

Analyse descriptive et résultats thérapeutiques des LDGCB

Pris en charge au service d'hématologie de Beni Messous sur une période de 3 ans.

L. LOUANCHI, N. BOUDJERRA,
Service d'Hématologie,
CHU Issaad Hassani, Beni Messous, Alger.



Résumé

Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) représentent la forme majoritaire des lymphomes non hodgkiniens (LNH), ils peuvent être ganglionnaires ou extra ganglionnaires. Ce sont des lymphomes agressifs mais qui peuvent guérir dans plus de 50% des cas. Leur pronostic dépend de l'expression de leur propre génomique, ils peuvent être de sous type GC ou non GC, double Hit ou triple Hit. Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude monocentrique, réalisée sur une période de 3 ans (janvier 2014- décembre 2016). Tous les patients recrutés ont été diagnostiqués sur un prélèvement histologique avec étude immunohistochimique (IHC). L'évaluation a porté sur les taux de réponse et les taux de survie calculés selon la méthode de Kaplan-Meier. Résultats : Au total 96 patients ont été recrutés, l'âge médian des patients est de 53 ans (23-88), sex-ratio H/F égal à 1,04, le délai moyen de diagnostic est de 5 mois (1 - 24 mois), le siège de la biopsie est ganglionnaire dans 65%, ORL (10%), digestif (6,3%). Au diagnostic les patients présentaient un ECOG >1 dans 48% (46 patients), de symptômes B dans 70,83% (68 patients), une atteinte extra ganglionnaire : 73,6% (70 patients), une forme bulky > 10 cm dans 47% (45 patients), stades III et IV, 59% (56 patients), LDH élevé 44% (42 patients) plus de la moitié des patients étaient classés selon l'IPI standard en risque faible (61%), selon le RIPI : 12,6% (12 patients) sont classés en très bon pronostic, 48% (46) en bon pronostic, et 39% de mauvais pronostic (37 patients). La majorité des patients a été traitée en première ligne par le protocole RCHOP (83%), deux patients sont décédés avant tout traitement, une rémission complète est obtenue dans 67% des cas (63 patients), une réponse partielle dans 3,19%, un échec dans 17% des cas (16 patients), 12,7% sont décédés (12 patients) la survie globale (SG) à 5 ans est de 60%. Conclusion : Le diagnostic histologique des LDGCB est fiable grâce à la relecture des lames par le GEAL mais reste incomplet du point de vue immunohistochimique, cette dernière nous permet de reconnaître les patients à haut risques qui constituent une urgence diagnostic et thérapeutique nécessitant un traitement intensifié par une autogreffe et des médicaments de la catégorie des inhibiteurs de l'histone désacétylase qui constituent une voie potentielle pour améliorer leur pronostic.

>>> Mots-clés :

LNH, LDGCB, score pronostic, RCHOP

Abstract

Diffuse large B-cell lymphomas (LDGCB) represent the main form of non-Hodgkin's lymphomas (NHL), they can be ganglionic or extra-ganglionic. These are aggressive lymphomas but can be cured in more than 50% of cases. Their prognosis depends on the expression of their own genomics, they can be of the GC or non-GC subtype, double Hit or triple Hit. Patients and methods: This is a single-centre study, carried out over a period of 3 years (Jan. 2014 to Dec. 2016). All the patients recruited were diagnosed on a histological sample with an immunohistochemical study (IHC). The assessment focused on response rates and survival rates calculated using the Kaplan-Meier method. Results: A total of 96 patients were recruited, the median age of the patients is 53 years (23-88), sex ratio M/F equal to 1.04, the mean time to diagnosis is 5 months (1-24 months), the site of the biopsy is lymph node in 65%, ENT (10%), digestive (6.3%). At diagnosis, patients presented with ECOG>1 in 48% (46 patients), B symptoms in 70.83% (68 patients), extranodal involvement: 73.6% (70 patients), a bulky form>10cm in 47% (45 patients), stages III and IV, 59% (56 patients), elevated LDH 44% (42 patients) more than half of the patients were classified according to the standard IPI as low risk (61%), according to the RIPI: 12.6% (12 patients) are classified with a very good prognosis, 48% (46) with a good prognosis, and 39% with a poor prognosis (37 patients). The majority of patients were treated in the first line by the RCHOP protocol (83%), two patients died before any treatment, complete remission is obtained in 67% of cases (63 patients), a partial response in 3.19%, failure in 17% of cases (16 patients), 12.7% died (12 patients) overall survival (OS) at 5 years is 60%. Conclusion: The histological diagnosis of LDGCB is reliable thanks to the re-reading of the slides by the GEAL but remains incomplete from an immunohistochemical point of view, the latter allows us to recognize high-risk patients who constitute a diagnostic and therapeutic emergency requiring an intensified treatment by autologous transplant and drugs from the class of histone deacetylase inhibitors which are a potential route to improve their prognosis.

