteurs antigéniques des lymphocytes T (Figure 24).

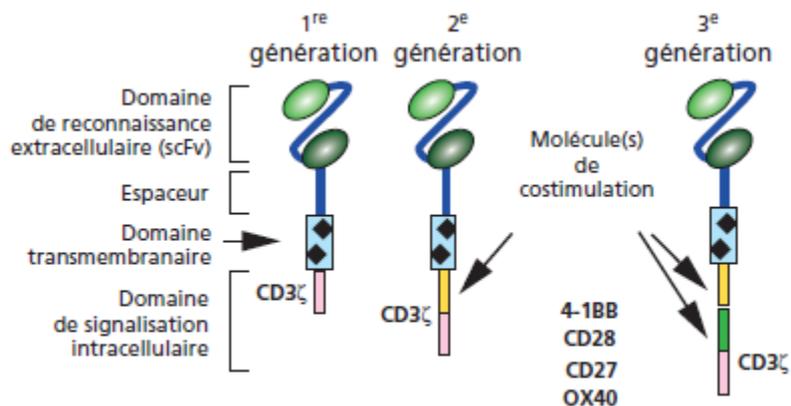


Figure 28 - Les 3 générations de récepteur antigénique chimérique (CAR) (48)

Les lymphocytes T dotés artificiellement de CAR vont ainsi pouvoir reconnaître les antigènes de surface exprimés par les cellules malignes via un récepteur extracellulaire habituellement présent sur les cellules B, sans que cet antigène soit présenté par une molécule du CMH, puis les détruire par un mécanisme cytolytique classique du fonctionnement d'un lymphocyte T. Historiquement, plusieurs générations de cellules CAR-T ont été créées. Les troisièmes et quatrièmes générations sont caractérisées par l'ajout de domaines co-stimulateurs

supplémentaires qui favorisent l'expansion et la persistance in vivo des cellules CAR-T après reconnaissance tumorale.

Le processus de fabrication des cellules CAR-T comprend 4 grandes étapes (Figure 25) :

- Le prélèvement de cellules lymphocytaires T autologues du patient par leucaphérèse
- La modification de ces cellules T *ex vivo* en incorporant le récepteur chimérique grâce à des systèmes de transfert de gène (lentiviraux, rétroviraux ou transposons)
- L'expansion *ex vivo* des cellules génétiquement modifiées pour atteindre une concentration suffisante (nombre de cellules cibles d'environ  $3 \times 10^6$  cellules/kg)
- La réinjection des cellules CAR-T chez le patient (préalablement dépourvu de lymphocytes par des chimiothérapies cytotoxiques).

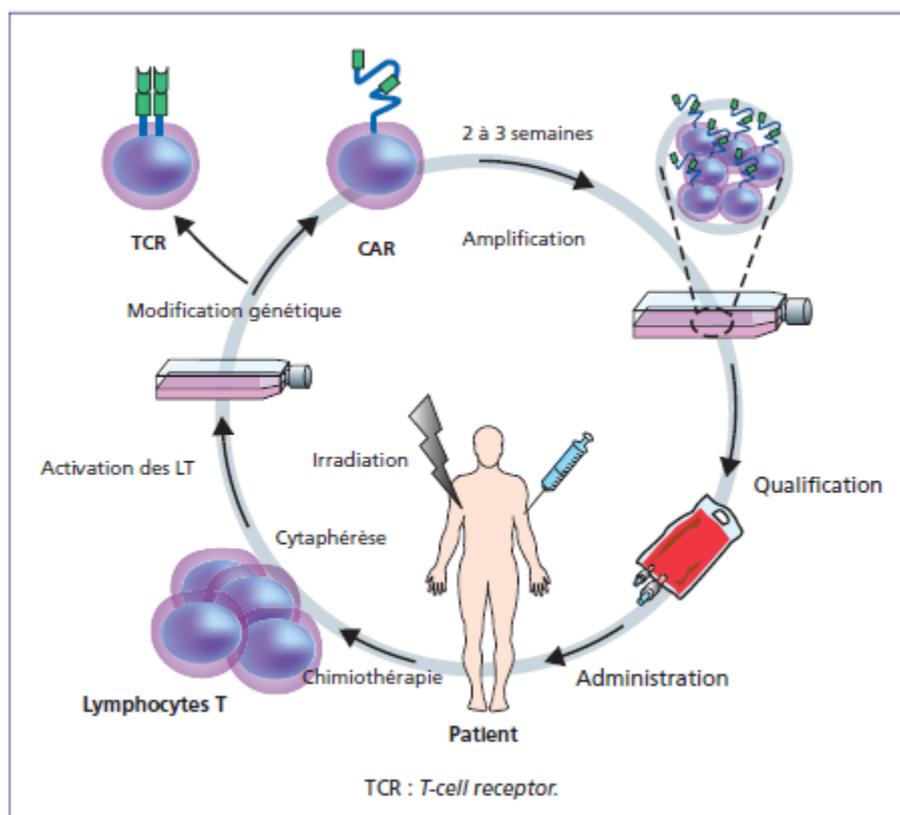


Figure 29 - Production des lymphocytes T (LT) modifiés avec un récepteur antigénique chimérique (CAR) (48)

Il faut également noter que le traitement par CAR-T cells est extrêmement coûteux (300 000 à 400 000€ par séance et par patient) (50) et qu'il n'y a pas de centres de production en Europe (prévu pour 2019-2020) ce qui explique les délais d'obtention des cellules de 1 à 3 mois car les cellules sont produites aux Etats-Unis.

**b - Molécules disponibles en France et leur(s) indication(s)**

- Tisagenlecleucel (Kymriah®) (51) qui dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis le 22/08/2018 pour les indications suivantes :
  - Traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B chez les patients âgés de moins de 25 ans au moment où l'indication est posée, en rechute ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitement.
  - Traitement du lymphome B à grandes cellules (DLBCL) chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitement.
- Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) (52) qui dispose d'une AMM depuis le 23/08/2018 dans l'indication suivante :
  - Traitement du DLBCL chez les patients adultes en rechute ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitement.

On en déduit donc une possible utilisation dans le lymphome folliculaire transformé en DLBCL après 2 lignes de traitement inefficaces. Ces 2 thérapeutiques expriment un récepteur chimérique à l'antigène ciblant la protéine CD19 présente sur les cellules de la lignée B.

**c - Posologie et déroulement de la perfusion**

Pour Kymriah®, la posologie est de de 0,6 à 6,0x10<sup>8</sup> lymphocytes T viables porteurs d'un CAR (indépendamment du poids). Ce médicament doit être administré dans un centre qualifié pour l'utilisation des cellules CAR-T. Le traitement doit être initié sous la direction et la supervision d'un professionnel de santé ayant de l'expérience dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge des patients traités par Kymriah®. Avant la perfusion, un minimum de 4 doses de tocilizumab et un équipement d'urgence doivent être disponibles pour être utilisés en cas de syndrome de relargage des cytokines. Kymriah® est réservé à un usage autologue uniquement et il faut 3 à 4 semaines pour sa fabrication. Il est recommandé de traiter le patient la semaine précédant la perfusion de Kymriah® par une chimiothérapie lymphodéplétive sauf si les leucocytes ont un taux ≤ 1G/L.

Ce traitement lymphodéplétif est à base de :

- Fludarabine (25mg/m<sup>2</sup> par voie IV par jour) et cyclophosphamide (250mg/m<sup>2</sup> par voie IV par jour) pendant 3 jours.
- Bendamustine (90mg/m<sup>2</sup> par voie IV/j pendant 2 jours).

Avant la perfusion de CAR-T cells (30 à 60 min), le patient est prémédiqué par du paracétamol et un antihistaminique H1 (comme la diphénhydramine). Les CAR-T cells sont ensuite administrées en perfusion intraveineuse au rythme d'environ 10 à 20mL/min avec écoulement par gravité.

Pour Yescarta®, la posologie est de  $2 \times 10^6$  CAR-T cells par kg de poids corporel (ou au maximum  $2 \times 10^8$  cellules pour les patients d'un poids >100 kg). Il est nécessaire de prétraiter le patient par une chimiothérapie lymphodéplétive à base de cyclophosphamide à  $500 \text{ mg/m}^2$  par voie IV et de fludarabine à  $30 \text{ mg/m}^2$  par voie IV administrées les 5<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> jour avant la perfusion de Yescarta®. Une prémédication à base de paracétamol 1g par voie orale et de diphénhydramine 12,5 mg par voie IV ou orale (ou autre anti-H1) environ 1h avant la perfusion de Yescarta® est nécessaire.

De même que pour Kymriah®, Yescarta® est utilisé en perfusion intraveineuse à visée autologue. Il est nécessaire de se munir de doses de tocilizumab en prévention des relargages cytokiniques.

**d - Contre-indication**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients présents dans la poche de Kymriah® ou de Yescarta®
- Chimiothérapie lympho-déplétive

**e - Effets indésirables**

Les principaux effets indésirables sont des symptômes généraux classiques d'une activation lymphocytaire réactionnelle (fièvre, hypotension, dyspnée, céphalées et fatigue), le plus souvent d'intensité acceptable et réversible. Mais 4 toxicités sont redoutées : le syndrome de relargage cytokinique (SRC), la myélosuppression, la neurotoxicité et l'effet « on-target/offtumor ». Le SRC est dû à une production importante et disproportionnée de cytokines inflammatoires faisant suite à l'activation des cellules CAR-T, qui se traduit cliniquement par de la fièvre, une hypotension, des nausées, des myalgies et parfois un dysfonctionnement neurologique. Son apparition peut se faire entre 24 heures et 3 semaines après la perfusion. La neurotoxicité peut se manifester par des délires, une dysphasie, un mutisme akinétique ou des crises épileptiques. Elle peut être en lien avec un SRC ou plus isolée. L'effet « on-target/off-tumor » est lié à l'incapacité du lymphocyte CAR-T à distinguer les cellules normales des cellules tumorales, dans le cas où sa cible antigénique est exprimée dans les tissus normaux. Il est plus couramment retrouvé dans le cas des tumeurs solides car les antigènes cibles sont moins spécifiques de la tumeur qu'en hématologie. Les manifestations cliniques et biologiques dépendent du phénotype d'expression de l'antigène dans les différents tissus sains.

Très fréquents (>1/10)	Fréquents (>1/100 à <1/10)
<b>Infections et infestations</b>	
Infections non spécifiées Infections virales Infections bactériennes	Infections fongiques
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Leucopénie, Neutropénie, Anémie, Thrombopénie	Coagulopathie

<b>Affections du système immunitaire</b>	
Syndrome de relargage cytokinique Hypogammaglobulinémie	Hypersensibilité Histiocytose hémato-phagique
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Déshydratation Diminution de l'appétit Hypophosphatémie Hyponatrémie Hypo-albuminémie Perte de poids	Hypocalcémie
<b>Affections psychiatriques</b>	
Délire, anxiété	Insomnie
<b>Affections du système nerveux</b>	
Encéphalopathie Céphalées Tremblements Sensations vertigineuses Aphasie	Ataxie Neuropathie Convulsions Dyscalculie Myoclonie
<b>Affections cardiaques</b>	
Tachycardie Arythmie	Arrêt cardiaque Insuffisance cardiaque
<b>Affections vasculaires</b>	
Hypotension Hypertension	Thrombose Syndrome d'hyperperméabilité capillaire
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Toux, dyspnée, hypoxie Epanchement pleural	Œdème pulmonaire
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Diarrhée, nausée, vomissement Constipation, douleur abdominale Bouche sèche	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
	Rash
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Dysfonction motrice	

Douleur aux extrémités Douleurs dorsales Arthralgie Douleur musculaire	
Affections du rein et des voies urinaires	
	Insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fatigue, fièvre, œdème, frissons	
Investigations	
Augmentation de ALAT Augmentation de ASAT	Augmentation de la bilirubine

Globalement les effets indésirables sont assez proches entre Kymriah® et Yescarta® mais possiblement plus prononcés avec Kymriah®, notamment pour le syndrome de défaillance multiviscérale.

## 11 - Les autres thérapies

Ces thérapies ne disposent pas de l'AMM pour le traitement du lymphome folliculaire à ce jour mais sont en cours de développement (52).

- Les autres anticorps monoclonaux anti-CD20 :

- L'ublituximab, en phase clinique 3 de développement, il toucherait un épitope unique du CD20.
- L'ofatumumab (Arzerra®) ayant l'AMM pour la LLC en association au chlorambucil en cas d'inéligibilité au traitement à forte dose par fludarabine.
- L'ocaratuzumab, anticorps IgG1 humanisé avec une région Fc modifiée pour renforcer son affinité au récepteur FcγRIII lui conférant une plus grande affinité pour le CD20 ainsi qu'une ADCC supérieure également au rituximab.

