

## **PLAN**

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	p 12
<b>PRESENTATION DU SUJET</b> .....	p 13
1. INTRODUCTION.....	p 14
2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES LYMPHOMES.....	p 15
3. CARACTERISTIQUES RADIOLOGIQUES.....	p 15
4. CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES, MORPHOLOGIQUES ET IMMUNOHISTOCHIMIQUES.....	p 15
5. IMMUNOPHENOTYPE ET PROFIL D'EXPRESSION GENIQUE.....	p 16
6. FACTEURS PRONOSTIQUES.....	p 17
7. TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE.....	p 19
8. LE METHOTREXATE.....	p 22
<b>ARTICLE</b> .....	p 30
1. ABSTRACT.....	p 31
2. INTRODUCTION.....	p 32
3. PATIENTS AND METHODS.....	p 34
4. RESULTS.....	p 36
5. DISCUSSION.....	p 47
4. CONCLUSION.....	p 50

**BIBLIOGRAPHIE**.....p 50

**LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX**.....p 65-66

**TABLE DES MATIERES**.....p 66

**ANNEXES**.....p 68

## LISTE DES ABREVIATIONS

### Français

7-OH MTX	7-hydroxyméthotrexate
AICARTF	5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide transformylase
AraC	Aracytine
BEAM	Combinaison de chimiothérapies comportant de la carmustine, aracytine, etoposide et melphalan
CHOP	Combinaison de chimiothérapies comportant de la doxorubicine, du cyclophosphamide, de la vincristine et de la prednisone
DAMPA	Acide 4-amino-4-déoxy-N10 méthylptéroïque
DHFR	Dihydrofolate réductase
GARTF	Glycinamide ribonucléotide transformylase
Gy	Grays
HE	Hémalum-Eosine
LCP	Lymphome cérébral primitif
LDH	Lactate deshydrogenase
LNH	Lymphome non-hodgkinien
LOP	Lymphome osseux primitif
MTX	Méthotrexate
OMS	Organisation mondiale de la santé
RFC	Recepteur des folates réduits
SNC	Système nerveux central
TEP- scanner	Tomographie par Emission de Positron couplés au scanner
TS	Thymidylate synthétase

### Anglais

Aa IPI	Age-adjusted International Prognostic Index
CNS	Central nervous system
CT	Computerized Tomography
DLBCL	Diffuse Large B Cell Lymphoma
EFS	Event Free Survival (Survie sans évènements)
HDT-ASCT	High-dose therapy followed by autologous stem cell transplantation
LPBL	Localised primary bone lymphoma
MPBL	Multifocal primary bone lymphoma
OS	Overall Survival (Survie globale)
PBL	Primary bone lymphoma
PFS	Progression free survival (Survie sans progression)
SBL	Secondary Bone Lymphoma
WHO	World Health Organization

## **PRESENTATION DU SUJET**

## 1. INTRODUCTION

Le lymphome malin non hodgkinien est un cancer dont l'incidence tend à augmenter progressivement sans que les raisons en soient bien comprises.

En 2010, en France, 10 800 nouveaux cas de lymphomes non hodgkiniens (LNH) ont été diagnostiqués. Ils représentent 3 % de l'ensemble des cancers et se situent au 7<sup>ème</sup> rang des cancers chez l'homme et au 6<sup>ème</sup> rang chez la femme. Les deux formes histologiques les plus représentées sont les lymphomes B diffus à grandes cellules, agressifs avec une survie à 5 ans de 50 % et les lymphomes folliculaires, indolents, qui ont une survie à 5 ans de 76% [1]. Les lymphomes non hodgkiniens envahissent fréquemment la moelle osseuse mais ne produisent que rarement des lésions osseuses (10% des cas)[2]. L'envahissement osseux se manifeste alors par des douleurs, des complications traumatiques et/ou neurologiques. Trois entités peuvent être distinguées: les formes primitives dont l'atteinte osseuse peut être soit unique soit multifocale et les formes secondaires traduisant un envahissement osseux d'un LNH diffus. Leurs caractéristiques cliniques, morphologiques et pronostiques sont différentes.

Le lymphome osseux primitif (LOP) est une présentation rare. Son diagnostic a été suggéré pour la première fois en 1928 par *Oberling* et identifié comme une entité à part entière par *Parker et Jakson* en 1939, qui ont rapporté à l'époque une série de 17 cas. Il représente 5 à 7% des lymphomes extra ganglionnaires et 2% des lymphomes de l'adulte [3–6]. La classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) le définit comme une tumeur maligne lymphoïde responsable d'une ou plusieurs lésions osseuses avec ou sans atteinte du tissu adjacent mais sans atteinte ganglionnaire ou extra ganglionnaire à distance [7]. Lorsqu'ils se présentent sous forme multifocale, il est difficile de différencier les LOP des lymphomes avec envahissement osseux secondaire qui seraient eux, plus fréquents. Dans la littérature, certains auteurs incluent dans les formes primitives des patients avec une atteinte médullaire ou avec un envahissement ganglionnaire local compte tenu de l'absence de différence pronostique [8,9]. Les LOP sont distingués des lymphomes disséminés avec localisation osseuse secondaire du fait de leur histoire naturelle, leur pronostic et de leurs caractéristiques immunohistochimiques [10–12].

## 2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES LYMPHOMES OSSEUX

Le mode de révélation le plus fréquent des LOP est la douleur : 60 à 65% des cas [9,13]. Les complications sont courantes, notamment les fractures des os longs ou des vertèbres associées ou non à des déficits neurologiques lorsqu'il existe un envahissement vertébral et épidual. Le plus souvent, ils se localisent au niveau des os des membres, des vertèbres ou du bassin [4,5,9,11,14,15]. Les patients présentent peu de signes généraux lorsqu'il s'agit d'une forme primitive contrairement aux formes secondaires. La maladie est prépondérante chez l'homme et la médiane d'âge du diagnostic se situe entre 45 et 60 ans. Dans la littérature, 60 à 80% des lymphomes osseux sont des stades localisés alors que les atteintes multifocales représentent entre 20 et 40%.

Les atteintes osseuses secondaires ont une présentation beaucoup plus hétérogène. Elles sont fréquentes dans des lymphomes diffus de stade IV et représente environ 10% des localisations extra-ganglionnaires. La douleur reste un signe clinique prépondérant, mais il n'est pas rare de découvrir des lésions osseuses secondaires asymptomatiques à l'imagerie.

## 3. CARACTERISTIQUES RADIOLOGIQUES

L'aspect radiologique est variable et non spécifique. Le LOP se présente dans 70% des cas sous forme d'une lésion lytique [16]. L'IRM et le scanner permettent d'apprécier l'extension locale des lésions avec une utilisation préférentielle de l'IRM pour les localisations rachidiennes et du scanner pour les os longs et le bassin.

L'extension aux parties molles adjacentes est fréquente avec une infiltration de la moelle osseuse et un relatif respect de la corticale osseuse. La tomographie par émission de positons couplée au scanner (TEP scanner) permet d'évaluer l'extension à distance et de déterminer le stade, notamment de différencier les LOP des atteintes osseuses secondaires [17–19]. Dans la littérature, les lymphomes osseux ont été longtemps considérés uniquement sous une forme localisée (annexe 1). Avant les années 2000, les techniques d'imagerie utilisées étaient l'IRM et la scintigraphie osseuse. Ceci permettait une analyse lésionnelle locale mais négligeait l'existence d'autres localisations asymptomatiques [20]. Les stades I sont devenus plus rares depuis l'utilisation du TEP scanner [21] avec la mise en évidence de localisations osseuses asymptomatiques sans modification visible au scanner. Dans une série de 50 patients avec des atteintes osseuses de lymphome de haut grade ou de lymphome de hodgkin, *Schaefer et al.* ont pu montrer que parmi 18 patients

biopsiés au niveau des zones osseuses hypermétaboliques asymptomatiques, tous étaient positifs. Seulement 16% des lésions étaient identifiables sur le scanner couplé au TEP. Dans cette même série, le stade a été revu à la hausse après réalisation du TEP chez 42% des patients [22].