>>> Key-words :

LNH, LDGCB, prognosis score, RCHOP

Introduction

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont des tumeurs des cellules du système immunitaire. Découverts pour la première fois en 1994 par le REAL1 (Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms), les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) représentent la variété la plus fréquente des LNH de l'adulte avec une fréquence de 30 à 40% en Europe et en France² et 50 à 60% en Algérie³. Le diagnostic est évident dans 90 à 95%, il pose dans quelques cas un problème de diagnostic différentiel avec d'autres types de lymphomes, il repose exclusivement sur l'analyse anatomopathologique du tissu tumoral, le plus souvent obtenu par biopsie d'une adénopathie.

Il s'agit d'une prolifération monoclonale de lymphocytes B matures du follicule ganglionnaire, la localisation est le plus souvent ganglionnaire (60%) ou extra ganglionnaire (40%).

Il est bien reconnu aujourd'hui qu'il n'y a pas un seul et unique LDGCB, mais que les affections ainsi désignées constituent un groupe hétérogène de tumeurs. L'avènement des nouvelles techniques de biologie moléculaire a permis de mieux comprendre les origines génétiques des différents sous-types de LDGCB.

Ils prennent naissance en général dans les ganglions lymphatiques mais ils peuvent affecter de manière primitive ou secondaire les autres organes ou tissus, ils se voient à tout âge, les LDGCB sont des lymphomes agressifs qui surviennent le plus souvent de novo ou plus rarement secondaires à une transformation d'un lymphome à petites cellules (folliculaire, la zone marginale, lymphocytaire, leucémie lymphoïde chronique). Ils sont rarement synchrones ou métachrones d'un hodgkin classique, l'étiologie reste encore inconnue à ce jour. L'objectif est de décrire les caractéristiques cliniques et la réponse thérapeutique des patients suivis pour LDGCB au sein du service d'hématologie de Beni Messous.

Patients et méthodes

C'est une étude monocentrique faite sur une période de 3 ans (Jan. 2014 – Déc. 2016) au niveau du service d'hématologie du CHU Beni Messous. Elle a porté sur des patients âgés de plus de 15 ans et atteints de LDGCB, tous les patients recrutés ont été diagnostiqués sur la base d'un prélèvement ganglionnaire ou extra ganglionnaire et une étude histologique avec IHC (CD3-CD20),

les cas douteux ont été soumis à un comité de relecture des lames mis en place par le groupe d'étude algérien des lymphomes (GEAL).

Un bilan clinique complet, radiologique et biologique est effectué avant toute chimiothérapie, les patients sont classés selon le stade Ann Arbor et les scores pronostiques (IPI-RIPi-IPIaa).

Le traitement a porté sur l'association d'une immunothérapie (Rituximab) à la dose de 375 mg/m², associé à une polychimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide : 750 mg/m² en perfusion J1, Adriamycine 50 mg/m² IV J1, Vincristine 1,4 mg/m² J1, prednisone 40 mg/m² de J1 à J5). Quatre à huit cycles sont effectués tous les 21 j ; le nombre de cycle et la dose sont ajustés en fonction de l'index pronostic et de l'âge. Les résultats thérapeutiques ont été évalués cliniquement après 2 cycles et radiologiquement après 4 cycles et à la fin du traitement.