- Les autres anticorps monoclonaux :

- Les anticorps anti CD22 : l'Inotuzumab ozogamicine (Besponsa®) ou l'epratuzumab en autorisation temporaire d'utilisation nominative plutôt utilisé dans les maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux systémiques mais avec de bons résultats en phase II dans le traitement d'un lymphome diffus à grandes cellules B,
- Un anticorps anti CD37 : l'otlertuzumab ciblant de préférence les lymphocytes B exprimant davantage le récepteur CD37 et moins les lymphocytes T et les cellules myéloïdes,
- Un anticorps anti CD79b : le polatuzumab vedotin principalement dans le traitement des rechutes dans les lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL) en association à la bendamustine et le rituxiban.
- Un anticorps anti CD80 : le galiximab empêchant la liaison au CD28 et donc bloquant la costimulation apportée par les lymphocytes T CD4+ indispensable à l'activation des lymphocytes B.
- Un anticorps anti HLA-DR (Immu-114®)

- Les agents immunomodulateurs :

- Le lénalidomide
- Le cerdulatinib, inhibiteur double de SYK/JAK avec des résultats prometteurs dans le lymphome folliculaire
- Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire avec les anti-PD1 et anti-PDL1 :  
On distingue :
  - Le nivolumab
  - Le pidilizumab
  - Le pembrolizumab et l'atezolizumab
- Les autres inhibiteurs de points de contrôle immunitaire comme l'inhibiteur de la molécule CD47 qui empêche l'échappement phagocytaire
- Les inhibiteurs de régulateurs génétiques tels que KMT2D, CREBBP, EZH2, MEF2B et ARID1A

On distingue le tazémétostat, anti-EZH2 et le vorinostat, le panobinostat et le mocétinostat qui sont des inhibiteurs de l'histone désacétylase.

## 12 - La radiothérapie externe

### a - Le principe

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers (54). Il consiste à détruire les cellules cancéreuses en induisant des dommages à leur ADN au moyen d'un faisceau de rayons X (dans 90% des cas) émis par une machine à proximité du patient. Ces rayons traversent la peau pour atteindre la tumeur.

### b - Les prérequis

Lors d'une première consultation, le médecin radiothérapeute examinera toutes les données de manière à optimiser le traitement. Il expliquera au patient le choix de la thérapie et les effets secondaires risquant de survenir à la suite des séances. Enfin, il prendra rendez-vous pour réaliser un « scanner dosimétrique ». Le scanner est réalisé par un manipulateur qui répondra également aux différentes questions du patient sur les séances de radiothérapie. A l'aide des images fournies par un scanner, le médecin délimitera les contours de la zone à traiter ainsi que les différents organes de proximité devant être protégés. La partie du corps à traiter sera dévêtue et la position à adopter à chaque séance est déterminée dès la première séance. Des points de repères peuvent être apposés sur la peau pour la mise en place des faisceaux d'irradiation lors de chaque séance de traitement. L'équipe médicale déterminera le nombre et la nature des rayons, le nombre de champs d'irradiation, leur taille et leur orientation dans l'espace, de telle sorte d'épargner un maximum les tissus sains et d'optimiser le traitement.

## 13 - L'immuno-radiothérapie

### a - Principe

L'immuno-radiothérapie consiste à utiliser un anticorps monoclonal couplé à une substance radioactive. L'anticorps se lie à une cible précise et la substance radioactive détruit la cellule sur laquelle s'est fixé l'anticorps. Il s'agit plutôt d'un traitement de seconde ligne ou de consolidation.

### b - Exemple du Zevalin® (ibritumomab tiuxétan couplé à l'yttrium-90) (55)

L'ibritumomab, un anticorps monoclonal marqué par la substance radioactive yttrium-90, se lie à la protéine CD20 à la surface des lymphocytes B et les détruits par irradiation. La posologie du Zevalin® dépend du poids du patient, de la numération plaquettaire et de l'indication. La dose maximale ne doit pas dépasser 1200 MégaBecquerel (MBq). On administrera 3 perfusions au total, au cours de 2 visites à l'hôpital, espacées de 7 à 9 jours.

- Le jour 1, perfusion de rituximab
- Le jour 7,8 ou 9, deuxième perfusion de rituximab suivi d'une perfusion de Zevalin® (dans les 4 heures suivantes)

Ce médicament est utilisé en phase de consolidation chez les patients présentant un lymphome folliculaire à une posologie habituelle de 15MBq/kg de poids corporel.

### ***III - Stratégie thérapeutique***

#### **1 - Chez les patients naïfs de tout traitement**

##### ***a - Pour les patients à faible masse tumorale et de stade I très localisé***

Pour ces patients, il est possible d'appliquer la stratégie dite de « surveillance armée » (on ne traite pas mais on surveille attentivement « watch and wait ») (19). Comme pour la LLC, on repousse le plus possible le début du traitement de sorte d'avoir plusieurs possibilités de traiter sur 5, 10 ans, voire plus. Dans le cas de formes très localisées, considérées comme curables, on peut pratiquer chez ces patients la radiothérapie externe focalisée sur l'aire ganglionnaire atteinte par technique IFRT (Involved-Field Radiation Therapy) à raison de 24Gy en 12 fractions.

Il est préférable d'éviter une monothérapie par un anti-CD20 comme le rituximab car aucune étude ne montre de bénéfice par rapport à l'absence de traitement. En cas d'abstention thérapeutique, il est nécessaire de mettre en place une surveillance clinique et radiologique rapprochée (tous les 3 mois durant la première année puis tous les 6 mois)

##### ***b - Pour les patients avec une masse tumorale importante (stade I et II)***

Il peut être utile de d'abord traiter par une association de chimiothérapie associée au rituximab (56). Cette association sera suivie ensuite d'une radiothérapie si les ganglions lymphatiques touchés sont situés de telle manière que la radiothérapie puisse être administrée sans risque d'effets secondaires importants.

Les différentes associations possibles en première ligne sont :

- En traitement initial

#### **R-CHOP**

- R=Rituximab (MabThéra)
- C=Cyclophosphamide (Endoxan)
- H=Hydroxyadriamycine (Adriablastine)
- O=Oncovin (Vincristine)
- P=Prednisone (Cortancyl)

Ce cycle est répété tous les 21 jours.

#### **R-CVP**

- R=Rituximab (MabThéra)
- C=Cyclophosphamide (Endoxan)
- V=Vincristine (Oncovin)
- P=Prednisone (Cortancyl)

Ce cycle est répété tous les 21 jours.

#### **R-RC**

- R-Chlorambucil
- R=Rituximab (MabThera)
- C=Chlorambucil (Chloraminophène)

Il s'agit de cycles de 28 jours avec un maximum de 12 cycles. Ce protocole est plutôt utilisé pour la LLC.

- En traitement d'entretien

Le rituximab (MabThera) est administré seul à raison d'une injection IV à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> tous les 2 mois pendant 2 ans ou jusqu'à progression du lymphome folliculaire. On peut également utiliser un autre anticorps monoclonal anti-CD20, l'obinutuzumab (Gazyvaro®), chez les patients répondeurs, en association possible à une chimiothérapie (bendamustine, CHOP ou CVP) et en cas de non-réponse ou de progression du lymphome folliculaire pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.

On aura donc les protocoles suivants :

- O-CHOP ou G-CHOP contenant les mêmes molécules que précédemment mais avec la différence suivante : Il y aura 6 cycles de 21 jours en association à CHOP suivi de 2 cycles de Gazyvaro® seul.
- O-CVP ou G-CVP contenant les mêmes molécules que dans R-CVP aux mêmes dosages mais avec la différence suivante : Il y aura 8 cycles de 21 jours en association à CVP.
- O-Bendamustine ou G-Bendamustine se composant du Gazyvaro® et de la Bendamustine. Chaque cycle dure 28 jours pour une durée totale d'induction de 6 cycles ou 6 mois. Ensuite le protocole O-Bendamustine devient identique au G-CHOP ou G-CVP pour la phase d'entretien.

*c - Pour les patients avec une masse tumorale importante (stade III et IV)*

Le traitement de référence allie un anticorps monoclonal anti-CD20 (en général le rituximab) à une chimiothérapie (CVP, CHOP, en fonction de l'état général et l'âge du patient, administré en 6 à 8 cycles) (Figure 26). Pour les répondeurs au traitement d'induction, on administrera par la suite l'anticorps monoclonal anti-CD20 d'entretien tous les 2 mois pendant 2 ans couplés à la bendamustine ayant démontré très récemment une efficacité supérieure à la monothérapie seule du rituximab. Il est également possible de réaliser de la radio-immunothérapie (comme l'ibritumomab couplé à l'Yttrium-90) en consolidation s'il n'y a jamais eu d'immuno-chimiothérapie en induction ou une autogreffe chez les jeunes mauvais répondeurs au traitement d'induction, en deuxième ligne. D'autres thérapies peuvent être proposées au cas par cas.

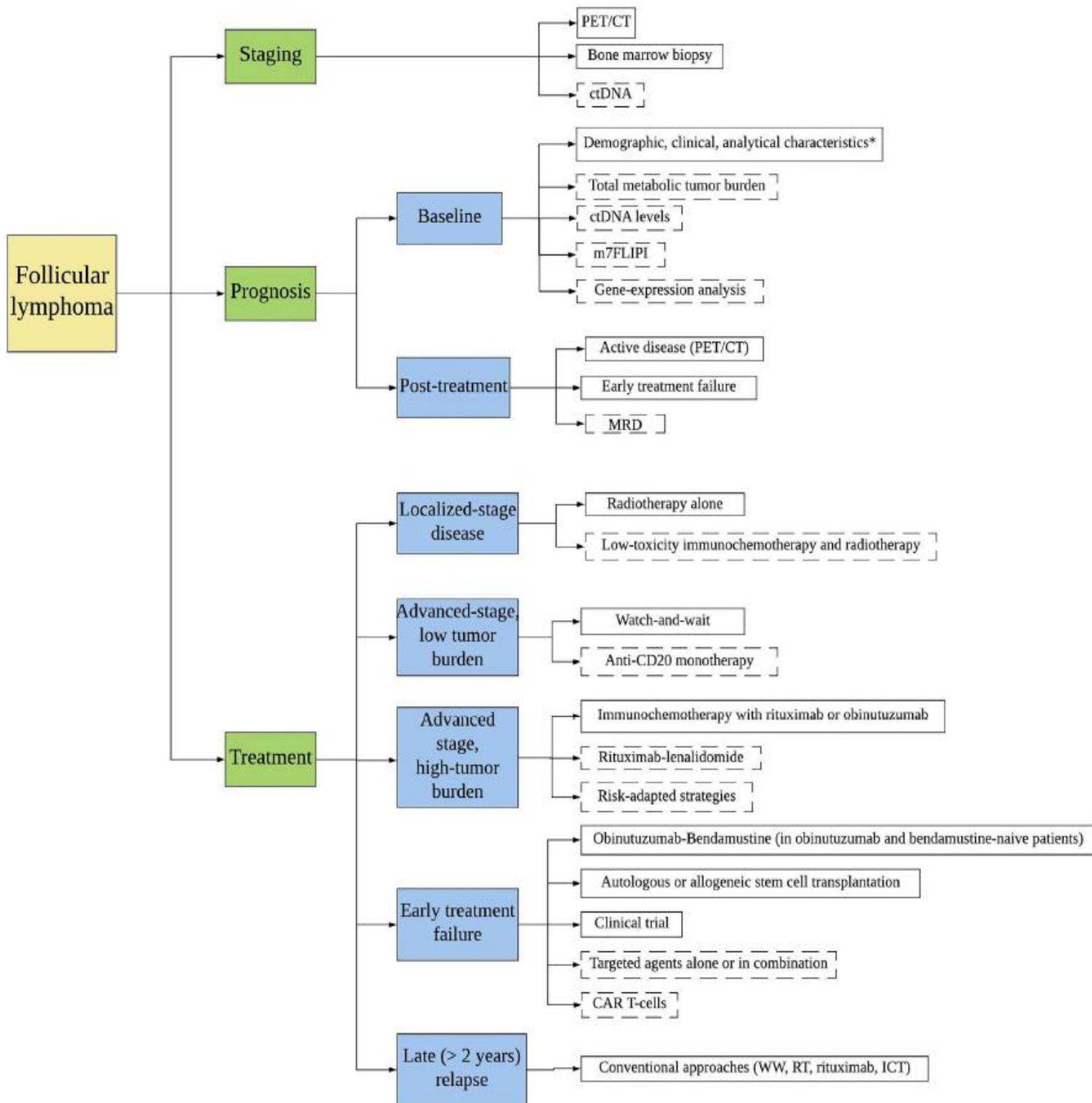


Figure 30 - Aperçu de la stratification, des outils pronostiques et des stratégies thérapeutiques dans le lymphome folliculaire. Les éléments validés se situent dans des carrés en traits pleins, tandis que ceux en cours de développement ou en cours de validation (56)

## 2 - Critères de réponse

D'après les critères dits de Cheson et à la suite de leur réactualisation, on distingue désormais vis-à-vis du traitement une réponse complète, partielle et une maladie stable (tableau IV). Une réponse au traitement peut être considérée comme complète malgré des atypies morphologiques sur la biopsie si l'analyse immunohistochimique est négative.