#### **4. CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES, MORPHOLOGIQUES ET IMMUNOHISTOCHIMIQUES**

Le lymphome osseux primitif est une tumeur lymphoïde décrite pour la première fois sur le plan morphologique par *Dahlin et al.* en 1978 [23]. Il s'agit dans la plupart des cas de lymphomes agressifs avec un phénotype B [12,24–26](annexe 2), le plus souvent de lymphomes B diffus à grandes cellules (50 à 73%) [9,13]; mais aussi des lymphomes folliculaires (3 à 16%) [9,27]. De rares lymphomes T ont également été décrits [5,26,28,29].

Morphologiquement ils peuvent se présenter sous forme polymorphe mais se composent majoritairement de grandes cellules centroblastiques à noyaux polylobés associé à une fibrose importante. Dans la classification OMS, ils appartiennent aux lymphomes B diffus à grandes cellules ou diffus mixte et n'ont donc pas de sous-groupe à part entière. L'hétérogénéité morphologique de cette entité peut parfois rendre l'analyse histologique difficile notamment pour les différencier du sarcome d'Ewing ou des métastases de carcinome [13,30]. Ainsi, l'analyse immuno-histochimique est indispensable pour le diagnostic.

## 5. IMMUNOPHENOTYPE ET PROFIL D'EXPRESSION GENIQUE

Plusieurs types histologiques lymphoïdes (Lymphome de Burkitt, lymphome folliculaire, lymphome lymphoblastique, lymphome de Hodgkin) et non lymphoïdes (sarcome d'Ewing, ostéosarcome) peuvent se présenter avec une atteinte osseuse primitive. L'expression différentielle de différents marqueurs membranaires lymphocytaire B (CD20, CD19, CD79a, CD10), lymphocytaire T (CD3, CD5) et épithéliaux (cytokeratine, vimentine, desmine et neurofilaments) permet de confirmer l'origine cellulaire.

La lymphomagénèse et le tropisme osseux de cette maladie restent inconnus à ce jour. Une des hypothèses est que l'origine cellulaire des LOP dériverait de lymphocytes B matures au stade post centre germinatif (CD10<sup>-</sup>, BCL6<sup>-</sup>) du fait de leur affinité pour l'os comme le plasmocytome solitaire. Cependant, dans la littérature la majorité des LOP ont un profil de type centre germinatif de bon pronostic (CD 10<sup>+</sup>, BCL6<sup>+</sup>) [27,31].

## 6. FACTEURS PRONOSTIQUES

Il est difficile d'établir un consensus autour des facteurs pronostic des lymphomes osseux car il existe beaucoup de discordance dans la littérature.

Contrairement au LOP localisé de bon pronostic, avec des taux de survie à 5 ans de 60 à 90% [32–35], le caractère multifocal ou l'envahissement osseux secondaire confèrent des taux de survie à 5 ans de 38 à 62% [5,6]. Les facteurs pronostiques se rapprochent de ceux établis dans le lymphome B diffus à grandes cellules ganglionnaires : L'âge  $\geq$  60 ans, l'extension locale aux tissus adjacents, le stade, un taux de LDH élevé, un score de l'index pronostique international (IPI) élevé [5,36].

### 6.1. Age

L'âge fait partie des facteurs de mauvais pronostic retrouvés pour beaucoup de publications dans cette localisation. *Heyning et al.* ont décrit dans une série rétrospective de 60 lymphomes osseux comprenant 92% de lymphomes de hauts grades, une survie globale de 37% à 5 ans pour les patients de plus de 60 ans versus 73% ( $p=0,0002$ ) pour les autres [26]. Ceci a été confirmé dans d'autres études [9,31].

## 6.2. Stade et localisation osseuse

L'extension de la maladie est un facteur pronostique important.

Beaucoup d'études convergent pour dire que les LOP localisés ont un bon pronostic, meilleur que les lymphomes ganglionnaires ou extra-ganglionnaires [5,9,26,28,34,37].

Les LOP multifocaux sont, eux, de moins bon pronostic avec des survies globales à 5 ans de 38 % à 74 % selon les séries [5,26,38]. *Ramadan et al.* ont rapporté dans une série de 103 LOP B diffus à grandes cellules traités par du CHOP ou équivalent, une survie globale à 5 ans de 60% pour les stades localisés versus 38% pour les stades IV ( $p=0,048$ )[5]. *Wu et al.* ont récemment confirmé, cette différence pronostique entre les atteintes uni- et multifocales sur la survie globale et la survie sans progression en faveur des atteintes localisées [36].

Bien que controversé, le pronostic des lymphomes diffus avec envahissement osseux secondaire serait plus péjoratif que les formes primitives multifocales. *Messina et al.* ont comparé 37 LOP multifocaux et 63 lymphomes osseux secondaires, tous traités par chimiothérapie à base d'anthracyclines de type CHOP ou équivalent, sans rituximab, suivie ou non d'une radiothérapie avec une dose médiane de 35 Gy (24-48) en cas de lésions menaçantes ou douloureuses. Ils ont pu montrer que les LOP présentaient un meilleur taux de survie sans progression à 5 ans de 56% versus 34% ( $p=0,003$ ) et une meilleure survie globale avec 74% à 5 ans versus 36% ( $p=0,003$ )[38]. Cependant, d'autres auteurs n'ont pas retrouvé de différence significative entre ces deux groupes [11,28,31].

Le type de localisation osseuse a également été décrit comme facteur pronostique, les localisations axiales présenteraient un risque de rechute supérieur par rapport à une atteinte des os longs. Dans une série rétrospective de 178 LOP, *Ostrowski et al.* montrent qu'une localisation au niveau de la mâchoire est associée à un risque de rechute locale supérieure par rapport à d'autres aux localisations (os longs, bassin et rachis), et des localisations au rachis ou au bassin, ont un risque plus élevé de rechute systémique [13].

### **6.3. Caractéristiques histologiques**

Quelques auteurs ont décrit certaines caractéristiques histologiques comme étant pronostiques. En 1987, *Clayton et al.* ont établi une relation entre les aspects du noyau cellulaire et le taux de survie. Ils retrouvaient 67% de survie à 5 ans pour des formes clivées ou multilobées contre 21% pour des formes non clivées immunoblastiques [39]. Les effectifs extrêmement modestes de certains types histologiques rendent très difficile l'interprétation statistique de leur impact pronostique et la majorité des auteurs ne constatent pas d'effet du type histologique ou phénotypique.

## **7. TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE**

Les stratégies consensuelles de traitement sont difficiles à établir pour les LOP. Il s'agit d'une entité rare et les études publiées jusqu'à ce jour sur le traitement sont pour la majorité d'entre elles rétrospectives avec un petits nombre de patient (annexe 1).

### **7.1. La chirurgie**

Jusque dans les années 60, l'exérèse chirurgicale était utilisée sur les localisations des os longs avec des techniques très délabrantes responsable d'amputations de membre. Elle a rapidement été supplantée par la radiothérapie qui montrait une efficacité supérieure et plus conservatrice sur le plan fonctionnel [40,41]. Toutefois actuellement, la chirurgie garde sa place dans le diagnostic (biopsies osseuses) et la prise en charge des complications (ostéosynthèses pour les fractures ou laminectomies pour les syndromes compressifs) [42].