- Une rémission complète est définie par la disparition de toute les lésions en rapport avec le lymphome.
- Une rémission partielle correspond à la disparition de 50% des lésions.
- Un échec / progression : se définit comme réponse thérapeutique inférieure à 50% ou absence totale de réponse voire progression de la maladie.

La toxicité au traitement est évaluée selon la classification OMS (grade 1,2,3,4).

L'analyse finale a été réalisée en décembre 2018. Les survies globales et survies sans progression (SSP) ainsi que la comparaison des survies entre les groupes pronostiques sont estimées selon la méthode de Kaplan Meier.

Résultats

De janvier 2014 à décembre 2016, nous avons colligé 96 patients, l'âge médian est de 53 ans (23-88), sex-ratio H/F de 1,04. Quarante-vingt-quatre patients (89%) ont reçu un traitement par du RCHOP, 4 patients (4,2%) ont reçu une radiothérapie complémentaire, aucun patient n'a été auto-greffé, 02 patients sont décédés avant toute chimiothérapie. Les caractéristiques des patients sont résumées sur le tableau 1, les résultats du traitement ont été analysés chez 94 patients, une RC est obtenue dans 67% des cas (63 patients) (tableau 2).

Une toxicité de grade 3 est observée chez 25 patients (26%) elle est hématologique dans 100%, infectieuse dans 64%, et un syndrome de lyse a été constaté dans 8% des cas.

Tableau 1 : Répartition selon les caractéristiques cliniques et biologiques des patients

Paramètres	Nombre	%
LDGCB	96	100
Sexe		
Masculin	49	51
Féminin	47	49
Sex-ratio	1,04	
Age (années)		
≤60ans	59	61,5
>60ans	37	38,5
Age moyen	54 ans	
Délai au diagnostic		
≤3 mois	34	35,4
>3 mois	62	64,6
ECOG		
0-1	50	52
>1	46	48
Symptôme B		
Oui	68	70,8
Non	28	29,2
Atteinte extra ganglionnaire	70	73,6
Stade clinique		
I-II	39	41
III-IV	57	59
LDH		
Normal	54	56
Élevé	42	44
Volume tumoral		
Bulky	45	47
Non Bulky	51	53
IPI standard		
Faible	29	30,2
Intermédiaire faible	29	30,2
Intermédiaire élevé	20	20,8
Élevé	18	18,7
IPI-R		
Très bon pronostic	13	13,5
Bon pronostic	46	47,9
Mauvais pronostic	37	39
IPI aa		
Faible	19	19,8
Intermédiaire faible	26	27
Intermédiaire élevé	29	30,2
Élevé	22	22,9

Le traitement standard, utilisé en première ligne est le protocole R-CHOP, d'autres protocoles sont utilisés dans les formes de mauvais pronostic et chez les patients très âgés.

À la fin de la chimiothérapie les patients sont réévalués une deuxième fois pour décider de l'arrêt du traitement

ou du passage au protocole de rattrapage.

Soixante-trois patients sont déclarés en rémission complète (67%), 03 en réponse partielle (3,2%), 12 décédés (12,7%) et 16 échecs (17%) (tableau II).

Pour les patients réfractaires ou en rechute d'autres protocoles plus agressifs sont utilisés.

Tableau 2 : Résultats de la réévaluation thérapeutique finale

	Effectif : 94	100%
Réponse globale	66	70,2
RC	63	67
RP	03	3,2
Échec/progression	16	17
Décès	12	12,7

Une toxicité de grade ≥ 3 est observée chez 25 patients, représentée essentiellement par des cytopénies, des

infections mycosiques, et un syndrome de lyse tumoral dans 8% des cas (tableau 3).

Tableau 3 : Toxicité à la chimiothérapie

Toxicités (grade ≥ 3)	Effectif : 25 (%)	Type
Hématologique	25 100	Anémie, neutropénie, thrombopénie
Infectieuses	16 64	Mucite++, ORL, Pulmonaire
Syndrome de lyse	02 8	

Au cours de l'évolution 08 patients (8,5%) ont rechuté et ont reçu des protocoles de rattrapage au même titre que les échecs. Ainsi, au bout de 05 années d'évolution, 57 patients (60,6%) sont vivants en rémission complète, 34 patients (36,1%) sont décédés dont 8 après rechute et 26 durant le traitement initial, et 3 patients (3,2%) sont toujours en échec (figure 1).