Tableau IV - Critères de réponse au traitement au cours des lymphomes malins (19)

Réponse	Définition	Masse ganglionnaire	Foie, rate	Moelle osseuse
<b>Réponse complète</b>	• Disparition de toute manifestation de la maladie	• TEP positive avant traitement ou type histologique fixant fortement le 18-FDG: TEP négative (même si masse résiduelle) • TEP négative avant traitement ou type histologique fixant peu le 18-FDG: TDM normalisée	• Non palpables, disparition des nodules	• Disparition de l'infiltrat Immunohistochimie négative si morphologie équivoque
<b>Réponse partielle</b>	• Régression des masses mesurables et absence de nouvelles localisations	Diminution $\geq 50\%$ de la somme des produits des diamètres des 6 localisations initialement les plus volumineuses Pas d'augmentation de taille des autres ganglions • TEP initialement positive ou fixant fortement le 18-FDG: persistance d'un ou plusieurs foyers sans nouvelle hyperfixation • TEP négative ou fixant peu le 18-FDG: régression TDM	• Diminution $\geq 50\%$ de la somme des produits des diamètres des nodules (du plus grand diamètre transverse pour un nodule unique) • Pas d'augmentation du volume du foie ou de la rate	
<b>Maladie stable</b>	• Absence de réponse ou de progression	• TEP positive avant traitement: TEP positive dans les sites initiaux et absence de nouveaux sites en TEP et en TDM • TEP négative, pas de modification de la taille des lésions en TDM		

## 3 - Critères de rechute (58)

Les critères de rechute sont basés sur l'imagerie, l'analyse histologique et le bilan d'extension comparé à celui effectué en première ligne. On notera le nombre de rechutes, l'âge, l'intervalle entre les rechutes et les objectifs et moyens thérapeutiques utilisés. En 2018, un score pronostique simplifié et facile à calculer a été validé pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire et sous immunochimiothérapie : le PRIMA PI (Prospective study and population based Registry of patients receiving chemoimmunotherapy) score basé sur 2 paramètres : l'atteinte de la moelle osseuse et la concentration sérique de  $\beta 2$ microglobuline. Il permet de classer les patients en 3 catégories :

- Risque élevé : concentration circulante de  $\beta 2$ microglobuline  $>3\text{mg/L}$
- Risque intermédiaire : concentration circulante de  $\beta 2$ microglobuline  $\leq 3\text{mg/L}$  avec atteinte de la moelle osseuse
- Risque faible : concentration circulante de  $\beta 2$ microglobuline  $\leq 3\text{mg/L}$  sans atteinte de la moelle osseuse

#### 4 - Surveillance au long cours (19)

La Société Européenne d'Oncologie Médicale recommande :

- un bilan clinique tous les 3 mois pendant 2 ans, tous 4 à 6 mois pendant les 3 années suivantes, puis tous les ans, avec une vigilance particulière vis à vis du risque de transformation histologique ou de tumeurs secondaires
- un bilan biologique standard tous les 6 mois pendant 2 ans, puis en cas d'apparition de nouveaux symptômes
- une évaluation de la fonction thyroïdienne à 1, 2 et 5 ans chez les patients ayant bénéficié d'une irradiation cervicale
- un bilan minimal radiologique ou échographique tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuellement.

L'évaluation de la maladie résiduelle minimale par les méthodes de biologie moléculaire n'a pas de place en routine. Elle est utile dans les essais thérapeutiques mais n'a pas démontrée sa pertinence pour guider les stratégies thérapeutiques.

#### **En cas de rechute**

Plusieurs possibilités de traitements sont conditionnées par le délai de survenue de la récurrence depuis la fin des premiers traitements et l'état de santé global du patient. Il est possible de changer les molécules par une autre chimiothérapie seule ou en association avec une thérapie ciblée. Quand une rechute survient 2 à 3 ans après arrêt d'un traitement, il est possible si le sujet est jeune et son état de santé bien conservé de faire une autogreffe de CSH couplée à une intensification d'une chimiothérapie plus éventuellement une radiothérapie. Quand le médecin estime que les chances de rechutes sont élevées mais que l'état du patient le permet, il peut proposer cette alternative. Dans ce cas, les cellules souches périphériques sanguines (CSP) sont recueillies par cytophérèse dans les 2 à 3 semaines suivant un cycle de chimiothérapie classique (si le nombre de CSP est suffisamment élevé ou après stimulation par des facteurs de croissance) ou dans les semaines précédant le début du traitement intensif (augmentation des CSP par facteurs de croissance uniquement). Les CSP sont congelées en attendant d'être réinjectées après la chimiothérapie intensive (phase de « conditionnement »). Les CSP préalablement décongelées sont injectées par voie intraveineuse et le patient est placé en chambre d'isolement durant le temps de l'aplasie afin de limiter les risques d'infection. L'aplasie dure en général entre 5 et 15 jours. Dès que les risques infectieux sont écartés, le patient peut rentrer chez lui.

En cas de rechute, il est également possible de proposer de la Bendamustine (Levac®), agent alkylant pouvant être administrée seule à la dose de 120mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle à J1 et J2 toutes les 3 semaines et à la suite d'un traitement par rituximab ayant entraîné malgré tout une progression de la maladie dans les 6 mois.

On peut également utiliser l'association Obinutuzumab (Gazyvaro®) et Bendamustine (Levact®) ou encore l'idélalisib (Zydelig®), inhibiteur de PI3Kδ qui peut être administré seul ou en association au Rituximab à raison de 150 mg par voie orale 2 fois par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à régression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Ce médicament ne doit être utilisé qu'en cas de lymphome folliculaire réfractaire à au moins 2 lignes de traitements préalables. Enfin, de nouveaux médicaments sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques et ont été décrits précédemment.

## ***IV - Prise en charge des effets indésirables liés au traitement***

### **1 - Troubles hématologiques**

#### **a - Anémie**

L'anémie se caractérise biologiquement par un taux d'hémoglobine dans le sang pour la femme inférieur à 12g/dL et pour l'homme inférieur à 13g/dL (59). Les signes cliniques associés sont une pâleur cutanéomuqueuse, de la fatigue, un essoufflement, des palpitations cardiaques, des vertiges et/ou la présence de taches noires dans le champ visuel. Après avoir écarté tout syndrome infectieux pouvant être une des causes de l'anémie ainsi qu'une inflammation chronique (entraînant une anémie par séquestration du fer dans les macrophages), 2 types de traitement sont possibles :

- Les transfusions de culots globulaires
- Les agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE)

En général le seuil de transfusion est de 8 g/dl d'hémoglobine. En cas d'anémie chronique il est plutôt de 6 g/dl. Le risque chez les polytransfusés est la surcharge en fer (en général après plus de 20 concentrés globulaires et se définissant par une ferritinémie supérieure à 1000 µg/L). Pour diminuer cette surcharge, des chélateurs du fer tels que déferoxamine (Desferal®) et deferasirox (Exjade®) seront utilisés.

Pour les patients jeunes, on préconisera l'utilisation d'ASE alors que chez les sujets âgés on préférera plus les culots globulaires en raison d'un plus grand risque de dysmyélopoïèse induite par les ASE. L'objectif est d'obtenir un taux d'hémoglobine supérieur à 12g/dL. En cas d'utilisation d'ASE, un contrôle hebdomadaire du taux d'hémoglobine, de la sidérémie et de la ferritinémie sera préconisé. Une résistance à l'érythropoïétine sera évoquée si la valeur cible d'hémoglobine n'est pas atteinte. On en recherchera la cause (maladie inflammatoire, déficit en fer, en folates, en vitamines B12 ou B6, hyperparathyroïdie...).

Les ASE sont disponibles par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Il s'agit de produits à demi-vie courte :

- Dérivés de l'époétine alfa (Eprex®, Binocrit®, Retacrit®)
- Dérivés de l'époétine bêta (Neorecormon®)
- Dérivés de l'époétine théta (Eporatio®)
- Dérivé de l'époétine zêta (Retracrit®)

- à demi-vie longue :

- Darbepoetine alfa (Aranesp®)
- Époétine bêta-méthoxy-polyéthylène glycol (Mircera®)

Les effets indésirables des ASE sont essentiellement le risque d'hypertension artérielle et de thrombose veineuse profonde.

**b - Thrombopénie**

La plupart des chimiothérapies peuvent induire une thrombopénie (60). Dans la plupart des cas, ces mécanismes toxiques sont indirects et auto-immuns et la thrombopénie n'est pas forcément une conséquence de la myélosuppression. Ainsi l'arrêt du traitement et le remplacement par une molécule de structure différente peuvent permettre une remontée du taux plaquettaire. Certaines molécules peuvent induire un purpura thrombotique thrombocytopénique comme la doxorubicine. En pratique, l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) recommande une transfusion de culots plaquettaires si la numération plaquettaire est inférieure à 20G/L et s'accompagne de signes hémorragiques et une transfusion systématique si elle est inférieure à 10G/L. Il est important d'informer les patients qu'ils doivent déclarer à leur médecin traitant de tous les signes hémorragiques qu'ils rencontreraient (épistaxis, gingivorragies, purpura). Il est possible également d'injecter des agonistes peptidiques et non peptidiques des récepteurs de la thrombopoïétine.

Analogues du TPO		Posologie	
Romiplostim (Nplate®) (61)	1 dose hebdomadaire en injection sous cutanée en débutant à 1µg/kg		
	Taux de plaquettes (G/L)	Action	
	<50	Augmenter la dose hebdomadaire de 1µg/kg	
	>150 pendant 2 semaines consécutives	Diminuer la dose hebdomadaire de 1µ/kg	
	>250	Interrompre le traitement et continuer à surveiller le nombre de plaquettes chaque semaine. quand plaquettes <150G/L reprendre le traitement à la dernière posologie diminuée de 1µ/kg	
Eltrombopag (Revolade®) (62)	-dose initiale de 50mg, une fois par jour		
	Taux de plaquettes (en G/L)	Action	
	<50 après au moins 2 semaines de traitement	Augmenter la dose journalière jusqu'à un taux max de 75mg/j	
	de>50 à <150	Utiliser la dose la plus faible d'eltrombopag	
	de>150 à <250	Diminuer la dose par palier de 25mg et contrôler dans 2 semaines	
	>250	Arrêter l'eltrombopag et contrôler les plaquettes 2 fois par semaine et dès que le taux repasse sous les 100G/L réadministrer eltrombopag à 25mg/j	

Avec eltrombopag, il y a une précaution d'emploi particulière : les comprimés sont à prendre au moins 4 heures avant ou après la prise d'antiacides, de produits laitiers (ou autres contenant du calcium) ou des compléments minéraux contenant des cations polyvalents (ex : fer, calcium, magnésium, aluminium, sélénium et zinc).

**C - Neutropénie**

La neutropénie fébrile doit être prise en charge en prophylaxie du fait d'une morbidité importante (63). Elle nécessite une hospitalisation et une antibiothérapie et peut entraîner un retard de traitement voire une diminution de la dose initiale de chimiothérapie. Des facteurs de croissance de type G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) peuvent être utilisés dans ces circonstances. Ils permettent une production accélérée des polynucléaires neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse. Différentes spécialités sont disponibles en France :

Formes à injection quotidienne		
Nom commercial	DCI	Dosages disponibles
Granocyte <sup>®</sup>	Lénograstim	13 et 34 MUI
Neupogen <sup>®</sup>	Filgrastim	30 et 48 MUI
Nivestim <sup>®</sup>	Filgrastim	12, 30 et 48 MUI
Ratiograstim <sup>®</sup>	Filgrastim	30 et 48 MUI
Tevagrastim <sup>®</sup>	Filgrastim	30 et 48 MUI
Zarzio <sup>®</sup>	Filgrastim	30 et 48 MUI
Forme à injection unique		
Nom commercial	DCI	Dosage disponible
Neulasta <sup>®</sup>	Pegfilgrastim	6 mg

Il est important, une fois le traitement initié, de le poursuivre avec le même produit pendant toute la chimiothérapie. Ces molécules sont contre-indiquées pendant la grossesse et l'allaitement sauf en cas de nécessité absolue.

Posologie :

G-CSF	Filgrastim	Lénograstim	Pegfilgrastim
Posologie et recommandations de la HAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,5µg/kg/jour en sous-cutanée</li> <li>-1ère injection &gt;24h après fin de la chimiothérapie</li> <li>-durée du traitement jusqu'à dépassement de la date attendue du nadir et normalisation du taux de PNN soit jusqu'à 14 jours</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-150µg/m<sup>2</sup>/j en sous cutanée</li> <li>-débuter le jour suivant la fin de la chimiothérapie</li> <li>-durée jusqu'à dépassement du nadir et normalisation des PNN sans dépasser 28 jours</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-1 dose unique de 6mg en sous-cutanée</li> <li>-Après chaque cycle de chimiothérapie</li> <li>-Après la fin de la chimiothérapie dans les 24 à 36h</li> </ul>

Effets indésirables :

Douleurs osseuses, céphalées, NFS perturbée (hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et formes jeunes), anomalies du bilan hépatique, hyperuricémie, allergies, splénomégalie (voire rupture de la rate), syndrome de détresse respiratoire, hémorragies alvéolaires, crise drépanocytaire, syndrome myélodysplasique, vascularite, syndrome de Sweet

On pourra associer à ces facteurs de croissance une antibiothérapie. En cas d'antécédents d'infection à Virus Herpès Simplex, on ajoutera du valaciclovir (Zelitrex®), et pour prévenir la pneumonie à pneumocystis jirovecii, du Bactrim® (triméthoprime + sulfaméthoxazole). Il faudra également rechercher de foyers bactériens profonds (par un bilan dentaire et pulmonaire), vérifier que le patient est à jour de sa couverture vaccinale, déconseiller au patient de voyager en zones de forte endémie de pathologies infectieuses et rappeler au patient et son entourage les règles d'hygiène de vie.