### **7.2. La radiothérapie**

Dans les années 80, le traitement a reposé sur la radiothérapie seule centrée sur la tumeur associée à une irradiation du territoire de drainage ganglionnaire. Les doses recommandées étaient alors de 40 à 50 Grays (Gy) sur l'os atteint avec une surimpression de 10 à 15 Gy centrée sur la tumeur et le tissu adjacent. La survie sans progression et la survie globale à 5 ans obtenues avec cette modalité thérapeutique étaient respectivement de 53% à 67% et de 58 à 63%, selon les études [13,43,44].

Cependant le traitement par radiothérapie seule était associée d'une part à un taux de rechute locale et à distance de 14% à 50%, selon les séries [42,44] et d'autre part à un taux de complications telles que des fractures ou des cancers secondaires radio-induits de l'ordre de 24%, pour des doses de 50 Gy [45]. Ces complications étaient nettement plus faible (5%) pour des doses de 40 Gy [46]. La radiothérapie garde sa place, actuellement, dans la prise en charge des lymphomes avec atteinte osseuse mais en association avec la chimiothérapie.

Dans ces traitements combinés, il n'existe pas de consensus quant à la dose et au volume d'irradiation, la plupart des études rapportent une dose entre 30 et 45 Gy [34,46,47]. Elle reste cependant essentielle dans le traitement des douleurs osseuses et dans la consolidation des os fracturés [48].

### **7.3. L'avènement de la chimiothérapie**

A ses débuts dans le traitement des lymphomes osseux, la chimiothérapie comprenait des combinaisons de drogues diverses à base de cyclophosphamide (CVP, CMOPP, COPP). Dans les années 80, l'adjonction des anthracyclines, dans ces régimes a permis d'améliorer la survie sans rechute de 27 à 58% à 5 ans, en particulier dans les formes agressives [26].

Dans les années 2000, le traitement combiné chimiothérapie et radiothérapie s'est développé, même s'il est resté très longtemps controversé dans des études, toutes rétrospectives, sur de petits effectifs.

*Zinzani et al.* ont évalué 52 patients traités pour des LOP entre 1982 et 2003. Le taux de réponse complète observé était de 85% chez les patients traités par chimiothérapie (CHOP/MACOP-B) associée ou non à la radiothérapie contre 64% chez ceux traités par radiothérapie seule. Le taux de rechute était seulement de 6% lorsqu'ils avaient reçu une chimiothérapie contre 57% après irradiation seule ( $p=0,004$ )[47]. L'apparition des traitements combinés a ainsi permis d'obtenir des taux de survie à 5 ans de 60 à 90% pour les formes localisées et des survies sans rechute à 5 ans passant de 27% à 84% ( $p=0,01$ ), sans majorer la toxicité [49]. Pour les stades multifocaux, ces modalités de traitements ont également fait progresser la survie globale à 5 ans de 25% à 56% [5,41].

#### 7.4. Le rituximab

Dans les années 2000, l'arrivée de l'immunothérapie anti-CD20 (le rituximab) a révolutionné le pronostic des patients atteints de lymphomes, en particulier de lymphomes de haut grade avec des taux de survie passant de 45 à 58% [50–52]. L'adjonction du rituximab aux combinaisons de chimiothérapie avec des anthracyclines est alors devenu le traitement standard.

Il existe peu de littérature à propos de l'impact pronostique du rituximab dans les formes extra-ganglionnaires. Quelques études, toutes rétrospectives, ont établi qu'il améliorait significativement la survie sans progression et la survie globale des patients avec des formes extra-ganglionnaires et notamment osseuses [5,6,53].

Des résultats contradictoires ont récemment été rapportés par *Held et al.* En effet, il a rapporté une analyse prospective qui portait sur 9 études successives de 3840 patients dont 292 avec une atteinte osseuse, avec randomisation du rituximab.

Alors que l'adjonction de rituximab améliore significativement la survie sans événement (EFS) et la survie globale (OS) des patients sans atteinte osseuse, elle est sans effet sur ceux qui présentent une atteinte osseuse. Par ailleurs, le gain en EFS et en OS est tel chez les patients sans atteinte osseuse, que l'atteinte osseuse qui n'était pas un facteur de mauvais pronostic à l'ère pré-rituximab, le devient, compte tenu de la relative inefficacité de celui-ci sur l'os.

Cette absence d'effet du rituximab sur l'envahissement osseux n'est pas expliquée, les hypothèses émises par les auteurs seraient d'une part un défaut d'accès du rituximab dans le tissu osseux, d'autre part des doses de médicaments non optimales pour cette localisation. L'hypothèse de l'existence d'un mécanisme de résistance n'est pas excluable [54].

L'envahissement osseux des lymphomes semble avoir des caractéristiques différentes par rapport aux lymphomes ganglionnaires notamment dans la réponse au traitement standard. C'est pourquoi notre étude a porté sur l'intérêt d'utiliser d'autres combinaisons de chimiothérapies pour leurs traitements. Nous avons testé un modèle classiquement utilisé dans l'ostéosarcome (une autre tumeur osseuse primitive): le méthotrexate (MTX) à forte dose [26,47,49].

## 8. LE METHOTREXATE

Le MTX est utilisé dans plusieurs indications en oncologie : l'ostéosarcome, les lymphomes cérébraux et les leucémies aiguës lymphoblastiques. Sa première utilisation dans les cancers solides remonte aux années 60-70 [55].

### 8.1. Pharmacologie du méthotrexate

#### 8.1.1. Mécanisme d'action

Le MTX ou Acide N-(4-(((2,4-diamino-6-ptéridinyl)méthyl)méthylamino)benzoyl)-L-glutamique est un analogue structural de l'acide folique qui inhibe les processus métaboliques dépendants des folates (figure 1). C'est un cytostatique sélectif de la phase S de la réplication cellulaire, actif sur les cellules à prolifération rapide : cellules cancéreuses, cellules normales de l'épithélium digestif et de la moelle osseuse. Il agit dans la cellule par inhibition compétitive de l'une des enzymes clés de la biosynthèse des bases puriques, la dihydrofolate réductase (DHFR), mais aussi sur la thymidylate synthétase (TS), la 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide (AICAR) et la glycinamide ribonucléotide (GAR) transformylase (AICARTF, GARTF), empêchant la synthèse *de novo* des purines et de la thymidine, entrant dans la composition de l'ADN.

#### 8.1.2. Pharmacocinétique

Le MTX peut être administré par voie orale, intra-veineuse, intra-musculaire, intra-articulaire, et intra-rachidienne à des doses variant de 20 mg/j à 10 g/m<sup>2</sup>/j. Des pics de concentrations plasmatiques de 1 à 10 µM sont obtenus pour des posologies de 25 à 100 mg/m<sup>2</sup>, et des concentrations de 0,1 à 1 mM sont atteintes dans le plasma après perfusion de doses supérieures à 1,5 g/m<sup>2</sup>.

Après administration intra-veineuse, l'élimination du MTX du compartiment sanguin se fait selon une cinétique biphasique avec une demi-vie initiale de 1,5 à 3,5 heures et une demi-vie terminale de 8 à 15 heures. Le taux de fixation du MTX aux protéines plasmatiques est d'environ 50%, sa fixation s'effectuant essentiellement sur l'albumine.