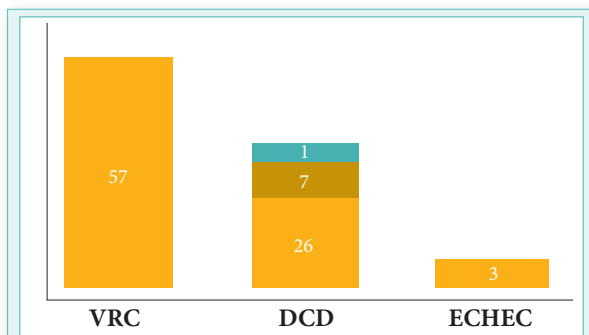


Figure 1 : Répartition selon le devenir des patients

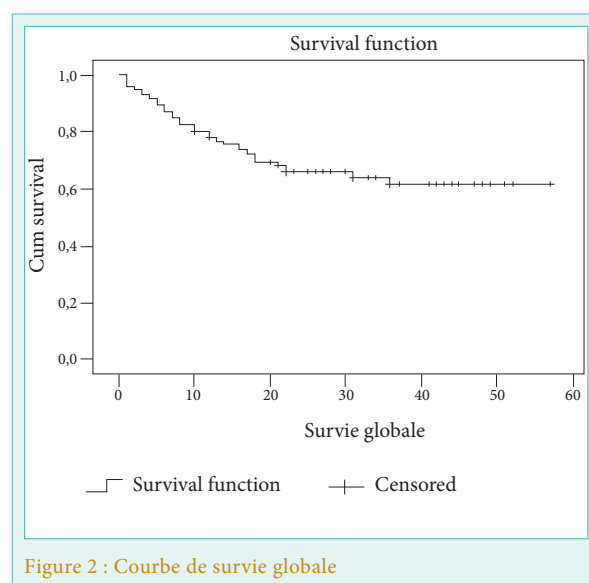


Figure 2 : Courbe de survie globale

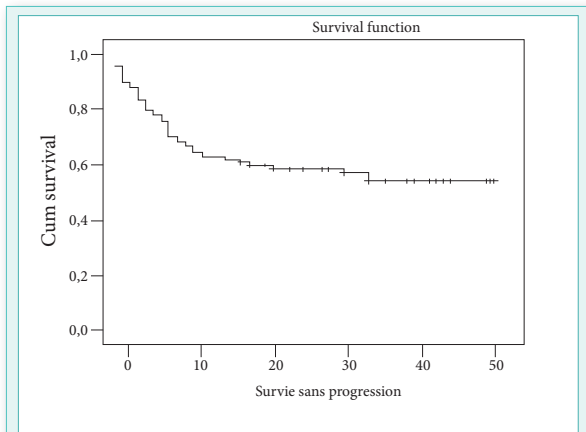


Figure 3 : Courbe de survie sans progression

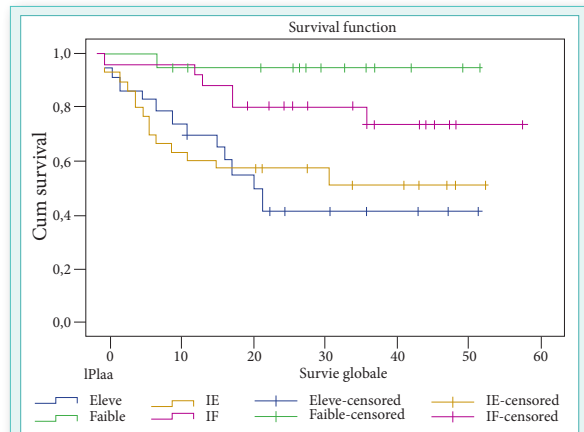


Figure 5 : Courbe de survie globale en fonction de l'IPIaa

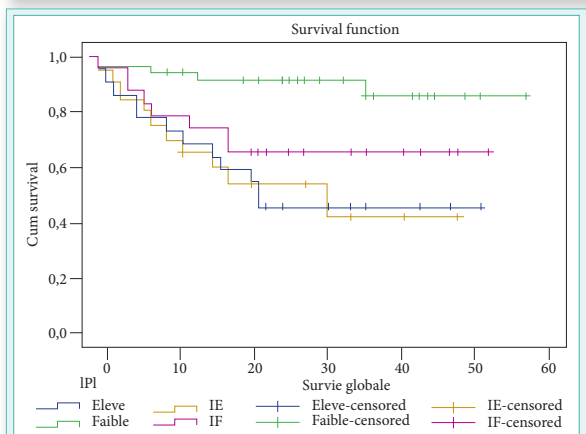


Figure 4 : Courbe de survie globale en fonction de l'IPI

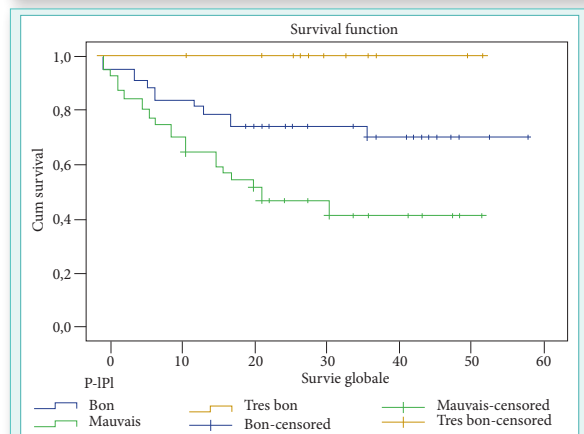


Figure 6 : Courbe de survie globale en fonction du R-IPI

Discussion

Les LDGCB représentent le type le plus fréquent des LNH (54% dans notre série), ceci a été noté dans les études nationales^{3,4} et internationales². L'âge moyen de nos patients est de 54 ans (23-88) avec une légère prédominance masculine, les mêmes résultats ont été retrouvés dans l'étude épidémiologique algéro-tunisienne³, l'âge médian est plus avancé dans les études internationales (63 ans), le délai de diagnostic est supérieur à 3 mois dans 60% des cas. La présence de signes généraux est fréquente dans notre série (70,83%) et les stades étendus (59%). Le volume tumoral, défini par une masse tumorale $\geq 10 \text{ cm}^3$ est retrouvé dans 47%. L'étude des index pronostiques montre un score élevé dans 38,9% selon IPI standard, un pronostic mauvais dans 39% selon R-IPI, et un score élevé à 53,67% selon IPIaa. Le protocole RCHOP a été utilisé dans la grande majorité des cas, une rémission complète a été obtenue dans 67%, une survie globale à 5 ans de 63%, et une survie sans événement à 60%. Le nombre de rechutes dans notre série a été de 8,5% (8 patients).