## 2 - Troubles gastro-intestinaux

### a - Nausées et vomissements

En cas de nausées, vomissements et perte d'appétit, il faut conseiller au patient de :

- Fractionner les repas en plusieurs petits repas (6 à 8 collations par jour)
- Favoriser les repas froids pour éviter les odeurs plus fortes
- Manger lentement
- Privilégier les aliments à haute densité calorique
- Prendre des compléments alimentaires si nécessaire
- Favoriser l'hydratation et utiliser une paille dans une tasse fermée pour faciliter les petites gorgées et éviter les odeurs
- Boire entre les repas (eau sous toutes les formes : infusions, jus de pomme, coca-cola dégazéifié, etc)
- Rester assis jusque 30 min après le repas ou si le patient se couche, préférer le côté droit pour favoriser la vidange gastrique (64)

En complément de la chimiothérapie, notamment de cyclophosphamide, très émétisant, il est possible de prévoir une prophylaxie à base :

- D'aprépitant (Emend®) à la dose de 125mg à J1, à prendre une heure avant le début de la chimiothérapie puis de 80mg par voie orale à J2 et J3. Il s'agit d'un antagoniste sélectif à haute affinité pour les récepteurs de la substance P neurokinine 1 (NK1) humaine.
- De dexaméthasone par voie orale à la dose de 12mg à J1 à prendre 30 min avant le début de la chimiothérapie et le matin de J2 à J4 à la dose de 8mg. Il s'agit d'un glucocorticoïde. On évitera la prise conjointe de cette prophylaxie anti-émétique si le corticoïde choisi pour le protocole de chimiothérapie est de la méthylprednisolone.
- D'un antagoniste de 5-HT<sub>3</sub>, les sétrons avec comme par exemple l'ondansétron (Zophren®) sous forme d'une IV lente 30 min avant la chimiothérapie puis 1 perfusion de 1mg/24h ou 2 IV lentes injectées à 4h d'intervalle.

## *b - Constipations*

La constipation est due à un ralentissement du transit intestinal et correspond à l'émission de moins de 2 selles par semaine (65). Elle peut s'accompagner d'émissions de gaz, de renvois, de nausées voire de vomissements (début d'une intoxication). En absence de prise en charge, les selles peuvent s'accumuler dans le côlon ou le rectum et former un fécalome.

Pour prévenir la constipation, il faut conseiller au patient

- de manger plus de fibres. Les aliments riches en fibres sont

- Le pain et les céréales à grains entiers
- Le riz brun
- Les fruits (la papaye) et légumes crus
- Les légumineuses (haricots secs et lentilles)
- Les fruits séchés (les pruneaux, les dattes)
- Le maïs soufflé
- Les graines et noix

- d'espacer les prises liquidiennes dans la journée et de varier la température de sorte de stimuler le transit

- de maintenir la ceinture abdominale en pratiquant une activité sportive

- de varier le type d'eau consommé en privilégiant celles contenant du magnésium (Hépar, Quézac, Badoit, Contrex...) et d'éviter l'alcool

Il est également possible de prendre en charge la constipation par des approches médicamenteuses :

- L'utilisation de laxatifs de lest : se rapprochant de la composition des fibres, ils servent à augmenter la masse fécale en favorisant la rétention d'eau.

Exemples : Psylia, Normacol, Agiolax, Spagulax, Transilane, ...

- L'utilisation de laxatifs osmotiques : Ces produits à base de polysaccharides ou de PEG ne sont pas absorbés mais modifient la pression osmotique et favorisent l'appel d'eau dans l'intestin et l'augmentation du volume colique. Il peut également s'agir de sels de magnésium qui jouent sur les échanges hydro-électriques aboutissant à la stimulation de la motricité colique.

Exemples : Duphalac, Importal, Forlax, Transipeg, Chlorumagene, ...

- L'utilisation de laxatifs lubrifiants : Ils agissent en enrobant les selles d'un composé huileux retardant la perte en eau des selles dans le côlon et permettant une lubrification de la paroi intestinale.

Exemple : Lansoyl, Melaxose, Lubentyl, ...

- L'utilisation de laxatifs irritants ou stimulants : Comme leur nom l'indique, ils irritent les intestins. Ils ne peuvent donc être administrés que pour une courte période (maximum 10 jours en toute rigueur) car ils peuvent entraîner une hypokaliémie voire une accoutumance. Ces derniers sont en général déconseillés avec une chimiothérapie.

Exemple : Dulcolax, Contalax, Fuca, Boldoflorine, ...

- L'utilisation de laxatifs de contact : Ils s'administrent par voie rectale et stimulent la muqueuse par leur effet osmotique ou par dégagement de gaz. L'effet est très rapide (dans les 30 minutes).

Exemple : Eductyl, Normacol lavement, suppositoires à la glycérine, ...

**C -**      Diarrhée

Les diarrhées sont très fréquentes chez les patients suivant une chimiothérapie et doivent être correctement prises en charge car elles peuvent entraîner une déshydratation, une insuffisance rénale aiguë et des troubles électrolytiques nécessitant une hospitalisation (65). Par définition, une diarrhée correspond à une diminution de la consistance des selles avec un volume et/ou une fréquence augmentée par rapport à la situation habituelle. En moyenne c'est l'émission de plus de 3 selles liquides par jour. Le CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) a défini plusieurs grades des diarrhées d'origine iatrogène.

Tableau V - Critères de toxicité d'après le FFCD (CTCAE) (67)

Grade :				
1	2	3	4	5
Par rapport à d'habitude : -Augmentation de <4 selles/j -Augmentation de la production au niveau de la stomie : légère	Par rapport à d'habitude : -Augmentation de 4 à 6 selles par jour -Augmentation modérée de la production au niveau de la stomie	Par rapport à d'habitude : -Augmentation de >ou=7 selles/jour -Hospitalisation indiquée -Augmentation sévère de la production au niveau de la stomie -Interfère avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital Nécessite une prise en charge en urgence	Décès

Les chimiothérapies induisent des lésions de la muqueuse grêle (apoptose, atrophie villositaire, hypoplasie des cryptes) par l'effet cytotoxique et antiprolifératif. Les diarrhées de grades 1-2 non compliquées peuvent être traitées par des mesures hygiéno-diététiques et des médicaments en ambulatoire mais les diarrhées de grades 3 à 4 ou de type 1 à 2 avec signes de gravité (douleurs abdominales, fièvre, nausées, vomissements, saignements, baisse de l'état général, neutropénie) nécessitent une prise en charge hospitalière. Pour les grades 1 et 2 sans signes de gravité, les mesures hygiéno-diététiques à prendre sont

- Manger plus lentement (plus de 20 min)
- Bien mâcher pour empêcher l'absorption d'air
- Éviter les repas lourds et gras
- Ne pas manger trop tard ni trop lourd le soir (au moins 3 heures avant d'aller se coucher)
- Éviter d'avaler de l'air en évitant les boissons gazeuses et gommes à mâcher comme les chewing-gums
- Éviter la consommation de choux (fermentent et libèrent des gaz)
- Éviter les pois

Des aliments sont à conseiller en cas de diarrhées et d'autres sont à éviter.

Tableau VI - Aliments conseillés et à éviter lors de diarrhées (68)

	Aliments à conseiller en cas de diarrhées	Aliments à éviter en cas de diarrhées
Produits laitiers	Yaourt nature, fromages à pâte dure	Laits, crèmes desserts
Les viandes et sources de protéines	Volailles, poissons, œufs, bœuf	Viandes et poissons fumés, charcuteries, fritures, plats en sauce
Les féculents	Pâtes, riz, semoule, pommes de terre	Légumineuses (lentilles, haricots rouges), pains complets ou aux céréales
Les légumes	Légumes cuits comme les carottes, courgettes, haricots verts, aubergine, betterave	Tous les autres légumes
Les fruits	Bananes, poire, compote de coing ou confiture mi-cuite	Tous les autres fruits et fruits secs
Les eaux	Eau du robinet	Eaux riches en magnésium, sodas, café, thé
Les condiments	Huiles végétales, thym, laurier, cumin	Matières grasses cuites, vinaigre, moutarde, mayonnaises, crème fraîche, persil, épices, poivre

A l'officine, on peut conseiller si les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes :

- Le loperamide (Imodium®) en première ligne qui est un agoniste des récepteurs  $\mu_2$  des opiacés et qui permet une diminution de la motilité et augmente le tonus sphinctérien.

Prendre 2 gélules ou lyophilisats la première fois soit 4 mg puis 1 seul(e) soit 2 mg après chaque selle liquide avec un maximum de 8/jour soit 16 mg.

- Le racécadotril (Tiorfan®) en deuxième ligne qui est une prodrogue devant être hydrolysée en un métabolite actif, le thiorphan. Ce métabolite est un inhibiteur de l'enképhalinase intestinale. La posologie maximale est de 3 gélules par jour pendant 7 jours au début des repas. Il est possible d'associer racécadotril et le loperamide.

Dans le cas des autres situations, la prise en charge sera hospitalière et peut faire appel à un autre médicament lorsque le loperamide n'est pas suffisant :

- L'octréotide (Sandostatine®) qui est un analogue de la somatostatine. Il diminue l'excrétion endocrine et exocrine et réduit la motilité intestinale et le flux sanguin digestif. La posologie est de 50 à 100 $\mu$ g 2 à 3x/j (avec maximum 500 $\mu$ g 3x/j) en injection sous-cutanée.

*d - Stomatites et mucites*

Les stomatites et mucites sont assez fréquentes chez les patients sous chimiothérapie et radiothérapie car la muqueuse buccale est sensible à l'action de ces thérapeutiques en raison des cellules la composant qui se renouvellent rapidement (69). Ces lésions ne sont pas à prendre à la légère car elles peuvent entraîner de véritables ulcérations ou aphtes rendant l'absorption de nourriture presque impossible surtout en association avec les nausées.

Il faut dans ce cas :

- Faire des soins buccaux 30 minutes après la prise d'aliments et toutes les 4 heures et se rincer la bouche avant et après les repas et avant de se coucher avec de l'eau tiède ou une solution proposée par l'oncologue ou l'infirmière (gargariser avec la solution et cracher)
- Utiliser une brosse à dents à poils de nylon doux et se brosser les dents doucement. Si l'opération est douloureuse et présente de l'inconfort, il est possible de plonger la brosse à dents dans de l'eau chaude pour assouplir les poils (voire d'utiliser à la place un coton-tige entouré de gaze)
- Bien rincer la brosse à dents après chaque usage et la garder dans un endroit frais et sec
- Utiliser un dentifrice non abrasif ou une solution d'une cuillère à café de bicarbonate de soude diluée dans deux tasses d'eau.
- Faire attention aux appareils dentaires (les enlever et les nettoyer)
- Ne pas porter d'appareils dentaires si présence d'aphtes
- Garder les lèvres humides avec un gel ou un baume

On peut soigner les lésions par :

- Des bains de bouche (rester à jeun au moins 20 min après chaque utilisation)
- Boire du coca-cola, du jus de pomme ou de l'ananas frais
- S'humidifier les muqueuses à l'aide d'un brumisateur
- Faire appel à une diététicienne si nécessaire
- Avoir recours à une prescription médicale (antibiothérapie, antifongiques et anti-herpétiques) en cas de fièvre prolongée (plus de 3 jours)
- Prendre des antalgiques locaux comme le xylocaïne gel ou systémiques comme le paracétamol

### 3 - Troubles cutanés

#### a - Le syndrome « mains-pieds » ou palmo-plantaire chimio-induit

Il se caractérise par l'apparition d'un œdème, des douleurs, un érythème et dans quelques cas d'une desquamation de la peau des mains et des pieds (70). Il apparaît en général 5 à 8 semaines après le début du traitement notamment avec les anthracyclines (doxorubicine) dans notre cas. Il serait indépendant de la dose. On peut conseiller au patient un traitement symptomatique :

- Une application de glycérine et faire des bains à base de chlorhexidine
- Un lavage fréquent des mains et des pieds

Si nécessaire, il faudra diminuer ou espacer les doses de l'anthracycline en cause dans le protocole thérapeutique.

#### b - L'hyperpigmentation

Elle est surtout due à la prise d'agents alkylants, en particulier le cyclophosphamide (71). Le mécanisme n'est pas encore totalement expliqué mais pourrait être lié à une altération des mélanocytes et une distribution et une quantité différente de mélanine dans l'épiderme. Il y aurait également un taux circulant d'ACTH et d'hormones cortico-surréaliennes plus élevé. On conseille donc au patient :

- L'utilisation d'une protection solaire avec notamment les crèmes solaires
- D'éviter les mêmes zones de pression
- La plupart des cas d'hyperpigmentation sont réversibles à l'arrêt du traitement sauf en cas d'absence de protection solaire ou de veinite (d'où l'usage de ce type de traitement par voie veineuse centrale)
- Une hyperpigmentation des ongles débutera avec le cyclophosphamide et la doxorubicine, un mois après le début du traitement sous forme de stries verticales ou horizontales brunes ou bleues croissants avec l'ongle.
- Une hyperpigmentation des muqueuses est surtout observée avec la doxorubicine.