Sa distribution, dépendante de la présence de systèmes de transports spécifiques [56], est plus importante dans la peau, le foie, les reins et la muqueuse intestinale. Sa pénétration dans le système nerveux central, les graisses et le squelette est faible [57]. Il pénètre dans les cellules par l'intermédiaire des transporteurs de folates réduits (RFC), récepteurs membranaires de haute affinité, par transport actif ou par diffusion passive lorsqu'il est présent à de fortes concentrations ( $> 20 \mu\text{M}$ ) [58,59].

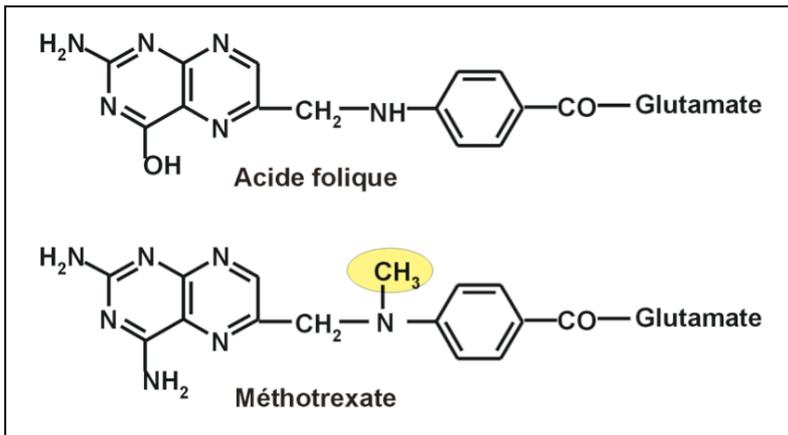
### 8.1.3. Métabolisme

Le métabolisme du MTX se divise en 3 voies dont l'importance respective dépend de la dose et du mode d'administration.

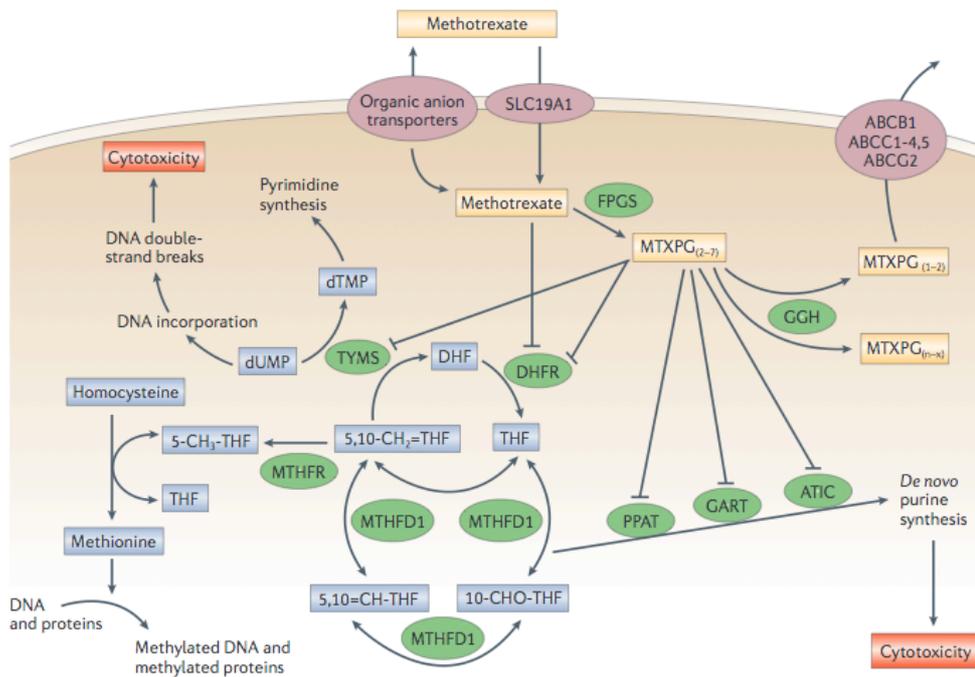
La première voie se déroule au niveau du tractus gastro-intestinal où le MTX est transformé, par des bactéries, en acide 2,4 diamino-N-méthyl-ptéroïque (ADAMP), qui est inactif. La seconde se situe au niveau hépatique, où le MTX est métabolisé en 7-hydroxyméthotrexate (7-OH MTX) faiblement inhibiteur de la DHFR qui n'a pas d'action cytotoxique.

Enfin la voie principale est celle des polyglutamates en intracellulaire (figure 2). La formation de ces polyglutamates est responsable de la rétention de l'antifolate dans la cellule. Une fois entré dans la cellule, le MTX s'associe, comme le font les folates, à des résidus de l'acide glutamique. Cette réaction se fait grâce à la folylpolyglutamyl synthétase, enzyme catalysant l'addition de glutamates sur le carboxyl du MTX [60]. La formation de ces complexes permet au MTX de s'accumuler dans la cellule, d'autant plus que le nombre de résidus de glutamate fixé au MTX est grand. Les dérivés polyglutamylés du MTX bloquent de manière plus importante les enzymes cibles: DHFR, TS [61,62]. La formation de polyglutamates dépend des concentrations présentes dans le liquide extracellulaire [63].

**Figure 1 : Structure biochimique de l'acide folique et du méthotrexate**



**Figure 2 Mécanisme d'action du méthotrexate**



Choek et al. Nature Reviews Cancer, 2006

Le cerveau et le tissu osseux sont des compartiments faiblement accessibles aux médicaments. Un bon nombre d'auteurs se sont intéressés au traitement des tumeurs dans ces tissus. A dose standard, la pénétration est faible. Utilisé à des concentrations très élevées, le MTX pénètre dans les cellules de ces tissus par diffusion passive et s'accumule dans les cellules.

Par le biais du métabolisme des polyglutamates, ses métabolites sont alors piégés dans le secteur intracellulaire avec un effet cytotoxique majeur.

## 8.2. Modèle de l'ostéosarcome

Le traitement standard de l'ostéosarcome comporte plusieurs étapes: une polychimiothérapie néo-adjuvante, un traitement chirurgical conservateur suivi d'une chimiothérapie adjuvante [64]. Avant l'utilisation des chimiothérapies 90% des patients atteints d'ostéosarcome non métastatique décédaient malgré une prise en charge chirurgicale précoce. L'utilisation des polychimiothérapies a permis l'amélioration de la survie des patients de 10% à 70%. L'amélioration du pronostic a été en partie possible grâce à l'utilisation du MTX à forte dose [65–67]. En effet son utilisation à haute dose ( $>1\text{g/m}^2$ ) a montré sa supériorité par rapport aux doses standards. *Bacci et al.* a rapporté dans une série rétrospective de 174 patients, une amélioration de la survie avec des doses de MTX supérieures à  $1,2\text{ g/m}^2$  de 44% à 58% [48]. En 1998, *Delepine et al.* ont montré, dans une analyse de 30 études portant sur 1909 patients traités pour des ostéosarcomes localisés avec des régimes de polychimiothérapie comportant du MTX à forte dose ( $>7,5\text{g/m}^2$ ), que le MTX était la seule drogue corrélée à une augmentation de la survie sans rechute [68]. L'importance de l'effet dose-intensité de régimes de polychimiothérapie a déjà été montré dans les cancers solides [69] et dans les hémopathies [70]. Une étude d'escalade de doses du MTX dans l'ostéosarcome a permis de constater de meilleurs taux de réponse histologique avec des doses supérieures à  $10\text{ g/m}^2$  ou une concentration sérique  $> 700\text{ }\mu\text{M/L}$  [71,72].