Conclusion

L'obtention d'une réponse complète métabolique (RC) est

l'objectif à atteindre lors de la prise en charge d'un LDGCB. La stratégie thérapeutique chez les patients avec un mauvais score pronostic doit comporter une immunochimiothérapie suivie d'une intensification, avec une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients éligibles en cas de réponse.

Un très grand nombre de nouvelles molécules ont vu le jour grâce à la meilleure compréhension de la physiopathologie des LDGCB, et pourraient venir modifier les stratégies thérapeutiques dans les prochaines années.

Date de soumission

18 Octobre 2021.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Bruch J-F, Duprez-Paumier R, Sizaret D, Kervarrec T, Maître F. Étude historique des lymphomes et de leurs classifications. Rev. Francoph. Lab. 2014;2014(458):59-65.
- Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology (Phila.). 2018;50(1):74-87.
- N. Boudjerra and al. Profil épidémiologique Algéro-Tunisien des LDGCB sur une période de 5 ans.
- Boudjerra N, Perry AM, Audouin J, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Algeria according to the World Health Organization classification. Leuk. Lymphoma. 2015;56(4):965-970.
- Dupas B. Bilan d'extension et suivi : lymphomes et myélome. 142.
- Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(6):525-533.
- Ext. 8661. Un nouveau traitement offre un espoir de rémission chez les patients présentant une récurrence d'un lymphome diffus à grandes cellules B. Salle Presse.