#### **4 - Insuffisances rénales aiguës**

Certains médicaments pouvant induire une insuffisance rénale aiguë réversible sauf s'il y avait déjà un terrain prédisposant le patient à l'insuffisance rénale (72). Il y a notamment surtout l'ifosfamide et moins le cyclophosphamide (Endoxan®). On va préconiser d'éviter tout type d'auto-médication (utilisation d'AINS). En prévention de ce traitement, on favorisera :

- Une hyperhydratation : 3L/m<sup>2</sup>
- Les médicaments hypouricémiants vus précédemment
- Une alcalinisation urinaire : en utilisant des eaux bicarbonatées alcalinisantes (sauf si traitement en cours obligeant un régime désodé) pour obtenir un ph>7
- Une surveillance biologique et clinique quotidienne : urée, créatinine et estimation du débit de filtration glomérulaire d'après la formule de Cockcroft et Gault, selon MDRD et plus récemment pour les insuffisants hépatiques avec la CKD-EPI
- En cas d'échec, il faudra envisager une épuration extra-rénale.

#### **5 - Syndrome de relargage des cytokines (SRC)**

Principal effet indésirable de la nouvelle thérapie à base de CAR-T cells, elle nécessite une prise en charge spécifique assez lourde en raison du risque mortel en sachant que cet effet indésirable touche environ 9 cas sur 10 (51). Après avoir passé 10 jours à l'hôpital sous surveillance ainsi qu'un délai supplémentaire jugé par le médecin responsable du traitement, le patient peut quitter l'hôpital sous réserve de rester proche d'un centre médical formé à ce type de traitement (de manière à savoir gérer les effets indésirables sans diminuer l'efficacité du traitement).

Sévérité du SRC	Prise en charge
Syndrome prodromique :	
Fièvre peu élevée, fatigue, anorexie	Surveillance continue, exclure une infection, administrer des antibiotiques selon les recommandations locales en cas de neutropénie, fournir un traitement symptomatique
SRC nécessitant une légère intervention avec un ou plusieurs symptômes suivants :	
-Fièvre élevée -Hypoxie -Légère hypotension	Administrer des antipyrétiques, de l'oxygène, des solutés de remplissage et/ou des vasopresseurs à faible dose si nécessaire
SRC nécessitant une intervention modérée à agressive si un ou plusieurs des symptômes suivants :	
-Instabilité hémodynamique malgré les solutés de remplissage intraveineux et le traitement vasopresseur -Aggravation de la détresse respiratoire, comprenant des infiltrats pulmonaires, augmentation des besoins en oxygène y compris oxygène à haut débit et/ou besoin d'une ventilation mécanique -Détérioration clinique rapide	-Administrer un traitement vasopresseur à forte dose ou plusieurs traitements vasopresseurs, de l'oxygène, une ventilation mécanique et/ou d'autres soins de supports si nécessaire. -Administrer tocilizumab (Roactemra®) : - Patient pesant moins de 30kg : 12mg/kg par voie IV pendant plus d'une heure - Patient pesant plus de 30kg : 8mg/kg par voie IV pendant plus d'une heure (dose maximale de 800mg) Répéter le tocilizumab selon les besoins avec un intervalle minimum de 8 heures s'il n'y a pas d'amélioration clinique. En l'absence de réponse à la deuxième dose de tocilizumab, envisager une troisième dose de tocilizumab ou poursuivre avec les mesures alternatives de traitement des SRC Se limiter à 4 doses de tocilizumab maximum. -En l'absence d'amélioration dans les 12 à 18 heures suivant la première dose de tocilizumab, ou en cas d'aggravation à tout moment, administrer 2mg/kg/j jusqu'à ce que les traitements vasopresseurs et l'oxygène à haut débit ne soient plus nécessaires, puis diminuer.

Il est possible de conseiller aux patients sous CAR-T cells :

- d'utiliser du paracétamol et des antihistaminiques anti-H1 (cétirizine, bilastine, lévocétirizine, ...) mais ce sont les seuls types de médicaments qu'ils peuvent utiliser. Un autre type d'automédication est formellement déconseillé (en particulier tout type de dérivés corticoïdes agissant sur l'efficacité des lymphocytes T modifiés) car pouvant masquer les signes d'un début de ce SRC pouvant survenir même un mois après l'injection
- de se rendre immédiatement dans un centre spécialisé en cas de symptômes préalablement décrits.

## 6 - Alopecie

L'alopécie correspond à une perte des cheveux. Dans le cas d'une chimiothérapie, elle sera réversible (en l'absence de radiothérapie crânienne) et le plus souvent de grade 2 à 3 sur une échelle allant de 0 pour pas alopeciant à 3 pour très alopeciant. L'utilisation de cyclophosphamide entraînera la chute des cheveux environ 10 jours après le début du traitement pour une chute maximale au bout de 2 mois (73). Elle peut être uniforme ou par touffes. Les cils et sourcils sont les derniers touchés. La repousse débute 4 à 6 semaines après la dernière cure de chimiothérapie et se fait à 1cm / mois. Les cheveux qui repoussent sont souvent plus souples, plus frisés ou ondulés. Le blanchiment des cheveux par l'âge peut être accentué.

Les solutions possibles sont :

- Se couper les cheveux courts si la personne a des cheveux longs pour s'habituer avant le début de la chimiothérapie
- Porter une casquette (pour les hommes) ou un fichu (pour les femmes)
- Investir dans l'achat d'une perruque : il faudra donc se rendre chez un styliste en perruque de préférence avant le début de la chimiothérapie sinon conserver une mèche de cheveux pour aider le styliste. Le prix d'une perruque sur mesure varie de 150 à 1000 € mais peut être pris en charge en partie et sous certaines conditions par l'assurance maladie. Certaines mutuelles peuvent rembourser l'achat de la perruque. Il y a aussi la possibilité d'acheter une perruque standard et de la faire travailler par un professionnel d'un salon de coiffure ainsi le coût global sera moindre que pour l'achat d'une perruque sur mesure.
- Ne pas utiliser de séchoir à cheveux, fers à friser ou rouleaux chauds car ils peuvent accentuer la chute des cheveux
- Utiliser une brosse en soie douce et souple et un shampoing doux au pH équilibré
- Ne pas décolorer ni colorer ni faire de permanente
- Dormir sur un oreiller de satin pour diminuer l'effet de friction.

L'utilisation de casques réfrigérants est contre-indiquée dans le cadre du lymphome folliculaire car les cellules tumorales présentes dans la circulation sanguine cérébrale seront presque hors d'atteinte de la chimiothérapie par vasoconstriction des vaisseaux cérébraux.

## 7 - Hyperuricémie

L'hyperuricémie a une définition fonctionnelle : c'est la concentration sérique au-dessus de laquelle il existe un risque de goutte (74). Cette concentration est de 70 mg/L ou 416,5 µmol/L chez l'homme et la femme. Les chimiothérapies cytolytiques peuvent augmenter la concentration d'urates dans le sang par différents mécanismes :

- En diminuant le volume sanguin (utilisation de diurétiques non réévalués à la suite d'une perte de poids conséquente), on va donc concentrer les urates
- En augmentant le taux d'urates à éliminer suite à une lyse tumorale massive
- En diminuant les capacités d'élimination des reins (insuffisance rénale aiguë pouvant être la conséquence d'un anti-néoplasique utilisé)

On va rechercher à limiter et éviter la manifestation clinique de l'hyperuricémie, c'est à dire la crise de goutte se traduisant par des précipitations des ions urates en acide urique entraînant des tophus, des arthropathies, des lithiases, une insuffisance rénale secondaire et une douleur très importante. On va de ce fait essayer de se situer à un taux dit « de sécurité » à 50g/L d'uricémie en suivant des mesures hygiéno-diététiques :

- Dans la nourriture, supprimer les abats, extraits de viande, sardines, anchois, harengs, alcools (bière et alcools forts) et sodas.
- Limiter les viandes, volailles, poissons, crustacés, pois, haricots, lentilles.

Cela permet de diminuer d'environ 10g /dL le taux d'uricémie.

En cas d'hyperlipidémie, le fénofibrate est le médicament de choix en réduisant de 20% l'uricémie et en augmentant la clairance de l'acide urique de 30%. Le losartan a une action hypotensive et uricosurique. La prise d'eaux bicarbonatées telles que Saint-Yorre ou Vichy Célestins alcalinise la diurèse. On utilisera également comme mesures médicamenteuses :

- Des dépresseurs de l'uricosynthèse tels que l'allopurinol (Zyloric®) dont la posologie est à adapter à la fonction rénale (posologie comprise entre 100 et 300 mg/j en règle générale) et avec un effet indésirable majeur le DRESS syndrome et des rashes cutanés. Il y a aussi le febuxostat (Adenuric®) qui est également un inhibiteur de la xanthine oxydase et ne nécessite pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale.
- Des uricolytiques avec la rasburicase (Fasturtec®) en IV à l'hôpital suite à une séance de chimiothérapie à la dose de 0,2 mg/kg et suite à une prémédication à base d'un anti-H1, d'un glucocorticoïde et d'un antipyrétique pour prévenir une éventuelle allergie.

## 8 - Douleurs

Il est important de prendre en compte ce paramètre pour la bonne évolution de la thérapie (75).

La douleur est-elle :

- Nociceptive ? C'est-à-dire liée à un excès de stimuli de substance P envoyée par les nerfs périphériques au système nerveux central (voie ascendante) .
- Neuropathique ? Cette fois, une lésion du système nerveux envoie un stimulus constant alors que la zone d'origine à la périphérie n'est pas lésée ou ce stimulus n'a pu lieu d'être (exemple : douleur du membre « fantôme »). Elle se traduira par une sensation de picotements, des brûlures, des décharges électriques...

Cette douleur peut être « bénéfique » quand elle entraîne une mesure corrective efficace et rapide servant ainsi de signal d'alarme (douleur aiguë) mais si celle-ci dure, elle devient néfaste et chronique (si dure depuis plus de 3 mois).

La douleur cancéreuse, d'où vient-elle ?

- De la tumeur elle-même par sa localisation compressive sur un nerf, par exemple
- Du traitement par lui-même (radiothérapie ?)
- En lien avec les soins (pose d'un cathéter...)
- La souffrance psychique (peur de l'avenir, la maladie est-elle la seule préoccupation, ...)

Gestion de la douleur :

- Méthode non médicamenteuse (76) :

Par l'hypnose et la psychothérapie :

En utilisant différentes techniques, individuelles ou de groupes, on renforce l'esprit dans la gestion des douleurs à la fois aiguës et chroniques séquellaires. Il y a par exemple la méditation, la sophrologie, la relaxation ou l'hypnose.

Pour d'autres types de douleurs de type neuropathique ou rebelles (si atteintes osseuses) :

Il existe de nouvelles techniques telles que la neurostimulation électrique transcutanée (TENS) s'appliquant aux douleurs localisées. En fixant des électrodes sur la zone douloureuse et le trajet du nerf transmettant l'info nociceptif, il va y avoir inhibition de la conduction de l'influx douloureux arrivant à la moelle osseuse (principe du TENS conventionnel). Il existe également le TENS « acupuncture » agissant sur d'autres types de nerfs et libérant des endorphines par l'hypothalamus ce qui va engendrer une élévation du seuil de perception de la douleur. Il y a la « cimentoplastie » pour traiter les métastases osseuses. On injecte un polymère biocompatible dans les vertèbres ou le bassin où se localise la tumeur de sorte de prévenir les fractures. On va donc consolider l'os touché. Cela peut se coupler à la radiofréquence (aiguille émettrice d'un courant) de manière à détruire la métastase osseuse. On peut également utiliser la radiothérapie à but antalgique, en diminuant la tumeur, la compression devient moins forte et au bout de 6 à 8 semaines dans environ 60 à 70% des cas l'antalgie est obtenue.

- Méthode médicamenteuse :

Pour les douleurs nociceptives : (77)

On distingue 3 paliers d'antalgiques :

- Le palier I pour les douleurs faibles rassemblant surtout toutes les spécialités à base de paracétamol (soit en jouant sur la forme galénique pour augmenter la rapidité d'action ou l'ajout de caféine), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (avec beaucoup d'effets indésirables dont les risques hémorragiques) et le néfopam (à éviter chez les sujets de plus de 65 ans en raison du risque de déshydratation). Le paracétamol possède la plus grande innocuité et peut être conseillé à 1g 3 fois par j en espaçant bien les prises d'au moins 4h (à fractionner en 500 mg pour couvrir la nuit). Éviter les anti-inflammatoires obtenus sans ordonnance pour certains en raison de leurs nombreuses interactions. Le néfopam ne peut être obtenu que sur ordonnance et ne convient pas aux personnes âgées et traitées pour des douleurs chroniques.
- Le palier II pour les douleurs modérées à fortes, ce sont les dérivés opioïdes faibles. Ils comportent la codéine et le tramadol essentiellement ainsi que des associations avec le paracétamol. Ils ne peuvent être obtenus que sur ordonnance. La consommation chronique de spécialités à base de codéine pouvant entraîner une dépendance (ces spécialités sont utilisables de préférence pour les douleurs aiguës). Les spécialités à base de tramadol ne sont pas forcément bien supportées par le patient et peuvent

entraîner un syndrome sérotoninergique à suspecter lors d'associations avec les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et les triptans (en particulier si le patient revient à la pharmacie et redemande un antalgique supplémentaire malgré des doses élevées en tramadol). L'avantage du tramadol est qu'il existe sous forme libération prolongée pouvant ainsi couvrir une action antalgique de 12 à 24h. Ces spécialités ne peuvent être obtenues que sur ordonnance.