### 8.3. Intérêt du méthotexate forte dose dans les lymphomes non-hodgkiniens

#### 8.3.1. Activité in vitro

*Bernabei et al.* ont mis en évidence en 1991 l'activité cytotoxique in vitro du MTX sur une lignée cellulaire de lymphome lymphocytaire transformé en haut grade (BALM 3) [73]. Son activité était dépendante de la dose avec un arrêt complet de la croissance cellulaire pour des concentrations de 250  $\mu$ M (dose cytotoxique). Néanmoins, lorsque le MTX était mis en contact avec des lymphocytes normaux à cette dose cytotoxique, il ne diminuait que partiellement leur prolifération sans affecter leur viabilité. Il a été montré que le transport des folates serait différent dans une cellule néoplasique par rapport à une cellule normale, ceci pourrait expliquer la différence de sensibilité à ce médicament. En effet, les cellules tumorales accumulent du méthyltetrahydrofolate (métabolite du MTX) par le biais d'un transporteur spécifique membranaire qui ne distinguerait plus le métabolite naturel du non naturel, et induirait une accumulation de ces 2 stéréo-isomères dans les cellules tumorales les rendant plus sensibles [73–75].

#### 8.3.2. Modèle in vivo : Lymphome cérébral primitif

Une des indications du MTX à forte dose est le lymphome cérébral primitif (LCP). Historiquement cette entité représentait une forme de très mauvais pronostic, mais durant ces 10 dernières années, les progrès sur les stratégies thérapeutiques ont permis de l'améliorer significativement. Dans les années 90, *Blay et al.* ont pu montrer que le MTX à forte dose était le seul traitement corrélé à une amélioration de la survie de ces patients [76]. En effet cette forme extra-ganglionnaire de lymphome serait plus sensible au MTX utilisé à haute dose que des lymphomes de même histologie sur d'autres sites sans que les raisons en soient comprises [77]. Ce médicament représente actuellement un pilier dans la stratégie du traitement des lymphomes cérébraux.

Dans la littérature il n'existe que très peu d'éléments sur l'utilisation du MTX à forte dose dans le traitement de l'atteinte osseuse du lymphome. Une seule série pédiatrique a été publiée en 1979. Elle comprenait 21 patients avec un lymphome de haut grade et un envahissement osseux traités par du MTX forte dose. Le taux de réponse obtenu était de 100%, même chez des patients qui avaient reçu déjà plusieurs lignes de traitement [78].

### 8.3.3. Prévention des rechutes neuro-méningées

En dehors des récurrences osseuses, il n'existe pas de localisation spécifique en cas de rechute. Bien que cette observation soit controversée depuis l'adjonction du rituximab, les localisations osseuses ont été décrites comme facteur de risque de rechute neuroméningée [79–84]. Les atteintes axiales notamment vertébrales sont fréquemment associées à des extensions épidurales, elles apparaissent dans 7% à 23% des cas selon les séries [22,85]. Plusieurs études ont rapporté qu'une localisation épidurale était un facteur de mauvais pronostic et était associée à un risque important de rechute au niveau du système nerveux central (SNC) (d'environ 25 à 30%) [49,79,86]. En effet, *Schmidt et al* ont pu montrer dans une série de 28 LOP localisés qu'une atteinte épidurale était associée à une survie médiocre de 23% à 10 ans [85]. Pour les patients à haut risque de rechute au niveau du SNC (localisation à risque : testicule, mammaire, sinus, épidurite, os, moelle osseuse, > 1 site extra-ganglionnaire, score IPI élevé) plusieurs auteurs recommandent l'utilisation d'une prophylaxie neuroméningée [87–89]. Plusieurs modalités de prophylaxie existent (injection intrathécale ou intraveineuse de MTX et/ou d'aracytine) mais il n'existe pas de consensus sur la prévention la plus efficace. *Abramson et al.* a montré que l'utilisation du MTX intraveineuse à forte dose était associée à un faible risque de rechute neuroméningée chez des patients à haut risque [90]. Ceci a été confirmé récemment par *Ferreri et al.* [91].

### 8.4. Toxicité et prévention

La toxicité du MTX est essentiellement représentée par l'altération de la fonction rénale. Elle varie de 0,6 % à 4-5 % selon les séries [92–94]. Le type de néphrotoxicité varie selon les posologies utilisées. Les traitements à haute dose de méthotrexate engendrent la survenue de néphrotoxicité aiguë et réversible. Pour éviter la survenue d'évènements toxiques, en particulier rénaux, plusieurs mesures de prévention se sont développées. La rescue par acide folinique a permis de diminuer la toxicité du MTX. Il entre dans la cellule où il est converti en 5-méthyltétrahydrofolate (5-mTHF) qui est un inhibiteur compétitif du transport cellulaire du MTX. La délivrance et la posologie de l'acide folinique est adaptée au dosage plasmatique du MTX qui sont réalisés entre 24H et 36H après le début de la perfusion, toutes les 24H jusqu'à atteindre une concentration plasmatique inférieure à 0,005 mmol/L de plasma [95,96] (Annexe 4).

Il existe un antidote plus spécifique, la carboxypeptidase G2 (CPDG2 ou glucarpidase), qui convertit la fraction libre du MTX circulant en métabolite inactif: l'ADAMP. Il est indiqué uniquement en cas d'intoxication sévère. L'hyperhydratation et l'alcalinisation des urines permettent également de réduire la toxicité rénale en augmentant l'élimination du MTX et en maintenant un PH urinaire alcalin pour éviter les précipitations de cristaux dans les tubules rénaux. L'administration de MTX à forte dose requiert d'éviter les interactions médicamenteuses qui retardent l'excrétion rénale et hépatique du médicament et exposent les patients à un retard d'élimination comme l'acyclovir, les inhibiteurs de pompes à protons, l'allopurinol, certains antibiotiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les produits de contrastes iodés. Le MTX peut également s'accumuler dans les liquides d'ascites ou pleuraux, impliquant un relargage retardé vers le sang, il est donc recommandé de drainer les 3<sup>èmes</sup> secteurs pour limiter les retards d'élimination. De nombreux auteurs ont montré que la toxicité était corrélée à l'âge des patients, les sujets jeunes ayant un niveau de toxicité acceptable par rapport aux sujets plus âgés, notamment du fait de l'hypoalbuminémie plus fréquente chez les sujets âgés [97]. Lorsque la fonction rénale est altérée, l'élimination du médicament est réduite, le patient est alors exposé à des concentrations plasmatiques toxiques, induisant des toxicités aiguës : digestive, muqueuse, hépatique, médullaire [98], mais aussi neurologique. Cette dernière peut être subaigüe (accident ischémique transitoire, leucoencéphalopathie et encéphalopathie postérieure aigue réversible) [99,100] ou chronique avec des démences cortico-sous-corticales et des troubles cognitifs en particulier chez les patients traités conjointement avec de la radiothérapie. La dérégulation du métabolisme des folates dans le système nerveux central serait responsable de dommages neuronaux [101].

Dans notre étude nous nous sommes intéressés aux patients atteints de lymphome avec un envahissement osseux incluant les lymphomes osseux primitifs et les formes secondaires. Cette localisation représente une entité particulière pour laquelle le bénéfice du rituximab en adjonction à des régimes de chimiothérapies à base d'anthracyclines ne paraît pas complètement établi. L'os est un tissu faiblement accessible aux médicaments. Dans l'ostéosarcome nous avons vu que le MTX était la seule drogue corrélée à une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression, du fait de la possibilité de l'utiliser à forte dose pour obtenir une concentration suffisante et une meilleure pénétration dans le tissu osseux. Nous avons ainsi évalué l'intérêt que pouvait apporter l'adjonction du MTX forte dose dans le traitement des lymphomes avec un envahissement osseux.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Monnereau A., Danzon A., Delafosse P., Maynadié M, Troussard X. Institut nationale de veille sanitaire-Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2010. 2011;
2. Roodman GD. Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma and lymphoma. *Cancer* 1997;80:1557-63.
3. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-60.
4. Jawad MU, Schneiderbauer MM, Min ES, Cheung MC, Koniaris LG, Scully SP. Primary lymphoma of bone in adult patients. *Cancer* 2010;116:871-9.
5. Ramadan KM, Shenkier T, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM. A clinicopathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2007;18:129-35.
6. Takahashi H, Tomita N, Yokoyama M, Tsunoda S, Yano T, Murayama K, et al. Prognostic impact of extranodal involvement in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer* 2012;118:4166-72.
7. Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn PC, Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon, France: IARC; 2013.
8. Ferreri AJ, Reni M, Ceresoli GL, Villa E. Therapeutic management with adriamycin-containing chemotherapy and radiotherapy of monostotic and polyostotic primary non-Hodgkin's lymphoma of bone in adults. *Cancer Invest.* 1998;16:554-61.
9. Horsman JM, Thomas J, Hough R, Hancock BW. Primary bone lymphoma: a retrospective analysis. *Int. J. Oncol.* 2006;28:1571-5.
10. Christie DR, Barton MB, Bryant G, Cheuk R, Gebiski V, Hornsey J, et al. Osteolymphoma (primary bone lymphoma): an Australian review of 70 cases. Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group (AROLG). *Aust. N. Z. J. Med.* 1999;29:214-9.
11. Lee HY, Kim SJ, Kim K, Ko YH, Kim WS. Bone involvement in patients with stage IV diffuse large B-cell lymphoma: does it have a prognostic value? *Leuk. Lymphoma* 2012;53:173-5.
12. Pettit CK, Zukerberg LR, Gray MH, Ferry JA, Rosenberg AE, Harmon DC, et al. Primary lymphoma of bone. A B-cell neoplasm with a high frequency of multilobated cells. *Am. J. Surg. Pathol.* 1990;14:329-34.
13. Ostrowski ML, Unni KK, Banks PM, Shives TC, Evans RG, O'Connell MJ, et al. Malignant lymphoma of bone. *Cancer* 1986;58:2646-55.

14. Fletcher CDM. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology* 2006;48:3-12.
15. Maruyama D, Watanabe T, Beppu Y, Kobayashi Y, Kim S-W, Tanimoto K, et al. Primary bone lymphoma: a new and detailed characterization of 28 patients in a single-institution study. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2007;37:216-23.
16. Mulligan ME, McRae GA, Murphey MD. Imaging features of primary lymphoma of bone. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1999;173:1691-7.
17. Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, von Schulthess GK. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur. J. Nucl. Med.* 1998;25:721-8.
18. Park YH, Kim S, Choi S-J, Ryoo B-Y, Yang SH, Cheon GJ, et al. Clinical impact of whole-body FDG-PET for evaluation of response and therapeutic decision-making of primary lymphoma of bone. *Ann. Oncol.* 2005;16:1401-2.
19. Park YH, Choi S-J, Ryoo B-Y, Kim HT. PET imaging with F-18 fluorodeoxyglucose for primary lymphoma of bone. *Clin. Nucl. Med.* 2005;30:131-4.
20. Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 1999;40:1407-13.
21. Mikhaeel NG. Primary bone lymphoma. *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. G. B.* 2012;24:366-70.
22. Schaefer NG, Strobel K, Taverna C, Hany TF. Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2007;34:60-7.
23. Dahlin DC. Osteosarcoma of bone and a consideration of prognostic variables. *Cancer Treat. Rep.* 1978;62:189-92.
24. Falini B, Binazzi R, Pileri S, Mori A, Bertoni F, Canino S, et al. Large cell lymphoma of bone. A report of three cases of B-cell origin. *Histopathology* 1988;12:177-90.
25. Kluin PM, Slootweg PJ, Schuurman HJ, Go DM, Rademakers LH, van der Putte SC, et al. Primary B-cell malignant lymphoma of the maxilla with a sarcomatous pattern and multilobated nuclei. *Cancer* 1984;54:1598-605.
26. Heyning FH, Hogendoorn PC, Kramer MH, Hermans J, Kluin-Nelemans JC, Noordijk EM, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone: a clinicopathological investigation of 60 cases. *Leukemia* 1999;13:2094-8.
27. Heyning FH, Hogendoorn PCW, Kramer MHH, Holland CTQ, Dreef E, Jansen PM. Primary lymphoma of bone: extranodal lymphoma with favourable survival independent of germinal centre, post-germinal centre or indeterminate phenotype. *J. Clin. Pathol.* 2009;62:820-4.

28. Brousse C, Baumelou E, Morel P. Primary lymphoma of bone: a prospective study of 28 cases. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* 2000;67:446-51.
29. Fairbanks RK, Bonner JA, Inwards CY, Strickler JG, Habermann TM, Unni KK, et al. Treatment of stage IE primary lymphoma of bone. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994;28:363-72.
30. Edeiken-Monroe B, Edeiken J, Kim EE. Radiologic concepts of lymphoma of bone. *Radiol. Clin. North Am.* 1990;28:841-64.
31. De Leval L, Braaten KM, Ancukiewicz M, Kiggundu E, Delaney T, Mankin HJ, et al. Diffuse large B-cell lymphoma of bone: an analysis of differentiation-associated antigens with clinical correlation. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003;27:1269-77.
32. Dubey P, Ha CS, Besa PC, Fuller L, Cabanillas F, Murray J, et al. Localized primary malignant lymphoma of bone. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997;37:1087-93.
33. Fidias P, Spiro I, Sobczak ML, Nielsen GP, Ruffolo EF, Mankin H, et al. Long-term results of combined modality therapy in primary bone lymphomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;45:1213-8.
34. Beal K, Allen L, Yahalom J. Primary bone lymphoma: treatment results and prognostic factors with long-term follow-up of 82 patients. *Cancer* 2006;106:2652-6.
35. Alencar A, Pitcher D, Byrne G, Lossos IS. Primary bone lymphoma--the University of Miami experience. *Leuk. Lymphoma* 2010;51:39-49.
36. Wu H, Zhang L, Shao H, Sokol L, Sotomayor E, Letson D, et al. Prognostic significance of soft tissue extension, international prognostic index, and multifocality in primary bone lymphoma: a single institutional experience. *Br. J. Haematol.* 2014;166:60-8.
37. Achemlal L, Mikdame M, Nouijai A, Bezza A, El Maghraoui A. Dramatical improvement of chemoresistant bone lymphoma with rituximab. *Clin. Rheumatol.* 2006;25:394-5.
38. Messina C, Ferreri AJM, Govi S, Bruno-Ventre M, Gracia Medina EA, Porter D, et al. Clinical features, management and prognosis of multifocal primary bone lymphoma: a retrospective study of the international extranodal lymphoma study group (the IELSG 14 study). *Br. J. Haematol.* 2014;164:834-40.
39. Clayton F, Butler JJ, Ayala AG, Ro JY, Zornoza J. Non-Hodgkin's lymphoma in bone. Pathologic and radiologic features with clinical correlates. *Cancer* 1987;60:2494-501.
40. Ivins JC, Dahlin DC. MALIGNANT LYMPHOMA (RETICULUM CELL SARCOMA) OF BONE. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 1963;38:375-85.
41. Boston HC Jr, Dahlin DC, Ivins JC, Cupps RE. Malignant lymphoma (so-called reticulum cell sarcoma) of bone. *Cancer* 1974;34:1131-7.