- Le palier III avec les dérivés opioïdes forts. Ils contiennent les dérivés de la morphine en forme orale en libération immédiate (à ajouter selon les besoins du patient pour les pics de douleur aiguë) et en libération prolongée pour la douleur chronique. Les dérivés de la morphine avec le fentanyl (Actiq en forme de sucette ou l'Instanyl en spray nasal). A l'hôpital, on peut utiliser le chlorhydrate de morphine et l'oxycodone en voie parentérale pour une disponibilité supérieure.

Des règles de prescription et dispensation strictes : (78)

- Ces antalgiques de palier III ne pouvant être obtenus qu'exclusivement sur prescription médicale pour une durée maximale de 28 jours avec fractionnement en 14 jours sauf si indiqué « délivrance en une seule fois ».
- La totalité du traitement indiqué sera obtenue si le patient se rend en pharmacie dans les trois jours suivant la prescription sinon elle est exécutée uniquement pour la durée de la prescription ou de la fraction de traitement restant à courir. Dans ce cas le pharmacien déconditionnera la spécialité pour délivrer le nombre exact de prises.
- Cette prescription se fait sur une ordonnance sécurisée.
- Il n'y a pas de chevauchement possible sauf si le prescripteur en décide autrement par mention expresse.
- Ces médicaments ne peuvent être renouvelés par la même ordonnance (durée maximale de 28 jours).
- Possibilité d'obtenir la forme princeps que si indication du prescripteur de la mention « non substituable ».
- Le rédacteur doit indiquer en toutes lettres le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage de la spécialité (manuellement ou informatiquement).
- Chaque spécialité sera inscrite sur l'ordonnancier avec un numéro d'enregistrement différent.
- Les mentions obligatoires sur l'ordonnancier sont : le nom et adresse du prescripteur, le nom et adresse du patient, la date de délivrance, la dénomination ou formule du médicament ou de la préparation, la quantité délivrée, si le médicament est à prescription hospitalière ou initiale hospitalière, nom de l'établissement ou du service santé, nom du prescripteur ayant effectué la prescription et si la prescription du médicament est réservée à un médecin spécialiste, la spécialité du prescripteur.
- Les ordonnanciers sont conservés pendant dix ans et tenus à disposition des autorités de contrôle.
- Sur l'ordonnance est apposé : le cachet de l'officine, le numéro d'enregistrement, la date d'exécution, le nom de la spécialité délivrée et la quantité délivrée en unités de prise.
- L'ordonnance originale est rendue au patient
- Si la personne prenant les stupéfiants n'est pas le patient, les coordonnées de cette personne (nom et adresse) seront enregistrées.

Il y a également des antalgiques ou plutôt des classes adjuvantes telles que des antispasmodiques comme le Spasfon® en comprimés ou en lyoc (à faire fondre sous la langue) dont le dosage 80mg peut être obtenu sans ordonnance. La posologie est de 1 à 2 comprimés 3 fois par jour. Pour les crampes musculaires, il existe des myorelaxants pouvant être obtenus sans ordonnance tels que Decontractyl® à base de méphénésine mais à éviter pour les femmes enceintes ou allaitantes et faire attention au risque de somnolence.

Pour les douleurs neuropathiques : (79)

Les traitements sont uniquement sur ordonnance.

Dans le cas de ce type de douleurs, on a pour objectifs :

- De soulager car la guérison n'est pas certaine
- D'améliorer la qualité de vie et de limiter le handicap
- D'utiliser diverses techniques combinées et non pas toutes médicamenteuses (comme vues précédemment)

Il peut malheureusement persister des signes liés au déficit sensitif (engourdissement et paresthésies). En première intention, on préconise la monothérapie à base soit :

- De tricycliques (tels que clomipramine, imipramine ou amitriptyline)
- De lidocaïne en topique (pour lésions focales)
- De gabapentine (prégabaline)

En deuxième intention, si l'efficacité de la monothérapie est partielle ou mauvaise, il y a la possibilité d'associer deux de ces 3 classes précédentes. En troisième intention, en cas de contre-indications aux 3 classes précédentes ou en cas d'inefficacité de la bithérapie possibilité de traitement par morphine ou inhibiteur mixte de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, la morphine pouvant être utilisée plus tôt dans le cas de douleurs mixtes.

En dernière option, pour les patients réfractaires (à éviter chez les enfants, adolescents, les femmes enceintes, les hypertendus, sur une peau lésée, irritée, sur le visage, le cuir chevelu ou à proximité des muqueuses), il y a les patchs de Qutenza® à base de capsaïcine 8%. Ces patchs sont réservés à l'usage hospitalier, prescrits par un médecin spécialiste de la douleur et commandés par des structures qui ont reçu une formation théorique et pratique pour sa manipulation. La posologie est de maximum 4 patchs à appliquer sur peau sèche, non irritée, intacte. Ils sont laissés en place 30 min pour les pieds et 60 min pour les autres parties du corps. Il y a la possibilité de renouveler ce traitement tous les 90 jours s'il est justifié de le réitérer (79).

## 9 - Fatigue

Pouvant être physique ou psychique, elle joue beaucoup sur le moral du patient et nécessite d'être prise en charge (81). On a la fatigue physique qui se fait normalement ressentir le soir ou en fin de journée par opposition à la fatigue psychique plutôt observée le matin avec une composante psycho-pathologique. On va éviter de conseiller une sieste pour le repos car non bénéfique voire délétère.

Plusieurs approches seront proposées au patient :

- De type médicamenteuse : on va traiter une éventuelle anémie, éviter la prise de corticoïdes uniquement pour cette indication.
- De type psychologique, pour rechercher des signes de dépression, de repli sur soi, intervention d'un psychologue surtout si l'échelle de la fatigue (=échelle EVA) >6
- De type physique (réhabilitation physique) : Préconiser 30 minutes 2 à 5 fois/semaine d'une activité physique adaptée à une intensité modérée à soutenue (55 à 75% de la fréquence cardiaque maximale (FC) avec  $FC = 220 - \text{age}$ ).

## 10 - Dénutrition

A la suite d'un déséquilibre entre les entrées et les sorties de manière prolongée suite à un dégoût, une douleur, des vomissements, il est important de découvrir la cause et les moyens de la prévenir (82). Une personne est considérée comme dénutrie :

- S'il y a une perte de poids de plus de 5% sur le mois
- S'il y a une perte de poids de plus de 10% sur les 6 derniers mois
- Si l'Indice de Masse Corporelle est  $< 21 \text{ kg/m}^2$
- Si le Mini Nutritional Assessment est  $< 17$

On observe une prévalence de l'ordre de 40% de dénutris chez les patients atteints d'un cancer et chez les patients de plus de 70 ans cancéreux, la prévalence est de l'ordre de 60%.

Différents mécanismes peuvent expliquer ce processus :

- Une augmentation des dépenses énergétiques induites par la tumeur dues à l'inflammation et les perturbations de fonctionnement.
- Une réduction des apports alimentaires en raison d'un manque d'appétit (anorexie) et d'un dégoût alimentaire pendant les traitements.

La dénutrition entraîne une baisse de fonctionnement de différents métabolismes comme une diminution des défenses immunitaires (infections plus fréquentes), une cicatrisation plus longue. On perd des graisses mais aussi des protéines.

On estime les besoins à 25 à 30 kcal/kg/j en péri-opératoire et 30 à 35 kcal/kg/j pendant le traitement. Les besoins en protéines sont de 1,2 à 1,5 g/kg/j.

Il faudra encourager la pratique sportive à hauteur des compétences du patient pour maintenir la sensation de faim et diminuer la fatigue et les douleurs, favoriser des aliments riches en protéines et caloriques tels que les viandes, poissons, œufs et produits laitiers, consommer des liquides comme les potages, thés, préférer le fractionnement de la nourriture en mangeant de préférence les repas froids pour éviter le dégoût par l'odeur. Il faut inciter le patient à manger copieusement au petit déjeuner.

Si le suivi des conseils diététiques n'est pas suffisant, on peut faire appel à une diététicienne voire une prescription par le médecin traitant de compléments nutritionnels oraux. Ces derniers ne remplacent pas un repas (ils se prennent entre les repas de préférence après les avoir sortis du réfrigérateur pour les boissons et les crèmes). Ils se présentent sous forme de boissons, potages, crèmes, biscuits ou plats mixés et peuvent être adaptés aux diabétiques, aux intolérants au lactose ou au gluten, hyperprotéiques, avec ou sans fibres. Ils peuvent être obtenus sans ordonnance mais dans ce cas ils sont non remboursés. Leur profil est à déterminer par le médecin traitant. Ils peuvent être conservés à température ambiante et si besoin de réchauffer, ne pas dépasser les 50°C pour ne pas dénaturer les protéines

Certains de ces compléments (crèmes et boissons) peuvent être utilisés dans des préparations dans des gâteaux. La prescription est de 1 à 2 compléments par jour pendant 4 semaines. Il est possible de les prescrire au maximum pour 3 mois avec une délivrance fractionnée par mois.

## 11 - Toxicité urinaire

Il est nécessaire de prendre en charge la toxicité urinaire du cyclophosphamide via son métabolite toxique, l'acroléine (83) en utilisant la spécialité Mesna (Uromitexan®) 400 mg à la posologie de 60% de la dose de cyclophosphamide administrée. On administrera 1/3 de la dose dès le début de l'administration de cyclophosphamide puis le deuxième tiers 4h plus tard et enfin le dernier tiers 4h après le deuxième tiers. Certains auteurs préconisent la prise d'Uromitexan® en perfusion intraveineuse continue débutant ¼ d'heure avant le début de la chimiothérapie et se prolongeant 8 à 12 heures après la fin de celle-ci. Dans ce dernier cas la dose totale de mesna atteint voire dépasse les 100% de la dose de cyclophosphamide.

## 12 - Toxicité cardiaque

Une toxicité cardiaque peut être induite par la radiothérapie et/ou les anthracyclines.

On constate le mécanisme suivant : Les cardiomyocytes endommagés sont éliminés par les macrophages et remplacés par du tissu cicatriciel entouré par des cellules survivantes mais dysfonctionnelles et des dépôts amyloïdes et fibreux. Au niveau des capillaires endothéliaux, on constate également des dommages. Ces altérations provoquent une insuffisance cardiaque par dysfonctionnement de la fonction contractile du muscle cardiaque.

Chez l'homme, il est possible de prévenir cette toxicité déclenchée par les anthracyclines par l'utilisation de certains médicaments (84) comme :

- La digoxine
- Le dexrazoxane (cardioxane®), prodrogue chélatrice du fer. Lors d'une administration concomitante avec une anthracycline, il va permettre sous forme métabolite de protéger les cellules cardiaques en limitant la production de radicaux libres.

## 13 - Dépression

Il est important de savoir traiter une dépression en oncologie (85) car :

- Elle peut entraîner une détérioration de la qualité de vie
- Elle peut donner plus d'importance à la douleur
- Elle peut engendrer des difficultés d'observance voire un refus de traitement
- Elle peut limiter la communication avec les soignants et l'entourage
- Elle peut être une charge pour les proches
- Elle augmente le nombre de suicides
- Elle est responsable d'hospitalisations plus longues
- Elle peut être responsable d'une moindre espérance de survie

Des outils de dépistage simples validés en français peuvent être utilisés :

- HADS pour Hospital Anxiety and Depressive Scale, échelle d'auto-évaluation utilisable pour tous les adultes pour les douleurs chroniques (durant plus de 6 mois). Elle se compose de 2 sous-échelles pour évaluer le retentissement anxieux et l'autre pour évaluer le retentissement dépressif des douleurs. Il y a 14 questions cotées de 0 à 3 pour l'intensité des symptômes durant la dernière semaine. Un score inférieur à 7 montrera l'absence de d'anomalie alors qu'un score supérieur à 11 montrera un problème certain.
- Thermomètre de détresse : détresse significative si  $>3$

Ou pour dépister spécifiquement la dépression :

- Beck Depression Inventory composé de 21 questions pour mesurer la dépression sévère clinique dont un score  $>18$  peut indiquer un épisode dépressif majeur.
- Brief Edinburgh Depression Scale de spécificité moins bonne mais un score  $<6$  indique un épisode dépressif majeur peu probable alors que  $>10$  est très probable.
- Le recours à des questions simples :
  - Êtes-vous déprimé ?
  - Avez-vous le sentiment d'avoir perdu l'intérêt pour des choses ou des activités qui habituellement vous font plaisir ?
- Evaluer l'humeur sur une échelle de 0 à 100
- Un repérage clinique pour les professionnels formés.