42. Baar J, Burkes RL, Bell R, Blackstein ME, Fernandes B, Langer F. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. A clinicopathologic study. *Cancer* 1994;73:1194-9.
43. Dosoretz DE, Murphy GF, Raymond AK, Doppke KP, Schiller AL, Wang CC, et al. Radiation therapy for primary lymphoma of bone. *Cancer* 1983;51:44-6.
44. Mendenhall NP, Jones JJ, Kramer BS, Hudson TM, Carter RL, Enneking WF, et al. The management of primary lymphoma of bone. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 1987;9:137-45.
45. Stokes SH, Walz BJ. Pathologic fracture after radiation therapy for primary non-Hodgkin's malignant lymphoma of bone. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983;9:1153-9.
46. Barbieri E, Cammelli S, Mauro F, Perini F, Cazzola A, Neri S, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the bone: treatment and analysis of prognostic factors for Stage I and Stage II. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004;59:760-4.
47. Zinzani PL, Carrillo G, Ascani S, Barbieri E, Tani M, Paulli M, et al. Primary bone lymphoma: experience with 52 patients. *Haematologica* 2003;88:280-5.
48. Bacci G, Gherlinzoni F, Picci P, Van Horn JR, Jaffe N, Guerra A, et al. Adriamycin-methotrexate high dose versus adriamycin-methotrexate moderate dose as adjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities: a randomized study. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1986;22:1337-45.
49. Rathmell AJ, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Clark RM. Localised lymphoma of bone: prognostic factors and treatment recommendations. The Princess Margaret Hospital Lymphoma Group. *Br. J. Cancer* 1992;66:603-6.
50. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2002;346:235-42.
51. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7:379-91.
52. Feugier P, Hoof AV, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:4117-26.
53. Pellegrini C, Gandolfi L, Quirini F, Ruggieri P, Stefoni V, Derenzini E, et al. Primary bone lymphoma: evaluation of chemoimmunotherapy as front-line treatment in 21 patients. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11:321-5.

54. Held G, Zeynalova S, Murawski N, Ziepert M, Kempf B, Viardot A, et al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2013;31:4115-22.
55. Djerassi I, Rominger CJ, Kim JS, Turchi J, Suvansri U, Hughes D. Phase I study of high doses of methotrexate with citrovorum factor in patients with lung cancer. *Cancer* 1972;30:22-30.
56. Schornagel JH, McVie JG. The clinical pharmacology of methotrexate. *Cancer Treat. Rev.* 1983;10:53-75.
57. Comaish S, Juhlin L. Site of action of methotrexate in psoriasis. *Arch. Dermatol.* 1969;100:99-105.
58. Da Costa M, Iqbal MP. The transport and accumulation of methotrexate in human erythrocytes. *Cancer* 1981;48:2427-32.
59. McGuire JJ, Bertino JR. Enzymatic synthesis and function of folylpolyglutamates. *Mol. Cell. Biochem.* 1981;38 Spec No:19-48.
60. Baugh CM, Krumdieck CL, Baker HJ, Butterworth CE. Studies on the absorption and metabolism of folic acid. I. Folate absorption in the dog after exposure of isolated intestinal segments to synthetic pteroylpolyglutamates of various chain lengths. *J. Clin. Invest.* 1971;50:2009-21.
61. Jolivet J, Schilsky RL, Bailey BD, Chabner BA. The synthesis and retention of methotrexate polyglutamates in cultured human breast cancer cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1982;397:184-92.
62. Allegra CJ, Chabner BA, Drake JC, Lutz R, Rodbard D, Jolivet J. Enhanced inhibition of thymidylate synthase by methotrexate polyglutamates. *J. Biol. Chem.* 1985;260:9720-6.
63. Benda P, Lightbody J, Sato G, Levine L, Sweet W. Differentiated rat glial cell strain in tissue culture. *Science* 1968;161:370-1.
64. Redondo A, Cruz J, Lopez-Pousa A, Barón F, SEOM. SEOM clinical guidelines for the treatment of osteosarcoma in adults-2013. *Clin. Transl. Oncol. Off. Publ. Fed. Span. Oncol. Soc. Natl. Cancer Inst. Mex.* 2013;15:1037-43.
65. Jaffe N. Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteogenic sarcoma. *Cancer* 1972;30:1627-31.
66. Jaffe N, Frei E, Traggis D, Watts H. Weekly high-dose methotrexate-citrovorum factor in osteogenic sarcoma: pre-surgical treatment of primary tumor and of overt pulmonary metastases. *Cancer* 1977;39:45-50.
67. Rosen G, Marcove RC, Caparros B, Nirenberg A, Kosloff C, Huvos AG. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979;43:2163-77.

68. Delepine N, Delepine G, Bacci G, Rosen G, Desbois JC. Influence of methotrexate dose intensity on outcome of patients with high grade osteogenic osteosarcoma. Analysis of the literature. *Cancer* 1996;78:2127-35.
69. Hryniuk WM. The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy. *Important Adv. Oncol.* 1988;121-41.
70. Van Rijswijk RE, Haanen C, Dekker AW, de Meijer AJ, Verbeek J. Dose intensity of MOPP chemotherapy and survival in Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1989;7:1776-82.
71. Delepine N, Delepine G, Cornille H, Brion F, Arnaud P, Desbois JC. Dose escalation with pharmacokinetics monitoring in methotrexate chemotherapy of osteosarcoma. *Anticancer Res.* 1995;15:489-94.
72. Bacci G, Ferrari S, Delepine N, Bertoni F, Picci P, Mercuri M, et al. Predictive factors of histologic response to primary chemotherapy in osteosarcoma of the extremity: study of 272 patients preoperatively treated with high-dose methotrexate, doxorubicin, and cisplatin. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1998;16:658-63.
73. Bernabei PA, Bensinger WI. Effect of (dl)-5-methyltetrahydrofolate on lymphoid leukemia cell lines. *Leuk. Res.* 1991;15:645-9.
74. Chello PL, Sirotnak FM, Dorick DM, Donsbach RC. Therapeutic relevance of differences in the structural specificity of the transport systems for folate analogs in L1210 tumor cells and in isolated murine intestinal epithelial cells. *Cancer Res.* 1977;37:4297-303.
75. White JC, Bailey BD, Goldman ID. Lack of stereospecificity at carbon 6 of methyltetrahydrofolate transport in Ehrlich ascites tumor cells. Carrier-mediated transport of both stereoisomers. *J. Biol. Chem.* 1978;253:242-5.
76. Blay JY, Conroy T, Chevreau C, Thyss A, Quesnel N, Eghbali H, et al. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1998;16:864-71.
77. Rubenstein JL, Gupta NK, Mannis GN, Lamarre AK, Treseler P. How I treat CNS lymphomas. *Blood* 2013;122:2318-30.
78. Djerassi I, Kim JS. Methotrexate and citrovorum factor rescue in the management of childhood lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma (non-Hodgkin's lymphomas): paroloned unmaintained remissions. *Cancer* 1976;38:1043-51.
79. Besien K van, Ha CS, Murphy S, McLaughlin P, Rodriguez A, Amin K, et al. Risk Factors, Treatment, and Outcome of Central Nervous System Recurrence in Adults With Intermediate-Grade and Immunoblastic Lymphoma. *Blood* 1998;91:1178-84.
80. Liang R, Chiu E, Loke SL. Secondary central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the risk factors. *Hematol. Oncol.* 1990;8:141-5.

81. Feugier P, Virion JM, Tilly H, Haioun C, Marit G, Macro M, et al. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2004;15:129-33.
82. Tomita N, Yokoyama M, Yamamoto W, Watanabe R, Shimazu Y, Masaki Y, et al. Central nervous system event in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci.* 2012;103:245-51.
83. Villa D, Connors JM, Shenkier TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2010;21:1046-52.
84. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2009;113:3896-902.
85. Schmidt-Tanguy A, Houot R, Lissandre S, Abgrall JF, Casassus P, Rodon P, et al. Results of a Prospective Study of High-Dose or Conventional Anthracycline-Cyclophosphamide Regimen Plus Radiotherapy for Localized Adult Non-Hodgkin's Primary Bone Lymphoma. *Adv. Hematol.* 2014;2014:512508.
86. Salvati M, Cervoni L, Artico M, Raco A, Ciappetta P, Delfini R. Primary spinal epidural non-Hodgkin's lymphomas: a clinical study. *Surg. Neurol.* 1996;46:339-43; discussion 343-4.
87. Haioun C, Besson C, Lepage E, Thieblemont C, Simon D, Rose C, et al. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2000;11:685-90.
88. Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Lote K, Holte H. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2002;13:1099-107.
89. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Byrd JC, Czuczman MS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN* 2010;8:288-334.
90. Abramson JS, Hochberg EP. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2010;
91. Ferreri AJM, Bruno-Ventre M, Donadoni G, Ponzoni M, Citterio G, Foppoli M, et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Br. J. Haematol.* 2014;

92. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, Bielack S, Pratt CB, Ferrari S, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2004;100:2222-32.
93. Jahnke K, Korfel A, Martus P, Weller M, Herrlinger U, Schmittel A, et al. High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2005;16:445-9.
94. Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O, Soubeyran P, Bogdhan U, Hildebrand J, et al. Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003;21:2726-31.
95. McLeod HL, Evans WE. Pediatric pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Pediatr. Rev. Am. Acad. Pediatr.* 1992;13:413-21.
96. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity. *The Oncologist* 2006;11:694-703.
97. Saeter G, Alvegård TA, Elomaa I, Stenwig AE, Holmström T, Solheim OP. Treatment of osteosarcoma of the extremities with the T-10 protocol, with emphasis on the effects of preoperative chemotherapy with single-agent high-dose methotrexate: a Scandinavian Sarcoma Group study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1991;9:1766-75.
98. Frei E, Blum RH, Pitman SW, Kirkwood JM, Henderson IC, Skarin AT, et al. High dose methotrexate with leucovorin rescue. Rationale and spectrum of antitumor activity. *Am. J. Med.* 1980;68:370-6.
99. Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui C-H, Daw NC. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2008;19:178-84.
100. Aradillas E, Arora R, Gasperino J. Methotrexate-induced posterior reversible encephalopathy syndrome. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2011;36:529-36.
101. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2014;32:949-59.
102. Jones D, Kraus MD, Dorfman DM. Lymphoma presenting as a solitary bone lesion. *Am. J. Clin. Pathol.* 1999;111:171-8.
103. Hsieh P-P, Tseng H-H, Chang S-T, Fu T-Y, Lu C-L, Chuang S-S. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone: a rare disorder with high frequency of T-cell phenotype in southern Taiwan. *Leuk. Lymphoma* 2006;47:65-70.

104. Bacci G, Jaffe N, Emiliani E, Van Horn J, Manfrini M, Picci P, et al. Therapy for primary non-Hodgkin's lymphoma of bone and a comparison of results with Ewing's sarcoma. Ten years' experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *Cancer* 1986;57:1468-72.
105. Swerdlow SH, Campo E, Harris N. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008.
106. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N. Engl. J. Med.* 1993;329:987-94.
107. Cheson BD. New response criteria for lymphomas in clinical trials. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2008;19 Suppl 4:iv35-8.
108. Jang G, Yoon DH, Kim S, Lee DH, Lee S-W, Huh J, et al. Addition of rituximab to the CHOP regimen has no benefit in patients with primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma. *Korean J. Hematol.* 2011;46:103-10.
109. Olszewski AJ, Winer ES, Castillo JJ. Improved survival with rituximab-based chemoimmunotherapy in older patients with extranodal diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk. Res.* 2014;38:866-73.
110. Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, Crump M, Stewart D, Forsyth P, et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003;21:4151-6.
111. DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, Kher U. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1992;10:635-43.
112. Siegal T, Goldschmidt N. CNS prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma: if, when, how and for whom? *Blood Rev.* 2012;26:97-106.
113. Kitsoulis P, Vlychou M, Papoudou-Bai A, Karatzias G, Charchanti A, Agnantis NJ, et al. Primary lymphomas of bone. *Anticancer Res.* 2006;26:325-37.
114. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:579-86.

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1** : Structure biochimique de l'acide folique et du méthotrexate

**Figure 2** : Mécanisme d'action du méthotrexate

# TABLE DES MATIERES

<b>PLAN</b> .....	p 10
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	p 12
<b>PRESENTATION DU SUJET</b> .....	p 13
1. INTRODUCTION.....	p 14
2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES LYMPHOMES .....	p 15
3. CARACTERISTIQUES RADIOLOGIQUES.....	p 15
4. CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES, MORPHOLOGIQUES ET IMMUNOHISTOCHIMIQUES.....	p 16
5. IMMUNOPHENOTYPE ET PROFIL D'EXPRESSION GENIQUE.....	p 17
6. FACTEURS PRONOSTIQUES.....	p 17
6.1. Age.....	p 17
6.2. Stade et localisation osseuse.....	p 18
6.3. Caractéristiques histologiques.....	p 19
7. TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE.....	p 19
7.1. La chirurgie.....	p 19
7.2. La radiothérapie.....	p 19
7.3. L'avènement de la chimiothérapie.....	p 20
7.4. Le rituximab.....	p 21
8. METHOTREXATE.....	p 22
8.1. Pharmacologie du méthotrexate.....	p 22
8.1.1. Mécanisme d'action.....	p 22
8.1.2. Pharmacocinétique.....	p 22
8.1.3. Métabolisme.....	p 23
8.2. Modèle de l'ostéosarcome.....	p 25
8.3. Intérêt du méthotrexate forte dose dans les lymphomes non-hodgkiniens..	p 26
8.3.1. Activité in vitro.....	p 26
8.3.2. Modèle in vivo : Lymphome cérébral primitif.....	p 27
8.3.3. Prévention des rechutes neuro-méningées.....	p 27
8.4. Toxicités et prévention.....	p 27

<b>ARTICLE</b> .....	p 30
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	p 51
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	p 60
<b>LISTES DES TABLEAUX</b> .....	p 61
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	p 62
<b>ANNEXES</b> .....	p 64
<u>Annexe 1</u> : Synthèse des résultats de survie globale et survie sans progression (exprimé en pourcentage) dans les études publiées depuis 1974 sur les lymphomes osseux	
<u>Annexe 2</u> : Coupes histologiques d'un LOP B diffus à grandes cellules, coloration au Hémalum-Erythrosine-Safran (HES) et immunomarquage anti-CD 20.	
<u>Annexe 3</u> : Protocoles de chimiothérapies	
<u>Annexe 4</u> : Détermination des doses d'acide folinique à administrer en fonction des concentrations plasmatiques de méthotrexate	
<u>Annexe 5</u> : Définition de la réponse aux traitements (table 2) et critères d'efficacité	

## **ANNEXES**