La prise en charge est :

a - Médicamenteuse

On constate une amélioration significative des symptômes dépressifs chez 70% des patients sous antidépresseurs. Ils ne constituent pas une urgence sauf si critères de gravité ou risque suicidaire. Ils ne sont pas justifiés uniquement dans le cas d'un symptôme comme la fatigue.

En première intention, on utilisera :

- Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline en monothérapie avec réévaluation de l'efficacité au bout de 3 à 4 semaines. En cas d'inefficacité, on augmente la dose ou on change de molécule.

Le patient doit être informé :

- De ne pas arrêter son antidépresseur
- Les effets positifs sont assez longs à se faire ressentir et ce n'est pas dû à une inefficacité du traitement
- Dans le cadre du traitement par une de ces molécules, il devra faire attention à certains antalgiques comme le tramadol qui peuvent induire un syndrome sérotoninergique (à suspecter dans le cas de fièvre, hypersudation, céphalées, nausées, vomissements)
- Un antidépresseur est commencé le soir pendant une semaine le temps de s'habituer puis prise le matin sauf s'il s'agit d'un antidépresseur sédatif qui sera pris plutôt au coucher.
- Il faut éviter la consommation d'alcool pour ne pas majorer l'effet de sédation
- Il faut éviter l'automédication :
  - en évitant toute spécialité à base d'anti-histaminique H1 pour traiter un rhume ou un syndrome pseudo-grippal (Humex rhume®, Sudafed®, Fervex®, ...),
  - en évitant les spécialités à base de millepertuis pour traiter un épisode dépressif,
  - en évitant la mélatonine et la doxylamine dans le traitement des insomnies en cas de prise de benzodiazépines anxiolytiques,
  - en évitant la prise de GABA dans les compléments alimentaires en vente libre pouvant majorer les troubles de la mémoire et baisser davantage la vigilance.
- Les antidépresseurs ont tendance à abaisser le seuil épileptogène.
- Tous les antidépresseurs utilisés le plus fréquemment en oncologie peuvent induire un gain de poids d'au moins 5% sur 10 ans hormis la fluoxétine (Prozac®) qui peut entraîner une perte ou un gain.

Famille	DCI nom commercial	Effets indésirables fréquents
Tricycliques (pas en 1ère intention)	Clomipramine ANAFRANIL amitriptyline LAROXYL	Dysarthrie, crises convulsives, action anti-sommeil, tremblements lents de repos sans hypertonie musculaire, prise de poids
Inhibiteurs spécifique de la recapture de la sérotonine	Escitalopram SEROPLEX citalopram SEROPRAM paroxétine DEROXAT sertraline ZOLOFT fluoxétine PROZAC	Nausées, vomissements, constipations, anorexie, céphalées, accès hypersudatifs, baisse de la libido
Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	Venlafaxine EFFEXOR milnacipran IXEL duloxétine CYMBALTA	Nausées, vertiges, somnolences, vomissements, tremblements, hypersudation, troubles de l'érection
Nassa Mélatoninergiques Autres	Mirtazapine NORSET agomelatine VALDOXAN tianeptine STABLON	Somnolence, leucopénie, sédation, sécheresse buccale, fatigue, étourdissement, céphalées, rhabdomyolyse, idées suicidaires, virage maniaque, nausées, vomissements, diarrhées ou constipation, transaminases augmentées, insomnie, rêves anormaux, anxiété, palpitations, douleurs musculaires, lombaires, palpitations, perte d'appétit

**b - Non médicamenteuse (85)**

En complément de la prise d'un antidépresseur, des thérapies non médicamenteuses peuvent participer à la réussite du traitement. On distingue :

- Les thérapies de soutien ou existentielles
- Les thérapies analytiques ou d'orientation analytique
- Les thérapies cognitivo-comportementales, psycho-éducatives ou psycho-corporelles



## **Conclusion**

Ces dernières années ont été marquées par une meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans l'apparition et le développement des lymphomes folliculaires. Ces travaux ont permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques d'intérêt. Il faut également noter que les chercheurs s'intéressent de plus en plus à l'environnement des cellules lymphomateuses et non plus aux cellules seules. De nombreux mécanismes et acteurs sont ainsi impliqués dans les mécanismes physiopathologiques de la maladie. Ceci explique que toute monothérapie soit rapidement vouée à l'échec. Initialement, la maladie était prise en charge par une action globale sur les cellules tumorales par chimiothérapie, puis de manière plus localisée par radiothérapie, elle est désormais prise en charge de manière plus ciblée par immunothérapie notamment par une action sur les cellules lymphomateuses. En découvrant progressivement les mécanismes d'apparition de la maladie, on en déduit l'importance d'agir également sur le microenvironnement ou encore de prévenir une suraccumulation des cellules lymphomateuses. On arrive dans une nouvelle ère avec de nouvelles thérapies ciblées dont on ne connaît pas encore bien les répercussions, les cibles étant incluses dans plusieurs voies de signalisation cellulaire avec comme par exemple le Tazémétostat ciblant l'EZH2. Malgré ces nouveautés, le pharmacien continue à jouer un rôle majeur dans l'accompagnement des patients atteints de lymphome folliculaire, depuis le diagnostic, lors de chaque dispensation médicamenteuse, et jusqu'à la rémission. Le pharmacien est là pour répondre aux questions de ces patients dans de nombreux domaines : nutrition, qualité de vie, observance, interactions médicamenteuses..., lui donner des conseils pratiques ou l'orienter vers un médecin si nécessaire.

## Bibliographie

1. Judy OA, Jenni P, Sharon SA. Immunologie Le cours de Janis Kuby - Chapitre 10 - Le développement des lymphocytes B p332-352 Paris: Collection Dunod; 2014.
2. B cell receptor | MBIM Wiki. [Online]. Available from: [https://mbim2020.fandom.com/wiki/B\\_cell\\_receptor](https://mbim2020.fandom.com/wiki/B_cell_receptor).
3. Plonquet A. 2013. Différenciation lymphocytaire B normale. Revue francophone des laboratoires 452:27-35..
4. Thomsen C. Vocabulaire Médical.fr. [Online].; 2016. Available from: <https://www.vocabulaire-medical.fr/encyclopedie/172-lymphe-plasma-sang>.
5. Louail DA. Lymphocytes B 2017 - Slide 33. [Online].; 2017. Available from: <https://www.slideshare.net/KheirEddineKERBOUA/lymphocytes-b-2017>.
6. Huet S, Sujobert P, Salles G. 2018. From genetics to the clinic: a translational perspective on follicular lymphoma. Nat Rev Cancer 18(4):224-239..
7. Green MR. 2018. Chromatin modifying gene mutations in follicular lymphoma. Blood 131(6):595-604..
8. Ang SY, Uebersohn A, Spencer CI, Huang Y, Lee JE, Ge K, et al. 2016. KMT2D regulates specific programs in heart development via histone H3 lysine 4 dimethylation. The Company of Biologists 143(5):810-821..
9. Höpken UE . 2017. Targeting HDAC3 in CREBBP-Mutant Lymphomas Counterstrikes Unopposed Enhancer Deacetylation of B-cell Signaling and Immune Response Genes Cancer Discovery, fig6. Cancer Discov 7(1):14-16..
10. Deb G, Singh AK, Gupta S. 2014. EZH2: Not EZHY (Easy) to Deal Molecular . Cancer Research, fig1. Mol Cancer Res 12(5):639-653..
11. Salles G, Sujobert P. 2017. Oncogénèse du lymphome folliculaire. Horizons . Hémato 7:11-13..
12. Amin R, Mourcin F, Uhel F, Pangault C, Ruminy P, Dupré L, et al. 2015. DC-SIGN- expressing macrophages trigger activation of mannosylated IgM B-cell receptor in follicular lymphoma. Blood 126(16): 1911-1920..
13. Watanabe T, Sugimoto T. 2016. Follicular Lymphoma : The Role of the Tumor . Microenvironnement in Prognosis. J Clin Exp Hematop 56(1):1-19..
14. Hematocell.fr laboratoire d'hématologie d'Angers. Confrontations ABP en . cytologie hématologique. [Online]. Available from:

<http://www.hematocell.fr/confrontationsabp/dossiers.php?act=view&id=47>.

- 15 Larrat S. ResearchGate.net. [Online].; 2006. Available from:  
. [https://www.researchgate.net/publication/45194496\\_Inhibition\\_du\\_cycle\\_lytique\\_du\\_Virus\\_Epstein-Barr\\_par\\_ARN\\_interference](https://www.researchgate.net/publication/45194496_Inhibition_du_cycle_lytique_du_Virus_Epstein-Barr_par_ARN_interference).
- 16 Dr Kohrt HEK, Dr Ugarte A, Fonds Anticancer. Lymphome Folliculaire Qu'est-ce que lymphome folliculaire ? Laissez-nous vous expliquer. [Online].; 2014.  
Available from: <https://www.esmo.org/content/download/52237/963503/file/FR-Lymphome-Folliculaire-Guide-pour-les-Patients.pdf>.
- 17 Houot R, Tarte K. Edimark.fr. [Online].; 2013. Available from:  
. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19631.pdf>.
- 18 Pr Lamy T. Les lymphomes folliculaires. [Online].; 2012. Available from:  
. <https://www.francelymphomeespoir.fr/files/media/brochures/Mundipharma-Les-lymphomes-folliculaires.pdf>.
- 19 Bargetzi M, Sergio C, Dietrich PY, Baumann R, Duchosal MA, Goede JS, et al. 2018. Diagnosis and treatment of follicular lymphoma: an update. Swiss Med Wkly 148:w14635..
- 20 Hematocell.fr. Lymphomes : zone marginale, tricho variante, folliculaire, manteau, Sézary/Mycosis fungoïdes, lymphocytose à lymphocytes granuleux. [Online].; 2016. Available from: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/124-lymphomes-zone-marginale-tricho-variante-folliculaire-manteau-sezary-myc>.
- 21 Kosmidis P, Bonzheim I, Dufke C, Colak S, Hentrich T, Schroeder C, et al. 2017. Next generation sequencing of the clonal IGH rearrangement detects ongoing mutations and interfollicular trafficking in in situ follicular neoplasia. PLoS One 12(6):e0178503..
- 22 Marks E, Shi Y. 2018. Duodenal-Type Follicular Lymphoma : A Clinicopathologic Review. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 142(4):542-547..
- 23 Lee HJ, Bang CH, Lee JH, Park YM, Lee JY. 2018. Pediatric Follicular Lymphoma : A Rare Variant. Annals of Dermatology 30(4):489-490..
- 24 Hassan HM, Varney ML, Jain S, Weisenburger DD, Singh RK, Dave BJ. 2014. Disruption of chromosomal locus 1p36 differentially modulates TAp73 and  $\Delta$ Np73 expression in follicular lymphoma. Leuk Lymphoma 55(12): 2924-2931..

- 25 Adamaki M, Lambrou GI, Athanasiadou A, Tzanoudaki M, Vlahopoulos S, Moschovi M. 2013. Implication of IRF4 Aberrant Gene Expression in the Acute Leukemias of Childhood. PLoS One 8(8):e72326..
- 26 C@mpus hématologie - TICEM - UMVF. Leucémie lymphoïde chronique (LLC). [Online].; 2007. Available from: <http://umvf.omsk-osma.ru/hematologie/cycle2/poly/images/LLC.pdf>.
- 27 Troussard X, Cornet É. Proliférations lymphoïdes B matures à cellules chevelues. [Online].; 2015. Available from: [https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/proliférations\\_lymphoïdes\\_b\\_matures\\_a\\_cellules\\_chevelues\\_304372/article.phtml](https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/proliférations_lymphoïdes_b_matures_a_cellules_chevelues_304372/article.phtml).
- 28 Memobio. Lymphome de la zone du manteau. [Online]. Available from: [http://www.memobio.fr/html/hema/he\\_ph\\_man.html](http://www.memobio.fr/html/hema/he_ph_man.html).
- 29 Bernadou A. cytologie-sanguine.com. [Online]. Available from: <http://www.cytologie-sanguine.com/html/lymphocytes4.php>.
- 30 whitespotson.com. All About White Spots. [Online]. Available from: <http://whitespotson.com/white-spots-on-back-of-throat-what-they-point-to/>.
- 31 Moix PA, Favre L, Monti M, Rosselet A. 2008. Ponction biopsie médullaire. Rev Med Suisse 4:2337-2342..
- 32 Champagne-Ardenne UdR. Item 164 : Lymphomes Diagnostiquer un lymphome Module 10 – DCEM2. [Online].; 2005. Available from: <https://slideplayer.fr/slide/15752454/>.
- 33 Kahl BS, Yang DT. 2016. Follicular lymphoma : evolving therapeutic strategies. Blood 127(17):2055-2063..
- 34 Agence Européenne du médicament. RCP du rituximab. 2013..
- 35 Bosly A. 2006. Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies. Réanimation 15:270-277..
- 36 Bhandari P, Pai V. 2014. Novel applications of Rituximab in dermatological disorders. Indian Dermatol Online 5(3):250-259..
- 37 ANSM. RCP du cyclophosphamide. [Online].; 2005. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0139134.htm>.
- 38 Ramirez DA, Collins KP, Aradi AE, Conger KA, Gustafson DL. 2019. Kinetics of

- . Cyclophosphamide Metabolism in Humans, Dogs, Cats, and Mice and Relationship to Cytotoxic Activity and Pharmacokinetics. Drug Metabolism and Disposition 47(3):257-268..
- 39 ANSM. RCP de la doxorubicine. [Online].; 2011. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0202161.htm>.
- 40 VIDAL. RCP de la vincristine. pp1893-1894; 2015.
- .
- 41 Richard V. Corticoïdes : Les points essentiels. [Online].; 2018. Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoïdes-les-points-essentiels>.
- 42 VIDAL. RCP du chloraminophène, pp 472-473; 2015.
- .
- 43 CECOS. Pourquoi préserver sa fertilité ? [Online]. Available from: [https://www.cecocos.org/?page\\_id=4941/#pourquoipreserversafertilite](https://www.cecocos.org/?page_id=4941/#pourquoipreserversafertilite).
- 44 VIDAL. RCP du Levact pp 1470-1471; 2015.
- .
- 45 VIDAL. RCP du Zydelig pp 3065-3068; 2015.
- .
- 46 Gulfo J, Seton Hall University DoB. Adapté de Monoclonal antibodies + kinase inhibitors are better than antibodies alone in breast cancer and B-cell lymphoma. [Online]. Available from: <http://blogs.shu.edu/cancer/2014/07/23/monoclonal-antibodies-kinase-inhibitors-are-better-than-antibodies-alone-in-breast-cancer-and-b-cell-lymphoma/>.
- 47 EMA. RCP du Gazyvaro. [Online].; 2014. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_fr.pdf).
- 48 Galaine J, Borg C. 2017. Utilisation de lymphocytes T génétiquement modifiés avec un récepteur antigénique chimérique (CAR) pour la thérapie cellulaire des cancers. Innovations & Thérapeutiques en Oncologie 3(3-4):158-168..
- 49 FLE. France Lymphome Espoir. [Online].; 2019. Available from: <https://www.francelymphomeespoir.fr/contenu/comprendre/comment-soigner-un-lymphome/les-car-t-cells>.

- 50 EMA. RCP du Kymriah. [Online]. Available from:  
 . [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_fr.pdf).
- 51 EMA. RCP du Yescarta. [Online]. Available from:  
 . [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_fr.pdf).
- 52 Link BK, Sutamtewagul G. 2019. Novel treatment approaches and future perspectives in follicular lymphoma. Ther Adv Hematol 10:2040620718820510..
- 53 IUCT. Qu'est-ce que la radiothérapie externe ? [Online].; 2017. Available from:  
 . <https://www.iuct-oncopole.fr/documents/20049/1675456/Radioth%C3%A9rapie+externe.pdf/fba88e8c-4869-41d1-9f6d-57ed0f42605f>.
- 54 EMA. RCP du Zevalin. [Online]. Available from:  
 . [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zevalin-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zevalin-epar-product-information_fr.pdf).
- 55 France Lymphome Espoir. Lymphome folliculaire. [Online].; 2018. Available from:  
 . <https://www.francelymphomeespoir.fr/contenu/comprendre/les-lymphomes-non-hodgkiniens/lymphome-folliculaire>.
- 56 Sorigue M, Sancho JM. 2019. Recent landmark studies in follicular lymphoma. Blood Rev 35:68-80..
- 57 IC. Calym - PRIMA PI : un nouveau score pronostique simplifié et facile à calculer en routine dans le lymphome folliculaire. [Online].; 2018. Available from:  
 <https://www.calym.org/PRIMA-PI-un-nouveau-score-pronostique-simplifie-et-facile-a-calculer-en-routine.html>.
- 58 AFSOS. Anémie et cancer. [Online].; 2016. Available from:  
 . <http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2012/03/anemie-version-16-12-2016.pdf>.
- 59 Megarbane B, Drouet L, ElAlamy I. Thrombopénies iatrogènes. [Online].; 2015. Available from: [https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/12/20110812\\_Megarbane\\_B\\_RFE\\_Thrombopenie\\_iatrogen\\_e.pdf](https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/12/20110812_Megarbane_B_RFE_Thrombopenie_iatrogen_e.pdf).
- 60 VIDAL. RCP du Nplate pp 1840; 2015.
- 61 VIDAL. RCP du Revolade pp 2205-2206; 2015.

- 62 AFSOS. Prophylaxie de la neutropénie fébrile. [Online].; 2014. Available from:  
 . <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/prophylaxie-de-neutropenie-febrile/>.
- 63 AFSOS. Prise en charge des nausées-vomissements chimio-induits. [Online].;  
 . 2017. Available from: <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/nausees-vomissements-chimio-induits/>.
- 64 ARCAGY. Troubles du transit. [Online].; 2016. Available from:  
 . <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/troubles-du-transit.html/>.
- 65 Dischi-Antonioni I, Berthod G, Hiroz P, Anchisi S. 2016. Diarrhées provoquées par  
 . les traitements systémiques anticancéreux. Rev Med Suisse 12:1462-1467..
- 66 FFdCD. CEPD - Traduction réalisée par la Fédération Francophone de  
 . Cancérologie Digestive p3. [Online].; 2009. Available from:  
 . [http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD\\_toxicite.pdf#page=3](http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD_toxicite.pdf#page=3).
- 67 Tarrerias AL, Costil V, Létard JC, Canard JM, Lapuelle J, Boustière C, et al.  
 . Régime alimentaire en cas de diarrhées. [Online].; 2010. Available from:  
 . <https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2012/06/documents-tinymce-00004-fiche-diarrhe.pdf>.
- 68 ARCAGY-GINECO. Mucite et aphtes. [Online].; 2018. Available from:  
 . <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/mucite-et-aphtes.html/>.
- 69 Largillier DR, Foa DC. Complications des chimiothérapies pp14-15. [Online].  
 . Available from: [http://www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/Pierre-Yves.Bondiau/e-cancerologie/DU/cours/03\\_tox\\_chimio/complications%20chimio\\_5.pdf#page=14](http://www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/Pierre-Yves.Bondiau/e-cancerologie/DU/cours/03_tox_chimio/complications%20chimio_5.pdf#page=14).
- 70 Largillier DR, Foa DC. Complications des chimiothérapies pp 12-13. [Online].  
 . Available from: [http://www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/Pierre-Yves.Bondiau/e-cancerologie/DU/cours/03\\_tox\\_chimio/complications%20chimio\\_5.pdf#page=12](http://www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/Pierre-Yves.Bondiau/e-cancerologie/DU/cours/03_tox_chimio/complications%20chimio_5.pdf#page=12).
- 71 Largillier DR, Foa DC. Complications des chimiothérapies pp30-34. [Online].  
 . Available from: [http://www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/Pierre-Yves.Bondiau/e-cancerologie/DU/cours/03\\_tox\\_chimio/complications%20chimio\\_5.pdf#page=30](http://www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/Pierre-Yves.Bondiau/e-cancerologie/DU/cours/03_tox_chimio/complications%20chimio_5.pdf#page=30).
- 72 ARCAGY-GINECO. La perte des cheveux. [Online].; 2017. Available from:  
 . <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/les-soins-de-support/la-perte-des-cheveux.html/>.

- 73 CHU Bichat Service de rhumatologie du Pr Meyer. Goutte Physiopathologie, . diagnostic, évolution, traitement - Cours DCEM3 Module 14- Physiopathologie de l'appareil locomoteur- rhumatologie DCEM3. [Online].; 2011. Available from: <http://www.rhumatologie-bichat.com/Cours%20D3%20Goutte.pdf>.
- 74 Manck E. La douleur : question de définitions. [Online].; 2019. Available from: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/la-douleur-question-de-definitions>.
- 75 Manck E. Hypnose, psychothérapie : quand l'esprit aide à surmonter la douleur. . [Online].; 2019. Available from: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/hypnose-psychotherapie-quand-lesprit-aide-surmonter-la-douleur>.
- 76 ANTALVITE.fr. Les principaux médicaments antalgiques. [Online]. Available from: <http://www.antalvite.fr/pdf/medicaments.pdf>.
- 77 Meddispar. Médicaments stupéfiants et assimilés. [Online].; 2015. Available from: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-delivrance>.
- 78 Manck E. Electricité, rayonnements, ciment... des techniques antalgiques à l'efficacité surprenante. [Online].; 2019. Available from: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/electricite-rayonnements-ciment-des-techniques-antalgiques-lefficacite>.
- 79 AFSOS. Prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte référentiels inter-régionaux en soins oncologiques de support pp. 34-35. [Online].; 2012. Available from: [http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/DOULEUR\\_J2R\\_2012\\_12\\_06\\_-07.pdf#page=34](http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/DOULEUR_J2R_2012_12_06_-07.pdf#page=34).
- 80 AFSOS. Fatigue et cancer. [Online].; 2010. Available from: [http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/fatigue\\_et\\_cancer.pdf](http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/fatigue_et_cancer.pdf).
- 81 NACRe. Prévenir la dénutrition au cours du cancer et son traitement. [Online].; 2011. Available from: <https://www6.inra.fr/nacre/Pendant-le-cancer/Prevenir-la-denuitrition-au-cours-du-cancer-et-son-traitement>.
- 82 ANSM. RCP de l'uromitexan. [Online].; 2012. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206735.htm>.
- 83 ARCAGY. Les effets secondaires cardiaques. [Online].; 2018. Available from: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/cardiaques.html/>.
- 84 AFSOS. Psycho-oncologie : Dépression. [Online].; 2011. Available from:

. [http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Depression\\_AFSOS.pdf](http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Depression_AFSOS.pdf).

85 Berghmans T. Les PS supérieurs à 1. [Online]. Available from: <http://splf.fr/wp-content/uploads/2017/10/Berghmans-T. Les-PS-superieursa-1.pdf>.

## Annexes

### *Annexe 1 : Echelle de Karnofsky (86)*

		Définition
Capable d'exercer une activité normale Aucun soin particulier n'est nécessaire	100	Normal ; aucune plainte, aucune preuve de maladie
	90	Capable d'exercer une activité normale ; signes ou symptômes mineurs de la maladie
	80	Activité normale avec effort ; certains signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler, capable de vivre à la maison, s'occuper de la plupart des besoins personnels ; une quantité variable d'assistance est nécessaire	70	Prendre soin de soi ; incapable d'exercer une activité normale ou faire un travail actif
	60	Nécessite une assistance occasionnelle, mais peut prendre soin de la plupart de ses besoins
Incapable de s'occuper de soi-même ; nécessite des soins institutionnels ou hospitaliers équivalents ; la maladie peut progresser rapidement	50	Nécessite une aide considérable et des soins médicaux fréquents
	40	Handicapé ; nécessite soins spécialisés et une assistance
	30	Sévèrement handicapé ; l'hospitalisation est indiquée, bien que la mort ne soit pas imminente
	20	Très malade ; hospitalisation nécessaire ainsi qu'un traitement de soutien
	10	Moribond ; processus fatal progressant rapidement
	0	Décès



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : HENAUT Christophe.....INE : 09960539001.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 

21	10	20	19
jour	mois	année	

 à 18..h..15.. Amphithéâtre ou salle : Curie.....

**Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat**

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

**Avis du directeur de thèse**

Nom : DUBUT.....

Prénom : Annabelle.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : le 20/09/2019

Signature:

**Avis du président du jury**

Nom : CARNOY.....

Prénom : Christophe.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 17/09/19  
Signature:

**Décision du Doyen**

Favorable

Défavorable

25/9/19  
Le Doyen  
  
B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/2018



““ Université de Lille  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2018/2019

**Nom : HÉNAUT**

**Prénom : CHRISTOPHE**

**Titre de la thèse : LE LYMPHOME B FOLLICULAIRE : DE LA LYMPHOMAGENESE AUX THERAPIES INNOVANTES**

**Mots-clés :** Centre germinatifs, mutations somatiques, lymphomagenèse, lymphome B, lymphome folliculaire, lymphome indolent, thérapeutique ciblée, immunothérapie

**Résumé :** Le lymphome B folliculaire se caractérise par une accumulation de lymphocytes B dans les centres germinatifs des ganglions. Il appartient à la famille des lymphomes non hodgkiniens (LNH). Deuxième lymphome le plus fréquent dans les pays occidentaux, son diagnostic est très codifié et s'accompagne de traitements adaptés à chaque patient. Dernièrement de nouvelles thérapies et de nouvelles pistes de traitement sont apparues en lien avec une meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans l'accumulation de ces cellules lymphocytaires. Ce travail décrit tous ces aspects. Il aborde également le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients atteints par cette pathologie, depuis le diagnostic, lors de chaque dispensation médicamenteuse. Ainsi, le pharmacien est là pour répondre aux questions de ces patients dans de nombreux domaines : nutrition, qualité de vie, observance, interactions médicamenteuses..., lui donner des conseils pratiques ou l'orienter vers un médecin si nécessaire.

**Membres du jury :**

**Président :** Docteur Christophe CARNOY, Maître de Conférences, Laboratoire d'Immunologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

**Assesseur :** Professeur Annabelle DUPONT, Professeur des Universités- Praticien Hospitalier, Laboratoire d'Hématologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

**Membre extérieur :** Mme Marjorie DUFFOURG, Docteur en Pharmacie, Somain